

**Positive Effekte der intravenösen Anwendung von
n-3-poly-ungesättigten Fettsäuren auf die
Unterdrückung von Vorhofflimmern
nach aortokoronarer Bypassoperation**

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

vorgelegt von Michael Vician
aus Brno/ Tschechische Republik

Gießen 2007

Aus dem
Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Kommissarischer Direktor: PD Dr. A. Böning

Gutachter: Priv. Doz. Dr. M. C. Heidt

Gutachter: Prof. Dr. H. Tillmanns

Tag der Disputation: 19.05.2008

für Felicitas, Michael und Ingrid

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	6
2	FRAGESTELLUNG.....	8
2.1	ZIEL DER STUDIE	9
3	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	10
3.1	STATISTISCHE METHODEN.....	10
3.2	ETHIKKOMMISSION	11
3.3	PATIENTEN	11
3.4	MATERIAL	12
3.4.1	<i>Infusionslösungen.....</i>	<i>12</i>
3.4.2	<i>Echokardiographie.....</i>	<i>13</i>
3.5	METHODEN	13
3.5.1	<i>Infusionstherapie und EKG.....</i>	<i>13</i>
3.5.2	<i>Echokardiographie.....</i>	<i>14</i>
3.5.3	<i>Weitere Therapie und Überwachung der Patienten.....</i>	<i>15</i>
4	ERGEBNISSE.....	16
4.1	DESKRIPTIVE STATISTIK DER EINZELNEN GRUPPEN.....	16
4.2	VERGLEICH DER BEHANDLUNGSDAUER DER PATIENTEN MIT SINUSRHYTHMUS VERSUS VORHOFFLIMMERN	20
4.3	ÜBERPRÜFUNG DES THERAPIEERFOLGES VON OMEGA-3-FETTSÄUREN ANHAND DES SEQUENTIELLEN TESTS.....	26
5	DISKUSSION.....	30
5.1	EXPERIMENTELLE STUDIEN ÜBER PUFA.....	30
5.1.1	<i>Antiarrhythmische Effekte der PUFA.....</i>	<i>30</i>
5.1.1.1	<i>Antiarrhythmische Effekte auf das Ventrikelmyokard.....</i>	<i>30</i>
5.1.1.2	<i>Antiarrhythmische Effekte auf das Vorhofmyokard</i>	<i>31</i>
5.1.2	<i>Antiinflammatorische Effekte der PUFA.....</i>	<i>31</i>
5.1.3	<i>Zur Biochemie der Omega-3-Fetsäuren.....</i>	<i>32</i>
5.2	KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE EFFEKTE VON PUFA AUF VORHOFFLIMMERN	33
5.2.1	<i>Differenzierung in positive und negative Studien über PUFA zur Verhinderung von Vorhofflimmern</i>	<i>33</i>
5.2.2	<i>Antiarrhythmische Effekte der PUFA.....</i>	<i>33</i>
5.2.2.1	<i>Antiarrhythmische Effekte auf das Ventrikelmyokard in klinischen Studien.....</i>	<i>33</i>
5.2.2.2	<i>Antiarrhythmische Effekte auf das Vorhofmyokard in klinischen Studien</i>	<i>34</i>
5.2.2.3	<i>Besondere Betrachtung der Effekte der PUFA zur Reduktion schwerer Koronarereignisse</i>	<i>34</i>
5.2.3	<i>Antiinflammatorische Effekte der PUFA in klinischen Studien.....</i>	<i>35</i>
5.2.4	<i>Klinische Studien zur antiatherosklerotischen Wirkung der PUFA.....</i>	<i>36</i>

5.3	KRITISCHE BETRACHTUNG DER STUDIE.....	37
5.3.1	<i>Kritische Betrachtung des Studiendesigns</i>	38
5.3.2	<i>Kritische Betrachtungen des Patientenkollektives</i>	39
5.4	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	40
5.4.1	<i>Diskussion der statistischen Methoden</i>	40
5.4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur</i>	40
5.4.3	<i>Diskussion der Ergebnisse bezüglich der klinischen Relevanz</i>	41
5.5	FAZIT AUS DEN ERGEBNISSEN FÜR DIE KLINISCHE ANWENDUNG DER PUFA.....	41
6	ZUSAMMENFASSUNG	43
7	SUMMARY	46
8	LITERATUR	47
9	LEBENS LAUF.....	50
10	DANKSAGUNG	52
11	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	53
12	AUFKLÄRUNGSBOGEN	54

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Komplikation, die nach aortokoronarer Bypassoperation auftritt. Vorhofflimmern tritt bei etwa 30 % aller Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff als rhythmologische Komplikation auf [1]. Postoperativ auftretendes Vorhofflimmern führt nicht nur zu subjektivem Unbehagen und Angst beim Patienten, sondern ist auch verantwortlich für arterielle Embolien, Einschränkung der Hämodynamik, niedrigen Blutdruck, reduzierte Nierenfunktion und Lungenstauung. Patienten mit postoperativ aufgetretenem Vorhofflimmern bedürfen eines deutlich höheren Aufwandes an Medikamenten und weisen eine höhere Verweildauer im Krankenhaus auf. Neuere Studien konnten zeigen, dass Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern auch eine höhere 30-Tages- und 6-Monats-Mortalität haben.

Viele Komplikationen nach aortokoronarer Bypass-OP treten bei Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern häufiger auf. Zudem können alle therapeutischen Maßnahmen zur Beseitigung des Vorhofflimmerns frustrierend sein, oder mit potentiell bedrohlichen Nebenwirkungen wie z.B. proarrhythmischen Effekten von Antiarrhythmika oder Blutungen aufgrund der Antikoagulation einhergehen.

Nicht vernachlässigt werden darf auch die wirtschaftliche Bedeutung des postoperativ auftretenden Vorhofflimmerns: Im Zeitalter der DRG's und der damit verbundenen pauschalen Vergütung für operative Eingriffe schmälert postoperatives Vorhofflimmern das Einkommen bzw. den Gewinn der behandelnden Einrichtung.

Aus diesen Gründen besteht ein großer Bedarf an Therapiemethoden, die wirksam das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypass-OP verhindern können. Es liegen experimentelle Studien vor, die beweisen, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren an isolierten Kardiomyozyten antiarrhythmische Effekte haben. In neueren klinischen Studien konnte durch die orale Gabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren die Häufigkeit postoperativ auftretenden Vorhofflimmerns effizient reduziert werden [2].

Allerdings stellt sich vor allem in der perioperativen Phase bei einer oralen Gabe von Fettsäuren die Frage der Bioverfügbarkeit dieser Substanzen an der Zellmembran. Diese Überlegung stellte die Grundlage unserer Studie dar: Um das Problem der schwankenden Bioverfügbarkeit zu umgehen, wählten wir den Weg der kontinuierlichen intravenösen Infusion über eine Spritzenpumpe. Damit konnten konstante und vergleichbare Plasmaspiegel garantiert werden.

2 Fragestellung

Häufig ist die Ursache für Vorhofflimmern unklar („lone atrial fibrillation“) oder die entsprechenden Risikofaktoren sind nicht eliminierbar. Zwei Befunde gelten allerdings als gesichert: 1. Auslöser von Vorhofflimmern sind atriale Extrasystolen, die eine kreisende Erregung starten. Als Ursprungsort dieser Extrasystolen wurde bei aufwendigen Mappinguntersuchungen überdurchschnittlich häufig Gewebe in einer oder um eine der vier Pulmonalvenen identifiziert. Diese Zellverbände neigen aus unbekanntem Gründen zu gesteigerter Spontanaktivität. Diese Spontanaktivität kann zu repetitiven, fokal entstehenden atrialen Extrasystolen führen, sofern sie aus den Pulmonalvenen in das Vorhofmyokard herausgeleitet werden. Diese Extrasystolen gelten als potentielle Trigger für die Induktion von Vorhofflimmern. 2. Einmal gestartet, ist das elektrophysiologische Prinzip der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern das „multi wavelet reentry“. Das bedeutet, dass die elektrische atriale Aktivität den Vorhof in multiplen Erregungswellen durchläuft, von denen einige in sich selbst zurücklaufen („reentry“). Die Beteiligung des triggernden Focus an der Aufrechterhaltung der Arrhythmie ist dann nicht mehr notwendig. Therapeutische Ansätze zur Prävention von Vorhofflimmern sind einerseits die Elimination des Triggerfocus und andererseits die pharmakologische Unterbrechung des potentiellen Reentry-Kreises. Hierzu ist prinzipiell eine Membranstabilisierung in der Lage, spontane Entladungen des Triggerfocus zu verhindern. Durch eine Verlängerung der Refraktärzeit der Myocyten können die potentiellen Reentrykreise unterbunden werden.

Beide Prinzipien können durch Klasse-I bzw. Klasse-III-Antiarrhythmika erzielt werden. Ein breiter Einsatz von solchen Antiarrhythmika scheitert jedoch am Nebenwirkungsprofil beider Substanzklassen. Dabei stehen die proarrhythmischen Effekte im Vordergrund, bei Amiodaron sind es zusätzlich die Nebenwirkungen auf Leber, Lunge, Schilddrüse und Augen. Speziell bei den Antiarrhythmika der Klasse I kommt es vor allem bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu einer deutlichen und klinisch relevanten negativen Inotropie. Zudem stellt die „torsade des pointes“ eine besonders gefährliche ventrikuläre Rhythmusstörung dar, die mit einer Inzidenz von 5 % pro Anwendungsjahr auftreten kann.

Ein alternatives Prinzip stellt deshalb die Gabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren dar: Experimentelle in-vitro-Untersuchungen an Myokardzellen weisen darauf hin, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) eine membranstabilisierende Wirkung haben. Sie bewirken am schnellen Natrium-Auswärtskanal eine Verlängerung des inaktiven Status. Damit entsteht eine Verlängerung der Refraktärzeit, ohne dass das Aktionspotential verlängert wird. Zudem modifizieren mehrfach ungesättigte Fettsäuren die intrazelluläre Calcium-Freisetzung. Dies ist vor allem unter Bedingungen der myokardialen Ischämie von Bedeutung. Klinische, randomisierte und prospektive Interventionsstudien bei Postinfarktpatienten zeigten eine Prognoseverbesserung unter PUFA-Zugabe zusätzlich zu einer cholesterinreduzierten Kost [3-5]. Diese Prognoseverbesserung scheint auf einer Reduktion von arrhythmiebedingten Komplikationen zu beruhen. Ein proarrhythmischer Effekt konnte bislang ausgeschlossen werden. Andere klinische Nebenwirkungen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind unbekannt. PUFA als Nahrungsmittelzusatz sind gewöhnlich ein Gemisch aus der α -Linolensäure (C18) und der aus Meeresfischen stammenden Eicosapentaensäure (C20) bzw. Docosahexaensäure (C22). Als intravenös zu verabreichendes Präparat ist die Eicosapentaensäure erhältlich (Omegaven[®], Fa. Fresenius). Diese wurde bislang bei experimentellen Untersuchungen zu Membranpotentialeffekten an Kardiomyocyten eingesetzt.

2.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, den präventiven Effekt intravenös perioperativ verabreichter mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf das Auftreten von Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypassoperation zu beweisen.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Statistische Methoden

Zur Beantwortung der Frage, ob sich durch Gabe von Omega-3-Fettsäuren die Inzidenz von Vorhofflimmern nach ACVB-OP senken lässt, wurde als Testverfahren eine sequentielle Prüfung herangezogen. Hier wird überprüft, ob das Erzeugen zweier unterschiedlicher Maßnahmen, nämlich die Gabe von Omega-3-Fettsäuren oder die Gabe eines Placebo, eine unterschiedliche Alternativwahrscheinlichkeit bewirkt. Hierzu wurde eine Wahrscheinlichkeit bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern von ca. 25-30%, wie in der Literatur beschrieben [2], angenommen. Die zu erwartende Wahrscheinlichkeit einer effektiven Therapie sollte nun in keinem Fall schlechter als 0.5 sein, was ja dann dem Werfen einer Münze entspräche. Die oben angesprochene sequentielle Prüfung prüft nun nach jedem Versuch, ob eine Testentscheidung möglich ist. Die Voraussetzungen hierzu sind zum einen eine Unabhängigkeit der Merkmalsträger sowie eine alternative Beurteilbarkeit des Objektes. Es ist also zu prüfen, ob eine Stichprobe einer binomialverteilten Grundgesamtheit mit der Grundwahrscheinlichkeit $p = p(0)$ oder $p = p(1)$ angehört. Also die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren ist in unserem Fall in jedem zu prüfenden Einzelfall alternativ als gut oder schlecht beurteilt worden. Die Patientenpaare wurden zuvor randomisiert.

