

# **Der Einfluss von Omega 3 Fettsäuren auf persistierendes Vorhofflimmern nach externer elektrischer Kardioversion**

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

vorgelegt von Matthias Bayer  
aus Lahn-Gießen

Gießen 2008

# **Der Einfluss von Omega 3 Fettsäuren auf persistierendes Vorhofflimmern nach externer elektrischer Kardioversion**

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

vorgelegt von Matthias Bayer  
aus Lahn-Gießen

Gießen 2008

Aus dem Zentrum für Innere Medizin,  
Medizinische Klinik I der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Leiter:  
Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Ditter

Tag der Disputation: Montag, 20. Juli 2009

## Gliederung/Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Elektrophysiologie der myokardialen Erregung	5
1.2. Sinusrhythmus	7
1.3. Vorhofflimmern	8
1.3.1. Epidemiologie	8
1.3.2. Klassifikation	9
1.3.3. Pathophysiologie	9
1.3.4. Therapiestrategien	14
1.4. Elektrische Kardioversion	19
1.5. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern	21
1.6. Omega 3 Fettsäuren	23
1.6.1. Elektrophysiologische Modulation	25
2. Methodik	28
2.1. Ziel der Omega AF Studie	28
2.2. Durchführung der Omega AF Studie	28
3. Ergebnisse	31
4. Diskussion	37
5. Zusammenfassung	41
5.1. Deutsche Version	41
5.2. Englische Version	43
6. Anhang	45
6.1. Literaturverzeichnis	45
6.2. Quellenangabe Abbildungen	50
6.3. Abkürzungen	51
6.4. Erklärung	52
7. Danksagung	53

## 1. Einleitung

### 1.1. Elektrophysiologie der myokardialen Erregung

Im Rahmen der physiologischen Erregung existiert an der Myokardzelle ein Ruhepotential von etwa  $-90\text{ mV}$ , das sich innerhalb weniger Millisekunden während der Depolarisation auf etwa  $+30\text{ mV}$  umkehrt. Die Depolarisation lässt sich erneut in 3 Phasen unterteilen.

In der initialen Phase/Aufstrichphase kommt es zu einem raschen Anstieg des Potentials.

Hieran schließt sich ein Plateau der Erregung an, das abhängig von der Lokalisation der Myokardzelle zwischen 200 und 400 ms andauert.

Danach fällt das elektrische Potential im Rahmen der Repolarisation wieder auf den Ausgangswert zurück.

Ursächlich für die Entstehung des Potentials sind verschiedene Ionenkonzentrationen intra- bzw. extrazellulär zu den verschiedenen zeitlichen Phasen.

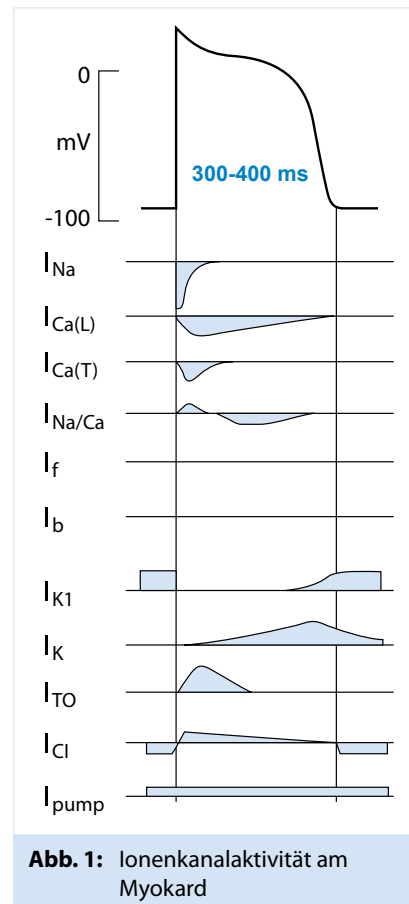
So basiert das Ruhepotential überwiegend auf dem Potential der Kalium Ionen.

Im Bereich des Ruhepotentials nähern sich das Membranpotential und das Gleichgewichtspotential des spezifischen Kalium Kanals weitgehend an und ermöglichen einen fast ungehinderten Kalium Austausch.

In der Aufstrichphase des Aktionspotentials kommt es zu einem schnellen Natrium Einstrom aufgrund kurzfristiger Erhöhung der Natrium-Leitfähigkeit.

Das Plateau wird durch die verzögerte und im Vergleich mit Natrium länger anhaltende Öffnung von Calcium Kanälen bedingt, es kommt also zu einem langsamen, depolarisierenden Calcium Einstrom in die Zelle. Parallel ist durch die Depolarisation die Leitfähigkeit des Kalium Kanals so stark vermindert, dass ein repolarisierender Kalium Ausstrom fast unterbunden ist.

Im Übergang zur Repolarisation nimmt die Leitfähigkeit der Calcium Kanäle weiter ab und es kommt zum Öffnen weiterer Kalium Kanäle. Durch den Abfall des Potentials werden zusätzlich die frühen Kalium Kanäle erneut initiiert.



**Abb. 1:** Ionenkanalaktivität am Myokard

Im Einzelnen finden sich die folgenden spannungsgesteuerten Ionenkanäle an den Kardiomyocyten:

- $i_{Na^+}$ : Schneller Natrium Kanal, wirkt durch Aktivierung in der Depolarisation, es erfolgt ein Natrium Einstrom in die Zelle. Er bestimmt die Leitungsgeschwindigkeit und ist in Folge der zunehmenden Inaktivierung im Rahmen der Depolarisation verantwortlich für das Refraktärverhalten bis circa -40 mV.
- $i_{Ca^{++}}$  (L-Typ): Langsamer Calcium Kanal der bei Aktivierung während der Depolarisation einen langsamen Calcium Einstrom ermöglicht. Hierdurch kommt es zu dem beschriebenen Plateau der Erregung. Weiterhin stellt das Calcium in der Zelle eine wichtige Komponente im Rahmen der elektro-mechanischen Kopplung dar. Die Aktivierungsschwelle des Calcium Kanals liegt deutlich über der des Natrium Kanals. Andere bekannte Calcium Kanäle (T und N) spielen im Rahmen des Erregungsablaufes an Kardiomyocyten keine Rolle.
- $i_{K_1^+}$ : Ein einwärts gerichteter Kalium Kanal, der hauptsächlich verantwortlich für das Ruhepotential ist. Er ist vor allem im Arbeitsmyokard und dem Erregungsleitungssystem mit Ausnahme des Sinusknotens lokalisiert.
- Die Leitfähigkeit nimmt im Laufe der Depolarisation stark ab, bildet jedoch im Zuge der Repolarisation erneut die Grundlage des Ruhepotentials.
- $i_{K^+}$ : Bei Depolarisation verzögert der aktivierte Kalium Kanal. Er ist hauptverantwortlich für die Repolarisation des Arbeitsmyokards. Über eine langsame Inaktivierung ist er an der diastolischen Depolarisation im Sinusknoten beteiligt.
- $i_F$ : Ist ein unspezifischer Kationen Kanal, dessen F für „funny“ steht, da er bei Hyperpolarisierung im Rahmen der Repolarisierung aktiviert wird. Er unterstützt den schnellen Natrium Einstrom in die Zelle. Er ist spezifisch beteiligt an der diastolischen Depolarisation im Sinusknoten.
- Na/Ca Tauscher: Tauscht ein  $Ca^{++}$  gegen 3  $Na^+$  in Richtung eines bestehenden Konzentrationsgradienten. Bedingt initial also die langsame Aufnahme von Calcium und im zeitlichen Verlauf die erneute Elimination aus der Zelle.
- Na/K Pumpe: Elimination von 3  $Na^+$  im Tausch gegen 2  $K^+$  unter ATP Verbrauch im Rahmen der Repolarisation. Stimulation durch die verschiedenen Ionenkonzentrationen. Wird durch Herzglykoside im Sinne einer positiven Inotropie gehemmt.
- Ca Pumpe: Elimination von Calcium Ionen unter ATP Verbrauch, jedoch weniger effizient als die Na/K Pumpe.

