

Aus der Forschungsgruppe Geriatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse des Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern, Diabetes mellitus Typ II, gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas anhand eines Probandenkollektivs von BASE-II (Berliner Altersstudie-II)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Schwarzpaul

aus Hemer

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	5
1 Einleitung	9
1.1 Berliner Altersstudie-II (BASE-II).....	9
1.2 Epidemiologie Vorhofflimmern	11
1.3 Definition Vorhofflimmern	12
1.4 Klassifikation des Vorhofflimmerns	13
1.5 Klinische Relevanz der Detektion von Vorhofflimmer.....	14
1.6 Prävention und Therapie des Vorhofflimmerns	16
1.7 Diabetes mellitus Typ II, gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz	17
1.7.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ II (D.m.-II).....	17
1.7.2 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus Typ II	17
1.7.3 Gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz	18
1.7.4 Prävention	19
1.8 Zusammenhang VHF, Diabetes mellitus Typ II, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas.....	19
1.8.1 Risikofaktoren des Vorhofflimmerns	19
1.9 Ziele der Arbeit.....	21
2 Patienten und Methoden.....	23
2.1 Datenquelle.....	23
2.2 Untersuchung der Probanden	24
2.3 Untersuchte Probandencharakteristika	25
2.3.1 Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) und Klassifikation	25
2.3.2 Klassifikation des Blutdrucks	26
2.4 EKG Untersuchung	27
2.5 Blutuntersuchung.....	30
2.5.1 Analyse der Blutproben	31
2.6 Oraler-Glukosetoleranztest.....	32
2.7 Beurteilung der laborchemischen Untersuchung.....	32
2.7.1 Referenzwerte der Blutglukosewerte.....	32

2.7.2 Insulinwerte	32
2.7.2.1 HOMA-Index.....	33
2.8 Einteilung der Probanden	33
2.9 Statistik	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Probandenkollektiv aus BASE-II	37
3.1.1 Altersverteilung im untersuchten Probandenkollektiv Jung und Alt.....	37
3.2 Prävalenz VHF im untersuchten Probandenkollektiv	40
3.2.1 Prävalenz VHF im Probandenkollektiv „Alt“ geschlechtsbezogen.....	40
3.3 Matchingmerkmale der Gruppe mit Vorhofflimmern und dem gematchten Partner	42
3.4 Verteilung der Matchingvariablen im Probandenkollektiv „Alt“ mit VHF, der gemachten Kontrollgruppe und der Gruppe ohne VHF	44
3.4.1 Altersverteilung	44
3.4.2 Verteilung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Blutdruckklassen	45
3.4.3 Verteilung der Matchingvariablen Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Herzklappendefekt	47
3.5 Probandenkollektiv der Diabetesgruppe.....	48
3.5.1 Prävalenz Diabetes mellitus Typ II im Probandenkollektiv der Diabetesgruppe.....	48
3.5.1.1 Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ II in den Untergruppen der Diabetesgruppe	49
3.5.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und Diabetes mellitus Typ II.....	50
3.6 Probandenkollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe.....	51
3.6.1 Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz im Kollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe	51
3.6.1.1. Häufigkeit der gestörten Glukosetoleranz in den Untergruppen der gestörten Glukosetoleranzgruppe	51
3.6.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und gestörter Glukosetoleranz.....	53
3.7 Probandenkollektiv der Insulinresistenzgruppe	53

3.7.1 Prävalenz der Insulinresistenz im Kollektiv der Insulinresistenzgruppe.....	53
3.7.1.1 Häufigkeit der Insulinresistenz in den Untergruppen der Insulinresistenzgruppe	54
3.7.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und Insulinresistenz.....	55
3.8 Probandenkollektiv der Adipositasgruppe	56
3.8.1 Verteilung des BMI	56
3.8.1.1 Häufigkeit Adipositas in den vier Untergruppen der Adipositasgruppe	59
3.8.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und Adipositas.....	60
3.9 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	61
4 Diskussion	62
4.1 Prävalenz des Vorhofflimmerns	62
4.2 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ II, BMI, Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz	63
4.2.1 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Diabetes mellitus-II	63
4.2.2 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Adipositas	65
4.2.3 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Insulinresistenz	67
4.2.4 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und gestörter Glukosetoleranz	68
4.3 Limitationen	70
5 Zusammenfassung.....	72
6 Literaturverzeichnis.....	75
7 Abkürzungsverzeichnis.....	83
8 Abbildungsverzeichnis.....	85
9 Tabellenverzeichnis.....	86
10 Eidesstattliche Versicherung.....	88
11 Lebenslauf.....	89
12 Danksagung.....	90

Analyse des Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern, Diabetes mellitus Typ II, gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas anhand eines Probandenkollektivs von BASE-II (Berliner Altersstudie-II)

Schwarzpaul, Andrea

Einleitung: Durch den demographischen Wandel wird es in den kommenden Jahren zu einem Anstieg der Prävalenz altersassoziierter Erkrankungen wie Vorhofflimmern kommen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht sich die Morbidität und Mortalität. Die Versorgungskosten steigen und belasten das Gesundheitssystem. Daher ist das Interesse groß, modifizierbare Risikofaktoren zu finden, die frühzeitig Hinweise auf Vorhofflimmern geben können. In dieser Arbeit wurde innerhalb einer deutschen, populationsbasierten Studie untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen VHF, Diabetes mellitus Typ II (D.m.-II), Adipositas und prädiabetischen Stoffwechsellagen besteht.

Methodik: Innerhalb von BASE-II (Berliner Altersstudie-II) wurden für diese Arbeit 728 Probanden (Alter 23-82 Jahre) aus der Berliner Bevölkerung untersucht. 188 im Alter von 23-34 Jahren und 540 im Alter von 60-82 Jahren. VHF wurde durch die Aufzeichnung eines Ruhe-EKG und 2-h-EKG detektiert oder durch die Anamnese ermittelt. Die Diagnose D.m.-II, gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz wurde durch die laborchemische Blutuntersuchung, nach Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests gestellt und Adipositas anhand des BMI bestimmt. Zur Analyse der Fragestellung wurde ein Fall-Kontroll-Vergleich durchgeführt. Dafür wurde ein Matched Pairs Design gewählt, d.h. jedem Probanden mit VHF wurde aus dem Pool der Probanden ohne VHF ein Partner mit gleichen Matchingmerkmalen zugeordnet. Danach wurden die Probanden in eine Diabetes-, gestörte Glukosetoleranz-, Insulinresistenz- und Adipositasgruppe eingeteilt. Die Auswertung erfolgte anhand von Kontingenztafeln und dem McNemar-Test.

Ergebnisse: Das mittlere Alter des untersuchten Probandenkollektivs „Alt“ lag bei $68,3 \pm 3,9$ Jahren. Der Anteil der Männer betrug 36,5%. Die VHF Prävalenz lag bei 3,1%. Bei 14 Probanden wurde gleichzeitig im Ruhe- und Langzeit-EKG VHF neu detektiert und 3-mal erfolgte die Diagnose über die Anamnese. In der Altersgruppe „Jung“ 20-35 Jahre lag kein VHF vor.

Die Prävalenz lag bei den „Alten“ Probanden für D.m.-II bei 8,9%, für die gestörte Glukosetoleranz bei 13,8% und für die Insulinresistenz bei 21,7%. Der mittlere BMI lag bei den

Probanden mit VHF bei $29,4 \pm 4,17 \text{ kg/m}^2$ und bei den Probanden ohne VHF bei $26,8 \pm 4,25 \text{ kg/m}^2$. 29,4% der Probanden mit VHF waren adipös. Die Auswertung der Fragestellungen ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen VHF und D.m.-II, gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas besteht.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse geben lediglich einen Hinweis, dass D.m.-II, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas im Kollektiv von BASE-II einen Prädiktor für VHF darstellen können. Dieser Zusammenhang muss im longitudinalen Verlauf von BASE-II weiter analysiert werden, um das Ergebnis zu kontrollieren und auf eine Population übertragen zu können. Wenn ein Zusammenhang dieser Faktoren zum VHF bestünde, dann sollten diese Fakten in Zukunft dazu dienen, Risikopatienten für VHF und seine Folgeerkrankung (v.a. den Apoplex) frühzeitig zu detektieren, um damit Präventions- und Therapiemaßnahmen frühzeitig vor Eintreten von Folgeerkrankungen einleiten zu können.

Analysis of the correlation between atrial fibrillation, diabetes mellitus type II, impaired glucose tolerance, insulin resistance and obesity within a collective of participants of BASE-II (Berlin Aging Study-II)

Schwarzpaul. Andrea

Introduction: In the future, the demographic change will lead to an increase of the prevalence of age-dependent diseases such as atrial fibrillation. Patients with atrial fibrillation show higher rates of morbidity and mortality. Costs for medical care rise and burden the Health Care System. Hence, there is a great interest to detect modifiable risk factors that can hint to atrial fibrillation at an early stage. In the present study, as part of a German, population-based survey, it was examined whether a correlation between atrial fibrillation, diabetes mellitus type II, obesity and prediabetic metabolic stages could be proven.

Method: Within BASE-II (Berlin Aging Study-II) 728 participants (age 23-82) from the Berlin population were examined, 188 of them within the range of 23-34 years of age and 540 within 60-82 years of age. Atrial fibrillation was either identified by resting ECG and 2h-ECG or determined by anamnesis. The diagnosis for diabetes mellitus type II, impaired glucose tolerance and insulin resistance was ascertained by a laboratory blood test after carrying out an oral glucose tolerance test. Obesity was detected by the BMI. To analyze the present examination, a case-control study was performed. A matched pairs-design was chosen, in which each participant with atrial fibrillation was matched with someone from the pool of participants that showed equal matching-characteristics but no atrial fibrillation. Afterwards the participants were divided into 4 groups: those with diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance or obesity. The evaluation was conducted on basis of contingency tables and the Mc Nemar test.

Results: The mean age of the collective of examined participants in the older age group was 68.3 ± 3.9 years, 36.5% of them being males. The prevalence of atrial fibrillation came to 3.1%. At 14 participants atrial fibrillation could initially be detected by resting ECG and longtime ECG and for 3 participants, the diagnosis was obtained from anamnesis. Within the younger age group (20-35 years of age) no atrial fibrillation was detected.

The older participants showed a prevalence rate for diabetes mellitus type II of 8.9%, for impaired glucose tolerance of 13.8% and for insulin resistance of 21.7%. The mean BMI was 29.4 ± 4.17 kg/m² for participants with atrial fibrillation and 26.8 ± 4.25 kg/m² for participants with no atrial fibrillation. 29.4% of the participants were considered as obese. The evaluation of

the present examination showed the existence of a significant correlation between atrial fibrillation, diabetes mellitus type II, impaired glucose tolerance, insulin resistance and obesity.

Conclusion: The results merely suggest that diabetes mellitus type II, impaired glucose tolerance, insulin resistance and obesity within the collective of BASE-II represent a predictor for atrial fibrillation. This correlation has to be examined furthermore in the longitudinal course of BASE-II, to verify and control the presently achieved results and to be able to project it to a greater population. If a correlation between these factors and atrial fibrillation does exist, this should serve as an indicator to detect high-risk patients for atrial fibrillation and its secondary disease (mainly stroke) at an early stage, so that prevention and therapeutic measures can be introduced before the event of a secondary disease.

1 Einleitung

1.1 Berliner Altersstudie-II (BASE-II)

Altern ist kein homogener Prozess, sondern unterliegt einer großen Variabilität. Dies zeigt sich sowohl in dessen Verlauf (Beginn, Schnelligkeit, Richtung) einzelner Funktionsbereiche, als auch hinsichtlich der Differenzierung zwischen Personen und Subgruppen von Personen. Mit dem Alter steigt das Ausmaß der interindividuellen Variabilität. Diese wird darüber hinaus noch dadurch vergrößert, dass es im Lauf des Lebens zu einer Zunahme von Erkrankungen kommt, deren Art, Intensität und Verlauf individuell ausgeprägt sein können. Von Interesse ist es, Bedingungen des differentiellen Alterns aufzuklären, Risiko- und protektive Faktoren zu finden und krankheitsprädiktive und prognostische Werte zu bestimmen.

In den Jahren 1990 bis 1993 wurde die multidisziplinäre Berliner Altersstudie (BASE) mit bis zu 8 Follow-Ups der Überlebenden bis Ende 2008 durchgeführt. Untersucht wurden 516 Personen im Alter von 70 bis über 100 Jahren des ehemaligen Westberlins.

Die Berliner Altersstudie-II ist derzeit eine multidisziplinäre Querschnittsstudie mit dem Ziel, in eine Longitudinalstudie überführt zu werden. BASE-II wird durch den Verbund der Forschungsgruppen 1) Innere Medizin und Geriatrie (Forschungsgruppe Geriatrie der Charité); 2) Molekulargenetik (Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin); 3) Psychologie (Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin); 4) Surveymethodik und Sozialwissenschaften (Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung, Berlin) durchgeführt.

Ziel der Studie ist zunächst eine Bestandsaufnahme des Gesundheitsstatus bei einer Stichprobe der Berliner Bevölkerung von 600 Personen im Alter von 20-35 Jahren sowie 1600 Personen im Alter von 60-80 Jahren, mit einer Gleichverteilung der Geschlechter in beiden Altersgruppen. Dadurch, dass jeder BASE-II-Teilnehmer auch gleichzeitig Sozio-ökonomische Panel (SOEP) – Teilnehmer ist, ist es möglich die Repräsentierbarkeit von BASE-II mit den SOEP Daten zu berechnen. Somit kann dann ein Teil der Ergebnisse von BASE-II auf die bundesdeutsche Bevölkerung bezogen werden. Es kann der Gesundheitszustand der beiden Altersgruppen beschrieben und Unterschiede zwischen und innerhalb der Gruppen festgestellt werden. Dabei liegt der Schwerpunkt der Erhebungen auf gesundheitlich-körperlichen, genetischen, immunologischen, psychologischen und sozio-ökonomischen Merkmalen der Probanden mit dem Ziel, die vielfältigen Ursachen von Gesundheit und Krankheit im Alter auf individueller Ebene zu identifizieren, ihre Wechselwirkungen zu erfassen und ihre Veränderbarkeit zu

ergründen. Durch den multidisziplinären Forschungsansatz erlauben die Ergebnisinterpretationen Rückschlüsse von der Makroebene (Phänotyp) zur Mikroebene (genetisch und molekular) und vice versa.

Besonderes Augenmerk wird auf die Entstehung sehr häufiger Erkrankungen gelegt, die eine hohe persönliche und gesellschaftliche Krankheitsbelastung darstellen. Dazu gehören u.a. Herz-, Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Stoffwechselkrankheiten (Typ 2 Diabetes, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, metabolisches Syndrom), Hör- und Sehstörungen, Depression, neurodegenerative Erkrankungen (Demenz und Morbus Parkinson) sowie altersassoziierte Syndrome, z.B. die Sarkopenie, die mit reduzierter Mobilität und Stürzen assoziiert ist.

Weitere Ziele in der angestrebten Längsschnittbeobachtung sind die Identifizierung von Biomarkern, die manifesten Erkrankungen vorausgehen und eine frühzeitige therapeutische Intervention oder Prävention ermöglichen. Außerdem ist die Ermittlung von Prädiktoren anzustreben, die frühzeitig Hinweise auf Erkrankungen, deren Entstehung, Verlauf und die Genesung eines Betroffenen geben können.

Ein weiteres Ziel besteht im Vergleich der Untersuchungsgruppen aus der abgeschlossenen Berliner Altersstudie und den hier untersuchten Probanden aus BASE-II. Es kann der Gesundheitsstatus der damals „Alten“ mit den heute „Alten“ verglichen und Veränderungen über die vergangenen 20 Jahre festgestellt werden [1].

1.2 Epidemiologie Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende kardiale Arrhythmie. In der Gesamtbevölkerung liegt die Prävalenz bei 1-2% und in der Europäischen Union leiden ca. 6 Millionen Menschen an paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern [2,3]. Vorhofflimmern kann symptomlos verlaufen und wird in den meisten Fällen häufig nicht diagnostiziert. Daher liegt die Prävalenz wahrscheinlich eher bei 2% [2,5]. Mit dem Alter nimmt die Prävalenz von 3-5% der über 65-Jährigen auf 9-11% der über 75-Jährigen zu [4].

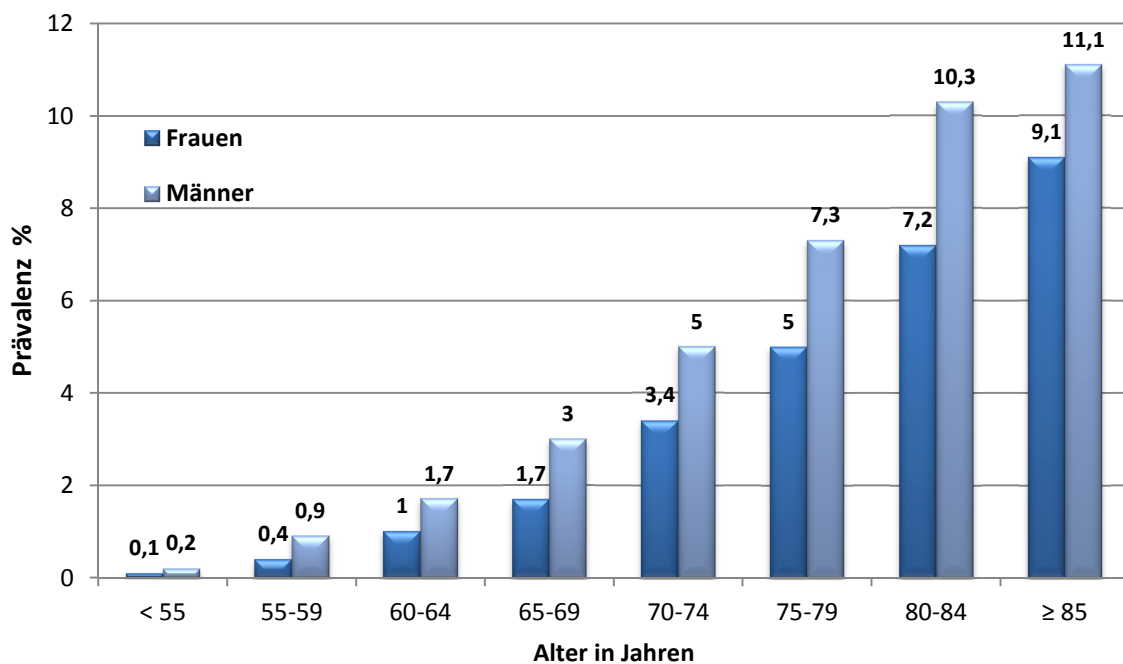


Abbildung 1: Prävalenz diagnostizierten Vorhofflimmerns bei Erwachsenen. Die Abbildung zeigt die Prävalenz in % in den verschiedenen Altersabschnitten von 55-85 Jahren jeweils für Männer (hellblau) und Frauen (dunkelblau) nach Go As et al. 2001 [3].

Die Inzidenz ist ebenfalls altersabhängig und liegt jenseits des 40. Lebensjahres bei 0,1-2,3% und steigt bei den über 70-Jährigen von 3-6% auf ca. 15% bei den über 90-Jährigen an [6].

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. In der Framingham-Heart-Study wurde nachgewiesen, dass die Wahrscheinlichkeit, Vorhofflimmern zu entwickeln, bei den Männern im Vergleich zu den Frauen um das 1,5fache erhöht ist [7]. Aufgrund der Altersentwicklung der Bevölkerung wird sich die Prävalenz in den nächsten 50 Jahren voraussichtlich verdoppeln [2].

In einer Studie von Wilke et al. 2013 wurde die Inzidenz und Prävalenz der deutschen Bevölkerung anhand der Daten von 8.3 Millionen Patienten bestimmt. 2009 litten fast 1,8

Millionen Menschen an VHF und bis zum Jahr 2020 wird sich deren Zahl auf voraussichtlich 2,1 Millionen, bei sinkender Bevölkerungszahl, erhöhen [8].

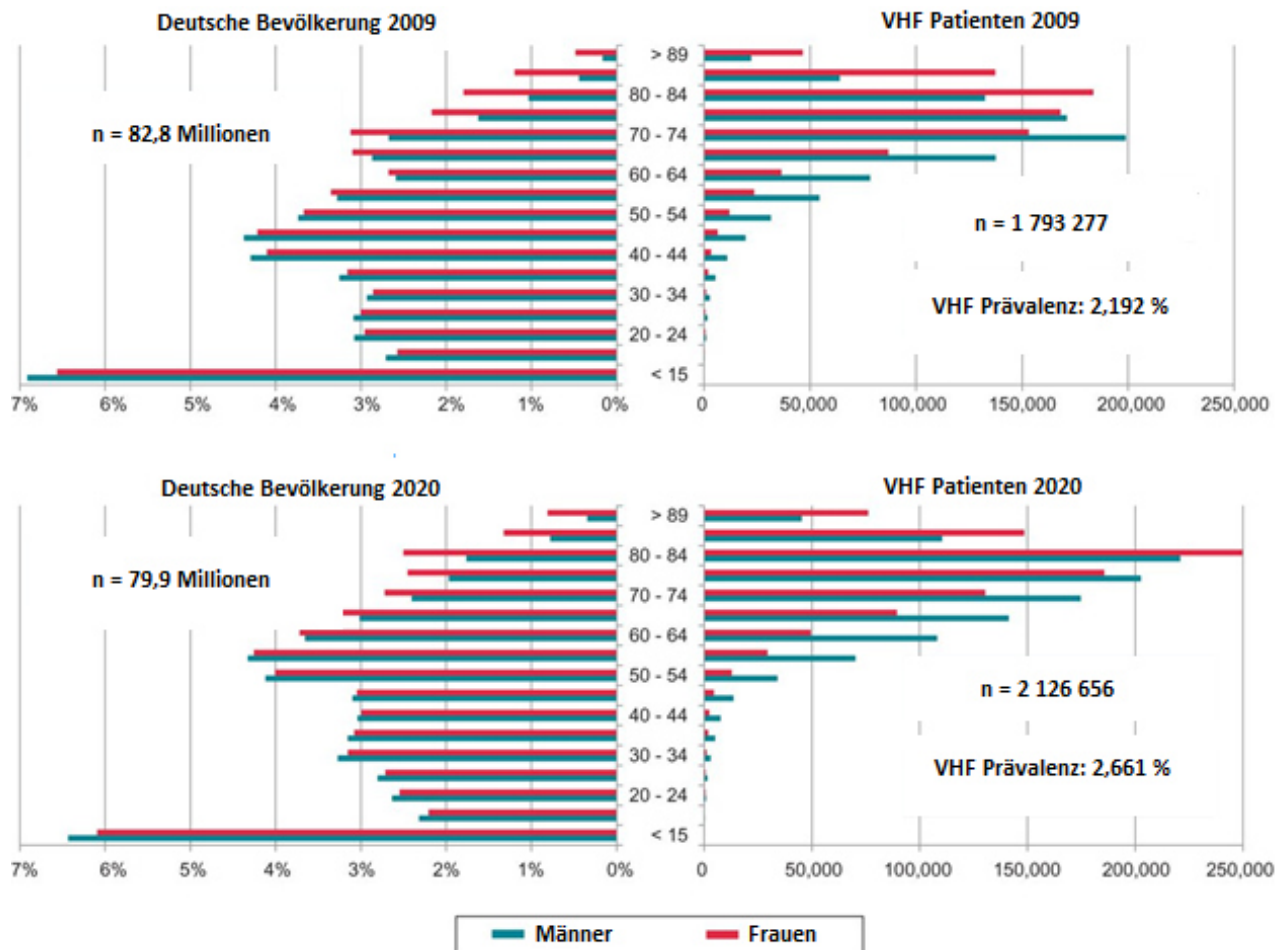


Abbildung 2: Demographische Entwicklung der deutschen Bevölkerung und Prävalenz des VHF in Deutschland. Linke Seite: demographische Entwicklung der deutschen Bevölkerung 2009 und 2020, prozentualer Anteil der Männer (blau) und Frauen (rot) in den verschiedenen Altersgruppen von 15 bis 89 Jahren. Rechte Seite: Zahl der Männer und Frauen, die an VHF leiden, in den verschiedenen Altersgruppen von 15 bis 89 Jahren im Jahr 2009, voraussichtliche Hochrechnung der Entwicklung im Jahr 2020 nach Wilke et al. 2013 [8]. n: Anzahl

1.3 Definition Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine vorübergehende oder anhaltende Herzrhythmusstörung mit ungeordneten, hochfrequenten Vorhofaktionen (350 – 600/min) ohne hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion. Dabei wirkt der Atrioventrikularknoten als Frequenzfilter und lässt nur in unregelmäßigen Abständen eine Erregung zu den Ventrikeln durch. Daraus resultiert eine absolute Arrhythmie [9].