Weiterhin wurde im Rahmen der statistischen Analyse in Bezug auf Unterschiede in der Krankenhausverweildauer zwischen den Gruppen „Sinusrhythmus“ und „Vorhofflimmern“ eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Für die zwei untersuchten Gruppen wurde mit Hilfe der Varianzanalyse überprüft, ob Unterschiede in den betrachteten Parametern zu erkennen sind. Das Signifikanzniveau beträgt $p = 0,05$. Die Prüfung auf Gleichheit mehrerer Varianzen als Voraussetzung für die Anwendung der Varianzanalyse zum Vergleich von Mittelwerten erfolgte mit Hilfe des Bartlett-Tests, bei dem nach Ermittlung der empirischen Varianzen für alle Stichproben bei Vorliegen einer kleineren Prüfgröße als das Quantil Gleichheit der Varianzen erwartet werden kann. Mit Hilfe des X^2 -Anpassungstest wurde geprüft, ob die erhaltenen Daten mit bekannter Wahrscheinlichkeitsfunktion $F_0(x)$ - in diesem Fall der Normal-

verteilung - stammen. Da es sich hierbei um kontinuierliche Merkmale handelt, wurde eine Einteilung der Stichprobe in Klassen vorgenommen. Dann wurden die beobachteten absoluten Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen mit den Häufigkeiten, wie man sie gemäß der Eigenschaften der Grundgesamtheit erwarten würde, verglichen. Zur Prüfung auf Übereinstimmung von beobachteter (a_i) und erwarteter (e_i) Häufigkeit wird folgende Teststatistik angewendet:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i}$$

Bei rechts- oder linksgipfligen Häufigkeitsverteilungen, wie sie bei unseren Messungen durchaus vorkommen können und die somit einer LogNormal-Verteilung entsprechen, kann durch die logarithmische Einteilung

$$z_i = A \lg(x_i + B) - C,$$

wobei A, B und C Konstanten, x_i Abszissenwerte und \lg der Logarithmus zur Basis 10 sind, eine derartige Kurve in eine symmetrische Dichtefunktion entsprechend der Normalverteilung überführt werden.

3.2 Ethikkommission

Die vorliegende Studie bedurfte der Genehmigung durch die Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen. Nach entsprechender Antragstellung und Vorstellung des Studienvorhabens wurde die Studie unter dem Aktenzeichen 74/04 zur Durchführung freigegeben. Jeder Patient wurde bei der stationären Aufnahme über den Inhalt und die Ziele der Studie, sowie die möglichen Nebenwirkungen, aber auch die zu erforschenden klinischen Vorteile aufgeklärt. Nach den Maßgaben der Ethikkommission wurde ein Aufklärungsprotokoll erstellt, das jeder Patient persönlich unterzeichnen musste. Separate Auflagen, die zu erfüllen gewesen wären, hatte die Ethikkommission nicht auferlegt.

3.3 Patienten

Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie war die Tatsache, dass sich ein Patient einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation in der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Giessen unterziehen

musste. Das Mindestalter wäre 18 Jahre gewesen. Ausschlusskriterien waren alle Formen des akuten Koronarsyndromes, der Kreislaufinstabilität oder andere Ursachen für eine dringliche Durchführung der Operation. Weitere Ausschlusskriterien waren Blutgerinnungsstörungen im Sinne einer erhöhten Gerinnung, eine entgleiste diabetische Stoffwechsellage, schwere Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz und Überempfindlichkeit gegen Fisch- oder Hühnereiprotein. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit begleitenden höhergradigen Klappenvitien, die einen zusätzlichen Eingriff an mindestens einer Herzklappe erforderlich gemacht hätten. Zudem durften solche Patienten nicht eingeschlossen werden, für die ein Betreuungsverfahren eingerichtet war oder werden musste. Alle Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2005 bis zum Januar 2006 zur stationären Aufnahme kamen und kein Ausschlusskriterium aufwiesen, wurden um die Teilnahme an der Studie gebeten. Nach einem sehr ausführlichen Beratungsgespräch oblag es jedem einzelnen Patienten, sich für oder gegen die Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Die positive Entscheidung wurde mit dem Leisten der Unterschrift bekräftigt.

3.4 Material

3.4.1 Infusionslösungen

Zur Applikation von PUFA wurde Omegaven[®] – Fresenius benutzt. Laut Herstellerdeklaration enthalten 100 ml der Emulsion: Fischölanteile vom Hochseefisch. 10,0 g, enthalten Icosapent (Eicosapentaensäure) 1,25 g-2,82 g, Doconexent (Docosahexaensäure) 1,44-3,09 g, Tetradecansäure (Myristinsäure) 0,1-0,6 g, Palmitinsäure 0,25-1 g, (Z)-Hexadec-9-ensäure (Palmitoleinsäure) 0,3-0,9 g, Stearinsäure 0,05-0,2 g, Ölsäure 0,6-1,3 g, (Z,Z)-Octadeca-9,12-diensäure (Linolsäure) 0,1-0,7 g, (Z,Z,Z)-Octadeca-9,12,15-triensäure (Linolensäure) ≤0,2 g, (all-Z)-Octadeca-6,9,12,15-tetraensäure (Octadecatetraensäure) 0,05-0,4 g, (Z)-Icos-11-ensäure (Icosensäure) 0,05-0,3 g, (all-Z)-Icosa-5,8,11,14-tetraensäure (Arachidonsäure) 0,1-0,4 g, (Z)-Docos-13-ensäure (Docosensäure) ≤0,15 g, (all-Z)-Docosa-7,10,13,16,19-pentaensäure (Docosapentaensäure) 0,15-0,45 g, all-rac- α -Tocopherol (als Antioxidans) 0,015-0,0296 g, Glycerol 2,5 g, (3-sn-

Phosphatidyl)cholin (Eigelb) 1,2 g. Gesamtenergie: 112 kcal/100 ml entspr. 470 kJ/100 ml, pH-Wert: 7,5-8,7, Osmolarität: 273 mosm/l.

Der Wirkstoff wurde den Patienten unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und den Kontraindikationen in einer intravenösen Form in üblicher Dosierung von 0,1 g pro kg KG pro Tag, dies entspricht 1 ml pro kg KG pro Tag, appliziert.

Aufgrund der optischen Ähnlichkeit wurde als Placebo Lipovenös® 20 % Emulsion zur Infusion (Fa. Fresenius) benutzt.

Laut Herstellerangaben enthalten 100 ml: gereinigtes Sojabohnenöl 200 g (Gehalt an essentiellen Fettsäuren: Linolsäure (18:2 ω 6) 87,5-117,2 g, α -Linolensäure (18:3 ω 3) 9,06-22,0 g), Glycerol 25 g, Phospholipide aus Ei 12 g (stand.: 75-81% (3-sn-Phosphatidyl)cholin), Energiegehalt: 8400 kJ/l = 2000 kcal/l, pH-Wert: 6,5-8,7; Osmolarität: 273 mosm/l. Die Dosierung des Placebos betrug ebenfalls 1 ml pro kg KG am Tag.

3.4.2 Echokardiographie

Zur Durchführung der transthorakalen Echokardiographie benutzten wir bei allen Patienten das identische Ultraschallgerät „Sonos IE33®“ und den Sektor-Schallkopf „5.1.®“ der Firma Philips. Dieses Echokardiographie-System beinhaltet die Methodik des harmonic imaging. Dadurch lassen sich die Grenzen zwischen Myokardstrukturen und den blutgefüllten Herzbinnenräumen besser diskriminieren. Dadurch werden die Messwerte aussagekräftiger und präziser, zudem reduziert sich deutlich die Anzahl derjenigen Patienten, die aufgrund technischer Hindernisse nicht evaluierbar sind.

3.5 Methoden

3.5.1 Infusionstherapie und EKG

Mit der intravenösen Therapie begannen wir bei den Patienten nach Anlage eines peripheren venösen Zuganges mittels einer „Vasocan Braunüle®“ der Firma B. Braun/Melsungen (1,3 x 45 mm) am Nachmittag des präoperativen Tages.

Zur Dokumentierung eines Sinusrhythmus wurde ein 12 Kanal EKG geschrieben und eine Echokardiographie durchgeführt.

3.5.2 Echokardiographie

Am Nachmittag des präoperativen Tages erfolgte eine echokardiographische Standarduntersuchung. Zur Optimierung der Bildqualität wurden die Probanden mit 30° angehobenem Oberkörper in Linksseitenlage untersucht. Der linke Arm wurde hinter dem Kopf verschränkt, um eine Verbreiterung der Interkostalräume zu erzielen. Nach Aufsetzen des Schallkopfes im dritten Interkostalraum links parasternal wurde als erstes die lange Achse dargestellt. In Höhe der Aortenklappe wurde der M-Mode Strahl durch das Aortenklappenmittelecho platziert. In dieser Position wurde der maximale enddiastolische Durchmesser des linken Vorhofs ausgemessen. Nach Überprüfung der regionalen Kontraktilität erfolgten die M-Mode-Messungen des linken Ventrikels in Höhe der chordae tendineae. Nach einer Ausmessung der systolischen Dicke (IVSS = interventrikuläres Septum systolisch) und enddiastolischen Dicke (IVSD = interventrikuläres Septum diastolisch), des linksventrikulären systolischen und diastolischen Durchmessers (LVIDS = linksventrikulärer Diameter systolisch, LVDD = linksventrikulärer Diameter diastolisch), erfolgte die Ausmessung der linksventrikulären Hinterwand systolisch (LVPWS = linksventrikuläre posteriore Wand systolisch) und diastolisch (LVPWD = linksventrikuläre posteriore Wand diastolisch). Diese Messungen dienten anschließend zur Berechnung der Verkürzungsfraktion (fractional shortening, FS) und der Ejektionsfraktion (EF) nach Teichholz.

Nach tangentialem Aufsetzen des Schallkopfes im Bereich des Herzspitzenstoßes, etwa im 5. Interkostalraum in der Medioklavikular- bis vorderen Axillarlinie links, konnte der 4-Kammer-Blick in der apikalen Achse dargestellt werden. Dieser diente zur Erfassung des transmitralen diastolischen Einstromprofiles mit dem PW-Doppler im Bereich des höchsten transmitralen Flusses und der Analyse der E- und A-Welle (E/A-Verhältnis).

Alle Bildeinstellungen wurden digital abgespeichert, zudem wurden alle Messwerte mittels hardcopies festgehalten. Von diesen Ausdrucken wurden die Daten zur weiteren Verarbeitung in eine Excel-Datei übertragen.

3.5.3 Weitere Therapie und Überwachung der Patienten

Nach Abschluss der Voruntersuchungen und Start der Infusionstherapie (Verum oder Placebo) durchliefen die Studienpatienten alle weiteren Voruntersuchungen und präoperativen Vorbereitungen wie alle anderen Patienten, die nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Die Infusion lief ab der stationären Aufnahme ohne Unterbrechung weiter, auch während allen Phasen der Operation. Erst am zweiten postoperativen Tag wurde bei allen Studienpatienten die Infusion planmäßig beendet.

Die Patienten wurden durch das Monitoring permanent überwacht, Auftreten von Vorhofflimmern konnte somit sofort erkannt werden. Trat Vorhofflimmern am Monitor auf, wurde für diesen Patienten die Studie beendet. Ansonsten erfolgte zur Dokumentation eines persistierenden Sinusrhythmus die tägliche Anfertigung eines 12-Kanal-Oberflächen-EKG's.

Wie alle anderen Patienten wurden die Studienpatienten hämodynamisch mittels Swan-Ganz-Katheter überwacht. Zentrale Parameter waren der wedge-Druck, der cardiac index, der systemische vaskuläre Widerstand und der pulmonalarterielle Widerstand.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der einzelnen Gruppen

Bei den untersuchten Patienten wurde neben der Erfassung des Gewichts, des Alters, der linksventrikulären Funktion und der Vorhofgröße zu Untersuchungsbeginn nach jeder Operation sowohl die „Cardiopulmonale Bypass“-Zeit als auch die „Cross-Clamp“-Zeit in Minuten bestimmt. Ein weiteres Augenmerk wurde auf die Verweildauer auf der Intensivstation sowie auf die komplette Hospitalisierungszeit gelegt. Insgesamt wurden in der Gruppe der Patienten mit Ausbildung von Vorhofflimmern postoperativ 24 Männer und Frauen im Alter von 58 bis 88 Jahren mit einem mittleren Alter von 75 Jahren untersucht. In der Gruppe der Patienten, die postoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen, befanden sich 77 Frauen und Männer im Alter von 43 bis 88 Jahren mit einem mittleren Alter von 71 Jahren.

Eine Übersicht über diese Gruppen liefern die nachfolgenden Schaubilder, wobei grün jeweils die Patienten mit konstantem Sinusrhythmus und orange die Patienten mit postoperativem Auftreten von Vorhofflimmern gekennzeichnet sind.