## 1.2. Sinusrhythmus

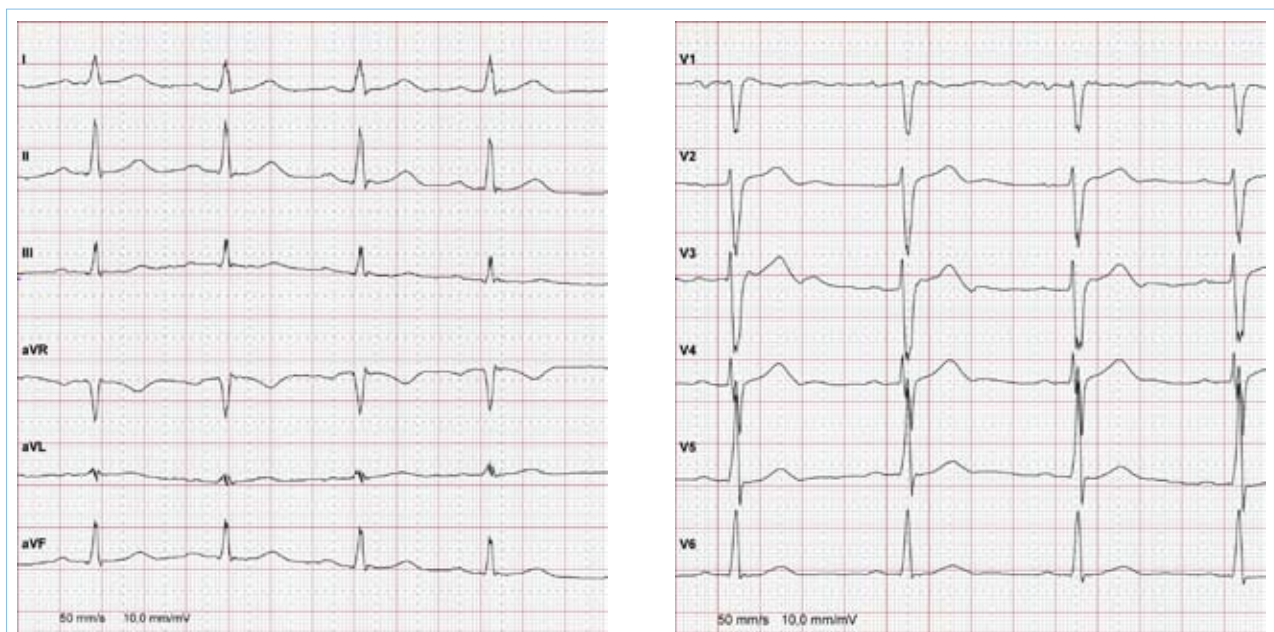
Die physiologische Erregungsbildung des Herzens entsteht im Sinusknoten mit einer Normfrequenz zwischen 50 und 100 Schlägen pro Minute.

Ausgehend vom rechten Vorhof an der Einmündung der oberen Hohlvene, anatomische Lage des Sinusknotens, breitet sich die Erregung strahlenförmig über den rechten und linken Vorhof bis zum AV Knoten aus.

Von dort erfolgt die Erregung der Ventrikel über His Bündel, Tawara Schenkel, Purkinje Fasern bis zu den Kardiomyocyten.

Der für die weitere Betrachtung interessante koordinierte Ablauf im Vorhof führt zu einer gleichmäßigen Muskelkontraktion der atrialen Kardiomyocyten und trägt mit etwa 20 % zur mechanischen Füllung der Ventrikel bei.

Diese koordinierte und regelmäßige Vorhofaktivität wird im Oberflächen EKG in Form der P-Welle und regelmäßiger QRS-Komplexe sichtbar. Dieser physiologische Grundrhythmus wird als Sinusrhythmus bezeichnet.



**Abb. 2:** 12 Kanal EKG mit Sinusrhythmus

## 1.3. Vorhofflimmern

### 1.3.1. Epidemiologie

Vorhofflimmern wird von den therapiebedürftigen Rhythmusstörungen am häufigsten diagnostiziert. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz von Vorhofflimmern bis zu einem Wert von etwa 5–10 % bei Patienten jenseits des 70 Lebensjahres. [1, 2] Circa 70 % der Patienten mit Vorhofflimmern sind zwischen 65 und 85 Jahren alt. Da bei vielen Patienten das Vorhofflimmern asymptomatisch bleibt und somit erst beim Auftreten zum Beispiel eines Schlaganfalls oder einer kardialen Dekompensation diagnostiziert wird, liegt die wirkliche Prävalenz höher.

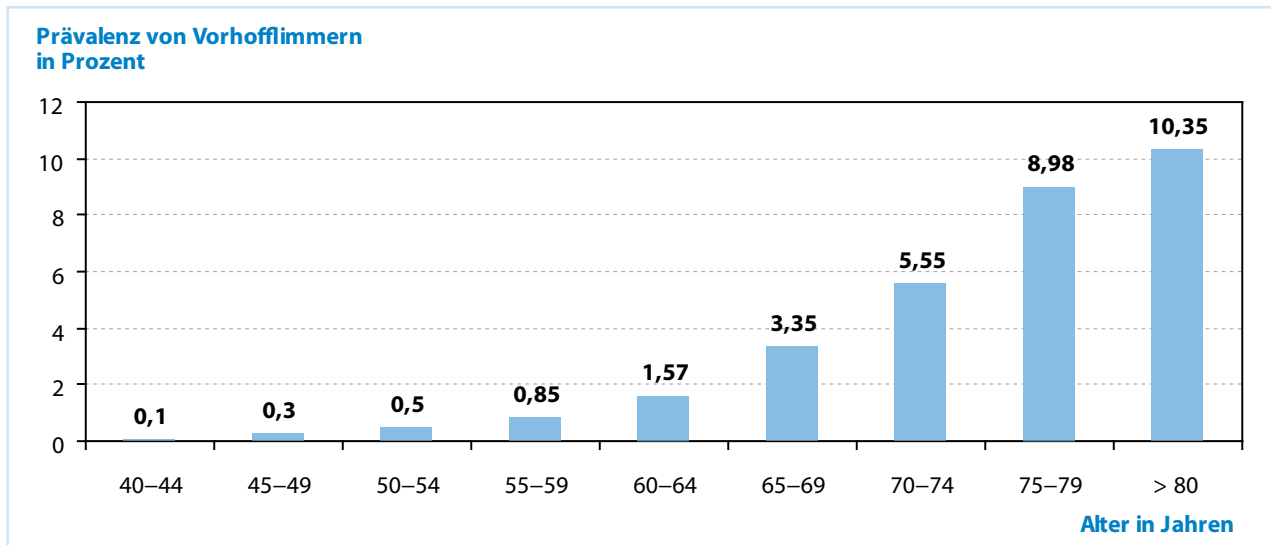


Abb. 3: Altersprävalenz von Vorhofflimmern

Außer im erhöhten Lebensalter tritt Vorhofflimmern auch bei Patienten mit zusätzlich bestehender struktureller Herzkrankheit, Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie deutlich vermehrt auf [3, 4, 5].

Hierdurch geht Vorhofflimmern mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion und damit der Lebensqualität einher.

Hierdurch ist die Sterberate im Vergleich mit der Normalbevölkerung auf annähernd das Doppelte pro Jahr in kontrollierten Studien erhöht (1,6–4,2 %).

Ursächlich hierfür sind meist kardioembolische Ereignisse/Apoplex [5, 6].