1.4 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Zur Klassifikation des Vorhofflimmerns existieren zahlreiche Schemata, die auf unterschiedlichen Parametern basieren. Durch die American Heart Association 2014 (AHA) und die European Society of Cardiology 2010 (ESC) wird das Vorhofflimmern nach klinisch relevanten Gesichtspunkten wie folgt eingeteilt:

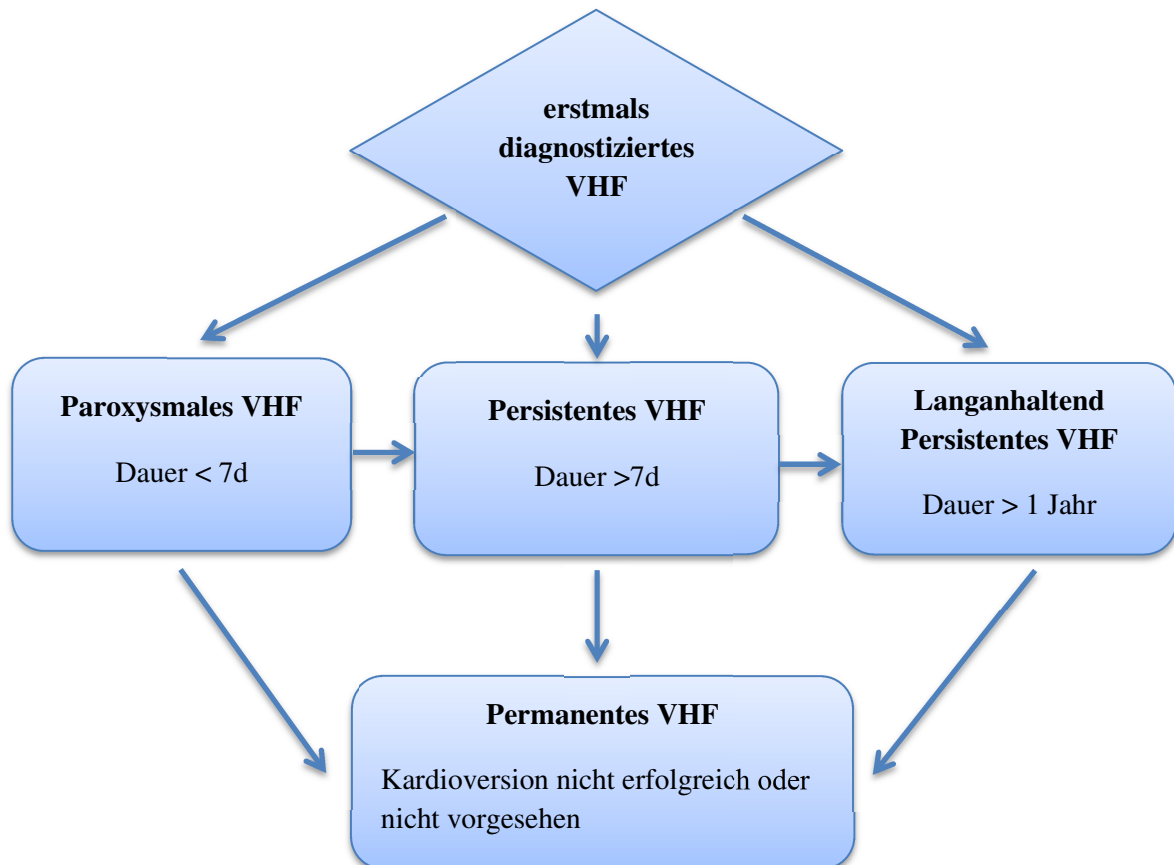


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Klassifikation des VHF modifiziert nach der AHA und der ESC [10, 2]. Die Abbildung 3 zeigt die Klassifikation des Vorhofflimmerns. Durch die Pfeile wird der Übergang der einen in die andere Form beschrieben. d: Tage

Alle Formen des Vorhofflimmerns können symptomatisch, aber auch asymptomatisch verlaufen [2,10].

1.5 Klinische Relevanz der Detektion von Vorhofflimmer

Die klinische Relevanz der frühzeitigen Detektion des Vorhofflimmerns liegt darin begründet, dass Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Mortalität verbunden ist [11,12]. Dabei verdoppelt sich die Mortalitätsrate unabhängig von anderen Risikofaktoren [5,13]. Außerdem steigt das Risiko, durch eine kardiale Embolie im Rahmen des Vorhofflimmerns einen Schlaganfall zu erleiden. Jeder fünfte Schlaganfall wird durch Vorhofflimmern bedingt [14]. Dabei kann nicht diagnostiziertes Vorhofflimmern bei asymptomatischen Patienten die Ursache eines Schlaganfalls sein [5,15]. Durch eine antithrombotische Therapie kann die Apoplex- und Todesrate reduziert werden [2,16]. Paroxysmales, permanentes und persistentes Vorhofflimmern haben ein vergleichbares Thrombembolierisiko [17]. Das individuelle Schlaganfallrisiko ist abhängig von Begleiterkrankungen und dem Lebensalter, es schwankt zwischen 2% bis 15% pro Patientenjahr [18].

Schlaganfälle bei Vorhofflimmern verlaufen meist schwerer und die resultierenden Behandlungsergebnisse sind schlechter [2]. Dadurch steigt bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern der Betreuungsbedarf und das Risiko für eine dauerhafte Behinderung ist erhöht. Studien ergaben, dass die Versorgungskosten bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Genese wesentlich höher sind [2,19].

Des Weiteren können Embolien asymptomatisch verlaufen oder kognitive Dysfunktionen hervorrufen [15].

Auch ohne ischämische Ereignisse kann Vorhofflimmern einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität ausüben. Studien ergaben, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern die Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden, zur allgemeinen Bevölkerung oder Patienten mit Koronarer Herzkrankheit mit Sinusrhythmus geringer ist [20,21].

Eine weitere Folge des VHF ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion, da sich die Pumpleistung des Herzens durch den Verlust der regelmäßigen Kontraktion der Vorhöfe verringert und sich das linksventrikuläre enddiastolische Füllungsvolumen erhöht und daraus eine Linksherzinsuffizienz resultieren kann. Durch Rhythmuskontrolle und Erhalt des Sinusrhythmus kann dies verhindert werden [2,10].

Tabelle 1: Übersicht der Folgen des VHF modifiziert nach der ESC 2010 [2].

Folge	Veränderung
Tod	Verdopplung der Mortalitätsrate
Schlaganfall	Erhöhung des Schlaganfallrisikos und dessen Schwere
Hospitalisation	Frequenz der Hospitalisation steigt
Lebensqualität	Variiert stark zwischen keinem Effekt und einer starken Verminderung
Linksventrikuläre Funktion	Variiert stark zwischen keiner Veränderung bis zur Tachykardie mit akuter Herzinsuffizienz

1.6 Prävention und Therapie des Vorhofflimmerns

Um die in Tabelle 1 beschriebenen Folgen des Vorhofflimmerns zu verhindern bzw. das Risiko zu minimieren, sollte VHF frühzeitig detektiert und therapiert werden.

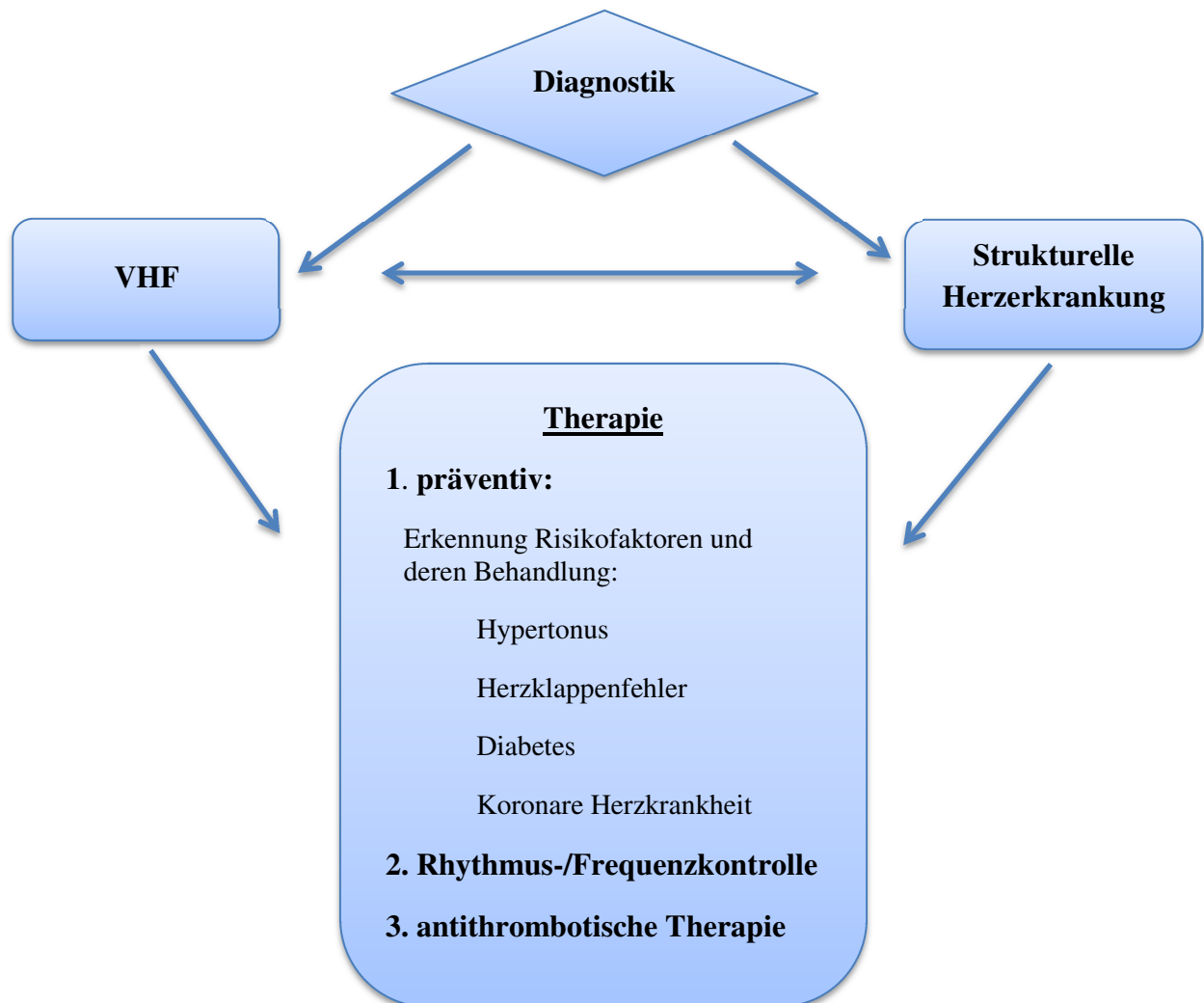


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Prävention und Therapie des VHF. Die Abbildung zeigt, welche Maßnahmen ergriffen werden sollten, wenn VHF und /oder strukturelle Herzerkrankungen diagnostiziert werden [22].

Zu einer erfolgreichen Therapie des VHF gehören nicht nur die klinische Anwendung neuer antithrombotischer Therapien, die frühe Erkennung neu aufgetretener Arrhythmien und eine rechtzeitige rhythmus- und frequenzerhaltende Behandlung, sondern auch die frühe Suche nach und die Erkennung der in Abbildung 4 genannten Risikofaktoren und deren Therapie [22]. Zum Beispiel sollte die Konsequenz für die präventive Therapie bei Vorlage des Risikofaktors

Diabetes mellitus die dauerhafte Einstellung der Blutglukose und des HbA_{1c} sein, um die Inzidenz des VHF zu verringern [23].

1.7 Diabetes mellitus Typ II, gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz

1.7.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ II (D.m.-II)

In Deutschland sind die epidemiologischen Angaben zum D.m.-II lückenhaft. Laut Deutscher Diabetes Gesellschaft leiden ca. 6 Millionen Menschen in Deutschland derzeit an Diabetes mellitus (D.m.). Davon sind ca. 90 % an einem D.m.-II erkrankt [24]. Aus Krankenkassendaten der AOK Hessen geht hervor, dass seit dem Jahr 1998 die Prävalenz in Deutschland für D.m.-II von 5,7 % auf ca. 9,7% im Jahr 2009 angestiegen ist. Mit dem Alter steigt die Prävalenz an. Zwischen 40-59 Jahren liegt diese bei ca. 4-10% und bei den über 60-Jährigen bei ca.18-28% [25]. Des Weiteren ist bei ca. 4-8% der D.m.-II nicht diagnostiziert [26]. Durch den demographischen Wandel wird sich die Prävalenz in den nächsten Jahren erhöhen und somit werden auch die Behandlungskosten für Diabetes und dessen Begleiterkrankungen wie z.B. VHF steigen [24, 25].

1.7.2 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus Typ II

Diabetes mellitus bezeichnet verschiedene Formen der Glukosestoffwechselstörung unterschiedlicher Ätiologie mit dem Leitbefund der chronischen Hyperglykämie [27, 28]. Definiert wird Diabetes mellitus Typ II durch eine chronische Hyperglykämie bedingt durch eine Kombination aus gestörter Insulinsekretion und einer verringerten Insulinwirkung an den Zielzellen (Insulinresistenz). Zu Beginn der Erkrankung kommt es zu einem relativen Mangel an Insulin verursacht durch eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie und kann im späteren Verlauf zu einem absoluten Insulinmangel mit Insulinresistenz durch einen sekretorischen Defekt der β -Zellen des Pankreas führen [27, 29].

Die aktuelle Klassifizierung des Diabetes mellitus erfolgte durch die American Diabetes Association (ADA) im Jahr 2010. Diese wurde von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) bestätigt und in die Leitlinien übernommen [29, 30].

Tabelle 2: Klassifikation des Diabetes mellitus nach der ADA 2010 [30].

Klasse	Definition
I	Typ-1-Diabetes mellitus: immunologische oder idiopathische Zerstörung der β -Zellen des Pankreas.
II	Typ-2-Diabetes mellitus: erstreckt sich von einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
III	Andere spezifische Diabetes-Typen: <ul style="list-style-type: none">• Genetische Defekte der β-Zell-Funktion• Genetische Defekte der Insulinwirkung• Erkrankungen des exokrinen Pankreas• Endokrinopathien• Medikamentös-chemisch induziert• Infektionen• Seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes.• Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können
IV	Gestationsdiabetes

1.7.3 Gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz

Die gestörte Glukosetoleranz und die Insulinresistenz sind präklinische Glukosestoffwechselstörungen. Bei der gestörten Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance = IGT) liegt der venöse Glukosespiegel nach der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests zwischen dem normalen Glukosewert und dem Wert für D.m. [29].

Bei der Insulinresistenz ist die Sensibilität der Zielzellen des Insulins reduziert. Dadurch kommt es bereits bei normaler Blutzuckerkonzentration zu erhöhten Insulinwerten (Hyperinsulinämie). Nimmt die Resistenz zu, kann es zu einer Hyperglykämie kommen [28].

Die gestörte Glukosetoleranz und die Insulinresistenz können zu einem D.m.-II führen. Die gestörte Glukosetoleranz kann ca. 3 Jahre und die Insulinresistenz ca. 5 Jahre vor der Manifestation eines D.m.-II auftreten [31]. Des Weiteren sind beide mit einer hohen Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden [32-34].

1.7.4 Prävention

Durch frühzeitige Präventionsmaßnahmen kann das Risiko, an D.m.-II zu erkranken, gesenkt werden. Durch die Prävention werden Folgeerkrankungen, wie VHF reduziert und Behandlungskosten gespart. Das setzt voraus, dass Risikopatienten frühzeitig, vor der Manifestation eines D.m.-II, identifiziert werden und ihren Lebensstil ändern. Die gestörte Glukosetoleranz ist bei Einleitung von Präventionsmaßnahmen reversibel [35].

Folgende Präventionsmaßnahmen haben sich als hochwirksam erwiesen:

- a. Langfristige Senkung des Körpergewichts um ca. 5% oder BMI < 25 kg/m²
- b. 5 mal die Woche 30 Minuten körperliche Aktivität
- c. Ausgewogene Ernährung, d.h. Fettanteil der täglichen Nahrung < 30 %, davon gesättigte Fettsäuren < 10% und ein hoher Ballaststoffanteil

Durch die Einhaltung der oben genannten Präventionsmaßnahmen können auch Nicht-Risikopatienten ihr Risiko senken an D.m.-II zu erkranken und Folgeerkrankungen wie VHF vermeiden (Sekundärprävention) [35].

1.8 Zusammenhang VHF, Diabetes mellitus Typ II, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas

1.8.1 Risikofaktoren des Vorhofflimmerns

Zu den Risikofaktoren, die die Entwicklung und den Aufrechterhalt von VHF begünstigen, zählen zum einen Diabetes mellitus und zum anderen der Body-Mass-Index (BMI) [26,34,36].

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht weiterer kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Risikofaktoren, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen [36,37].

Tabelle 3: Risikofaktoren Vorhofflimmern

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Nicht kardiovaskuläre Risikofaktoren
arterieller Hypertonus	Alter
Herzinsuffizienz	Hyperthyreose
Herzklappenfehler	Übergewicht
Kardiomyopathie	Diabetes mellitus
Vorhofseptumdefekt	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Koronare Herzkrankheit	Schlafapnoe
Myokardinfarkt	Chronische Nierenerkrankung
Perikarditis, Myokarditis	Alkohol
linksventrikuläre Hypertrophie	Tonusveränderungen des Vegetativen Nervensystems

Es konnte festgestellt werden, dass 25 % der Patienten mit Vorhofflimmern einen erhöhten BMI aufweisen. Ein wichtiger Faktor dabei ist die Vergrößerung der Vorhöfe, denn die Dimension dieser korreliert, aufgrund einer Schädigung des Myokards und einem erhöhten Plasmavolumen, mit dem BMI [2,36]. Im Tierversuch und in klinischen Studien wurde beobachtet, dass die sekundäre Größenzunahme des Vorhofs die Anfälligkeit für persistierendes Vorhofflimmern erhöht [6,38,39].

Des Weiteren liegt bei 20 % der Patienten mit Vorhofflimmern ein Diabetes mellitus vor. Diabetes mellitus fördert am Herz ein autonomes, strukturelles und elektrisches Remodeling, welches die Entstehung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns fördert [2,23].

Die Inzidenz des Vorhofflimmerns steigt bei einem abnormalen Glukosestoffwechsel und Diabetes mellitus an und fördert dessen Progression [34]. Dabei erhöht sich die Inzidenz einer Thrombembolie und eines Schlaganfalls [23].

Das Risiko für VHF steigt mit der Länge des Krankheitsverlaufs von D.m.-II, schlechter Kontrolle und Einstellung der Blutglukosewerte [34,40].

Durch die Regulierung des Blutglukosewertes kann die Inzidenz des Vorhofflimmerns verringert werden [23].

In der Studie von Aksnes et al. 2008 wurde festgestellt, dass bei einer Neuerkrankung an Diabetes mellitus das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (relatives Risiko 1,49, $p = 0,0031$) und das Risiko, ein permanentens VHF zu entwickeln, gesteigert wird (relatives Risiko

1,87, $p = 0,0014$). Des Weiteren erhöht sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und VHF das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln (relatives Risiko 3,56, $p = 0,0001$) [41].

In der Follow-Up Studie von A. Nichols et al. 2009 wurde gezeigt, dass die alters- und geschlechtsangepasste Inzidenz bei Personen mit Diabetes mellitus und VHF signifikant höher ist als bei Patienten ohne D.m. [42]. Des Weiteren ergab die Metaanalyse, von R.R. Huxley et al. 2011, mit 7 prospektiven Kohortenstudien und 4 Fallkontrollstudien mit insgesamt 1.686.097 Fällen, bei denen in 108.703 Fällen ein VHF vorlag, dass bei Diabetes-Patienten im Vergleich zu Nichtdiabetikern das Risiko um 40% ansteigt, ein VHF zu entwickeln [43].

In einer anderen Studie von O.E. Johansen et al. 2008 war bei Patienten über 75 Jahren das Auftreten von VHF assoziiert mit einer Langzeithyperglykämie. Es wird empfohlen, bei Patienten mit VHF aktiv nach D.m. oder Prädiabetes zu screenen [44].

Die Studie von Chamberlain et al. 2010 konnte zeigen, dass bei D.m. kombiniert mit anderen Risikofaktoren wie der Hypertension, das Risiko für VHF signifikant erhöht wird [45].

Ob die Insulinresistenz ein Risikofaktor für VHF ist, ist bislang unklar. In einer Studie von Watanabe et al. 2008 wurde festgestellt, dass das Risiko, VHF zu entwickeln, durch eine Insulinresistenz erhöht ist [46]. Eine andere Studie von Fontes et al. 2012 wiederum konnte keinen Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und VHF zeigen [47].