Abbildung 1: Alter der Patienten

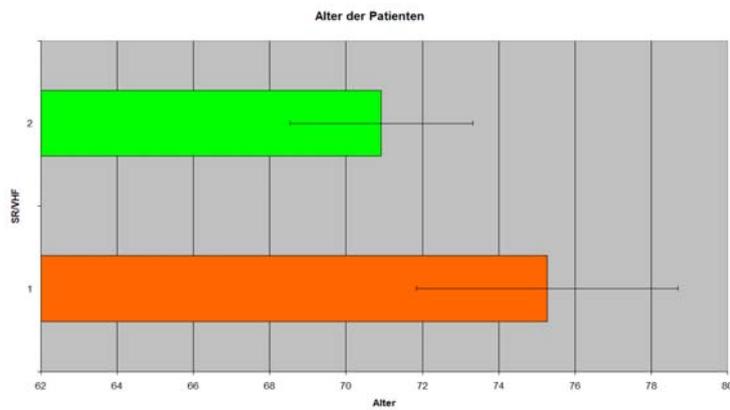
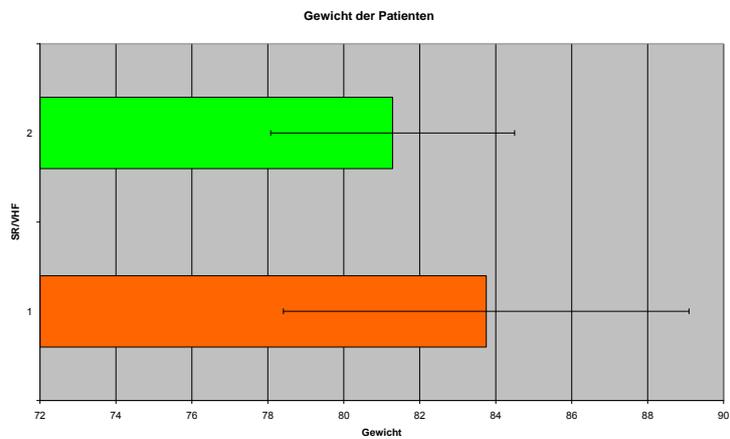


Abbildung 2: Gewicht der Patienten



Sowohl bezüglich des Alters, als auch bezüglich des Gewichtes finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern (orange) und der mit Sinusthrymus (grün).

Eine Gegenüberstellung der Parameter „linksatrialer Durchmesser“ sowie „linksventrikuläre Pumpfunktion“ in beiden Gruppen zeigte, wie nachfolgende Grafik verdeutlicht, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 3: Darstellung der Durchmesser des linken Atriums und der Ejektionsfraktion in der Echokardiographie

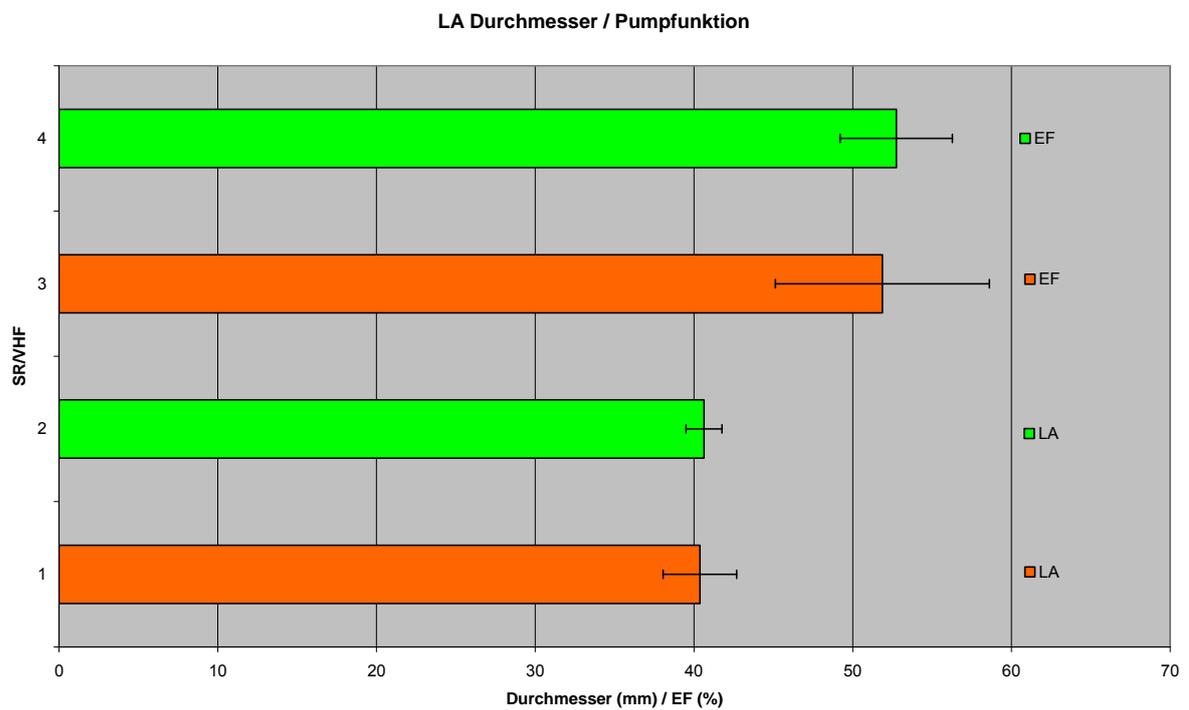
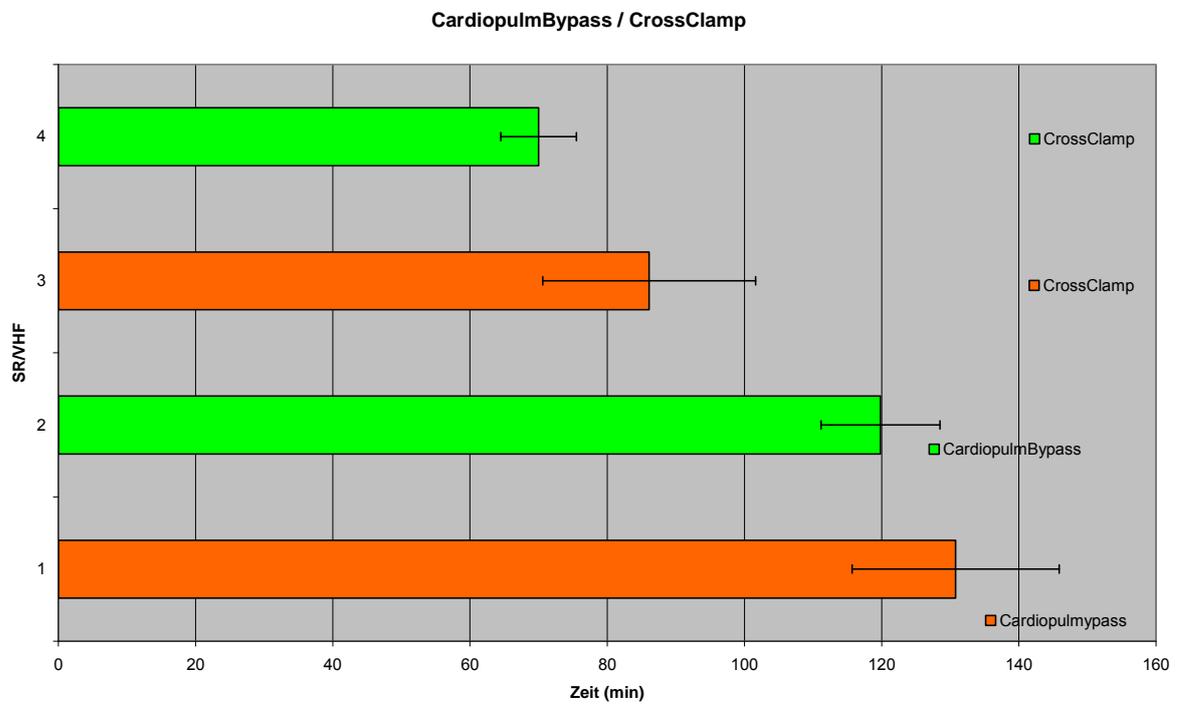


Abbildung 4: Vergleich der Zeiten für gesamten cardiopulmonalen Bypass und totalen cardiopulmonalem Bypass („coss clamp“)

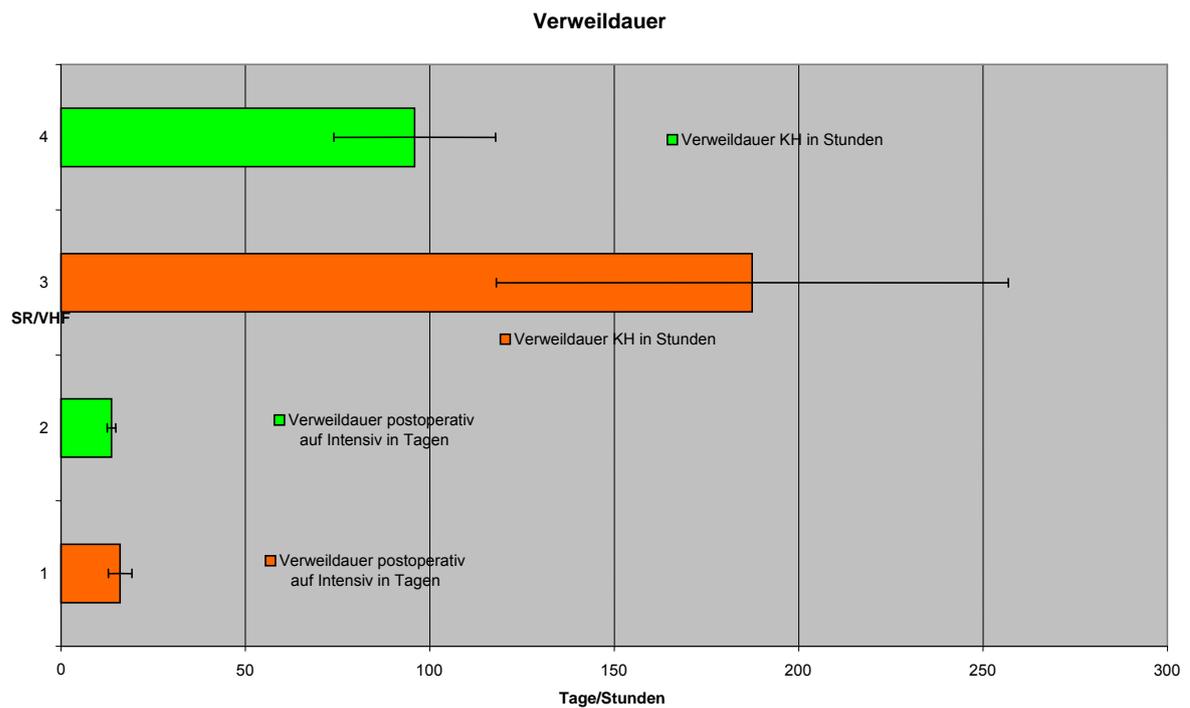


Bezüglich der Cross-Clamp-Zeit und der Kardiopulmonalen Bypass-Zeit zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit postoperativer Ausbildung von Vorhofflimmern die Tendenz zu einer längeren OP-Dauer.

4.2 Vergleich der Behandlungsdauer der Patienten mit Sinusrhythmus versus Vorhofflimmern

Bei Betrachtung der Verweildauer der Patienten, die stabil im Sinusrhythmus verweilten, mit denen, die postoperativ Vorhofflimmern entwickelten, stellte sich eine weitaus längere Verweildauer im Krankenhaus bei den Patienten heraus, die in Vorhofflimmern konvertierten. Dies kann durch eine Varianzanalyse gezeigt werden.

Abbildung 5: Darstellung der Gesamtverweildauer im Krankenhaus und der Verweildauer auf der Intensivstation



Aufgrund der unten aufgeführten linksgipfligen Verteilungsform des Histogramms der Krankenhausverweildauer wurde eine logarithmische Einteilung der x-Achse vorgenommen, um die Kurve in eine symmetrische Dichtefunktion entsprechend der Normalverteilung zu überführen. Die Entscheidungen, welche danach mit Hilfe der aufgeführten Testverfahren getroffen werden, gelten dann auch für die ursprünglichen Ausgangshypothesen. Der allgemeine Fall der bei linksgipfligen Verteilungsdichtefunktionen verwendeten Transformation der Form: $z_i = A \lg(x_i + B) - C$, wobei x_i die Messwerte, z_i die transformierten Werte und A, B und C als Konstanten entsprechend der gewünschten transformierten Form frei wählbar sind, wurde für die nachfolgenden Betrachtungen der Analyse der Verweildauer in den untersuchten Gruppen folgendermaßen transformiert: A: = 1; B: = 1; C: = 0. Die nun erhaltenen Werte der Stichprobe vom Umfang n wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. In der weiter unten aufgeführten Tabelle wurden hierzu die klassierten Daten bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ getestet. Die standardisierten Klassengrenzen tk ergaben sich aus den ursprünglichen Klassengrenzen K mit Hilfe der Anwendung der standardisierten Normalverteilung $N(\bar{x}, s^2)$, d.h.

$$tk = \frac{a_i - \bar{x}}{s},$$

wobei \bar{x} den Mittelwert und s die Standardabweichung beschreibt. Die Flächen F und die Wahrscheinlichkeiten p_i lassen sich dann anhand der Werte der Standardnormalverteilung errechnen. Zur Prüfung auf Übereinstimmung von beobachteter a_i und erwarteter e_i Häufigkeit wird folgende Teststatistik angewendet:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i},$$

wobei die Nullhypothese die Übereinstimmung mit der Normalverteilung beschreibt und angenommen werden kann, falls

