

**Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern und nach  
erfolgreicher Kardioversion unter Rezidivprophylaxe mit Omega-  
3-Fettsäuren**

**Eine prospektiv randomisierte klinische Studie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Kollath, Daniela  
aus Lahn-Gießen  
Gießen, 2009

Aus der  
Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,

Standort Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. A. Erdogan

Gutachter: Prof. Dr. U. Gieler

Tag der Disputation: 13.09.2010

# Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis .....	3
<b>1. Hintergrund .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1. Das Vorhofflimmern .....</b>	<b>6</b>
1.1.1. Pathophysiologie und Klassifikation .....	7
1.1.2. Krankheitsverlauf und Symptomatik .....	8
1.1.4. Pharmakologische Therapie .....	10
<b>1.2. Die Omega-Fettsäuren .....</b>	<b>12</b>
1.2.1. Omega-9-Fettsäuren .....	14
1.2.2. Omega-6-Fettsäuren .....	15
1.2.3. Omega-3-Fettsäuren .....	15
1.2.4. Protektive und antiarrhythmische Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren	16
1.2.5. Omega-3-Fettsäuren und Vorhofflimmern .....	18
<b>1.3. Die Lebensqualität .....</b>	<b>19</b>
1.3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	20
1.3.2. Historischer Überblick zur Lebensqualitätsforschung .....	21
1.3.3. Kritik an der Lebensqualitätsforschung .....	23
1.3.4. Bedeutung der Lebensqualitätsmessung .....	23
1.3.5. Messinstrumente .....	25
1.3.6. Lebensqualität bei Vorhofflimmern .....	25
<b>1.4. Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>27</b>
<b>2. Methodik .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1. Patientenpopulation .....</b>	<b>28</b>
2.1.1. Einschlusskriterien .....	29
2.1.2. Ausschlusskriterien .....	29
2.1.3. Endpunkte .....	30
<b>2.2. Studienprotokoll .....</b>	<b>30</b>
2.2.1. Aufnahme in die Studie .....	31

2.2.2. Studienmedikation .....	32
2.2.3. Kardioversion.....	34
2.2.3.1. Kardioversion nach Ibutilide (®Corvert)-Infusion .....	35
2.4.3.2. Double-patch Kardioversion .....	36
2.2.4. Follow-up .....	36
<b>2.3. SF-36-Fragebogen .....</b>	<b>36</b>
<b>2.4. Statistische Methoden.....</b>	<b>38</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. Allgemeines.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2. Patientencharakteristika .....</b>	<b>40</b>
<b>3.3. Basisdaten zur externen Kardioversion .....</b>	<b>41</b>
<b>3.4. Rezidivhäufigkeit.....</b>	<b>43</b>
<b>3.5. Lebensqualitätsmessung mithilfe des SF-36 .....</b>	<b>45</b>
3.5.1. Deskriptive Darstellung der gesamten Stichprobe .....	46
3.5.2. Kollektive.....	51
3.5.3. Fragestellungen.....	52
3.5.3.1. Einfluss der Einnahme von Omega-Fettsäuren auf die Lebensqualität innerhalb der 4 Wochen zwischen Einschluss und erster Kardioversion .....	53
3.5.3.2. Einfluss der erfolgreichen Kardioversion auf die Veränderung der Lebensqualität innerhalb der ersten vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion.....	58
3.5.3.3. Unterschied der Veränderung der Lebensqualität vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion von der Veränderung der Lebensqualität vier Wochen nach einer nicht erfolgreichen Kardioversion .....	62

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>67</b>
<b>4.1. Basisdaten der Omega-AF Studie .....</b>	<b>67</b>
<b>4.2. Rezidivhäufigkeit.....</b>	<b>68</b>
<b>4.3. Lebensqualitätsmessung mithilfe des SF-36 .....</b>	<b>71</b>
4.3.1. Messmethode und Änderungssensitivität des SF-36 .....	71
4.3.2. Deskriptive Auswertung .....	73
4.3.3. Vergleiche mit anderen Studien .....	76
4.3.4. Diskussion der Fragestellung 1 .....	77
4.3.5. Diskussion der Fragestellung 2 .....	78
4.3.6. Diskussion der Fragestellung 3 .....	80
<b>4.4. Limitationen .....</b>	<b>81</b>
<b>4.5. Schlussfolgerungen .....</b>	<b>82</b>
<b>4.6. Ausblicke für die Lebensqualitätsberücksichtigung in der Therapie .....</b>	<b>83</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>85</b>
<b>6. Summary.....</b>	<b>87</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>89</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>98</b>

# 1. Hintergrund

## 1.1. Das Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist derzeit die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. In den westlichen Nationen sind 0,5 -1% der Gesamtbevölkerung und 5-10 % der über 60-jährigen an Vorhofflimmern erkrankt (Go AS, 2001). In der Bundesrepublik Deutschland ergibt sich daraus eine geschätzte absolute Patientenzahl von 600.000 – 800.000 (Fenelon G, 1996). Das Vorhofflimmern ist eine Erkrankung des älteren Patienten. 70% der Patienten sind zwischen 65 und 85 Jahre alt, das mittlere Alter beträgt 75 Jahre. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz des Vorhofflimmerns sind in den letzten Jahren und Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen, und man erwartet auch eine zukünftige Steigerung (Go AS, 2001). Vorhofflimmern steht häufig im Zusammenhang mit anderen Herz-Kreislaufkrankungen und zeigt klinische und sozioökonomische Folge- und Begleiterkrankungen. Patienten mit Vorhofflimmern begeben sich häufiger in ärztliche Behandlung und werden häufiger stationär behandelt als Patienten mit anderen Herzrhythmusstörungen (Khairallah F, 2004). Bei männlichen Patienten steigen die Krankenkosten hierdurch um das 8 – 22fache, bei weiblichen um das 10 – 20fache (Wolf PA, 1998). Manche Autoren sprechen von der „Epidemie Vorhofflimmern“ (Stewart S, 2004). Verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung haben Patienten mit Vorhofflimmern eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität (van den Berg MP, 2001), vor allem berichten sie über Palpitationen, Leistungsknick, eingeschränkte Belastbarkeit, Schwindel und Synkopen. Ebenso fühlen sie sich durch die mangelnde Vorhersagbarkeit von Vorhofflimmerepisoden oder –rezidiven in ihrer Lebensführung eingeschränkt.

In der Framingham-Studie wurde eine Verdoppelung der Mortalität durch das Vorhofflimmern konstatiert, bei Männern mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) wurde die Mortalität verdreifacht (Kannel WB, 1983b).

Es gibt derzeit noch kein einheitliches pathophysiologisches Modell des Vorhofflimmerns, in dem pathologisch-anatomische und genetische Befunde sowie elektrophysiologische Mechanismen integrierbar sind. Als gesichert gilt allerdings, dass atriale Extrasystolen, häufig aus spontanaktivem Gewebe um die vier Pulmonalvenen stammend, Erregungskreise starten und das Vorhofflimmern triggern, das sich dann, einmal gestartet, durch multiple Reentry-Erregungswellen selbst unterhält. Klasse-I- und III-Antiarrhythmika vermögen die Elimination von Triggerfoci durch Membranstabilisierung und die Zerstörung der Reentry-Kreise. Ein breiter Einsatz scheitert jedoch am Nebenwirkungsprofil der Klassen. Besonders

bei struktureller Herzerkrankung sind die negativ-inotropen Effekte und die Entstehung von Torsade-de-pointes Tachykardien unter Klasse-I-Antiarrhythmika gefürchtet, bei dem Amiodaron stehen extrakardiale Nebenwirkungen an Schilddrüse, Lunge, ZNS und Haut im Vordergrund. Somit wird in den letzten Jahren verstärkt nach alternativen Therapiemöglichkeiten gesucht. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit 18 bis 22 C-Atomen sind im Focus der wissenschaftlichen Bemühungen, da sie bei in-vitro-Untersuchungen membranstabilisierende, refraktärzeitverlängernde Wirkung beweisen konnten. Auch in mehreren Patientenstudien konnte eine antiarrhythmogene Potenz nachgewiesen werden.

Insgesamt unterliegen Forschung und Therapie des Vorhofflimmerns derzeit einer großen Dynamik. Angesichts der klinischen und sozioökonomischen Relevanz dieses Themas ist dies sicher wichtig, um auch in Zukunft einer Vielzahl von betroffenen Patienten ein weiterhin aktives Leben zu ermöglichen.

### **1.1.1. Pathophysiologie und Klassifikation**

Wahrscheinlich liegt dem Vorhofflimmern nicht nur ein einziges pathophysiologisches Substrat zugrunde, sondern es gibt individuell unterschiedliche Mechanismen. Das bisher anerkannteste Konzept ist die „multiple wavelet hypothesis“. Diese besagt, dass es gleichzeitig multiple instabile atriale Reentry- Kreise gibt, die das Vorhofflimmern unterhalten und eine geordnete physiologische elektrische Aktivität des Atriums und eine geordnete Kontraktion der Muskeln verhindern. Eine Verkürzung der Wellenlänge (WL) und der Refraktärzeit (RP) sowie eine Verringerung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (CV) tragen zur Etablierung solcher Reentry- Kreise bei ( $WL=CV \cdot RP$ ) (Allessie MA, 1977). Häufig tragen auch strukturelle Umbauprozesse im Vorhofmyokard im Sinne einer Vorhoffibrose, einer Zunahme an Interzellulärsubstanz zu der Erregungsleitungsstörung bei (Li D, 1999). Daneben gibt es ebenso Modelle, die davon ausgehen, dass das Vorhofflimmern durch hochfrequente, fokale Ektopien oder einen einzelnen stabilen Reentry-Kreis anstelle von multiplen, instabilen Reentry-Kreisen ausgelöst und aufrechterhalten wird (Mandapati R, 2000). Hier scheinen besonders die Pulmonalvenen bzw. der Übergangsbereich der Hohlvenen in den rechten Vorhof Ausgangspunkte für hochfrequente Foci zu sein, wie Kathetermappinguntersuchungen ergaben. Die effektive Refraktärzeit in den Pulmonalvenen und am Übergang zum Atrium ist erheblich länger als die Refraktärzeit innerhalb der Venen (Kumagai, 2004).

Leider ist die Nomenklatur des Vorhofflimmerns unübersichtlich und nicht national oder international einheitlich. Folgende Begriffe findet man im klinischen Alltag: chronisch,

permanent, konstant, etabliert, intermittierend, paroxysmal, persistierend, idiopathisch. Die Klassifikation des Vorhofflimmerns von Gallagher und Camm wird heute wohl mit einiger Einschränkung am häufigsten verwendet:

**Tabelle 1:** Klassifikation von Vorhofflimmern nach Gallagher und Camm (Gallagher MM, 1997)

	Paroxysmal	Persistierend	Permanent
Termination	Spontane Kardioversion	Keine spontane Kardioversion	Nicht kardiovertierbar
Akute Therapie	Frequenzkontrolle, Antikoagulation	Antikoagulation, Kardioversion	Wie chronische Therapie
Chronische Therapie	Rezidivprophylaxe, Antikoagulation, invasive Therapie	Rhythmus- oder Frequenzkontrolle	Antikoagulation, Frequenzkontrolle

Diese klinischen Gruppen beziehen sich auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung, die Kardiovertierbarkeit und die ärztliche Therapieentscheidung. Insgesamt hängen Therapieentscheidungen in größerem Maße ab von den gegebenen Rahmenbedingungen als von einer Zuordnung zu einer Klassifikation, z.B. von dem thromboembolischen Risiko, der assoziierten Grunderkrankung, der linksventrikulären Funktion und der linksatrialen Größe. Insofern ermöglicht die vorliegende Klassifikation eine Vereinfachung der Kommunikation und soll dementsprechend in dieser Arbeit verwendet werden.

Sopher und Camm (Sopher SM, 1996) unterschieden noch zwischen akutem und chronischem Vorhofflimmern. Bei einer Dauer von weniger als 48 Stunden wird dies als akutes Vorhofflimmern, bei länger bestehendem Vorhofflimmern als chronisch bezeichnet. Das chronische Vorhofflimmern wird weiterhin analog zu Gallagher und Camm in paroxysmal, persistierend und permanent unterteilt.

### 1.1.2. Krankheitsverlauf und Symptomatik

In einer Studie des CARAF (Canadian Registry of Atrial Fibrillation) (Haissaguerre M, 1998) wurden Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Mittel acht Jahre nachbeobachtet. Nach einem Jahr wiesen 8,6% persistierendes Vorhofflimmern auf, nach fünf Jahren 25%, und nur 15,5% hatten kein dokumentiertes Rezidiv. In mehreren Studien wurde festgestellt,

dass die Größe des linken Vorhofs den wichtigsten Parameter bei der Progression von paroxysmalem zu persistierendem Vorhofflimmern darstellt (Parkash R, 2004). Inwieweit neuere Therapieansätze oder Prophylaxemöglichkeiten wie die Pulmonalvenenablation (Karch MR, 2005) oder die Behandlung mit ACE- Hemmern (Vermees E, 2003) oder Angiotensinantagonisten (Watchell K, 2005) die Progression aufhalten können oder sogar Patienten „geheilt“ werden können, ist noch Gegenstand aktueller Untersuchungen. Auch inwieweit diese neueren Methoden Einfluss auf den Verlauf von persistierendem Vorhofflimmern nehmen können, bleibt abzuwarten. Derzeit erscheint es als typischer Krankheitsverlauf, dass zunächst durch die Therapie versucht wird, die Anzahl und Dauer der Rezidive zu verringern anstatt sie zu unterdrücken und dann nach einer variablen Anzahl von Kardioversionen und Versuchen der medikamentösen Rezidivprophylaxe irgendwann die Strategie der Rhythmuskontrolle zugunsten der Frequenzkontrolle aufgegeben wird und das Vorhofflimmern als „permanent“ akzeptiert wird. Langzeitstudien ergaben, dass auch bei optimalem Patientenmanagement der Anteil von permanentem Vorhofflimmern, nach kontinuierlichem Anstieg, nach drei bis vier Jahren bei 75% liegt (Carlsson J, 2003).

Die Symptomatologie der Patienten mit Vorhofflimmern unterliegt erheblichen Variationen. Es gibt Patienten, die viele Jahre über an Vorhofflimmern erkrankt sind und sich im NYHA III-Stadium befinden, aber asymptomatisch sind, und es gibt solche, die bei einer Episode paroxysmalen Vorhofflimmerns hoch symptomatisch sind und unter Todesangst ärztliche Hilfe suchen. Die Lebensqualität und Symptomqualität ist also unabhängig von der objektiven Erkrankungsschwere. Vor allem wirken sich wohl die hämodynamischen Folgen des Vorhofflimmerns aus. Durch die mangelnde Kontraktion gehen bis zu 20% des Herzzeitvolumens verloren, außerdem wird dies in einer absoluten Arrhythmie ausgeworfen (Falk RH, 2001). Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von Symptomen die mit Vorhofflimmern assoziiert sind:

**Tabelle 2:** Vorhofflimmerassozierte Symptome in der ALFA- Studie (Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire (Levy S, 1999)

<b>Symptome</b>	<b>Gesamtpopulation (n=756)</b>	<b>Paroxysmales Vorhofflimmern (n=167)</b>
Palpitationen (%)	409 (54,1)	132 (79,0)
Brustschmerzen (%)	76 (10,1)	22 (13,2)
Dyspnoe (%)	336 (44,4)	38 (22,8)
Synkopen, Schwindelanfälle(%) (	79 (10,4)	29 (17,4)
Schwäche (%)	108 (14,3)	21 (12,6)
Andere (%)	7 (0,9)	0
Keine (%)	86 (11,4)	9 (5,4)

Zu bedenken ist jedoch, dass die Symptome nie ganz zu trennen sind von den Begleiterkrankungen des Vorhofflimmerns. 70,6% der Patienten der ALFA- Studie wiesen mindestens eine kardiovaskuläre Begleit- oder Grunderkrankung auf. Bei 29,8% der Patienten lag eine Herzinsuffizienz vor. Es ist offensichtlich, dass z.B. das zweithäufigste Symptom Dyspnoe nicht eindeutig alleine der Herzrhythmusstörung zuzuordnen ist.

Ganz grundsätzlich muss auch zwischen Episoden unterschieden werden, die symptomatisch werden und solchen, die asymptomatisch bleiben. Die Angaben über die Häufigkeit von asymptomatischem Vorhofflimmern schwanken zwischen 38% (Israel CW, 2004) und über 90% (Strickberger SA, 2005). Wichtig hierbei ist, dass symptomfreie Episoden kein geringeres Komplikationsrisiko und Mortalitätsrisiko bergen.

### **1.1.3. Pharmakologische Therapie des Vorhofflimmerns**

Es gibt zurzeit viele Therapieoptionen, die beim Vorhofflimmern Verwendung finden: Zu nennen sind hier die pharmakologische Therapie einschließlich der Antikoagulation, die externe thorakale und die intrakardiale Kardioversion, die Herzschrittmachertherapie, die Defibrillatortherapie, die Katheterablation und herzchirurgische Verfahren. Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich, um den Rahmen nicht zu sprengen, lediglich auf die pharmakologische Therapie eingehen, da die Studien zu diesem Thema Hintergrund der von uns durchgeführten Studie sind.

Trotz heute verfügbaren neueren Therapiemethoden wird Vorhofflimmern primär medikamentös therapiert. Über 90% der Patienten erhalten heute auf Dauer eine

medikamentöse Behandlung, ob adjuvant nach Interventionen oder als primäres Therapieregime. Die medikamentöse Therapie bleibt jedoch eine symptomatische Behandlung der Beschwerden, eine Prognoseverbesserung konnte durch die antiarrhythmische Therapie nicht konstatiert werden, lediglich durch die orale Antikoagulation zur Embolieprophylaxe (Coplen SE, 1990).

In den letzten Jahren wurde mehrfach untersucht, welchem der beiden großen Therapieregime Vorrang gewährt werden sollte: der Rhythmuskontrolle mit Kardioversion und Erhaltung des Sinusrhythmus oder der Frequenzkontrolle, also bei belassenem Vorhofflimmern die „Normalisierung“ der Kammerfrequenz unter Belastung und in Ruhe, meist medikamentös, selten durch AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation. Die PIAF-Studie (Hohnloser SH, 2000) wurde in Deutschland prospektiv, randomisiert an 252 Patienten durchgeführt. In der Nachbeobachtungszeit von einem Jahr konnte keine Überlegenheit einer der beiden Therapiestrategien festgestellt werden. Die etwas gesteigerte Belastbarkeit der rhythmuskontrollierten Patientengruppe schlug sich nicht in einer als subjektiv besseren Lebensqualität nieder. Die rhythmuskontrollierten Patienten suchten häufiger (69%) ärztliche Hilfe im Krankenhaus auf als Patienten der frequenzkontrollierten Gruppe (24%). In Nordamerika wurde an über 4000 Patienten die AFFIRM-Studie (Wyse DG, 2002) durchgeführt. Hier zeigte sich sogar eine leicht erhöhte Fünfjahresmortalität (23,8%) in der Gruppe unter Rhythmuskontrolle im Vergleich zu der frequenzkontrollierten Gruppe (21,3%), möglicherweise mitverursacht durch frühes Absetzen der Antikoagulation nach Kardioversion. Auch die RACE- (van Gelder IC, 2002) und die STAF-Studie (Carlsson J, 2003) sowie die HOT CAFE-Studie (Opolski G, 2004) konnten nicht den Vorteil eines der beiden Behandlungskonzeptes nachweisen.

Akutes Vorhofflimmern mit einer Dauer von unter 48 Stunden konvertiert zu 40-68% spontan in den Sinusrhythmus (Fuster V, 2001). Die Gabe von Digitalis oder Kalziumantagonisten verbessern die Rate nicht. Ist das Vorhofflimmern noch von kurzer Dauer so erzielen Klasse-IC-Antiarrhythmika, z.B. 600 mg Propafenon oder 200 mg Flecainid oral oder 1 mg/kg KG Flecainid intravenös, Kardioversionsraten von 60-80% (Martinez-Marcos FJ, 2000). Sotalol ist hier weit weniger hilfreich mit Kardioversionsraten von 25-35% (Capucci A, 1998). Kontraindiziert ist die pharmakologische Kardioversion grundsätzlich bei fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und manifester Herzinsuffizienz. Auch Amiodaron gilt nicht als Mittel der Wahl zur Kardioversion. Die PIAF-Studie stellte eine Kardioversionsrate von 23% unter Amiodaron fest (Hohnloser SH, 2000). Es findet seine Verwendung eher in der

Intensivmedizin als intravenöse Infusion. Ibutilide ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III, das zur Kardioversion zugelassen ist.

Bei länger bestehendem Vorhofflimmern ist eher die elektrische Kardioversion mit Erfolgsraten von über 90% (Mittal S, 2000) indiziert. Auch hier empfiehlt sich jedoch die pharmakologische Rezidivprophylaxe, ohne welche sich 50-70% der erfolgreich kardiovertierten Patienten nach einem Jahr wieder im Vorhofflimmern befinden. Die Rezidivhäufigkeit in den ersten Sekunden bzw. Minuten nach Kardioversion beträgt 10% (Timmermans C, 1998). In den ersten vier bis sechs Wochen rezidivieren 30-40%, danach nimmt die Wahrscheinlichkeit deutlich ab (van Gelder IC, 1999). Unter pharmakologischer Rezidivprophylaxe reduziert sich die Rate von ca. 70% auf 30-60%. Hier zeigt sich eine deutliche Überlegenheit des Amiodarons. Die CTAF-Studie beobachtete drei Patientengruppen unter 200mg/Tag Amiodaron, 240-320mg/Tag Sotalol und 450-600mg/Tag Propafenon. Die Rezidivrate nach 16 Monaten betrug für Amiodaron 34% und für Sotalol und Propafenon jeweils 63% (Roy D, 2000). Jedoch wurde Amiodaron aufgrund seiner Nebenwirkungen häufiger abgesetzt (22%) als Sotalol und Propafenon (7-12%). Limitiert wird die Anwendung von Antiarrhythmika immer durch ihr Nebenwirkungsprofil, insbesondere durch ihre proarrhythmogene Wirkung. Sotalol hat unter Anwendung potenziell lebensbedrohliche Effekte, ebenso wie Chinidin, Procainamid, Flecainid und die Klasse III-Antiarrhythmika. Amiodaron gilt bezüglich der proarrhythmogenen Wirkung und bei eingeschränkter Ventrikelfunktion als sicherstes Medikament (Hohnloser SH, 1994). Nachteilig sind hier jedoch sein großes Verteilungsvolumen, die lange Halbwertszeit und die extrakardialen Nebenwirkungen. Dronedarone, ein dem Amiodaron verwandtes Medikament ohne Jodmolekül und den damit assoziierten Nebenwirkungen, erzielte in ersten Studien gute Ergebnisse, ist aber für Deutschland noch nicht zugelassen (Touboul P, 2003).

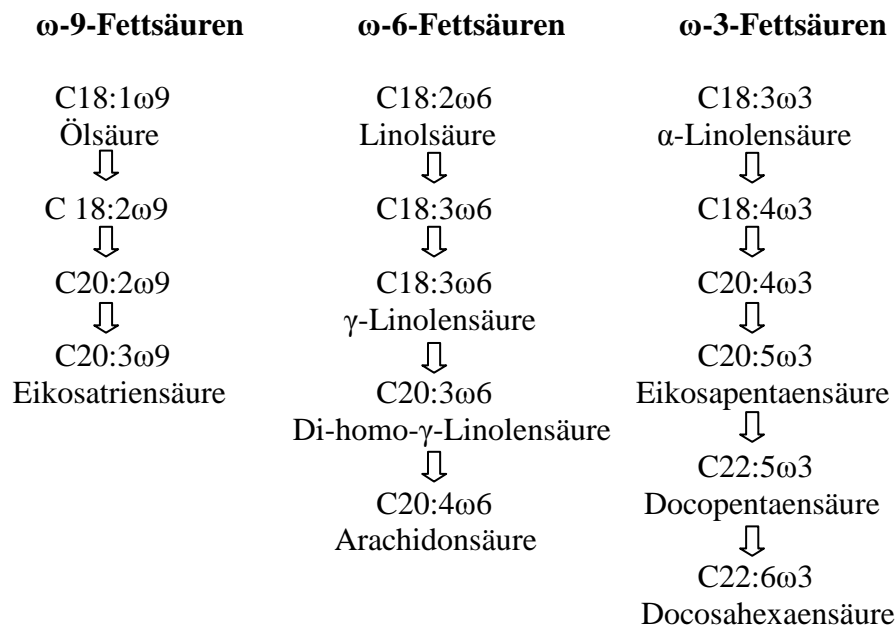
## **1.2. Die Omega-Fettsäuren**

Fettsäuren sind langkettige, lineare Monocarbonsäureketten, die aus einer Kettenlänge von mindestens vier Kohlenstoffatomen mit einer Carboxylgruppe am Anfang der Kette und einer Methylgruppe an ihrem Ende bestehen. Sie unterscheiden sich in ihrer Kettenlänge und der Anzahl und Position der Doppelbindungen voneinander. Fettsäuren ohne Doppelbindung werden als gesättigt bezeichnet. Sie kommen mit einer Kettenlänge von C14 - C20 häufig in höheren Pflanzen und Tieren vor und sind unverzweigt.

Einfach ungesättigte Fettsäuren besitzen eine Doppelbindung, mehrfach ungesättigte Fettsäuren zwei oder mehr. In natürlichen Fettsäuren sind die Doppelbindungen meist isoliert

und liegen in cis-Konfiguration vor. Bei den meisten Tieren und beim Menschen werden die mehrfach ungesättigten Fettsäuren nicht de novo synthetisiert, sondern müssen als essentielle Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen werden. Nach chemischen Nomenklaturregeln ist das die Carboxylgruppe tragende C-Atom das C-Atom 1. Die Doppelbindungen werden dann vom Carboxylende her gezählt. Es gibt jedoch auch noch eine andere Nomenklatur, bei der der Kohlenstoff der endständigen Methylgruppe mit Omega ( $\omega$ ) benannt wird. Diese Nomenklatur teilt die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA, **polyunsaturated fatty acids**) in drei große Gruppen ein. Hier werden die Fettsäuren durch die erste Doppelbindung, vom Methylende aus gezählt, unterschieden, die den Zusatz Omega erhält.

**Abbildung 1:** Stoffwechsel der Omega-Fettsäuren (nach [www.isodismatura.de](http://www.isodismatura.de))



Den drei Familien liegen die ungesättigten Fettsäuren Ölsäure (18:1, Omega-9), Linolsäure (18:2, Omega-6) und Linolensäure (18:3, Omega-3) als Ursprungssubstanzen zugrunde. Säugetiere und Pflanzen können aus der gesättigten Stearinsäure die einfach ungesättigte Ölsäure synthetisieren, wobei durch das Enzym  $\Delta$ 9-Desaturase eine Doppelbindung zwischen dem 9. und 10. Kohlenstoffatom eingefügt wird. Nur Pflanzen können dann durch das Hinzufügen weiterer Doppelbindungen Linolsäure und  $\alpha$ -Linolensäure herstellen. Säugetiere hingegen vermögen dies nicht und sind damit auf deren exogene Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Danach können sie durch Desaturierung (Einführen einer Doppelbindung), Elongation (Kettenverlängerung) und  $\beta$ -Oxidation weitere PUFA metabolisieren. Eine Interkonvertierung von  $\omega$ -3-,  $\omega$ -6- und  $\omega$ -9-Fettsäuren ist in Säugern nicht möglich. Omega-9-Fettsäuren können aus den anderen ungesättigten Fettsäuren synthetisiert werden (McCowan

K, 2005).

Fettsäuren sind die Bausteine der Lipide und sind hierdurch an vielfältigen Funktionen beteiligt. Triacylglycerine, also Triester von Fettsäuren mit Glycerin, dienen als Energiespeicher und Wärmeisolatoren. Phospholipide (Phosphatester von Glycerin oder Sphingosin) haben entscheidenden Anteil am Aufbau der Zellmembranen. Ihre Zusammensetzung ist abhängig von der Nahrung und wird heute in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen gebracht. Hochungesättigte Fettsäuren dienen der Eicosanoidsynthese.

Der menschliche Organismus kann aus einer Fettsäure der einen Familie nicht eine Fettsäure der anderen Familie synthetisieren. Dies ist wichtig, da die verschiedenen Eikosanoide von verschieden mehrfach ungesättigten Fettsäuren gebildet werden. An die Anzahl der Doppelbindungen der Eikosanoide sind spezifische physiologische Eigenschaften geknüpft. So besitzt z.B.  $\text{TxA}_2$  zwei Doppelbindungen und ist ein starker Vasokonstriktor und Thrombozytenaggregator, wohingegen  $\text{TxA}_3$  drei Doppelbindungen besitzt und neben seiner ebenfalls vasokonstriktorisches Wirkung antiaggregatorische Wirkung besitzt.

### **1.2.1. Omega-9-Fettsäuren**

Die Ölsäure, eine einfach ungesättigte Fettsäure (MUFA) ist die am häufigsten in der Nahrung zu findende  $\omega$ -9-Fettsäure. Sie kommt vor allem in Olivenöl, Rapsöl, Haselnüssen und Avocados vor (Kris-Etherton PM, 1999). Die mediterrane Ernährung enthält bekanntermaßen durch ihren hohen Anteil an Olivenöl ein hohes Vorkommen von  $\omega$ -9-Fettsäuren. Wenn  $\omega$ -9-Fettsäuren als Ersatz für gesättigte Fettsäuren konsumiert werden, senken sie das LDL-Cholesterin, die Triglyceride und das Gesamtcholesterin im Blut (Mensink RP, 2003; Gardner CD, 1995; Kris-Etherton PM, 1999b). Der HDL-Cholesterinspiegel wird erhöht. Ebenso konnte das LDL-Cholesterin von Probanden, deren Ernährung reich an MUFAs war, nicht so leicht oxidiert werden (Berry EM, 1992; Kratz M, 2002). Dies stellt einen wichtigen Schritt in der Pathogenese der Arteriosklerose dar (Pfaffendorf M, 1994).

In mehreren Studien wurde der Einfluss der  $\omega$ -9-Fettsäuren auf die kardiovaskuläre Gesundheit untersucht. Die Seven Countries Studie fand heraus, dass in Mittelmeerländern (insbesondere Korfu und Kreta) die Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen zwei bis drei Mal geringer ist als in Europa und den Vereinigten Staaten (Keys A, 1970). Die Lyon Heart Studie legte dar, dass eine mediterrane Ernährung eine deutlich kardioprotektive Wirkung hat (De Lorgeril M, 1994). Ebenso die Nurses' Health Studie konnte zeigen, dass die MUFA-reiche Ernährung vor koronarer Herzkrankheit schützt (Hu FB, 1997).

### **1.2.2. Omega-6-Fettsäuren**

Die am häufigsten in der Nahrung vorkommende  $\omega$ -6-Fettsäure ist die Linolsäure oder (Z, Z)-9,12-Octadecadiensäure. Sie ist eine zweifach ungesättigte Fettsäure und kommt mengenmäßig am meisten in Sonnenblumenöl vor, ist aber auch in vielen anderen Pflanzenölen zu finden.

Die westliche Ernährung enthält viele mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Familie der  $\omega$ -6-Fettsäuren. Studien konnten zeigen, dass sich in den letzten 150 Jahren die westliche Ernährung zunehmend zu einem  $\omega$ -6:  $\omega$ -3-Verhältnis von 10-20: 1 anstelle der traditionellen 1-4: 1 verschoben hat. Als Gründe hierfür werden der gesteigerte Konsum vegetarischer Öle, der abnehmende Fischkonsum und die Zunahme von  $\omega$ -6-Fettsäuren in kommerziellen Futtermitteln angegeben (Simopoulos AP, 1999). Als Konsequenz des  $\omega$ -6-Fettsäurekonsums wird das Gleichgewicht zwischen Pro- und Antikoagulation zur proaggregatorischen Seite hin verschoben und die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen gesteigert. Wenn Linolsäure als Ersatz für gesättigte Fettsäuren konsumiert wird, senkt sie den Gesamtcholesterin- sowie den LDL-Cholesterinspiegel und zwar stärker als Ölsäure (Hayes KC, 2000). Möglicherweise aktiviert Linolsäure in der Leber lokalisierte LDL-Rezeptoren, so dass es zu einer gesteigerten LDL-Clearance durch die Leber kommt (Sprady DK, 1988; Dietschy JM, 1998). So kann das Schlaganfallrisiko durch einen erhöhten Linolsäurespiegel gesenkt werden (Hiroyasu I, 2002). Die Nurses` Health Studie stellte fest, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um maximal 32% gesenkt werden konnte in der Probandengruppe mit dem höchsten Linolsäurekonsum (Hu FB, 1997). Aus den angegebenen Gründen vermutet man, dass Linolsäure nur in solchen Gebieten das Risiko für Herz- Kreislauferkrankungen mindert, wo per se ein geringer Konsum von ungesättigten Fettsäuren stattfindet (Kark JD, 2003).

### **1.2.3. Omega-3-Fettsäuren**

Die wichtigsten  $\omega$ -3-Fettsäuren sind  $\alpha$ -Linolensäure (ALA), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). ALA findet sich in höherem Maße im Leinöl und stellt den Präkursor für EPA und DHA dar. Omega-3-Fettsäuren machen einen Großteil der Lipide des Seefisches und der marinen Organismen aus. Meerespflanzen sind dazu in der Lage, Kettenelongationen und Desaturierungen von ALA durchzuführen und dadurch DHA und EPA zu synthetisieren. Durch die Nahrungskette gelangen diese somit in den Fisch und stehen dem Mensch im Kaltwasserfisch als Nahrungsmittel zur Verfügung (Calder PC, 1998). Säugetiere sind auf diese exogene Zufuhr angewiesen, da sie ALA nicht mittels de-novo- Synthese herstellen können (Calder PC, 1997). Fettreiche Fische wie Hering, Lachs und Makrele sind

besonders reich an  $\omega$ -3-Fettsäuren (Kris-Etherton PM, 2003).