1.9 Ziele der Arbeit

In zahlreichen Studien, amerikanischen und europäischen [23, 32-34, 40-43], wurde festgestellt, dass Diabetes mellitus und Adipositas einen Risikofaktor für Vorhofflimmern darstellen und somit einen prädiktiven Hinweis auf das Vorliegen von VHF geben können. Für Deutschland hingegen liegen nur wenige Daten vor. Ob die prädiabetischen Stoffwechsellagen wie die gestörte Glukosetoleranz und die Insulinresistenz bei Probanden mit VHF signifikant häufiger vorliegen als bei Personen ohne VHF, ist bislang noch nicht ausreichend untersucht worden. Ziel dieser Arbeit soll sein, aufzuklären, ob bei Personen mit VHF Diabetes mellitus Typ II, die gestörte Glukosetoleranz oder Insulinresistenz und/oder eine Adipositas signifikant häufiger auftreten als bei Personen ohne VHF.

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Zusammenhänge untersucht werden:

1. Liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und VHF im untersuchten Probandenkollektiv vor?
2. Tritt die gestörte Glukosetoleranz bei Probanden mit VHF signifikant häufiger auf als bei Probanden ohne VHF?
3. Liegt ein signifikanter Zusammenhang vor zwischen der Insulinresistenz und VHF?
4. Kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und VHF nachgewiesen werden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenquelle

BASE-II passierte die Ethikkommission der Max-Planck-Gesellschaft und die der Charité Universitätsmedizin, Berlin.

Das Probandenkollektiv von BASE-II ist ein Convenience Sample. Es wurde aus einer bereits existierenden Datenbank des Max-Planck-Instituts (MPI) für Bildungsforschung, Berlin gewonnen. Probanden aus dieser Datenbank hatten zum Teil an früheren MPI-Studien, z.B. Cogito-, Dopamin (DA)-, Space-Studie, mit dem Fokus Neurokognition teilgenommen [1].

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte für die oben genannten Studien über Anzeigen in der lokalen Presse und in öffentlichen Verkehrsmitteln.

Bei der Auswahl der Probanden wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Körpergewicht >120 kg
- Zigarettenkonsum > 10 /Tag
- früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall
- Tragen eines Herzschrittmachers oder Defibrillators
- Operationen an Herz, Kopf oder Gefäßen (außer Krampfadern)
- Morbus Parkinson
- Teilnahme an Studien, die nicht länger als 2 Jahre zurückliegen

Des Weiteren kamen noch Ausschlusskriterien wie Klaustrophobie oder nicht-MRT- geeignete Implantate oder Prothesen hinzu, da in den MPI-Studien MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden.

Aus dem Probanden-Pool des MPI stellten sich 2262 Personen für BASE-II als geeignet heraus. Davon wurden 2200 Probanden ausgewählt. 600 Personen im Alter von 20-35 Jahren sowie 1600 Personen im Alter von 60-80 Jahren, mit einer Gleichverteilung der Geschlechter in beiden Altersgruppen.

Alle Teilnehmer gaben nach erfolgter Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen und die gewonnenen Daten für die dargelegten Studienzwecke zur Verfügung zu stellen. Die Probanden erhielten für die Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Die Teilnehmer waren alle Rechtshänder, hatten zum Zeitpunkt der Rekrutierung ein normales oder korrigiert normales Sehvermögen, keine neurologischen oder psychischen Beschwerden (Erkrankungen) und nahmen keine Psychopharmaka ein.

2.2 Untersuchung der Probanden

Die medizinische Untersuchung eines jeden Probanden in BASE-II erfolgte an zwei Untersuchungstagen im Abstand von sieben Tagen.

Am ersten Studientag wurde durch einen Projektarzt ausführlich die Anamnese der Probanden erhoben sowie eine ausführliche internistische und neurologische Untersuchung vorgenommen. Am zweiten Studientag folgten unter anderem die Abnahme des Ruhe-EKGs, Zwei-Stunden-EKGs, die Blutabnahme und der orale Glukosetoleranztest.

Tabelle 4: Übersicht der durchgeführten Untersuchung innerhalb von BASE-II

1.Studientag (Tag 0)	2.Studientag (Tag 7)
Anamnese*	Laborchemische Untersuchung*
Ernährungsgewohnheiten	oGTT*
Familienanamnese*	BMI*
Funktionelle Kapazität ,Barthel-Index, Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton & Bordy	Greifkraftmessung
	Anthropometrische Parameter
Neuropsychologisches Screening (Clock Completion Test, Mini Mental Status Test, Demenz-Detektionstest, CERAD-Testbatterie)	Digitometrie (Ratio 2:4)
	Ruhe- und Langzeit-EKG*
Ärztliche körperliche Untersuchung*	Spirometrie, Pulsoxymetrie
Mobilitätsprüfung (Tinetti Test, timed up and go-Test, 4-m-Gangtest)	Audiometrie
Bewegungsanalyse (Humotiongürtel, Acitbelt)	Visusprüfung
Fragebogen zum Sexualleben	Bioelektrische Impedanzanalyse
Fragebogen zur körperlichen Aktivität	Knochendichtemessung
Fragebogen zur sozialen Situation nach Nikolaus	Feinmotorischer Funktionstest
Fragebogen zum Schlafverhalten	Fotodokumentation

*** für die vorliegende Analyse verwendete Untersuchungen**

2.3 Untersuchte Probandencharakteristika

Für diese Arbeit wurden anhand der anamnestischen Angaben aus dem Case Report Format (CRF) und anhand von erhobenen Daten am 1. Untersuchungstag für die Probanden folgende Probandencharakteristika ermittelt und Klassifizierungen vorgenommen: Body-Mass-Index (BMI), Blutdruckklasse, Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Herzklappendefekte und Schlaganfälle.

2.3.1 Berechnung des Body-Mass-Index und Klassifikation

Der BMI wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

Tabelle 5: Übersicht der BMI Klassifikation nach der WHO 2004 [48]

Klassifikation	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	≤ 18,49
Normalgewicht	18,5-24,99
Präadipositas	25-29,99
Adipositas Grad I	30-34,99
Adipositas Grad II	35-39,99
Adipositas Grad III	≥40

Zuerst wurde der BMI für jeden Probanden ermittelt und die BMI-Klassifikation vorgenommen. Anschließend wurden die Probanden, in die Gruppe Adipositas = ja (Adipositas Grad I-III) oder in die Gruppe Adipositas = nein (Untergewicht, Normalgewicht und Präadipositas) eingeteilt.

2.3.2 Klassifikation des Blutdrucks

Tabelle 6: Übersicht der Blutdruckklassen nach der Deutschen Hypertonie Gesellschaft 2007
[49]

Klassifikation	systolisch [mmHg]	diastolisch [mmHg]
optimal	< 120	< 80
normal	120-129	80-84
noch-normal	130-139	85-89
milde Hypertonie (Grad 1)	140-159	90-99
mittlere Hypertonie (Grad 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Grad 3)	> 180	> 110

2.4 EKG Untersuchung

Als diagnostisches, nicht invasives Verfahren zur Detektion des Vorhofflimmerns wird das Oberflächen-Elektrokardiogram (EKG) eingesetzt. Dieses gibt Auskunft über die Ausbreitung der elektrischen Erregung während der Herzaktion über Vorhof- und Ventrikelmyokard. Das EKG zeichnet im Ablauf der Herzaktion Veränderungen der elektrischen Potenzialdifferenzen zwischen zwei Punkten auf der Körperoberfläche gegen die Zeit auf. Dabei zeigt der Kurvenverlauf des normalen EKGs charakteristische Zacken und Wellen, die nach Einthoven mit den Buchstaben P, Q, R, S, T bezeichnet werden [50].



Abbildung 5: Schematische Darstellung des Kurvenverlaufs eines normalen EKG [51]. Die Abbildung zeigt die Veränderung der Spannung der EKG-Kurve über die Zeit und beschreibt die Einteilung der verschiedenen Streckenabschnitte. P-Welle \triangleq Vorhoferregung, QRS-Komplex \triangleq Kammererregung, T-Welle \triangleq Repolarisation der Kammer (Ende), PQ-Dauer \triangleq artrieventrikuläre Überleitungszeit, QT-Dauer \triangleq gesamte ventrikuläre Erregungsdauer, ST-Strecke \triangleq Repolarisation der Kammer (Beginn)

Vorhofflimmern ist im Elektrokardiogramm charakterisiert durch eine fehlende P-Welle, absolut unregelmäßige RR-Abstände und Flimmerwellen zwischen den QRS-Komplexen [9].



Abbildung 6: EKG bei Sinusrhythmus. Die Punkte liegen im Abstand von 1 Sekunde und geben die Schreibgeschwindigkeit von 25mm/s an [52].

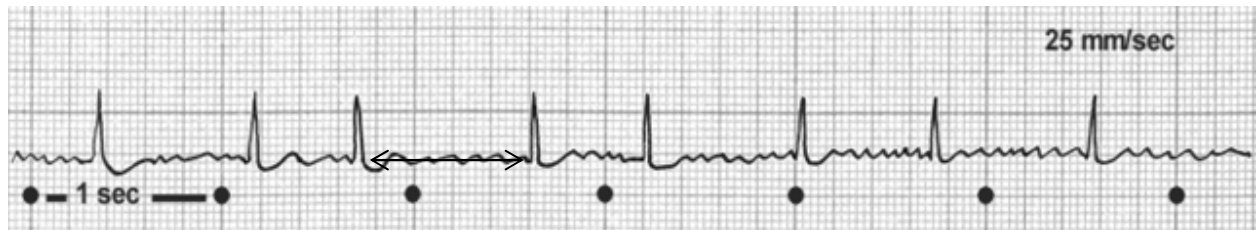


Abbildung 7: EKG bei Vorhofflimmern. Die Punkte liegen im Abstand von 1 Sekunde und geben die Schreibgeschwindigkeit von 25mm/s an [52].

Um die Diagnose Vorhofflimmern stellen zu können, muss dieses durch eine Registrierung im EKG bestätigt werden [10]. Zur Diagnostik des Vorhofflimmerns können verschiedene EKG-Untersuchungsmethoden angewandt werden, die sich u.a. in der Dauer der Registrierung unterscheiden:

1. Ruhe- EKG:

Das Ruhe-EKG dient der kardiologischen Routineuntersuchung und wird als erstes angewendet, wenn bei einem Patienten der Verdacht auf Vorhofflimmern besteht. Es hat eine kurze Aufzeichnungsdauer von 10s. Dadurch werden eventuell intermittierende Herzrhythmusstörungen nicht erfasst [10].

Die Aufzeichnung des 12-Kanal-Ruhe-EKG erfolgte mit dem Gerät CAM_14, 8200 W der Firma GE Medical Systems Information Technologies Inc.. Die Schreibgeschwindigkeit betrug 50mm/s.

Das EKG wurde auf einem Papierbogen der Firma GE Medical System aufgezeichnet (Drucker MAC 5500) und anschließend durch den Doktoranden hinsichtlich VHF ausgewertet. Lag ein VHF vor, wurde die Diagnose durch einen Projektarzt kontrolliert.

2. Langzeit-EKG:

Die Indikation zur Aufzeichnung eines Langzeit-EKG ist gegeben, wenn der Verdacht auf Vorhofflimmern besteht, dieses aber im Ruhe-EKG nicht nachgewiesen werden konnte. Die Aufzeichnungsdauer kann individuell nach klinischer Relevanz variiert werden und beträgt meist 24 Stunden, aber auch 2, 48 Stunden oder 7 Tage. Dadurch ist es möglich, auch paroxysmales Vorhofflimmern und die Häufigkeit und Dauer der Episoden zu detektieren oder dieses auch auszuschließen. Dabei trägt der Patient ein Aufnahmegerät, welches die EKG-Aufzeichnung speichert. Anschließend erfolgt die Auswertung computerunterstützt. Des Weiteren wird das Langzeit-EKG u.a. zur Therapiekontrolle bei Herzrhythmusstörungen und Diagnostik bei Synkopen angewendet [2].

Zur Registrierung des Zwei-Stunden-Elektrokardiogram (2-h-EKG) am zweiten Studientag wurde das Gerät CardioMem® CM 3000-12 BT von der Firma GETEMED verwendet. Über den Zeitraum von zwei Stunden zeichnete der Digitalrekorder ein 12-Kanal-EKG mit einer Abtastrate von 1024 Hz und einer Auflösung von 12 Bit auf und speicherte dabei die gewonnenen Daten auf einer Flash-Speicherkarte (128 MB). Bei der Aufzeichnung des 12-Kanal-EKG wurden parallel die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF), die bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III) und die unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (V1, V2, V3, V4, V5 V6) registriert.

Dabei wurden die Klebeelektroden (Ambu® Blue Sensor VL-00-5/25) für die Ableitung nach Goldberger und Einthoven nicht an den Extremitäten sondern abgewandelt auf der rechten und linken Seite unterhalb des Schlüsselbeins neben dem Schultergelenk und beidseitig unter der jeweiligen Rippenbogenspitze befestigt.

Die Brustwandableitung nach Wilson erfolgte an folgenden Stellen des Oberkörpers:

Tabelle 7: Übersicht der Brustwandableitungen nach Wilson

V1	4.ICR parasternal rechts
V2	4.ICR parasternal links
V3	zwischen V4 und V2 auf der 5. Rippe
V4	5.ICR links auf der Medioclavicularlinie
V5	5.ICR links vordere Axillarlinie
V6	5.ICR links hintere Axillarlinie

Das 2-h-EKG wurde nach der Aufzeichnung mit dem retrospektiven Programm CardioDay® Version 2.2.1 von der Firma GETEMED analysiert. Dies führt automatisch eine hierarchische Klassifizierung der Ereignisse nach dem Schweregrad durch. Zusammengefasst wurden folgende Ereignisse untersucht:

1. ORS-Komplexe
2. Störungen
3. Artefakte
4. ventrikuläre Ereignisse: nichtvorzeitige Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Paare, Triplet, Salven, ventrikuläre Tachykardien
5. Supraventrikuläre Ereignisse: supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien
6. Arrhythmie: Arrhythmien, Bradykardien, Pausen
7. Herzfrequenz pro Minute: Minimum, Maximum, Mittelwert

Außerdem erfolgte eine Vorhofflimmeranalyse und es wurden Parameter der Herzfrequenzvariabilität und -turbulenz bestimmt.

Alle durch die Software ermittelten Ergebnisse wurden kontrolliert und Artefakte manuell aus der Analyse genommen.

Kam es bei der Vorhofflimmeranalyse zu einem positiven Ergebnis, wurde dies durch einen Projektarzt kontrolliert.

2.5 Blutuntersuchung

Am zweiten Studientag erfolgten bei den Studienteilnehmern zwei venöse Blutabnahmen. Die Patienten durften acht Stunden vorher keine kalorienhaltige Nahrung zu sich nehmen. Nach der ersten Blutabnahme um 8 Uhr tranken die Teilnehmer innerhalb von 5 Minuten eine Glukoselösung (Accu-Chek® Dextrose O.G-T., Roche). Nach zwei Stunden wurde die zweite Blutentnahme durchgeführt.

Die erste Blutabnahme diente zur Bestimmung des Nüchterninsulinwertes und des Nüchternplasmaglukosewertes, die zweite Blutabnahme um 10 Uhr zur Bestimmung des 2-h-Insulinwertes und 2-h-Glukosewertes.

Für die Blutabnahme wurden folgende fünf Blutröhrchen der Firma Sarstedt verwendet:

1. Blutabnahme:

- 2 S-Monovetten[®] à 7,5 ml Z-Gel ,Artikelnummer 01.1602
(Nüchterinsulinwert)
- 1 S-Monovette[®] 2,7 ml FE, Artikelnummer 05.107
(Nüchternplasmaglukosewert)

2. Blutabnahme:

- 1 S-Monovette[®] 7,5 ml Z-Gel ,Artikelnummer 01.1602
(2-h-Insulinwert)
- 1 S-Monovette[®] 2,7 ml FE, Artikelnummer 05.1073
(2-h-Plasmaglukosewert)

Zur Gewinnung des Blutserums wurden die Serumröhrchen in einer Zentrifuge von Heraeus Instruments, Modell: Labofuge 400e für 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Danach wurde der Serumüberstand mit einer 3ml Einwegpipette in ein 10ml Stuhlröhrchen abpipettiert.

2.5.1 Analyse der Blutproben

Die laborchemische Untersuchung der entnommenen Blutproben erfolgte extern im medizinischen Versorgungszentrum Labor 28 Berlin, Mecklenburgische Str. 28, 14197 Berlin.

Relevante Blutwerte für diese Arbeit:

- Nüchterinsulin
- Nüchternplasmaglukose
- 2-h-Insulin
- 2-h-Plasmaglukosewert
- Homeostasis-Modell-Assessment-Index
(HOMA-IR, Definition siehe 2.7.2.1)

2.6 Oraler-Glukosetoleranztest

Die Probanden tranken innerhalb von fünf Minuten 300 ml einer Glukoselösung (Accu-Chek® Dextrose O.G-T., 300ml Saft N1, Wirkstoff Glukose-Sirup, Roche).

Ausgeschlossen von dem oralen Glukosetoleranztest und der zweiten Blutabnahme wurden alle Studienteilnehmer, die anamnestisch angaben, an Diabetes mellitus zu leiden.

2.7 Beurteilung der laborchemischen Untersuchung

2.7.1 Referenzwerte der Blutglukosewerte

Tabelle 8: Referenzbereiche der Glukosewerte gemäß WHO 2006 [53]

	nüchtern (venös)	2 h nach oGTT (venös)
Normwert	<100 mg/dl	<140 mg/dl
Gestörte Glukosetoleranz	$\geq 100 < 126$ mg/dl	$\geq 140 < 200$ mg/dl
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl

Der Nüchtern-Glukosewert diene als diagnostisches Kriterium für die Bestimmung, ob eine abnorme Nüchternglukose oder Diabetes mellitus vorlag.

Ein weiteres Kriterium zur Bestimmung eines Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukosetoleranz war außerdem der 2-h-Plasma-Glukose-Wert [29].

2.7.2 Insulinwerte

Tabelle 9: Referenzwerte des Insulinblutwertes nach dem MVZ Labor 28 AG [54]

	nüchtern	nach 2 h
Normwerte	2,6 – 24,9 μ U/ml	<200 μ U/ml
Erhöhtes Diabetesrisiko	>24,9 μ U/ml	$\geq 200\mu$ U/ml

Die Tabelle zeigt die Referenzbereiche nach 12-stündigem Fasten für einen Chemilumineszenz-Immunoassay der Firma Roche.

2.7.2.1 HOMA-Index

Tabelle 10: Referenzbereich des HOMA-Index [55]

	HOMA-Index
Normwert	<1
Insulinresistenz	> 2,5

Durch die Bestimmung der Insulinwerte konnte der HOMA-Index berechnet werden. Die Formel lautet:

$$(\text{Nüchterninsulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Nüchternglukose } [\text{mmol/l}]) / 22,5.$$

Der HOMA-Index ist ein Quotient aus Nüchterninsulinwert und Nüchternglukosewert. Dieser dient zur Abschätzung der Insulinresistenz [55].

2.8 Einteilung der Probanden

Für die vorliegende Arbeit wurde das untersuchte Probandenkollektiv in eine „Junge“ Altersgruppe (23-35 Jahre) und eine „Alte“ Altersgruppe (60-85 Jahre) eingeteilt. Da in der „Jungen“ Altersgruppe kein Proband unter VHF litt, konnte diese Gruppe nicht zur Untersuchung der Fragestellungen verwendet werden. Im Folgenden wird nur auf die „Alte“ Altersgruppe eingegangen.

Da die Anzahl der Fälle mit VHF gering war, wurde zur Kontrolle der Störfaktoren (Confounder) wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzklappendefekte und Herzinsuffizienz und um die Selektionsbias zu verringern ein individuelles Matching (Matched Pairs Technik) durchgeführt. Das heißt, jedem Teilnehmer mit Vorhofflimmern wurde aus dem Pool der Probanden ohne VHF ein Partner (Zwilling) mit gleichen Merkmalen zugeordnet (Matching). Dieses sogenannte „individuelle Matching“ erfolgte anhand folgender Matching Kriterien:

1. Geschlecht
2. Alter → Toleranzbereich ± 3 Jahre
3. Blutdruckklasse → Toleranzbereich ± 1 Klasse

- 4. Koronare Herzkrankheit
- 5. Myokardinfarkt
- 6. Herzklappendefekte
- 7. Herzinsuffizienz

Durch das Matching ergaben sich zwei Gruppen, die bezüglich der oben aufgelisteten Merkmale gleichartig zusammengesetzt waren. Die eine Gruppe ergab sich aus den Probanden mit VHF, die andere aus den zugeordneten Zwillingen ohne VHF.

Die zwei Gruppen wurden für jede der vier Fragestellungen in vier Untergruppen wie folgt aufgeteilt:

1. Diabetesgruppe: Gruppe zur Untersuchung des Risikofaktors Diabetes.

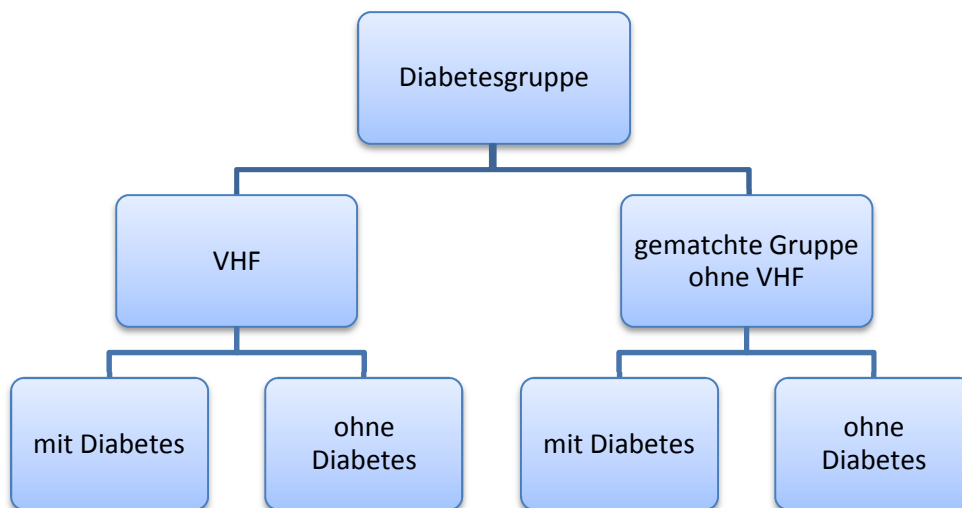


Abbildung 8: Untergruppen der Diabetesgruppe. Die Diabetesgruppe setzt sich aus dem gesamten Probandenkollektiv der Altersgruppe „Alt“ zusammen. Die 4 Untergruppen wurden aus der Gruppe mit VHF und der Gruppe ohne VHF, die sich aus den gematchten Probanden ohne VHF ergab, gebildet. Die Einteilung der Untergruppen erfolgte anhand der Auswertungen der Blutproben und der anamnestischen Angaben an D.m.-II zu leiden.