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} < X_{2;0,95}^2,$$

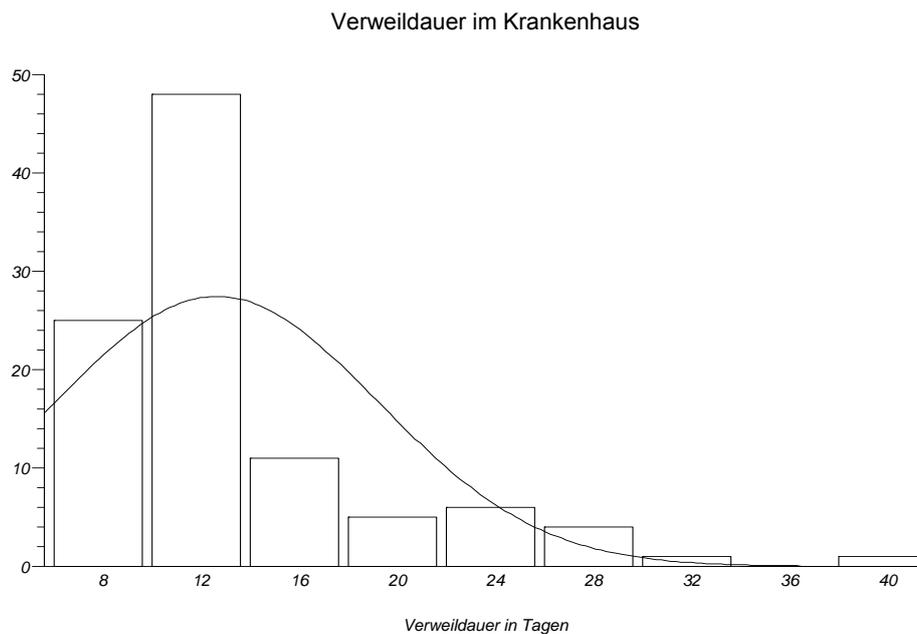
wobei die Anzahl der Freiheitsgrade 2 ist, da für die Normalverteilung 2 Parameter geschätzt werden müssen. Die Berechnungen unten aufgeführter Tabelle ergaben für den Fall der Verweildauer der Patienten:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(a_i - e_i)^2}{e_i} = 9,8 < X_{2;0,99}^2 = 16,3$$

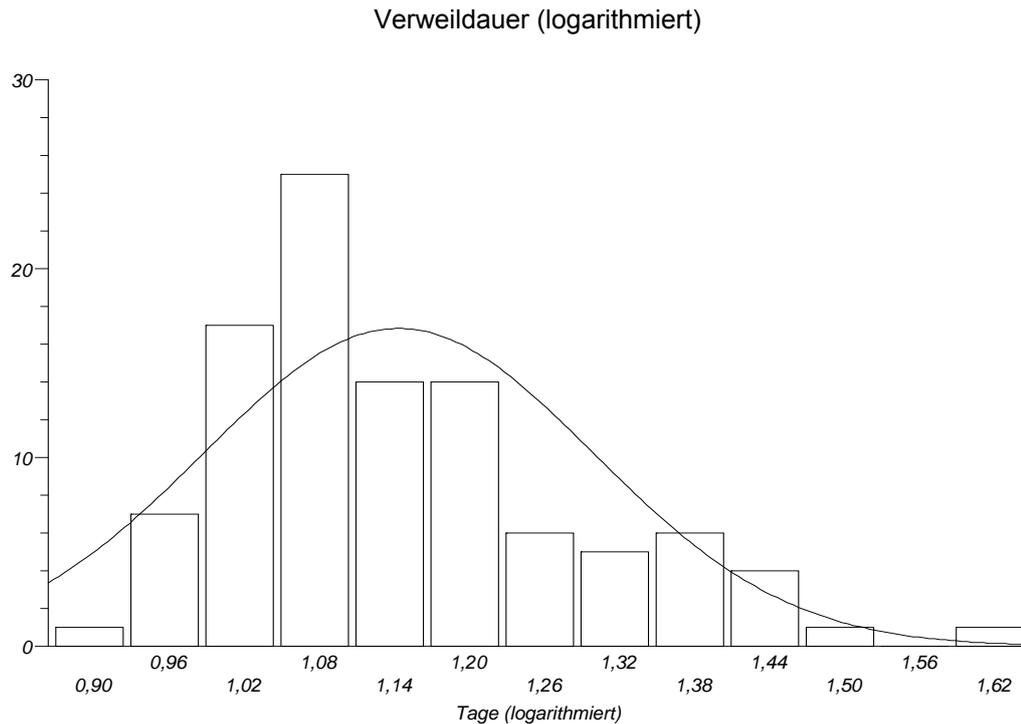
Tabelle 1: Zur Überprüfung auf Normalverteilung der Patienten:

Minimum	0,90	K	0,9031	1,0214	1,1397	1,2579	1,3762	1,4945	1,6128	
Maximum	1,61	tK	1,7801	-0,9539	-0,1276	0,6986	1,5249	2,3511	3,1774	
Spannweite	0,71	F	0,0375	0,1711	0,4522	0,7580	0,9357	0,9906	0,9999	
Klassenzahl	6,00	p,i		0,1336	0,2811	0,3058	0,1777	0,0549	0,0093	
Klassenbreite	0,12	e,i		13,4936	28,3911	30,8858	17,9477	5,5449	0,9393	
Mittelwert	1,16	a,i		14,0000	36,0000	28,0000	11,0000	10,0000	2,0000	
Standardabw.	0,14	Quadrat		0,0190	2,0392	0,2696	2,6895	3,5795	1,1978	
Anzahl n	101,00	Summe	9,7946			ChiQuadrat:	16,3; df:3;p=0,999			

Die folgende Grafik verdeutlicht noch einmal anschaulich die ursprüngliche Verteilungsform:



Der allgemeine Fall der bei linksgipfligen Verteilungsdichtefunktionen verwendeten Transformation der Form: $z_i = A \lg(x_i + B) - C$, wobei x_i die Messwerte, z_i die transformierten Werte und A , B und C als Konstanten entsprechend der gewünschten transformierten Form frei wählbar sind, wurde für die nachfolgenden Betrachtungen der Analyse der Verweildauer in den untersuchten Gruppen folgendermaßen transformiert: $A = 1$; $B = 1$; $C = 0$. Das Ergebnis zeigt die nachfolgende Grafik:



Im folgenden wurde eine Varianzanalyse mit Einfachklassifikation durchgeführt. Als Voraussetzung wurde die Normalverteilung aller zugrundeliegenden Grundgesamtheiten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test nachgewiesen. Die Forderung nach Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Bartlett-Test überprüft. Hier ergab die Analyse mit dem Programm StatsDirect® (Statistical Software Version 1.9.8; 01.09.2001): Bartlett's chi-square = 2,943376 df = 1 P = 0,0862 F (variance ratio) = 2,179105 P = 0,1431. Da die Prüfgröße in diesem Fall kleiner als das Quantil ist, kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, und es muss somit eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden.

Varianz innerhalb der Stichproben		0,054406917	
Hypothesen		Gruppe A	
		Gruppe B	
		c1=1/m	
		1	
		c2=-1/(k-m)	
		-1	
Berechnung von L		-0,010583698	0,010583698
Berechnung von S_L		0,054530159	
Berechnung von S		-0,194088886	
Freiheitsgrade		f1=k-1	1
		f2=n-k	99
Tabellenwert			
alpha =5%		4	
alpha =1%		7,08	
Quantil			
alpha =5%		2	
alpha =1%		2,660826939	
Ergebnis:			
		signifikant unterschiedlich	
Mittelwert	1,146	1,157	Gesamt: 131,1469829
Stichprobenumfang	77	24	112,555042
Gesamtumfang	101		12668,63749
		GESAMT	
		131,1469829	
Summe der Quadrate	102,4825803	28,66440259	112,555
Summe	88,261	24,294	12668,63749
Summe ²	7790,087695	590,1774749	0,32864385
Varianz zw. den Stichproben		6,04047919	
Prüfgröße Varianzanalyse			

Da, wie in oben aufgeführter Tabelle zu erkennen ist, die Prüfgröße größer als das Quantil ist, muss die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ verworfen werden. Es unterscheiden sich also beide Erwartungswerte signifikant voneinander.

Das bedeutet, dass sich die beiden Gruppen bezüglich der Verweildauer signifikant voneinander unterscheiden: Die Patienten ohne Vorhofflimmern weisen eine signifikant kürzere Verweildauer in der Klinik auf, als diejenigen, die perioperativ Vorhofflimmern entwickeln.

Da aber gleichzeitig, wie im folgenden noch gezeigt wird, nachgewiesen werden konnte, dass diejenigen Patienten, die PUFA als perioperative Therapie erhielten, signifikant weniger häufig Vorhofflimmern entwickelten, kann folgender Schluss gezogen werden:

Durch die perioperative Gabe von PUFA kann die Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativem Vorhofflimmern signifikant reduziert werden. Somit kann durch die perioperative Gabe von PUFA auch die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes signifikant reduziert werden.

4.3 Überprüfung des Therapieerfolges von Omega-3-Fettsäuren anhand des sequentiellen Tests

Ausgehend von der Überlegung, dass eine Standardmethode (Methode 1) und ein neues Verfahren (Methode 2) in jedem Einzelfall alternativ beurteilbar sind im Sinne von Erfolg und Misserfolg, soll die neue Methode dann akzeptiert werden, wenn sie in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle ($p_2 \times 100\%$) zum Erfolg führt. Die bekannte Erfolgsrate der Standardmethode sei dann $p_1 \times 100\%$. Es soll im folgenden mittels eines zweiseitigen Tests der Differenz der Grundwahrscheinlichkeiten überprüft werden, ob zwei Stichproben der gleichen Grundgesamtheit angehören. Die Voraussetzungen zur Anwendbarkeit sind hier zum einen die Unabhängigkeit der Merkmalsträger und die Möglichkeit der alternativen Beurteilbarkeit, die in unserem Fall gegeben sind. Als vorbereitende Maßnahme ist die kritische Wahrscheinlichkeit p^{BW} dafür zu berechnen, dass Methode 1 einen Misserfolg und Methode 2 einen Erfolg erbringen, da man nur diskordante Paare (Erfolg/ Misserfolg) und (Misserfolg/ Erfolg) als Informationsträger über die Wirksamkeit der beiden Versuche zu betrachten braucht.:

$$p^{BW} = \frac{(1 - p_1) \cdot p_2}{(1 - p_1) \cdot p_2 + (1 - p_2) \cdot p_1}$$

Die kritische Wahrscheinlichkeit p^{KW} für diskordante Paare ergibt sich zu:

$$p^{KW} = 1 - p^{PW}$$

Folgende Hypothesen werden nun aufgestellt:

$H_0 = p = 0,5$ und somit besteht Gleichheit der Methoden,

$H_1 = p = p^{PW} > 0,5$ und somit ist Methode 2 überlegen,

$H_2 = p = p^{PW} < 0,5$ und somit ist Methode 1 überlegen

Im folgenden sind die Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art α und die Irrtumswahrscheinlichkeit 2. Art β vorher festzulegen. Der durchschnittliche Stichprobenumfang der diskordanten Paare ergibt sich zu:

$$k = 0,5 \cdot \left(\frac{a_1 \cdot a_2}{1 - b^2} + \frac{a_2 - \beta \cdot (a_1 + a_2)}{2p^{PW} - b - 1} \right),$$

wobei a_1 , a_2 und b für die Koeffizienten der Annahme- und Ablehnungsgeraden (Erklärung siehe weiter unten) stehen und sich wie folgt berechnen lassen:

$$a_1 = \frac{2 \log\left(\frac{1 - \beta}{\alpha}\right)}{\log\left(\frac{p^{PW}}{1 - p^{PW}}\right)}, \quad a_2 = \frac{2 \log\left(\frac{1 - \alpha}{\beta}\right)}{\log\left(\frac{p^{PW}}{1 - p^{PW}}\right)} \quad \text{sowie} \quad b = \frac{\log\left(\frac{1}{4p^{PW} \cdot (1 - p^{PW})}\right)}{\log\left(\frac{p^{PW}}{1 - p^{PW}}\right)}$$

Für die in unserem Fall anzunehmenden Wahrscheinlichkeiten errechnet sich der durchschnittliche Stichprobenumfang zu $k = 70-75$ Paaren, welche in den vorliegenden Untersuchungen aufgrund der Studiendauer nicht erfüllt werden konnten.