Wie genau  $\omega$ -3-Fettsäuren wirken, ist nicht gänzlich geklärt. Es tragen wohl verschiedene Effekte zu ihrer Wirksamkeit bei. Zahlreiche Arbeiten betonen die antiinflammatorischen, antithrombotischen, antiarrhythmischen, hypolipidämischen und vasodilatatorischen Fähigkeiten dieser Familie. Eine  $\omega$ -3-reiche Ernährung supprimiert nach einigen Wochen die Zytokinkaskade durch eine verminderte leukozytäre Zytokinproduktion, vor allem von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 durch Regulation von Genexpression und Transkriptionsfaktoren (Endres S, 1993; Meydani SN, 1993; Caughey GE, 1996). Ebenso sollen  $\omega$ -3-Fettsäuren die arteriosklerotische Plaque (Thies F, 2003) stabilisieren, eine blutdrucksenkende Wirkung besitzen (Howe PR, 1997; Morris MC; 1993) und die Produktion von dem vasodilatatorisch wirksamen Stickstoffoxid steigern (Abeywardena MY, 2001). Die Wirkung auf die Gerinnungskaskade sind noch Gegenstand von Forschungen und die Aussagen bisher widersprüchlich (Mutanen M, 2001; Johansen O, 1999; Archer SL, 1998). Darüber hinaus spielen sie eine Rolle bei Erkrankungen des ZNS wie bipolaren Störungen, M. Alzheimer und M. Parkinson.

Aus diesen Gründen empfiehlt die American Heart Association, dass jeder zwei Mal pro Woche Fisch zu sich nehmen sollte ( $\approx$ 500mg/d) und dass vor allem bei Patienten mit KHK eine Zufuhr von 1g/d EPA und DHA in Form von Fischmahlzeiten oder Nahrungsergänzungsmitteln sicher gestellt sein sollte (Breslow JL, 2006).

#### **1.2.4. Protektive und antiarrhythmische Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren**

Bereits in den 70er Jahren stellten Dyerberg und Bang einen Zusammenhang fest zwischen der Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen und dem Konsum von  $\omega$ -3-Fettsäuren der Inuit in Grönland, die ein 10fach niedrigeres kardiovaskuläres Risiko hatten als die Bewohner Dänemarks oder Nordamerikas (Bang HO, 1971; Dyerberg J, 1979). Die DART-Studie untersuchte 2033 Männer nach Myokardinfarkt. Eine 29%ige Reduktion der Mortalität fand man in der Gruppe, die angehalten war Fisch zu essen (Burr ML, 1989). Die GISSI-Prevenzione-Studie war eine Multicenter-Studie, die 11 323 Patienten einschloss, die einen kürzlichen ( $<$ 3 Monate, im Mittel 16 Tage) Myokardinfarkt überlebt hatten. Diese waren in vier Gruppen randomisiert: Eine Gruppe mit low-dose  $\omega$ -3-Fettsäuren (1g/d), eine Gruppe mit Vitamin E (300mg/d), eine weitere Gruppe mit  $\omega$ -3-Fettsäuren und Vitamin E sowie eine Kontrollgruppe ohne on-top-Medikation. Hinzu kam für alle Patienten dieselbe Standardtherapie und -medikation nach Myokardinfarkt. Außerdem wurden sie angewiesen,

1x pro Woche Fisch zu essen, 1x Obst und Gemüse am Tag und immer Olivenöl zu verwenden. Bei den Patienten in der PUFA-Gruppe, nicht in der Vitamin E- oder der Kontrollgruppe, zeigte sich schon nach drei Monaten eine gesenkte Sterblichkeit und ab dem vierten Monat eine signifikante Senkung der plötzlichen Tode (nach 42 Monaten hochsignifikant). Das Risiko für die totale Sterblichkeit konnte um 20% gesenkt werden, die kardiovaskuläre Sterblichkeit um 30% und das Risiko für den plötzlichen Herztod um 45% (Marchioli R, 2002).

Insbesondere Alexander Leaf führte Untersuchungen zu den elektrophysiologischen Eigenschaften der  $\omega$ -3-Fettsäuren durch. Im Jahr 2001 isolierte er neonatale Rattenkardiomyozyten und kultivierte sie auf Mikroskopobjektträgern (Leaf A, 2001). An spontan, synchron und rhythmisch schlagenden Kolonien machte er folgende Entdeckungen: In Lösungen mit 5-10 $\mu$ M EPA oder DHA wird die Schlagfrequenz der Kardiomyozyten reduziert und es lässt sich mit geeigneten Agenzien kein Flimmern auslösen. Auch sistierte eine ausgelöste Arrhythmie nach Zugabe von EPA/DHA. Die PUFA werden in die Membran eingelöst, ohne dass es zu einer kovalenten Bindung kommt. Vielmehr befinden sie sich in Juxtaposition zu den Ionenkanalproteinen und ändern hier allosterisch deren Konformation und damit die Durchlässigkeit des Ionenkanals (Billman GE, 1999). Um wirksam zu sein brauchen die PUFA eine freie Carboxylgruppe und mindestens zwei ungesättigte Bindungen (C=C). A. Leaf benötigte 40-50% mehr Energie, um ein Aktionspotential auszulösen, das Eintrittspotential für den spannungsabhängigen Natriumkanal wird erhöht, außerdem wird durch PUFA die Refraktärzeit der Kardiomyozyten verlängert, ohne dass dadurch das Aktionspotential verlängert wird.

Auf die Ionenkanäle haben die PUFA folgende antiarrhythmische Wirkungen:

1) Natriumkanal:

Es kommt zu einer physiologisch nicht erreichbaren Hyperpolarisation und die Na<sup>+</sup>-Kanäle sistieren in einem inaktiven Status. Bei halbdepolarisierten Myozyten befinden sich die Na<sup>+</sup>-Kanäle in einem Zustand „wartender Inaktivierung“ („resting inactivation“), ohne dabei ein Aktionspotential hervorzurufen.

Dies spielt vor allem eine Rolle in Randgebieten ischämischer Areale, die nach Myokardinfarkt nicht selten Arrhythmien auslösen.

2) Calciumkanal:

Eine gestörte Regulation des freien zytosolischen Calciums ist ein weiterer Grund für maligne Arrhythmien. PUFA, extrazellulär appliziert, führen zu einer sofortigen, reversiblen und konzentrationsabhängigen Hemmung des Ca<sup>2+</sup>-Kanals. PUFA sind

also Inhibitoren des L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals und vermindern ein zytosolisches  $\text{Ca}^{2+}$ -Overload.

3) Kaliumkanal:

Die Effekte der PUFA auf den  $\text{K}^+$ -Kanal sind für ihre antiarrhythmogene Wirkung uninteressant.

Nach Myokardinfarkt kommt es auch zu einer Aktivierung des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Ionenaustauschers, welcher zu Arrhythmien, Zellschädigung und Zelluntergang beiträgt. Dieser protonenabhängige Natriumuptake konnte in Untersuchungen um 30-50% nach Gabe von  $\geq 50\mu\text{M}$  EPA oder  $\geq 25\mu\text{M}$  DHA gehemmt werden (Goel DP, 2002). Nach Infusion von PUFA binden diese sekundenschnell nicht-kovalent an der kardialen Phospholipidmembran und verändern den Ionentransport. Im Blut sind sie zu 99,9% an Albumin oder andere Proteine gebunden. Die orale Verfügbarkeit ist schlechter, da man hier vermehrt den Umbau zu den nicht antiarrhythmischen Triglyceriden findet (Billman GE, 1999). Billman et al. führten bei Hunden durch eine Ligatur einen großen Vorderwandinfarkt herbei und versahen ihre A. circumflexa mit einem aufblasbaren Cuff zur Auslösung von ventrikulären Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF). Bei den überlebenden Tieren wurde die Prozedur eine Woche später nach PUFA-Infusion durchgeführt: Unter EPA konnte bei 5/7 Hunden keine VT/VF ausgelöst werden, unter DHA bei 6/8, unter Linolensäure bei 6/8 (Billman GE, 1999).

In einer Studie von Mozaffarian et al. an 5096 Männern und Frauen wurde festgestellt, dass die Einnahme von 1g/d PUFA zu einer Herzfrequenzverlangsamung von 2,3 Schlägen/Minute, einem 7,6 ms längeren PR-Intervall und einem verminderten Risiko für eine verlängerte QT-Zeit führt (Mozaffarian D, 2006).

### **1.2.5. Omega-3-Fettsäuren und Vorhofflimmern**

Im Tierversuch konnten Ninio et al. feststellen, dass bei Kaninchen, die 12 Wochen lang PUFA als Nahrungsergänzung erhielten, höhere intraatriale Drücke im perfundierten Kaninchenherz nötig waren, um Vorhofflimmern auszulösen. Bei Hunden, die nach einer  $\omega$ -3-Fettsäuren-Infusion sechs Stunden atrial stimuliert wurden mit 400/min waren die Zeiten für P, PQ, QT und QRS nicht verändert, jedoch die effektive Refraktärzeit wurde signifikant verkürzt, was als Ausdruck für ein vermindertes akutes elektrophysiologisches Remodeling zu sehen ist (Da Cunha DN, 2007).

Bei Patienten mit implantiertem Zweikammerschrittmacher konnten nach 4-monatiger Einnahme von 1g/s  $\omega$ -3-Fettsäuren eine signifikante Abnahme von Episoden mit atrialen

Tachyarrhythmien bei den Schrittmacherkontrollen erhoben werden (Biscione F, 2005). Auch in einer Studie von Calo et al. (Calo L, 2006) erhielten 79 Patienten 2g/d PUFA nach einer Koronararterien-Bypass-OP. Postoperatives Vorhofflimmern trat in dieser Gruppe bei 15,2% der Patienten im Vergleich zu 33,3% in der Kontrollgruppe auf, zudem war eine geringere stationäre Aufenthaltsdauer in dieser Gruppe zu verzeichnen. In der Cardiovascular Health Studie wurden 4815 Personen  $\geq 65$  Jahre über 12 Jahre beobachtet. In dieser Zeit traten 980 Fälle von Vorhofflimmern auf. In dieser Zeit wurden die Ernährungsgewohnheiten insbesondere der Fischkonsum dokumentiert. In der Gruppe, die 1-4-mal pro Woche Fisch aß, war ein 28% niedrigeres Risiko für Vorhofflimmern zu verzeichnen als in der Gruppe mit dem niedrigsten Fischkonsum (<1-mal pro Monat) und bei  $\geq 5$  Fischmahlzeiten pro Woche ein 31% niedrigeres Risiko (Mozaffarian D, 2004).

Es gibt jedoch auch Studien, die protektive Effekte von  $\omega$ -3-Fettsäuren auf das Vorhofflimmern oder generell deren antiarrhythmische Potenz abstreiten und widerlegen. So wurden in der Danish Diet, Cancer, and Health Study 47 949 Patienten (mittleres Alter: 56 Jahre) im Mittel 5,7 Jahre beobachtet. Es trat bei 556 Personen Vorhofflimmern auf. Die Zufuhr von Omega-3-FS war hier nicht assoziiert mit einem niedrigeren Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (Frost L, 2005). Auch in der Rotterdam Study erkrankten 312 Personen von 5 184 Teilnehmern an Vorhofflimmern. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von EPA oder DHA und einem geringeren Inzidenz (Brouwer IA, 2006).

Eine Studie mit 200 ICD-Patienten und kürzlicher Episode von VT oder VF stellte fest, dass PUFA nicht das Risiko von VT/VF bei ICD-Patienten mindern kann, sondern eventuell sogar proarrhythmogen wirken kann, da diese Patientengruppe mehr Episoden mit VT/VF aufwies als die Placebo-kontrollierte Gruppe (Raitt MH, 2005).

Abschließend kann man derzeit bemerken, dass die derzeitige Studienlage bezüglich dieses Themas keinen Konsens zulässt, sie ist widersprüchlich. Die Frage, ob Fischöle und insbesondere  $\omega$ -3-Fettsäuren wirklich antiarrhythmische Effekte beim Patienten haben, bleibt weiter unbeantwortet und bedarf weiterer Klärung.

### **1.3. Die Lebensqualität**

1948 definierte die WHO den Begriff Gesundheit sehr weitreichend und damals fast utopisch anmutend wie folgt (Erickson P, 1995; Lorenz W, 1996):

„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“ (Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946, 1948).

Gesundheit wird also definiert als ein Zustand vollkommenen sozialen, physischen und psychischen Wohlbefindens. Gesundheit umfasst also mehr als die lediglich biologische Betrachtungsweise und sehr viel weiter reichende Dimensionen des Lebens werden miteinbezogen. Trotzdem dauerte es noch Jahrzehnte, bis die Lebensqualität (QoL, LQ) zum Thema in der medizinischen Forschung gemacht wurde und das Verständnis von dem Patienten als „Objekt der Medizin“ grundlegend überdacht wurde. Zum ersten Mal taucht der Begriff Lebensqualität als solcher 1975 in medizinischen Datenbanken auf (Aaronson NK, 1990).

Bevor der Begriff Einzug in die Medizin erhielt, wurde er zunächst in philosophischen, dann mehr und mehr in politischen, soziologischen und psychologischen Kreisen verwendet. In den USA wurde die Lebensqualität zuerst im Wahlkampf von Eisenhower verwendet, dann als Zielgröße ökonomischem Wachstums definiert, als erste Verwendung in deutscher Sprache gilt eine Rede Willi Brandts im Jahr 1972 (Pukrop R, 1997).

Heute ist die Lebensqualität nicht nur Forschungsgegenstand vieler Fachgebiete geworden, sondern auch in aller Munde in öffentlichen Diskussionen, als Versprechen und Wahllogan der Politiker, in der empirischen Sozialforschung, und in Werbung und Presse. Öffentliches Interesse erregt das Thema Lebensqualität auch in der Medizinethik bei Themen wie Behandlungsverzicht, „Sterbehilfe“ und Patientenverfügungen bei onkologischen und schwerstkranken Menschen, Schwangerschaftsabbruch bei schwerstbehinderten Ungeborenen und in der Gesundheitspolitik. Die wissenschaftliche Forschung zum Thema Lebensqualität stellt sich jedoch nicht die Aufgabe, hier Entscheidungshilfen zu liefern, sondern warnt vielmehr vor solch ideologischen und kulturellen Scheinkriterien, die in die QoL-Diskussion hineininterpretiert werden könnten (Sass HM, 1990). Sie befasst sich mit Problemen ganz anderer Art, wie im Folgenden erläutert werden soll.

### **1.3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Bullinger definiert 1997 Lebensqualität in der Medizin wie folgt: „Es handelt sich hier um die vom Patienten erlebte Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit, die Fähigkeit, Rollen im täglichen Leben zu übernehmen und die Alltagstätigkeiten zur Zufriedenheit auszuführen. Zusammenfassend definiert, bezeichnet Lebensqualität das Gesamte der körperlichen,

psychischen, sozialen und funktionalen Aspekte von menschlichem Erleben und Verhalten, wie sie von der Person selbst geäußert werden“ (Bullinger M, 1997).

In der Medizin wurde, um von öffentlichen Themen Abstand zu halten und den reduktionistischen Charakter des Begriffes deutlich zu machen, von gesundheitsbezogener Lebensqualität gesprochen (Health related quality of life, HRQL). Man betrachtet also nur die Lebensqualität, die unmittelbar durch Krankheit und Therapie beeinflusst wird. Doch immer noch ist der Begriff unscharf und umfasst sehr viele Bereiche. Zu nennen sind hier Untersuchungsmethoden, Symptome und Beschwerden, Krankheitsfolgen im psychosozialen Umfeld, Zufriedenheit mit der Behandlung, Rehabilitationsmaßnahmen, Arzt-Patient-Beziehung, Ernährung bis hin zur psychosozialen Betreuung im Krankenhaus und das Aussehen des Krankenzimmers.

Man erkennt, dass auch hier der Begriff Lebensqualität immer viele Bereiche umfasst, dass es notwendig ist, ihn zu spezifizieren und einzugrenzen. Es gibt keine allgemeingültige Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Pukrop R, 1997).

Ein weiteres wichtiges Phänomen ist, dass Patienten selber Lebensqualität völlig anders beurteilen als Ärzte, Pflegekräfte, Psychologen oder gar die allgemeine Bevölkerung. Symptomen, Nebenwirkungen und durch die Krankheit ausgelöstem Leiden wird von Betroffenen oft ein anderer Stellenwert beigemessen. Patienten entscheiden sich viel häufiger für radikalere Therapien als dies die Normalbevölkerung, Ärzte oder Pflegepersonal tun würden, solange sie nicht betroffen sind, selbst wenn die Erfolgsaussichten als gering einzustufen sind (Slevin ML, 1990). Es stellt sich also nicht nur die Frage, wie Lebensqualität einzugrenzen und zu definieren ist, sondern auch, wer sie beurteilen soll. Darüber hinaus ist auch bei ein und demselben Patienten die eingestufte Lebensqualität kein konstanter Faktor. Nach Faller ist die Krankheitsverarbeitung immer ein prozesshaftes Geschehen. Sie folgt dem Verlauf der Erkrankung und Krisenmomente haben immer zu tun mit der Konfrontation in Bezug auf Fortschreiten und Neuauftreten der Krankheit und damit mit einem partiellen Verlust von Hoffnung auf Gesundung (Faller H, 1998). Also kann die Lebensqualität zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung von demselben Patienten ganz unterschiedlich eingestuft werden. Die Lebensqualitätsforschung stand also zunächst vor erheblichen Schwierigkeiten und ist bis heute großer Kritik ausgesetzt.

### **1.3.2. Historischer Überblick zur Lebensqualitätsforschung**

Zunächst beschäftigten sich die Chirurgie und Onkologie mit dem Thema Lebensqualität, bevor dieses auch Einzug in die anderen Fachbereiche erhielt, denn hier hatte dieses Thema

eine besondere Brisanz: Der medizinisch-technische Fortschritt mit immer aggressiveren Therapiemöglichkeiten konnte einerseits die Lebenszeit der Patienten verlängern, die jedoch wiederum erkaufte wurde durch einschneidende Nebenwirkungen und Leiden durch die Therapiemaßnahmen, so dass die Frage aufkam, welches Leid infolge der Therapie noch akzeptabel erscheint, damit ein Leben noch „lebenswert“ ist.

Zunächst beschäftigten sich Karnofsky et al. (Karnofsky DA, 1948) mit der Frage, wie man „harte“ Parameter wie die Überlebenszeit oder die Remissionsdauer mit Parametern wie seelische Verfassung, Allgemeinbefinden und die Unabhängigkeit des Patienten von ärztlicher und pflegerischer Hilfe ergänzen kann. Der Aktivitätsindex ist als „Karnofsky-Index“, der die Leistungsfähigkeit eines Patienten in drei Stufen der Abhängigkeit bis zur Selbständigkeit beschreibt, bekannt. Der Aktivitätsindex wurde jedoch „von außen“, also vom Arzt, bestimmt. Er gilt in der Lebensqualitätsforschung heute nicht mehr als angemessen, da er keine angemessene Operationalisierung der QoL darstellt. Erst zwei Jahrzehnte nach Karnofsky begann eine Diskussion, wer die Lebensqualität am besten beurteilen könne. Man entschied sich für die Selbstbeurteilung, also zugunsten des Patienten. „The doctors could not adequately measure the patient’s quality of life“ konstatieren 1987 Slevin et al. (Slevin ML, 1987). Es vollzog sich also ein „Paradigmenwechsel“ in der Medizin (Sellschopp A, 1998), die bewusste Einbeziehung des Patienten und seiner eigenen Beurteilung seiner Krankheit, Behandlung und Befindlichkeit in die Messung von Lebensqualität.

„Lebensqualität ist ein philosophischer, ein politischer, ein ökonomischer, ein sozialwissenschaftlicher und ein medizinischer Begriff. In der Philosophie hat bereits Aristoteles das zentrale messtheoretische Problem der LQ-Forschung formuliert: „... und oft ändert derselbe Mensch seine Meinung. Wird er krank, so ist es die Gesundheit, und wenn er gesund ist, so ist es das Geld“ (Küchler T, 1989).

Eine allgemein verbindliche und konsensfähige Definition der Lebensqualität liegt also nicht vor und ist auch nicht sinnvoll. Sie ist, messmethodisch betrachtet, ein hypothetisches Konstrukt, was nicht direkt beobachtbar ist. Also bemüht man sich als Untersucher, so wie bei vielen psychologischen Messungen, um eine Zerlegung des Konstruktes in Variablen, die gemessen werden können, gewichtet diese untereinander und definiert ihre Bedeutung für das darüber stehende Konstrukt der Lebensqualität. Über die Einzelkomponenten und die Erhebungsinstrumente macht man die Lebensqualität empirisch hypothesengeleitet überprüfbar. Es gibt verschiedene Modelle der Lebensqualitätsdimensionen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, die jedoch verdeutlichen, dass Lebensqualität in viele

Einzelkomponenten oder Subskalen zerlegt wird, um einen „Summenwert“ für das Konstrukt an sich zu erhalten.

### **1.3.3. Kritik an der Lebensqualitätsforschung**

Das Problem dieser Modelle scheint zu sein, dass viele psychologische Konstrukte, die ihrerseits einer allgemeingültigen Definition entbehren, zur Beurteilung und Messung der Lebensqualität herangezogen werden. Aus dieser Vielzahl von Konstrukten ergeben sich dann eine Unmenge an empirischen Daten, die ihrerseits unzählige Beziehungen untereinander haben. Somit wird die Aufgabe, empirischen Daten Bedeutung zu verleihen im Sinne der Messung eines Konstruktes, erheblich erschwert.

Die schärfsten Kritiker der Lebensqualitätsmessung sind der Auffassung, dass eine wissenschaftliche Erhebung von Lebensqualität abzulehnen ist. Sie sei nicht wissenschaftlich quantifizierbar, wenn überhaupt anthropologisch qualifizierbar. Eine vermeintlich objektive Beurteilung schließen sie aus, lediglich eine individuelle hermeneutische Beurteilung könnte Bestand haben. Viehues (Viehues H, 1990) kritisiert, dass Lebensqualität nur dann messbar sei, wenn Krankheit und Leid als rein negativ aufgefasst würde, als kompensierbarer Defekt. Wenn jedoch Leid auch positiven Sinn erhalte, dann sei dies nicht quantifizierbar.

Raspe (Raspe HH, 1990) stößt sich an methodischen Problemen. Lebensqualität erscheine in der wissenschaftlichen Forschung als eine Anordnung von Mosaiksteinchen, nicht als ein Gesamtbild. Das, was man analytisch- methodisch getrennt habe, könne nicht wieder von alleine zusammenwachsen analog einem Lebensmittel-, Wasser-, Luftgemisch. Auch Feld (Feld R, 1995) kritisiert methodische Aspekte wie einen fehlenden „Goldstandard“, Unsicherheit in Bezug auf Mess- und Analysemethoden und mangelnde Compliance der Probanden. Fayers et al. (Fayers P, 1997) stellten fest, dass bei Studien, bei denen QoL-Fragebögen verschickt wurden, nur 50% der Patienten die Fragebögen ausgefüllt zurück schickten.

### **1.3.4. Bedeutung der Lebensqualitätsmessung**

Sicher ergeben sich immer noch Schwierigkeiten bei der Auswertung und Interpretation von QoL- Daten. Aufgrund Interpretationsunschärfen können sie missbräuchlich verwendet und instrumentalisiert werden. Man sollte sich um Vergleichsdaten bemühen, entweder um einen intraindividuellen Vergleich im Längsschnitt oder den interindividuellen Vergleich in verschiedenen Gruppen. Die Interpretation einzelner quantitativer QoL- Werte ist sicher schwierig, fragwürdig und nur schwer inhaltlich zu füllen. Die Forschungsbemühungen der

Lebensqualitätsforscher dauern nun seit mehreren Jahrzehnten an, und sicher ist heute die Kritik an der Messmethodik weitgehend überholt. Bei den heute verwendeten und gebräuchlichen Instrumenten kann man davon ausgehen, dass diese valide, reliabel und sensitiv sind. Nicht nur die QoL-Forschung steht vor einem weit bekannten Problem. Daten und deren Interpretierbarkeit sind immer abhängig von der Form, dem Kontext und der Präsentation ihrer Erhebung. Zu der Compliance ist zu sagen, dass Patienten meist sehr positiv darauf reagieren, wenn man sie nach ihrer Sicht der Dinge befragt und wenn man sich für ihr Leben außerhalb der „medizinischen Rohdaten“ interessiert. Unsere eigenen Erfahrungen waren entsprechend: Viele Patienten waren gerne bereit, Fragen zu ihrer Befindlichkeit zu äußern. Ein anonymes Ausfüllen des Fragebogens stieß eher auf Unwillen, interaktiv jedoch im Gespräch über die Inhalte und die individuellen Aspekte, die in die Beantwortung mit einfließen, war die Akzeptanz deutlich höher und die Patienten standen der Erhebung positiv gegenüber. Der Kontext der Datenerhebung ist also ein durchaus wichtiger Faktor bei der Erhebung.

Die wissenschaftliche Forschung ist uns bisher den Beleg dafür schuldig geblieben, dass Lebensqualität ein messbares Konstrukt ist außerhalb der Summation von Einzelaspekten. Die Lebensqualität an sich ist nicht zuverlässig messbar, messbar jedoch sind einzelne Faktoren wie Beschwerden, Körperfunktionen, Symptome und Einschränkungen des physischen und psychosozialen Lebens. Es gibt also keine einheitliche Definition der Lebensqualität, sie erfolgt im jeweiligen Kontext nach dem Interesse der Versuchsleiter durch die Art und die Inhalte der Erhebungsinstrumente. Somit sind auch bei gleichen Instrumenten Verallgemeinerungsversuche immer schwierig zu bewerten. Sinnvolle Interpretation ist dann möglich, wenn man den Referenzrahmen feststeckt. Die gewonnenen QoL- Daten sind auch sicher kein Ersatz für objektive medizinische Parameter und in ihrem Charakter nur komplementär und im individuellen klinischen Kontext zu bewerten (Sailer M, 2000). Macht man sich ihre Grenzen bewusst, so kann die Lebensqualitätsforschung einen erheblichen Beitrag dazu leisten, Symptome effektiver zu behandeln und Belastungen für den Patienten durch Behandlung und Therapie zu verringern. Hierdurch stellt sie einen Beitrag zur Qualitätssicherung dar und trägt dazu bei, dass Patienten die Lebensqualitätsmessung als einen Teil der „Humanisierung“ der Medizin erleben. Solange Lebensqualität nicht als ein unscharfes beliebiges Schlagwort verwendet wird, ist sie heute als uneingeschränkt positiv zu bewerten.

### **1.3.5. Messinstrumente**

Die ersten Messverfahren, wie bereits erwähnt, waren Fremdbeurteilungsindizes wie der Karnofsky- Index. Diese erste Generation an Erhebungsinstrumenten kumuliert lediglich die einzelnen Parameter, die einen Zahlenwert ergeben.

In der Weiterentwicklung entstanden Instrumente, die mehrere Dimensionen der Lebensqualität meist in Form von Fragebögen erfassten. Hier sind nur beispielhaft der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), das NHP (Nottingham Health Profile) und der MOS- (Medical Outcome Study) Health-Survey zu nennen.

Insgesamt gibt es eine Vielzahl von Erhebungsinstrumenten. Bullinger (Bullinger M, 1997), Porzsolt und Rist (Porzsolt F, 1997) gehen von 800 bzw. über 1000 Instrumenten aus. Man unterscheidet zwischen krankheitsunspezifischen Fragebögen (generic instruments) und den krankheitsspezifischen Fragebögen (specific instruments).

Zu den generic instruments gehören folgende Fragebögen: Short-Form 36 (SF-36), Nottingham Health Profile (NHP), Fragebogen zur Befindlichkeit (FB), Lebensqualitätsfragebogen (LQF).

Bei den krankheitsspezifischen Fragebögen werden nur Patienten einer Krankheitsgruppe erfasst, um hier therapiebedingte und symptombedingte Befindlichkeitsänderungen in einer sehr eng umrissenen Probandenpopulation zu erfassen. Hierzu gehören: Der *EORTC QLQ-C 30* Questionnaire der EORTC- Arbeitsgruppe für onkologische Patienten, der Rhinitis-Beeinträchtigungs-Index, der Freiburg Quality of Life Assessment for Dermatitis (FLQA-D), der Dermatology Life Quality Index (DLQI) und der Chronic Skin Diseases Questionnaire.

Bullinger (Bullinger M, 2000) gibt dem SF-36 den Vorzug vor krankheitsspezifischen Instrumenten. Er gehört zu den international führenden Fragebögen und wurde empirisch genauestens überprüft. Es wurden 30 Jahre Entwicklungsarbeit in diesen Fragebogen investiert und in der Annotated Bibliography des SF-36 Health Survey (Ware GE, 1994) sind mehrere hundert Arbeiten aufgeführt, die die testtheoretische Stabilität des Tests belegen sowie sein Bestehen in Vergleichsstudien mit anderen gültigen Testverfahren.

### **1.3.6. Lebensqualität bei Vorhofflimmern**

In den letzten Jahren haben sich verschiedene Arbeitsgruppen mit der Messung der HRQL bei Patienten mit Vorhofflimmern beschäftigt. Der SF-36 wurde in vielen der Studien verwendet. In Befragungen schätzen Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern ihre Gesundheit signifikant schlechter ein als die Normalbevölkerung. Eine höhere Symptommhäufigkeit ist

korreliert mit schlechteren Punktwerten für physische und mentale Gesundheit (Kang Y, 2006). Kang et al. heben hervor, dass Patienten mit schwerwiegenderen Symptomen ein Gefühl der Unsicherheit erfahren, die sie als Bedrohung oder Gefahr erleben. Sie haben somit ein eingeschränktes psychisches Wohlbefinden und schätzen ihre allgemeine Gesundheit unabhängig der objektiven Symptomschwere schlechter ein (Kang Y, 2005). Im SF-36 bewerten die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität laut Dorian et al. in den einzelnen Untergruppen 16-30% schlechter als gesunde Personen. Sie sind vergleichbar mit Patienten mit struktureller Herzerkrankung, nach PTCA oder nach Myokardinfarkt. Die Einschätzung der Lebensqualität hängt nicht von der objektiven Schwere der Erkrankung ab (Dorian P, 2000).

Eine Reihe großer Studien beschäftigte sich in Substudien mit der Messung der Lebensqualität. Die meisten wurden bereits erwähnt, da die Lebensqualitätsmessung entscheidend zur Beantwortung der Frage herbeigezogen wurde, ob eine der beiden großen Therapiestrategien, Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle, der anderen überlegen sein kann. In der PIAF-Studie waren zum Einschlusszeitpunkt alle SF-36-Scores verringert gegenüber der Normalpopulation. Nach einem Jahr Follow-up waren vergleichbare Punktwertverbesserungen in den beiden Patientengruppen feststellbar. Eine Substudie der Canadian Trial of Atrial Fibrillation CTAF stellte fest, dass keine der folgenden klinischen Variablen Einfluss auf die Lebensqualität hatte: Geschlecht, NYHA-Klasse,  $\beta$ -Blocker-Einnahme, Ejektionsfraktion. Die Lebensqualität verbesserte sich bei jeder der verglichenen Therapieformen. In den ersten drei Monaten erzielten die Patienten mit Sinusrhythmus signifikant höhere Punktwerte, danach nivellierten die Unterschiede (Dorian P, 2002; Dorian P, 2003). Die AFFIRM-Studie nutzte fünf verschiedene Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität. Die Punktwerte waren in vergleichbarem Maße angestiegen in der Rhythmuskontrollgruppe und der Frequenzkontrollgruppe zu jedem Untersuchungszeitpunkt (Jenkins LS, 2005). Auch die RACE-Studie benutzte bei 352 Studienteilnehmern den SF-36. Frauen hatten durchgängig schlechtere QoL-Werte als Männer, zwischen den beiden Therapiegruppen Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle war kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität feststellbar (Hagens VE, 2004; Rienstra M, 2005). Singh et al. bestimmen eine signifikante Lebensqualitätsverbesserung im Vergleich zu der Patientengruppe mit bestehenden Vorhofflimmern, jedoch nur in einzelnen Subskalen (Singh SN, 2006). Im Vergleich Männer versus Frauen berichteten Frauen in mehreren Studien über eine signifikant schlechtere Lebensqualität im Vergleich zum anderen Geschlecht, allerdings assoziiert mit einem durchschnittlich höheren Lebensalter, häufigeren und schwereren Symptomen und höherer

Komorbidität (Dagres N, 2007; Paquette M, 2000; Reynolds MR, 2006). In einer Studie betreffend Lebensqualität und Neurotizismus bei 73 Patienten mit Vorhofflimmern kamen van den Berg et al. zu dem Schluss, dass Patienten mit Vorhofflimmern kein erhöhtes Maß an Neurotizismus aufweisen, erniedrigte Punktwerte im SF-36 in den Domänen soziale Funktionsfähigkeit und mentale Gesundheit sind mit einem relativ hohen Wert an Neurotizismus (gemessen mit dem short-scale Eysenck Personality Questionnaire EPQ) assoziiert, unabhängig von Geschlecht und Alter (van den Berg MP, 2005). Diese Arbeitsgruppe hebt auch hervor, dass die Funktion des Autonomen Nervensystems (Baroreflex-Sensitivität, Herzfrequenzvariabilität, Herzfrequenz bei tiefem Atmen) prädiktiv für niedrige QoL-Scores in vier von acht Subskalen des SF-36-Fragebogens sind (van den Berg MP, 2001).

#### **1.4. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der Studie war es, die Rezidivwahrscheinlichkeit bzw. die Stabilität des Sinusrhythmus bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern nach Kardioversion unter Einnahme von  $\omega$ -3-Fettsäuren zu ermitteln und mit der herkömmlichen Therapiestrategie der Rhythmisierung durch Kardioversion zu vergleichen. Anhand der Endpunkte der Untersuchung sollte sich ein Effekt der  $\omega$ -3-Fettsäuren auf die Rezidivwahrscheinlichkeit oder eine Nicht-Überlegenheit im Vergleich zur herkömmlichen Therapie ohne  $\omega$ -3-Fettsäuren zeigen.