2. Gestörte Glukosetoleranzgruppe: Gruppe zur Untersuchung der gestörten Glukosetoleranz als Risikofaktor für VHF.

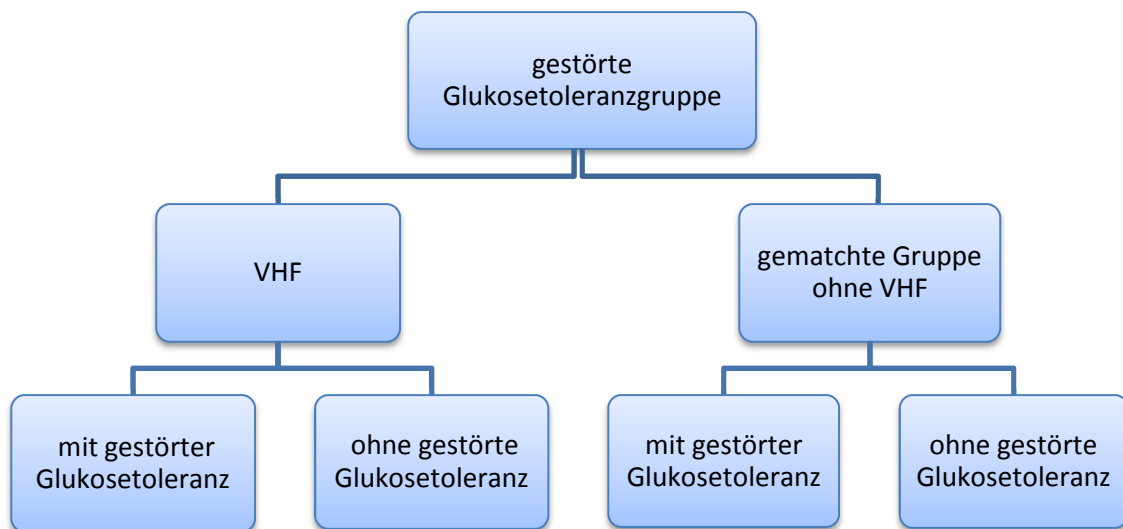


Abbildung 9: Untergruppen der Gruppe „gestörte Glukosetoleranz“. Die gestörte Glukosetoleranzgruppe setzte sich aus dem Probandenkollektiv der „Alten“ Altersgruppe ohne D.m.-II Probanden zusammen. Die 4 Untergruppen wurden aus der Gruppe mit VHF und der Gruppe ohne VHF, die sich aus den gematchten Probanden ohne VHF ergab, gebildet. Die Einteilung der Untergruppen erfolgte anhand der Auswertungen der Blutglukosewerte.

3. Insulinresistenzgruppe: Gruppe zur Untersuchung der Insulinresistenz als Risikofaktor für VHF.

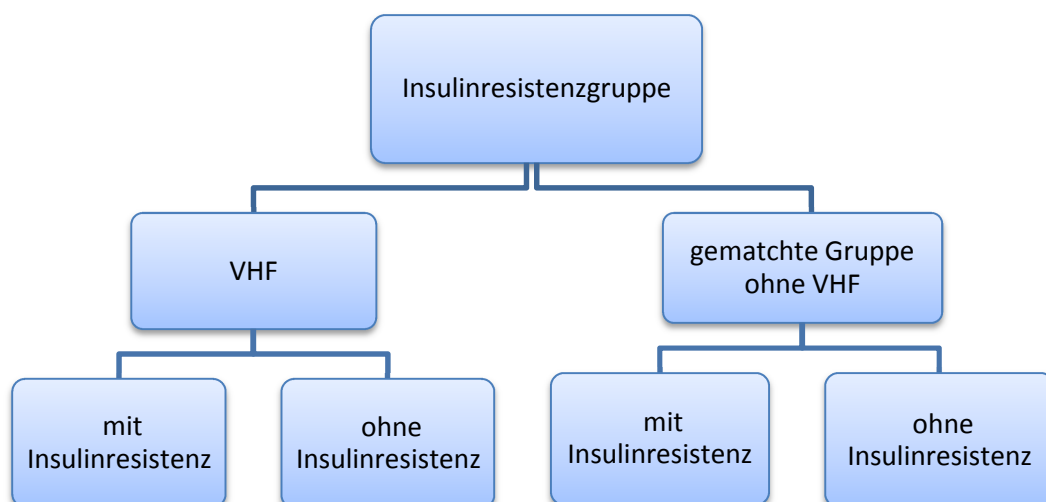


Abbildung 10: Insulinresistenzgruppe und Untergruppen. Die Insulinresistenzgruppe setzte sich aus dem Probandenkollektiv der Altersgruppe „Alt“ ohne Probanden mit D.m.-II und gestörter Glukosetoleranz zusammen. Die 4 Untergruppen wurden aus der Gruppe mit VHF und der Gruppe ohne VHF, die sich aus den gematchten Probanden ohne VHF ergab, gebildet. Die Einteilung der Untergruppen erfolgte anhand der Bestimmung der Insulinwerte und der Berechnung des HOMA-Index.

4. Adipositasgruppe: Gruppe zur Untersuchung der Adipositas als Risikofaktor für VHF.

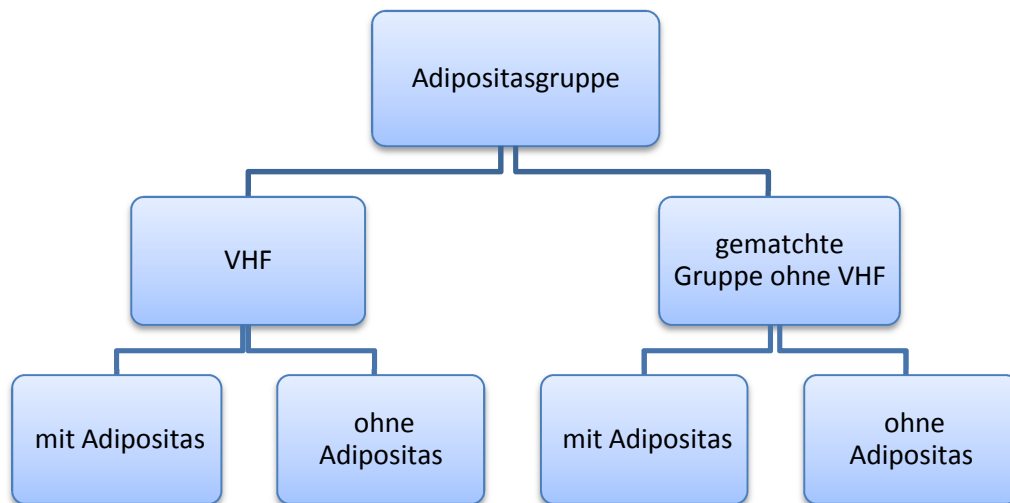


Abbildung 11: Adipositasgruppe und Untergruppen. Die Adipositasgruppe setzte sich aus dem gesamten Probandenkollektiv der Altersgruppe „Alt“ zusammen. Die 4 Untergruppen wurden aus der Gruppe mit VHF und der Gruppe ohne VHF, die sich aus den gematchten Probanden ohne VHF ergab, gebildet. Die Einteilung der Untergruppen erfolgte anhand der Bestimmung der Größe, des Gewichts und dem daraus errechneten BMI.

2.9 Statistik

Alle Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden in das Programm IBM® SPSS® Statistics Version 19 für Windows aufgenommen und mit diesem statistisch ausgewertet.

Es erfolgte zunächst eine deskriptiv-statistische Auswertung der Daten. Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern und D.m.-II, gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas wurde ein Fall-Kontroll-Vergleich durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Fallzahl der VHF Probanden, wurde dafür ein Matched Pairs Design gewählt (siehe 2.8), um den Einfluss potenzieller Confounder auszuschließen. Dadurch, dass es sich um ein individuelles Matching handelte, jedem Fall wurde nur eine Kontrolle zugeteilt, ergab sich eine Übereinstimmung bestimmter Merkmale in der Fall- und Kontrollgruppe. Somit waren die Daten der beiden Gruppen nicht unabhängig voneinander und wurden wie eine verbundene Stichprobe ausgewertet. Die Auswertung erfolgte anhand von Kontingenztafeln und dem McNemar-Test [56,57]. Durch den kleinen Stichprobenumfang wurde für diesen Test die exakte Signifikanz angegeben. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv aus BASE-II

Es wurden für die vorliegende Arbeit 790 Probanden im Rahmen von BASE-II Forschungsgruppe Geriatrie der Charité im Zeitraum 06/2009 bis 01/2011 untersucht. Davon mussten 62 Probanden aufgrund unvollständiger Untersuchungsergebnisse ausgeschlossen werden. Es verblieben 728 Probanden.

3.1.1 Altersverteilung im untersuchten Probandenkollektiv „Jung“ und „Alt“

Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 23 und 82 Jahren. 188 (25,4%) der Probanden wurden in die „Junge“ Altersgruppe zwischen 20–35 Jahren und 540 (74,2%) in die „Alte“ Altersgruppe zwischen 60 bis 85 Jahren eingeteilt. In der Altersgruppe „Jung“ waren 109 (58%) weibliche und 79 (42%) männliche Probanden, das mittlere Alter lag bei 28,3 Jahren. In der Altersgruppe „Alt“ lag das mittlere Alter bei 68,3 Jahren. Abbildung 12 zeigt eine Übersicht des Probandenkollektivs und Tabelle 11 die deskriptiv-statistischen Kennwerte des Alters.

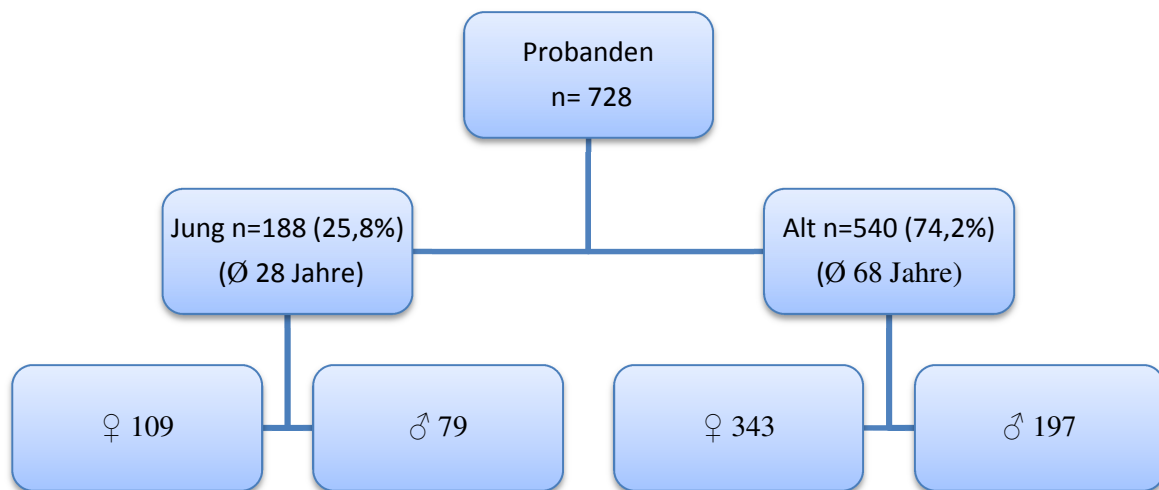


Abbildung 12: Übersicht des für diese Arbeit zugrunde gelegten Probandenkollektivs aus BASE-II, Verteilung der Geschlechter und das mittlere Alter in den Altersgruppen „Jung“ und „Alt“. n: Anzahl, Ø: Durchschnitt, ♀: weiblich, ♂: männlich

Tabelle 11: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters in der „Jungen“ und der „Alten“ Altersgruppe

Gruppe	n	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
Jung	188	28,3 \pm 3,2	28,5	23	34	11
Alt	540	68,3 \pm 3,9	68	58	82	24

n: Anzahl der Probanden SD: Standardabweichung

In der „Alten“ Altersgruppe waren 343 (63,5%) weibliche und 197 (36,5%) männliche Probanden. Die Männer waren im Durchschnitt älter als die Frauen. Das mittlere Alter lag bei den Männern bei 69,5 Jahren und bei den Frauen bei 67,6 Jahren. Die Altersspannweite betrug 24 Jahre bei den Frauen und 20 Jahre bei den Männern.

Tabelle 12: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters für Männer und Frauen der „Alten“ Altersgruppe

Gruppe	n	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
Frauen	343	67,6 \pm 3,81	68	58	82	24
Männer	197	69,5 \pm 3,65	70	61	81	20

n: Anzahl der Probanden SD: Standardabweichung

Die folgenden Histogramme zeigen die Altersverteilung in der „Alten“ Altersgruppe insgesamt und geschlechtsbezogen.

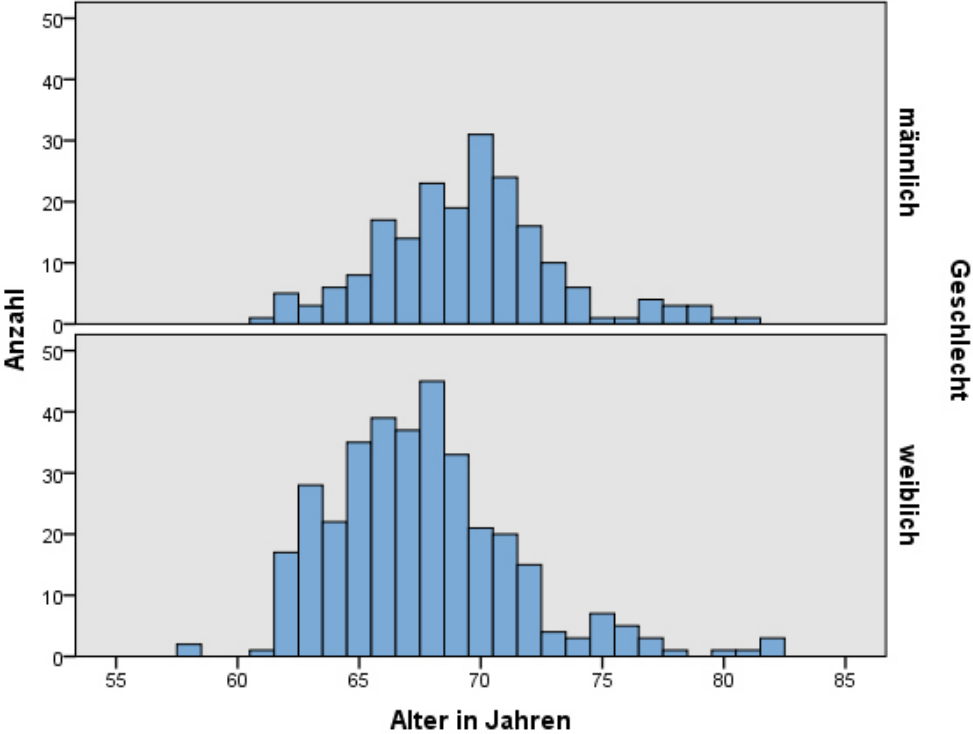
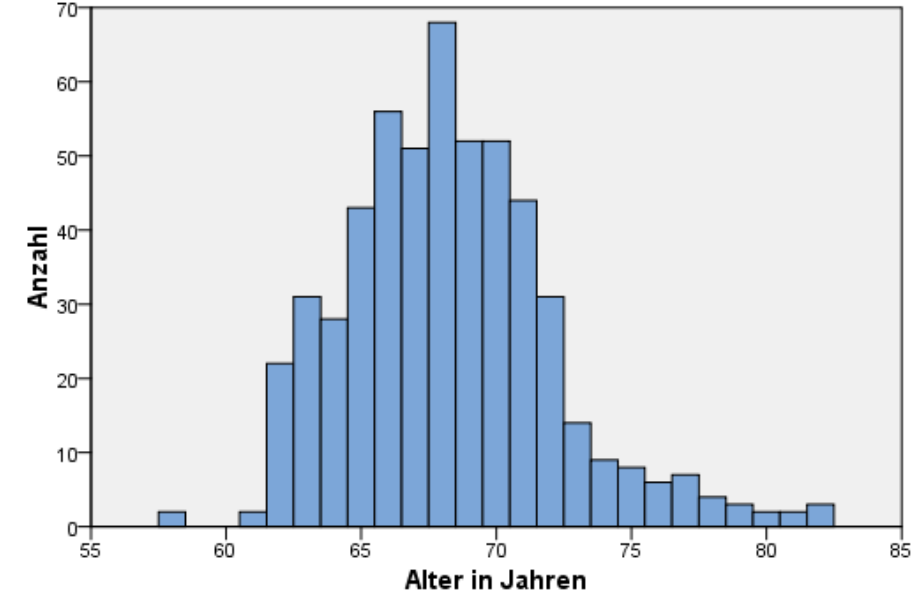


Abbildung 13: Histogramme Altersverteilung im Probandenkollektiv „Alt“ insgesamt und für Männer und Frauen

3.2 Prävalenz VHF im untersuchten Probandenkollektiv

Eingeschlossen in die Gruppe der Probanden mit Vorhofflimmern wurden alle Teilnehmer, bei denen im Rahmen von BASE-II im Ruhe- und/oder Langzeit-EKG ein VHF detektiert wurde. Des Weiteren wurden Probanden eingeschlossen, die in der Anamnese angegeben hatten, unter paroxysmalem VHF zu leiden und dieses durch den behandelnden Arzt detektiert wurde. Diese Probanden wurden nur eingeschlossen, wenn nach telefonischer Rücksprache mit dem behandelnden Arzt die Aussage bestätigt wurde. Es konnte 14-mal VHF gleichzeitig im Ruhe- und Langzeit-EKG neu detektiert werden und 3-mal erfolgte die Diagnose über die Anamnese und Bestätigung durch den Arzt.

Bei keinem der 188 Probanden der Altersgruppe „Jung“ lag ein VHF vor. Daher konnte diese Gruppe nicht zur Untersuchung der Fragestellungen verwendet werden. Im Folgenden wird nur auf die Altersgruppe „Alt“ eingegangen.

In der Altersgruppe „Alt“ lag bei 17 der 540 untersuchten Probanden ein VHF vor. Das entspricht einer Prävalenz in dieser Altersgruppe von 3,1%.

Tabelle 13: Übersicht der Prävalenz des Vorhofflimmerns im untersuchten Probandenkollektiv für „Jung“, „Alt“ und beide Altersgruppen.

		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Jung	Anzahl	0	188	188
	% Altersgruppe Jung	0	100	100
Alt	Anzahl	17	523	540
	% Altersgruppe Alt	3,1	96,9	100
Gesamt	Anzahl	17	711	728
	% beider Altersgruppen	2,3	97,7	100

3.2.1 Prävalenz VHF im Probandenkollektiv „Alt“ geschlechtsbezogen

Der Anteil der männlichen Probanden mit VHF war deutlich höher als der der weiblichen. Von den 17 Probanden mit VHF waren 3 weiblich (17,6%) und 14 männlich (82,4%). Das entspricht 0,6% der weiblichen Probanden und 2,6% der männlichen Probanden der Altersgruppe „Alt“.

Die Abbildung 14 zeigt eine Übersicht des Probandenkollektivs „Alt“ mit VHF und ohne VHF.

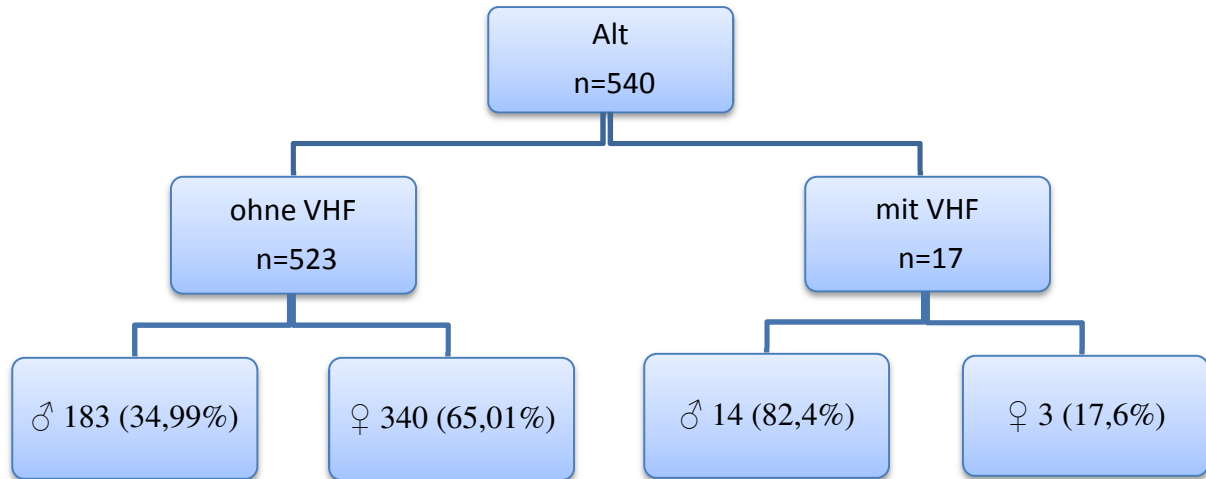


Abbildung 14: Übersicht des Probandenkollektivs „Alt“ mit und ohne VHF, Verteilung der Geschlechter. n: Anzahl, ♀: weiblich, ♂: männlich

Insgesamt wurden weniger Männer (n=197) untersucht als Frauen (n=343). Der Anteil der untersuchten Frauen lag bei 63,5% und der der Männer bei 36,5%. Die Prävalenz für VHF innerhalb der Geschlechter lag demnach bei den Männern bei 7,1% und bei den Frauen, deutlich niedriger, bei 0,9%.

Das Kreisdiagramm zeigt die prozentuale Verteilung der Geschlechter im Probandenkollektiv „Alt“ und die folgende Tabelle eine Übersicht der VHF Prävalenz.

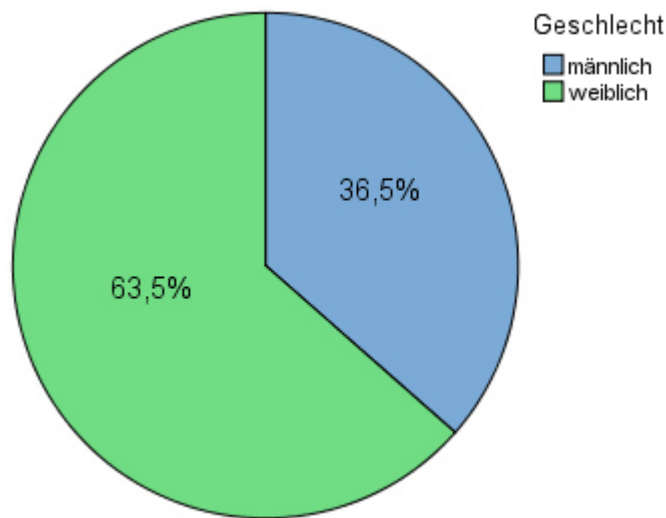


Abbildung 15: Prozentuale Geschlechterverteilung der Altersgruppe „Alt“ im Kreisdiagramm

Tabelle 14: Übersicht der Prävalenz des Vorhofflimmerns jeweils für Frauen, Männer und für die gesamte Altersgruppe „Alt“

Geschlecht		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Weiblich	Anzahl	3	340	343
	% Geschlecht gesamt	0,6	62,0	63,5
	% Geschlecht weiblich	0,9	99,1	100
Männlich	Anzahl	14	183	197
	% Geschlecht gesamt	2,6	33,9	36,5
	% Geschlecht männlich	7,1	92,9	100
Gesamt	Anzahl	17	523	540
	% Geschlecht gesamt	3,1	96,9	100

3.3 Matchingmerkmale der Gruppe mit Vorhofflimmern und den gematchten Partnern

Das Probandenkollektiv der Gruppe mit Vorhofflimmern setzte sich aus 17 Teilnehmern zusammen. Die Kennwerte der Matchingvariablen Alter, Geschlecht, Blutdruckklasse, Herzklappendefekt, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt waren wie folgt verteilt:

Tabelle 15: Übersicht der Matchingmerkmale der Probanden mit VHF und dem jeweiligen gemachten Partner.