Aus diesem Grund wurden die diskordanten Paare randomisiert, und es wurde geprüft, ob die Stichprobe einer binomialverteilten Grundgesamtheit mit vordefinierter Wahrscheinlichkeit angehört. Zu diesem Zweck wurde ein sequentieller Test der Grundwahrscheinlichkeit einer Binomialverteilung herangezogen. Zur Beantwortung der Frage, ob sich durch Gabe von Omega-3-Fettsäuren die Inzidenz von Vorhofflimmern nach ACVB-OP senken lässt, wurde als Testverfahren eine sequentielle Prüfung herangezogen. Hier wird überprüft, ob das Erzeugen zweier unterschiedlicher Maßnahmen, nämlich die Gabe von Omega-3-Fettsäuren oder die Gabe eines Placebo, eine unterschiedliche Alternativwahrscheinlichkeit bewirkt. Hierzu wurde eine Wahrscheinlichkeit bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern von ca. 25-30%, wie in der Literatur beschrieben [2], angenommen. Die zu erwartende Wahrscheinlichkeit einer effektiven Therapie sollte nun in keinem Fall schlechter als 0.5 sein, was ja dann dem Werfen einer Münze entspräche. Die oben angesprochene sequentielle Prüfung prüft nun nach jedem Versuch, ob eine Testentscheidung möglich ist. Die Voraussetzungen hierzu sind zum einen eine Unabhängigkeit der Merkmalsträger sowie eine alternative Beurteilbarkeit des Objektes. Es ist also zu prüfen, ob eine Stichprobe einer binomialverteilten Grundgesamtheit mit der Grundwahrscheinlichkeit $p = p(0)$ oder $p = p(1)$ angehört. Also die Therapie mit

Omega-3-Fettsäuren ist in unserem Fall in jedem zu prüfenden Einzelfall alternativ als gut oder schlecht beurteilt worden. Der maximal durchschnittliche Stichprobenumfang n für die Anwendbarkeit dieses Verfahrens wurde gemäß der Gleichung:

$$\left[\lg\left(\frac{p(1)}{p(0)}\right) \cdot \lg\left(\frac{1-p(0)}{1-p(1)}\right) \right] \cdot n = \lg\left(\frac{1-\beta}{\alpha}\right) \cdot -\lg\left(\frac{\beta}{1-\alpha}\right)$$

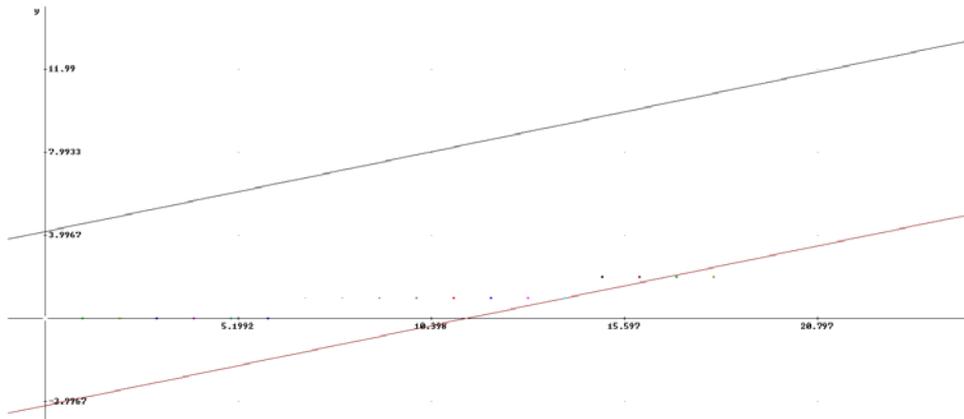
in den vorliegenden Untersuchungen erfüllt. Hierbei bezeichnet n den Stichprobenumfang, α und β jeweils den Fehler 1. bzw. 2. Art und $p(0)$, $p(1)$ die zuvor beschriebenen Wahrscheinlichkeiten. Die Therapie sollte akzeptiert werden, wenn sie in nicht mehr als $p(0) \times 100\%$ der Fälle einen Misserfolg erbringt. Sie wird definitiv abgelehnt, wenn sie in $p(1) \times 100\%$ oder mehr der Fälle erfolglos ist. Für eine bessere graphische Verdeutlichung wurden mit dem Programm Derive[®] eine Ablehnungsgerade $k_{ab} = b \cdot x + a_1$ sowie eine Annahmegerade $k_{an} = b \cdot x + a_2$ programmiert. Hierbei berechnen sich die Koeffizienten b , a_1 , a_2 wie folgt:

$$b = \frac{\lg\left(\frac{1-p(0)}{1-p(1)}\right)}{\lg\left(\frac{1-p(0)}{1-p(1)}\right) \cdot \lg\left(\frac{p(1)}{p(0)}\right)},$$

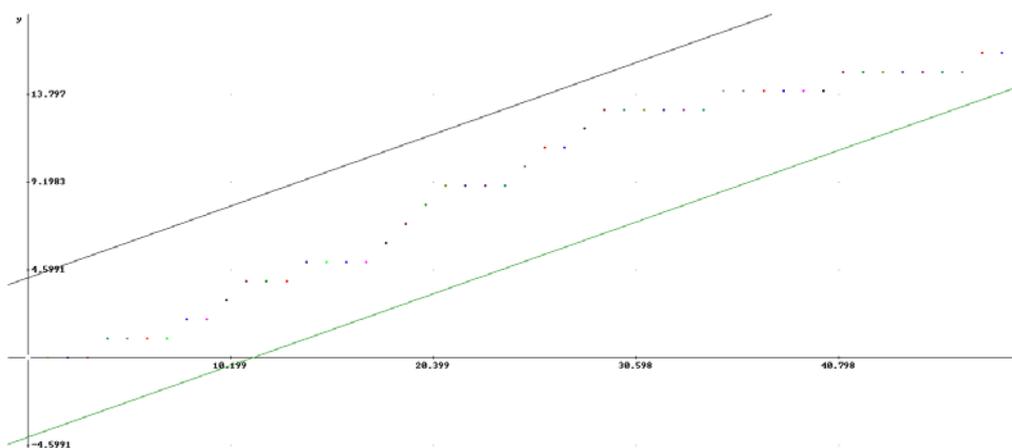
$$a_1 = \frac{\lg\left(\frac{1-\beta}{\alpha}\right)}{\lg\left(\frac{1-p(0)}{1-p(1)}\right) + \lg\left(\frac{p(1)}{p(0)}\right)},$$

$$a_2 = \frac{\lg\left(\frac{\beta}{1-\alpha}\right)}{\lg\left(\frac{1-p(0)}{1-p(1)}\right) + \lg\left(\frac{p(1)}{p(0)}\right)}$$

Das Koordinatensystem mit den beiden Geraden sowie den Testpaaren ist in nachstehender Grafik aufgeführt.



Nach dem 18. Testversuch kann man das Verfahren mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 abbrechen, da die Annahmegerade überschritten wird. Im Gegensatz hierzu zeigte sich im gleichen Ansatz für die Placebogruppe folgendes Bild:



Es ließ sich somit bei der Placebogruppe kein Effekt nachweisen. Im Umkehrschluss kann bewiesen werden, dass im Gegensatz zum Placebo bei Verum eine effektive protektive Wirkung auf das perioperative Vorhofflimmern besteht.

5 Diskussion

5.1 Experimentelle Studien über PUFA

Mittlerweile liegt eine große Anzahl experimenteller Studien zum Wirkmechanismus mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf Myokard, einzelne Myokardzellen oder auf Kanäle der Zellmembran vor. Diese Studien beschäftigten sich vor allem mit der Frage des antiarrhythmischen und des antiinflammatorischen Effektes der PUFA. Diesen Effekten wird das größte Potential zur Verhinderung des Auftretens von Vorhofflimmern zugeschrieben. Weitere Wirkmechanismen sind, im Vergleich zu den oben genannten, klinisch von untergeordneter Bedeutung.

5.1.1 Antiarrhythmische Effekte der PUFA

5.1.1.1 Antiarrhythmische Effekte auf das Ventrikelmyokard

In einer Studie von Kang [6, 7] konnte nachgewiesen werden, dass bei Ratten, die ein PUFA-reiche Diät erhalten hatten, die Inzidenz von ventrikulären Tachycardien nach Ligatur einer Koronarie deutlich abnahm. Aus diesem Grunde wurden weitere Untersuchungen zur Erregbarkeit und zur Automatizität von isolierten Ratten-Cardiomyozyten durchgeführt. Dies erfolgte deshalb, um den zusätzlichen antiatherogenen Effekt der PUFA auszuschließen. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass PUFA auch bei isolierten Myozyten in der Lage sind, antiarrhythmisch zu wirken. Bei Tierversuchen an Hunden konnte bewiesen werden, dass nach intravenöser Aufsättigung mit PUFA die Auftretenswahrscheinlichkeit von Kammerarrhythmien unter Belastung nach artifiziell Myokardinfarkt deutlich reduziert wird. Untersuchungen zum Wirkmechanismus an Zellen konnten zeigen, dass PUFA an das spezifische Natrium-Kanal-Protein binden und somit den inaktivierten Zustand dieses Kanals verlängern [8].

5.1.1.2 *Antiarrhythmische Effekte auf das Vorhofmyokard*

Die Ergebnisse aus den experimentellen Studien zur Erregbarkeit von isolierten Kardiomyocyten lassen sich ohne weiteres auch auf das Vorhofmyokard übertragen. Zudem existiert eine Studie [9], die den positiven Effekt von PUFA auf isolierte Vorhof-Kardiomyozyten beschreibt: Auch hier kommt es zu einer Reduktion der spontanen elektrischen Aktivität, einerseits durch Blockade des schnellen und spannungsabhängigen Natriumkanals und durch Modulation des Calcium-Einstromes durch Blockade des L-Typ-Calcium-Kanals [10]. Dabei ist mittlerweile auch geklärt, an welcher Bindungsstelle an der Phospholipid-Doppelmembran eine Interaktion zwischen den 3-n-PUFA und den Ionenkanälen stattfindet [11].

5.1.2 *Antiinflammatorische Effekte der PUFA*

Entzündungsvorgänge im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen werden vor dem Hintergrund der erhöhten endogenen und exogenen Katcholaminspiegel als eine wichtige Ursache für postoperativ auftretendes Vorhofflimmern angesehen [12, 13].

Amar et al. [14, 15] berichten, dass Patienten, die nach größeren thorakalen Eingriffen Vorhofflimmern entwickelten, doppelt so hohe CRP-Spiegel aufwiesen, als diejenigen Patienten, die im Sinusrhythmus verblieben. Von den HMG-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren ist ebenso bekannt, dass sie antiinflammatorische Wirksamkeit besitzen. Deren protektiver Effekt auf Vorhofflimmern bei Patienten mit stabiler Angina pectoris ist bewiesen [16]. In ähnlicher Weise könnten auch die PUFA wirken: N-3-PUFA wirken damit nicht nur über direkte Interaktion an der Zellmembran und den Ionenkanälen, sondern auch über ihr antiinflammatorisches Potential protektiv auf postoperativ auftretendes Vorhofflimmern.

Der effiziente antiinflammatorische Effekt der PUFA ist experimentell eindeutig belegt [17]: Es konnte nachgewiesen werden, dass Eicosapentaensäure die Konversion von Arachidonsäure in Prostaglandin E2 und Leukotrien B4 kompetitiv hemmt. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass die Synthese beider dieser Substanzen durch eine fischölsreiche Diät reduziert werden konnte [17].

Bezüglich der proinflammatorischen Zytokine konnte nachgewiesen werden, dass durch die Gabe von Fischölkapseln die monozytäre Synthese von Interleukin 1 β und Tumornekrosefaktor α reduziert wird.

Aus diesen Befunden muss gefolgert werden, dass die antiinflammatorische Wirkung von PUFA eine wichtige Rolle bei der Reduktion des postoperativ auftretenden Vorhofflimmerns spielt.

5.1.3 Zur Biochemie der Omega-3-Fettsäuren

Die kürzerkettige Omega-3-Fettsäure, nämlich die alpha-Linolensäure (vor allem in Leinsamen und Soja enthalten), wird im Menschen nicht in ausreichende Menge zur längerkettigen, höher ungesättigten Eikosapentaensäure (C20:5Omega-3/ EPA) metabolisiert. Letztere wird nicht zur noch längerkettigen, noch höher ungesättigten Dokoheptaensäure (C22:6Omega-3/ DHA) metabolisiert, sondern nur umgekehrt: DHA wird zu EPA retrokonvertiert. Dieser Schritt ist aber biologisch von untergeordneter Bedeutung. Da EPA und DHA immer gemeinsam vorkommen, wie z.B. im Fisch, werden sie biochemisch auch immer gemeinsam betrachtet.

5.2 Klinische Studien über die Effekte von PUFA auf Vorhofflimmern

5.2.1 Differenzierung in positive und negative Studien über PUFA zur Verhinderung von Vorhofflimmern

Neben einigen positiven Studien zur Wirksamkeit von PUFA zur Verhinderung postoperativen Vorhofflimmerns, gibt es auch eine klinische Studie, bei der kein positiver Effekt der oralen Gabe von PUFA auf das spontane Auftreten von Vorhofflimmern hatte. Es handelt sich hier um eine prospektive Kohortenstudie [18] mit 48.000 Patienten. Sie ergab, dass die orale Aufnahme von n-3 PUFA nicht mit der Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern einhergeht. Ein kritisierbares Problem bei dieser Studie ist die Tatsache, dass die Aufnahme an Omega-3-Fettsäuren nur anhand eines Fragebogens zu den Ernährungsgewohnheiten bestimmt wurde und damit schwierig quantifizierbar ist.

5.2.2 Antiarrhythmische Effekte der PUFA

5.2.2.1 *Antiarrhythmische Effekte auf das Ventrikelmyokard in klinischen Studien*

Es gibt einige klinische Studien, die den präventiven Effekt der PUFA auf ischämie-induzierten Sekundenherztod zeigen konnten. Die erste ist eine prospektive, randomisierte, einfach-blinde Studie, die den Effekt von alpha-Linolen reicher Diät mit normaler Ernährung bei Postinfarktpatienten verglich. Die Patienten, die die Linolen reiche Diät erhielten, zeigten eine deutliche Reduktion der morbidität, Mortalität und der Rate an ventrikulären Arrhythmien [19].

Die zweite Studie war eine randomisierte, prospektive Studie zur Sekundärprävention, in der Postinfarktpatienten, die dreimal pro Woche fettreichen Fisch aßen, verglichen wurden mit solchen Patienten, die sich normal ernährten. Dabei ergab sich eine um 29 % reduzierte Gesamtsterblichkeit. Dabei wurde der Sekundenherztod nicht näher betrachtet. Es ist aber davon auszugehen, dass in der Gesamtmortalität sicherlich 50 bis 60% der Patienten einem Sekundenherztod erliegen [20].