Als Nebenstudie sollte die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe des standardisierten „Medical Outcome Study (MOS) 36-Item Short-Form Health Survey (SF- 36)“- Fragebogen ermittelt werden. Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Inwieweit ist die Lebensqualität von Patienten mit Vorhofflimmern eingeschränkt im Vergleich zur Normalpopulation?
2. Wie ändert sich die Einschätzung der Lebensqualität im Verlauf der Studie durch die Wiederherstellung des Sinusrhythmus (intraindividuellem Vergleich)?
3. Wie wird die Lebensqualität unter  $\omega$ -3-Fettsäure-Einnahme versus Placebogabe beurteilt (interindividueller Vergleich)?
4. Verschlechtert sich die Lebensqualität nach einer „mißglückten“ Kardioversion oder einem Rezidiv, durch einen mehr oder minder großen Verlust an Hoffnung auf Verbesserung der Erkrankung?

## **2. Methodik**

### **2.1. Patientenpopulation**

In die Omega-AF-Studie wurden 108 Patienten eingeschlossen, die alle an der Medizinischen Klinik I der Justus-Liebig-Universität in Gießen betreut wurden. Die Studie erstreckte sich in einem Zeitraum von Oktober 2003 bis Juli 2006. Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen im März 2003.

Bis April 2006 konnten 108 Patienten insgesamt, also 54 Patienten pro Kontrollarm, rekrutiert werden. Gescreent wurden alle Patienten der Medizinischen Klinik I, bei denen die Diagnose chronisches Vorhofflimmern gestellt wurde und bei denen eine elektive Kardioversion geplant war. Unter chronisch ist hier eine bisherige Dauer von mindestens 48 Stunden zu verstehen.

Vor dem Eintritt in die Studie wurde mit jedem Patienten ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Krankheitsgeschehen und Studienvorhaben geführt, und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von dem Patienten unterzeichnet bei dem Entschluss, an der Studie teilzunehmen- mit dem Recht, jederzeit wieder davon zurückzutreten. 41 Patienten lehnten nach ausführlicher Aufklärung eine Teilnahme an der Studie ab oder konnten nicht eingeschlossen werden aus den folgenden Gründen: Entweder wünschten sie keine erneute Kardioversion oder sie wünschten keine Teilnahme an der Studie, da sie ihren derzeitigen Status quo als zufriedenstellend einstufen. Bei anderen Patienten sollten Antiarrhythmika, die als Ausschlusskriterium galten, aus ärztlicher Sicht nicht abgesetzt werden oder eine Marcumartherapie war kontraindiziert. Auch lag bei einer Reihe von Patienten bei EKG-Kontrolle paroxysmales Vorhofflimmern oder Vorhofflattern vor oder es fand eine Spontankonversion in den Sinusrhythmus statt.

Die Studie wurde durchgeführt als prospektive, randomisierte, dreifach blinde, placebo-kontrollierte Pilotstudie. Die Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten und keine der Ausschlusskriterien aufweisen konnten, wurden nach Identifikationsnummer in zwei Gruppen geordnet. Diese unterschieden sich im Studienablauf nicht, lediglich in ihrer Studienmedikation, also ob sie  $\omega$ -3-Fettsäuren als Verum erhielten oder ein Placebo.

Als Nebenstudie wurden die  $\omega$ -3-Fettsäuren im Venenblut der Patienten bestimmt und deren Einfluss auf die Thrombozytenfunktion. Dies ist jedoch eine eigenständige Untersuchung, zu welcher in dieser Arbeit keine weitere Ausführung erfolgen soll.

### **2.1.1. Einschlusskriterien**

Es konnten Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen werden, bei denen alle folgenden Kriterien erfüllt wurden:

- persistierendes Vorhofflimmern ohne therapierbare kardiale (z.B. Mitralstenose) oder extrakardiale Ursache (z.B. Hyperthyreose) mit einer Dauer von mindestens 48 Stunden
- erlaubte Antiarrhythmika: Digitalis, Klasse IV (z.B. Verapamil, Diltiazem), Betablocker
- Linksatriale Größe  $\leq 60$  mm
- Einverständniserklärung des Patienten
- Alter des Patienten über 18 Jahre

### **2.1.2. Ausschlusskriterien**

Jedes der folgenden Kriterien führt zum Nicht- Einschluss des Patienten bzw. zum Ausschluss aus der Studie:

- kardiale (z.B. Mitralstenose) bzw. extrakardiale (z.B. Hyperthyreose) Ursachen des Vorhofflimmerns
- paroxysmales Vorhofflimmern
- Einnehmen von Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle der Klassen IC und III
- Linksatriale Größe  $> 60$  mm
- Fehlende Einverständniserklärung

Zudem sollten natürlich Patienten nicht eingeschlossen wurden, für die die Teilnahme an der Studie keinen Sinn macht oder sogar schädigend sein könnte. Folgende Punkte waren nicht in den Ausschlusskriterien eindeutig fixiert, fanden jedoch Beachtung:

- der Patient hat eine größere Anzahl (über 3) erfolglosen Rhythmisierungsversuchen durch Kardioversion hinter sich, so dass man davon ausgehen muss, dass auch ein erneuter Versuch fehlschlagen würde
- die linksatriale Funktion ist hochgradig eingeschränkt (EF  $< 20$  %)
- Kontraindikationen gegen Antikoagulantientherapie liegen vor
- Schwangerschaft
- Schwerwiegende oder maligne Erkrankungen, die einen regelrechten Ablauf der Studie nicht erwarten lassen

### **2.1.3. Endpunkte**

Als primärer Studienendpunkt wurde das Vorhofflimmer-Rezidiv festgelegt oder mindestens 360 Tage Rezidivfreiheit nach erfolgreicher Kardioversion.

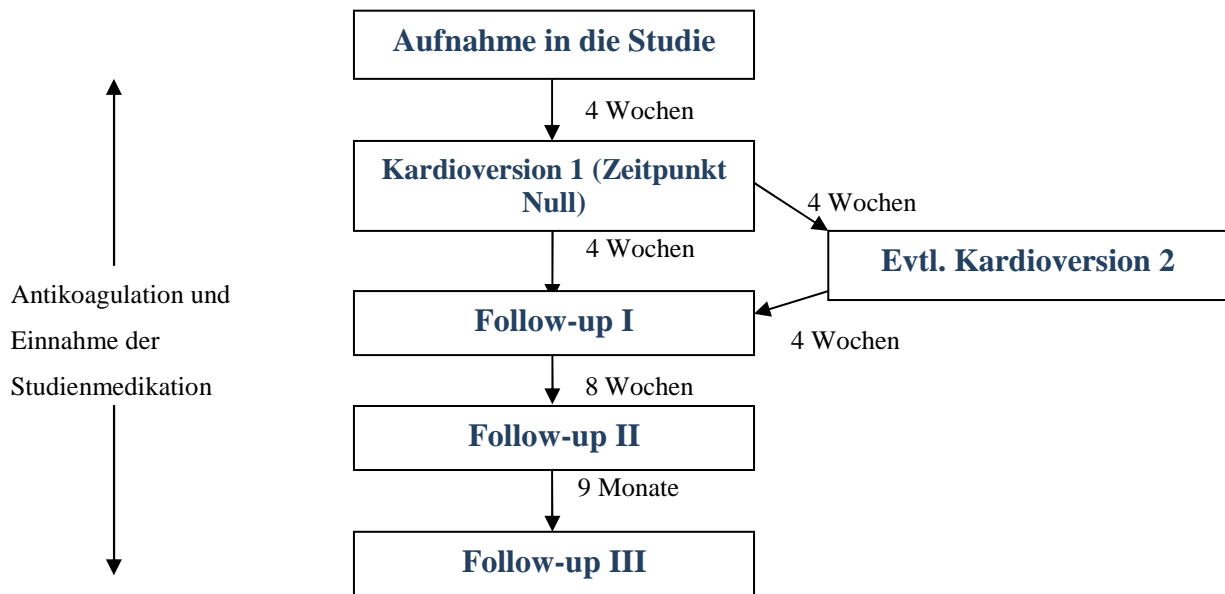
Sekundäre Endpunkte sind das Versterben des Patienten vor Studienendpunkt, eine technisch nicht erfolgreiche 2. Kardioversion mit Ibutilide oder in Double-patch-Technik im Rahmen der Studie, thromboembolische Ereignisse wie Apoplex oder Embolie, Blutungsereignisse wie z.B. eine Subarachnoidalblutung nach Antikoagulantientherapie, Non-Compliance und eigenmächtiges Absetzen der Studienmedikation, ebenso wie eine schwerwiegende Verschlechterung der Lebensqualität innerhalb der Studie wiedergegeben durch den QoL-Score.

### **2.2. Studienprotokoll**

Anamnese und Untersuchung wurden zu verschiedenen Fixpunkten der Studie durchgeführt. Deren zeitliche Abfolge wurde festgelegt und von jedem Patienten bis zum Studienendpunkt durchlaufen. Darüber hinaus waren die Patienten angehalten, sich bei jeder erneuten Symptomatik außerhalb der Studientermine in der Rhythmusambulanz vorzustellen oder bei Fragen und Problemen die Studienleiter telefonisch oder persönlich zu kontaktieren. Nach dem Studienendpunkt wurden Patienten, die dies wünschten, in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik weiter betreut.

Der Studieneinschluss fand vier Wochen vor einer elektrischen Kardioversion statt, der als Zeitpunkt Null festgelegt wurde. In diesen vier Wochen wurden die Patienten auf den Ziel-INR-Wert von 2,0 – 3,0 für die geplante Kardioversion eingestellt. Die Patienten erhielten vom Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie Verum oder Placebo kostenfrei mit der Vorgabe, morgens und abend je eine Kapsel einzunehmen. Nach der Kardioversion zum Zeitpunkt Null fanden Follow-up-Untersuchungen zu den Zeitpunkten 1 Monat, 3 Monate und 12 Monate nach Kardioversion statt, bis der Studienendpunkt erreicht wurde, also entweder ein dokumentiertes Rezidiv innerhalb dieser 12 Monate oder einer der sekundären Endpunkte. Ein Patient, der sich nach Kardioversion mindestens 360 Tage bis zum Follow-up III im Sinusrhythmus befand ohne ein dokumentiertes Vorhofflimmerrezidiv, beendete die Studie erfolgreich.

**Abbildung 2:** Flussdiagramm zum Ablauf der Omega-AF Studie



### 2.2.1. Aufnahme in die Studie

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vier Wochen vor einer elektrischen Kardioversion wurde dem Patienten das Krankheitsgeschehen erläutert, der Studienablauf, die Ziele der Studie, sowie die Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren erklärt. Wenn der Patient an einer Teilnahme an der Studie interessiert war und die Einschlusskriterien erfüllte, so wurde die Einverständniserklärung ausgefüllt. Die Randomisierung zu den beiden Gruppen (Verum vs. Placebo) erfolgte nach der Einschlussposition.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses wurde eine ausführliche Anamnese erhoben (Symptomatik, Dauer der Beschwerden, Medikation usw.) und eine körperliche Untersuchung durchgeführt (siehe Abb. 29 Anamnesebogen im Anhang). Ein 12-Kanal-EKG wurde in Ruhe abgeleitet und eine Doppler-Echokardiographie durchgeführt, mit besonderem Interesse an der Ejektionsfraktion, der linksatrialen Größe und möglichen kardialen Ursachen des Vorhofflimmerns.

Bei den Patienten wurde morgens nüchtern nach venöser Stauung eine Venenpunktion durchgeführt. Es wurden folgende Werte im Venenblut bestimmt: kleines Blutbild, HDL, LDL, gesamt Chol, Quick, PTT, INR, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, CRP, TSH, GOT, GPT, Krea, HST, Spiegel der Omega-3-Fettsäuren (baseline).

Hinsichtlich der geplanten Kardioversion wurde besonderes Augenmerk auf die Antikoagulation gelegt. Befand sich der Patient im therapeutischen Bereich zwischen INR 2,0 und 3,0, so wurde mit dem Patienten eine elektrische Kardioversion 4 Wochen später geplant,

er wurde über den Eingriff aufgeklärt und darüber informiert, dass die INR drei bis vier Wochen vor der Kardioversion im therapeutischen Bereich 2,0-3,0 liegen muss bei mehrfachen Kontrollen in diesem Zeitraum. War der INR zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht im therapeutischen Bereich, so wurde die Kardioversion zu einem späteren Zeitpunkt geplant und der Patient auf den therapeutischen Bereich eingestellt. Zudem füllte jeder Patient einen SF-36-QoL- Fragebogen aus. Zum Abschluss erhielten die Patienten nach Randomisierung Verum oder Placebo 1-0-1 (Aufsättigungsphase) bis zum Kardioversionszeitpunkt. Die Studienmedikation erhielten die Patienten bis zum Studienabschluss kostenfrei.

### **2.2.2. Studienmedikation**

Die Patienten der Omega-AF-Studie erhielten kostenfrei für die Dauer der Studie die Studienmedikation zur Verfügung gestellt. Dies war möglich durch die freundliche Unterstützung der Dr. Bosshammer Pharma GmbH (Geschäftsführung: Fr. Dr. Barbara Boßhammer-Junk).

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie ein diätisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke unter ärztlicher Aufsicht verwenden. Die Einnahme begann mit dem Tag der Aufnahme in die Studie und endete mit dem Studienendpunkt. Die Dosierung betrug 1-0-1, die Einnahme erfolgte unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Eine Kapsel enthielt 301,5 mg  $\alpha$ -Linolensäure aus hochgereinigtem Leinöl, zusätzlich modifizierte Stärke, Feuchthaltemittel Glycerin, Geliermittel Carrageen und die Antioxidationsmittel  $\alpha$ -Tocopherol und Dinatriumphosphat.

Die Zusammensetzung des Verums ergibt folgende Nährstoffanalyse:

**Tabelle 3:** Nährstoffanalyse des Verums der Omega-AF-Studie (mit freundlicher Genehmigung der Dr. Boßhammer Pharma GmbH)

	pro Kapsel	pro 3 Kapseln	pro 100g
Brennwert	20 kJ (5 kcal)	61 kJ (15 kcal)	3145 kJ (763 kcal)
Eiweiß	--	--	--
Kohlenhydrate	121,9 mg	365,8 mg	19,0 g
Fett total	499,0 mg	1,5 g	77,7 g
davon			
Gesättigte Fettsäuren:	41,9 mg	125,7 mg	6,6 g
davon			
16:0 Palmitinsäure	28,0 mg	84,0 mg	4,4 g
18:0 Stearinsäure	13,0 mg	39,0 mg	2,0 g
Ungesättigte Fettsäuren:	457,1 mg	1371,3 mg	71,5 g
davon			
18:3 α-Linolensäure	301,5 mg	904,5 mg	46,9 g
18:2 Linolsäure	81,5 mg	244,5 mg	12,7 g
18:1 Oleinsäure	75,0 mg	225,0 mg	11,7 g
Praktisch cholesterinfrei	<0,012 mg	<0,036 mg	<2mg

Das Placebo der Omega-AF-Studie war folgendermaßen zusammengesetzt:

**Tabelle 4:** Zusammensetzung des Placebos

	<b>1. Hilfsstoffe</b>
Sojaöl, raffiniert	500 mg
Beta-Carotin synth. 30 %	0,033 mg
	<b>2. Kapselwand</b>
Gelatine	136,99 mg
Glycerol 85 % (ber. als Trockensubstanz)	43,60 mg
Karion FP 70 % (ber. als Trockensubstanz)	27,41 mg
Gereinigtes Wasser (Osmose)	23,00 mg

### 2.2.3. Kardioversion

Zum Zeitpunkt Null wurde am mindestens seit sechs Stunden nüchternen Patienten eine elektive, ambulante elektrische Kardioversion durchgeführt. Nach Ausfüllen des SF-36 und Kontrolle der INR der letzten Wochen und der Einverständniserklärung zur Kardioversion wurde jeder Patient mit einem temporären venösen Zugang versorgt und für die Kardioversion vorbereitet. Im Venenblut wurden dieselben Parameter bestimmt wie zum Einschlusszeitpunkt ausgenommen CRP und TSH, so dass zum Kardioversionszeitpunkt vor allem ein aktueller Gerinnungs- und Elektrolytstatus vorlagen.

Die Kardioversionen fanden in einem speziellen Raum der Medizinischen Klinik statt, wo ein kontinuierliches EKG-Monitoring, eine Pulsoxymetrie und die Mittel zur kardiopulmonalen Reanimation inklusive einer temporären Schrittmachertherapie gegeben waren. Alle Maßnahmen für eventuelle Zwischenfälle oder Komplikationen wurden getroffen.

Während der Kardioversion erhielt jeder Patient 500 ml NaCl- Lösung i.v. und 2 l Sauerstoff über die Nasensonde oder jeweils mehr bei Bedarf. Der Patient erhielt eine titrierte Sedation mit Midazolam (®Dormicum) i.v. und Etomidat (®Etomidat lipuro) i.v. oder Propofol i.v., so dass er so weit sediert war, dass die Bewusstseinslage deutlich eingeschränkt war, aber Atmung und Schutzreflexe erhalten blieben. Die Herz-Kreislauf-Funktionen wurden am Monitor (®Agilent V24C) überwacht.

Es wurden selbsthaftende EKG-Elektroden am Thorax verwendet, so dass auf dem Monitor die R-Zacken möglichst hoch im Vergleich zu den T-Wellen dargestellt werden konnten. Die R-Wellen-Synchronisation wurde eingestellt, um eine unbeabsichtigte Induktion von Kammerflimmern zu verhindern. Die Defibrillatorelektroden (®Medtronic Fast-Patch Plus) waren selbstadhäsiv mit beigemengter Kontaktpaste. Als Position der Elektroden wurde anterior-posterior gewählt.

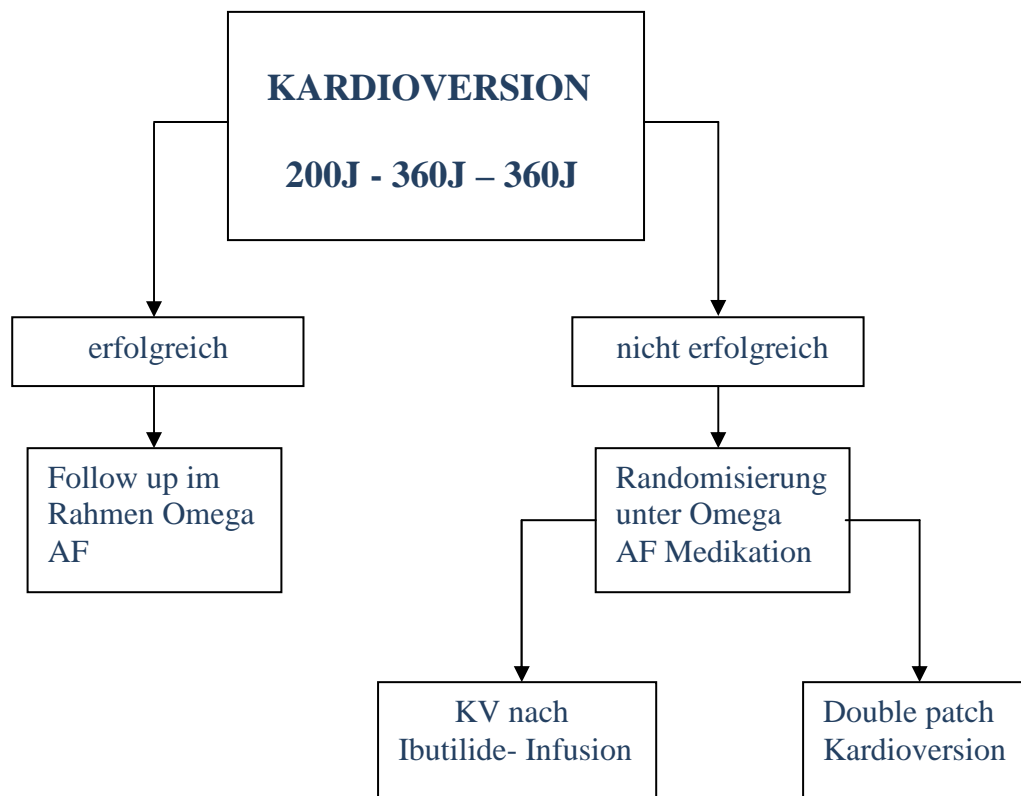
Nach einem Ruhe 12-Kanal-EKG und einer Testung des Defibrillators wurde die elektrische transthorakale Gleichstromkardioversion (Defibrillator: ®Medtronic Lifepak 12) nach einem Stufenschema durchgeführt: Zunächst wurden 200 Joule gewählt, bei Versagen nach ca. einer Minute 360 Joule und wiederum bei Versagen erneut nach ca. drei Minuten 360 Joule.

Bei Einstellen des Sinusrhythmus wurde die Kardioversion als erfolgreich gewertet. Bei Nichteinstellen des Sinusrhythmus nach 200-360-360 Joule wurde die Kardioversion als nicht erfolgreich gewertet.

Der Patient wurde noch ärztlich überwacht bis zum vollständigen Abklingen der Sedation, danach 5 Stunden über die Telemetrie. Bei körperlichem Wohlbefinden wurden die Patienten mit der Studienmedikation daraufhin nach Hause entlassen.

Im Falle einer technisch nicht erfolgreichen Kardioversion wurden diese Patienten einer zweiten Kardioversion mit Ibutilide-Infusion oder mit double-patch-Technik zugeführt. Sollte die zweite Kardioversion erfolgreich verlaufen, wurden die Patienten dem normalen Follow-up zugeführt. War sie erfolglos, wurde dies als Studienendpunkt gewertet.

**Abbildung 3:** Flussdiagramm zum Ablauf der Omega-AF Studie nach Kardioversion



### 2.2.3.1. Kardioversion nach Ibutilide (®Corvert)-Infusion

Randomisiert wurde bei neun Patienten bei der zweiten elektrischen Kardioversion eine Ampulle zu 10 ml Ibutilide (= 0,87 mg Ibutilide) der Firma Pfizer, verdünnt mit NaCl 0,9 % auf 100 ml über einen Zeitraum von 10 Minuten direkt vor der Kardioversion intravenös infundiert.

Ibutilide wird zu den Antiarrhythmika der Klasse III gezählt. Es ist derzeit das einzige reine Klasse III-Antiarrhythmikum, das für die Kardioversion zugelassen ist. Der Wirkstoff in der verwendeten Galenik ist das Hemifumarat-Salz von Ibutilide, das eine Verlängerung des Aktionspotentials aufweist (Packungsbeilage Fa. Pfizer, Stand 2002). Es aktiviert einen langsamen Einwärtsstrom von Ionen (überwiegend Natrium) an isolierten Herzmuskelfasern und verlängert damit, in vivo, die Refraktärperiode von Vorhof und Kammern. Hier unterscheidet es sich von dem Wirkmechanismus der meisten Klasse III-Antiarrhythmika, die

überwiegend Auswärtsströme von Kaliumionen blockieren. Ibutilide bewirkt über die Verlängerung der absoluten Refraktärphase von atrialem und ventrikulärem Myokard eine leichte Verlangsamung des Sinusrhythmus und der atrioventrikulären Überleitungszeit. Man beobachtet eine Dosis-abhängige Verlängerung des QT-Intervalls, mit dem Maximum bei Ende der Infusion. Da als Nebenwirkung vor allem als Folge des verlängerten QT-Intervalls ventrikuläre monomorphe und polymorphe Tachykardien und ventrikuläre Extrasystolen, aber auch AV-Block, Schenkelblock und Bradykardie und in seltenen Fällen Angina pectoris auftreten können, wurden die Patienten während der Infusion am Monitor überwacht, um auf eventuelle Zwischenfälle schnell reagieren zu können.

Der Studienlage zufolge sind die Ergebnisse einer externen elektrischen Kardioversion nach 10-minütiger Infusion von Ibutilide nach fehlgeschlagener Kardioversion vergleichbar in ihrer Effektivität mit den Ergebnissen von nieder-energetischen intrakardialen biphasischen Kardioversionen (Erdogan A, 2003). Das Procedere nach der Infusion verlief analog zur externen transthorakalen Kardioversion.

### **2.2.3.2. Double-patch Kardioversion**

Im zweiten Randomisationsarm wurden neun Patienten einer double-patch Kardioversion nach einer ersten nicht erfolgreichen elektrischen Kardioversion zugeführt. Hier werden in anterior-posteriorer Position zwei Elektroden auf dem anterioren Brustkorb und zwei Elektroden auf dem Rücken geklebt. Es werden zwei Defibrillatoren benutzt und die Schocks synchron abgegeben. Man erhält hierdurch bei beibehaltenem Stufenschema die doppelte Energiemenge bei der Kardioversion: 400J – 720J – 720J. Das restliche Procedere ist analog zur externen elektrischen Kardioversion.

### **2.2.4. Follow-up**

Zu den Zeitpunkten 1 Monat, 3 Monate und 1 Jahr nach Kardioversion (Zeitpunkt Null) wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt, außerdem zu beliebigem Zeitpunkt bei Hinweisen auf ein eventuelles Vorhofflimmerrezidiv. Die Follow-ups umfassten eine körperliche Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG, um ein eventuell symptomloses Rezidiv zu erkennen, ein ECHO, eine Blutentnahme mit denselben Laborparametern wie zuvor bei der Kardioversion und den SF-36-Fragebogen. Bei jedem Termin wurde dem Patienten die Studienmedikation für weitere drei Monate kostenfrei ausgehändigt. Patienten, die das gesamte Nachbeobachtungsintervall keine Anzeichen von Vorhofflimmern zeigten, beendeten die Studie erfolgreich nach  $\geq 360$  Tagen Rezidivfreiheit.

### 2.3. SF-36-Fragebogen

Der Medical Outcome Study (MOS) 36- Item Short- Form- Health Survey (SF-36) ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten in medizinischen Studien. Für den SF-36 liegt eine sorgfältig ausgearbeitete und validierte deutsche Version vor. Der Fragebogen beurteilt acht Gesundheitskategorien in jeweils 2 bis 10 Items und einem einzelnen Item, das die selbst bewertete Veränderung der Gesundheit bewertet. Pro Kategorie kann dabei ein Punktwert zwischen 0 und 100 erreicht werden. 0 steht hier für den minimalen Wert, 100 für den maximalen. Hohe Punktwerte stehen hier für eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität.

**Tabelle 5:** Dimensionen des SF- 36 (nach Bullinger M, 1995)

Dimension	Itemzahl	Beschreibung
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Heben beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand tägliche Aktivitäten und die Arbeit beeinträchtigt
Körperliche Schmerzen	2	Ausmaß von Schmerzen und Auswirkungen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheit	5	Persönliche Beurteilung von Gesundheit (gegenwärtig, zukünftig, Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen)
Vitalität	4	Gefühl, energiegeladen zu sein voller Schwung versus müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit	2	Ausmaß, in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinflussen
Emotionale Rollenfunktion	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit und tägliche Aktivitäten beeinflussen
Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine Stimmung
Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Die MOS (Medical Outcome Study) war ein Projekt, das in den USA seit den 1960er Jahren die Leistung von Versicherungssystemen prüfte (Ware JE, 1998). In den 80er Jahren entstand der ursprüngliche „Functional Status and Well-Being Questionnaire“ mit 149 Items für 40 Gesundheitsdimensionen als ein Pool von Fragen, die immer wieder Eingang in den Fragenbereich fanden, aus bereits vorhandenen Instrumenten (Ware JE, 1993). Dieser war jedoch in seiner Bearbeitung sehr aufwendig und zeitintensiv und dementsprechend die Compliance der Befragten relativ gering.

1991 begann eine internationale Arbeitsgruppe, die International Quality of Life Assessment Group (IQOLA), eine Gruppe die als Organ der MOS entstand, mit ihrer Arbeit, den SF-36 zu übersetzen und damit für verschiedene Sprachen verfügbar zu machen, ohne Datenqualität, Skalengenauigkeit und Reliabilität zu verändern. Inzwischen liegen über 50 Übersetzungen des SF-36 vor, die eine hohe internationale Konsistenz bewahren. Die „Short Form“ des MOS- Fragebogens wurde weltweit in über 20.000 Studien untersucht mit unzähligen Probanden und bewies seine „psychometrische Robustheit“. So kommt der SF-36 zu denselben Ergebnissen wie der ursprüngliche MOS-Fragebogen (Ware JE, 1998). Der Fragebogen wurde in über 60 Ländern eingesetzt auf Ebene der Bevölkerung und bietet damit eine Normstichprobe, die internationale Berechtigung erhält.

Die Auswertung wurde vorgenommen anhand des von Bullinger und Kirchberger herausgegebenen Handbuchs für den deutschsprachigen SF-36 (Bullinger M, 1995). Hierbei werden einzelne fehlende Werte nach der Dateneingabe durch Mittelwertschätzungen ergänzt. Die Rohskalenwerte werden in 0-100 Skalenwerte umgerechnet, so dass ein höherer Punktwert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Die Wahl für diese Studie fiel auf den SF-36 aus den oben aufgeführten Gründen: Er ist testtheoretisch außerordentlich stabil und belastbar. Darüber hinaus ist er ein Instrument, was in großem Maße erprobt ist und zuverlässig internationale Vergleiche zulässt. Der SF-36 ist in seiner Durchführung kurz und präzise und somit besonders geeignet für den Klinikalltag. Er führt auch dann noch zu einer genauen Lebensqualitätseinschätzung, wenn einzelne Antworten auf Fragen fehlen (Stewart AL, 1988).

## **2.4. Statistische Methoden**

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2003/2007. Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte mit der SAS-Software, Version 9.1. (SAS Institute Inc., Cary, NC), vor der Entblindung mit freundlicher Unterstützung des Instituts für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen, Kommissarischer Leiter Prof. Dr. T. Eikmann, Stellvertretender Leiter Dr. R.-H. Bödeker.

Die allgemeinen Patientencharakteristika und Laborwerte im Verlauf wurden deskriptiv dargestellt. Die Zusammenhänge der quantitativen Merkmale Alter, Zeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns bis zum Einschluss, Zeit des persistierenden Vorhofflimmerns bis zum Einschluss, Zeit vom Einschluss bis zur KV1 und Zeit von der KV1 bis zum Kardioversionserfolg wurden mittels Wilcoxon Two-Sample-Test, Kruskal-Wallis-Test, Median Two-Sample-Test und Chi-Quadrat-Test überprüft. Die statistische Auswertung der

Merkmale Geschlecht, Anzahl der Schocks bei KV1 und KV2, max. Energie KV1 und KV2, erfolgreiche KV1 und KV2, Rezidiv/ kein Rezidiv, Abbruch/ kein Abbruch wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Fisher's Exact Test ermittelt. Zur Untersuchung der rezidivfreien Zeit wurde ein Lifetest durchgeführt. Es wurde jeweils ein Signifikanzniveau von  $p=0,05$  angenommen.

Die Erfassung der SF-36 Daten erfolgte mit SPSS für Windows 11,5. Hier wurden genau nach Anleitung des Handbuches zum SF-36 von M. Bullinger und I. Kirchberger, herausgegeben durch den Hogrefe-Verlag, die Daten eingegeben und die Rohwerte der Items mithilfe der mitgelieferten SPSS-Syntax in Skalenwerte umgerechnet. Die statistische Auswertung der erfassten SF-36 Daten erfolgte ebenfalls mit der SAS-Software, Version 9.1. (SAS Institute Inc., Cary, NC), nach der Entblindung und nach Abschluß der Studie im März 2008.

Die Analyse der in dieser Studie gewonnen Daten erfolgte im explorativen Sinn, d.h. die unter der Annahme, dass kein Unterschied bzw. Zusammenhang vorliegt, berechnete Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis kann als ein Maß für die Reproduzierbarkeit bzw. Evidenz der Ergebnisse angesehen werden. Zur Überprüfung der einzelnen Fragestellungen, welche Faktoren einen Einfluss auf die möglichen Veränderungen der Summenscores des SF36 haben könnten, wurden, da von der Annahme der Normalverteilung im Allgemeinen nicht ausgegangen werden konnte, wenn möglich nichtparametrische Verfahren angewandt. Bei komplexeren Versuchsplänen wurden varianzanalytische Verfahren benutzt. Ein Test auf Wechselwirkungen war in unserer Auswertung negativ.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Allgemeines**

Eine Präanalyse der Daten wurde durchgeführt im Juli 2006 ohne eine vorherige Entblindung. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt beendet, da eine Veränderung der Datenlage hin zu einem signifikanten Unterschied der zwei Therapiegruppen nicht mehr zu erwarten war mit der zunächst geplanten Zahl von 200 Patienten. Zu diesem Zeitpunkt waren 108 Patienten in die Studie eingeschlossen. Drei Patienten hatten im Juli 2006 den Studienendpunkt noch nicht erreicht. Zehn Patienten in der Verum-Gruppe (Gruppe I) und elf Patienten in der Placebo-Gruppe (Gruppe II) beendeten die Studie ohne eine erfolgreiche Kardioversion. Sieben Patienten der Gruppe I und sechs Patienten der Gruppe II zogen ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zurück ohne Gründe hierfür anzugeben, zwei Patienten der Placebo-Gruppe gaben hier gemutmaßte Nebenwirkungen der Studienmedikation an. Aus diesem Grund wurden die Daten von insgesamt 92 Patienten in die statistische Auswertung aufgenommen. Bei drei Patienten jeder Gruppe war keine erfolgreiche Kardioversion möglich.

Es soll in dieser Arbeit nur auf grundlegende Ergebnisse der Omega-AF-Studie eingegangen werden, da sich eine weitere Doktorarbeit mit der detaillierten Auswertung dieses Studienanteils beschäftigt. In dieser Arbeit möchte ich einen weiteren Schwerpunkt auf die Auswertung der Lebensqualitätsmessung mithilfe des SF-36 legen.

### **3.2. Patientencharakteristika**

Aus den oben genannten Gründen erreichten die Daten von 92 Patienten die statistische Auswertung mit  $n=46$  in Gruppe I und  $n=46$  in Gruppe II. Die Basisdaten der zwei Therapiegruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Parameter: Alter bei Einschluss, Geschlecht, Zeit bis zur ersten Kardioversion und echokardiographisch erfasste Vorhofgröße. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Basisdaten des Patientenkollektivs der Omega-AF-Studie.