Paar	Alter	Sex	RR	HKD	KHK	HI	MI
1	72	♂	6	-	-	-	-
	71						
2	79	♂	2	-	-	-	-
	77						
3	70	♂	2	-	-	-	-
4	71	♂	6	X	-	-	-
	70		5				
5	70	♂	4	-	-	-	-
6	68	♀	2	-	-	-	-
	66						
7	70	♂	4	-	-	-	-
8	70	♂	4	X	-	X	-
	73						
9	69	♂	3	-	-	-	-
	70						
10	69	♂	3	-	-	-	-
11	77	♂	3	-	-	-	-
	78						
12	66	♂	4	-	X	X	X
	69		5		-		-
13	65	♀	1	X	-	-	-
	63						
14	71	♀	3	X	-	-	-
	69						
15	72	♂	2	X	-	-	-
16	68	♂	2	X	-	X	-
	66						
17	73	♂	4	X	-	-	-
	70		5				

- : nein X: ja ♂: männlich ♀: weiblich

RR: Blutdruckklasse 1: optimal 2: normal 3: noch-normal 4: milde Hypertonie (Grad 1) 5: mittlere Hypertonie (Grad 2) 6: schwere Hypertonie (Grad 3), HKD: Herzklappendefekt, KHK: Koronare Herzkrankheit, HI: Herzinsuffizienz, MI: Myokardinfarkt

Abweichungen der Kennwerte bei den gematchten Paaren lagen beim Alter und der Blutdruckklasse vor. Die Abweichungen lagen alle im Toleranzbereich. Bei den Paaren 1, 4, 9 und 11 wich das Alter jeweils um 1 Jahr, bei den Paaren 2, 6, 13, 14, 16 um 2 Jahre und bei den Paaren 8, 12, 17 um 3 Jahre vom jeweiligen Matchingpartner ab. Bei Paar 4,11 und 17 wich die Blutdruckklasse jeweils um eine Klasse ab. Nur bei Paar 12 gab es Abweichungen bei den Merkmalen Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt.

3.4 Verteilung der Matchingvariablen im Probandenkollektiv „Alt“ mit VHF, der gematchten Kontrollgruppe und der Gruppe ohne VHF

3.4.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter der Probanden ohne VHF lag bei 68,2 Jahren, das der Probanden mit VHF bei 70,6 Jahren und das der gematchten Kontrollgruppe bei 70,2 und wich somit nur um 0,4 Jahre von den Probanden mit VHF ab.

Tabelle 16: Deskriptiv-statische Beschreibung des Alters im Probandenkollektiv „Alt“ in den Gruppen mit, ohne VHF und der gematchten Kontrollgruppe

Gruppe	n	Mittelwert \pm SD	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
VHF	17	70,6 \pm 3,5	70	65	79	14
gematchte Kontrollgruppe	17	70,2 \pm 3,6	70	63	78	15
ohne VHF	523	68,2 \pm 3,9	68	58	82	24

n: Anzahl der Probanden SD: Standardabweichung

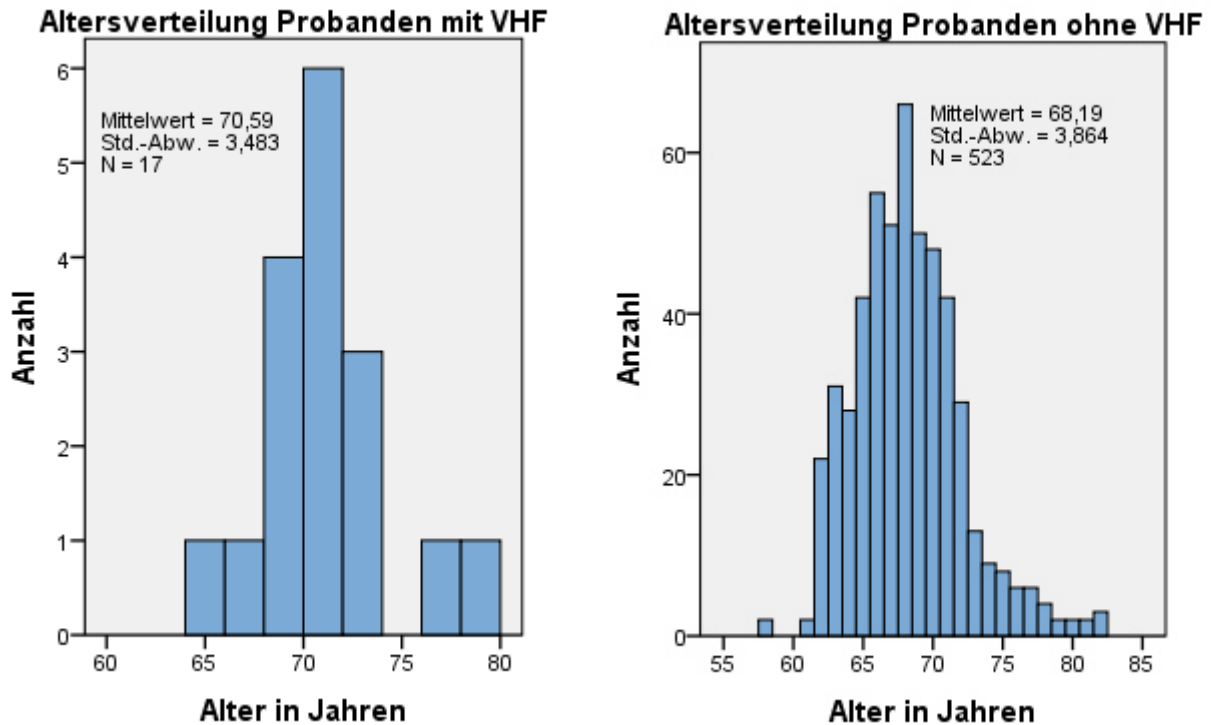


Abbildung 16: Histogramme mit der Altersverteilung im Probandenkollektiv mit VHF und ohne VHF

3.4.2 Verteilung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Blutdruckklassen

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei den Probanden mit VHF bei 137,8 mmHg und bei den Probanden ohne VHF bei 146,6 mmHg. Der mittlere diastolische Blutdruck war bei den Probanden mit VHF höher (85,2 mmHg) als bei den Probanden ohne VHF (83,4 mmHg). In der gematchten Kontrollgruppe waren der mittlere systolische und der mittlere diastolische Blutdruck nahezu identisch im Vergleich zur Gruppe mit VHF. Der mittlere systolische Blutdruck der gematchten Kontrolle wich nur um 0,2 mmHg und der mittlere diastolische um 0,7 mmHg nach unten ab.

Tabelle 17: Verteilung der deskriptiv-statistischen Kennwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mmHg, jeweils für die Gruppe mit VHF, gematchte Kontrollgruppe und die Gruppe ohne VHF

Variable	Gruppe	n	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
systolischer Blutdruck [mmHg]	mit VHF	17	137,8 ± 22,3	131	105	188	83
	gematchte Kontrolle	17	137,5 ± 17,7	134,5	108,5	170	61,5
	ohne VHF	523	146,6 ± 20,0	144,5	92	237	145
diastolischer Blutdruck [mmHg]	mit VHF	17	85,2 ± 13,5	85,5	64	114,5	50,5
	gematchte Kontrolle	17	84,5 ± 12,0	81	65	111,5	46,5
	ohne VHF	523	83,4 ± 10,3	83	56	120	64,5

n: Anzahl SD: Standardabweichung

Die Probanden wurden anhand ihrer systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in die Blutdruckklassen nach der Deutschen Hypertonie Gesellschaft eingeteilt. Dabei fällt auf, dass 35,8% der Probanden ohne VHF keine Hypertonie aufwiesen und in die Gruppen optimal bis noch-normal eingeteilt wurden. Bei über der Hälfte der Probanden (64,2%) lag allerdings eine Hypertonie vor. Sie wurden in die Klassen milde, mittlere, schwere Hypertonie eingeteilt. Davon wiesen 38,9% der Probanden eine milde und 7,7% eine schwere Hypertonie auf. Bei den Probanden mit VHF lag bei 58,8% der Probanden keine Hypertonie vor. 41,2% der Probanden wurden in die Blutdruckklassen milde und schwere Hypertonie eingeteilt. Davon litten 29,4% der Probanden an einer milden und 11,8% an einer schweren Hypertonie. Die folgende Tabelle und die Balkendiagramme zeigen eine Übersicht der Verteilung der Blutdruckklassen.

Tabelle 18: Verteilung der Blutdruckklassen in der Gruppe mit und ohne VHF

Blutdruckklassen	mit VHF		ohne VHF	
	n	%	n	%
optimal	1	5,9	30	5,7
normal	5	29,4	77	14,8
noch-normal	4	23,5	82	15,3
milde Hypertonie	5	29,4	207	38,9
mittlere Hypertonie	0	0	93	17,6
schwere Hypertonie	2	11,8	34	7,7
Gesamt	17	100	523	100

n: Anzahl

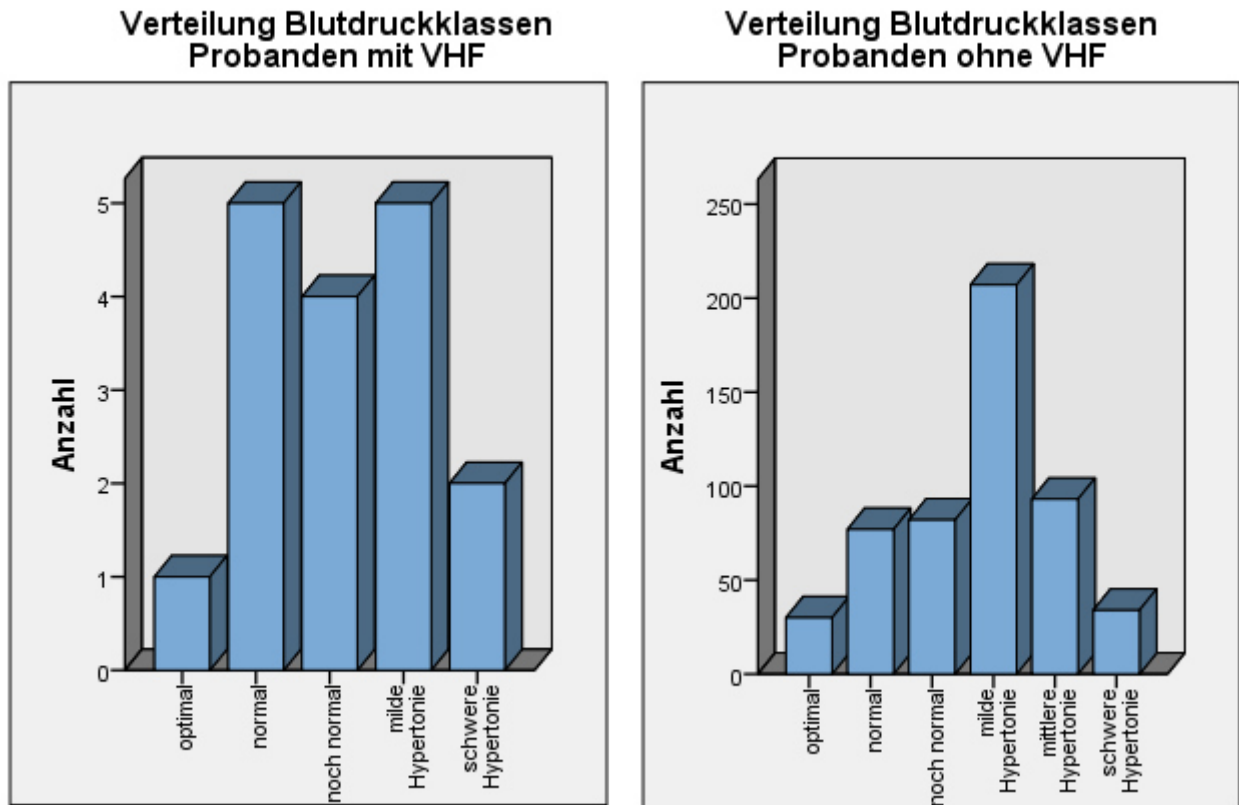


Abbildung 17: Verteilung der Blutdruckklassen im Balkendiagramm für die Probanden mit und ohne VHF

3.4.3 Verteilung der Matchingvariablen Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Herzklappendefekt

In der Gruppe mit VHF lag der Anteil der Probanden mit einem Herzklappendefekt bei 41,2% und bei den Probanden ohne VHF bei nur 4,8%.

Von den insgesamt 7 Probanden der VHF-Gruppe mit Herzklappendefekt lag bei zwei Probanden zusätzlich eine Herzinsuffizienz vor. Nur ein Proband der VHF Gruppe litt an einer Koronaren Herzkrankheit und einer Herzinsuffizienz und hatte bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Bei 9 Probanden (52,94%) der VHF-Gruppe lag keine diagnostizierte Herzerkrankung vor, in der Gruppe ohne VHF war der Anteil deutlich höher und lag bei 86,2% (451 Probanden).

Tabelle 19: Verteilung der Matchingvariablen Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Herzklappendefekte im Probandenkollektiv „Alt“ mit und ohne VHF und der Kontrollgruppe

	Alt n = 540				Kontrollgruppe	
	mit VHF n = 17		ohne VHF n = 523		n = 17	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
KHK	1	5,9	20	3,7	1	5,9
Myokardinfarkt	1	5,9	12	2,2	0	0
Herzinsuffizienz	3	17,6	14	2,6	2	11,8
Herzklappendefekte	7	41,2	26	4,8	7	41,2

n: Anzahl

3.5 Probandenkollektiv der Diabetesgruppe

Das Probandenkollektiv der Diabetesgruppe setzte sich aus dem gesamten Kollektiv der Altersgruppe „Alt“ zusammen.

3.5.1 Prävalenz Diabetes mellitus Typ II im Probandenkollektiv der Diabetesgruppe

Die Prävalenz des D.m.-II lag in diesem Kollektiv bei 8,9%. Davon entfielen 0,6 % auf die Probanden mit VHF. Innerhalb der VHF Gruppe lag die Häufigkeit bei 17,6 % (siehe Tab. 21).

Tabelle 20: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit des D.m.-II im Probandenkollektiv der Diabetesgruppe in der Gruppe mit und ohne VHF

Diabetes		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Diabetes Mellitus = ja	Anzahl	3	45	48
	% der Gesamtzahl	0,6	8,3	8,9
Diabetes Mellitus = nein	Anzahl	14	478	492
	% der Gesamtzahl	2,6	88,5	91,1
Gesamt	Anzahl	17	523	540
	% der Gesamtzahl	3,1	96,9	100

3.5.1.1 Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ II in den Untergruppen

Die vier Untergruppen der Diabetesgruppe, deren Bildung in Punkt 2.8 beschrieben wurde, setzten sich insgesamt aus 34 Probanden zusammen. Diese Probanden waren in den Untergruppen wie folgt verteilt: 3 (8,8%) der 34 Probanden litten an VHF und D.m.-II, 14 (41,2%) Probanden hatten VHF und kein D.m.-II, 1 (2,9%) Proband ohne VHF litt an D.m.-II und 16 (47,1%) Probanden hatten weder D.m.-II noch VHF.

Tabelle 21: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung des D.m.-II in den vier Untergruppen der Diabetesgruppe

		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Diabetes mellitus = ja	Anzahl	3	1	4
	% innerhalb von Diabetes	75,0	25,0	100
	% innerhalb von VHF	17,6	5,9	11,8
	% der Gesamtzahl	8,8	2,9	11,8
Diabetes mellitus = nein	Anzahl	14	16	30
	% innerhalb von Diabetes	46,7	53,3	100
	% innerhalb von VHF	82,4	94,1	88,2
	% der Gesamtzahl	41,2	47,1	88,2
Gesamt	Anzahl	17	17	34
	% der Gesamtzahl	50	50	100

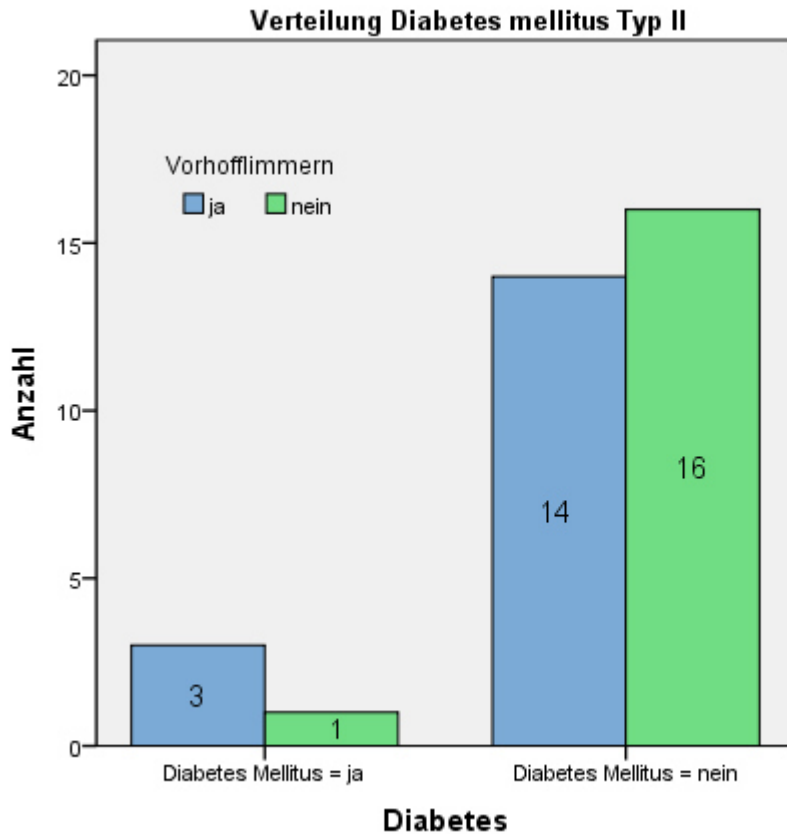


Abbildung 18: Balkendiagramm mit der Verteilung des D.m.-II in den vier Untergruppen der Diabetesgruppe

3.5.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und Diabetes mellitus Typ II

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und VHF besteht, ergab die Auswertung des Fall-Kontroll-Vergleichs mittels des McNemar Tests signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit VHF und der Gruppe ohne VHF. Der Test ergab eine exakte Signifikanz von $p = 0,001$.

Tabelle 22: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und D.m.-II

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		,001 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	34	

a. Verwendete Binomialverteilung

3.6 Probandenkollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe

Das Kollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe setzte sich aus 492 Probanden der Altersgruppe „Alt“ zusammen. Die Zahl der VHF Probanden senkte sich von 17 auf 14, da 3 Probanden mit VHF an D.m.-II erkrankt waren und diese aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden mussten.

3.6.1 Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz im Kollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe

Bei 68 (13,8%) der 492 Probanden lag eine gestörte Glukosetoleranz vor, davon entfielen 0,2% auf die Probanden mit VHF. Innerhalb der Gruppe mit VHF lag die Häufigkeit bei 7,1% (siehe Tab.24).

Tabelle 23: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit der gestörten Glukosetoleranz im Probandenkollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe mit und ohne VHF

Gestörte Glukosetoleranz		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Alt ohne gestörte Glukosetoleranz	Anzahl	13	411	424
	% der Gesamtzahl	2,6	83,5	86,2
Alt mit gestörter Glukosetoleranz	Anzahl	1	67	68
	% der Gesamtzahl	0,2	13,6	13,8
Gesamt	Anzahl	14	478	492
	% der Gesamtzahl	2,8	97,2	100

3.6.1.1. Häufigkeit der gestörten Glukosetoleranz in den Untergruppen

Die vier Untergruppen der gestörten Glukosetoleranzgruppe, deren Bildung in Punkt 2.8 beschrieben wurde, setzten sich insgesamt aus 28 Probanden zusammen. Diese Probanden waren in den vier Untergruppen wie folgt verteilt: 1 (3,6%) Proband litt an VHF und einer gestörten Glukosetoleranz, 13 (46,4%) Probanden hatten VHF und keine gestörte Glukosetoleranz, 2 (7,1%) Probanden ohne VHF litten an einer gestörten Glukosetoleranz und 12 (42,9%) Probanden hatten weder eine gestörte Glukosetoleranz noch VHF.

Tabelle 24: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung der gestörten Glukosetoleranz in den vier Untergruppen der gestörten Glukosetoleranzgruppe.

		VHF		Gesamt
		ja	nein	
gestörte Glukosetoleranz = ja	Anzahl	1	2	3
	% innerhalb der gestörten Glukosetoleranz	33,3	66,7	100
	% innerhalb von VHF	7,1	14,3	10,7
	% der Gesamtzahl	3,6	7,1	10,7
gestörte Glukosetoleranz = nein	Anzahl	13	12	25
	% innerhalb der gestörten Glukosetoleranz	52,0	48,0	100
	% innerhalb von VHF	92,9	85,7	89,3
	% der Gesamtzahl	46,4	42,9	89,3
Gesamt	Anzahl	14	14	28
	% der Gesamtzahl	50	50	100

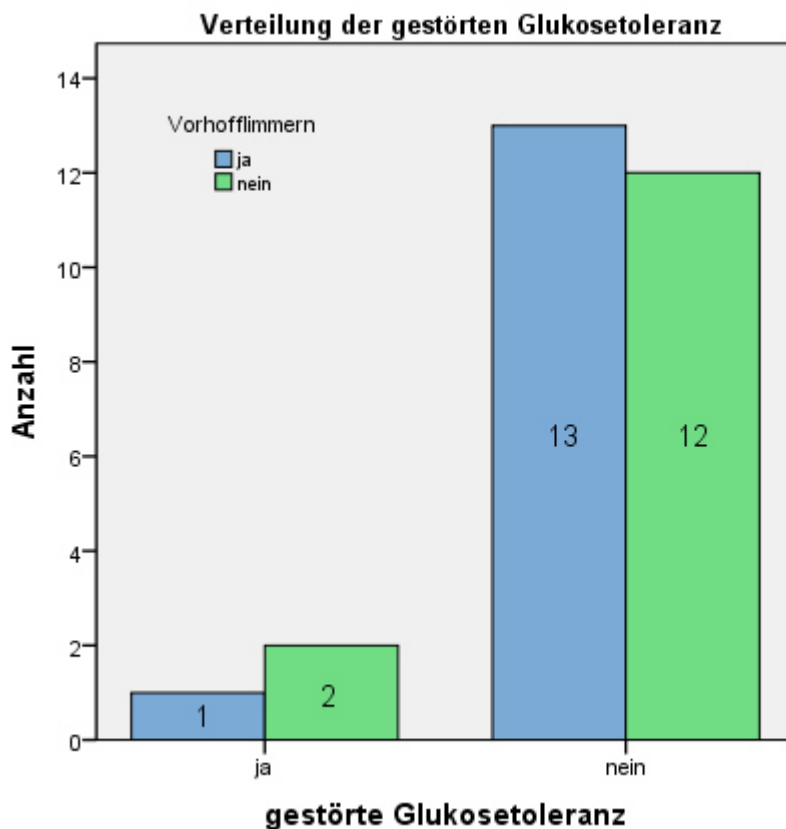


Abbildung 19: Balkendiagramm mit der Verteilung der gestörten Glukosetoleranz in den vier Untergruppen der gestörten Glukosetoleranzgruppe.