Prognostisch ist folglich davon auszugehen, dass bei Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung in den industrialisierten Ländern auch die Inzidenz von Vorhofflimmern steigen wird. In Schätzungen geht man für die USA, auf der Grundlage von ca. 2 Millionen Erkrankten in 1995, davon aus, dass es 2020 ca. 3 Millionen und 2050 sogar 5,6 Millionen Menschen mit therapiebedürftigem Vorhofflimmern geben wird [4].

Damit einher geht natürlich die hieraus resultierende volkswirtschaftliche Belastung durch vermehrte Arztbesuche und Krankenhauseinweisungen (Steigerung von 111.000 in 1984 auf 270.000 in 1994).



Nicht therapiertes Vorhofflimmern ist mit einem Anstieg des Langzeitrisikos für einen Schlaganfall, einen Herzfehler und der Erhöhung der Sterblichkeit, vor allem bei Frauen, verbunden [3].

### 1.3.2. Klassifikation

Die lange Zeit gebräuchliche Klassifikation von intermittierendem und chronischem Vorhofflimmern wurde in 2003 durch eine 3-teilige Separierung in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern abgelöst.

Hiernach versteht man unter paroxysmalem Vorhofflimmern eine sich selbst innerhalb von maximal 7 Tagen – meistens jedoch innerhalb von 48 Stunden – limitierende Phase des Vorhofflimmerns.

Von persistierendem Vorhofflimmern spricht man bei über 7 Tage hinaus bestehender Arrhythmie oder der Notwendigkeit der elektrischen oder pharmakologischen Kardioversion zur Terminierung.

Ist die Arrhythmie nicht mehr durch eine Kardioversion zum Sinusrhythmus zu konvertieren oder kommt es zu einem Rezidiv innerhalb von 24 Stunden nach Konversion, spricht man definitionsgemäß von permanentem Vorhofflimmern [7].

Bei den meisten Patienten zeigt das Vorhofflimmern meist einen chronisch fortschreitenden Verlauf. Findet man in den ersten Monaten und Jahren noch einen steten Wechsel zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus – also paroxysmales Vorhofflimmern, so geht es bei den meisten Patienten im Verlauf in persistierendes/permanentes Vorhofflimmern über.

Bei einem geringen Teil bleibt jedoch dieser Übergang auch nach Jahren des paroxysmalen Vorhofflimmerns aus [8].

### 1.3.3. Pathophysiologie

Vorhofflimmern zeichnet sich im Oberflächen EKG durch fehlende P-Wellen, die durch undulierende Ausschläge der isoelektrischen Linie ersetzt sind, sowie unregelmäßige RR-Abstände aus. Da rhythmische Abfolgen vollends fehlen spricht man auch von absoluter Arrhythmie. Am besten werden diese Flimmerwellen in der EKG Ableitung V1 sichtbar.

Nach der Herzfrequenz wird noch zwischen Tachyarrhythmia absoluta und Bradyarrhythmia absoluta unterschieden.

Bewegt sich die Herzfrequenz in einem Rahmen zwischen 60 und 100 Schlägen pro Minute spricht man von normofrequentem Vorhofflimmern.

Anhand der Morphologie der Flimmerwellen lässt sich noch eine Unterteilung in grobes und feines

Vorhofflimmern vornehmen. Als Grenze besteht hier ein Ausschlag im Oberflächen EKG der Ableitung V1 von mehr als 2 mm. Diese Einteilung hat jedoch geringe differentialdiagnostische Bedeutung.



**Abb. 4:** 12 Kanal EKG mit Vorhofflimmern

Die Frequenz des Vorhofes liegt zwischen 300 und 700 Bewegungen pro Minute, meist jedoch oberhalb von 400 Bewegungen pro Minute. Die Ventrikelantwort ist völlig arrhythmisch.

Klinisch zeigt sich vor allem bei zunehmender Herzfrequenz ein Pulsdefizit zwischen palpabler Frequenz und der im EKG sichtbaren Aktivität. Dieses Defizit spiegelt die sich verkürzende Diastolenzeit mit zunehmender Frequenz wieder und somit kommt es bei fehlender Ventrikelfüllung zu myokardialen Kontraktionen ohne peripher tastbaren Auswurf.

Hämodynamisch ist Vorhofflimmern mit dem Stillstand des Vorhofes gleichzusetzen. Bei einem sonst herzgesunden Patienten führt dieser funktionelle Stillstand bei Normofrequenz zu keiner Symptomatik.

Allerdings werden herzkranken Patienten oft über den hierbei stattfindenden Abfall des Herz-Zeit-Volumens symptomatisch, da die fehlende Kontraktion der Vorhöfe gleichbedeutend mit einer um 10–20% verminderten Kammerfüllung bei Normofrequenz ist.

Dieser Anteil der Vorhofkontraktion an der Kammerfüllung steigt mit verkürzter Diastolendauer im Rahmen einer Tachykardie, so dass der Verlust von Herz-Zeit Volumen unter tachykardem Vorhofflimmern noch stärker ins Gewicht fällt.

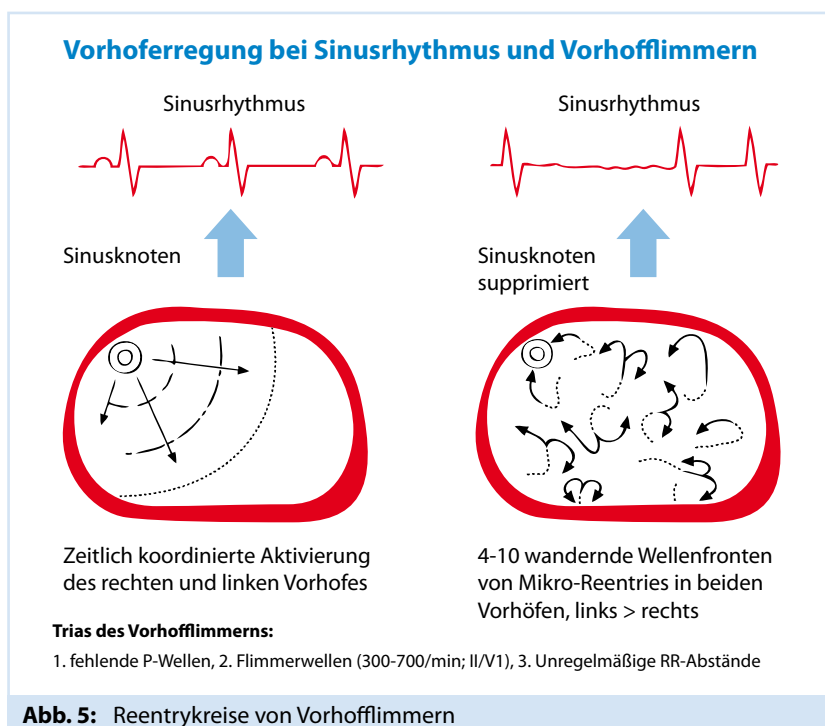
Als Ursachen unterscheidet man kardiale Grunderkrankungen (Hypertensive Herzerkrankung, Koronare Herzkrankheit, rheumatische Herzkrankheiten, Kardiomyopathie, Perikarditis, Zustand nach cardiochirurgischen Eingriffen) und extrakardiale Grunderkrankungen (Hyperthyreose, Alkoholabusus – holiday heart syndrom, Lungenembolie, Urämie, chronische Lungenerkrankungen, Sepsis) [3].

Hier stellt die arterielle Hypertonie – als Volkskrankheit – die häufigste Ursache für Vorhofflimmern dar, mit den daraus resultierenden, in 1.3.1 beschriebenen epidemiologischen Auswirkungen in Bezug auf Vorhofflimmern.

Wenn auch im Rahmen invasiver Diagnostik keine Ursache des Vorhofflimmerns gefunden werden kann, spricht man von idiopatischem Vorhofflimmern bzw. lone atrial fibrillation, dies ist bei ca. 10–20% der Patienten der Fall. Hier kann (bei einem Teil der Patienten) ein erhöhter Vagotonus als Ursache angenommen werden.