Eine relativ neue Fall-Kontrollstudie konnte zeigen, dass es ein inverses Verhältnis gibt zwischen Fischverzehr und dem plötzlichen Herztod. Auch hier wird als

wahrscheinlichste Ursache für die Reduktion der Mortalität der günstige Effekt auf das Auftreten maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen angenommen [21].

5.2.2.2 Antiarrhythmische Effekte auf das Vorhofmyokard in klinischen Studien

Wesentlich gezielter, was die Untersuchung des Effektes auf Vorhofmyocard angeht, ging die Studie von Biscione et al. vor [22], bei der allerdings nur 40 Patienten, die wegen paroxysmalen Vorhofflimmerns einen Zweikammer-Schrittmacher trugen, täglich 1 Gramm Omega-3-Fettsäuren oral erhielten. Anlässlich der Pacerkontrollen wurde dann über das Auslösen des mode-switch das Auftreten von Vorhofflimmern diskriminiert. In dieser Studie trat unter PUFA signifikant seltener Vorhofflimmern auf, als bei den identischen Patienten, die dann in einer späteren Phase ohne Omega-Fettsäuren-Aufnahme untersucht wurden.

In einer 5.200 Patienten einschließenden Kohortenstudie von Mozaffarian [23] zeigte sich, dass regelmäßiges Essen von gedünstetem oder gebackenem Fisch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern um 28 bis 35 % verringerte, abhängig vom wöchentlichen Fischkonsum von 4 x bzw. über 5 x pro Woche. Diese Daten beweisen allerdings noch keine Kausalität und könnten auch von ganz anderen Faktoren abhängig sein. Jedoch auch nach Adjustierung der demographischen Daten blieb der beschriebene positive Zusammenhang weiter bestehen. Es ist biologisch plausibel, dass die Phänomene tatsächlich durch die Omega-3-Fettsäuren verursacht sind. Die Schlussfolgerung ist, dass regelmäßiger Fischkonsum das Risiko von Vorhofflimmern tatsächlich zu senken vermag.

5.2.2.3 Besondere Betrachtung der Effekte der PUFA zur Reduktion schwerer Koronarereignisse

Zahlreiche Populationsstudien [3, 24-26] belegen eine signifikante Korrelation zwischen Fischverzehr, Plasmaspiegel an PUFA und dem Auftreten koronarer Ereignisse. Die einzige große Interventionsstudie, die aber ausschließlich in der Sekundärprävention durchgeführt wurde, ist GISSI-P. Daher wurde in Japan eine Studie konzipiert, um die Wirksamkeit maritimer Omega-3-Fettsäuren in der Primärprävention koronarer Ereignisse zu untersuchen.

In diese prospektive, randomisierte, doppelblinde und endpunktevaluierte Studie [27] wurden 18.645 Patienten mit nachgewiesener Hypercholesterinämie eingeschlossen. Alle Patienten wiesen einen LDL-Cholesterinspiegel von mindestens 4,4 mmol/l auf. Ausschlusskriterium war ein Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten. In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten Statine plus PUFA, in der Kontrollgruppe ausschließlich Statine. Die Statindosierung betrug bei Simvastatin 5 bis 10 mg, bei Pravastatin 10 bis 20 mg. Die Dosierung der PUFA betrug als Gesamttagesdosis 1.800 mg. Primärer Endpunkt der Studie waren alle schweren Koronarereignisse wie plötzlicher Herztod, tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, akute Koronarintervention und die aortokoronare Bypass-OP. Nach fünf Jahren betrug die Zahl schwerer Komplikationen in der Kontrollgruppe 324 Patienten und 262 Patienten in der Interventionsgruppe. Dies entsprach einer signifikanten Risikoreduktion von 19 % ($p = 0.011$). Die Inzidenz instabiler Angina konnte sogar um 24 % gesenkt werden. Für den plötzlichen Herztod wurde kein Unterschied zwischen den Studienarmen nachgewiesen.

5.2.3 Antiinflammatorische Effekte der PUFA in klinischen Studien

Verschiedene klinische Studien berichten über einen positiven Effekt von PUFA's bei akuten und chronischen Entzündungsvorgängen [17, 28, 29]. Eine sehr interessante Arbeit untersuchte die Wirkung von PUFA auf Plaques im Bereich der Carotiden [30]. Eingeschlossen waren 121 Patienten, die alle zu einer elektiven Carotis-TEA anstanden. Praeoperativ erhielten die Patienten der Interventionsgruppe täglich zwei Kapseln Omacor[®]. Im Vergleich zur Placebogruppe wiesen die Patienten in der Interventionsgruppe eine Zunahme an PUFA in den Plaques um 100% auf. Zudem bestand eine hochsignifikant inverse Korrelation zwischen dem PUFA-Gehalt in den Plaques und den Inflammationsmarkern, der Instabilität der Plaques und der Infiltration mit T-Zellen. Zudem fanden sich signifikant weniger Schaumzellen innerhalb der Plaques. Die Expression von mRNA für 7 untersuchte Matrixmetalloproteinasen, die mit der Ausbildung instabiler Plaques assoziiert sind, war unter Omacor[®]-Behandlung für drei MMP's signifikant geringer. Auch die Expression der Plasma Intracellular Adhesion Molecule (ICAM1) und Interleukin 6 war in der Verumgruppe signifikant

reduziert. Das bedeutet, dass histologische und immunologische Parameter, die charakteristisch für instabile Plaques sind, werden unter Therapie mit Omacor[®] signifikant reduziert. Die Reduktion inflammatorischer Prozesse bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen könnte also ein Wirkmechanismus hochkonzentrierter PUFA sein. Alle diese geschilderten Effekte erscheinen denen der Statine sehr ähnlich. Auch für die Statine ist nicht nur ein positiver Effekt auf die Plasmaspiegel des LDL-Cholesterins beschrieben, sondern auch ein antiinflammatorischer. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass, möglicherweise über die antiinflammatorische Wirkung die Statine auch präventiv auf das Auftreten von Vorhofflimmern wirken können [16].

5.2.4 Klinische Studien zur antiatherosklerotischen Wirkung der PUFA

In den scientific statements der American Heart Association [31, 32] steht eindeutig die Empfehlung einer Verordnung von 2 bis 4 g EPA und DHA als Kapseln, um erhöhte Triglyceridwerte auf unter 200 mg/dl zu senken.

Zu diesem Thema existieren mehrere Studien, in denen nachgewiesen werden konnte, dass durch die regelmäßige Einnahme von Omega-3-Fettsäure erhöhte LDL-Plasmaspiegel günstig beeinflusst werden [20, 27, 33].

5.3 Kritische Betrachtung der Studie

Calo et al. [2] veröffentlichten eine prospektive, randomisierte Studie, mit verblindeter Evaluation der Endpunkte. Eingeschlossen wurden 160 Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation unterzogen. Die Studienmedikation bestand aus 2 Kapseln Omacor[®], die mindestens fünf Tage vor der Operation und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus verabreicht wurden. Bis zum vierten Tag nach der Operation erfolgte eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung, danach wurde bis zur Entlassung einmal täglich ein EKG aufgezeichnet. Jeweils vier Wochen nach der Entlassung wurden alle Patienten nachuntersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die Entwicklung postoperativer Episoden von Vorhofflimmern. Für die Auswertung wurden alle Episoden erfasst, die länger als fünf Minuten anhielten oder eine medizinische Intervention erforderlich machten. Sekundärer Studienendpunkt war die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach dem chirurgischen Eingriff. Die Auswertung erfolgte als Intention to treat-Analyse. Die Studie wurde im August 2004 vorzeitig beendet, nachdem die Safety-Analyse einen signifikant positiven Effekt der Omega-3-Fettsäuren gezeigt hatte und daher die Studienmedikation der Placebo-Gruppe aus ethischen Gründen nicht mehr vorenthalten werden konnte. Die demographischen, funktionellen und therapeutischen Basisdaten in beiden Studiengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. In der Placebogruppe erhielten 58,8 % der Patienten Betablocker, in der Verum-Gruppe 58,2 %. Vorhofflimmern trat bei insgesamt 39 der 160 Patienten (24,4 %) auf und wurde in 91,6 % bzw. 92,5 % der Fälle während des kontinuierlichen Monitorings in den ersten vier bis fünf Tagen nach OP festgestellt. In der Verum-Gruppe manifestierten sich Herzrhythmusstörungen bei 15,2 % der Patienten, in der Placebogruppe bei 33,3 % (OP 0,35; 95 % KI 0,16-0,76; p = 0.013). Die NNT, um ein arrhythmisches Ereignis zu verhindern, betrug 5,5. Der Einsatz von Betablockern beeinflusste die Prävalenz des Vorhofflimmerns nicht signifikant. Auch zeigten sich hinsichtlich Morbidität und Mortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Gesamtpopulation verblieben Patienten mit Vorhofflimmern länger im Krankenhaus, als Patienten ohne Vorhofflimmern. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Gruppe, die PUFA

erhalten hatte, betrug im Mittel $7,3 + 2,1$ Tage und entsprach damit der von Patienten ohne Vorhofflimmern.

Diese Studie bewies erstmals, dass durch die perioperative orale Gabe von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation eine Reduktion des relativen Risikos für postoperatives Vorhofflimmern erreicht werden kann, verbunden mit einer signifikant verringerten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Diese Arbeit bestätigt die Erfahrungen insbesondere der GISSI-P-Studie [3], dass bei kardialen Hochrisikopatienten –hier nach aortokoronarer Bypass-OP, bei GISSI-P nach Myokardinfarkt- mit Hilfe von Omacor® arrhythmische und potentielle lebensbedrohliche Ereignisse signifikant reduziert werden können und dies vor dem Hintergrund einer adäquaten sekundärpräventiven Therapie.

Bei der kritischen Durchsicht dieser Studie fällt auf, dass zu keinem Zeitpunkt Aussagen über die Bioverfügbarkeit der PUFA gemacht werden. Es könnten durchaus sehr große Schwankungen in den Plasmaspiegeln aufgetreten sein. Perioperativ erfolgte die orale Gabe der PUFA über eine Magensonde. Dennoch ist anzunehmen, dass über eine perioperative Atonie und relative Ischämie des oberen Gastrointestinaltraktes auch die Resorption der PUFA deutlich eingeschränkt war. Dies war letztendlich auch der Grund, warum wir in unserer Studie die intravenöse Gabe der PUFA zur Grundlage hatten.

5.3.1 Kritische Betrachtung des Studiendesigns

Bei der Betrachtung des Studiendesigns fällt die Gesamtzahl der untersuchten Patienten von 100 auf. Um mittels üblicher statistischer Tests einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe errechnen zu können, wäre eine Gruppengröße von mindestens 250 Patienten in der Kontroll- und Interventionsgruppe erforderlich gewesen. Da vor Beginn der Studie jedoch festgelegt wurde, viele Parameter und Untersuchungen wie z. B. Echokardiographie mit zu implementieren, hätte eine Patientenzahl von mehr als 400 den Rahmen dieser Studie bei weitem gesprengt. Aus den oben genannten Gründen wurden solche statistische Tests, wie sie im Kapitel Ergebnisse dargelegt sind, angewandt.

Beim Entwurf des Studiendesigns beschränkten wir uns auf die lückenlose Monitorüberwachung der Patienten auf der Intensivstation. Damit gelingt es uns mit dieser Arbeit nicht, über Kaplan-Meier-Kurven [2] den protektiven Effekt der PUFA statistisch nachzuweisen. Zudem ist hier zu kritisieren, dass klinisch interessante Endpunkte wie z.B. die 30-Tages Mortalität durch die kurze Beobachtungszeit der Studienpatienten nicht angesprochen werden können. Allerdings ist zu bemerken, dass unsere Studie als Pilotstudie vorgesehen war. Eine Nachfolgestudie, die deutlich höher gepowert sein wird, befindet sich bereits in der Planungsphase.

5.3.2 Kritische Betrachtungen des Patientenkollektives

Die vorgestellte Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen nach kritischer Prüfung freigegeben. Entsprechend der Vorschriften erhielten alle Patienten eine mündliche und eine schriftliche Aufklärung über den Inhalt der Studie und die damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen. Nach dieser ausführlichen Aufklärung gab jeder Patient sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an unserer Studie. Gemäß der Ausschlusskriterien wurden alle diejenigen Patienten excludiert, die eine andere, als eine reine Bypass-OP erhielten oder von der Altersstruktur oder der Schwere ihrer Erkrankung nicht einzuschließen waren. Die Zuordnung in die Kontroll- oder Interventionsgruppe erfolgte durch Losen. In die Studie wurden alle diejenigen Patienten eingeschlossen, die ab Januar 2005 in der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie eine aortokoronare Bypassoperation erhielten. Dabei wurde keine Rücksicht auf demographische Daten oder intensivmedizinische Score-Systeme genommen. Somit ist davon auszugehen, dass die Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe absolut repräsentativ für dieses typische Patientengut sind.