3.6.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und gestörter Glukosetoleranz

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der gestörten Glukosetoleranz und VHF besteht, ergab die Auswertung des Fall-Kontroll-Vergleichs mittels des McNemar Tests signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Test zeigte eine exakte Signifikanz von $p = 0,007$ an.

Tabelle 25: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und gestörte Glukosetoleranz

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		,007 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	28	

a. Verwendete Binomialverteilung

3.7 Probandenkollektiv der Insulinresistenzgruppe

Das Kollektiv der Insulinresistenzgruppe setzte sich aus 424 Probanden zusammen. Die Zahl der VHF Probanden senkte sich von 17 auf 13, da 3 Probanden mit VHF an D.m.-II erkrankt waren und bei einem Probanden eine gestörte Glukosetoleranz vorlag und diese aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden mussten.

3.7.1 Prävalenz der Insulinresistenz im Kollektiv der Insulinresistenzgruppe

Bei 92 (21,7%) Probanden lag eine Insulinresistenz vor, davon entfielen 0,7% auf die Probanden mit VHF. Innerhalb der VHF Gruppe lag die Häufigkeit bei 23,1% (siehe Tab. 27).

Tabelle 26: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit der Insulinresistenz im Probandenkollektiv mit und ohne VHF

Insulinresistenz		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Alt ohne Insulinresistenz	Anzahl	10	322	332
	% der Gesamtzahl	2,4	75,9	78,3
Alt mit Insulinresistenz	Anzahl	3	89	92
	% der Gesamtzahl	0,7	21,0	21,7
Gesamt	Anzahl	13	411	424
	% der Gesamtzahl	3,1	96,9	100

3.7.1.1 Häufigkeit der Insulinresistenz in den Untergruppen

Die vier Untergruppen der Insulinresistenzgruppe, deren Bildung in Punkt 2.8 beschrieben wurde, setzten sich insgesamt aus 26 Probanden zusammen. Diese Probanden waren in den vier Untergruppen wie folgt verteilt: 3 (11,5%) Probanden litten an VHF und einer Insulinresistenz, 10 (38,5%) Probanden hatten VHF und keine Insulinresistenz, 2 (7,7%) Probanden ohne VHF litten an einer Insulinresistenz und 11 (42,3%) Probanden wiesen weder eine Insulinresistenz noch VHF auf.

Tabelle 27: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung der Insulinresistenz in den vier Untergruppen der Insulinresistenzgruppe

		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Insulinresistenz = ja	Anzahl	3	2	5
	% innerhalb Insulinresistenz	60,0	40,0	100
	% innerhalb von VHF	23,1	15,4	19,2
	% der Gesamtzahl	11,5	7,7	19,2
Insulinresistenz = nein	Anzahl	10	11	21
	% innerhalb Insulinresistenz	47,6	52,4	100
	% innerhalb von VHF	76,9	84,6	80,8
	% der Gesamtzahl	38,5	42,3	80,8
Gesamt	Anzahl	13	13	26
	% der Gesamtzahl	50	50	100

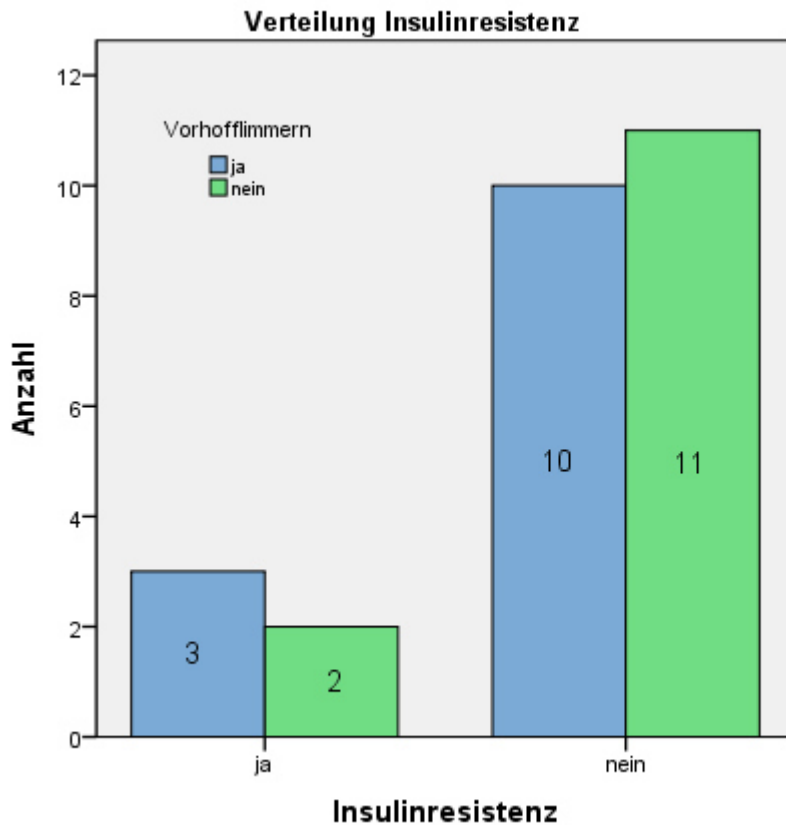


Abbildung 20: Balkendiagramm mit der Verteilung der Insulinresistenz in den vier Untergruppen der Insulinresistenzgruppe.

3.7.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und Insulinresistenz

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob eine Relation zwischen der Insulinresistenz und VHF besteht, ergab die Auswertung des Fall-Kontroll-Vergleichs mittels des McNemar Tests signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der Test zeigte eine exakte Signifikanz von $p = 0,039$ an.

Tabelle 28: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und Insulinresistenz.

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		,039 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	26	

a. Verwendete Binomialverteilung

3.8 Probandenkollektiv der Adipositasgruppe

Die Adipositasgruppe setzte sich aus dem gesamten Kollektiv der „Alten“ Altersgruppe zusammen.

3.8.1 Verteilung des BMI

Der Mittelwert des BMI lag in der Gruppe mit VHF bei 29,4 kg/m². In dem Probandenkollektiv ohne VHF war dieser niedriger und lag bei 26,8 kg/m². Die gematchte Kontrollgruppe wies den niedrigsten mittleren BMI von 26,0 kg/m² auf.

Tabelle 29: Übersicht der Verteilung der deskriptiv-statistischen Werte des BMI [kg/m²] in der Gruppe mit und ohne VHF.

Variable	Gruppe	n	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
BMI [kg/m ²]	mit VHF	17	29,4 ± 4,17	28,0	24,6	38,07	13,4
	gematchte Kontrolle	17	26,0 ± 2,34	25,8	22,9	31,3	8,4
	ohne VHF	523	26,8 ± 4,25	26,3	16,3	46,0	29,6

n: Anzahl

SD: Standardabweichung

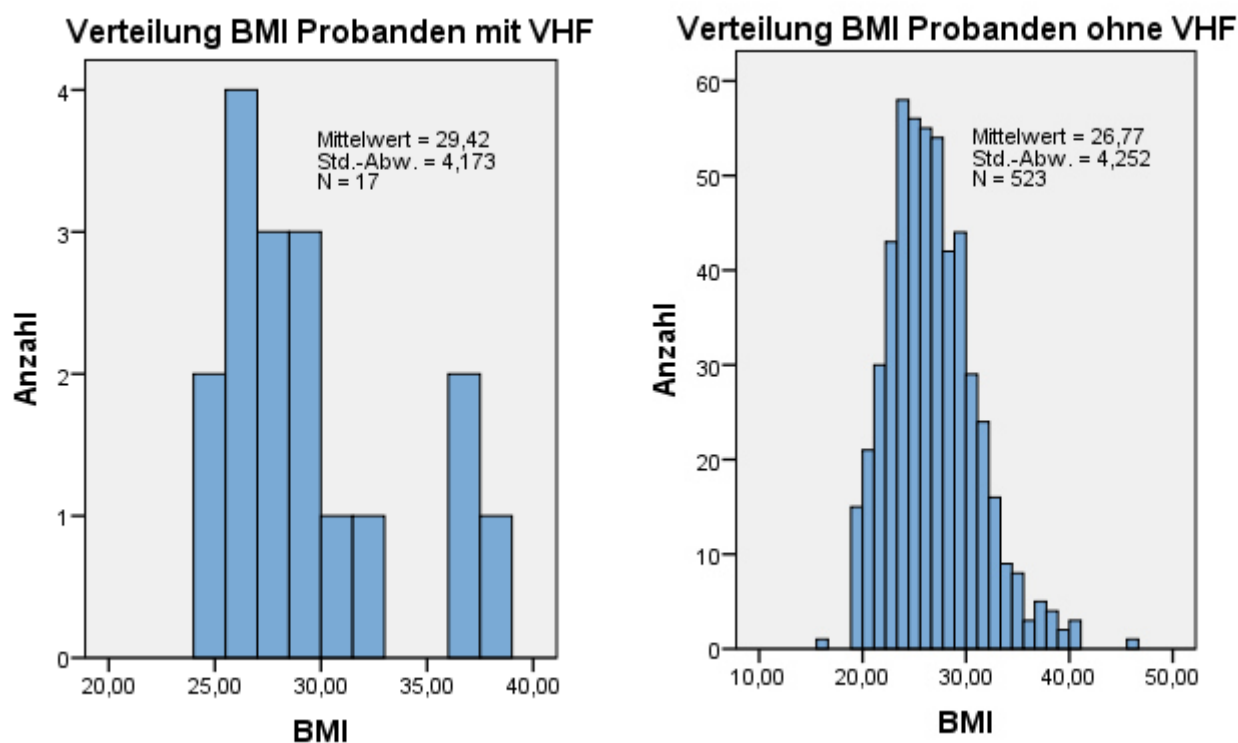


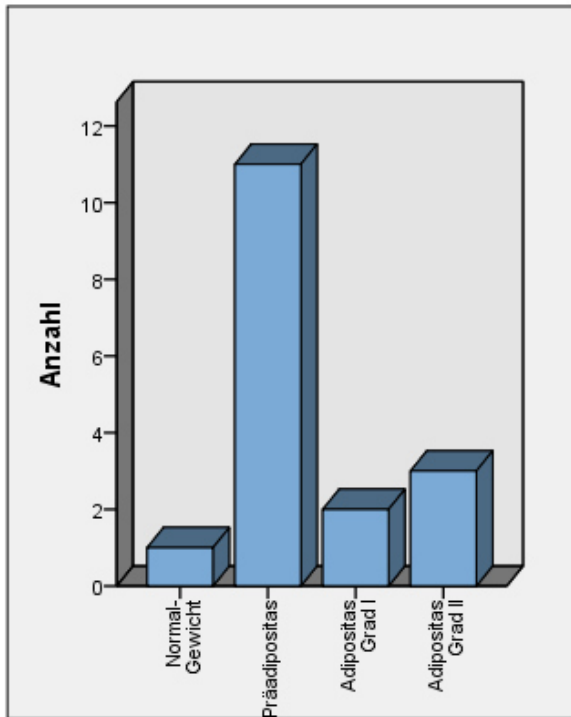
Abbildung 21: Verteilung des BMI im Balkendiagramm für die Probanden mit und ohne VHF

Die Probanden wurden anhand der ermittelten BMI Werte nach den Vorgaben der WHO in Klassen eingeteilt. Bei den Probanden mit VHF war der Großteil der Probanden 70,6% nicht adipös und wurde in die Klassen Normalgewicht und Präadipositas eingeteilt. Davon lagen allerdings 64,7% in der Gruppe Präadipös. 29,4 % der Probanden waren adipös und wurden in die Klassen Adipositas Grad I und II eingeteilt. Im Probandenkollektiv ohne VHF war der Anteil der Probanden mit Übergewicht geringer und lag insgesamt bei 19,9% und im gematchten Kontrollkollektiv war dieser noch geringer und lag bei nur 5,9%.

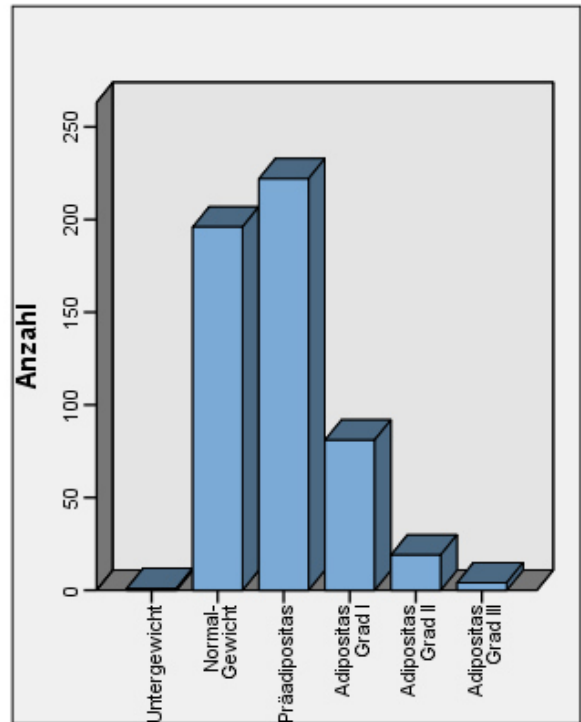
Tabelle 30: Verteilung der BMI-Klassen in der Gruppe mit und ohne VHF und der gematchten Kontrollgruppe

BMI Klasse	mit VHF		ohne VHF		gematchte Kontrolle	
	n	%	n	%	n	%
Untergewicht	0	0	1	0,2	0	0
Normalgewicht	1	5,9	196	37,5	6	35,3
Präadipositas	11	64,7	222	42,2	10	58,8
Adipositas Grad I	2	11,8	81	15,5	1	5,9
Adipositas Grad II	3	17,6	19	3,6	0	0
Adipositas Grad III	0	0	4	0,8	0	0
Gesamt	17	100	523	100	17	100

Verteilung der BMI Klassen Probanden mit VHF



Verteilung der BMI Klassen Probanden ohne VHF



Verteilung der BMI Klassen gematchte Kontrollgruppe

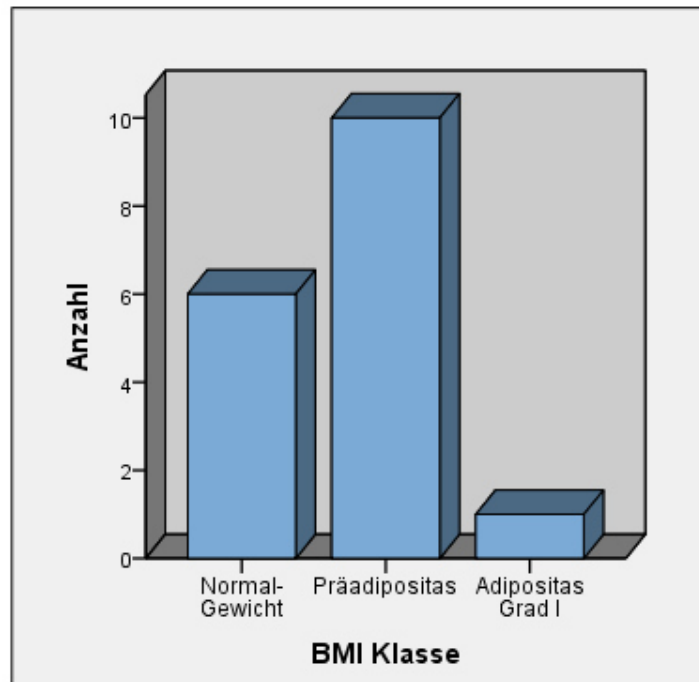


Abbildung 22: Balkendiagramm mit der Verteilung der BMI Klassen im Kollektiv mit und ohne VHF und der gematchten Kontrollgruppe

3.8.1.1 Häufigkeit Adipositas in den vier Untergruppen

Die vier Untergruppen der Adipositasgruppe, deren Bildung in Punkt 2.8 beschrieben wurde, setzten sich insgesamt aus 34 Probanden zusammen. Diese Probanden waren in den Untergruppen wie folgt verteilt: 5 (14,7%) Probanden litten an VHF und Adipositas, 12 (35,3%) Probanden hatten VHF und keine Adipositas, 1 (2,9%) Proband ohne VHF litt an einer Adipositas und 16 (47,1%) Probanden wiesen weder ein VHF noch eine Adipositas auf.

In der VHF Gruppe war der Anteil der Adipositas höher und lag bei 29,4% als in der gematchten Kontrollgruppe ohne VHF dort lag dieser bei 5,9%.

Tabelle 31: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung der Adipositas in den vier Untergruppen der Adipositasgruppe

		VHF		Gesamt
		ja	nein	
Adipositas = ja, BMI \geq 30	Anzahl	5	1	6
	% innerhalb von Adipositas	83,3	16,7	100
	% innerhalb von VHF	29,4	5,9	17,6
	% der Gesamtzahl	14,7	2,9	17,6
Adipositas = nein, BMI \leq 29,99	Anzahl	12	16	28
	% innerhalb von Adipositas	42,9	57,1	100
	% innerhalb von VHF	70,6	94,1	82,4
	% der Gesamtzahl	35,3	47,1	82,4
Gesamt	Anzahl	17	17	34
	% der Gesamtzahl	50	50	100

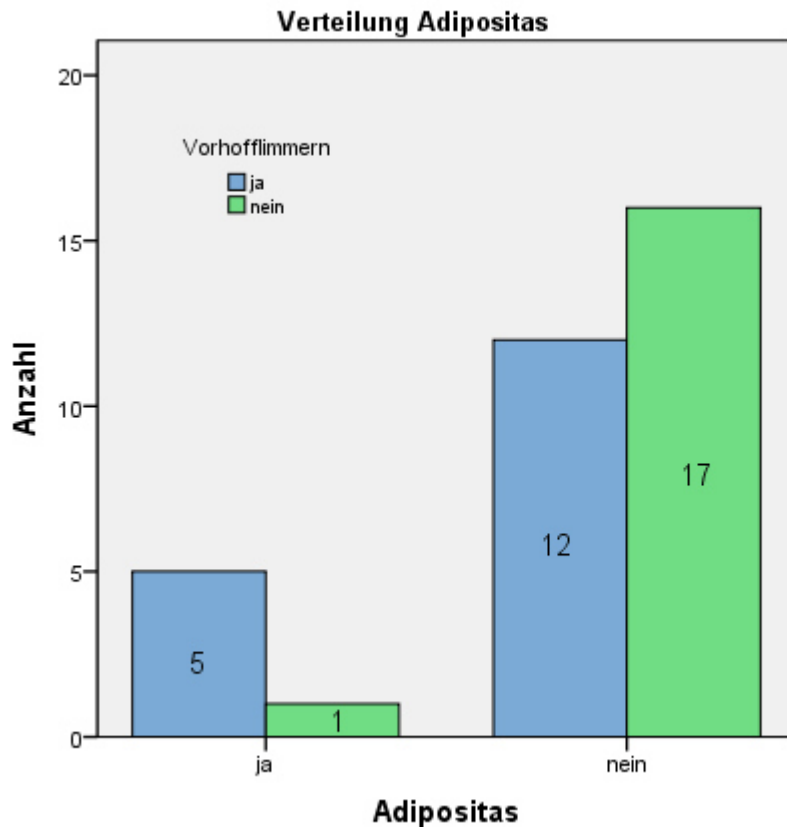


Abbildung 23: Balkendiagramm mit der Verteilung der Adipositas in den vier Untergruppen der Adipositasgruppe

3.8.2 Analyse des Zusammenhangs zwischen VHF und Adipositas

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob eine Relation zwischen der Adipositas und VHF besteht, ergab die Auswertung des Fall-Kontroll-Vergleichs mittels des McNemar Tests signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Test zeigte eine exakte Signifikanz von $p = 0,003$ an.

Tabelle 32: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und Adipositas

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		,003 ^a
Anzahl der gültigen Fälle	34	

a. Verwendete Binomialverteilung

3.9 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Der Fall-Kontroll-Vergleich der vier Fragestellungen ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen:

- VHF und Diabetes mellitus Typ II ($p = 0,001$)
- VHF und gestörter Glukosetoleranz ($p = 0,007$)
- VHF und Insulinresistenz ($p = 0,039$)
- VHF und Adipositas ($p = 0,003$)

4 Diskussion

4.1 Prävalenz des Vorhofflimmerns

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns liegt, in dem für diese Arbeit untersuchten Probandenkollektiv bei 3,1% und somit deutlich unter der in der Literatur angegebenen Prävalenz von 6-10% der über 65-Jährigen [3,4]. Ein Grund dafür könnte sein, dass die VHF-Diagnostik zum einen anhand des durchgeführten 2-h-EKG erfolgte. Intermittierende Vorhofflimmerphasen, die nicht in diesen Aufzeichnungszeitraum von zwei Stunden fallen, können nicht erfasst worden sein. Somit fällt die Anzahl der Probanden mit VHF eventuell zu niedrig aus. Eine vergleichbare deutsche Studie von Schnabel et al. 2012 ermittelte eine höhere Prävalenz der 65-74-Jährigen der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen, obwohl nur ein 12-Kanal-Ruhe-EKG über einen Zeitraum von 10 Sekunden durchgeführt wurde. Die Prävalenz lag dort bei 10,6% bei den Männern und 4,9% bei den Frauen [58]. In der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz bei 7,1 % bei den Männern und 0,9% bei den Frauen. Ein weiterer Grund für die niedrige VHF-Prävalenz könnte daher auch der überdurchschnittlich gute Gesundheitszustand der BASE-II Kohorte sein. Im Vergleich zu den Kohorten anderer nationaler Gesundheitsstudien zeichnet sich die BASE-II Kohorte durch eine höhere Bildung und einen besseren selbst berichteten Gesundheitsstatus aus [1]. Dies kann darin begründet sein, dass die Teilnahme an BASE-II freiwillig ist und die Probanden nicht aus ambulant oder hospitalisiert behandelten Kohorten rekrutiert wurden. Des Weiteren ist die Teilnahme sehr zeitintensiv, da die Probanden an einer großen Anzahl von Untersuchungen teilnehmen müssen. Der Umfang der kostenlosen ärztlichen, laborchemischen und instrumentellen Untersuchung (2-h-EKG, Knochendichtemessung u.s.w.) geht über das Maß einer routineärztlichen Untersuchung weit hinaus. Jeder Proband erhält einen ausführlichen Bericht der Untersuchungsergebnisse. Somit kann es sein, dass vor allem Menschen an BASE-II teilnehmen, die sehr an ihrem Gesundheitszustand interessiert sind und ein höheres Gesundheitsbewusstsein aufweisen.