Das Vorhofflimmern kann auch ein erstes Symptom einer sich später manifestierenden Herzerkrankung darstellen.

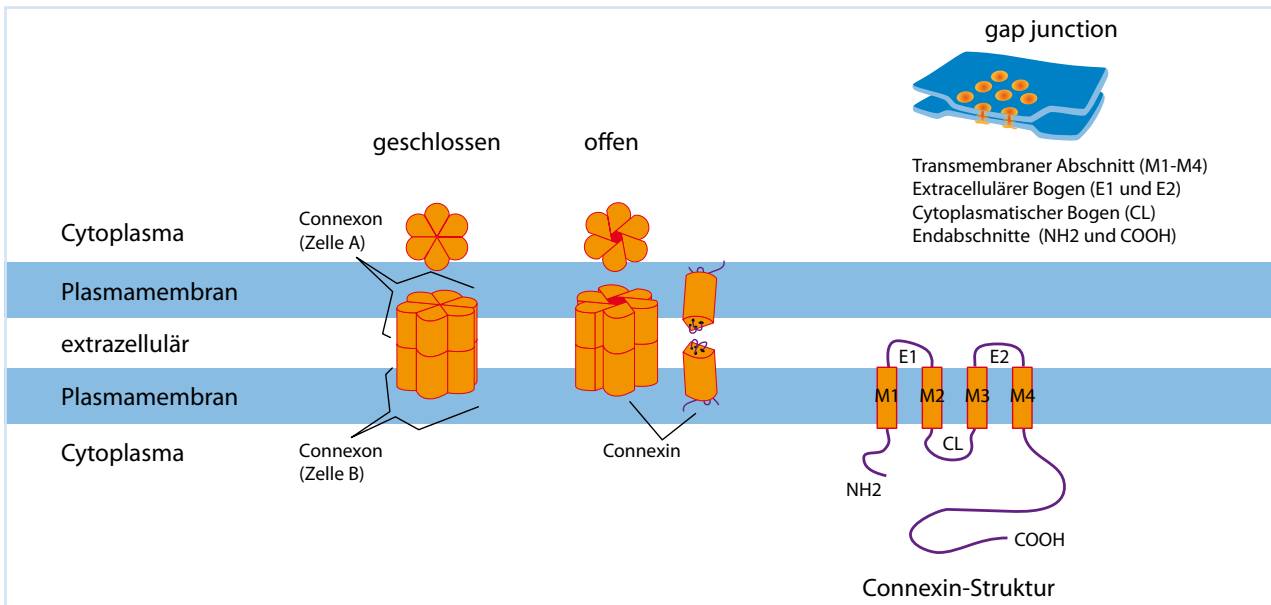
Charakteristisch sind 4–10 Mikroreentries auf Vorhofebene, die sich gegenseitig aufrechterhalten. Hierbei benötigt jeder Mikroreentry – Kreis ein Mindestanteil an Myokard, um sich nicht selbst zu limitieren. Sinkt die Anzahl der Reentries unter 4 Kreise ab, droht das Vorhofflimmern zusammenzubrechen. Diese Mikroreentries unterhalten sich somit selbst und führen zu einer unaufhörlichen Erregung des atrialen Myokards.



Die Ausbreitung der physiologischen Erregung über die beiden Vorhöfe als auch die Erregungsübertragung innerhalb der pathologischen Mikroreentrykreisläufe geschieht unter anderem über Gap Junctions, bestehend aus Connexinen.

Letztere gehören zu den Transmembranproteinen und kommen im menschlichen Herzen in 3 Isoformen (Cx 40, 43 und 45) vor. 6 Connexin-Moleküle bilden einen Gap-Junction-Kanal.

Hierüber ist ein regelbarer Molekül Austausch zwischen benachbarten Zellen möglich.



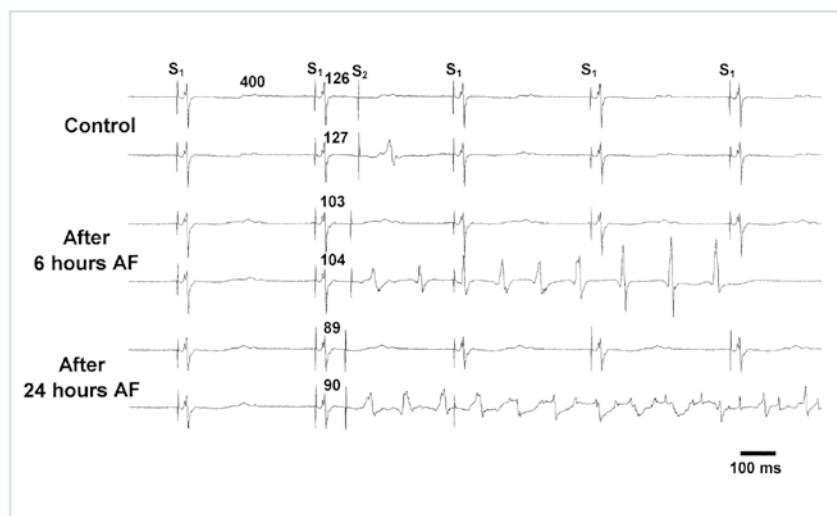
**Abb. 6:** Connexin und Gap Junctions

Das relativ schnell leitende Cx40 ist für die Leitung der Impulse auf Vorhofebene von Bedeutung, so dass eine Änderung (auch genetisch bedingt) des Cx40-Gehaltes bzw. eine Umverteilung von Cx40, Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofs verursachen bzw. unterhalten kann.

Hier könnte eine erhöhte Expressierung von Cx40 begünstigend auf die Entstehung von Vorhofflimmern wirken [9].

Die initiierten Mikroreentry Kreisläufe führen zu einer Verkürzung des atrialen Aktionspotentials einhergehend mit einer verkürzten Refraktärperiode des Vorhofes. Dies wird als „elektrisches Remodeling“ der atrialen Kardiomyocyten beschrieben [10].

Diese Intervallverkürzungen dienen dem Vorhofmyokard als Schutz vor einer



**Abb. 7:** Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktär Periode unter Vorhofflimmern

Kalziumüberladung, die durch schnelle elektrische Aktivierung auftreten würde und zum Zelltod führen könnte. Die Verkürzung des Aktionspotentials entsteht auf Zellebene selbst durch die veränderte Expression bzw. Regulation der Kalzium- und Kaliumströme [11].

Auch nach Konversion in den Sinusrhythmus hält dieser elektrische Umbau etwa für 4 Wochen an und begünstigt in diesem Zeitraum ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern. So begünstigt einmal aufgetretenes Vorhofflimmern ein erneutes Auftreten dieser Herzrhythmusstörung („afib begets afib“). Nach diesem Zeitraum sinkt die Rezidivhäufigkeit deutlich ab [12].

Besteht Vorhofflimmern über einen längeren Zeitraum (wenige Wochen) beginnen zusätzlich strukturelle Umbauvorgänge innerhalb des Vorhofmyokards (atrial remodeling). Es findet sich eine vermehrte Fibrosebildung und die Produktion von extrazellulärer Matrix, die eine elektrische Entkopplung der Vorhofmyozyten bedingt und so die Reentry Kreisläufe unterstützt. Protektiv wirken hier, wie auf Ventrikel Ebene auch, ACE Hemmer. Dies scheint die Grundlage ihrer rhythmusstabilisierenden Wirkung zu sein [13, 14].

Die Liste der potentiell auslösenden Mechanismen ist lang, hier kommen in erster Linie atriale Extrasystolen in allen Ausprägungen (isoliert bis zur supraventrikulären Salve) in Betracht.