**Tabelle 6:** Basisdaten Omega-AF-Studie

	Verum (Gruppe I) n=46	Placebo (Gruppe II) n=46	p
Alter, Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung), Jahre	64,8 ( $\pm$ 10,9)	61,9 ( $\pm$ 10,9)	0,12
männlich	34	38	0,45
weiblich	12	8	
Vorhofflimmern bei Einschluss	46	46	
Dauer des AF bis Einschluss, Median, Tage	107	60	0,18
Größe linker Vorhof, Median, mm	50 (n=54)	50 (n=54)	
Dauer Einschluss bis 1. KV, Median, Tage	35	36	0,99
Kardioversion bei 1. Sitzung erfolgreich	36	35	0,92

### 3.3. Basisdaten zur externen Kardioversion

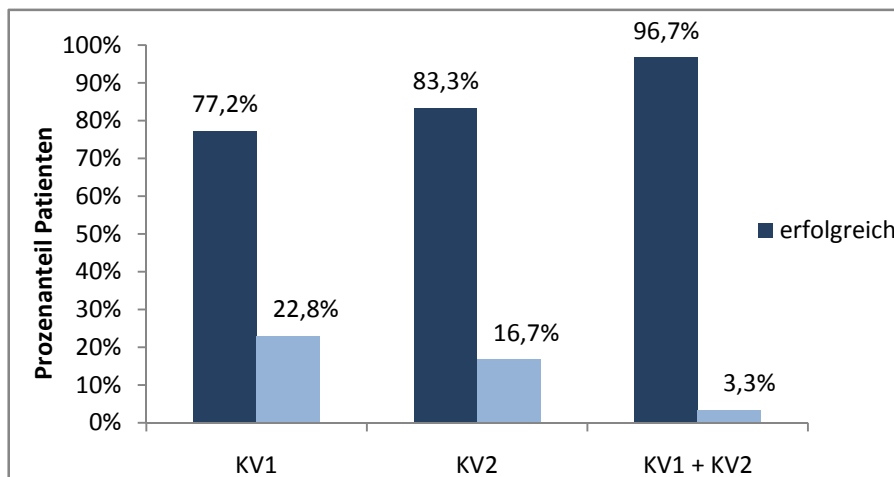
Auch die Basisdaten zum Procedere der Kardioversionen zeigten in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schockanzahl, der benötigten Energie zur Konversion in den Sinusrhythmus und der Anzahl der nicht erfolgreichen Kardioversionen im 1. und 2. Versuch. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht zu den erhobenen Daten, welche die Kardioversionen betreffen.

**Tabelle 7:** Daten zu den Kardioversionen

	Verum (Gruppe I) n=46 Patienten	Placebo (Gruppe II) n=46 Patienten	p (Chi- Quadrat)
Nur ein Schock bei KV 1	14	15	0,96
2 Schocks bei KV 1 benötigt	18	17	
3 Schocks bei KV 1 benötigt	14	14	
max. Energie von 360 J benötigt bei KV 1	28	31	0,34
KV 1 nicht erfolgreich	10	11	0,80
KV 2: Double-patch	4	5	0,64
KV 2: Ibutilide	5	4	
KV 2 nicht erfolgreich	1 (n=18)	2 (n=18)	

KV1: erste Kardioversion, KV 2: zweite Kardioversion

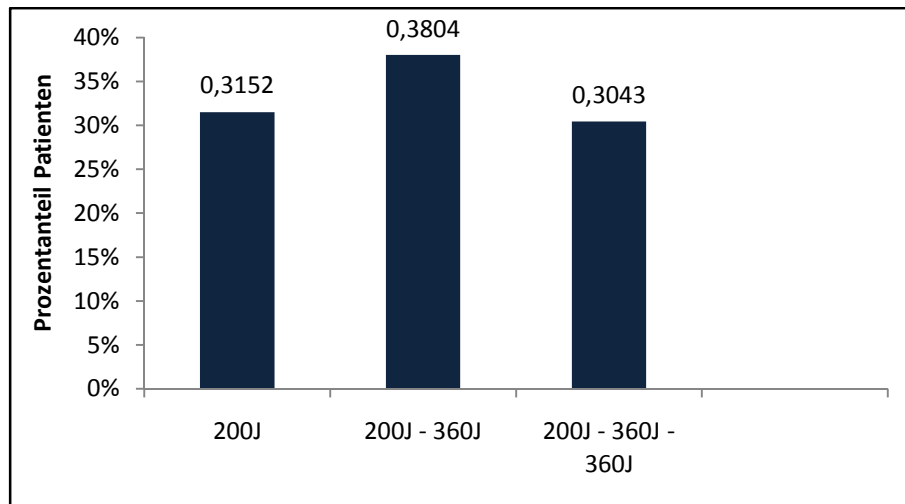
**Abbildung 4:** Kardioversionserfolg



KV1: erste Kardioversion, KV 2: zweite Kardioversion

Beide Gruppen zusammen betrachtet, verliefen bei der ersten Kardioversion 77,17% der Kardioversionen erfolgreich. Bei der zweiten Kardioversion, randomisiert nach Ibutilide-Infusion oder mithilfe der double-patch-Technik, war in 83,33% (kumuliert) ein Erfolg zu verzeichnen. Das bedeutet, dass insgesamt 96,74% (kumuliert) der Patienten erfolgreich kardiovertiert werden konnten.

**Abbildung 5:** Schockanzahl bei KV1



Bei der ersten Kardioversion konvertierten 31,52% der Patienten mithilfe eines Schocks von 200J in den Sinusrhythmus, 38,04% der Patienten benötigten zwei Schocks zu 200J – 360J und 30,43% der Patienten benötigten drei Schocks zu 200J – 360J – 360J.

### 3.4. Rezidivhäufigkeit

Zu dem dritten Follow-up-Termin, also nach 360 Tagen, hatten in der Verum-Gruppe 33 Patienten (n=46) ein dokumentiertes Rezidiv, in der Placebo-Gruppe waren dies 38 Patienten. Rezidivfrei bis zum Studienendpunkt nach einem Jahr Follow-up waren also in der Gruppe I 13 Patienten und in der Gruppe II 8 Patienten.

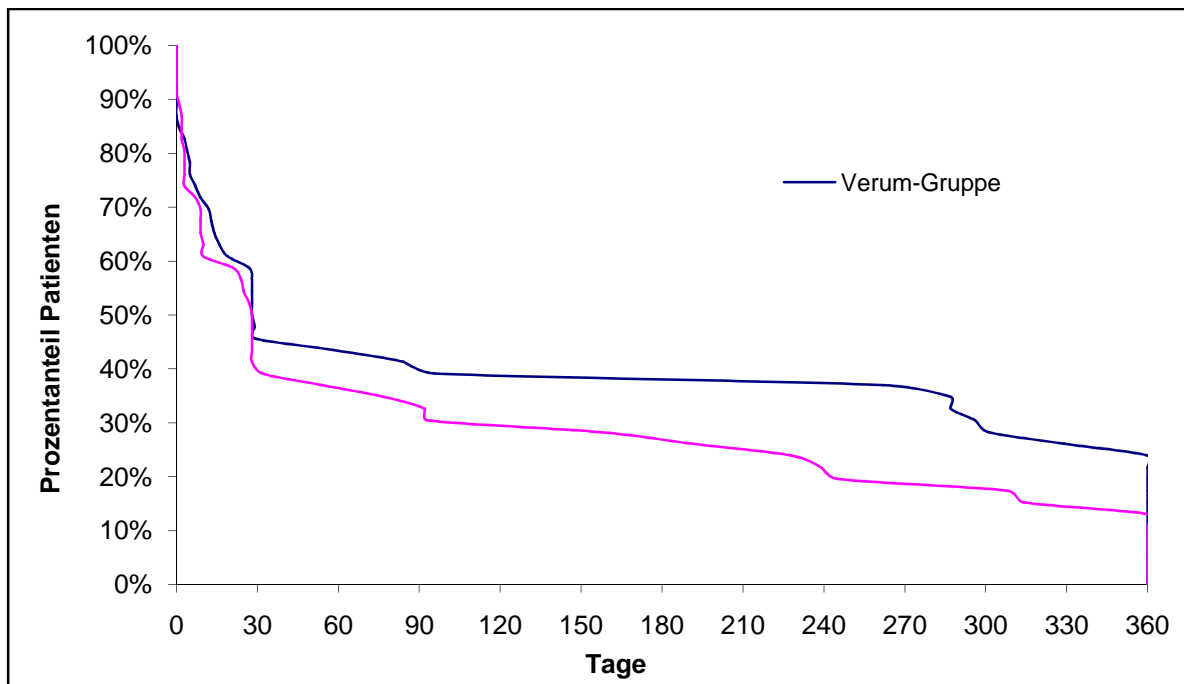
**Tabelle 8:** Rezidivhäufigkeit

	Verum (Gruppe I) n=46	Placebo (Gruppe II) n=46	Gesamt
Kein Rezidiv aufgetreten	13 (28,26 %)	8 (17,39 %)	21 (22,83 %)
Rezidiv aufgetreten	33 (71,74 %)	38 (82,61 %)	71 (77,17 %)
<b>Gesamt</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>92</b>

Der Mittelwert der rezidivfreien Zeit der Gruppe I betrug 136,543 Tage mit einer Standardabweichung von 22,134 Tagen. Der Mittelwert der Gruppe II lag bei 102,501 Tagen mit einer Standardabweichung von 18,896 Tagen. Im Chi-Quadrat-Test und im Fisher's Exact Test konnte mit  $p=0,0928$  (Signifikanzniveau  $p=0,05$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe festgestellt werden bezüglich des Rezidivzeitpunktes. Auch ein eindeutiger Trend war mit dieser Stichprobengröße nicht sicher festzustellen.

Folgende Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht die Rezidivzeitpunkte der zwei Patientengruppen. Gruppe I ist die Verum-Gruppe, Gruppe II die Placebogruppe. Die Kurven verlaufen bis zum 28. Tag nach Kardioversion nahezu gleichförmig. Von diesem Zeitpunkt an lässt sich in der Verumgruppe eine leichte Tendenz zu weniger Rezidiven und späteren Rezidivzeitpunkten vermerken, die aber, wie erwähnt, statistisch nicht als signifikant oder als eindeutiger Trend zu bewerten sind. Abbildung 6 macht graphisch deutlich, wie sich die Rezidivzeitpunkte der Gruppe I und der Gruppe II gemeinsam zeitlich verteilen.

**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve der Rezidivzeitpunkte



Am 28.Tag erkennt man einen deutlichen Kurvenabfall. Dies ist der Tag des 1. Follow-ups. Hier wurden eine Anzahl von Rezidiven festgestellt mittels EKG, die für den Patienten bis zum 28. Tag vielleicht symptomlos verlief. Aus diesem Grund fallen viele Rezidivzeitpunkte auf den 28. Tag. Das Follow-up II wurde am 90. Tag durchgeführt. Auch hier sieht man einen kleinen Knick in der Kurve, der wiederum die Rezidive verdeutlicht, die bis dahin symptomlos verliefen und aus diesem Grunde nicht diagnostiziert wurden. Der 3. Follow-up-Termin wurde am 360. Tag durchgeführt.

**Abbildung 7:** zeitliche Verteilung der Rezidivzeitpunkte

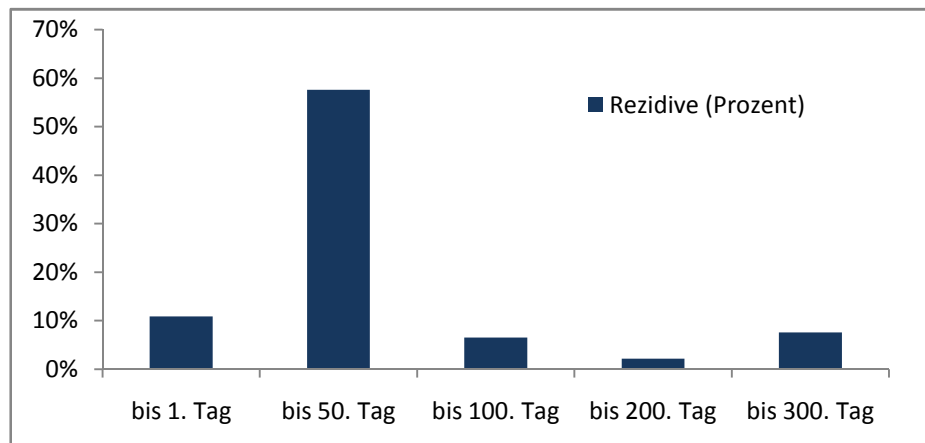


Abbildung 7 zur zeitlichen Verteilung der Rezidivzeitpunkte soll lediglich eine Vorstellung von der Größe der Patientenzahl, angegeben in Prozent vom Gesamtkollektiv, geben, die ein Rezidiv erleiden. Dies sind circa. 10% in den ersten 24 Stunden nach der Kardioversion. Die meisten Rezidive wurden bis zum 50. Tag festgestellt, wobei diese zumeist am 28.Tag beim ersten Follow-up, wie oben erläutert, festgestellt wurden.

### 3.5. Lebensqualitätsmessung mithilfe des SF-36

Die Normstichprobe des deutschen SF-36 umfasst 2914 Personen, zu denen gesunde Studenten sowie Eltern von Schulkindern, Hypertoniker, AVK-Patienten, Nieren/Pankreas-Transplantierte, Rückenschmerzpatienten, Migräniker und Herzklappen-Patienten gehören. In unserer Stichprobe ließ sich keine Normalverteilung feststellen, darüberhinaus, durch das Studiendesign bedingt, verkleinerte sich die Stichprobengröße stetig mit dem zeitlichen Verlauf der Studie, da Patienten mit einem Vorhofflimmerrezidiv den Studienendpunkt erreichten. Es wurden jedoch auch SF-36-Werte nach dem Vorhofflimmerrezidiv erhoben, um einen Vergleich der Scores im Sinusrhythmus und nach Rezidiv zu erhalten. Da die Stichprobe der erhobenen SF-36-Scores zu den Zeitpunkten Follow-up II (n=52) und Follow-up III (n= 27) sehr klein wurde, wurden diese Erhebungszeitpunkte, die nach dem Follow-up I (n= 68) stattfanden, nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

Bei der Betrachtung der Datenlage fiel auf, dass die Variabilität der nicht normalverteilten QoL-Scores und des Studienablaufes der unterschiedlichen Patienten sehr hoch war. Es gab Patienten, die nur eine Kardioversion 28 Tage nach Einschluss in die Studie hatten. Aufgrund klinischer Schwierigkeiten im Erreichen des erforderlichen Ziel-INR-Wertes ergab sich jedoch bei einigen Patienten eine Variabilität im Abstand Einschlussstermin – 1. Kardioversion (Minimum: 28 Tage, Maximum: 112 Tage). Darüber hinaus war bei den meisten Patienten die 1. Kardioversion erfolgreich, bei anderen erst die zweite, der Abstand zwischen den zwei

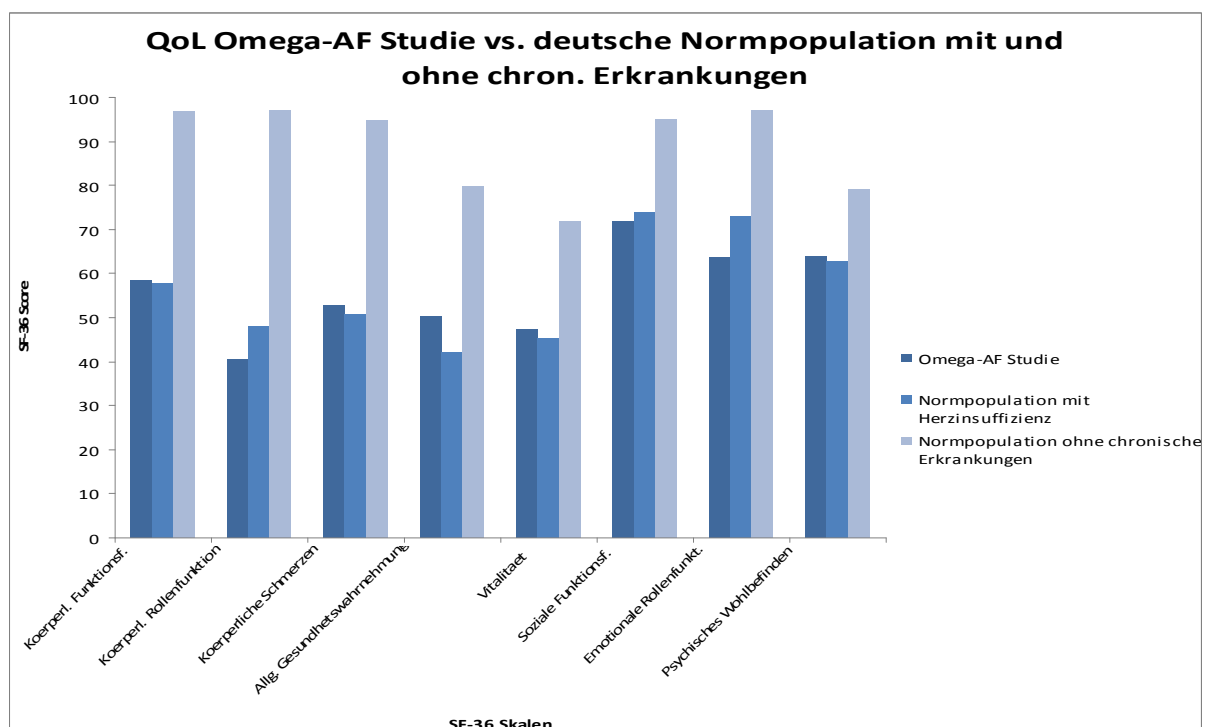
Kardioversionsterminen variierte aus klinischen Gründen zwischen 7 und 119 Tagen. Einige Patienten hatten das Vorhofflimmerrezidiv vor der SF-36-Erhebung, andere nach der SF-36-Erhebung, befanden sich zu dieser Zeit also noch im Sinusrhythmus. Da man solche Daten nicht einfach unüberarbeitet vergleichen kann, ordneten wir die einzelnen Patienten Kollektiven zu, so dass in jedem Kollektiv SF-36-Scores erhoben wurden, die miteinander vergleichbar sind.

Unter Kenntnis dieses Sachverhaltes soll trotzdem zunächst eine rein deskriptive Darstellung der SF-36-Scores der einzelnen Skalen erfolgen, da in der weiterführenden statistischen Auswertung lediglich Differenzen der QoL-Scores verglichen werden. Um eine quantitative Darstellung des Ausmaßes der Veränderung Absolutwerte der Scores über die Zeit und in den Gruppen Verum und Placebo zu erreichen, soll hier zunächst die gesamte Stichprobe (n=101 Patienten) dargestellt werden, limitiert auf die deskriptive Darstellung, da wie beschrieben eine weitere Auswertung nur unter Bildung von Kollektiven sinnvoll ist.

### 3.5.1. Deskriptive Darstellung der gesamten Stichprobe

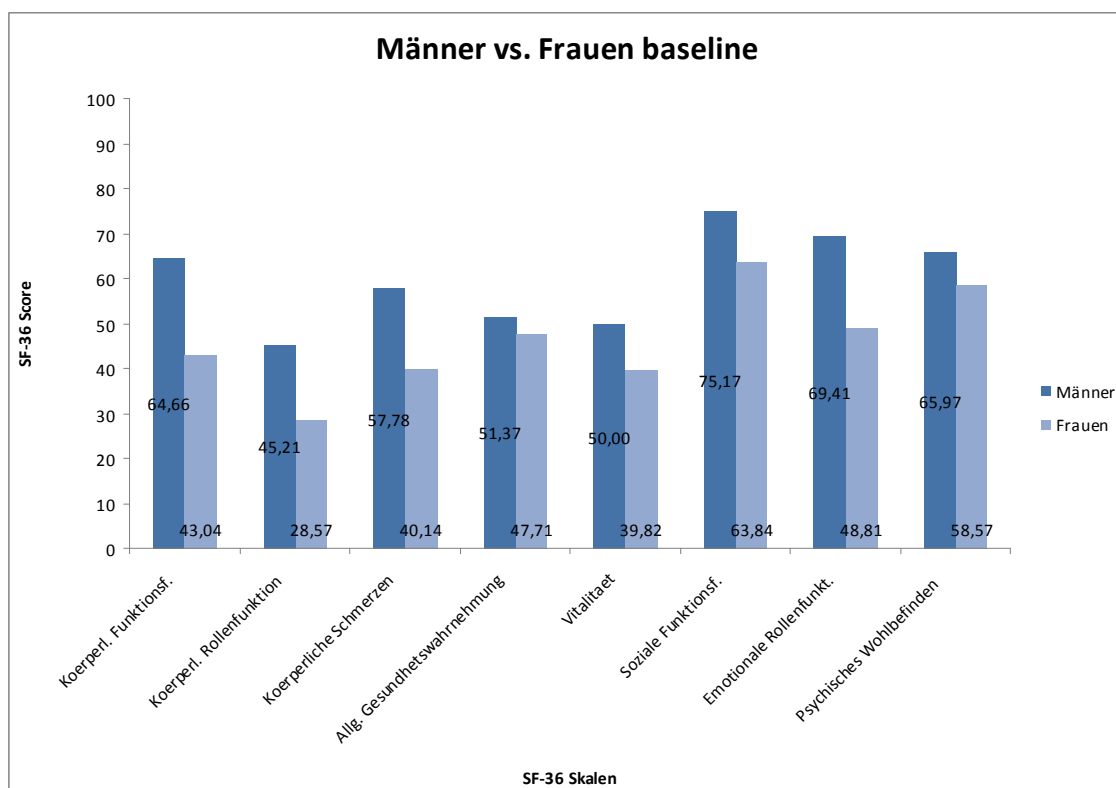
Die Abbildung 8 zeigt die SF-36-Scores in der Stichprobe der Omega-AF-Studie zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie.

**Abbildung 8:** SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie versus deutsche Normpopulation mit und ohne chronische Erkrankungen



Zu diesem Erhebungszeitpunkt befinden sich alle Patienten im Zustand des chronischen Vorhofflimmerns. Dargestellt wird hier zusätzlich eine deutsche Normpopulation ohne chronische Erkrankungen und eine Population von Patienten mit Herzinsuffizienz (Bullinger M, 1995). Es lässt sich deutlich erkennen, dass deutsche gesunde Probanden in allen Skalen deutlich höhere Punktwerte erreichten als die Patienten der Omega-AF-Studie. Diese sind in ihren erreichten SF-36-Scores vielmehr vergleichbar mit den Patienten, die unter Herzinsuffizienz leiden.

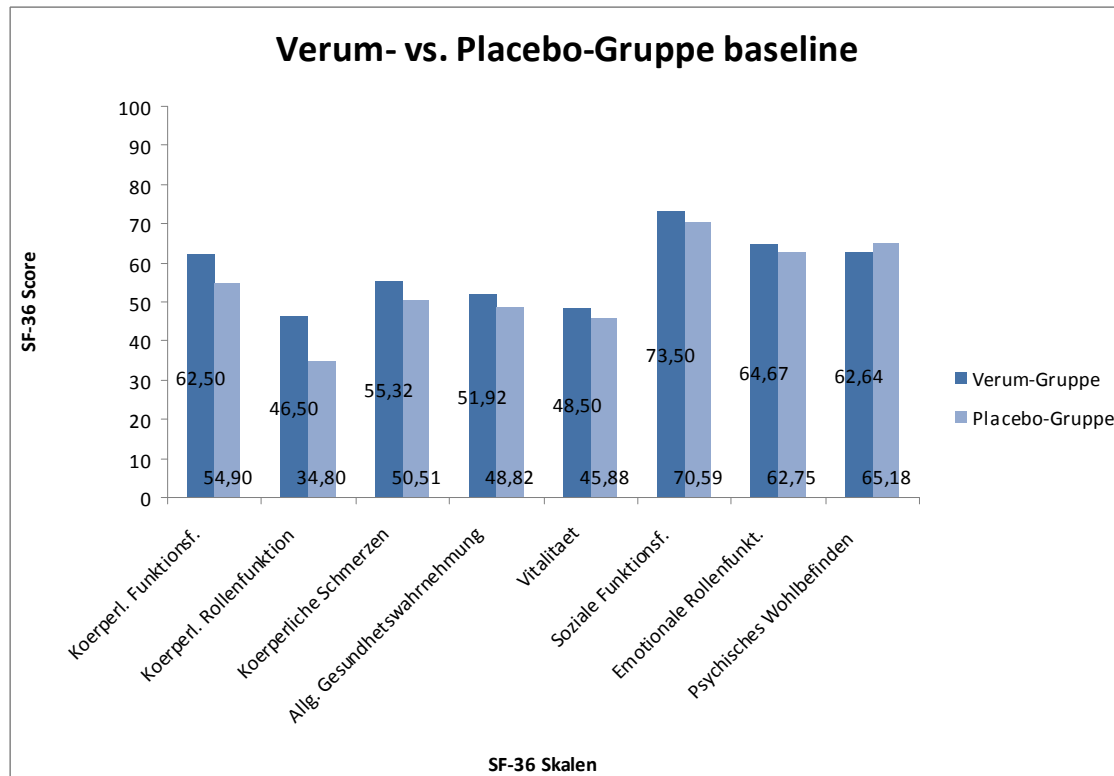
**Abbildung 9:** SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie bei Männern und Frauen zum Zeitpunkt Baseline im Vergleich



Bei einem rein deskriptiven Vergleich in Abbildung 9 zwischen Männern und Frauen, die an der Omega-AF-Studie teilnahmen, zeigt das weibliche Geschlecht zum Erhebungszeitpunkt beim Einschluss in die Studie niedrigere Punktwerte in den SF-36-Skalen als das männliche. Die größten Einschränkungen sehen Frauen in der Körperlichen Funktionsfähigkeit mit einem Maximum an 21,62 Punktwerten Unterschied sowie in der Emotionalen Rollenfunktion (Differenz 20,6 Punkte) und in der Skala Körperliche Schmerzen (Differenz 17,64), die kleinste Differenz ergibt sich bei der Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung mit 3,66 Punktwerten Unterschied und beim Psychischen Wohlbefinden mit 7,4 Punkten, die die Frauen im Mittel weniger erreichen als die männlichen Patienten. Es bleibt jedoch zu

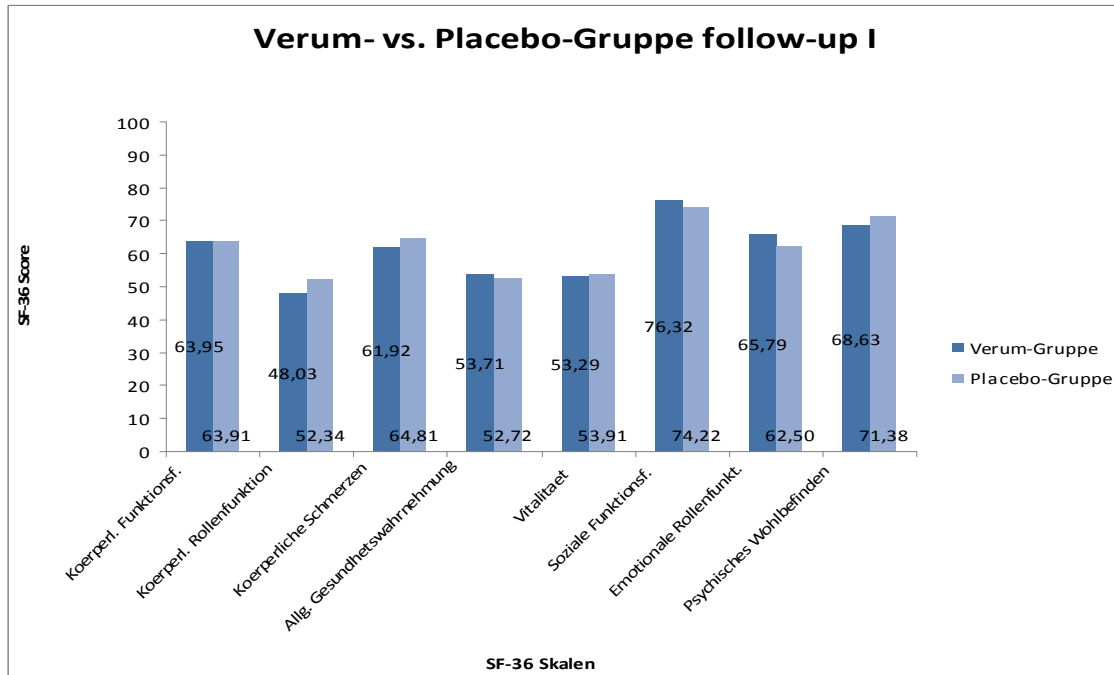
erwähnen, dass hier 73 Männer mit nur 28 Frauen, die an der Studie teilnahmen, verglichen werden.

**Abbildung 10:** SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie in Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt Baseline im Vergleich



Betrachtet man die SF-36-Scores in Abbildung 10 für Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie, so erscheinen die SF-36-Scores in den acht Skalen weitgehend vergleichbar für diese beiden Gruppen. Die Punktwertdifferenzen bewegen sich in einem Rahmen von minimal 1,92 Punkten Differenz in der Skala Emotionale Rollenfunktion und maximal 11,7 Punkten Differenz in der Skala Körperliche Rollenfunktion. Im Mittel beträgt die Differenz 4,65 Punktwerte. Erwähnenswert ist, dass Patienten in den Skalen Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden, die der Psychischen Summenskala zugeordnet werden, höhere QoL-Scores erreichen als in den Skalen, die der Körperlichen Summenskala zugeordnet werden.

**Abbildung 11:** SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie in Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt Follow-up I im Vergleich



Zum Zeitpunkt des Follow-ups I erscheinen die SF-36-Punktwerte der beiden Gruppen, Verum- versus Placebogruppe, weitgehend vergleichbar. Die Differenz der Punktwerte zwischen den Gruppen erstreckt sich von 0,04 Punktwerten Differenz als Minimum (Skala der Körperlichen Funktionsfähigkeit) und 4,31 Punktwerten Differenz als Maximum (Skala der Körperlichen Rollenfunktion). Die Differenz beträgt im Mittel 2,12 Punkte. Auch hier werden bei den Skalen der Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden leicht höhere Punktwerte erzielt als in den Skalen, die mehr die körperlichen Funktionen erfragen.

**Abbildung 12:** SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie in der Verumgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up I im Vergleich

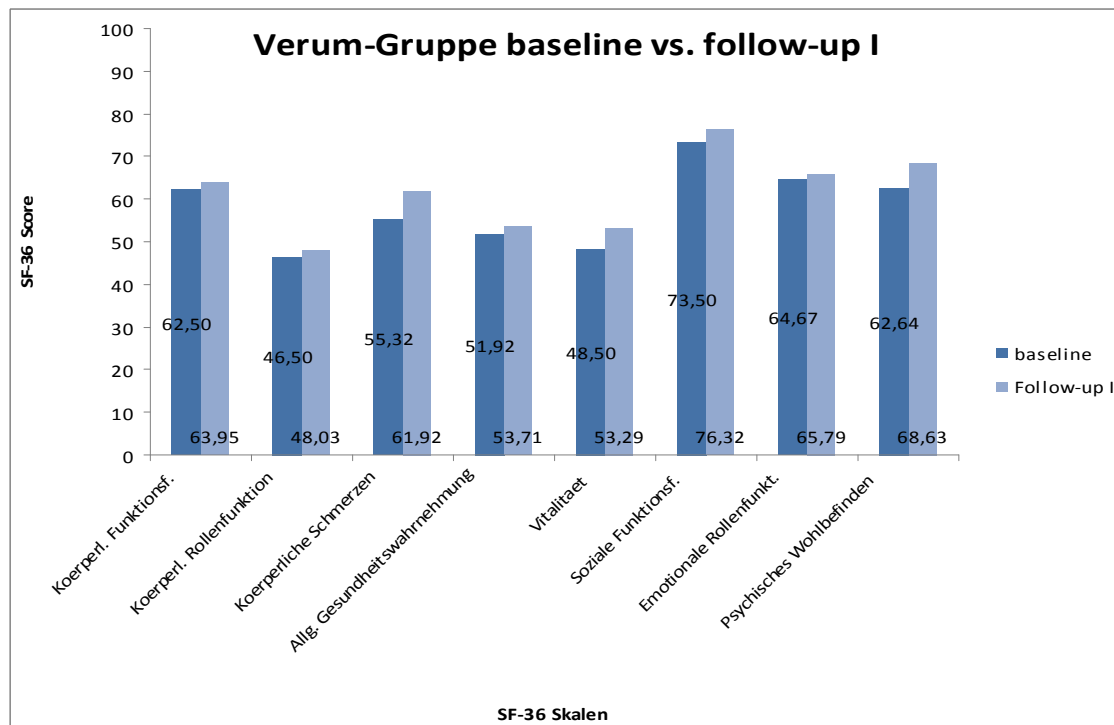
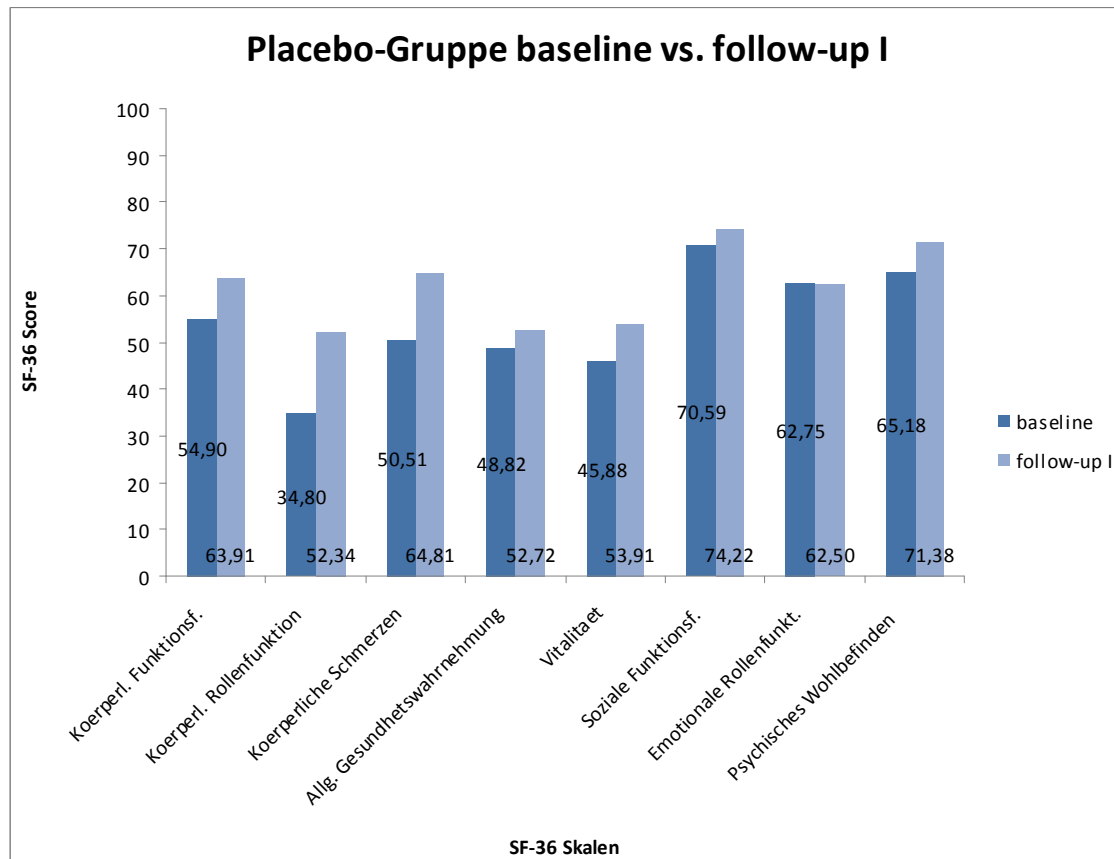


Abbildung 12 zeigt die SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie in der Verumgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up I im Vergleich. Hier wird deutlich, dass die mit dem SF-36 gemessene Lebensqualität in den vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion dezent in allen erhobenen Skalen zunimmt um einen geringen Punktwert. Die mittlere Punkterhöhung beträgt 3,64 Punkte, die größte Verbesserung findet man in den Skalen Körperliche Schmerzen mit 6,6 Punkten und Psychisches Wohlbefinden mit 5,99 Punkten Verbesserung, die niedrigste Verbesserung in der Skala Emotionale Rollenfunktion mit 1,12 Punkten in die Richtung einer verbesserten Lebensqualität. Eine Lebensqualitätsverschlechterung, wiedergegeben durch einen erniedrigten SF-36-Score im Follow-up I, ist in keiner der Skalen zu verzeichnen.