5.4 Diskussion der Ergebnisse

5.4.1 Diskussion der statistischen Methoden

Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels vorgefertigter Lose. Dabei erfolgte der Einschluss der Patienten in fortlaufender Reihe nach dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme, wie von der Abteilung für Statistik vorgeschlagen wurde. Die statistischen Methoden der Datenauswertung sind anerkannte Verfahren, die für ein Studiendesign, wie hier vorgestellt, vorgesehen sind. Die errechneten Ergebnisse lassen sich somit direkt mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichen. An den vorbereitenden statistischen Prozessen lässt sich nichts kritisieren. Dagegen müssen die statistischen Verfahren zur Auswertung unserer Daten kritisch beleuchtet werden:

Da die Studie als Pilotstudie geplant war, beschränkten wir uns zunächst auf eine Patientenzahl von 100. Damit war es aber nicht möglich, einfache statistische Tests, wie z.B. den t-Test einzusetzen, um die Effizienz der Substanz in der Verumgruppe statistisch zu beweisen, weil die power der Studie zu gering war, um solche Tests zu ermöglichen. Stattdessen mussten wir auf relativ komplexe statistische Verfahren ausweichen, die dafür eine intention-to-treat-Auswertung implementierten. Solche Untersuchungen erlauben aber keine Subgruppenanalyse. Zu Beginn der Studie hatten wir eine große Anzahl an patientenbezogenen Risikofaktoren, Messwerten und klinischen Daten dokumentiert, um über eine logistische schrittweise Regression Prädiktoren für das perioperative Auftreten von Vorhofflimmern zu erstellen. Basierend auf den aktuell angewandten statistischen Verfahren war es jedoch nicht möglich, solche Prädiktoren zu errechnen.

5.4.2 Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

Die in dieser vorgestellten Studie generierten Ergebnisse reihen sich lückenlos in die bestehenden Erkenntnisse aus der aktuellen experimentellen und klinischen Literatur ein. Auch wir konnten beweisen, dass polyungesättigte Fettsäuren das Potential besitzen, bei einem Patientengut, das per se risikobehaftet ist, das perioperative Auftreten von Vorhofflimmern effizient zu unterdrücken. Dabei

können wir keine Aussage zum Wirkmechanismus treffen. Im Einklang mit der Literatur über theoretische Ansätze und klinische Forschung ist die antiinflammatorische Wirkung und die direkte Interaktion der PUFA mit Ionenkanälen in der Phospholipid-Doppelschicht der Zellmembran der Myokardzelle am wahrscheinlichsten. Dagegen liegen keinerlei Daten vor, inwieweit die PUFA auch direkt mit endogenen oder exogenen Katecholaminen oder zumindest deren membrangebundenen Rezeptoren interagieren.

5.4.3 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der klinischen Relevanz

Die in dieser Studie generierten Ergebnisse haben eine sehr hohe klinische Relevanz. Durch das perioperative Vorhofflimmern entstehen nicht nur bedrohliche Sekundärkomplikationen, sondern auch massive zusätzliche Kosten durch erforderliche regulierende therapeutische Eingriffe und eine deutlich verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. in der Klinik. Die Ergebnisse erfordern, bei Fehlen schwerwiegender relevanter Nebenwirkungen und Kosten, die perioperative intravenöse Anwendung der PUFA bei Bypass-Patienten zur klinischen Routine hinzuzufügen. Ganz im Gegenteil: Bei der aktuellen Datenlage muss damit gerechnet werden, dass der Vorwurf der Vorenthaltung effizienter Behandlungsmethoden aufkommen kann, wenn bei solchen Patienten in Zukunft keine PUFA perioperativ verabreicht werden.

5.5 Fazit aus den Ergebnissen für die klinische Anwendung der PUFA

In den oben angeführten Kapiteln werden die positiven Effekte der PUFA auf Vorhof- und Ventrikellarrhythmien, auf Fettstoffwechselstörungen und auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben. Diese Studie beschreibt erstmalig die positiven Effekte der intravenösen Anwendung von PUFA auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativem Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypass-Operation. Wir konnten statistisch nachvollziehbar beweisen, dass unter der kontinuierlichen Infusion von PUFA postoperatives Vorhofflimmern effizient reduziert wird. Mit dem Vorhofflimmern vergesellschaftet ist üblicherweise eine wesentlich höhere Rate an Sekundärkomplikationen sowie

eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und eine längere gesamte Aufenthaltsdauer in der Klinik. Wir konnten nachweisen, dass durch die intravenöse perioperative Gabe von PUFA die Intensivbehandlungsdauer und die gesamte Klinikaufenthaltsdauer reduziert werden. Nicht untersucht haben wir die klinischen Endpunkte Mortalität und major cardiac events. Trotzdem kann aus unseren Ergebnissen gefolgert werden, dass durch die intravenöse perioperative Gabe von PUFA finanzielle Ressourcen einzusparen sind. Zudem können sicherlich die Zahlen für die postoperativen Komplikationen und letztendlich für die Mortalität mit finanziell geringem Aufwand weiter verbessert werden.

Die Studienergebnisse erfordern zwingend, dass weitere Studien zur perioperativen Infusion von PUFA zur Verhinderung des postoperativen Vorhofflimmerns nach aortokoronarer Bypass-OP durchgeführt werden. Diese Studien werden mit Sicherheit wieder den intravenösen Weg zur Gabe der PUFA beinhalten. Allerdings werden die Patientenzahlen wesentlich höher sein ($n > 500$), um weitere differenzierte statistische Untersuchungen und möglicherweise auch Subgruppenanalysen zu ermöglichen. Das bedeutet aber, dass noch eine viel größere Menge an Parametern zu untersuchen ist und damit aber auch noch viel größere Datenmengen anfallen werden. Dadurch könnte aber auch sichergestellt sein, dass prädiktive Faktoren für das perioperative Auftreten von Vorhofflimmern berechnet werden können.

6 Zusammenfassung

Einleitung:

Angesichts der Tatsache, dass das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten nach einer Operation am offenen Herzen eine allarmierende Inzidenz von etwa 30 % der Fälle aufweist, besteht ein massiver Bedarf an Vorbeugung und letztendlich Therapiemaßnahmen zur Behebung dieser frequenten postoperativen Komplikation.

Aufgrund der Tachyarrhythmie und durch den Wegfall der Vorhofkontraktion kommt es zur Verminderung des Herzzeitvolumens um etwa 20 %. Das macht sich besonders bei den Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion negativ bemerkbar.

Die Einschränkung der Hämodynamik ist für eine akute Niereninsuffizienz und Lungenstauung verantwortlich. Stark wechselnden Schlagvolumina mit Schwankungen des systolischen Blutdruckes, daraus resultierendes subjektives Unwohlsein mit Angstgefühlen, spielt beim Auftreten von postoperativem Durchgangssyndrom insbesondere bei älteren Patienten eine große Rolle. Dies benötigt neben der Therapie unter Monitorüberwachung, eine aufwändige Pflegebetreuung und damit eine Verlängerung des gesamten Aufenthaltsdauer in der Klinik.

Unsere Studie beschreibt die positiven Effekte der prä-, intra- und postoperativen intravenösen Gabe von PUFA auf die Inzidenz von Vorhofflimmern nach aortokoronarer Bypass-Operation. Primärer Endpunkt der Arbeit war das Auftreten vom postoperativen Vorhofflimmern, sekundärer Endpunkt war die Dauer des Klinikaufenthaltes.

Material und Methoden:

In diese prospektive randomisierte Studie wurden 102 Patienten eingeschlossen, die sich zur geplanten aortokoronaren Bypass-Operation in unserer Klinik für Herz und Gefäßchirurgie vorgestellt haben. Angesichts der Tatsache, dass Vorhofflimmern bei Patienten in den ersten 48 Stunden nach einem

herzchirurgischen Eingriff am häufigsten auftritt, wurde der Wirkstoff intravenös über einen peripheren venösen Zugang ab der stationären Aufnahme ohne Unterbrechung weiter, während der Operation bis zum zweiten postoperativen Tag auf der Intensivstation appliziert. Am Nachmittag des präoperativen Tages erfolgte eine Echokardiographie. Jeder Patient war routinemäßig ununterbrochen an das EKG-Monitoringssystem angeschlossen. Zudem wurde bei jedem Probanden täglich ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG geschrieben.

Trat Vorhofflimmern innerhalb des perioperativen Zeitraumes auf, wurde für diesen Patienten die Studie beendet.

52 Patienten erhielten eine Infusion von 0,1 g/kgKG Fischölemulsion (Omegaven®). In der Kontrollgruppe befanden sich 50 Patienten, welche eine 20%-ige Sojaöl-Emulsion (Lipovenös®) in gleicher Dosierung erhielten.

Ausschlusskriterien waren alle Formen des akuten Koronarsyndromes, der Kreislaufinstabilität oder andere Ursachen für eine dringliche Durchführung der Operation, Blutgerinnungsstörung, Fettstoffwechselstörungen, entgleister Diabetes mellitus, schwere Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz und Überempfindlichkeit gegen Fisch- oder Hühnereiprotein.

Ergebnisse:

In der Studie wurden 102 Patienten (32 Frauen und 70 Männer) mit dem Alter von 43 bis 88 Jahren beobachtet. 52 der Probanden erhielten das Verum, bei den anderen 50 Probanden wurde ein Placebo infundiert.

Insgesamt untersuchten wir in der Gruppe der Patienten mit Ausbildung von Vorhofflimmern postoperativ 24 Männer und Frauen im Alter von 58 bis 88 Jahren mit einem mittleren Alter von 75 Jahren. In der Gruppe der Patienten, die postoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen, befanden sich 77 Frauen und Männer im Alter von 43 bis 88 Jahren mit einem mittleren Alter von 71 Jahren. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten, die perioperativ die Fischölinfusion erhielten, signifikant weniger häufig Vorhofflimmern entwickelten. Bei diesen Patienten konnte auch ein deutlich kürzerer Gesamtklinikaufenthalt dokumentiert werden.

Schlussfolgerung:

Intravenöse, perioperative Fischölsupplementierung hat in vielfacher Hinsicht günstige Einflüsse auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativem Vorhofflimmern.

Wir konnten nachweisen, dass durch die intravenöse perioperative Gabe von PUFA die Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativem Vorhofflimmern signifikant reduziert werden kann. Somit führt die Gabe von PUFA zur Verkürzung der Intensivbehandlungsdauer und der gesamten Klinikaufenthaltsdauer.

7 Summary

Atrial fibrillation (AF) is a common complication after CABG. Experimental data show antiarrhythmic effects of n-3-polyunsaturated fatty acids (PUFA) on myocardial cells. Orally administered PUFA significantly reduce the rate of postoperative AF, as recently published. We assessed the efficacy of perioperative treatment with intravenously administered PUFA for the prevention of AF after CABG. PUFA were given intravenously to prevent variation in bioavailability.

Methods: 52 patients were randomized to the interventional group, 50 served as control group. In the control group free fatty acids (100 mg Soja-oil/ kg body-weight/ day) were infused, using a perfusion pump from admission to hospital until discharge to the normal ward. In the interventional group PUFA were given at a dosage of 100 mg fish-oil/ kg body weight/ day. Primary end point was the postoperative development of AF, documented in 12-lead surface ECG. Secondary end point was the length of stay on the ICU.

Results: The demographic, clinical and surgical characteristics of the patients in the two groups were similar. Postoperative AF occurred in 15 patients (30.6 %) in the control- and in 9 (17.3 %) in the PUFA-group ($p < 0.05$). After CABG the PUFA patients had to be treated in ICU for a significantly shorter time than control patients.

Conclusions: Perioperative intravenous administration of PUFA reduces the incidence of AF after CABG and leads to a shorter stay on the ICU. Our data suggest that perioperative intravenous administration of PUFA should be recommended for patients undergoing CABG.