Der wichtigste Ursprungsort solcher Extrasystolen ist eine oder mehrere Pulmonalvenen. Hier entstehen in Kardiomyocyten, die teils bis mehrere Zentimeter in die Venen reichen, elektrische Potentiale, die über die Muskulatur des linken Vorhofs als Extrasystole weitergegeben werden [15].

Ähnliche Foci für atriale Extrasystolen konnten, allerdings in weniger häufigem Auftreten, in der Vena cava superior oder dem linken Vorhof, insbesondere Vorhofsflaum oder Pulmonalostien, detektiert werden.

Weitere Trigger sind eine gesteigerte Sympathikusaktivität die mit vermehrter Ektopie und beschleunigter Herzfrequenz einhergeht oder ein erhöhter Vagotonus, der das Herz über das Absinken der Herzfrequenz und Verkürzung der atrialen Refraktärzeit anfälliger für Extrasystolen und damit für Vorhofflimmern macht („vagales Vorhofflimmern“).

Bei vorbestehender Herzkrankheit ist die Dilatation der Vorhöfe, als Resultat eines chronisch erhöhten Druckes z. B. bei Herzinsuffizienz, ein weiterer möglicher Trigger für Vorhofflimmern.

Die Symptomatik bei Patienten mit Vorhofflimmern ist somit sehr variabel. Auf der einen Seite zeigen sich komplett asymptomatische Patienten, dem gegenüber finden sich aber auch hochsymptomatische Patienten mit Palpitationen bis hin zum kardiogenen Schock.

Die Ausprägung der Symptome ist von der Kammerfrequenz und der zugrunde liegenden Erkrankung abhängig [3], aber auch von der Eigenwahrnehmung des Patienten. Darüber hinaus zeigen kontrollierte Studien, dass selbst im Vorfeld subjektiv symptomatische Patienten unabhängig von der Kardioversionsmethode (elektrisch bis hin zur Pulmonalvenenisolation) in etwa  $\frac{2}{3}$  aller Vorhofflimmerepisoden asymptomatisch sind [16, 17, 18, 19].

### 1.3.4. Therapiestrategien

Neben der kurativen Therapie des Vorhofflimmerns durch Triggereliminierung oder Substratmodifikation (im Rahmen von ablativen oder operativen Verfahren, weiter unten beschrieben) stehen hauptsächlich zwei Therapieregime zur Verfügung.

Man unterscheidet die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle also die Konversion zum Sinusrhythmus.

Unter dem Therapieregime der Frequenzkontrolle wird die Ökonomisierung der Ventrikelfrequenz in Ruhe und unter Belastung bei Fortbestehen des Vorhofflimmerns angestrebt.

Die Frequenzkontrolle allein stellt jedoch nicht eine Besserung der Symptomatik sicher, hier spielen die vom Patienten bemerkte Arrhythmie sowie auch die Lebensqualität bei ständiger Wahrnehmung der Erkrankung eine Rolle.

Darüber hinaus kann eine optimale Frequenzkontrolle ihrerseits wieder zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit führen, da unter körperlicher Belastung der medikamentös zugelassene Frequenzanstieg den Bedürfnissen nicht entspricht, das heißt, nicht ausreichend ist.

Als physiologische Zielfrequenzen wurden im Rahmen der AFFIRM Studie [20] eine Ruhefrequenz von 80 Schlägen pro Minute oder weniger sowie eine Belastungsfrequenz von unter 110 Schlägen pro Minute während des 6 Minuten Gehtests festgelegt.

Verantwortlich für die resultierende Kammerfrequenz unter Vorhofflimmern ist die Überleitungseigenschaft des AV-Knotens. Bei fehlender medikamentöser Therapie können hier Frequenzen von mehr als 200 Schlägen pro Minute erreicht werden. Diese hohen Kammerfrequenzen sind dann meist mit dem Auftreten von Symptomen bis hin zur kardio-pulmonalen Insuffizienz oder im Langzeitverlauf einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie vergesellschaftet.

Zur medikamentösen Frequenzkontrolle werden bei tachyarrhythmischen Patienten vor allem Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ oder Beta-Blocker gegebenenfalls in Kombination mit Digitalispräparaten eingesetzt.

Der Beta-Blocker stellt, durch Hemmung des sympathischen Einflusses auf die Herzfrequenz, das am häufigsten verwendete Medikament dar. Metoprolol oder Bisoprolol als klassische Vertreter reduzieren hierbei sowohl die Ruhe- als auch die Belastungsfrequenz. Bei bestehenden Komorbiditäten haben sie außerdem bei KHK, arterieller Hypertonie und systolischer Herzinsuffizienz einen festen Platz im medikamentösen Therapieregime.

Calciumantagonisten hingegen modulieren die AV-Überleitungszeit und haben zusätzlich auch eine negativ-inotrope Wirkung. Sie stehen sowohl zur intravenösen als auch zur oralen Applikation zur Verfügung, sollten jedoch bei bestehender Hypotonie und/oder kardialer Dekompensation aufgrund ihrer vasodilatatorischen Komponente nicht eingesetzt werden.

Digoxin und seine Derivate erhöhen den vagalen Einfluss auf den AV-Knoten und können somit bei einer additiven Gabe zu einer bestehenden Beta-Blocker oder Calciumantagonisten Therapie zu einer zusätzlichen Frequenzsenkung führen. Als Monotherapie ist Digoxin aufgrund der geringeren negativen Chronotropie ungeeignet.

Im Falle einer symptomatischen Bradyarrhythmia absoluta wäre, bei Persistenz der Bradyarrhythmie nach Absetzen aller bradycardysierenden Medikamente, die Indikation zur Schrittmacherimplantation gegeben.

Interventionelle Therapieansätze zur Frequenzkontrolle stehen nur eingeschränkt zur Verfügung und werden nur bei inadäquatem Therapieerfolg durch Medikamente eingesetzt.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer partiellen AV-Knoten Ablation mit dem Ziel der Verlängerung der Refraktärzeit und somit einer erniedrigten Kammerfrequenz. Hierbei wird durch Verödung des schnell leitenden Anteils des AV Knotens eine verringerte Impulsübertragung aus dem Vorhof erzielt.

Nachteil dieser schwierigen Intervention sind die meist schlechten Ergebnisse unter Belastung bei guter Ruhfrequenz und die große Gefahr eines totalen AV-Blockes.

Bei älteren, hochsymptomatischen Patienten mit struktureller Herzerkrankung, die medikamentös nicht zu beherrschen ist, stellt die AV-Knoten bzw. HIS Bündel Ablation mit nachfolgender Implantation eines Schrittmachers die ultima ratio zur Frequenzkontrolle dar. Nach diesem Eingriff ist der Patient allerdings schrittmacherabhängig.

Die Frequenzkontrolle ist im Gegensatz zur Rhythmuskontrolle an keine Voraussetzungen gebunden.

Im Vorfeld der Rhythmuskontrolle sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein, die auch als Orientierung für die Erfolgsaussichten eines Regularisierungsversuches dienen.

- orientierend sollte das Vorhofflimmern nicht länger als 12 Monate bestehen,
- keine fortgeschrittene kardiale Grunderkrankung,
- linker Vorhof < 50 mm Durchmesser,
- therapierbare Ursachen wurden beseitigt (z. B. Hyperthyreose),
- kein Vorliegen eines Sick Sinus Syndroms (vorher Schrittmacher),
- Mitralklappenvitium II Grades oder größer,
- bei Vorhofflimmern länger bestehend als 48 h transösophageale Echokardiographie zum Thrombenausschluss oder adäquate Antikoagulation für mindestens 4 Wochen.

Im Anschluss stehen dann medikamentöse oder invasive Therapieoptionen zur Verfügung.

Die medikamentöse Kardioversion in den Sinusrhythmus ist vor allem bei erst kurzfristig bestehendem Vorhofflimmern effektiv. Ein Vorteil dieser Konversion ist, dass sie ohne eine Kurznarkose auskommt. Demgegenüber müssen die potentiell proarrhythmischen Nebenwirkungen der Antiarrhythmika einkalkuliert werden.