Betrachtet man Abbildung 13, die die Veränderung der SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie in der Placebogruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up I graphisch darstellt, so ist festzustellen, dass auch in der Placebogruppe die gemessene Lebensqualität vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion in den acht Skalen zunimmt um einen jeweils kleinen Punktwertbetrag. Hier beträgt die mittlere Zunahme der Lebensqualität über die vier Wochen 7,86 Punktwerte, die Verbesserungen mit den größten Ausmaßen ergeben sich in den Skalen Körperliche Rollenfunktion mit 17,54 Punktwerten und Körperliche Schmerzen mit 14,3 Punktwerten über dem SF-36-Score zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Die

Veränderung mit dem geringsten Ausmaß findet man auch hier in der Skala Emotionale Rollenfunktion. Hier fällt der Punktwert um 0,25. In diesem Vergleich der Skalenrohwerte findet man in keiner anderen Skala eine Lebensqualitätsverschlechterung, dokumentiert durch den erhobenen SF-36-Score.

**Abbildung 13:** SF-36-Scores in der Omega-AF-Studie in der Placebogruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up I im Vergleich



### 3.5.2.Kollektive

Aus den bereits oben genannten Gründen wurden die Patienten, von denen SF-36 Daten erhoben wurden (insgesamt n=101), sechs verschiedenen Kollektiven zugeordnet. Jeder Patient wurde nur einem Kollektiv zugeordnet.

Kollektiv 1: Hier wurden Patienten zugeordnet, die eine erfolgreiche erste oder zweite Kardioversion *ohne* Rezidiv (n=17) hatten.

Kollektiv 2: Im Kollektiv 2 befinden sich die Patienten mit einer erfolgreichen ersten oder zweiten Kardioversion mit Rezidiv *nach* der SF-36-Erhebung (n=19).

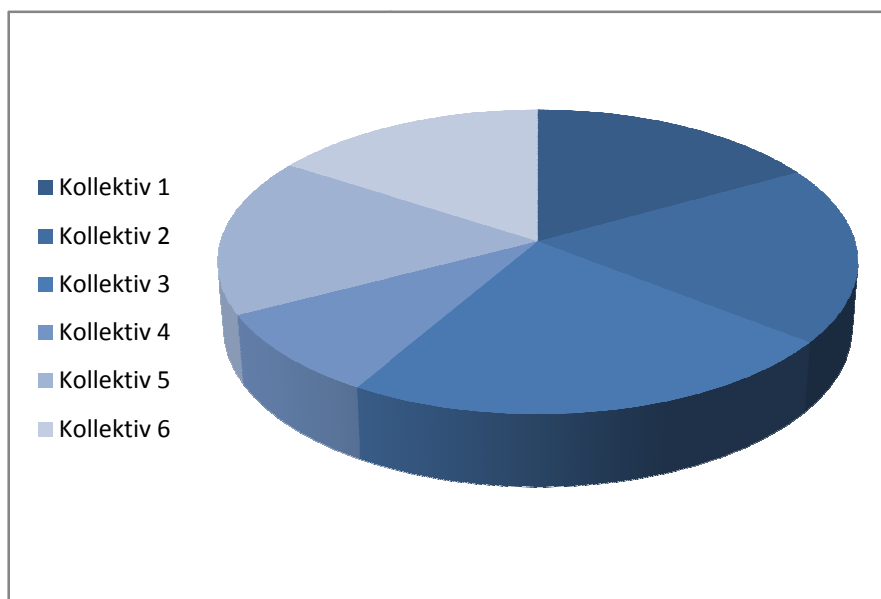
Kollektiv 3: In dieses Kollektiv wurden ebenfalls Patienten mit einer erfolgreichen ersten oder zweiten Kardioversion sortiert, jedoch mit einem Rezidiv *vor* der SF-36-Erhebung (n=23).

Kollektiv 4: Das 4. Kollektiv beinhaltet SF-36-Werte vier Wochen nach einer nicht erfolgreichen KV (n=9).

Kollektiv 5: Wenn nur SF-36-Werte zu baseline und *vor* der ersten KV (n=17) vorlagen, so wurden diese Patienten ins Kollektiv 5 aufgenommen.

Kollektiv 6: Hier lagen nur baseline-Werte vor, daher kann keine Auswertung (n=16) durchgeführt werden.

**Abbildung 14:** Die graphische Darstellung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Kollektive:



### 3.5.3. Fragestellungen

Im Folgenden konnten nun Fragestellungen formuliert werden, die mithilfe der Kollektive und der vorliegenden Daten beantwortet werden konnten. Diese Fragestellungen lauten wie folgt:

Fragestellung 1: Hat die Einnahme von Omega-Fettsäuren einen Einfluss auf die Lebensqualität innerhalb der vier Wochen zwischen Einschluss und (geplanter) Kardioversion?

Zur Auswertung der Fragestellung 1 konnten die Kollektive 1, 2, 3, 4 und 5 herangezogen werden. Die Stichprobengröße betrug hier n=85.

Fragestellung 2: Hat die erfolgreiche Kardioversion einen Einfluss auf die Veränderung der Lebensqualität innerhalb der ersten ca. vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion?

Zur Auswertung der Fragestellung 2 konnten die Kollektive 1, 2 und 3 herangezogen werden. Dies waren n=59 Patienten.

Fragestellung 3: Unterscheidet sich die Veränderung der Lebensqualität innerhalb von ca. vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion von der Veränderung der Lebensqualität nach einer nicht erfolgreichen Kardioversion?

Zur Auswertung der Fragestellung 3 konnten die Kollektive 1, 2 und 4 herangezogen werden. Die Summe waren hier n=45 Patienten. Die Kollektive 1 und 2 beinhalten die Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung nach erfolgreicher KV den SF-36 im Sinusrhythmus ausfüllten, die Patienten im Kollektiv 4 hingegen befinden sich nach einer nicht erfolgreichen KV im Vorhofflimmern. Um die Frage zu beantworten, ob eine nicht erfolgreiche KV zu einer Veränderung der Lebensqualität hin zu schlechteren SF-36-Scores führen kann, wurden also die Kollektive betrachtet, bei denen man die größten SF-36-Score-Unterschiede erwartet hätte. Da die Scores des Kollektivs 3 (SF-36 im Vorhofflimmern nach Rezidiv, vorher aber erfolgreiche KV) dazwischen liegen würden, reichte es in diesem Falle aus, die Kollektive 1, 2 und 4 zur Auswertung heranzuziehen und das Kollektiv 3 außer Acht zu lassen.

### **3.5.3.1. Einfluss der Einnahme von Omega-Fettsäuren auf die Lebensqualität innerhalb der 4 Wochen zwischen Einschluss und erster Kardioversion**

Zur Klärung dieses Sachverhaltes wurden die Kollektive 1, 2, 3, 4 und 5 mit insgesamt 85 Patienten betrachtet. Hier haben alle Patienten den SF-36 zum Zeitpunkt des Vorgesprächs und Einschlusses ausgefüllt und vier Wochen später, vor der Durchführung der ersten Kardioversion noch einmal. Es spielte keine Rolle, ob die Kardioversion zu diesem Zeitpunkt erfolgreich war oder nicht. Alle Patienten befanden sich also in diesen vier Wochen im Vorhofflimmern. Sie lebten weiter im häuslichen Umfeld und waren angewiesen, mehrfach den INR-Wert kontrollieren zu lassen im Hinblick auf die geplante Kardioversion. In diesen vier Wochen fand die Aufsättigung mit der ausgehändigten Studienmedikation statt, ansonsten fand keine Änderung der Lebensumstände statt, die durch Therapie des Vorhofflimmerns oder Teilnahme an der Studie bedingt gewesen wäre.

**Abbildung 15:** SF-36-Summenskalen zum Zeitpunkt Baseline

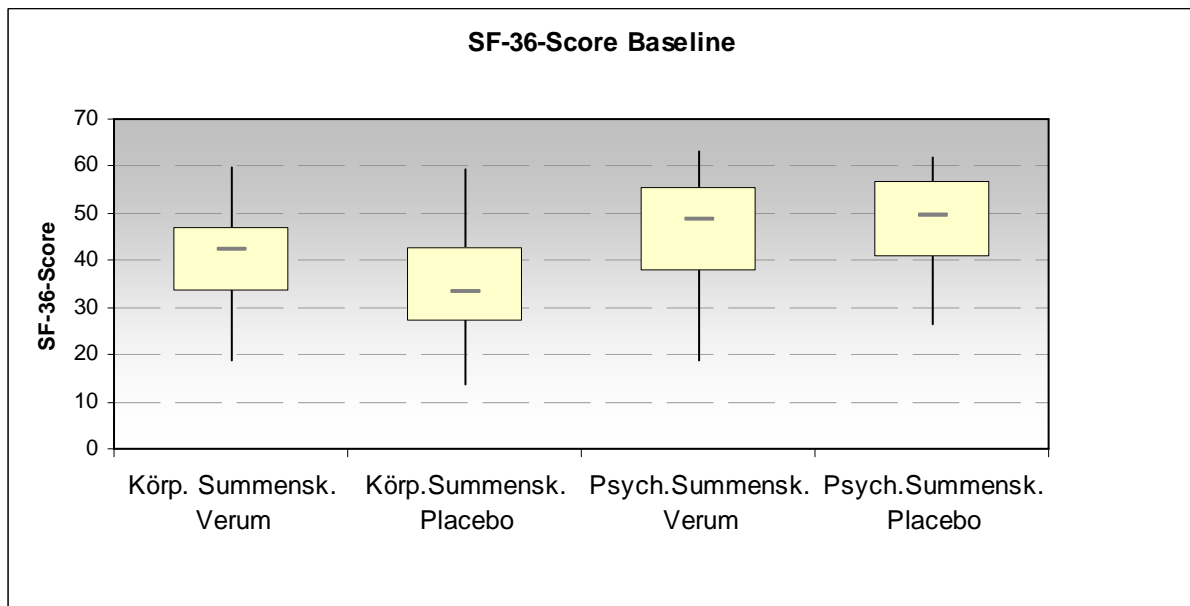


Abbildung 15 zeigt, dass die Summenskalen zum Zeitpunkt Baseline in Verum- und Placebogruppe hinsichtlich Median, 25%- und 75%-Quartil vergleichbar sind. Wie bereits erwähnt, erreichten die Patienten in den Skalen der Psychischen Summenskala höhere Werte als in denen der Körperlichen Summenskala, die Placebogruppe startet zum Zeitpunkt des Einschlusses mit dezent schlechteren Punktwerten in der Körperlichen Summenskala als die Verumgruppe.

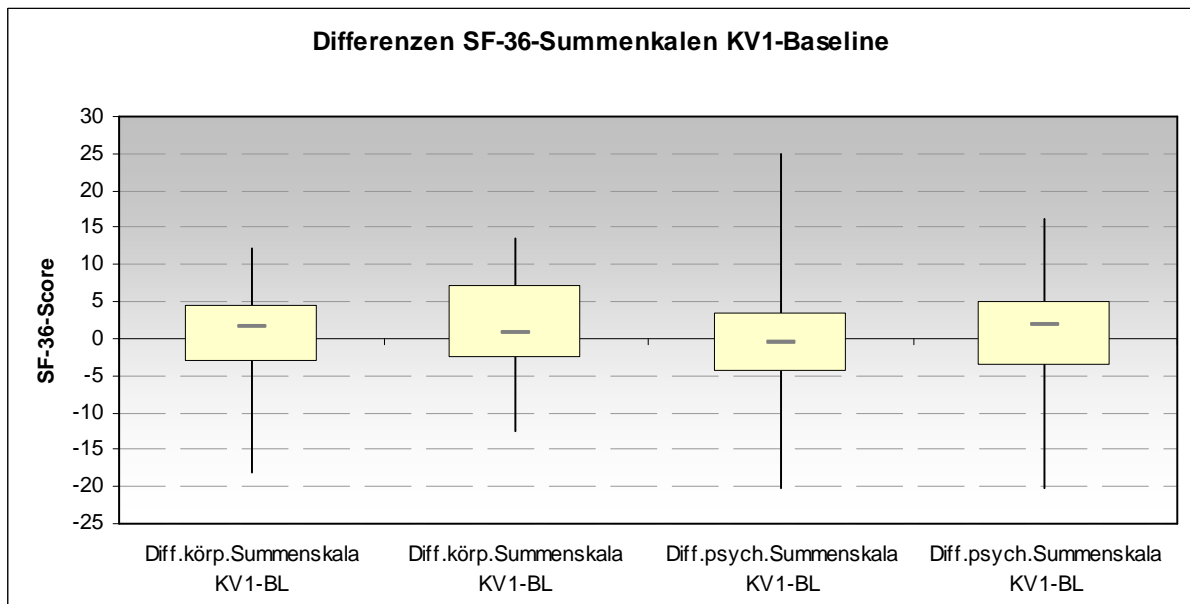
In dieser Fragestellung 1 wurde ein Vergleich der Gruppe mit Omega-Fettsäure-Einnahme und der Gruppe mit Placebo-Einnahme bezüglich der Differenz zwischen Baseline- und KV1-SF-36-Werten mittels Median und Wilcoxon-Rangsummen-Test angestellt.

**Tabelle 9:** Ergebnisse der Fragestellung 1

Parameter	p (Mann-Whitney)	P(Median-Test)
Diff. SF-36-Erhebung KV1 minus Baseline (Zeitabstand)	1,00	0,68
Diff. Körperl. Summenskala KV1-BL	0,49	0,92
Diff. Psych. Summenskala KV1-BL	0,37	0,11
Diff. Körperl. Funktionsfähigkeit KV1-BL	0,35	0,59
Diff. Körperl. Rollenfunktion KV1-BL	0,58	0,78
Diff. Körperl. Schmerzen KV1-BL	0,83	0,89
Diff. Allg. Gesundheitswahrnehm. KV1-BL	0,59	0,56
Diff. Vitalität KV1-BL	0,68	0,46
Diff. Soziale Funktionsfähigkeit KV1-BL	0,20	0,16
Diff. Emotionale Rollenfunktion KV1-BL	0,59	0,59
Diff. Psychisches Wohlbefinden KV1-BL	0,36	0,17

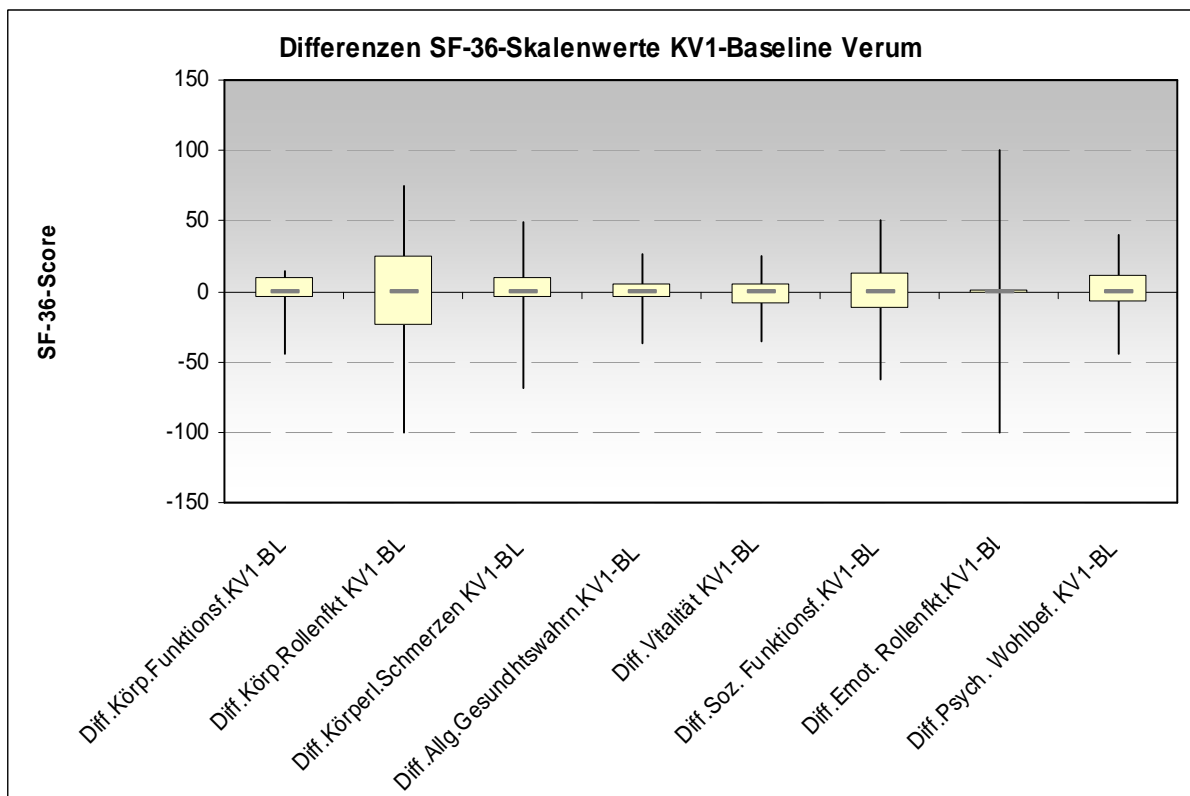
Die Auswertung erfolgte im Sinne einer explorativen Datenanalyse. Man kann mit dieser Art der Auswertung und der Zusammensetzung des Kollektivs die Aussage treffen, dass in diesem Kollektiv keine Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Veränderung der Lebensqualität zwischen Baseline und erster Kardioversion zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe gefunden werden können. Dies gilt sowohl für die körperliche und psychische Summenskala als auch für die anderen aufgeführten Dimensionen des SF-36.

**Abbildung 16:** Differenzen der SF-36-Summenkalen KV1-Baseline

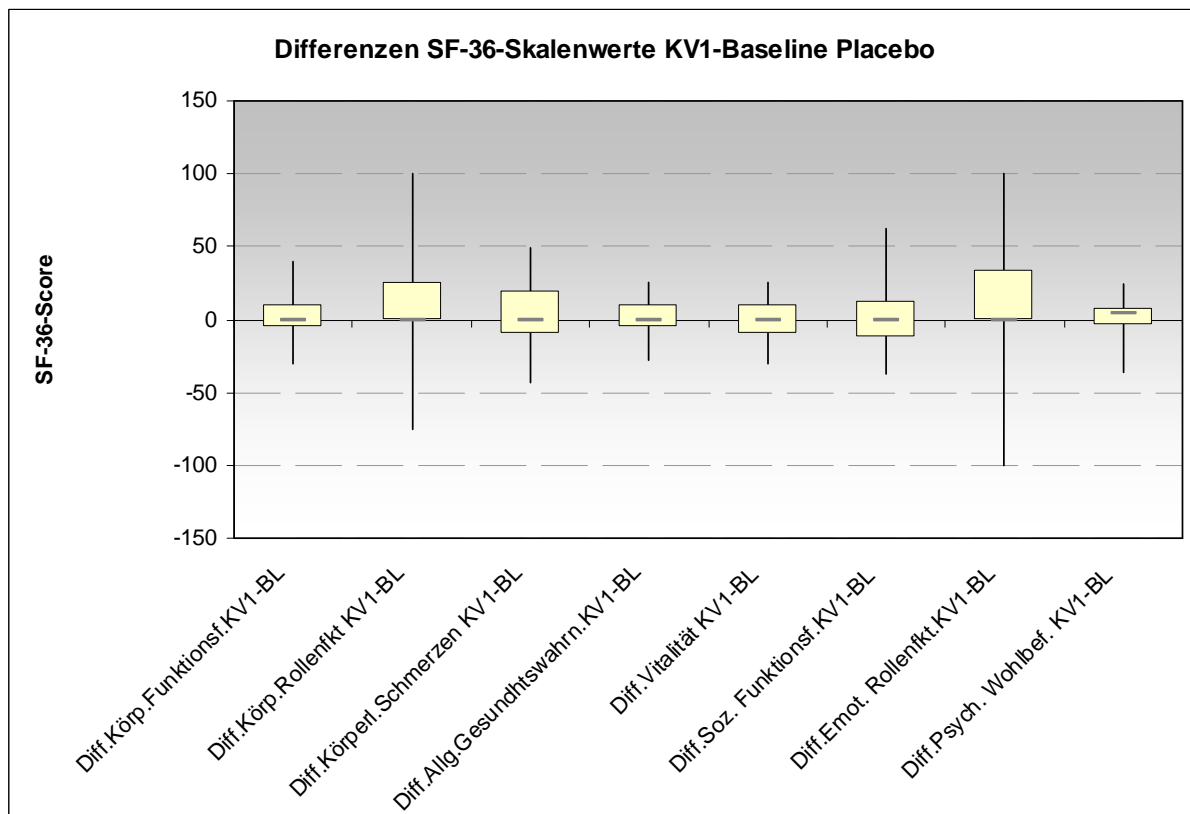


Es kann Abbildung 16 entnommen werden, dass es in beiden Gruppen zu keiner wesentlichen Veränderung der körperlichen und psychischen Summenkalen des SF36 in der Zeit unter Behandlung kommt. Die Mediane der Boxplots der Lebensqualitätsveränderung weichen nur gering von der x-Achse, also von der Punktwertdifferenz 0, ab.

**Abbildung 17:** Differenzen der einzelnen SF-36-Skalenwerte KV1-Baseline in der Verumgruppe



**Abbildung 18:** Differenzen der einzelnen SF-36-Skalenwerte KV1-Baseline in der Placebogruppe

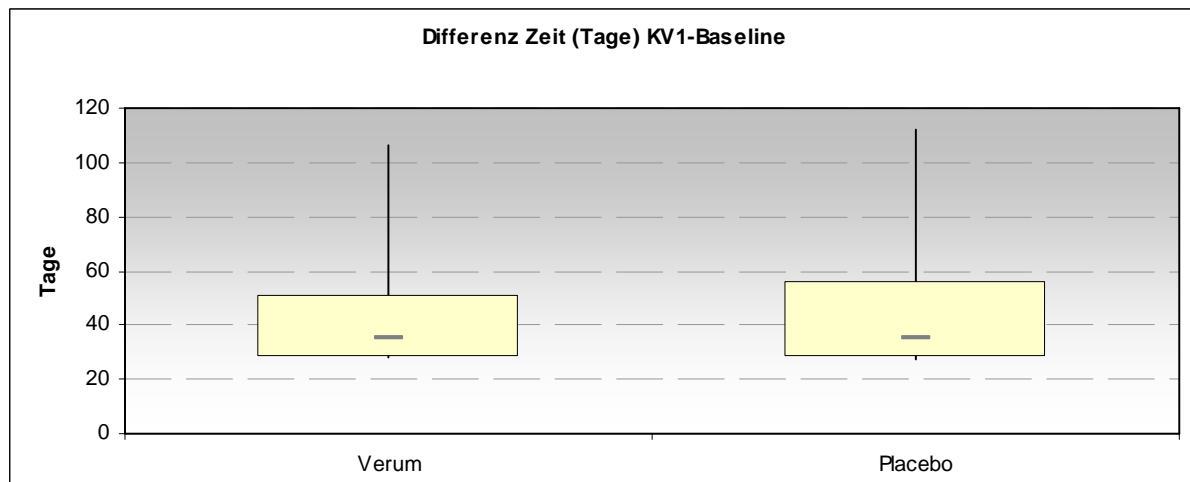


Die Abbildungen 17 und 18, die in graphischer Form die Differenzen zwischen den SF-36-Scores zu den Zeitpunkten KV1 und Baseline mithilfe von Boxplots darstellen, zeigen ebenfalls, dass die Mediane sehr eng um die x-Achse, also um eine Differenz von 0, streuen. Auffällig ist noch, dass Maximum und Minimum in beiden Gruppen gleichermaßen in den Skalen Körperliche Rollenfunktion und Emotionale Rollenfunktion weit auseinanderliegen.

Da der Zeitabstand zwischen Baseline und Kardioversion nicht immer exakt 28 Tage betrug sondern aufgrund der Einstellung auf den Ziel-INR-Wert auch größer sein konnte, wurde vorweg bestimmt, ob der Zeitabstand in den beiden Gruppen unterschiedlich ist. Entsprechend der Beurteilung der berechneten Wahrscheinlichkeiten ( $p$ ) für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests ( $p_{\text{exakt}} 1.00$ ) bzw. Median-Tests ( $p_{\text{exakt}} = 0.68$ ) sind die beiden Gruppen vergleichbar im Hinblick auf den Zeitabstand zwischen Einschluss und Kardioversion.

Auch die Boxplots in Abbildung 19 verdeutlichen, dass die Verteilung der Zeitdifferenz zwischen Baseline und 1. KV vergleichbar sind.

**Abbildung 19:** Differenz der Zeitabstände zwischen der SF-36-Erhebung zum Zeitpunkt Kardioversion 1 und Baseline



### 3.5.3.2. Einfluss einer erfolgreichen Kardioversion auf die Veränderung der Lebensqualität innerhalb der ersten vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die Kollektive 1, 2 und 3 betrachtet. Alle Patienten hatten also eine erfolgreiche Kardioversion, entweder die erste oder die zweite, und eine Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach dieser Kardioversion. In diesen vier Wochen zwischen den Erhebungen des SF-36 darf keine weitere Kardioversion durchgeführt worden sein. Da die ersten vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion betrachtet werden sollen, müssen Variablen kombiniert werden, das heißt wenn die erste KV erfolgreich war, müssen in der Regel die SF-36-Werte vor der 1. KV (Präwert) und des 1. Follow-ups (Postwert) betrachtet werden. Es kann aber auch sein, dass als Follow-up-Werte die Werte der 2. KV (Präwert) verwendet werden müssen, nämlich dann, wenn die erste KV zwar erfolgreich war, es aber zu einem Frührezidiv kam und daher eine 2. KV erfolgte. Dann wurde die erste Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach der 2. KV (Postwert) durchgeführt. Bei der Analyse wurde die Veränderung der Scorewerte in Abhängigkeit von Medikation, Auftreten eines Rezidivs und „Nummer“ der erfolgreichen KV unter Berücksichtigung des Zeitabstands zwischen erfolgreicher KV und Erhebung des SF36 betrachtet.

**Abbildung 20:** SF-36-Summenskalen in Verum- und Placebogruppe vor und vier Wochen nach erfolgreicher Kardioversion im Vergleich

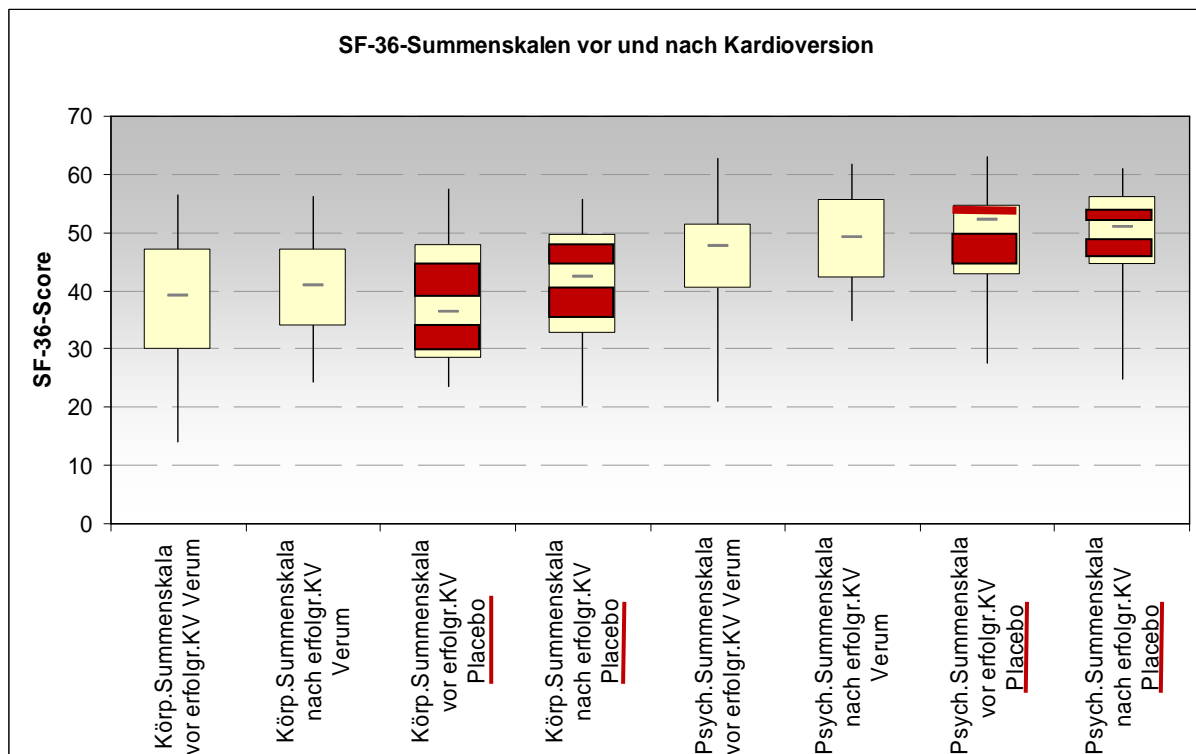


Abbildung 20 macht deutlich, dass die Mediane, sowie die ersten und dritten Quartile der Skalenrohwerte der beiden Summenskalen dezent über die ersten vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion ansteigen in beiden Messgruppen. Die Werte der Psychischen Summenskalen sind hier wie auch in der gesamten Stichprobe besser als die der Körperlichen Summenskalen.

Es wurde bei dieser Fragestellung eine 3-faktorielle Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Zeit zwischen Einschluss in die Studie und erfolgreicher Kardioversion als Kovariable durchgeführt. Die drei Faktoren waren hier: Medikation, Auftreten eines Rezidivs, Nummer der erfolgreichen KV. Die zu bestimmende Zielgröße war jeweils die Differenz zwischen Präwert minus Postwert. Es wurden nur die beiden Parameter körperliche Summenskala und psychische Summenskala ausgewertet. Die zwei Gründe, die gegen eine Auswertung der Einzeldimensionen sprachen waren das „multiple Testen“ (siehe auch Punkt 2.4.) und dass weder Normalverteilung noch Stetigkeit der interessierenden Parameter in den Einzelskalen vorlagen.

Darüber hinaus wurden auch Modelle mit Wechselwirkungen untersucht. Es konnten keine Hinweise auf Wechselwirkungen gefunden werden.

Die Varianzanalyse wurde getrennt für körperliche und psychische Summenskala erstellt.