Ein weiterer Grund für die relativ niedrige Vorhofflimmerprävalenz sind die in Punkt 2.1 erwähnten Ein- b.z.w. Ausschlusskriterien, die niedrige Inzidenzen der Risikofaktoren für VHF produzieren.

4.2 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ II, BMI, Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz.

4.2.1 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ 2

Viele Studien, die den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ 2 untersuchen, wurden retrospektiv an hospitalisierten Patienten durchgeführt. Es gibt nur wenige epidemiologische Studien, von denen die größten in Amerika und nicht in Europa durchgeführt wurden [59,60].

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Zusammenhang zwischen D.m.-II und VHF innerhalb eines deutschen populationsbasierten Probandenkollektivs getestet. Der Fall-Kontroll-Vergleich ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,001$) zwischen VHF und D.m.-II besteht.

Bestätigt wird das Ergebnis durch die populationsbasierte amerikanische Framingham Heart Study von Benjamin et al. 1994. Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für VHF wurden über 38 Jahre 2090 Männer und 2641 Frauen zwischen 55-94 Jahren untersucht. Bei 562 (11,9%) Probanden wurde innerhalb der Follow-ups VHF im EKG registriert. Die Auswertung der Ergebnisse mittels multivariater Regressionsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen VHF und Diabetes mellitus mit einer Odds Ratio für Frauen von 1,6 und für Männer von 1,4. Vorteile dieser Studie sind das prospektive Design, die große Probandenzahl und die Berücksichtigung multipler Störgrößen wie Alter, Diabetes mellitus, Hypertonie, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzvitien und linksventrikuläre Hypertrophie [59].

Des Weiteren konnte in der retrospektiven amerikanischen Studie von Movahed MR et al. 2005 ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen VHF und D.m.-II ermittelt werden. Anhand von Patientenakten der Jahre 1990-2000 des Veterans Health Administration Hospitals wurden 293124 Fälle mit D.m.-II ermittelt, bei denen in 43674 Fällen (14,9%) ein VHF vorlag. In der Kontrollgruppe wurden 552624 Probanden aufgenommen, von denen 57077 Fälle (10,3%) ein VHF vorwies. Mittels multivariater logistischer Regression wurde festgestellt, dass D.m.-II, mit einer Odds Ratio von 2.13 ($p < 0,0001$) ein unabhängiger Risikofaktor für VHF ist [60]. Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Studie mit der vorliegenden Arbeit ergeben sich dadurch, dass bei BASE-II epidemiologische Daten verwendet werden, die Studiendaten der oben erwähnten Studie aber anhand von Krankenakten ermittelt wurden und daher die

Ergebnisse nicht generalisiert auf Diabetes mellitus Typ II Patienten bezogen werden können. Eine Schwachstelle der Studie des Veterans Health Administration Hospitals ist die fehlende Adjustierung für Confounder wie Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie etc. Die Studie wird dennoch an dieser Stelle erwähnt, da sie die mit Abstand größte Probandenzahl untersucht hat.

Die folgenden europäischen Studien bestätigen ebenfalls den Zusammenhang zwischen VHF und D.m.-II.

In der europäischen populationsbasierten Fall-Kontrollstudie von Östgren et al. 2004 wurde der Zusammenhang zwischen VHF, D.m.-II und Hypertonie in einer schwedischen Population untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 824 Probanden ohne Hypertonie oder Diabetes mellitus. Die Fallgruppe wurde in die folgenden 3 Untergruppen unterteilt: 1. Gruppe 597 Probanden mit Hypertonie, 2. Gruppe 171 Probanden mit Hypertonie und D.M.-II, 3. Gruppe Probanden mit D.m.-II. VHF wurde mittels 12-Kanal Ruhe EKG ermittelt, die kardiovaskulären Risikofaktoren wie der Blutdruck, der BMI, der Insulinspiegel, der Nüchtern glukosespiegel, die Lipidwerte bestimmt und der HOMA-Index berechnet. Die Odds Ratio für VHF in der D.m.-II Gruppe lag bei 2,0 und für D.m.-II und Hypertonie bei 3,3. Zur weiteren Analyse der Daten wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass nach Adjustierung für Insulinresistenz die Ergebnisse nicht mehr signifikant waren. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Insulinresistenz eine Ursache bei der Entwicklung eines Vorhofflimmerns spielt [61].

In der longitudinalen, schwedischen Kohortenstudie von Smith et al. 2010 an 30447 Probanden im Alter von 44-73 Jahren wurde D.m.-II ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für VHF identifiziert [62].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Studien, die einen Zusammenhang zwischen D.m.-II und VHF feststellen konnten, überwiegen [59-62]. In vielen dieser Studien ergeben sich allerdings Limitationen, vor allem durch die mangelnde Erfassung und Adjustierung von Confoundern [60]. In der Meta-Analyse von Huxley et al. 2011 wurde anhand von 11 Studien festgestellt, dass in Studien, die für multiple Confounder adjustierten, der Zusammenhang zwischen VHF und D.m.-II schwächer war als in Studien, die nur für einen Risikofaktor adjustierten [43]. Des Weiteren wurde die Diagnose D.m.-II meistens anhand der Krankenakte oder der Anamnese gestellt und kein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Dies kann zu einer Unterdiagnostizierung des Diabetes mellitus II geführt haben.

Die Korrelation zwischen VHF und D.m.-II in BASE-II wird durch die oben erwähnten Studien bestätigt. Es ergeben sich dennoch Einschränkungen in der Aussagekraft der vorliegenden Analyse, zum einen durch die geringe Probandenzahl und zum anderen dadurch, dass nicht beurteilt werden kann, welchen Einfluss die Dauer und Schwere der Erkrankung auf die Ergebnisse hat. Aufgrund des querschnittlichen Studiendesigns kann trotz der Korrelation des D.m.-II und VHF in der vorliegenden Arbeit keine Aussage hinsichtlich der Eignung des D.m.-II als prädiktiver Marker für VHF getroffen werden. In zukünftigen Analysen innerhalb BASE-II wäre es interessant, anhand einer größeren Probandenzahl und durchgeführten Folgeuntersuchungen zu analysieren, welche Auswirkung die Dauer und Schwere des D.m.-II auf intermittierendes oder permanentes VHF hat und inwieweit sich eine gute oder schlechte Einstellung der Blutglukosewerte negativ oder positiv auf das VHF auswirken.

4.2.2 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Adipositas

Verschiedene epidemiologische und klinische Studien haben einen Zusammenhang zwischen VHF und Adipositas feststellen können.

Als ein wichtiger Faktor dabei gilt die durch die Adipositas verursachte linksatriale Vergrößerung. In der prospektiv angelegten, populationsbasierten amerikanischen Framingham Heart Study wurde über 13,7 Jahre an 5282 Probanden die Inzidenz von VHF in Zusammenhang mit dem BMI untersucht. Des Weiteren wurde die Relation zwischen der Größe des linken Atriums und des BMI ermittelt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Adipositas ein Risikofaktor für VHF ist, vermittelt durch eine Dilatation des linken Vorhofs [63].

Viele Studien, die den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Adipositas untersuchten, wurden an Probanden durchgeführt, deren Daten anhand von ambulant oder stationär behandelten Patienten gewonnen wurden. Es gibt nur wenige epidemiologische Studien, die überwiegend in Amerika durchgeführt wurden [63,65].

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Zusammenhang zwischen Adipositas und VHF an einem deutschen populationsbasierten Probandenkollektivs getestet. Der Fall-Kontroll-Vergleich ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,003$) zwischen VHF und Adipositas besteht.

Dieser Zusammenhang konnte in der Metaanalyse von Wannahita et al. 2008 bestätigt werden [64]. Dort wurde die Inzidenz von VHF in Relation zum BMI untersucht. Anhand von zwei

amerikanischen (Wang et al. 2004 Framingham, Gami et al. 2007 Olmsted County) und drei europäischen populationsbasierten Studien von Wilhelmsen et al. 2001 aus Schweden, Frost et al. 2005 aus Dänemark und Murphy et al. 2006 aus Schottland mit einer Probandenzahl von insgesamt 78602 Erwachsenen kam man zu dem Ergebnis, dass Adipositas das Risiko für VHF um 49% erhöht und dieses Risiko mit der Höhe des BMI zunimmt [63,64,65,66,67,68].

In der dänischen Studie von Karasoy et al. 2013 wurde eine Kohorte von 271203 junger Frauen (mittleres Alter 30,6 Jahre) untersucht. Innerhalb von viereinhalb Jahren trat bei 110 Frauen erstmalig ein VHF auf. Die multivariate Regressionsanalyse adjustiert für Alter, Hyperthyreoidismus und β -Blocker ergab ebenfalls eine Korrelation zwischen dem BMI und der Erstmanifestation des VHF. Im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen stieg das Risiko für VHF bei adipösen Frauen mit einem BMI von 30-35 um das 2fache und bei stark adipösen Frauen mit einem BMI von > 35 um das 3,5fache [69].

Dublin et al. untersuchten 2006 in einer amerikanischen populationsbasierten Fallkontrollstudie bei 425 Probanden mit neu aufgetretenem VHF und 707 Kontrollen ohne VHF den Zusammenhang zwischen der Dauer des VHF und des BMI. Sie stellten fest, dass das Risiko für VHF mit einem Anstieg des BMI pro Einheit um 3% zunimmt und die Assoziation zwischen VHF und BMI bei persistierendem VHF größer war als bei intermittierendem [70].

Zur Zeit gibt es nur eine deutsche, aktuell veröffentlichte, populationsbasierte Studie innerhalb der der Zusammenhang zwischen der Vorhofflimmerprävalenz und dem BMI untersucht wurde. Allerdings wurden die veröffentlichten Daten dieser Studie bisher nur deskriptiv beschrieben und nicht analysiert, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen VHF und Adipositas besteht. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie untersuchte 5000 Einwohner der Stadt Mainz und Landkreis Mainz-Bingen im Alter von 35-74 Jahren. Bei den 4801 Probanden ohne VHF war der Mittelwert des BMI bei $26,2 \text{ kg/m}^2$ fast identisch mit dem der Probanden ohne VHF der vorliegenden Arbeit bei $26,8 \text{ kg/m}^2$. Ebenso lag bei den Probanden mit VHF ein höherer mittlerer BMI sowohl in der Gutenberg Gesundheitsstudie (mittlerer BMI $28,3 \text{ kg/m}^2$) als auch in der vorliegenden Arbeit (mittlerer BMI $29,4 \text{ kg/m}^2$) vor [58]. Limitiert wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die unterschiedliche Altersstruktur. Die Probanden der Gutenberg Gesundheitsstudie mit VHF waren jünger (mittleres Alter 63,2 Jahre), als die Probanden der vorliegenden Arbeit (mittleres Alter 70,6 Jahren).

Abschließend ist zu sagen, dass das Ergebnis der vorliegenden Analyse durch andere Studien gestützt wird. Allerdings kann anhand des Ergebnisses noch nicht gesagt werden, ob Adipositas

ein prädiktiver Marker für VHF in der BASE-II Kohorte ist, weil keine längsschnittlichen Daten vorliegen. Ziel von BASE-II ist die Faktoren von Krankheitsentstehung zu ergründen und erst durch die Auswertung einer größeren Probandenzahl und mehrerer Follow-Ups innerhalb von BASE-II wird sich die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Des Weiteren sollte in Zukunft untersucht werden, wie sich die Dauer und Schwere der Adipositas auf die VHF-Inzidenz auswirken. Innerhalb einer Interventionsstudie könnte die Auswirkung einer Gewichtsabnahme auf das VHF analysiert werden.

4.2.3 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Insulinresistenz

Die Insulinresistenz gilt als Risikofaktor für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen wie der Koronaren Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall [71,72]. Des Weiteren ergaben verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und Inflammation, Diabetes mellitus Typ II und dem metabolischen Syndrom, welche als Risikofaktoren für Vorhofflimmern gelten [73].

Ob bereits die prädiabetische Stoffwechsellage Insulinresistenz einen Risikofaktor für Vorhofflimmern darstellt, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Wie bereits in Punkt 4.2.1 erwähnt, ergaben die Studienergebnisse von Östgren et al. 2004 den Hinweis, dass die Insulinresistenz eine Rolle bei der Entwicklung eines Vorhofflimmerns spielen kann. Des Weiteren werden Mechanismen diskutiert, die anscheinend das Risiko für VHF bei adipösen und hypertensiven Patienten mit Insulinresistenz erhöhen [61].

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und dem Vorhofflimmern analysiert. Auch hier ergab der Fall-Kontroll-Vergleich, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,039$) zwischen VHF und der Insulinresistenz vorliegt.

Die Studie von Fontes et al. 2012 kam zu einem gegenteiligen Ergebnis. Die Hypothese, dass eine Verbindung zwischen der Insulinresistenz und einem Anstieg der VHF Inzidenz besteht konnte nicht bestätigt werden. Innerhalb der populationsbasierten Framingham Heart Study wurden über 10 Jahre 3023 Probanden untersucht (mittleres Alter 59 Jahre, 55% Frauen), von denen 279 (2,9%) Vorhofflimmern entwickelten. Die Diagnose VHF wurde anhand der durchgeführten EKG-Aufzeichnung gestellt und Probanden mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern eingeschlossen. Zur Ermittlung der Insulinresistenz wurde, wie in der

vorliegenden Arbeit, der HOMA-Index verwendet. Die durchgeführte, multivariate Regressionsanalyse mit einer Adjustierung für die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Blutdruck, Herzinsuffizienz und BMI ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und der Vorhofflimmerinzidenz. Die Vorteile dieser Studie gegenüber der vorliegenden Arbeit liegen in der Größe des Probandenkollektivs, des langen Untersuchungszeitraumes und dem prospektiven Design [47]. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird eingeschränkt durch das unterschiedliche mittlere Alter der Studienpopulationen (Framingham Heart Study 59 Jahre, BASE-II 68,3 Jahre).

Auch in der norwegischen Fall-Kontrollstudie von Johansen et al. 2008 an 75-Jährigen Probanden konnte keine Korrelation zwischen dem HOMA-Index und VHF festgestellt werden [44].

Bisher überwiegen die Studienergebnisse, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und VHF feststellen konnten. Allerdings kann aufgrund der geringen Anzahl der bisher veröffentlichten Studien nicht abschließend davon ausgegangen werden, dass keine Korrelation besteht. Das Ergebnis der vorliegenden Studie gibt lediglich einen Hinweis, dass die Insulinresistenz und das Vorhofflimmern in Zusammenhang stehen könnten und dies in einem längsschnittlichen Studiendesign weiter untersucht werden sollte. Um das Ergebnis auf eine Population zu übertragen, muss die Fragestellung im weiteren Verlauf der BASE-II anhand einer größeren Probandenzahl und durchgeführten Follow-Ups weiter analysiert werden. Des Weiteren könnte der Zusammenhang zwischen der Dauer der Insulinresistenz und der Inzidenz des VHF analysiert werden.

4.2.4 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und gestörter Glukosetoleranz

Einige Studien stellten einen Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und einer erhöhten Vorhofflimmerinzidenz nach Herzoperationen her [74], wiederum andere kamen zu dem Ergebnis, dass eine Senkung des Blutglukosespiegels durch verschiedene Maßnahmen wie eine Diät, körperliche Aktivität [75] oder Insulingabe die Vorhofflimmerinzidenz senkt [74,76].

Inwieweit die gestörte Glukosetoleranz einen Risikofaktor für VHF darstellt, ist bisher nicht ausreichend in epidemiologischen Studien untersucht worden. In den meisten populationsbasierten Studien wird das Metabolische Syndrom und in diesem Rahmen die prädiabetische Stoffwechsellage nur anhand der Nüchternblutglukosewerte analysiert. Die

gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance) wird dort nicht nach der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztest bestimmt. Das hat zur Folge, dass Probanden die bereits an einer Glukoseintoleranz leiden, aber der Nüchternblutglukosewert noch im Normbereich liegt, nicht erfasst werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen einer gestörten Glukosetoleranz und VHF untersucht. Auch hier ergab der Fall-Kontroll-Vergleich, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,007$) zwischen VHF und der gestörten Glukosetoleranz besteht.

Derzeit liegen nur zwei Studien vor, die den 2-h-Blutglukosewert zur Bestimmung der gestörten Glukosetoleranz mit einbeziehen. Latini et al. August 2013 untersuchten anhand von Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz und kardiovaskulären Risikofaktoren, welchen Einfluss die gestörte Glukosetoleranz auf die Vorhofflimmerinzidenz hat. Es beteiligten sich 806 Institute in 40 Ländern. Die longitudinale Studie schloss 8943 Probanden ein, die bei Studienbeginn kein VHF vorwiesen. Die Follow-Ups erfolgten im Mittel über 6,5 Jahre. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag 5 Jahre unter dem der vorliegenden Arbeit, bei 63 Jahren. Bei 77,5% lag eine Hypertonie und bei 3,6% eine Herzinsuffizienz vor. 613 Patienten entwickelten im Lauf der Studie ein VHF. Sie kamen mittels multivariater Regression zu dem Ergebnis, dass der Anstieg von 1 mmol/L des Nüchternblutglukosewertes das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, um 33% erhöht. Allerdings stellten sie keine Relation zwischen dem 2-h-Blutglukosewerte und VHF fest. Die Stärke dieser Studie liegt v.a. in ihrer Größe und dem prospektiven Design. Nachteile ergeben sich gegenüber der vorliegenden Arbeit daraus, dass Herzklappendefekte als Risikofaktor für VHF nicht berücksichtigt wurden und somit deren Einfluss auf die Vorhofflimmerinzidenz nicht untersucht werden konnte. Des Weiteren ergeben sich Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Studien dadurch, dass es sich nicht um eine populationsbasierte, sondern um eine klinische Studie handelt, bei der 77,5% der Probanden an einer Hypertonie litten [77].

Auch die zweite Fall-Kontrollstudie von Johansen et al. 2008 konnte keinen Zusammenhang zwischen der gestörten Glukosetoleranz und VHF feststellen. Vorteil dieser Studie ist, dass sie an einer populationsbasierten norwegischen Kohorte durchgeführt wurde. Die Aussagekraft dieser Studie wird aber stark eingeschränkt durch die geringe Anzahl von 46 Probanden mit VHF und dadurch, dass nur Probanden im Alter von 75 Jahren eingeschlossen wurden [44].

Huxley et al. 2011 widerlegten anhand einer populationsbasierten Kohorte die Hypothese, dass Probanden mit einem Prädiabetes ein höheres Risiko für VHF aufweisen als Probanden ohne

Diabetes. Sie stellten keine Korrelation zwischen Prädiabetes, definiert als Nüchternblutglukose von 100–125 mg/dl und VHF fest. Zur Auswertung der Hypothese führten sie keinen oralen Glukosetoleranztest durch, untersuchten aber eine sehr große Anzahl von 13.025 Probanden [42].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der gestörten Glukosetoleranz und VHF feststellen konnten, überwiegen. Allerdings sollte daraus nicht gefolgert werden, dass kein Zusammenhang besteht, da die Studien viele Limitationen, wie eine geringe Probandenzahl, fehlendem oralen Glukosetoleranztest, querschnittliches Design, Selektionsbias und mangelnde Erfassung und Adjustierung von Confoundern aufweisen.

Trotz der Korrelation der gestörten Glukosetoleranz und VHF in der vorliegenden Arbeit kann noch keine Aussage hinsichtlich der Eignung der gestörten Glukosetoleranz als prädiktiver Marker für VHF getroffen werden, da es sich nicht um eine Längsschnittstudie handelt. Um das Ergebnis auf eine Population zu übertragen, muss die Fragestellung im weiteren Verlauf von BASE-II anhand einer größeren Probandenzahl und durchgeführten Follow-Ups weiter analysiert werden. Des Weiteren könnte der Zusammenhang zwischen der Dauer und Schwere der gestörten Glukosetoleranz und der Inzidenz des VHF analysiert werden und umgekehrt, die Inzidenz einer prädiabetischen Stoffwechsellage in Abhängigkeit von der Vorhofflimmerdauer, denn die oben erwähnte Studie von Johansen et al. 2008 kam zu dem Ergebnis, dass bei den 75 Jahre alten Probanden mit einer VHF-Dauer von > 5 Jahren häufiger eine prädiabetische Stoffwechsellage vorlag, als in der Kontrollgruppe ohne VHF und den Probanden mit einer VHF Dauer von < 5 Jahren [44].

4.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden limitiert durch folgende Fehlerquellen in der Durchführung der Methoden.

Der zur Analyse des Glukosestoffwechsels durchgeführte orale Glukosetoleranztest konnte nicht unter standardisierten Bedingungen erfolgen, weil die Probanden zwischen der Einnahme der Glukoselösung und der nach zwei Stunden folgenden Blutabnahme körperlich aktiv waren, um an weiteren Untersuchungen teilzunehmen. Durch die körperliche Aktivität in diesem Zeitraum und der sich daraus ergebenden gesteigerten Insulinausschüttung, können die ermittelten zweiten Plasmaglukosewerte der Probanden niedriger ausfallen.

Des Weiteren können sich Fehler bei der Ermittlung der Risikofaktoren, die innerhalb der Anamnese erfasst wurden, ergeben haben. Es wäre möglich, dass Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht wussten, dass bei ihnen ein Herzklappenfehler oder Myokardinfarkt vorliegt oder sie an einer Herzinsuffizienz oder Koronaren Herzkrankheit leiden.

Zudem konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht noch zusätzliche Confounder wie z.B. Hyperthyreose, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Schlafapnoe, chronische Nierenerkrankung, Alkoholkonsum etc. in die Auswertungen mit einfließen.

Insgesamt wird die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen epidemiologischen Studien dadurch limitiert, dass bei BASE-II ein höherer sozioökonomischer Status als in der Normalbevölkerung vorliegt [1]. Die Prävalenz von D.m.-II und Adipositas ist signifikant höher bei Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status [78]. Dies könnte ein Grund für die niedrige Diabetesprävalenz des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probandenkollektivs von 8,9% sein. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von 2008-2011 lag die Prävalenz der 60-79-Jährigen vergleichsweise bei 17-22% [79]. Ähnliches lässt sich auch für die Prävalenz der prädiabetischen Stoffwechsellagen annehmen.