Die Auswahl des Medikamentes richtet sich zum einen nach den bestehenden Vorerkrankungen des Patienten, zum anderen sind die verfügbaren Medikamente je nach Dauer des Vorhofflimmerns unterschiedlich potent.

Bei herzgesunden Patienten kann eine Konversion zum Sinusrhythmus mit Antiarrhythmika der Klasse IC wie Flecainid oder Propafenon erzielt werden. Beide stehen sowohl zur intravenösen als auch zur oralen Applikation zur Verfügung und zeigen eine bessere Potenz bei erst kürzer (weniger als 7 Tage) bestehendem Vorhofflimmern.

Bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung sollten Antiarrhythmika der Gruppe III – und hier zurzeit das Amiodaron in intravenöser oder oraler Form – den Vorzug erhalten. Mit Ibutilid steht ein weiterer Vertreter dieser Gruppe – allerdings nur intravenös – zur Verfügung. Die Medikamente der Gruppe III entfalten ihre konvertierende Potenz unabhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns [21].

Im Rahmen der invasiven Kardioversion zum Sinusrhythmus steht vor allem die externe elektrische Kardioversion zur Verfügung (vgl. Kapitel 1.4), die im Vergleich zur pharmakologischen Kardioversion oft bessere Ergebnisse liefert. Eine absolute Indikation zur elektrischen Kardioversion ist ein Patient mit drohendem kardiogenen Schock.

Eine weitere Option stellt eine interne elektrische Kardioversion dar. Hier werden über einen venösen Zugang Katheter direkt intrakardial platziert und es erfolgt dort die synchronisierte Energieabgabe. Dieses deutlich aufwendigere und damit komplikationsträchtigere Verfahren hat sich im Laufe der letzten Jahre, auch nach Etablierung der biphasischen Kardioversion (vgl. Kapitel 1.4.), nicht durchsetzen können.

Als weitere invasive Optionen stehen Katheterablationsverfahren und operative Verfahren zur Verfügung, sowie klinisch weitaus weniger wichtige Verfahren wie Atriale Defibrillatoren oder Atriale Stimulationstechniken.

Im Rahmen der Katheterablationen [3, 22] werden über transeptale Zugänge mittels Hochfrequenzenergie (gepulst oder kontinuierlich) [23, 24] oder Kälteapplikation elektrisch isolierende Narben im Bereich des linken Vorhofes gesetzt.

Unterschieden werden hier die Isolation der Pulmonalvenen mittels punktförmiger oder linearer Ablation in Abhängigkeit von dem benutzten Katheter oder Ablationsverfahren unabhängig von der

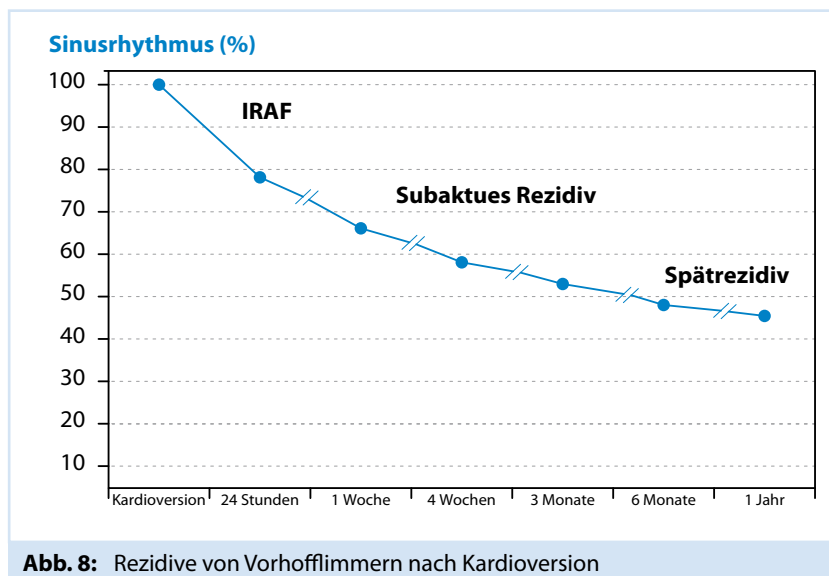


Isolierung der auslösenden Trigger mit dem Ziel die bestehenden Reentry-Kreise zu unterbrechen. Die Erfolgsrate liegt nach diesen Interventionen im linken Vorhof bei etwa 60–70 %. Gleichzeitig traten bei etwa 1–2 % Komplikationen (u. a. Schlaganfälle, Perikardtamponade, Verletzung der Speiseröhre) auf.

Das erste operative Verfahren zur Unterbrechung von Vorhofflimmern geht auf Dr. James Cox zurück, der in den letzten Jahren des letzten Jahrhunderts die so genannte „MAZE“ Operation entwickelte. Hier wurde, mit dem Ziel der Unterbrechung von Reentry Mechanismen durch chirurgische Schnittführung mit Durchtrennung des Myokards und anschließender Narbenbildung im rechten und linken Vorhof, ein Irrgarten (Labyrinth, engl. maze) erzeugt. Zusätzlich wurden die Herzohren als Ursprungsort von kardialen Thromben entfernt. Die Erfolgsquote in der Wiederherstellung des Sinusrhythmus liegt bei ca. 75–95 %. Allerdings handelt es sich um eine sehr anspruchsvolle cardiochirurgische Intervention, zum Teil mit sehr langen Herz-Lungen-Maschinen Zeiten und dadurch im Vergleich der Verfahren erhöhter Interventionsletalität. Des Weiteren stellen die Belastungen im Rahmen eines Postperfusionssyndrom für die Patienten ernstzunehmende Komplikationen dar. Hier sind z. B. die Thrombozytopenie, die Hämolyse, die Nierenfunktionsstörung, zerebrale Dysfunktionen und akute Gasaustauschstörungen der Lunge nach extrakorporaler Zirkulation zu nennen, die vor allem von der Dauer der Herz-Lungen Maschinen Zeit abhängig sind. Im Verlauf wurden auf Grundlage der MAZE OP weitere Operationen mit veränderten Schnittführungen entwickelt. [25, 26]

Nach erfolgter Rhythmisierung des Patienten stellt das Erhalten des Sinusrhythmus bei solchen Patienten eine weitere Herausforderung dar. Dies erfolgt durch eine den Vorerkrankungen des Patienten angepasste orale Dauermedikation.

Nach Zeitpunkt des Wiederauftretens lassen sich die folgenden Zeitintervalle beschreiben:



IRAF („immediate recurrence of atrial fibrillation“) bezeichnet das Wiederauftreten von Vorhofflimmern innerhalb von Sekunden bis maximal 2 Minuten nach erfolgter Kardioversion. Hier liegt die Inzidenz bei bis zu 10 %, kann jedoch bei medikamentöser Vorbehandlung noch reduziert werden.

ERAF („early recurrence of atrial fibrillation“) ist die Benennung für das Rezidiv innerhalb der ersten

48 Stunden nach erfolgreicher Konversion zum Sinusrhythmus. Dies geschieht bei bis zu 20 % der behandelten Patienten.

LARAF („late recurrence of atrial fibrillation“) ist die Nomenklatur für ein Rezidiv im 1. Jahr. Die Inzidenz schwankt zwischen 80 % bei Patienten ohne medikamentöse Therapie und 40–60 % bei Patienten mit medikamentöser Rezidivprophylaxe.

In den letzten Jahren erfolgten mehrere vergleichende Studienauswertungen der beiden Therapieregime, die trotz ähnlichem Studienaufbau in der Gesamtheit nicht zu komplett einheitlichen Ergebnissen kamen.