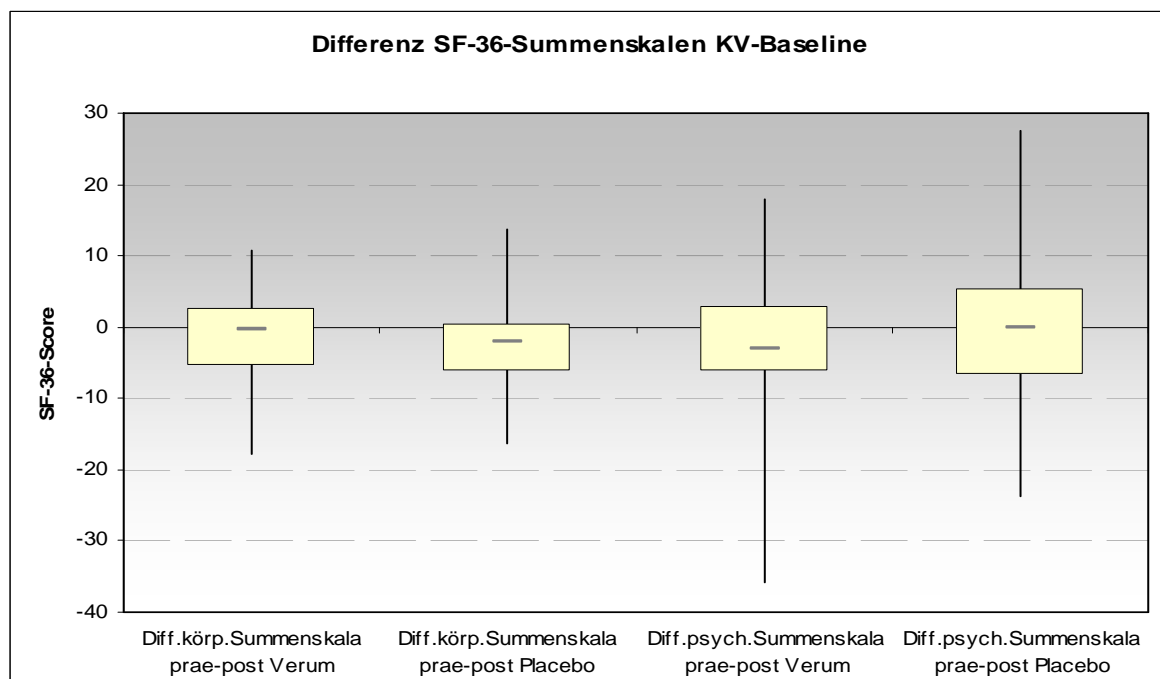
**Tabelle 10:** Fragestellung 2: Ergebnisse der Varianzanalyse für die körperliche Summenskala

Source	p
Medikation	0,57
Rezidiv	0,35
Nr. der erfolgreichen KV	0,27
Kovariable Zeit	0,89
<b>Gesamt</b>	<b>0,46</b>

**Tabelle 11:** Fragestellung 2: Ergebnisse der Varianzanalyse für die psychische Summenskala

Source	p
Medikation	0,267
Rezidiv	0,51
Nr. der erfolgreichen KV	0,93
Kovariable Zeit	0,89
<b>Gesamt</b>	<b>0,76</b>

**Abbildung 21:** Differenzen der SF-36-Summenskalen in der Prä- und Posterhebung in Verum- und Placebogruppe

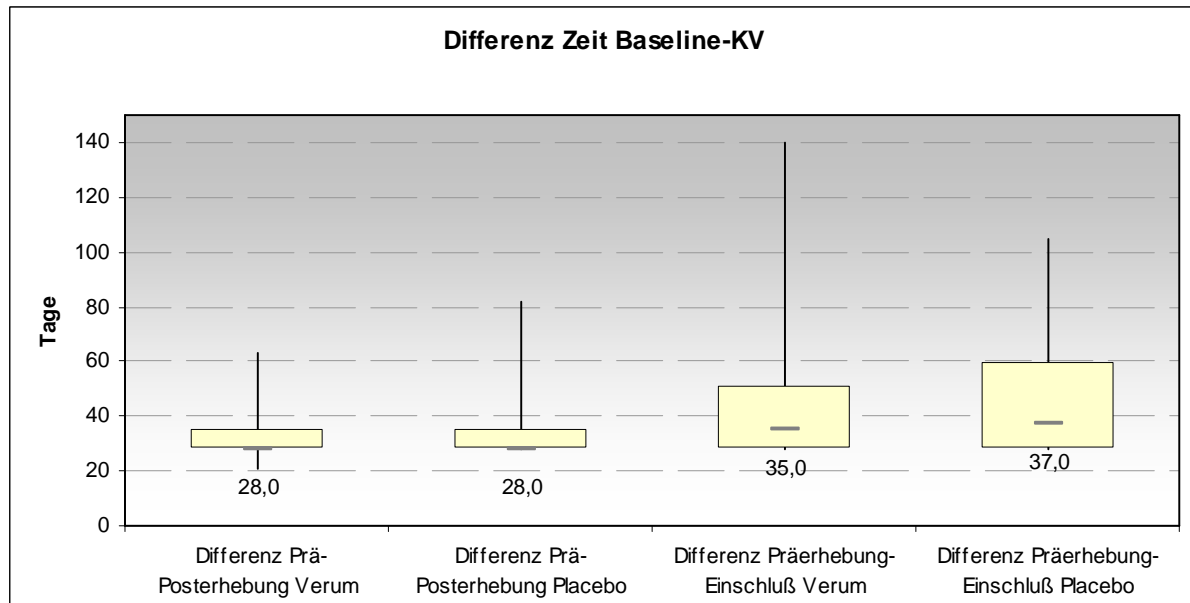


In der Abbildung 21 wurden die Zahlenwerte der Mediane der SF-36-Score-Differenzen mit aufgeführt, um darzustellen, dass kleine negative Differenzen von -0,19 bis -2,97 eine minimale Verbesserung in den Rohwerten der gemessenen QoL-Scores darstellen, die vernachlässigbar klein sind, wenn man die Differenzen vergleicht. Auch hier verdeutlicht die graphische Darstellung, dass keine maßgeblichen Unterschiede in den Lebensqualitätsdifferenzen zwischen der Verum- und der Placebogruppe gefunden werden können. In der Psychischen Summenskala liegen die beobachteten Extremwerte deutlich weiter auseinander als bei der körperlichen Summenskala, jedoch ist der Interquantilabstand mit dem Interquartilabstand bei der Körperlichen Summenskala vergleichbar.

Der Stichprobenumfang betrug bei den Analysen jeweils  $n=59$ , entsprechend der den Kollektiven 1, 2 und 3 zugeteilten Patienten. Entsprechend den berechneten Wahrscheinlichkeiten für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis kann in diesem Kollektiv kein Hinweis gefunden werden, dass nach einer erfolgreichen KV das Auftreten bzw. Nichtauftreten eines Rezidivs, die Nummer der erfolgreichen Kardioversion, die Art der Medikation unter Berücksichtigung der Zeitspanne zwischen Einschluss in die Studie und erfolgreicher Kardioversion einen Einfluss auf die Veränderung der körperlichen oder psychischen Summenskala hat.

Zur Verdeutlichung wird in Abbildung 22 noch einmal dieser Zeitabstand zwischen Prä- und Posterhebung des SF-36 sowie der Zeitabstand zwischen der Präerhebung des SF-36 und dem Studienbeginn dargestellt. Die Mediane der Zeitdifferenz zwischen Prä- und Posterhebung betragen in Verum- und Placebogruppe 28 Tage, die Zeitdifferenz zwischen Einschluss und Prä-Erhebung 35 bzw. 37 Tage in der Verum- bzw. der Placebogruppe. Die beiden Gruppen, in die sich die Patienten der Kollektive 1,2 und 3 einteilen, sind also hinsichtlich dieser Zeitdifferenzen vergleichbar.

**Abbildung 22:** Differenz des Zeitabstandes (Tage) zwischen Prä- und Posterhebung und Studienbeginn und Prä-Erhebung



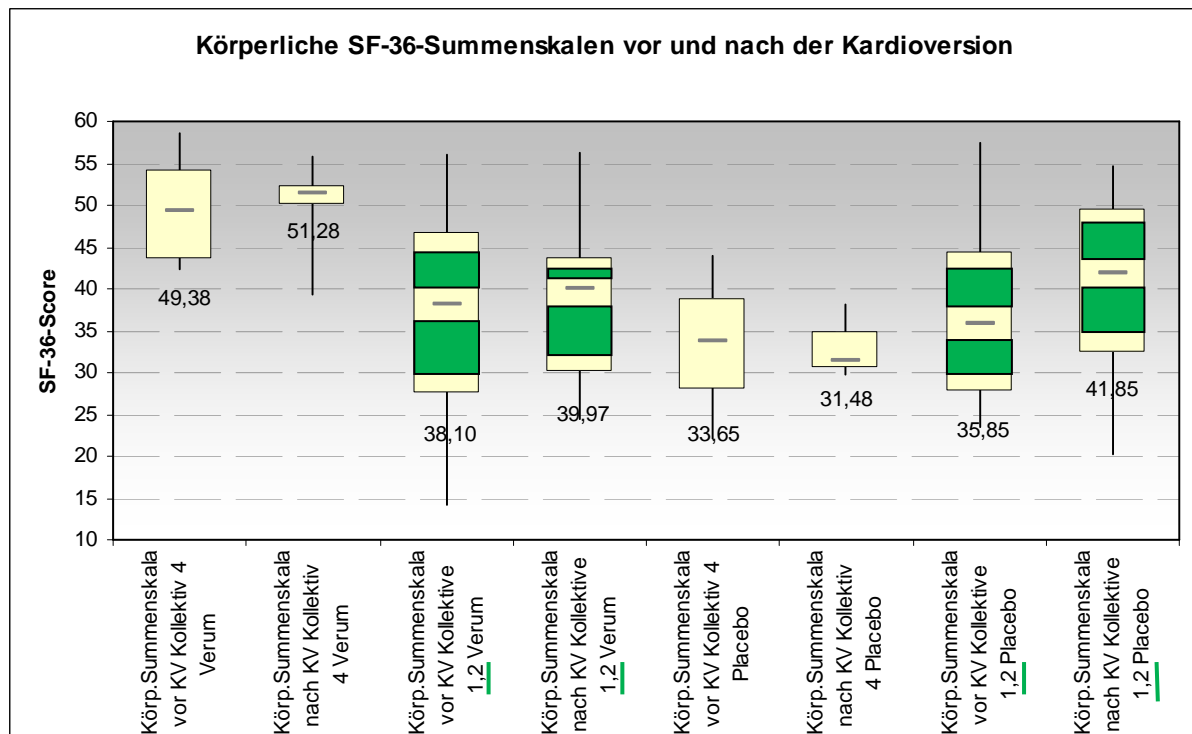
### 3.5.3.3. Unterschied der Veränderung der Lebensqualität vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion zu der Veränderung der Lebensqualität vier Wochen nach einer nicht erfolgreichen Kardioversion

Bei dieser Analyse wurden die Kollektivgruppen 1,2 und 4 in die Auswertung mit aufgenommen, wie oben erläutert. Es wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Medikation (Verum versus Placebo) und erfolgreiche/nicht erfolgreiche Kardioversion durchgeführt. Auch hier wurde der Faktor Zeit zwischen Einschluss in die Studie und der betrachteten Kardioversion als Kovariable betrachtet. Die zu bestimmende Zielgröße war jeweils die Differenz des Präwertes minus des Postwertes, also der Vergleich des SF-36-Scores zum Erhebungszeitpunkt der Kardioversion, die entweder erfolgreich oder nicht erfolgreich war und zum Erhebungszeitpunkt vier Wochen später, also zum Follow-up I. Hier sollte herausgefunden werden, ob sich die Lebensqualität durch eine nicht erfolgreiche Kardioversion verschlechtern oder durch eine erfolgreiche Kardioversion verbessern kann innerhalb von vier Wochen. Auch hier wurden die beiden Parameter körperliche Summenskala und psychische Summenskala ausgewertet aus oben genannten Gründen. Die Anzahl der ausgewählten Patienten betrug hier n=45.

In folgender Abbildung 23 zur Körperlichen Summenskala muss man sich verdeutlichen, dass die Patienten der Kollektive 1 und 2 eine erfolgreiche Kardioversion durchlaufen haben und sich in der Erhebung vier Wochen danach im Sinusrhythmus befinden, während die Patienten

des Kollektivs 4 eine nicht erfolgreiche Kardioversion erhalten haben und sich demnach zum Erhebungszeitpunkt weiterhin im Vorhofflimmern befinden.

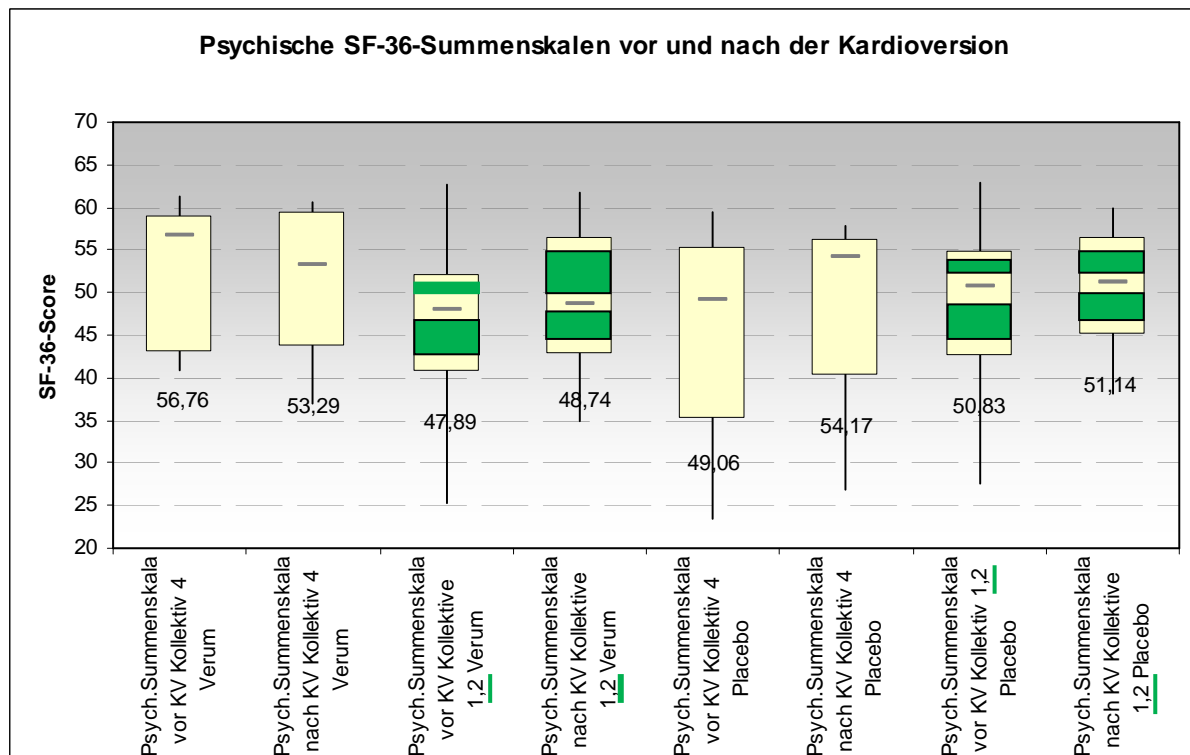
**Abbildung 23:** SF-36-Körperliche Summenskalen in Verum- und Placebogruppe vor und vier Wochen nach erfolgreicher (Kollektive 1, 2) bzw. nicht erfolgreicher (Kollektiv 4) Kardioversion im Vergleich



Betrachtet man das Kollektiv 4, so kann man in der Abbildung erkennen, dass die Patienten der Verum-Gruppe mit einem höheren SF-36-Score mit einem Median von 49,38 Punkten starten und sich unter Vorhofflimmern auf einen Median von 51,28 Punkten verbessern, während hingegen die Patienten der Placebo-Gruppe im Kollektiv 4 mit einer schlechteren Lebensqualität, die der Median von 33,65 wiedergibt, in die Kardioversion gehen und nach weiteren vier Wochen Vorhofflimmern einen noch niedrigeren SF-36-Score von 31,48 Punkten als Median erreichen.

Die Patienten der Kollektive 1 und 2 weisen zum Zeitpunkt der Kardioversion relativ vergleichbare SF-36-Scores auf von 38,10 Punkten in der Verumgruppe und 35,85 Punkten in der Placebogruppe. Beide Patientengruppen befinden sich in den vier Wochen nach der Kardioversion im Sinusrhythmus und erreichen in der Posterhebung einen höheren Punktwert als zum Erhebungszeitpunkt Kardioversion: 39,97 Punkte (Median) in der Verumgruppe und 41,85 Punkte (Median) in der Placebogruppe.

**Abbildung 24:** SF-36-Psychische Summenskalen in Verum- und Placebogruppe vor und vier Wochen nach erfolgreicher (Kollektive 1, 2) bzw. nicht erfolgreicher (Kollektiv 4) Kardioversion im Vergleich



Wie schon bei den Fragestellungen 1 und 2 festgestellt, sind auch hier (siehe Abbildung 24) die SF-36-Scores in der Psychischen Summenskala insgesamt höher angesiedelt als die in der Körperlichen Summenskala. Hier verschlechtert sich die Lebensqualität im Kollektiv 4 in der Verumgruppe während den vier Wochen Vorhofflimmern von 56,76 auf 53,29 Punkte, ebenfalls im Kollektiv 4 in der Placebogruppe verbessert sich der Median des SF-36-Scores von 49,06 auf 54,17 Punkte.

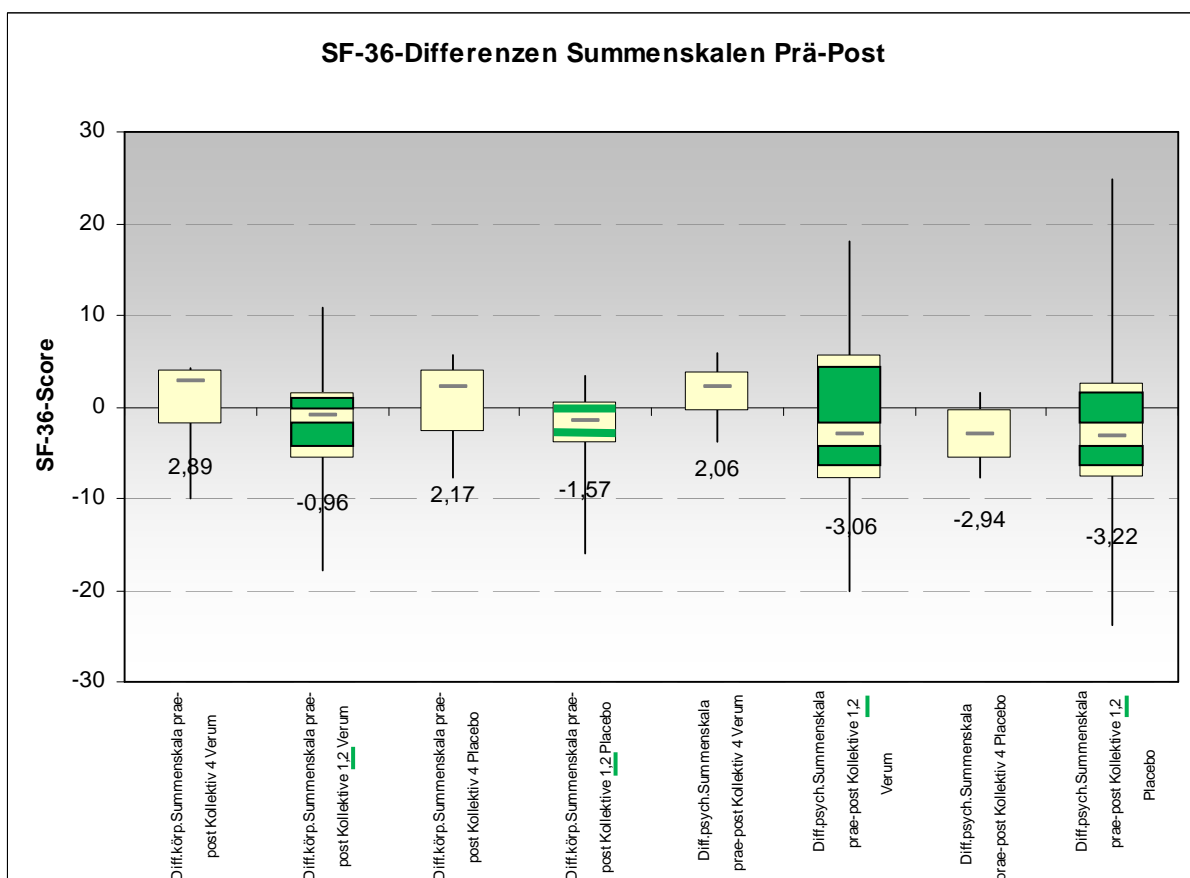
In den Kollektiven 1 und 2 zeigen sich relativ gleich bleibende SF-36-Scores mit 0,85 Punktwerten Differenz in der Verumgruppe und 0,31 Punktwerten Differenz in der Placebogruppe über die vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion.

Abbildung 25 stellt noch einmal graphisch die Punktwertdifferenzen zwischen Prä- und Posterhebung mit Median, Minimum, Maximum sowie 25%-Quartil und 75%-Quartil dar. Differenzen mit positivem Vorzeichen bedeuten in absoluten SF-36-Scores ausgedrückt eine Veränderung im Sinne einer Lebensqualitätsverschlechterung, Differenzen mit einem negativen Vorzeichen somit eine Lebensqualitätsverbesserung. Insgesamt belaufen sich die Differenzen wieder auf relativ geringe Werte. Man kann jedoch erkennen, dass das Kollektiv 4, also die Patienten, die eine nicht erfolgreiche Kardioversion durchlaufen haben und sich demnach in der Posterhebung weiterhin im Vorhofflimmern befinden, in beiden

Medikationsgruppen in allen Summenskalen positive Differenzen aufweisen, mit Ausnahme der Psychischen Summenskala in der Placebogruppe.

Dahingegen sind in den Kollektiven 1 und 2 in allen Summenskalen und beiden Medikationsgruppen nur negative Differenzen verzeichnet. In der Psychischen Summenskala liegen in Verum- und Placebogruppe Minimum, Maximum und 1. und 3. Quartil relativ weit auseinander.

**Abbildung 25:** Differenzen der SF-36-Summenskalen in der Prä- und Post-erhebung in Verum- und Placebogruppe vor und vier Wochen nach erfolgreicher (Kollektive 1, 2) bzw. nicht erfolgreicher (Kollektiv 4) Kardioversion im Vergleich



Die beiden folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der 2-faktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Medikation (Verum versus Placebo) und erfolgreiche/nicht erfolgreiche Kardioversion und dem Faktor Zeit als Kovariable. Die zu bestimmende Zielgröße war jeweils die Differenz des Präwertes minus des Postwertes.

**Tabelle 12:** Fragestellung 3: Ergebnisse der Varianzanalyse für die körperliche Summenskala

Source	p
Medikation	0,56
Erfolgreiche/nicht erfolgreiche Kardioversion	0,31
Kovariable Zeit	0,13
<b>Gesamt</b>	<b>0,3</b>

**Tabelle 13:** Fragestellung 3: Ergebnisse der Varianzanalyse für die psychische Summenskala

Source	p
Medikation	0,78
Erfolgreiche/nicht erfolgreiche Kardioversion	0,67
Kovariable Zeit	0,74
<b>Gesamt</b>	<b>0,94</b>

Nach den errechneten p-Werten kann hier ebenfalls, bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ , mit dieser Art der Auswertung und der Zusammensetzung des Kollektivs nur die Aussage getroffen werden, dass sich keine Unterschiede der Lebensqualitätsveränderung in den vier Wochen, die auf eine erfolgreiche oder eine nicht erfolgreiche Kardioversion folgen, finden lassen. Die berücksichtigten Faktoren der Analyse Medikation (Verum oder Placebo), Erfolg oder Nicht-Erfolg der Kardioversion und die Kovariable Zeit zwischen baseline und Kardioversion haben keinen Einfluss auf eine mögliche Lebensqualitätsänderung in den vier Wochen zwischen Kardioversion und Follow-up.

## 4. Diskussion

Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse der Omega-AF Studie noch einmal kurz genannt werden, um sie dann kritisch zu diskutieren.

### 4.1. Basisdaten der Omega-AF Studie

Im Juli 2006 waren 108 Patienten in die Omega-AF Studie eingeschlossen. Die Daten von 92 Patienten mit n=46 in der Verum-Gruppe und n=46 in der Placebo-Gruppe erhielten Eingang in die statistische Auswertung der Omega-AF-Studie, die Daten von 101 Patienten in die Auswertung der Lebensqualitätserhebung mithilfe des SF-36. Die zwei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich aller Basisdaten nicht signifikant, waren also gut vergleichbar. Dies trifft sowohl auf die Basisdaten des Patientenkollektivs zu als auch auf die Basisdaten zu den Kardioversionen.

Hinsichtlich der Basisdaten ist die Omega-AF Studie vergleichbar mit den Studien, die bislang den Zusammenhang zwischen dem Vorhofflimmern und der Lebensqualität untersucht haben. Hier wurde jedoch im Unterschied zur Omega-AF Studie die Hypothese verfolgt, dass es einen Unterschied in der Lebensqualität in den beiden Therapieregimen Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle gibt.

**Tabelle 14:** Basisdaten der Studien zur Lebensqualität bei Vorhofflimmern

Studie	Omega-AF	RACE	AFFIRM	PIAF
Durchschnittsalter, Jahre	63	68	69	60,5
Anzahl der Patienten	92	522	4060	252
Weiblich/männlich	20/72	191/331	1594/2466	68/184

Die Vergleichbarkeit zu zitierten Voruntersuchungen über den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Omega-3-Fettsäuren wird jedoch limitiert durch deren deutlich unterschiedliche Studienkonzeption und Datenauswertung.

Weitere Studien, die in diesem Kontext zu nennen sind, sind die Cardiovascular Health Study, die Danish Diet, Cancer and Health Study und die Rotterdam Study. Diese drei Studien sind Bevölkerung-basierte, prospektive Kohortenstudien mit großem Stichprobenumfang zwischen 4815 und 47 949 Patienten mit langen Nachbeobachtungszeiten zwischen 5,7 und 12 Jahren. In dieser Zeit wurden die Personen registriert, die an Vorhofflimmern erkrankten, und deren

Ernährungsgewohnheiten dokumentiert. Diese grundlegend methodischen Unterschiede und die verschiedenen Zielgrößen, Inzidenz versus Rezidivhäufigkeit, machen einen direkten Vergleich schwierig. Auch wird hier ein anderes Patientenkollektiv abgebildet als in der Omega-AF Studie. Während man in den zitierten Untersuchungen versuchte, ein Profil der Gesamtbevölkerung darzustellen, wurden die Patienten der Omega-AF Studie durch die Einschlusskriterien bereits vorselektiert.

Das Procedere der Omega-AF Studie war eng orientiert an den aktuellen Empfehlungen und der Studienlage. 100% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Kardioversion im Bereich INR 2,0-3,0, waren also hinreichend antikoaguliert nach den Empfehlungen der AHA/ACC/ESC. Bei der ersten Kardioversion konnten 77% der Patienten erfolgreich kardiovertiert werden, bei Misserfolg wurde eine zweite Kardioversion durchgeführt, insgesamt konnten hierdurch 96,7% der Patienten erfolgreich kardiovertiert werden. Dies entspricht den Erfolgsraten, die in der Literatur mit über 90% angegeben werden (Ricard P, 1997). 31,52% der Patienten der Omega-AF Studie konvertierten bei einem Schock zu max. 200 J in den Sinusrhythmus, 38,04% benötigten zwei Schocks zu max. 360J und 30,43% konvertierten mithilfe von drei Schocks und einer maximalen Energie von 360J in den Sinusrhythmus. Nach Ricard et al. (Ricard P, 1997) konvertieren etwa 75% der Patienten bei max. 200J in den Sinusrhythmus, die aber meist eine Dauer des Vorhofflimmerns von <24 Stunden, keine kardiale Grunderkrankung und keine Vorbehandlung durch Antiarrhythmika aufweisen. Dies traf auf keinen Patienten der Omega-AF Studie zu. Weitere Angaben Ricards et al., dass 96% der Patienten bei max. 360J in den Sinusrhythmus kardiovertieren, decken sich mit den Daten der Omega-AF Studie.

## **4.2. Rezidivhäufigkeit**

10,9% der Patienten der Omega-AF Studie erlitten ein Rezidiv bereits am Tag der Kardioversion analog zu Timmermanns et al., die aussagen, dass die Rezidivhäufigkeit in den ersten Sekunden und Stunden nach Kardioversion 10% beträgt (Timmermanns C, 1998). Van Gelder et al. beschreiben, dass die Rezidivhäufigkeit in den ersten vier bis sechs Wochen nach Kardioversion 30-40% beträgt, um in der Zeit danach deutlich abzunehmen (Van Gelder IC, 1999). In der Omega-AF Studie hatten nach 50 Tagen 57,6% der Patienten ein dokumentiertes Rezidiv, danach nahm auch hier die Wahrscheinlichkeit deutlich ab (weitere 6,52% nach 100 Tagen, weitere 2,17% nach 200 Tagen und weitere 7,6% nach 300 Tagen). Insgesamt hatten 71,74% der Verum-Gruppe in der Follow-up-Periode ein dokumentiertes Rezidiv und 82,61% der Patienten der Placebo-Gruppe. Nach Roy et al. liegt die Rezidivrate ohne

pharmakologische Rezidivprophylaxe etwa bei 70% und reduziert sich unter z.B. Amiodaron-Sotalol- oder Propafenon-Medikation auf etwa 30-60% (Roy D, 2000). Da die Antiarrhythmika der Gruppen IC und III zu den Ausschlusskriterien der Omega-AF Studie gehörten, sind die Rezidivraten vergleichbar mit denen in der Literatur angegebenen Rezidivraten ohne Rezidivprophylaxe. Ein Ziel der Studie war es jedoch, zu untersuchen, ob Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzungsmittel als Ersatz für eine pharmakologische Rezidivprophylaxe einsetzbar sind. Hier hätte sich ein Effekt in der Hinsicht zeigen müssen, dass die Rezidivraten unter Omega-3-Fettsäure-Medikation vergleichbar mit den angegebenen 30-60% der Literatur sind oder zumindest signifikant niedriger sind als in der Placebogruppe.

Im Vergleich der beiden Gruppen, Verum versus Placebo, ergab sich jedoch weder ein signifikanter Unterschied der Rezidivraten der beiden Gruppen, noch ein eindeutiger Trend. Da eine leichte Tendenz in der Verum-Gruppe zu weniger Rezidiven und späteren Rezidivzeitpunkten zu erkennen war, könnte eine multizentrische Studie mit größerem Stichprobenumfang zu neuen Ergebnissen führen. Der geringe Stichprobenumfang ist als Limitation der Studie anzugeben. Aber auch bei einem höheren Stichprobenumfang wäre ein hochsignifikantes Ergebnis unwahrscheinlich. Bislang kann man aus dem Ergebnis der Omega-AF Studie keine Notwendigkeit ableiten, Patienten mit Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion Omega-3-Fettsäuren zu behandeln zur Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns. Ob eine höher dosierte Omega-3-Fettsäure-Medikation ein signifikantes Ergebnis bewirken könnte, bleibt fraglich und ist bisher kein Gegenstand weiterführender Studien.

In den letzten Jahren ist die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren für die kardiovaskuläre Gesundheit immer mehr in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses gerückt. Die AHA empfiehlt heute zwei Fischmahlzeiten pro Woche, bei Koronarer Herzerkrankung 1g/d EPA oder DHA in Form von Fischmahlzeiten oder Nahrungsergänzungsmitteln. PUFA sind antiarrhythmisch in isolierten Kardiomyozyten, in kultivierten neonatalen Rattenkardiomyozyten ließ sich nach Zugabe von EPA/DHA mit geeigneten Agenzien kein Flimmern auslösen. Auch sistierte eine ausgelöste Arrhythmie nach Zugabe von PUFA (Leaf A, 2001). Dieser Effekt basiert auf den antiarrhythmischen Eigenschaften, welche die PUFA auf Natriumkanäle (Inaktivierung) und Calciumkanäle (Inhibition) ausüben. Bei Hunden konnten nach einem induzierten Myokardinfarkt durch PUFA in über 70% der Fälle ventrikuläre Tachykardien/Kammerflimmern verhindert werden (Billman GE, 1999). Die GISSI-Prevenzione Studie mit 11 323 Patienten konnte feststellen, dass eine orale PUFA-

Gabe von 1g/Tag zusätzlich zur Standardtherapie nach Myokardinfarkt das Risiko für den plötzlichen Herztod nach Infarkt um 45% senken kann (Marchioli R, 2002).

Nach diesen Ergebnissen, untersuchte man den Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf supraventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere auf das Vorhofflimmern. Bei perfundierten Kaninchenherzen waren höhere intraatriale Drücke notwendig nach PUFA-Gabe, um Vorhofflimmern auszulösen (Ninio DM, 2005); in Hunden konnte hierdurch bei atrialer Stimulation die effektive Refraktärzeit verkürzt werden (Da Cunha DN, 2007). In Patientenstudien waren die Ergebnisse widersprüchlich. Auf der einen Seite konnten Omega-3-Fettsäuren die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern nach Bypass-OP verringern (Calo L, 2006), es wurden bei Schrittmacher-Patienten weniger atriale Tachyarrhythmien gemessen (Biscione F, 2005) und die Cardiovascular Health Study konstatierte ein um 28% niedrigeres Risiko für Vorhofflimmern bei 4815 Patienten, die 12 Jahre nachbeobachtet wurden (Mozaffarian D, 2004). Die anderen großen epidemiologischen Studien, die Danish Diet, Cancer and Health Study und die Rotterdam Study, konnten jedoch keine geringere Inzidenz des Vorhofflimmerns feststellen bei Patienten, die viel Fisch oder Omega-3-Fettsäuren zu sich nahmen (Frost L, 2005; Brouwer IA, 2006). Obwohl die unterschiedliche Studienkonzeption und Datenauswertung die Vergleichbarkeit zu diesen Studien limitieren, lässt sich durch die Omega-AF Studie, wie durch die Danish Diet, Cancer and Health Study und die Rotterdam Study auch, kein positiver Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf die Inzidenz und die Rezidivwahrscheinlichkeit der Erkrankung Vorhofflimmern feststellen. Ebenso ließ sich aber eine negative Beeinflussung durch Omega-3-Fettsäuren in der Omega-AF-Studie auch nicht feststellen. Da Omega-3-Fettsäuren nach aktueller Studienlage prognoseverbessernd nach Myokardinfarkt sind und in in-vitro-Untersuchungen und im Tierversuch deutlich antiarrhythmische Eigenschaften zu verzeichnen waren, bleiben die Fragen offen, ob durch höhere Dosierung oder eine größere Stichprobe andere Ergebnisse erzielt werden könnten. Darüber hinaus werden Omega-3-Fettsäuren in der aktuellen Forschung antiinflammatorische, antithrombotische, hypolipidämische und vasodilatatorische Eigenschaften zugesprochen. Angesichts dieser Ergebnisse könnten Omega-3-Fettsäuren über die kardiovaskulären Begleiterkrankungen des Vorhofflimmerns langfristig gesehen prognoseverbessernd wirken. Dies bleibt in weiteren Studien zum Zusammenhang zwischen dem Vorhofflimmern und Omega-3-Fettsäuren zu klären.