8 Literatur

1. Almassi, G.H., et al., *Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event?* Ann.Surg., 1997. **226**(4): p. 501-511.
 2. Calo, L., et al., *N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial.* J.Am.Coll.Cardiol., 2005. **45**(10): p. 1723-1728.
 3. Marchioli, R., et al., *Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione.* Circulation, 2002. **105**(16): p. 1897-903.
 4. Marchioli, R., et al., *Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial.* J Membr Biol, 2005. **206**(2): p. 117-28.
 5. Marchioli, R., et al., *Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.* Lipids, 2001. **36 Suppl**: p. S119-26.
 6. Kang, J.X. and A. Leaf, *Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids.* Am.J.Clin.Nutr., 2000. **71**(1 Suppl): p. 202S-207S.
 7. Kang, J.X. and A. Leaf, *Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes.* Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, 1994. **91**(21): p. 9886-9890.
 8. Leaf, A., et al., *The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary N-3 fatty acids.* J.Membr.Biol., 1999. **172**(1): p. 1-11.
 9. Jahangiri, A., et al., *Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids.* Mol Cell Biochem, 2000. **206**(1-2): p. 33-41.
 10. Villa, B., et al., *Omega-3 fatty acid ethyl esters increase heart rate variability in patients with coronary disease.* Pharmacol Res, 2002. **45**(6): p. 475.
-

11. Catterall, W.A., *Structure and function of voltage-sensitive ion channels*. Science, 1988. **242**(4875): p. 50-61.
 12. Bruins, P., et al., *Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3542-8.
 13. Gaudino, M., et al., *The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication?* Circulation, 2003. **108 Suppl 1**: p. II195-9.
 14. Amar, D., et al., *The effects of advanced age on the incidence of supraventricular arrhythmias after pneumonectomy in dogs*. Anesth Analg, 2002. **94**(5): p. 1132-6, table of contents.
 15. Amar, D., *Perioperative atrial tachyarrhythmias*. Anesthesiology, 2002. **97**(6): p. 1618-23.
 16. Young-Xu, Y., et al., *Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2003. **92**(12): p. 1379-83.
 17. Mori, T.A. and L.J. Beilin, *Omega-3 fatty acids and inflammation*. Curr Atheroscler Rep, 2004. **6**(6): p. 461-7.
 18. Frost, L. and P. Vestergaard, *n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study*. Am.J.Clin.Nutr., 2005. **81**(1): p. 50-54.
 19. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease*. Lancet, 1994. **343**(8911): p. 1454-9.
 20. Burr, M.L., et al., *Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART)*. Lancet, 1989. **2**(8666): p. 757-61.
 21. Siscovick, D.S., et al., *Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest*. Jama, 1995. **274**(17): p. 1363-7.
 22. Biscione, F., et al., *[Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias]*. Ital Heart J Suppl, 2005. **6**(1): p. 53-9.
-

-
23. Mozaffarian, D., et al., *Fish intake and risk of incident atrial fibrillation*. *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 368-373.
 24. Gohlke, H., [*Prevention of coronary disease and sudden death by nutrition*]. *Z Kardiol*, 2004. **93 Suppl 2**: p. II21-5.
 25. Gohlke, H., et al., [*Position paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Current edition of 25 March 2003 by the governing body of the German Society of Cardiology-Heart- and Cardiovascular Research, revised by request of the governing body via the Prevention Project Group*]. *Z Kardiol*, 2004. **93 Suppl 2**: p. II43-5.
 26. De Backer, G., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(17): p. 1601-10.
 27. Yokoyama, M., et al., *Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis*. *Lancet*, 2007. **369**(9567): p. 1090-8.
 28. Calder, P.C., *Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity*. *Lipids*, 2001. **36**(9): p. 1007-24.
 29. Harbige, L.S., *Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3*. *Lipids*, 2003. **38**(4): p. 323-41.
 30. Thies, F., et al., *Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2003. **361**(9356): p. 477-85.
 31. Kris-Etherton, P.M., et al., *Dietary stearic acid and risk of cardiovascular disease: intake, sources, digestion, and absorption*. *Lipids*, 2005. **40**(12): p. 1193-1200.
 32. Kris-Etherton, P.M., W.S. Harris, and L.J. Appel, *Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease*. *Circulation*, 2002. **106**(21): p. 2747-57.
 33. Nilsen, D.W., et al., *Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol*. *Am J Clin Nutr*, 2001. **74**(1): p. 50-6.
-

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Michael Vician
Geburtsdatum	8. März 1971, Brno, Tschechische Republik
Anschrift	Am Park 10 A 35444 Biebertal Tel: 06409/808212
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1977-1985	Grundschule Mudronova 56 Bratislava
1985-1989	Gymnasium Makarenkova 13 Bratislava
1989	Abitur

Hochschulbildung

1989-1995	Medizinstudium an der Comenius-Universität, Bratislava
1992	Famulatur Innere Medizin, Uniklinik Bratislava
1993	Famulatur Chirurgie, Uniklinik Bratislava
1994	Famulatur Plastische Chirurgie, Bratislava
1995	Famulatur Kinderherzchirurgie, Bratislava
1996	Promotion, Comenius-Universität, Bratislava
05/1996-08/1996	Praktisches Jahr: Medizinische Klinik Uniklinik Giessen
08/1996-12/1996	Praktisches Jahr: Herz und Gefäßchirurgie Uniklinik Giessen
01/1997-04/1997	Praktisches Jahr: Allgemeinchirurgie und Unfallchirurgie Krankenhaus Wetzlar
Abschluß:	Ärztliche Prüfung 13.5.1997 Note „gut“ Justus Liebig Universität Giessen

Berufliche Laufbahn

08/1997-02/1999	Arzt im Praktikum Uniklinikum Giessen
02/1999	Berufserlaubnis gem. §10 der BÄO
05/1999-06/2004	Assistenzarzt, Universitätsklinikum - Giessen
06/2004	Approbation als Arzt
ab 06/2004	Assistenzarzt, Universitätsklinikum - Giessen

10 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn PD Dr. M. C. Heidt für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas und die vorbildliche Betreuung bei der Durchführung der Studie und der Abfassung der Arbeit danken.

Dank gebührt Herrn Prof. Dr. P. R. Vogt und dessen Nachfolger, Herrn PD Dr. A. Böning, in deren Abteilung die Patienten betreut wurden.

Herrn Siegbert Stracke danke ich für die hervorragende Unterstützung bei den statistischen Auswertungen der Daten und der kritischen Durchsicht des Manuskriptes.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Frau Ingrid für die Geduld und die Unterstützung in der Zeit der Bearbeitung dieses wissenschaftlichen Themas.

11 Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus 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.“

Michael Vician

12 Aufklärungsbogen

Omega-3-Studie

Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Vollständige Bezeichnung der klinischen Studie:

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Omega 3 Fettsäuren) zur Prävention von Vorhofflimmern nach Operation am offenen Herzen

Verantwortliche Träger und Leiter der klinischen Studie:

Dr. Ali Erdogan, Abteilung Elektrophysiologie am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität in Giessen, Klinikstrasse 36, 35392 Giessen. Tel.: 0641/ 99 42 112

Dr. Martin C. Heidt, Abteilung Intensivmedizin am Zentrum für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität Giessen, Rudolf-Buchheim-Strasse 7, 35392 Giessen. Tel.: 0641/ 99 44 376

Stellvertreter:

Dr. Michael Vician, Abteilung Intensivmedizin am Zentrum für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Justus-Liebig-Universität Giessen, Rudolf-Buchheim-Strasse 7, 35392 Giessen. Tel.: 0641/ 99 44 376

Patient/in (Name, Vorname):

....., geb. am

Tel.-Nr.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt schlägt vor, Sie in die oben genannte klinische Studie einzubeziehen.

Eine solche Teilnahme ist freiwillig, Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie Ihr Einverständnis erklären. Um Sie über das Vorhaben und über die etwaigen Vorteile und Risiken Ihrer Teilnahme zu informieren, wird der verantwortliche Arzt ein ausführliches Gespräch mit Ihnen führen. Vor diesem Gespräch möchten wir Sie bitten, die nachfolgenden Ausführungen zu lesen. Sie können sich dadurch bereits einen eingehenden Überblick verschaffen.

Die klinische Studie

Worum geht es?

Ihre behandelnden Ärzte haben Ihnen aufgrund der bei Ihnen vorliegenden Herzerkrankung zur Durchführung einer Operation am offenen Herzen geraten. Nach solch einer Operation tritt bei etwa einem Drittel der Patienten Vorhofflimmern auf. Dadurch müssen Patienten häufig länger auf der Intensivstation verbleiben oder noch einmal dort hin zurückverlegt werden. Im Rahmen der Studie ist geplant, Ihnen eine bestimmte Mischung aus Fettsäuren zu infundieren, die auch unter dem Namen Fischöl als Nahrungsergänzung zugelassen ist. Experimentelle Untersuchungen an Tieren konnten zeigen, dass diese Fettsäuren in der Lage sind, das Auftreten von solchen Rhythmusstörungen wirksam zu verhindern.

Welche Vorteile sind zu erwarten?

Bislang musste das nach einer Herzoperation neu aufgetretene Vorhofflimmern entweder durch einen kurzen Elektroschock in einer Kurznarkose beseitigt werden, oder es war die Infusion nicht ganz nebenwirkungsfreier Medikamente erforderlich.

Wir erwarten, dass die Infusion dieser Omega 3 Fettsäuren zu einer deutlichen Verminderung der Auftretenshäufigkeit von Vorhofflimmern führen wird. Damit könnten Ihnen die oben geschilderten Unannehmlichkeiten erspart werden.

Welche Risiken und Belastungen sind zu befürchten?

- Es ist nicht auszuschließen, dass Sie während der Anwendung einen unangenehmen fischigen Geschmack verspüren könnten. Die intravenöse Anwendung von Fettsäuren kann in Einzelfällen ein **Hitzegefühl** oder **Schwindel** verursachen. Die Häufigkeit dieser Symptome ist aber selten und ungefährlich. Die Infusion dieser Substanzen ist für andere Indikationen beim Menschen schon seit Jahren zugelassen.

Um alle Risiken zu minimieren, werden alle Sie betreuenden Ärzte und Pflegekräfte über die Infusion und deren möglichen Nebenwirkungen informiert.

Woran ist noch zu denken?

Ihre persönlichen Daten werden geschützt.

Die Durchführung der Studie erfordert es, dass von Ihnen personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit, erhoben, aufgezeichnet und verarbeitet werden. Die erhobenen Daten werden für die **wissenschaftliche Auswertung** der Studie verwendet, für die **Überwachung** der Studie durch die zuständigen Überwachungsbehörden sowie für die **Archivierung** der Studienergebnisse. Die Verwendung der Daten kann darüber hinaus auch für einen **Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels** bei der zuständigen Arzneimittelzulassungsbehörde erforderlich sein oder für eine **Veröffentlichung** der Studienergebnisse (beispielsweise in medizinischen Fachzeitschriften).

Die Erhebung, Verarbeitung, Weitergabe und Speicherung der Daten unterliegt strengen **spezialgesetzlichen Bestimmungen**, die restriktiv eingehalten werden. Dementsprechend erfolgt eine Weitergabe und Einsichtnahme Ihrer personenbezogenen Daten nur durch die zuständigen Überwachungsbehörden und durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Einrichtung, die die Durchführung der Studie finanziell fördert. Im übrigen unterliegen Ihre Daten den allgemeinen Bestimmungen des **hessischen Datenschutzgesetzes**. Insbesondere eine Veröffentlichung der Daten in wissenschaftlichen Publikationen erfolgt nur, wenn zuvor jeder Bezug zu Ihrer Person unkenntlich gemacht worden ist, entweder durch **Anonymisierung** oder durch Verwendung eines anderen Namens, also eines **Pseudonyms**.

Es besteht Versicherungsschutz.

Um den gesetzlichen Vorgaben zu genügen, wurde für die Studie **rein vorsorglich** eine Versicherung abgeschlossen, die im Interesse der Teilnehmer etwaige Schäden abdeckt. Ausführlichere Informationen hierüber erhalten Sie im Arztgespräch, auch darüber, wie Sie sich verhalten müssen, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Auf Wunsch können Sie auch gerne Einsicht in die Versicherungsbedingungen nehmen.

Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden.

Wenn Sie aus der Studie ausscheiden möchten, können Sie Ihr Einverständnis jederzeit und **ohne Angabe von Gründen** widerrufen. Durch den Widerruf entstehen Ihnen **keinerlei Nachteile**.

Zum Zeitpunkt Ihres Widerrufs bereits erhobene **personenbezogene Daten** werden von Ihrem Widerruf jedoch nur dann erfasst, wenn deren weitere Verwendung nicht erforderlich ist. Häufig ist eine solche **weitere Verwendung** der bereits erhobenen Daten jedoch erforderlich, um die **wissenschaftliche Auswertung** der Studie nicht zu gefährden oder um im Fall einer **Arzneimittelzulassung** der zuständigen Behörde vollständige Zulassungsunterlagen vorlegen zu können. Sollten bei Ihrem Ausscheiden aus der Studie bereits einzelne Maßnahmen bei Ihnen durchgeführt worden sein, läge eine Löschung der bereits erhobenen Daten auch gar nicht **in Ihrem eigenen Interesse**. Denn sollten im Nachhinein Risiken oder Nebenwirkungen dieser Maßnahmen bekannt werden, können wir Sie nur dann über eine medizinische Nachsorge informieren, wenn uns zu diesem Zeitpunkt Ihre Daten noch vorliegen.

Wir werden daher im Fall eines Widerrufs **unverzüglich prüfen**, ob Ihre Daten aus den genannten Gründen weiter benötigt werden. Sollte dies nicht der Fall sein, werden Ihre Daten je nach den technischen Gegebenheiten umgehend gesperrt, gelöscht oder vernichtet. Anderenfalls werden Ihre Daten erst mit Wegfall der genannten längerfristigen Verwendungszwecke gelöscht, unabhängig hiervon jedoch spätestens mit Ablauf der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist.

Einverständniserklärung

Ich habe mir anhand des ausgehändigten Aufklärungsbogens einen Überblick über die klinische Studie verschafft.

Anschließend hat Dr. am
..... um Uhr ein ausführliches Gespräch mit mir
geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie
- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind
- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe eine Kopie der vorliegenden Unterlagen erhalten. Anschließend wurde mir ausreichend Zeit gewährt, um in Ruhe über meine Teilnahme nachzudenken. Derzeit habe ich keine weiteren Fragen.

Mit der Teilnahme an der klinischen Studie bin ich einverstanden.

Mein Einverständnis umfasst auch die beschriebene Verwendung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über meine Gesundheit.....

.....
(Ort, Datum) (Unterschrift Patient/in)

Vielen Dank für Ihre Hilfe – selbstverständlich werden wir Sie umgehend informieren, falls im Verlauf der Studie Informationen bekannt werden, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Mitwirkung beeinflussen könnten.

.....

.....
(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Studienleiter / Stellvertreter)