<b>Rhythmuskontrolle &lt;&gt; Frequenzkontrolle</b>			
<b>Studie (Akronym)</b>	<b>n (Patienten)</b>	<b>Laufzeit</b>	<b>Primärer Endpunkt und Ergebnis</b>
PIAF [27]	252	1 Jahr	Nachlassen / Sistieren der Symptomatik (Palpitationen, Dyspnoe oder Schwindel): 55,1 vs. 60,8 %
AFFIRM [20]	4060	3,5 Jahre	Gesamtmortalität: 23,8 vs. 21,3 %
RACE [28]	522	2,3 Jahre	Kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinsuffizienz, Thrombembolien, Blutungen, kardiale Komplikationen / Proarrhythmien, Schrittmacherpflichtigkeit: 22,6 vs. 17,2 %
STAF [29]	200	1,6 Jahre	Tod, Thrombembolien, Herz-Kreislauf-Stillstand: 9 vs. 10 %
HOT-CAFÈ [30]	205	1,7 Jahre	Tod, Thrombembolien, Blutungen: 13,5 vs. 6,9 %

**Tab. 1:** Studien Aufstellung Rhythmus versus Frequenzkontrolle

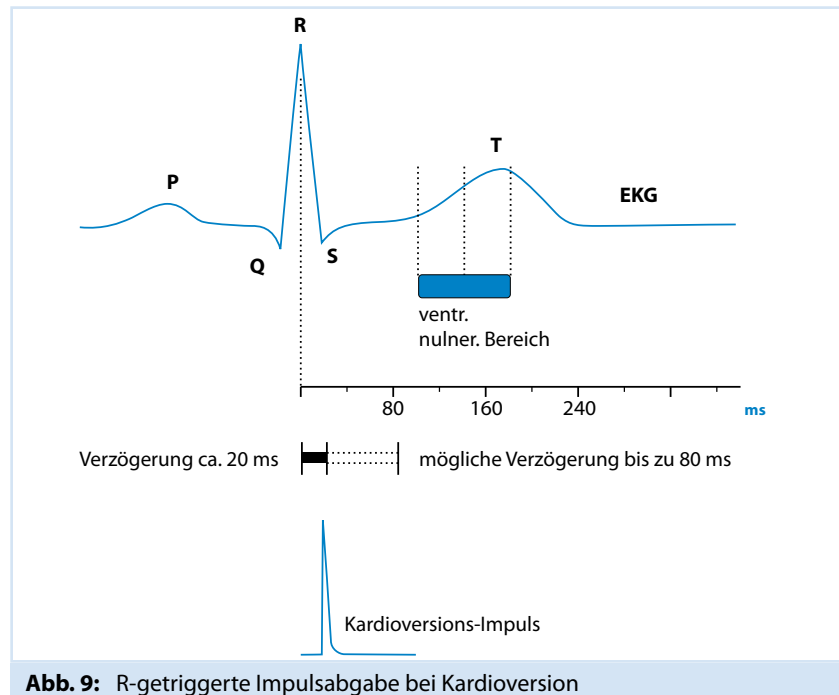
Im Zusammenschluss zeigte sich in den einzelnen Studien keine eindeutige Überlegenheit eines der beiden Therapieregime. Die AFFIRM Studie mit dem größten Patientenklientel zeigte erstmals sogar eine erhöhte 5 Jahres Sterblichkeit in der Rhythmuskontroll-Gruppe, gleichzeitig war hier sowohl die Anzahl der Hospitalisierungen als auch Nebenwirkungen durch Medikamente höher als in der Frequenzkontroll Gruppe.

Durch diese Ergebnisse wurde das Konzept der unbedingten Rhythmisierung verlassen und bei symptomarmen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern auf eine konsequente Frequenzökonomisierung verlagert.

Eine Rhythmuskontrolle sollte demnach nach strenger Indikationsstellung erfolgen, wobei einige Patientengruppen im Rahmen dieser Studien nicht abgebildet sind (jüngere oder hochsymptomatische Patienten mit erstmaligem Vorhofflimmern oder Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz).

## 1.4. Elektrische Kardioversion

Die externe Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern ist ein sicheres und effektives Verfahren in der Konversion des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus. Ihre Grundlagen gehen auf ein Verfahren aus 1963 von Lown und Mitarbeitern zurück, das bis heute weiterentwickelt wird [31]. Durch eine Kardioversion werden vor allem Reentry Mechanismen unterbrochen und so bestehende Herzrhythmusstörungen terminiert.



**Abb. 9:** R-getriggerte Impulsabgabe bei Kardioversion

Durch eine elektrische Kardioversion lässt sich in bis zu 91% eine Konversion zum Sinusrhythmus (5 min nach Kardioversion) erzielen. Nach Abgabe des Gleichstromimpulses kommt es zur gleichzeitigen Depolarisation aller nicht refraktären Kardiomyocyten und so des bestehenden Reentry Mechanismus. In der darauf folgenden Diastole kann der natürliche Schrittmacher, der Sinusknoten, wieder die Erregungsbildung übernehmen.

Technisch erfolgt die Abgabe der Energie über vorher aufgeladene Kondensatoren, die innerhalb von 1,5–4 ms bei einer angelegten Spannung von bis zu 7000 Volt bis zu 360 Joule abgeben können.

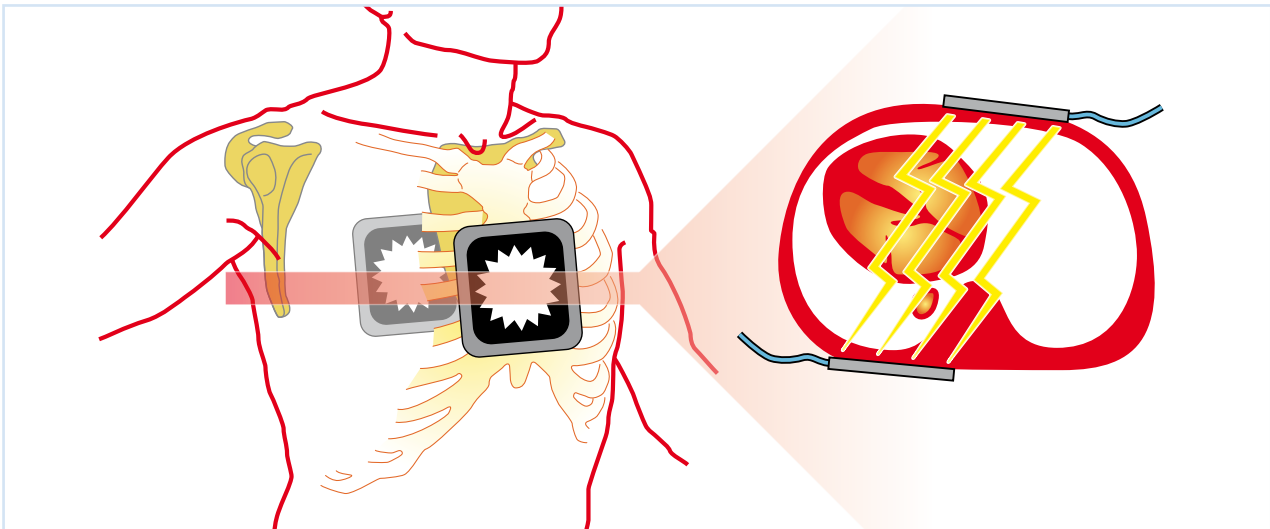
Während der Kardioversion wird elektrische Energie R-Zacken getriggert anhand des Patienten EKGs über zwei Elektroden abgegeben, um ein Auslösen von ventrikulären Arrhythmien durch eine zeitlich in die vulnerable Phase fallende Kardioversion zu verhindern. Die Abgabe der Energie erfolgt so 20–40 ms nach der Spitze der R-Zacke des Oberflächen EKGs (vgl. Abb. 9).