### **4.3. Lebensqualitätsmessung mithilfe des SF-36**

In den letzten Jahren rückte die Lebensqualitätsmessung neben den klassischen objektiven Kriterien Mortalität, Morbidität und Remissionsdauer in den Vordergrund als Entscheidungsparameter für therapeutisches Vorgehen trotz bestehender Schwierigkeiten und Kritik. Schuldig geblieben ist uns die Lebensqualitätsforschung eine einheitliche Definition der Lebensqualität. Sie bleibt ein Konstrukt, das messbar ist über die Summation von Einzelaspekten. Ihre Erhebung erfolgt immer im Kontext nach Interesse der Versuchsleiter und nach Art und Inhalt der Erhebungsinstrumente. Verallgemeinerungsversuche sind immer schwierig und man muss den Referenzrahmen der erhobenen Daten feststecken. Zudem sollte man sich bemühen um Vergleichsdaten im intraindividuellen Vergleich oder interindividuellen Vergleich. Die Interpretation einzelner, quantitativer LQ-Werte ist schwierig, fragwürdig und schwer inhaltlich zu füllen. Heute gebräuchliche Instrumente sind valide, reliabel und sensitiv. Trotzdem ist der Charakter der Lebensqualitätsmessung immer nur komplementär, kein Ersatz für objektive, „harte“ medizinische Parameter und nur im individuellen Kontext zu bewerten. Dann stellen die Lebensqualitätsmessung und ihr Eingang in therapeutische Entscheidungen bei einer grundsätzlich nicht lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem Vorhofflimmern einen Teil der Humanisierung der Medizin dar.

#### **4.3.1. Messmethode und Änderungssensitivität des SF-36**

Unter Beachtung der fortdauernden Kritik und Limitationen der Lebensqualitätsmessung wurden die Lebensqualitätsdaten der Omega-AF-Studie erhoben und ausgewertet. Die Lebensqualitätsmessung in der Omega-AF Studie weist sowohl ein Meßwiederholungsdesign auf, die Probanden beurteilten ihre Lebensqualität zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie, als auch ein Zwischensubjektdesign, die Lebensqualitätsdaten von Patienten der Verum- und der Placebo-Gruppe wurden verglichen. Der SF-36 umfasst insgesamt 36 Fragen mit einem zwei- bis sechsstufigen Antwortmodus. Die Items werden zu acht Skalen aggregiert, welche in einem weiteren Schritt zu den Summenscores Körperliche Summenskala und Psychische Summenskala verrechnet werden. Zum einen kann man folgende Skalen der körperlichen Gesundheit zuordnen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; Zum anderen kann man die Skalen Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden der psychischen Gesundheit zuordnen. Der SF-36 gehört zu den generic instruments, die auf eine Vielzahl von Erkrankungen und Gesundheitszuständen angewendet werden können, also unspezifisch sind hinsichtlich der Patientengruppe und der Erkrankung

und so einen Überblick verschaffen über Gesundheits- und Befindlichkeitszustände. Vergleiche sind zwischen verschiedenen Patientenpopulationen möglich, einzelne Faktoren der Lebensqualität können jedoch nur eingeschränkt bis gar nicht berücksichtigt werden.

Heute müssen Fragebögen nicht nur die üblichen psychischometrischen Kriterien erfüllen wie Kriteriums- und Konstruktvalidität und Reliabilität, sondern müssen noch, wenn es um die Evaluation von Therapiemaßnahmen geht, um das Konzept der Änderungssensitivität ergänzt werden. Änderungssensitivität bedeutet, dass der Fragebogen in der Lage sein muss, Veränderungen über die Zeit adäquat abzubilden, um die Ergebnisse im zeitlichen Verlauf beschreiben zu können. Hiermit beschäftigte sich in den letzten Jahren eine Forschungsgruppe der Universität Würzburg um Prof. H. Faller. Es wurden an 1145 Patienten von 16 Rehabilitationskliniken den Indikationsgruppen Orthopädie/Rheumatologie und Kardiologie zugeordnet und verschiedene generic instruments, Lebensqualitätsfragebögen, die die selbstbeurteilte gesundheitsbezogene Lebensqualität messen, hinsichtlich ihrer Änderungssensitivität beurteilt, unter anderem der SF-36 (Igl W, 2006). Der Anteil kardiologischer Patienten lag bei 35%. Dies ist insofern relevant, als dass man, will man bei einer medizinischen Intervention die Lebensqualität messen, wissen muss, ob eine fehlende Lebensqualitätsänderung auf mangelnde Änderungssensitivität des Fragebogens oder auf unzureichende Wirksamkeit der Intervention zurückzuführen ist. Als Maß für die Änderungssensitivität wurde Guyatt's Responsiveness Index (GRI) verwendet. Diese Forschungsgruppe konnte feststellen, dass die Körperliche Summenskala wie die Psychische Summenskala mittelgradig bis hochgradig änderungssensitiv sind, auch in dem von uns verwendeten Zeitfenster von vier Wochen. Auch die Skalen Körperliche Rollenfunktion, Vitalität und Emotionale Rollenfunktion liegen in einem Bereich mittlerer Änderungssensitivität. Die übrigen Skalen variieren in einem niedrigeren Bereich. Auch diese Ergebnisse untermauern unsere Entscheidung gegen die Auswertung der einzelnen SF-36-Skalen. Wenn man diese jedoch betrachtet, so sollte man folgenden Sachverhalt berücksichtigen: Für das Konstrukt „Psychische Gesundheit“ weisen die SF-36-Skalen Vitalität und Psychisches Wohlbefinden die höchsten Änderungssensitivitätskennwerte auf, bei dem Konstrukt „Somatische Gesundheit“ übertrifft die Skala Körperlicher Schmerz die anderen Scores und das Konstrukt „Funktionale Gesundheit“ wird am besten über die Skala Körperliche Rollenfunktion wiedergegeben (Igl W, 2006).

### 4.3.2. Deskriptive Auswertung

Beim Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung zeigte sich, dass die Patienten, die mit Vorhofflimmern in die Omega-AF-Studie eingeschlossen wurden, in allen acht Kategorien deutlich niedrigere Punktwerte erreichten als eine Kontrollgruppe der deutschen Bevölkerung, im Mittel erreichten sie 36,13% weniger Punkte. Die Punktwerte sind vergleichbar mit einer chronischen Erkrankung wie der Herzinsuffizienz (Mittelwert: -0,13%) oder einem akuten Ereignis wie einem Myokardinfarkt im letzten Jahr (Mittelwert: 4%). Zu beachten ist hier, dass die Punktwerte bei den Patienten erhoben wurden, bevor sie in einer der beiden Kontrollarme aufgenommen wurden. Auch Kang et al. (Kang Y, 2005) stellten fest, dass Patienten mit Vorhofflimmern ihre Lebensqualität schlechter einschätzen als die gesunde Normalbevölkerung, und zwar unabhängig von der Symptomschwere. Dorian et al. (Dorian P, 2000) berichten von 16 – 30% schlechteren Punktwerten im SF-36 im Vergleich zu Gesunden, vergleichbar mit den SF-36-Punktwerten bei struktureller Herzerkrankung, nach PTCA oder nach Myokardinfarkt. Auch sie erläutern, dass die Lebensqualitätseinschätzung durch den Patienten selbst nicht von der objektiven Schwere der Erkrankung abhängt.

Obwohl in der Omega-AF-Studie das Geschlechterverhältnis mit 73 Männern und 28 Frauen nicht ausgeglichen war, lässt sich wie auch in anderen Studien (Dagres N, 2007; Paquette M, 2000; Reynolds MR, 2006) feststellen, dass Frauen eine meist schlechtere Lebensqualität angeben als Männer angeben. In der Omega-AF-Studie erzielten Frauen im Mittel 23% schlechtere Punktwerte als Männer. Im Vergleich zu einer altersangepassten deutschen Normgruppe von Frauen zwischen 61 und 70 Jahren sind das im Mittel um 36% schlechtere Punktwerte. Die Männer der Omega-AF-Studie erzielten im Mittel 20,25% schlechtere QoL-Scores als ihre altersangepasste Vergleichsgruppe.

In den durchgeführten Studien wurden bislang immer deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen (AFFIRM: 61%, CTAF: 59%, RACE: 63%, PIAF: 73%, STAF: 63%), obwohl durch die höhere Lebenserwartung von Frauen mehr Frauen von der Erkrankung betroffen sind. Es könnte also eine Erklärung für das berichtete Phänomen sein, dass Frauen eine schlechtere Lebensqualität aufweisen, da diese assoziiert ist mit dem höheren Alter, häufigeren und schwereren Symptomen und höherer Komorbidität (Dagres N, 2007; Paquette M, 2000; Reynolds MR, 2006).

Die SF-36-Werte zum Zeitpunkt Baseline sind in Verum- und Placebogruppe vergleichbar, die Patienten der Verumgruppe erzielten dezent höhere Punktwerte in sieben von acht Subskalen, die durchschnittliche Differenz zur Placebogruppe beträgt jedoch nur 4,65

Punktwerte. Die Patienten fühlen sich in ihrer körperlichen Gesundheit mehr eingeschränkt als in ihrer psychischen Gesundheit.

Bei diesen Ergebnissen, die sich auf die gesamte Stichprobe der Omega-AF-Studie beziehen, ist zu berücksichtigen, dass Herzrhythmusstörungen im Allgemeinen für die Betroffenen erhebliche Konsequenzen im seelischen und sozialen Bereich beinhalten. Der Takt des Herzens, das als Grundlage menschlichen Lebens angesehen wird, ist gestört. Die Patienten nehmen Palpitationen und Herzstolpern wahr und empfinden hierdurch meist Angst und Unsicherheit. Die Arrhythmie löst Gefühle wie Bedrohung und Gefahr aus und wird als Ausdruck einer gestörten seelischen Situation und einer bedrohten Gesundheit empfunden. Auch die Verminderung des Herzzeitvolumens, die durch die absolute Arrhythmie bedingt ist, und eine oft auftretende Tachyarrhythmie unter Belastung beeinträchtigt das Befinden der Patienten. Eingeschränkte Belastbarkeit und Leistungsknick wiederum bekräftigen das Unsicherheitsgefühl und die Angst, vor allem bei mangelnder Aufklärung über das Krankheitsgeschehen durch den behandelnden Arzt und mangelnden sozialen Rückhalt. Durch die körperliche Anspannung werden Stresshormone freigesetzt und hiermit die Arrhythmie negativ beeinflusst.

Im sozialen Lebensbereich der Patienten beobachtet man nicht selten eine Erwartungsangst und Vermeidungsverhalten. Sowohl das Arbeitsverhalten als auch das Freizeitverhalten wird negativ beeinflusst, da anstrengende Tätigkeiten mit der Erwartung eines Rezidives oder einer Verschlechterung der Erkrankung belegt werden. Insofern werden diese Tätigkeiten gemieden, es resultieren oft ein Rückzug aus dem sozialen Umfeld oder berufliche Probleme.

Wie bereits erwähnt, ist das Problem vielschichtig und das seelische und körperliche Befinden des Patienten und die daraus resultierenden Probleme hängen auch in großem Maße von Persönlichkeit, familiären- und sozialen Unterstützungsangeboten und von der ärztlichen Betreuung ab. In grundlegenden Zügen sind jedoch die oben aufgeführten „Symptome“ bei fast allen Patienten gegeben. Die logische Konsequenz ist ein erniedrigter Punktwert im SF-36.

Im zeitlichen Verlauf von Einschluss über die Kardioversion zum Follow-up zeigt sich eine Punktwernerhöhung in der Verumgruppe in allen acht Skalen, im Mittel beträgt die Punktwertverbesserung in den SF-36-Skalen 5,75%. Die niedrigste Verbesserung findet sich in der Verumgruppe in der Skala Emotionale Rollenfunktion.

In der Placebogruppe ergibt sich eine mittlere Lebensqualitätszunahme von 16,75% über die Zeit, lediglich in der Skala Emotionale Rollenfunktion findet man weder eine Verbesserung

noch eine Verschlechterung. In beiden Gruppen zeigt sich die Verbesserung gut in der Skala Körperliche Schmerzen, die sich überdurchschnittlich verbessert und nach Igl et al. (Igl W, 2006) die höchste Änderungssensitivität für das Konstrukt „Somatische Gesundheit“ aufweist. Andere Skalen, die die höchste Verbesserung zeigen, sind die Skala Psychisches Wohlbefinden (Verumgruppe) und Körperliche Rollenfunktion (Placebogruppe). In beiden Gruppen verbessert sich die Skala Emotionale Rollenfunktion am wenigsten über die Zeit, in der Placebogruppe verliert sie sogar 0,25 Punktwerte. Vor allem in der Placebogruppe nivellieren die zuvor beobachteten Unterschiede zwischen Körperlichen Skalen und Skalen der Psychischen Gesundheit.

Interessant ist, dass die Skala der Emotionalen Rollenfunktion auch in anderen Studien in den rhythmuskontrollierten Gruppen (STAF, PIAF, RACE) über die Zeit in ihrem Punktwert abfällt oder im Vergleich zu den anderen Skalen im Punktwert zurückbleibt (Carlsson J, 2003; Gronefeld GC, 2003; Hagens VE, 2004). Möglicherweise hängt dies mit der Gefahr des möglichen Therapieversagens in der Strategie der Rhythmuskontrolle zusammen, welche zu einer emotionalen Belastung der Patienten führt.

Da die Placebogruppe sich deutlicher verbessert als die Verumgruppe, ist anzunehmen, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren die vom Patienten angegebene Lebensqualität nicht verbessert, was einleuchtet, denn zunächst muss dieser lediglich zwei Kapseln zusätzlich zu seiner normalen Medikation einnehmen, das wird nicht als positiver Aspekt gesehen. Zudem zeigte sich in der Omega-AF-Studie, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren die Rezidivwahrscheinlichkeit des Vorhofflimmerns nach erfolgreicher Kardioversion nicht signifikant herabsetzen kann, aus diesem Grunde ist auch keine auffällige Lebensqualitätsverbesserung in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu erwarten. Die Lebensqualität nimmt jedoch auch nicht ab durch die Einnahme der Studienmedikation, was sich mit der Angabe unserer Patienten deckt, dass diese im Allgemeinen gut vertragen und angenommen wurde; lediglich zwei von 104 Patienten gaben Nebenwirkungen bei der Befragung an. Da hier noch die ganze Stichprobe betrachtet wird und nicht die einzelnen Kollektive, lassen sich damit noch nicht die Fragen beantworten, ob ein fortbestehender Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion die Lebensqualität nachhaltig mehr verbessert als der Rückfall ins Vorhofflimmern durch ein Rezidiv und die Aufnahme der frequenzkontrollierten Therapie. Ebenso lässt sich noch nicht beantworten, ob die Erfahrung einer durchgemachten nicht erfolgreichen Kardioversion die LQ verschlechtert durch die Befürchtung/Erwartung einer invasiveren Therapie oder durch Hoffnungsverlust auf

Besserung/Heilung. Diese Aufgabe lässt sich erst mit der Aufschlüsselung der Stichprobe in Kollektive angehen.

### **4.3.3. Vergleich mit anderen Studien**

Auch in der Literatur finden sich in diversen Studien LQ-Verbesserungen über den Verlauf der Studie. Diese Studien vergleichen den Therapiearm Rhythmuskontrolle mit dem Therapiearm Frequenzkontrolle, sind also nicht uneingeschränkt vergleichbar mit der Omega-AF-Studie. Jedoch lassen sich Parallelen feststellen.

In der RACE-Studie, verbesserten sich 3 Subskalen des SF-36 in der frequenzkontrollierten Gruppe zum Endpunkt der Studie, in der rhythmuskontrollierten Gruppe wurden keine signifikanten Verbesserungen über den Beobachtungszeitraum gefunden (Hagens VE, 2004).

Eine Substudie der Canadian Trial of Atrial Fibrillation CTAF stellte fest, dass keine folgenden klinischen Variablen Einfluss auf die Lebensqualität hatte: Geschlecht, NYHA-Klasse,  $\beta$ -Blocker-Einnahme, Ejektionsfraktion. Die Lebensqualität verbesserte sich bei jeder der verglichenen Therapieformen, in den ersten drei Monaten erzielten die Patienten mit Sinusrhythmus signifikant höhere Punktwerte, danach nivellierten die Unterschiede (Dorian P, 2002; Dorian P, 2003).

In der PIAF-Studie wurden 125 Patienten zur Frequenzkontrolle mit Diltiazem und 127 Patienten zur Rhythmuskontrolle mit Amiodaron randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Symptomverbesserung (Palpitationen, Dyspnoe und Schwindel), sekundäre Endpunkte die Belastungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest), Sinusrhythuserhalt (bei Rhythmuskontrolle), Veränderung der Herzfrequenz (bei Frequenzkontrolle), Hospitalisation und die Lebensqualität (SF-36). In der PIAF-Studie beschreiben Gronefeld et al, dass die mit dem SF-36 gemessene LQ nach einem Jahr Rhythmus- oder Frequenzkontrolle (n=252) bei 55% der Patienten verbessert ist, sechs von acht Skalen verbessern sich signifikant in der Gruppe mit Frequenzkontrolle, fünf von acht Skalen in der Gruppe mit Rhythmuskontrolle, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gab es nicht. Die Körperliche Summenskala verbesserte sich signifikant in beiden Therapiearmen, die Psychische Summenskala zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Baseline (Gronefeld GC, 2003). Die Belastungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest nahm signifikant in der rhythmuskontrollierten Gruppe zu, jedoch führte dies nicht zu einer entsprechend verbesserten Lebensqualität (Gronefeld GC, 2003). Dies ist wiederum ein Beispiel dafür, dass objektiv verbesserte Parameter noch nicht zu einer subjektiv verbesserten Lebensqualität führen.

Auch AFFIRM (Jenkins LS, 2005), HOT CAFE (Opolski G, 2003) und STAF (Carlsson J, 2003) sind Studien, die über eine LQ-Zunahme über den Nachbeobachtungszeitraum berichten, wobei sich die SF-36-Scores im Vergleich der zwei Therapieregimes Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle nicht signifikant unterscheiden, jedoch in beiden Gruppen über den Zeitraum verbessern. Auch wenn hier die Lebensqualität bei Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle verglichen wird anstatt Sinusrhythmus versus Rezidiv (Omega-AF) haben diese Studien mit der Omega-AF-Studie gemeinsam, dass die von dem Patienten angegebene Lebensqualität nicht von dem Herzrhythmus oder der angewendeten Therapiestrategie abhängt. Sie verbessert sich unabhängig davon über den Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen. Dies legt den Schluß nahe, dass sich eine verbesserte Patientenführung mehr in einer verbesserten Lebensqualität niederschlägt als ein physiologischer Herzrhythmus.

#### **4.3.4. Diskussion der Fragestellung 1**

Die Ergebnisse zur Analyse der Fragestellung 1, also ob die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren einen Einfluss auf die Lebensqualität innerhalb der vier Wochen zwischen Aufnahme in die Studie und (geplanter) Kardioversion haben, zeigen, dass dies nicht der Fall ist. In dieser Zeit ist die einzige Größe, die sich studienbedingt im Leben der Patienten ändert, die Einnahme der Studienmedikation. Ansonsten befinden sie sich in ihrem normalen häuslichen Umfeld und sind angewiesen, mehrere INR-Kontrollen durchführen zu lassen, um den Ziel-INR-Wert für die Kardioversion einzustellen. Alle Patienten befinden sich im Vorhofflimmern. Die p-Werte des Wilcoxon-Rangsummentest und des Median-Tests bewegen sich für die Körperliche Summenskala in einem Rahmen von  $p=0,49$  (Wilcoxon-Rangsummen-Test) bis  $p=0,92$  (Median-Test), die für die Psychischen Summenskalen zwischen  $p=0,11$  (Median-Test) und  $p=0,37$  (Wilcoxon-Rangsummen-Test). Die Erhebungszeitpunkte KV1 und Baseline sind also bei den Scores der Körperlichen Summenskala besser vergleichbar als bei der Psychischen Summenskala. Auch in den acht Subskalen bewegen sich die p-Werte in den Skalen Körperliche Funktionsfähigkeit ( $p=0,59$ ), Körperliche Rollenfunktion ( $p=0,78$ ), Körperliche Schmerzen ( $p=0,89$ ) und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ( $p=0,78$ ) auf einem höheren Niveau als die Skalen der Psychischen Gesundheit: Vitalität ( $p=0,46$ ), Soziale Funktionsfähigkeit ( $p=0,20$ ), Emotionale Rollenfunktion ( $p=0,59$ ) und Psychisches Wohlbefinden ( $p=0,36$ ). In Klammern stehen hier die p-Werte des Median-Tests, da dieser robuster als der Wilcoxon-Rangsummen-Test ist. Das mag zur Ursache haben, dass sich die körperlichen Beschwerden, bedingt durch die

Herzrhythmusstörung, in diesen vier Wochen nur wenig ändern. Sie sind bei der Erhebung kurz vor der Kardioversion noch genauso vorhanden in derselben Intensität wie zum Einschlusszeitpunkt in die Studie. Der psychische Zustand kann sich in dieser Zeit jedoch durchaus ändern. Die geplante Intervention kann bei den Patienten das Gefühl der Unsicherheit und der Angst noch verstärken. Für viele Patienten war dies die erste Kardioversion, sie wussten lediglich aus der Aufklärung zu Beginn der Studie, was auf sie zukommt. Andere wiederum hatten eventuell schon eine oder mehrere Kardioversionen durchlebt, für sie mochte eher die Erwartung eines erneuten Rezidivs belastend gewesen sein. Es gab sicher auch Patienten, die der Kardioversion erwartungsvoll und zuversichtlich entgegenglickten, weil sie sich darin eine schnelle Linderung ihrer Beschwerden durch Wiederherstellung des Sinusrhythmus erhofften. Auch eine indifferente Haltung der geplanten Kardioversion ist je nach Charakter und Vorerkrankungen möglich (welche Interventionen, Therapien anderer Art hat der Patient schon erlebt?). Eine Änderung der Lebensqualität alleine aufgrund der Einnahme von Omega-3-Fettsäuren wäre lediglich denkbar aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen, also im negativen Sinne. Auch dies scheint nicht der Fall zu sein. Die p-Werte sind insgesamt so zu interpretieren, dass die QoL-Werte sich zu den Zeitpunkten Kardioversion 1 und Einschluss in die Studie nicht sehr unterscheiden. Die Differenzen bewegen sich nahe dem Punktwert Null. Diese vier Wochen vor der Kardioversion haben weder einen positiven noch einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.

#### **4.3.5. Diskussion der Fragestellung 2**

Hier wurden SF-36-Werte zu zwei Zeitpunkten verglichen, nämlich vor einer erfolgreichen Kardioversion und vier Wochen danach. Zu diesem Zeitpunkt kann entweder das Rezidiv schon eingetreten sein, oder die Patienten befinden sich weiterhin im Vorhofflimmern. Die Kardioversion war jedoch primär klinisch erfolgreich. Durch die Varianzanalyse ergab sich das Ergebnis, dass weder die Medikation (Verum oder Placebo) noch das Auftreten eines Rezidivs oder die Nummer der Kardioversion, also ob die erste oder die zweite Kardioversion erfolgreich war, eine Rolle spielten bei der Lebensqualitätsveränderung. Diese veränderte sich, wie wir aus der deskriptiven Darstellung wissen, in eine positive Richtung in Skalenwerten gemessen über den Studienzeitraum. Wenn nun die aufgeführten Variablen als Gründe für diese SF-36-Differenzen ausgeschlossen werden können, so bleibt als ursächliche Erklärung für die Tatsache, dass sich die Lebensqualität in die Richtung höherer SF-36-Scores bewegt, nur die bessere und intensivere ärztliche Betreuung im Rahmen der Studie. Sicher

kann diese eine Vielzahl von Ängsten der Patienten und das Gefühl der Unsicherheit aus dem Wege räumen dadurch, dass sie sich „gut aufgehoben“ fühlen, ihre Sorgen mitteilen und besprechen können und Beratungen zu speziellen Problemen einholen können. Dies ist im Rahmen einer Studie weitaus besser möglich als im normalen Klinikalltag. Auch das Zusammentreffen mit Patienten, die ebenfalls an Vorhofflimmern leiden, wurde von den Studienteilnehmern immer begrüßt, so dass Wartezeiten nicht selten mit regem Gedankenaustausch untereinander gefüllt wurden.

Da die Omega-3-Fettsäure-Medikation die Rezidivhäufigkeit in der Verumgruppe nicht signifikant verringert hat, und es lediglich eine Tendenz zu weniger Rezidiven und späteren Rezidivzeitpunkten gab, ist dieses Ergebnis hinsichtlich des Medikationseinflusses zu erwarten. Anscheinend ist diese Tendenz nicht so stark ausgeprägt, dass sich das in einer besseren Lebensqualität der Patienten der Verumgruppe niederschlagen konnte. Wäre dies der Fall gewesen, so hätte man bedenken können, ob eine Indikation zur Omega-3-Fettsäuremedikation nach elektrischer Kardioversion über eine verbesserte Lebensqualitätserwartung gestellt werden könnte, da die Lebensqualität sicher in der heutigen Medizin ein entscheidender Faktor geworden ist und zu Therapieentscheidungen langfristig herangezogen werden sollte. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Interessant ist die Tatsache, dass ein aufgetretenes Rezidiv keinen Einfluß nimmt auf die Lebensqualitätsveränderung nach Kardioversion. Man könnte annehmen, dass ein erhaltener Sinusrhythmus sich positiv auf die Lebensqualität auswirkt durch Minderung der Vorhofflimmersymptome wie Palpitationen oder mangelnde Belastbarkeit. Dies hätte man jedoch in einer Veränderung der Körperlichen Summenskala erkennen müssen. Ein Rezidiv hätte auch über einen anderen Mechanismus zu einer Verschlechterung der Körperlichen Summenskala führen können, nämlich dass körperliche Symptome nun verstärkt wahrgenommen werden, da die Psyche sie als deutlicher bewertet, wo nicht mehr die Aussicht auf baldige Besserung durch eine geplante Kardioversion besteht. Auch ein Verlust an Hoffnung auf Besserung der Erkrankung und der allgemeinen Gesundheit wäre denkbar gewesen. Diese hätten sich jedoch in einer schlechteren Lebensqualität, gemessen vor allem durch die Psychische Summenskala des SF-36, niederschlagen müssen. Auch das Gefühl der Unsicherheit könnte möglicherweise intensiviert werden durch die Erfahrung eines Rezidivs im Sinne von negativen Gedanken des Patienten wie: „Wie geht es mit mir weiter?“, „Wie sieht die weitere Therapiestrategie aus?“, „Gibt es noch eine Chance auf Besserung oder wird die Erkrankung mich noch mehr einschränken?“. Solche negativen Einflüsse sind jedoch in den Ergebnissen nicht sichtbar.

Ein krankheitsspezifisches Instrument (disease-specific instrument) hätte vielleicht hier besser die Veränderungen durch einen wiederhergestellten Sinusrhythmus wiedergeben können. In folgenden Studien könnte die Befragung um einen krankheitsspezifischen Fragebogen ersetzt werden.

#### **4.3.6. Diskussion der Fragestellung 3**

In Fragestellung 3 sollte beantwortet werden, ob sich die Veränderung der Lebensqualität vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion von der Veränderung der Lebensqualität vier Wochen nach einer nicht erfolgreichen Kardioversion unterscheidet. Die Varianzanalyse ergab, dass mit p-Werten von  $p=0,31$  in der Körperlichen Summenskala und  $p=0,67$  in der Psychischen Summenskala für den Faktor erfolgreiche/nicht erfolgreiche Kardioversion und  $p=0,56$  in der Körperlichen Summenskala und  $p=0,78$  in der Psychischen Summenskala für die verabreichte Medikation nicht davon ausgegangen werden kann, dass die LQ-Veränderungen von diesen Variablen abhängen. Auch die Kovariable Zeit spielte keine entscheidende Rolle. Hier wird nun jedoch wieder die Limitation der explorativen Datenanalyse auffällig und die Schwierigkeit der Interpretation solcher Ergebnisse. Dass sich keine Unterschiede in der Lebensqualitätsveränderungen zwischen in den vier Wochen, die auf eine erfolgreiche oder eine nicht erfolgreiche Kardioversion folgen, finden lassen, heißt nicht, dass es keine Unterschiede gibt. Wie man in der deskriptiven Auswertung erkennen kann, zeigt das Kollektiv 4, in dem es eine nicht erfolgreiche Kardioversion gab, Veränderungen in Richtung einer verschlechterten Lebensqualität in der Körperlichen Summenskala (Verum- und Placebogruppe) und in der Psychischen Summenskala nur in der Verumgruppe, was sich in positiven Score-Differenzen ausdrückt. Die Kollektive 1 und 2 zeigen durchweg negative Score-Differenzen in den beiden Summenskalen und in beiden Medikationsgruppen, die auf eine Lebensqualitätsverbesserung schließen lassen. Jedoch sind diese Veränderungen dezent und lassen nicht die Aussage zu, dass die Medikation oder der Kardioversionserfolg hierfür einen Erklärungsansatz böten. Diese Veränderungen könnten auch zufällig bedingt sein. Jedoch ist auffällig, dass die Patienten des Kollektivs 4 fast in allen ausgewerteten Skalen eine Verschlechterung aufweisen. Möglicherweise könnte man bei einer größeren Stichprobe eher die Aussage treffen, ob dies ein Produkt des Zufalls war oder ob dann ein Einfluss einer nicht erfolgreichen Kardioversion sichtbar wird.

#### **4.4. Limitationen**

Die Aussagekraft der mit dem „MOS 36-Item Short-Form-Health Survey“ (SF-36) bei Patienten mit Vorhofflimmern und unter Rezidivprophylaxe mit Omega-3-Fettsäuren nach erfolgreicher externer Kardioversion in der Omega-AF-Studie ist im Sinne einer allgemeingültigen Aussage eingeschränkt.

Zum einen ist dies zurückzuführen auf eine kleine Patientenzahl, 104 Patienten wurden eingeschlossen, die Daten von 101 Patienten konnten für die statistische Auswertung benutzt werden, durch die Kollektivbildung verringerte sich die Stichprobe für die einzelnen Fragestellungen weiter. Darüber hinaus konnten für die Auswertung des SF-36 die Termine Follow-up II und III nicht verwendet werden. Bei größerer Patientenzahl wäre eine differenziertere Auswertung möglich gewesen. Ebenso hätte, wie bereits erwähnt, ein disease specific instrument weitere zusätzliche Erkenntnisse liefern können

Eine weitere Einschränkung ist damit der kurze Beobachtungszeitraum, der für die Auswertung des SF-36 insgesamt nur acht Wochen beträgt. Unterschiede, die später im Beobachtungszeitraum hätten auftreten können, werden also nicht erfasst.

Zudem wurden die SF-36-Daten im Sinne einer explorativen Datenanalyse ausgewertet, sie ist also im weitesten Sinne eine deskriptive Auswertung, die nicht den Anspruch erhebt, aufgestellte Hypothesen zu bestätigen oder zu entkräften.

Das Studiendesign war letztendlich nicht optimal, um den SF-36 zu neuen Therapieentscheidungen heranzuziehen, jedoch war die Studie von Anfang an als Pilotstudie mit einem Teilgebiet zum SF-36 angelegt worden. Weitere Studien, die sich genauer und intensiver oder sogar ausschließlich mit der Lebensqualität bei Vorhofflimmern und nach Rezidiv beschäftigen, könnten weiterführende Ergebnisse erbringen. Auch eine geringere Variabilität zwischen den Patienten wäre von Vorteil, da die Kollektivbildung die Stichprobengröße letztendlich stark reduzierte. Auch eine von vornherein nach NYHA-Klassen sortierte Stichprobe könnte eine Auswertung einfacher machen, da die Lebensqualität auch in großem Maße von Grunderkrankungen wie der Herzinsuffizienz oder KHK abhängt.

In diesem Sinne konnte die Omega-AF-Studie auf dem Gebiet der Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Vorhofflimmern zwar neue Anstöße liefern, erhebt jedoch nicht den Anspruch, durch vorliegende Limitationen bedingt, allgemeingültige Aussagen zu treffen.

In dem Teil der Omega-AF-Studie, der sich mit der Veränderung der Rezidivwahrscheinlichkeit durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren beschäftigte, sind ebenfalls Limitationen zu erwähnen, die eine allgemeingültige Aussage verbieten. Dies ist

auch hier die relativ kleine Stichprobe mit 104 Patienten und 52 Patienten pro Kontrollarm. Als weiteres einschränkendes Merkmal muss auch hier der relativ kurze Beobachtungszeitraum von 12 Monaten angesehen werden. Hier kann sich die Studie jedoch mit anderen Studien durchaus messen: Die PIAF-, CTAF- und STAF-Studie hatten ebenfalls einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten auf, die AFFIRM-Studie hingegen 3,5 Jahre und die RACE-Studie 2 bis 3 Jahre.

Da eine leichte Tendenz in der Verum-Gruppe zu weniger Rezidiven und späteren Rezidivzeitpunkten zu erkennen war, könnte eine multizentrische Studie mit größerem Stichprobenumfang zu neuen Ergebnissen führen. Auch die Frage, ob eine höher dosierte Omega-3-Fettsäure-Medikation ein signifikantes Ergebnis bewirken könnte, bleibt fraglich und ist könnte Gegenstand weiterführender Studien werden.