Gleiches gilt auch für die Adipositasprävalenz. In der vorliegenden Arbeit lag diese bei 20,2 %. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) lag die Prävalenz bei den 60-79-Jährigen vergleichsweise höher bei ca. 30-40% [80].

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Durch den demographischen Wandel wird es in den kommenden Jahren zu einem Anstieg der Prävalenz altersassoziierter Erkrankungen wie Vorhofflimmern kommen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht sich das Risiko für einen Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Mortalität. Die Frequenz der Hospitalisation steigt und die Lebensqualität der Betroffenen kann stark vermindert sein. Schlaganfälle bei VHF verlaufen meist schwerer und können zu einer dauerhaften Behinderung führen. Der Betreuungsbedarf erhöht sich und die Versorgungskosten steigen und belasten das Gesundheitssystem. Durch frühzeitige Detektion des VHF und Einleitung von therapeutischen Maßnahmen kann die Apoplex- und Todesrate reduziert, die Lebensqualität gesteigert und Folgeerkrankungen verhindert und die Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden. Zur Therapie des VHF zählen nicht nur die Frequenz-, Rhythmuskontrolle und antithrombotische Maßnahmen, sondern v.a. auch das Erkennen von Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus oder Adipositas und deren Behandlung. Die VHF Prävalenz und die Verteilung der Risikofaktoren D.m.-II und Adipositas sind bisher unzureichend anhand der deutschen Bevölkerung untersucht worden. In den meisten Studien werden die Daten anhand von Krankenakten bestimmt. Daher wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen VHF, D.m.-II und Adipositas innerhalb einer populationsbasierten Studie analysiert. Von gesteigertem wissenschaftlichem Interesse ist es außerdem, weitere prädiktive Marker zu finden, die frühzeitig Hinweise auf VHF geben können. Ob die prädiabetischen Stoffwechsellagen wie die gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz einen prädiktiven Hinweis geben, ist bisher unklar. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen VHF, der gestörten Glukosetoleranz und Insulinresistenz untersucht.

Patienten und Methoden

Es wurden für diese Arbeit 728 Probanden im Alter zwischen 23 und 82 Jahren aus der Berliner Bevölkerung, im Rahmen von BASE-II, untersucht. Davon wurden 188 in die Altersgruppe „Jung“ 23-35 Jahre und 540 in die Altersgruppe „Alt“ 60-85 Jahre eingeteilt. VHF wurde durch die Aufzeichnung eines Ruhe-EKG und 2-h-EKG detektiert oder durch die Anamnese ermittelt. Die Diagnose D.m.-II, gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz wurde durch die laborchemischen Blutuntersuchung, nach Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests gestellt und Adipositas anhand des BMI durch Gewichts und Größenmessung bestimmt. Zur Analyse der Fragestellung wurde ein Fall-Kontroll-Vergleich durchgeführt. Dafür wurde ein

Matched Pairs Design gewählt, d.h. jedem Probanden mit VHF wurde aus dem Pool der Probanden ohne VHF ein Partner mit gleichen Matchingmerkmalen zugeordnet. Danach wurden die Probanden in eine Diabetes-, gestörte Glukosetoleranz-, Insulinresistenz- und Adipositasgruppe eingeteilt. Die Auswertung erfolgte anhand von Kontingenztafeln und dem McNemar-Test.

Ergebnisse und Schlussfolgerung

Das mittlere Alter des untersuchten Probandenkollektivs „Alt“ lag bei $68,3 \pm 3,9$ Jahren. Der Anteil der Männer betrug 36,5%. Die VHF Prävalenz lag bei 3,1% und somit deutlich niedriger als im Vergleich zu anderen Studien. Dies liegt zum einem an dem überdurchschnittlich guten Gesundheitszustand der BASE-II Kohorten und zum anderen an den Ausschlusskriterien, die niedrige Inzidenzen der Risikofaktoren für VHF produzieren. Bei 14 Probanden wurde gleichzeitig im Ruhe- und Langzeit-EKG VHF neu detektiert und 3-mal erfolgte die Diagnose über die Anamnese. Die Aufnahme des 2-h-EKG konnte kein weiteres intermittierendes VHF aufdecken und zeigte daher keinen Vorteil gegenüber dem Ruhe-EKG. In der Altersgruppe „Jung“ 20-35 Jahre lag kein VHF vor.

Die D.m.-II Prävalenz lag bei 8,9%. Die Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz bei 13,2% und die der Insulinresistenz bei 21,7%. Der mittlere BMI lag bei den Probanden mit VHF bei $29,4 \pm 4,17 \text{ kg/m}^2$ und bei den Probanden ohne VHF bei $26,8 \pm 4,25 \text{ kg/m}^2$. 29,4% der Probanden mit VHF waren adipös. Sowohl die Diabetes Prävalenz als auch die Adipositas Prävalenz liegen im Vergleich zu anderen deutschen Studien markant niedriger, was auf den vergleichsweise höheren sozioökonomischen Status als in der Normalbevölkerung zurückgeführt werden kann. Dadurch ergeben sich Einschränkungen in der Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen populationsbasierten Studien.

Die Auswertung der Fragestellungen durch einen Fall-Kontroll-Vergleich ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen VHF und D.m.-II, gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas besteht. Diese Ergebnisse geben lediglich einen Hinweis, dass D.m.-II, die gestörte Glukosetoleranz, die Insulinresistenz und Adipositas auch im Kollektiv von BASE-II einen Prädiktor für VHF darstellen können. Dieser Zusammenhang muss im longitudinalen Verlauf von BASE-II anhand einer größeren Probandenzahl und durchgeführten Follow-Ups weiter analysiert werden, um das Ergebnis zu kontrollieren und auf eine Population übertragen zu können. Wenn ein Zusammenhang dieser Faktoren zum VHF bestünde, dann sollten diese Fakten in Zukunft dazu dienen, Risikopatienten für VHF und seine

Folgeerkrankung (v.a. den Apoplex) frühzeitig zu detektieren, um damit Präventions- und Therapiemaßnahmen frühzeitig vor Eintreten von Folgeerkrankungen einleiten zu können. Dadurch würde der durch den demographischen Wandel bedingten steigenden Prävalenz entgegengewirkt und es käme zu einer Verringerung der Zahl von Patienten mit einem hohen Pflegegrad. Somit könnten langfristig die Versorgungskosten gemindert und das Gesundheitssystem entlastet werden.

Des Weiteren würde durch frühzeitig eingeleitete individuelle Präventions- und Therapiemaßnahmen das Leid eines jeden Patienten gemindert bzw. verhindert und die Lebenserwartung verlängert werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, et al. Cohort Profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *International Journal of Epidemiology* 2013; 1-10.
- 2 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- 3 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9; 285(18):2370-2375.
- 4 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr; 27(8):949-53.
- 5 Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28:2803-17.
- 6 Sack S: Epidemiologie des Vorhofflimmerns. *Herz* 2002; 27: 294–300.
- 7 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-6.
- 8 Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013 Apr;15(4): 486-93.
- 9 Pschyrembel W, Dornblüth O. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 259. Auflage, de Gruyter, Berlin 2002, ISBN 3-11-016522-8: 1773
- 10 Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2; 130(23):2071-104.

- 11 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1561–4.
- 12 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22: 983–8.
- 13 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
- 14 Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 688–95.
- 15 Knecht S, Oelschlager C, Duning T. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-32.
- 16 Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
- 17 Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-75.
- 18 Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH, Meinertz T, Tebbe U. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Zeitschrift für Kardiologie* 2003;92(7):694-703.
- 19 Brüggjenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health.* 2007 Mar-Apr;10(2):137-43.
- 20 Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro. V.A. study) . *Am J Cardiol.* 2009 Oct 15;104(8):1092-7.
- 21 Gehring J, Perz S, Stieber J, Kufner R, Keil U. Cardiovascular risk factors, ECG abnormalities and quality of life in subjects with atrial fibrillation. *Soz Praventivmed.* 1996;41(3):185-93.
- 22 Kompetenznetz Vorhofflimmern. Therapie und Prävention Vorhofflimmern (Accessed September 15, 2014, at: <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/vorhofflimmern/patienteninformation-vorhofflimmern/grunderkrankungen>)

- 23 Yubi Li, Hairui Li, Xianwu La, Xianghui Che, Aidong Zhang and Zicheng Li. Review Article: Mechanism of and Therapeutic Strategy for Atrial Fibrillation Associated with Diabetes Mellitus. The Scientific World Journal Volume 2013, Article ID 209428, 6 pages.
- 24 diabetesDE - Deutsche Diabetes - Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013. S.6-11. (Accessed September 15, 2014, at: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterialia/Diabetes_Gesundheitsbericht_2013.pdf)
- 25 Hauner H, Köster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. Prevalence of Diabetes mellitus and Quality of Care in Hesse, Germany, 1998–2004. Dtsch Arztebl 2007; 104(41): A-2799-805.
- 26 Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia. 2003 Feb;46(2):182-9.
- 27 Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2007. Eur Heart J. 2007 Jan;28(1):88-136.
- 28 Pschyrembel W, Dornblüth O, Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, de Gruyter, Berlin 2002, ISBN 3-11-016522-8: 359-360.
- 29 Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Diabetologie und Stoffwechsel 2012; 7: 84-7.
- 30 American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan;33 (1):62-9.
- 31 Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009 Jun 27;373(9682):2215-21.

- 32 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):233-40.
- 33 Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1129-34.
- 34 Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2010 Aug;25(8):853-8.
- 35 Nationales Aktionsforum Diabetes mellitus. Prävention des Typ 2 Diabetes mellitus“ - Deutsche Diabetes-Stiftung, Positionspapier 21./22.01.2005,1-3, (Accessed September 15, 2014, at: http://www.diabetesstiftung.de/fileadmin/docs/Positionspapier_Praevention.pdf)
- 36 Nabauer M, Gerth A, Limbourg T. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-34.
- 37 Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-34.
- 38 Boyden PA, Hoffman BF. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res*. 1981 Dec; 49(6):1319-31.
- 39 Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Feb; 89(2):724-30.
- 40 Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012 Jan;98(2):133-8.
- 41 Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol*. 2008 Mar 1;101(5):634-8.

- 42 Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1851-6
- 43 Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):56-62.
- 44 Johansen OE, Brustad E, Enger S, Tveit A. Prevalence of abnormal glucose metabolism in atrial fibrillation: a case control study in 75-year old subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2008 Sep 28; 7:28.
- 45 Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, Folsom AR, Soliman EZ, Alonso A. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2010 May; 159(5):850-6.
- 46 Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1255-60.
- 47 Fontes JD, Lyass A, Massaro JM , et al. Insulin resistance and atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2012 Jan 1; 109(1):87-90.
- 48 BMI classification (Accessed October 12, 2014 at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
- 49 Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL - Deutsche Hypertonie Gesellschaft. 2007. (Accessed October 12, 2014 at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf)
- 50 Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, ISBN 9783135677071, 2007, 198-199.
- 51 Schematische EKG Darstellung (Accessed October 12, 2014 at http://www.onmeda.de/arztbesuch/untersuchung_behandlung/ekg-ekg-auswertung-2467-6.html)

- 52 EKG: Sinusrhythmus und Vorhofflimmern (Accessed October 12, 2014 at <http://www.ekg-online.de/rhythmus/vorhofflimmern.htm>)
- 53 Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006, S.36. (Accessed October 12, 2014 at http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf)
- 54 MVZ Labor 28 AG, medizinisches Versorgungszentrum Labor 28 Berlin, Mecklenburgische Str. 28, 14197 Berlin.
- 55 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul; 28(7):412-9.
- 56 Prel JBD, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Choosing Statistical Tests—Part 12 of a Series on Evaluation of Scientific Publikations. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(19): 343-8.
- 57 Pike MC, Morrow RH. Statistical analysis of patient-control studies in epidemiology. Factor under investigation an all-or-none variable. *Br J Prev Soc Med*. Feb 1970; 24(1): 42–4.
- 58 Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Apr;109(16):293-9.
- 59 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16; 271(11):840-4.
- 60 Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2005 Dec 7; 105(3):315-8.
- 61 Östgren CJ, Merlo J, Råstam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab*. 2004 Sep; 6(5):367-74.

- 62 Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Melander O. Atrial fibrillation in the Malmö Diet and Cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *Eur J Epidemiol.* 2010 Feb; 25(2):95-102.
- 63 Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004 Nov 24; 292(20):2471-7.
- 64 Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008 Feb; 155(2):310-5.
- 65 Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 6; 49(5):565-71.
- 66 Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med.* 2001 Nov; 250(5):382-9.
- 67 Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005 May; 118(5):489-95.
- 68 Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* 2006 Jan; 27(1):96-106.
- 69 Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen ML, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace.* 2013 Jun; 15(6):781-6.
- 70 Dublin S, French B, Glazer NL, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 27; 166(21):2322-8.
- 71 Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation.* 1999 Jul 13;100(2):123-8.

- 72 Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 29;49(21):2112-9.
- 73 Lip YH, Varughese GI. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links. *Int J Cardiol*. 2005 Dec 7;105(3):319-21.
- 74 Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Feb 20;146(4):233-43.
- 75 Kato T, Ishida S, Morooka T, Inoue T, Node K. Postprandial hyperglycemia is a possible contributor to paroxysmal atrial fibrillation: a case report. *J Cardiol* 2006, 48:269-272.
- 76 Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004 Nov;78(5):1650-7.
- 77 Latini R, Staszewsky L, Sun JL, et al. Incidence of atrial fibrillation in a population with impaired glucose tolerance: the contribution of glucose metabolism and other risk factors. A post hoc analysis of the Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial. *Am Heart J*. 2013 Nov; 166(5):935-40.
- 78 Maier W, Scheidt-Nave C, Holle R, et al. Area level deprivation is an independent determinant of prevalent type 2 diabetes and obesity at the national level in Germany. Results from the National Telephone Health Interview Surveys 'German Health Update' GEDA 2009 and 2010. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89661.
- 79 Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. DEGS Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland? Robert Koch Institut 14.06.2012. S.5. (Accessed September 17, 2014, at http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_diabetes.pdf?_blob=publicationFile)
- 80 Mensink G, Schienkiewitz A, Scheidt-Nave C. DEGS Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Werden wir immer dicker? Robert Koch Institut 14.06.2012. S.7. (Accessed September 17, 2014, at http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/daten/degs_uebergewicht_adipositas_14-06-12.pdf)

7 Abkürzungsverzeichnis

ADA:	American Diabetes Association
AHA:	American Heart Association
aVR:	augmented voltage reigth
aVL:	augmented voltage left
aVF:	augmented voltage foot
BASE:	Berliner Altersstudie
BASE-II:	Berliner Altersstudie-II
Bit:	binary digit
BMI:	Body-Mass-Index
CRF:	Case Report Format
d:	Tage
DA:	Dopamin
D.m.:	Diabetes mellitus
D.m.-II:	Diabetes mellitus Typ II
EKG:	Elektrokardiogramm
ESC:	European Society of Cardiology
h:	Stunden
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
Hz:	Hertz
ICR:	Intercostalraum
IGT:	impaired glucose tolerance
kg:	Kilogramm
KHK:	Koronare Herzkrankheit
l:	Liter
m ² :	Meter zum Quadrat
MB:	Megabite
mmol:	Millimol
ml:	Milliliter
MPI:	Max-Planck-Institut
MRT:	Magnetresonanztomographie
MVZ:	medizinisches Versorgungszentrum
NYHA:	New York Heart Association
oGTT:	oraler Glukosetoleranztest

PASW: Predictive Analysis Software
SOEP: Sozio-ökonomische Panel
V: voltage
VHF: Vorhofflimmern
WHO: World Health Organization

8 Abbildungsverzeichnis (Abb.)

- Abb. 1: Prävalenz diagnostizierten Vorhofflimmerns bei Erwachsenen.
- Abb. 2: Demographische Entwicklung der deutschen Bevölkerung und Prävalenz des VHF in Deutschland.
- Abb. 3: Schematische Darstellung der Klassifikation des VHF modifiziert nach der AHA und der ESC.
- Abb. 4: Schematische Darstellung der Prävention und Therapie des VHF.
- Abb. 5: Schematische Darstellung des Kurvenverlaufs eines normalen EKG.
- Abb. 6: EKG bei Sinusrhythmus
- Abb. 7: EKG bei Vorhofflimmern.
- Abb. 8: Untergruppen der Diabetesgruppe.
- Abb. 9: Untergruppen der Gruppe gestörte Glukosetoleranz.
- Abb. 10: Insulinresistenzgruppe und Untergruppen.
- Abb. 11: Adipositasgruppe und Untergruppen.
- Abb. 12: Übersicht des für diese Arbeit zugrunde gelegten Probandenkollektivs aus BASE-II.
- Abb. 13: Histogramme Altersverteilung im Probandenkollektiv „Alt“ insgesamt und für Männer und Frauen.
- Abb. 14: Übersicht des Probandenkollektivs „Alt“ mit und ohne VHF, Verteilung der Geschlechter.
- Abb. 15: Prozentuale Geschlechterverteilung der Altersgruppe „Alt“ im Kreisdiagramm
- Abb. 16: Histogramme mit der Altersverteilung im Probandenkollektiv mit VHF und ohne VHF
- Abb. 17: Verteilung der Blutdruckklassen im Balkendiagramm für die Probanden mit und ohne VHF
- Abb. 18: Balkendiagramm mit der Verteilung des D.m.-II in den vier Untergruppen der Diabetesgruppe
- Abb. 19: Balkendiagramm mit der Verteilung der gestörten Glukosetoleranz in den vier Untergruppen der gestörten Glukosetoleranzgruppe.
- Abb. 20: Balkendiagramm mit der Verteilung der Insulinresistenz in den vier Untergruppen der Insulinresistenzgruppe
- Abb. 21: Verteilung des BMI im Balkendiagramm für die Probanden mit und ohne VHF
- Abb. 22: Balkendiagramm mit der Verteilung der BMI Klassen im Kollektiv mit und ohne VHF und der gematchten Kontrollgruppe

Abb. 23: Balkendiagramm mit der Verteilung der Adipositas in den vier Untergruppen der Adipositasgruppe

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Folgen des VHF modifiziert nach der ESC 2010

Tabelle 2: Klassifikation des Diabetes mellitus nach der ADA 2010

Tabelle 3: Risikofaktoren Vorhofflimmern

Tabelle 4: Übersicht der durchgeführten Untersuchung innerhalb von BASE-II

Tabelle 5: Übersicht der BMI Klassifikation nach der WHO 2004

Tabelle 6: Übersicht der Blutdruckklassen nach der Deutschen Hypertonie Gesellschaft 2007

Tabelle 7: Übersicht der Brustwandableitungen nach Wilson

Tabelle 8: Referenzbereiche der Glukosewerte gemäß der WHO 2006

Tabelle 9: Referenzwerte des Insulinblutwertes nach dem MVZ Labor 28 AG

Tabelle 10: Referenzbereich des HOMA-Index

Tabelle 11: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters in der „Jungen“ und der „Alten“ Altersgruppe

Tabelle 12: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters für Männer und Frauen der „Alten“ Altersgruppe

Tabelle 13: Übersicht der Prävalenz des Vorhofflimmerns im untersuchten Probandenkollektiv für „Jung“, „Alt“ und beide Altersgruppen.

Tabelle 14: Übersicht der Prävalenz des Vorhofflimmerns jeweils für Frauen, Männer und für die gesamte Altersgruppe „Alt“

Tabelle 15: Übersicht der Matchingmerkmale der Probanden mit VHF und dem jeweiligen gemachten Partner

Tabelle 16: Deskriptiv-statische Beschreibung des Alters im Probandenkollektiv „Alt“ in den Gruppen mit, ohne VHF und der gemachten Kontrollgruppe

Tabelle 17: Verteilung der deskriptiv-statistischen Kennwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mmHg, jeweils für die Gruppe mit VHF, gemachte Kontrollgruppe und die Gruppe ohne VHF

Tabelle 18: Verteilung der Blutdruckklassen in der Gruppe mit und ohne VHF

Tabelle 19: Verteilung der Matchingvariablen Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Herzklappendefekte im Probandenkollektiv „Alt“ mit und ohne VHF und der Kontrollgruppe

- Tabelle 20: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit des D.m.-II im Probandenkollektiv der Diabetesgruppe in der Gruppe mit und ohne VHF
- Tabelle 21: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung des D.m.-II in den vier Untergruppen der Diabetesgruppe
- Tabelle 22: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und D.m.-II
- Tabelle 23: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit der gestörten Glukosetoleranz im Probandenkollektiv der gestörten Glukosetoleranzgruppe mit und ohne VHF
- Tabelle 24: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung der gestörten Glukosetoleranz in den vier Untergruppen der gestörten Glukosetoleranzgruppe.
- Tabelle 25: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und gestörte Glukosetoleranz
- Tabelle 26: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit der Insulinresistenz im Probandenkollektiv mit und ohne VHF
- Tabelle 27: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung der Insulinresistenz in den vier Untergruppen der Insulinresistenzgruppe
- Tabelle 28: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und Insulinresistenz
- Tabelle 29: Übersicht der Verteilung der deskriptiv-statistischen Werte des BMI [kg/m^2] in der Gruppe mit und ohne VHF
- Tabelle 30: Verteilung der BMI-Klassen in der Gruppe mit und ohne VHF und der gematchten Kontrollgruppe
- Tabelle 31: Kreuztabelle mit der Übersicht der Verteilung der Adipositas in den vier Untergruppen der Adipositasgruppe
- Tabelle 32: Testergebnis des Fall-Kontroll-Vergleichs VHF und Adipositas

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andrea Schwarzpaul, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse des Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern, Diabetes mellitus Typ II, gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Adipositas anhand eines Probandenkollektivs von BASE-II (Berliner Altersstudie-II)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Frau Prof. Dr. E. Steinhagen-Thiessen, die mich an der Berliner Altersstudie-II teilnehmen ließ und mir das Thema der vorliegenden Arbeit anvertraute.

Ferner bedanke ich mich herzlichst bei Frau Dr. med. N. El-Zidy-Ibrahim und Frau Dr. med. R. Eckardt, die mich während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben, mir bei Fragen jedweder Art mit Rat und Tat zur Seite standen und letztlich auch die zeitaufwendige Aufgabe der Durchsicht und Korrektur übernahmen.

Auch danke ich PD. Dr. Dr. W. Hopfenmüller und Dipl. Psychologin N. Bucholtz für die statistische Beratung bei der Auswertung der erhobenen Daten.

Weiterer Dank gebührt den Mitarbeitern der Berliner Altersstudie-II, im Besonderen Herrn Mike Heinig, für die großartige Unterstützung und die herzliche Aufnahme in die Forschungsgruppe.

Zuletzt danke ich herzlichst meiner Familie für die stetige Unterstützung und widme ihnen diese Arbeit.