#### **4.5. Schlußfolgerungen**

In Bezug auf die Bedingungen der Omega-AF-Studie mit ihren Limitationen war kein eindeutiger Hinweis dafür zu erbringen, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren als Rezidivprophylaxe nach einer erfolgreichen externen Kardioversion, sinnvoll ist. Die Patienten der Verumgruppe zeigten keine signifikant verringerte Rezidivwahrscheinlichkeit durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren.

Da Omega-3-Fettsäuren jedoch nach aktueller Studienlage prognoseverbessernd nach Myokardinfarkt sind und in in-vitro-Untersuchungen und im Tierversuch deutlich antiarrhythmische Eigenschaften zu verzeichnen waren, bleiben die Fragen offen, ob durch höhere Dosierung oder eine größere Stichprobe andere Ergebnisse hätten erzielt werden könnten. Darüber hinaus werden Omega-3-Fettsäuren in der aktuellen Forschung antiinflammatorische, antithrombotische, hypolipidämische und vasodilatatorische Eigenschaften zugesprochen. Angesichts dieser Ergebnisse könnten Omega-3-Fettsäuren über die kardiovaskulären Begleiterkrankungen des Vorhofflimmerns langfristig gesehen prognoseverbessernd wirken. Da die Omega-AF-Studie auch keinen negativen Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und die gemessene Lebensqualität hatten, kann auch nicht grundsätzlich von der Einnahme von Omega-3-Fettsäuren beim Vorhofflimmern abgeraten werden.

Die Lebensqualität von Patienten mit Vorhofflimmern ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eingeschränkt. Obwohl der Sinusrhythmus weiterhin den geeigneteren Rhythmus darstellt, zeigen die Ergebnisse der Omega-AF-Studie wie auch Literaturangaben, dass dieser bei einem Großteil der Patienten mit Vorhofflimmern nicht langfristig

aufrechtzuerhalten ist. Die Lebensqualität wurde bei den Patienten der Omega-AF-Studie dezent verbessert, jedoch ist dies nach unseren Ergebnissen weder auf den Erhalt des Sinusrhythmus noch auf Rezidivfreiheit zurückzuführen. Auch eine nicht erfolgreiche Kardioversion oder ein Vorhofflimmerrezidiv verschlechtern die Lebensqualität nicht. Eine verbesserte Lebensqualität ist demnach vor allem auf eine optimierte Therapie und verbesserte Patientenführung innerhalb der Behandlung zurückzuführen.

#### **4.6. Ausblicke für die Lebensqualitätsberücksichtigung in der Therapie**

Aus den Schlussfolgerungen der Arbeit kann man einige Anforderungen an zukünftige Patientenversorgung und –behandlung ableiten. Anscheinend kommt der Patientenführung eine besondere Rolle in der Therapie von chronisch kranken Patienten zu. Eine hohe fachlich-medizinische Kompetenz der Mitglieder des Behandlungsteams, eine gute Atmosphäre und das Erleben von persönlichem Interesse sowie psychosoziale Unterstützung durch personelle Konstanz scheint für Patienten außerordentlich wichtig zu sein.

Die Lebensqualitätsforschung hat zwei zentrale Zielsetzungen: Zum einen soll das „biomedizinische Weltbild der Schulmedizin“ erweitert werden um den psychosozialen Blick, zum anderen sollen dem Arzt als auch dem Patienten Hilfestellungen gewährt werden in wichtigen Therapieentscheidungen. Jedoch konnte die Lebensqualitätsforschung diesen Forderungen bislang noch nicht gerecht werden. Zwar haben Studien, die sich mit der Lebensqualität der Patienten beschäftigen, einen positiven Einfluss und steuern ihren Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung bei. Sicher gibt es auch noch immer nicht zu viel sondern zu wenig Dokumentation und Kenntnisnahme der Lebensqualität, und ihre Erhebung ausserhalb von Forschungsprojekten ist in der Vergangenheit eher die Ausnahme als die Regel gewesen. Lebensqualitätsforschung erzielt Erfolge für Patienten, dadurch dass Therapien und Therapiefolgen transparenter werden. Aber trotzdem ist Lebensqualitätsforschung – so wie sie heute noch betrieben wird – nur mehr eine Form der Qualitätssicherung. Zum Teil ist die Lebensqualitätsforschung wohl selbst dafür verantwortlich, dass sie nicht ein „neues biomedizinisches Weltbild“ geschaffen hat, sondern selbst ein Bestandteil der biomedizinischen Forschung geworden ist.

Das Konstrukt Lebensqualität ist nicht klar abgrenzbar und definierbar, es wird je nach Fragestellung mit unterschiedlichen Inhalten gefüllt. Lebensqualität wird in der Forschung zu einer messbaren Eigenschaft gemacht, die man hat oder nicht. Sie ist aber vielmehr eine Eigenschaft, die sich im interpersonellen Bezug herstellt, man besitzt sie nicht von Natur aus wie blonde Haare oder blaue Augen. Und gerade in einer Krankheit oder Belastungssituation

ist nicht der Patient alleine dafür verantwortlich, dieses Gut zu erwerben oder nicht, sondern er befindet sich in einem Abhängigkeitsverhältnis und ist auf die Empathie seines Gegenübers angewiesen. Diese Forderung beinhaltet viel mehr als die Erhebung der Lebensqualität über Papierfragebögen. Die Aufgaben Verstehen, Mitfühlen, Geborgenheit-Vermitteln und Fürsorge sollten in jede Patientenbehandlung Einzug finden, nicht an Fachpersonal wie Psychologen, Psychotherapeuten oder das Pflegepersonal delegiert werden und ebenso nicht „verwissenschaftlicht“ werden. Deshalb ist es sicher ein Fortschritt, wenn Patientenfragebögen in der Medizin gewürdigt werden, vor allem auch außerhalb wissenschaftlicher Forschung. Jeder Arzt sollte aber in jeder Patientenbehandlung bemüht sein, mit dem Patient „auf Augenhöhe zu kommunizieren“ und sich seiner Probleme und Sorgen im einzelnen anzunehmen. Damit würde vermutlich ein größerer Beitrag zur Humanisierung der Medizin geleistet als die Lebensqualitätsforschung zur Zeit noch zu erbringen nicht in der Lage ist.

## 5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist derzeit die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Aufgrund einer hohen sozioökonomischen Relevanz unterliegen Forschung und Therapie des Vorhofflimmerns derzeit einer großen Dynamik. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit 18 bis 22 C-Atomen sind im Focus der wissenschaftlichen Bemühungen, da sie bei in-vitro-Untersuchungen membranstabilisierende, refraktärzeitverlängernde Wirkung beweisen konnten. Der antiarrhythmische Effekt basiert vor allem auf der Modulation von Natrium- (Inaktivierung) und Kalziumkanälen (Inhibition). Auch in mehreren Patientenstudien konnte eine antiarrhythmogene Potenz nachgewiesen werden. Im SF-36 bewerteten die Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich schlechter als gesunde Personen.

In die Omega-AF-Studie, eine prospektive, placebo-kontrollierte, dreifach-verblindete Pilotstudie konnten von Oktober 2003 bis Juli 2006 108 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern insgesamt, 54 Patienten pro Kontrollarm, rekrutiert werden, bei denen eine elektive Kardioversion geplant war.

Ziel der Studie war es, die Rezidivwahrscheinlichkeit bzw. die Stabilität des Sinusrhythmus bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern nach Kardioversion unter Einnahme von  $\omega$ -3-Fettsäuren zu ermitteln und mit der herkömmlichen Therapiestrategie der Rhythmisierung durch Kardioversion zu vergleichen. In einer Nebenstudie sollte mithilfe des SF-36 die Lebensqualität in Abhängigkeit von der Medikation, des Rhythmus, des Erfolges einer Kardioversion und von der Zeit beurteilt werden.

Nach Einschlussposition wurden die Patienten randomisiert in eine Verumgruppe (301,5 mg  $\alpha$ -Linolensäure 2 mal täglich) und eine Placebogruppe aufgenommen, 4 Wochen vor einer elektiven Kardioversion. Zum Zeitpunkt Null erhielten die Patienten eine monophasische externe transthorakale Kardioversion. Nach der Kardioversion wurden die Probanden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten in 3 Follow-ups nachkontrolliert. Hier wurde die Lebensqualität im SF-36 beurteilt und die rezidivfreie Zeit im Sinusrhythmus gemessen.

Insgesamt konnten 96,74% (kumuliert) der Patienten erfolgreich kardiovertiert werden. Der Mittelwert der rezidivfreien Zeit nach der Kardioversion betrug 136,543 Tage bei der Gruppe I (Verum). Der Mittelwert der Gruppe II (Placebo) lag bei 102,501 Tagen. Im Chi-Quadrat-Test und im Fisher's Exact Test konnte mit  $p=0,0928$  (Signifikanzniveau  $p=0,05$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe festgestellt werden

bezüglich des Rezidivzeitpunktes. Auch ein eindeutiger Trend war mit dieser Stichprobengröße nicht sicher festzustellen.

Man kann aus dem Ergebnis der Omega-AF-Studie keine Notwendigkeit ableiten, Patienten mit Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion Omega-3-Fettsäuren zu behandeln zur Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns.

Eine große Variabilität der nicht normalverteilten QoL-Scores und des Studienablaufes veranlaßte zur Bildung von 6 Kollektiven und 3 speziellen Fragestellungen.

Die SF-36-Scores in Verum-und Placebogruppe sind zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten vergleichbar. In den Skalen der Psychischen Summenskala werden höhere Punktwerte erzielt als in den Skalen der Körperlichen Summenskala. Die gemessene Lebensqualität nimmt in den vier Wochen nach einer erfolgreichen Kardioversion dezent in allen erhobenen Skalen zu in beiden Medikationsgruppen. Im Kollektiv 4 (nicht erfolgreiche Kardioversion) nimmt die QoL in 4 Wochen nach KV ab. Es konnten keine Unterschiede in der Lebensqualitätsveränderung zwischen Baseline und erster Kardioversion gefunden werden in beiden Gruppen, ebenso konnten keine Unterschiede in der Lebensqualitätsveränderung zwischen einer erfolgreichen Kardioversion und der Erhebung vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion festgestellt werden und auch keine Unterschiede der Lebensqualitätsveränderung in den vier Wochen, die auf eine erfolgreiche oder eine nicht erfolgreiche Kardioversion folgen.

Die Lebensqualität wurde also bei den Patienten der Omega-AF-Studie dezent verbessert, jedoch ist dies nach unseren Ergebnissen weder auf den Erhalt des Sinusrhythmus noch auf Rezidivfreiheit zurückzuführen. Auch eine nicht erfolgreiche Kardioversion oder ein Vorhofflimmerrezidiv verschlechtern die Lebensqualität nicht. Eine verbesserte Lebensqualität ist demnach vor allem auf eine optimierte Therapie und verbesserte Patientenführung innerhalb der Behandlung zurückzuführen.

## 6. Summary

**Background:** Atrial fibrillation is one of the arrhythmias most necessary to treat and with approximately 60% the most apparent arrhythmia. In western countries 5-10% of the elderly people suffer from atrial fibrillation. With increased expectation of life there will be much more patients in future times. Since its introduction transthoracic electrical cardioversion has remained the most effective method for terminating atrial fibrillation. The persistence of sinus rhythm after successful cardioversion is named with nearly 35 % after one year. To reduce the rate of relapse to atrial fibrillation after successful cardioversion with oral medication, best with less secondary effects, would be a great benefit for a huge cluster of patients.

PUFA have been shown to be antiarrhythmic in isolated cardiomyocytes. In cultured neonatal rat cardiac myocytes they terminated or even prevented arrhythmias. This effect depends mainly on the modulation of sodium (inactivation) and calcium (inhibition) channels.

To determine whether PUFA have beneficial antiarrhythmic effects in patients for prevention of atrial fibrillation relapse after successful external cardioversion we performed a prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial in patients with detected atrial fibrillation. Furthermore, quality of life is reduced in patients with atrial fibrillation. It is unknown whether QoL depends on medication, heart rhythm, the success of electrical cardioversion or time.

**Methods:** We screened all elective planned electric cardioversions at Justus Liebig University Center Giessen from October 2003 until July 2006. In this period we could include 108 patients who underwent the first examination and had no of the given excluding factors. The patients were randomised in two clusters, at one hand receiving PUFA in oral medication on the other hand receiving placebo. After four weeks all patients underwent a monophasic external cardioversion. After successful cardioversion the patients were followed up with clinical examinations after 4 weeks, 12 weeks and 1 year or at any point with appearance of clinic symptoms. The end point of the study was defined as any atrial fibrillation relapse or the passed 52 weeks follow up examination. At each step of the study protocol all patients received a form to documentate their quality of life (SF-36).

**Results:** At that point we had enclosed 108 patients. The baseline demographics in both clusters were well balanced. There was no significant difference in number of shocks, needed energy or the procedure after an unsuccessful first cardioversion. There was no significant difference (fisher's exact test  $p=0,0928$ ) in the two clusters in refer to the relapse of atrial fibrillation.

The SF-36-Scores of the two groups are comparable to each other at the different study points. In the scale for mental health patients always received higher scores than in physical health-scales. Four weeks after a successful cardioversion quality of life is few improved in both groups. Patients of collective 4 (no successful cardioversion) show QoL-Scores worse than 4 weeks before. Answering question 1 there was no change in QoL between baseline and first cardioversion in both study groups. Referring to question 2 it could be seen that there are also no differences in the change of QoL at the date of cardioversion and four weeks later regarding all factors of the analysis (medication, relapse, number of successful cardioversion, time between follow-up and cardioversion). When concerning with question 3 it became obvious that there are even no differences in the change of QoL between patients who have had a successful cardioversion four weeks before and those who had not (with the factors medication, success of cardioversion, time between cardioversion –follow up).

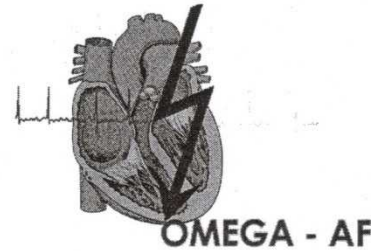
**Conclusion:** We could not show a significant difference between our PUFA and the placebo group referred to the occurrence of relapses. There is no obvious reason to treat patients with atrial fibrillation after successful electric cardioversion with PUFA in order to prevent the relapse of atrial fibrillation.

QoL in patients of the Omega-AF-study was little improved but this is not the effect of sinusrhythm or the missing of a relapse of atrial fibrillation. An improved QoL is probably related to more intensive treatment and better guidance of patients.

## 7. Anhang

Abb. 26: Short-Form Health Survey (SF-36) – Fragebogen

# FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT



In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Datum (Heute): \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ Studienpunkt (wird von uns ausgefüllt): \_\_\_\_\_

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?  
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?  
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?  
Wenn ja, wie stark? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staub saugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
Mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
Einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
Sich beugen, knien, bücken	1	2	3
Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
Sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Haben Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?  
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (Ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?  
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Beschwerden in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

8. Inwieweit haben die Beschwerden Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

Abb. 27: Anamnesebogen

## ANAMNESEBOGEN OMEGA – AF

PATIENTENAUFKLEBER

Oder

NAME:

VORNAME:

GEB. DAT.:



Datum: .....

Untersucher: .....

ID Nr.: .....

**EA:**

**VA:**

AF: dokumentiert nein / seit wann:

KHK: 1 / 2 / 3 Gefäß; ? ; nein;

Myokardinfarkt: nein / wann:

Apoplex: nein / wann:

DM: nein / seit wann:

Fettstoffwechsel: nein / seit wann:

Operationen / Unfälle / KH Aufenthalte:

AP: NYHA I / II / III / IV

LE: nein / wann:

Palpitationen: nein / seit wann:

Hypertonus: nein / seit wann:

Rauchen: nein / \_\_\_\_\_ packyears

**Medikamente** (KEIN Amiodaron, Sotalol, Ic oder III !!!):

ASS, Clopidogrel, Marcumar (auch als Bedarf in letzter Woche?):

**Vegetativ:**

Oedeme: nein / wo:

Urin / Stuhlgang:

Nykturie: nein / \_\_\_\_\_ / Nacht

Schlafen: flach / erhöht / im Sitzen

**Groborientierende Untersuchung:**

Herz:

Lunge:

Pulsstatus:

Grob neurologisch:

Sonstiges:

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Aaronson NK** (1990) Quality of Life Assessment in Cancer Clinical Trials. In Holland JC, Zittoun R (Eds.) *Psychosocial Aspects of Oncology, Berlin/Heidelberg/New York, Springer Verlag*
2. **Abeywardena MY**, Head RJ (2001) Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 52:361-371
3. **Allessie MA**, Bonke FI, Schopman FJ (1977) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The leading circle concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without involvement of an anatomic obstacle. *Circ Res* 41:9-18
4. **Archer SL**, Green D, Chamberlain M et al. (1998) Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with haemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1119-1123
5. **Bang HO**, Dyerberg J, Nielsen AB (1971) Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1:1143-5
6. **Berry EM**, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y, Stein Y (1992) Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 56:394-403
7. **Billman GE**, Kang JX, Leaf A (1999) Prevention of Sudden Cardiac Death by Dietary Pure  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Dogs. *Circulation* 99:2452-2457
8. **Biscione F**, Totteri A, De Vita A, Lo Bianco F, Altamura G (2005) Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J Suppl* 6(1):53-9
9. **Breslow JL** (2006) n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 83(6 Suppl):1477S-1482S
10. **Brouwer IA**, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC (2006) Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 151(4):857-62
11. **Bullinger M** (Ed.) (1997) *Lebensqualitätsforschung. Bedeutung – Anforderung - Akzeptanz, Stuttgart/New York, Schattauer Verlag*
12. **Bullinger M**, Kirchberger I (1995) Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand – Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion. *Medical Outcomes Trust, Boston MA*
13. **Bullinger M**, Siegrist J, Ravens-Sieberer U (Eds.) (2000) *Jahrbuch der Medizinischen Psychologie. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe-Verlag*
14. **Burr ML**, Fehily AM, Gilbert JF et al. (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 2:757-61
15. **Calder PC** (1998) Immunoregulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Braz J Med Biol Res* 31:467-90
16. **Calo L**, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M (2006) N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 47(2):467-8
17. **Capucci A**, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M (1998) Effects of Class III drugs on atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:S109-S120
18. **Carlsson J**, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF-Investigators (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 41:1690-1696
19. **Caughey GE**, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ (1996) The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 63:116-22
20. **Cella D** (1995) Methods and problems in measuring quality of life. *Support Care Cancer* 3:11-22
21. **Coplen SE**, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC (1990) Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 82:1106-1116
22. **DaCunha DN**, Hamlin RL, Billman GE, Carnes CA (2007) n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. *Br J Pharmacol* 150(3):281-5

23. **Dagres N**; Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Levy S, Cobbe S, Kremastinos DT, Breithardt G, Cokkinos DV, Crijns HJ (2007) Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49(5):572-7
24. **De Lorgeril M**, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in the secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343:1454-1459
25. **Dietschy JM** (1998) Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 128 (suppl2): 444S-448S
26. **Dorian P**, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B (2000) The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 36(4): 1303-9
27. **Dorian P**, Mangat I (2003) Quality of life variables in the selection of rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: observations from the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 7(3):276-9
28. **Dorian P**, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D (2002) Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 143(6):984-90
29. **Dyerberg J**, Bang HO (1979) Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 2:433-5
30. **Endres S**, Meydani SN, Ghorbani R, Schindler R, Dinarello CA (1993) Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *J Leukoc. Biol* 54:599-603
31. **Erdogan A**, Romann D, Backenköhler, Munz B, Schäfer C, Tillmanns H, Waldecker B (2003) Internal low Energy Cardioversion versus External Transthoracic Cardioversion with Ibutilide Infusion: a Prospective, Randomized Comparison
32. **Erickson P**, Taeuber RC, Scott J (1995) Operational aspects of quality-of-life assessment. *Pharmaco Economics* 7(1):39-48
33. **Falk RH** (2001) Medical Progress: Atrial Fibrillation. *N Eng J Med* 344:14
34. **Faller H**, Lang H, Schilling S (1998) Coping bei Bronchialkrebs- Der Mehrebenansatz. In Koch U, Weis J (Eds.): Krankheitsbewältigung bei Krebs. *Stuttgart/New York, Schattauer Verlag*, S. 37-48
35. **Fayers P**, Hopwood P, Harvey A et al. (1997) Quality of life assessment in clinical trials – guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical research Council experience. *Eur J Cancer* 33:23-27
36. **Feld R** (1995) Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life? *Support Care Cancer* 3: 23-27
37. **Fenelon G**, Wijns W, Andries E, Brugada P (1996) Tachomyopathy: mechanisms and clinical implication. *PACE* 19:95-106
38. **Frost L**, Vestergaard P (2005) n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation of flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 81:50-4
39. **Gallagher MM**, Camm AJ (1997) Classification of atrial fibrillation. *Pacin Clin Electrophysiol* 20:1603-1605
40. **Gardner CD**, Kraemer HC (1995) Monounsaturated Versus Polyunsaturated Dietary Fat and Serum Lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1917-1927
41. **Go AS**, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001) 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*.285:2370-2375
42. **Goel DP**, Maddaford TG, Pierce GN (2002) Effects of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on cardiac sarcolemmal  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange. *AJP-Heart and Circulatory Physiology* 283(4):H1688
43. **Hagens VE**, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Kingma JH, Van Gelder IC; RACE Study Group (2004) Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 43(2):241-7

44. **Hahn N**, Ströhle A (2004) Omega-3-Fettsäuren. *Chem Unserer Zeit* 38:310-318
45. **Haissaguerre M**, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garigue S, Le Mouroux A, Le Matayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339:659-666
46. **Hayes KC** (2000) Dietary fatty acids, cholesterol, and the lipoprotein profile. *Br J Nutr* 84:397-399
47. **Hiroyasu I**, Shinichi S, Utako U et al. (2002) Linoleic Acid, Other Fatty Acids, and the Risk of Stroke. *Stroke* 33:2086-2093
48. **Hohnloser SH**, Klingenhöben T, Singh BN (1994) Amiodarone-associated proarrhythmic effects: A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 121:529-535
49. **Hohnloser SH**, Kuck KH, Lillenthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 356:1789-1794
50. **Howe PR** (1997) Dietary fats and hypertension: focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci* 827:339-352
51. **Hu FB**, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC (1997) Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337:1491-1499
52. **Igl W**, Faller H, Zwingmann C (2006) Änderungssensitivität von Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Gesundheit – Ergebnisse einer prospektiven vergleichenden Studie. *Rehabilitation* 45:232-242
53. **Igl W**, Faller H, Zwingmann C et al. (2006) Änderungssensitivität von generischen Patientenfragebogen – Ergebnisse einer verbundübergreifenden Reanalyse. *Phys Med Rehab Kuror* 16: 69-81
54. **Israel CW**, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH (2004) Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43:47-52
55. **Jenkins LS**, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco TJr, Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L (2005) Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 149(1):112-20
56. **Johansen O**, Seljeflot I, Hostmark AT et al. (1999) The effect of supplementation with Omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1681-1686
57. **Kairallah F**, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S (2004) Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 94:500-504
58. **Kang Y** (2005) Effects of uncertainty on perceived health status in patients with atrial fibrillation. *Nurs Crit Care* 10(4):184-91
59. **Kang Y** (2006) Relation of atrial arrhythmia-related symptoms to health-related quality of life in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: a community hospital-based cohort. *Heart Lung* 35(3):170-7
60. **Kannel WB**, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1983b) Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 106:389-396
61. **Karch MR**, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndreppa G, Dong J, Laprecht K, Barthel P, Luciani E, Schömig A, Schmitt C (2005) Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation. A randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 111:2875-2880
62. **Kark JD**, Kaufmann NA, Binka F et al. (2003) Adipose tissue n-6 fatty acids and acute myocardial infarction in a population consuming a diet high in polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 77:796-802
63. **Karnofsky DA**, Abelmann WH, Craver LV, Burchenal JH (1948) The Use of Nitrogen Mustards in the Palliative Treatment of Carcinoma. *Cancer, Nov:* 634-656
64. **Keys A** (1970) Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41(suppl.): 1-211
65. **Kirchhof P**, Eckhardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet* 360:1275-1279

66. **Kratz M**, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A, Fobker M, Abuja PM, Assmann G, Wahrburg U (2002) Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Nutr* 56:72-81
67. **Kris-Etherton PM** (1999a) Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 100:1253-1258
68. **Kris-Etherton PM**, Harris WS, Appel LJ (2003) Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:e20-e31
69. **Kris-Etherton PM**, Pearson TA, Wam Y, Hagrove RL, Moriarty K, Fishell V, Etherton TD (1999b) High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 70: 1009-1015
70. **Küchler T**, Schreiber HW (1989) Lebensqualität in der Allgemeinchirurgie – Konzepte und praktische Möglichkeiten der Messung. *HAB* 43:246-250
71. **Kumagai K**, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K (2004) Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol* 43:2281-2289
72. **Leaf A** (2001) The Electrophysiologic Basis for the Antiarrhythmic and Anticonvulsant Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Heart and Brain. *Lipids* 36:S107-S110
73. **Levy S**, Maarek M, Coumel P, Giuze L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A (1999) Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99:3028-3035
74. **Li D**, Fareh S, Leung TK, Nattel S (1999) Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs. Atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100:87-95
75. **Mandapati R**, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J (2000) Stable microentry sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 101:194-199
76. **Marchioli R**, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, DiGregorio D, DiMascio R et al. (2002) Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. *Circulation* 105:1897-1903
77. **Martinez-Marcos FJ**, Carcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C (2000) Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 86:950-953
78. **McCowen K**, Bistrain BR (2005) Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol* 21:207-215
79. **Mensink RP**, Zock PL, Kester ADM, Katan MB (2005) Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 77:1146-1155
80. **Meydani SN**, Lichtenstein AH, Cornwall S, Meydani M, Goldin BR, Rasmussen H, Dinarello CA, Schaefer EJ (1993) Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived N-3 fatty acid enrichment. *J Clin Invest* 92:105-13
81. **Miller GJ** (2005) Dietary fatty acids and the haemostatic system. *Artherosclerosis* 179:213-227
82. **Mittal S**, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ et al (2000) Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of recti-linear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 101:1282-1287
83. **Morris MC**, Sacks F, Rosner B (1993) Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88: 523-533
84. **Mozaffarian D**, Prineas RJ, Stein PK, Siscovick DS (2006) Dietary fish and n-3 fatty acid intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *J Am Coll Cardiol* 48(3):478-84
85. **Mozaffarian D**, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS (2004) Fish Intake and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Circulation* 110:368-373
86. **Mutanen M**, Freese R (2001) Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol* 12:25-29
87. **Neuzner J**, Pitschner HF (Eds.) (2007) Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Aktuelle Diagnostik und Therapie. 2. Auflage, Darmstadt, Steinkopff Verlag
88. **Opolski G**, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M et al for the Investigators of the Polish HOT CAFE Trial (2004) Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation. *CHEST* 126:476-486

89. **Paquette M**, Roy D, Talajic M, Newman D, Couturier A, Yang C, Dorian P (2000) Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Coll Cardiol* 86(7):764-8
90. **Parkash R**, Green MS, Kerr CR, Connolly SJ, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Dorian P, Humphries KH, Canadian Registry of Atrial Fibrillation (2004) the association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 148:649-654
91. **Pfaffendorf M** (1994) Sauerstoffradikale und Arteriosklerose. *Med Monatsschr Pharm* 17:102-113
92. **Porzolt F**, Rist C (1997) Lebensqualitätsforschung in der Onkologie: Instrumente und Anwendung. In Bullinger M (Ed.) *Lebensqualitätsforschung* (S.19-21), Stuttgart, New York, Schattauer Verlag
93. **Pukrop R** (1997) Theoretische Explikation und empirische Validierung des Konstruktes Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung psychopathologischer Subgruppen und facettentheoretischer Methodik. *Dissertation, Universität Bielefeld*
94. **Raitt MH**, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS et al. (2005) Fish Oil Supplementation and Risk of Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation in Patients With Implantable Defibrillators. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 293:2884-2891
95. **Raspe HH** (1990) Zur Theorie und Messung der „Lebensqualität“ in der Medizin. In Schölmerich P, Thews G (Eds.) „Lebensqualität“ als Bewertungskriterium in der Medizin (S.23-40). Stuttgart, New York, G. Fischer Verlag
96. **Reynolds MR**, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P (2006) Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 152(6):1097-103
97. **Ricard P**, Lévy S, Trigano J, Paganelli F, Daoud E, Man C, Strickberger SA, Morady F (1997) Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 79:815-816
98. **Rienstra M**, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Ranchor AV, Veeger NJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators (2005) Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 46(7):1298-306
99. **Rockson SG**, Albers GW (2004) Comparing the Guidelines: Anticoagulation Therapy to Optimize Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43:929-35
100. **Roy D**, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M et al (2000) Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 342:913-920
101. **Sailer M**, Debus ES, Faller H, Thiede A (2000) Lebensqualität als Zielkriterium in klinischen Studien. *ZfW* 16/1:9-12
102. **Sass HM** (1990) Behandlungsqualität oder Lebensqualität? Ethische Implikationen von Lebensqualität als Bewertungskriterium in der Medizin. In Schölmerich P, Thews G (Eds.) „Lebensqualität“ als Bewertungskriterium in der Medizin, Stuttgart/New York, G. Fischer Verlag, S. 225-256
103. **Sellschopp A**, Herschbach P (1998) Lebensqualitätsmessung – ein Paradigmenwechsel in der onkologischen Forschung. In Bundesminister für Gesundheit (Ed.) *Forschungsbericht Lebensqualität, Baden-Baden, Nomos Verlagsgesellschaft, S. 101-104*
104. **Singh SN**, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lopez B, Raisch DW, Ezekowitz MD, SAFE-T Investigators (2006) Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 48(4):721-30
105. **Slevin ML**, Plant H, Lynch D et al. (1987) Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer* 57:109-112
106. **Slevin ML**, Stubbs L, Plant HJ et al. (1990) Attitudes to chemotherapy: Comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ* 300:1458-1460

107. **Sopher SM**, Camm AJ (1996) Atrial fibrillation: maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 77:24A-37A
108. **Sprady DK**, Dietschy JM (1988) Interaction of dietary cholesterol and triglycerides in the regulation of hepatic low density lipoprotein transport in the hamster. *J Clin Invest* 8:300-9
109. **Stewart AL**, Hays RD, Ware JE (1988) The MOS Short-form General Health Survey. Reliability and Validity in a patient population. *Medical Care* 26 (suppl.VII):724-732
110. **Stewart S**, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV (2004) Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 90:286-292
111. **Strickberger SA**, IpJ, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD (2005) Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2:125-131
112. **Thies F**, Garry JMC, Yaqoob P et al. (2003) Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: A randomized controlled trial. *Lancet* 361:477-485
113. **Timmermans C**, Rodriguez LM, Smeets JL, Wellens HJ (1998) Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:122-128
114. **Touboul P**, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH (2003) Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 24:1481-1487
115. **Van den Berg MP**, Hassink RJ, Tuinenburg AE, van Sonderen EFLP, Lefrandt JD, de Kam PJ, van Gelder IC, Smit AJ, Sanderman R, Crijns HJGM (2001) Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *European Heart J* 22:247-253
116. **Van den Berg MP**, Ranchor AV, van Sonderen FL, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ (2005) Paroxysmal atrial fibrillation, quality of life and neuroticism. *Neth J Med* 63(5):170-4
117. **Van Gelder IC**, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1834-1840
118. **Van Gelder IC**, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ (1999) Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 84:147R-151R
119. **Vermes E**, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A (2003) Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 107:2926-2931
120. **Viehues H** (1990) Zur Mentalitätsgeschichte der „Lebensqualität“. In Schölmerich P, Thews G (Eds.) „Lebensqualität“ als Bewertungskriterium der Medizin (S.13-22). *Stuttgart, New York, G. Fischer Verlag*
121. **Villareal RP**, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, McArthur Elayda, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A (2004) Postoperative Atrial Fibrillation and Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 43:742-748
122. **Ware GE** (1998/1999) SF-36 Health-Survey Annotated Bibliography: Second Edition. *Health Assessment Lab, Boston*
123. **Ware JE**, Gandek B (1998) Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 51(11):903-912
124. **Ware JE**, Snow K, Kosinski Mark et al. (1993) Health Survey manual and interpretation guide, *Boston*
125. **Watchell K**, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horestem B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Mieminen MS, Devereux RB (2005) Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 45:712-719
126. **Wolf PA**, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB (1998) Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 158:229-234
127. [www.isodismatura.de/wichtigste\\_fettsauren.htm](http://www.isodismatura.de/wichtigste_fettsauren.htm)
128. **Wyse DG**, Waldo AL, Di Marco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1825-1833

## 9. Danksagung

Ich möchte allen Menschen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, sehr herzlich danken.

Allen vorangestellt möchte ich PD Dr. A. Erdogan danken für das interessante und Patientenorientierte Promotionsthema, für seine stets hilfsbereite und freundliche Unterstützung. Während seiner Tätigkeit als Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen-Marburg, Standort Gießen, hat er mich oft motiviert und stand mir bei Problemen stets helfend zur Seite.

Die Durchführung der vorliegenden Untersuchungen wurde mir durch die Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen ermöglicht, besonders danken möchte ich allen an der Omega-AF Studie beteiligten Ärzten und Krankenschwestern/-Pflegerinnen, ohne deren vorbildliche Mitarbeit die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt allen Studienpatienten, die das Gelingen der Arbeit erst ermöglichten sowie der Bosshammer Pharma GmbH für die freundliche Bereitstellung der Studienmedikation.

Des Weiteren möchte ich mich für die freundliche Unterstützung des Instituts für Medizinische Informatik bedanken.

Ferner möchte ich meinem Kollegen Matthias Bayer danken, der wie ich als Doktorand an der Durchführung der Untersuchungen beteiligt war.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, meiner Schwester Caroline und ihrem Mann Carsten, meiner Schwester Susanne und ihrem Freund Pascal, die Rat gebend bei der Anfertigung von Graphiken und bei der äußeren Gestaltung meiner Arbeit zur Seite standen und mich stets unterstützt und motiviert haben.

Daniela Kollath

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

---

Daniela Kollath