Traditionell wurde der Impuls monophasisch abgegeben, das heißt es erfolgte die Abgabe eines positiven Stromimpulses zwischen den Elektroden.

Im Rahmen der Weiterentwicklung der bestehenden Therapie zeigte sich die biphasische Impulsabgabe der monophasischen überlegen. Hier folgt dem positiven Stromimpuls ein negativer in umgekehrter Richtung zwischen den Elektroden.

Hierdurch zeigt sich eine größere Effektivität, weniger benötigte Schocks und eine niedrigere abzugebende Energie mit hieraus resultierenden geringeren Hautirritationen. [32, 33, 34]

Hierbei hat sich eine Durchführung mit selbstklebenden Elektroden („Paddles“) in anterior-posterior Position (vgl. Abb. 10) als am effektivsten herausgestellt [35, 36].



**Abb. 10:** Anterior-posterior Paddleposition bei Kardioversion

Eine externe Kardioversion sollte während einer Kurznarkose durchgeführt werden.

Als Komplikationen können vor allem Hautreaktionen im Sinne von Verbrennungen ersten Grades auftreten. Weitaus seltener sind die Induktion von ventrikulären Tachykardien/Kammerflimmern oder Bradykardien/Asystolien.

Ersteres lässt sich beim Auftreten meist über eine nicht R-Zacken getriggerte Schockabgabe erklären. Bei Bradykardie oder Asystolien demaskiert sich meist nach Terminierung des Vorhofflimmerns ein nicht adäquat arbeitender Sinusknoten bis hin zum Sinusarrest.

Bei inadäquater Antikoagulation kann es zu peripheren Embolien inklusive Schlaganfall kommen, unter adäquater Antikoagulation wird das Risiko mit  $< 1\%$  angegeben.

In seltenen Fällen sind deutliche Verschlechterungen der linksventrikulären Funktion nach Konversion zum Sinusrhythmus bis hin zum Lungenödem beschrieben, deren Ätiologie bis dato unklar geblieben ist.

Auch können in den ersten Minuten häufig passagere ST-Strecken-Veränderungen auftreten, die sich innerhalb von Minuten fast immer zurückbilden. Eine Erhöhung der Kreatininkinase ist jedoch meist als Reaktion der Thoraxmuskulatur zu werten. Im Rahmen von wiederholten Schocks mit hoher Energie können jedoch auch Myokardnekrosen auftreten, die zu einer zusätzlichen Erhöhung von CK-MB und Troponin führen.

## 1.5. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern

Eines der vordringlichsten Ziele in der Therapie des Vorhofflimmerns ist die Prävention von Schlaganfällen. Am sichersten geschieht dies durch die Beseitigung dieser Rhythmusstörung.

Die zweite Therapieoption besteht in der dem Patienten angepassten Antikoagulation, die sich aber den thrombembolischen Schutz mit einem andererseits deutlich erhöhten Blutungskomplikationsrisiko erkauft.

Mit der gemeinsamen Leitlinie von ACC/AHA/ESC aus dem Jahre 2006 wurde eine angepasste Therapieempfehlung zur antithrombotischen Therapie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern gegeben [3].

Grundlage hierfür ist der CHADS<sub>2</sub> Score, eine Bewertung von 5 leicht diagnostizierbaren klinischen Variablen.

CHADS <sub>2</sub> Score		
C	Chronische Herzinsuffizienz	1 Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A	Alter > 75 Jahre	1 Punkt
D	Diabetes mellitus	1 Punkt
S	Schlaganfall / TIA	2 Punkte

**Tab. 2:** CHADS<sub>2</sub> Score zur Thrombembolie Risikoabschätzung [3]

CHADS <sub>2</sub> Risikoklassifizierung: adjustierte Schlaganfallrate (% pro Jahr)	
0	1,9%
1	2,8%
2	4,0%
3	5,9%
4	8,5%
5	12,5%
6	18,2%

**Tab. 3:** CHADS<sub>2</sub> Score entsprechende Schlaganfallrate [3]

Bei einem Score von 0 Punkten würde eine Antikoagulation über ASS 100–300 mg pro Tag hinaus keine Verbesserung, jedoch ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten.

Bei einem Punktwert von 1 Punkt besteht eine individuelle Abwägung der Antikoagulation zwischen ASS 100–300 mg pro Tag und Vitamin K Antagonisten wie Phenprocoumon mit einem Ziel INR zwischen 2 und 3.

Im Rahmen dieser Abschätzung lassen sich zur Risikostratifizierung auch echokardiographische Marker integrieren.

So sind kardiale Ursachen des Vorhofflimmerns, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, ein bestehender Thrombus, spontaner Echokontrast, eine reduzierte Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzhohes oder komplexe Plaques der thorakalen Aorta zusätzliche Anhaltspunkte für ein erhöhtes thrombembolisches Risiko und sollten damit in der Konstellation den Ausschlag zur Vitamin K Medikation geben.

Bei einem Risikoscore  $> 1$  sollte eine Antikoagulation mit Phenprocoumon erfolgen.

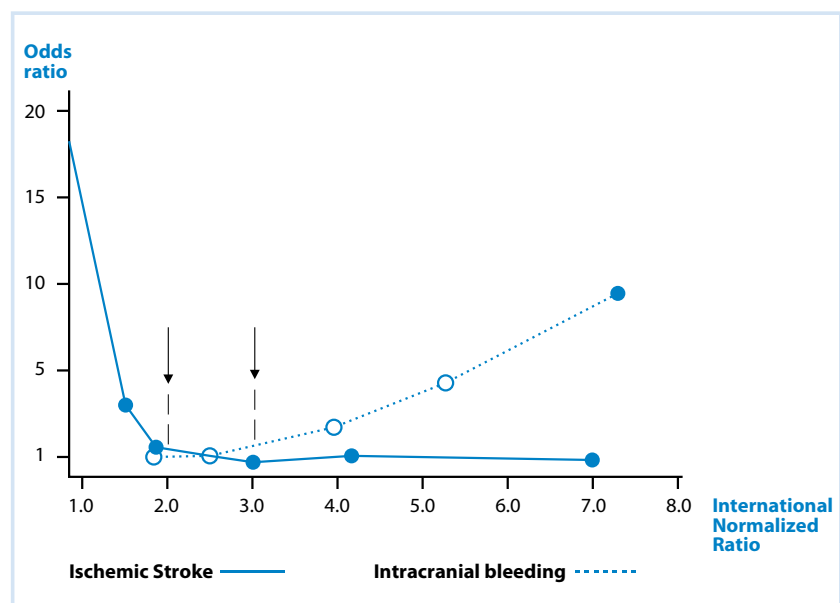
Relevante Kontraindikationen für eine Dauertherapie mit Vitamin K Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) sind nach Herstellerangaben:

- Krankheiten mit erhöhter Blutungsbereitschaft, z.B. Hämorrhagische Diathese, Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie.
- Fixierte und therapierefraktäre Hypertonie ( $> 200/105$  mmHg)
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z. B. Magen-Darm-Ulcera, Apoplexie, Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS oder am Auge, Retinopathien mit Blutungsrisiko, fortgeschrittene Arteriosklerose, Hirnarterienaneurysma, dissezierendes Aortenaneurysma, floride Endocarditis lenta, Perikarditis
- Ausgedehnte offene Wunden

Darüber hinaus sind vor allem ältere Patienten ( $> 80$  Jahre) durch die Blutungskomplikationen unter Vitamin K Antagonisten bedroht. Ursächlich hierfür zeigte sich außer der mit dem Alter wachsenden Sturzgefahr einhergehend mit potentiellen, traumatischen Blutungen, INR Werte  $> 4$ , eine erst kurzfristig zurückliegende Einleitung der Antikoagulantientherapie (insbesondere in den ersten 3 Monaten) und ein CHADS<sub>2</sub> Score von mindestens 3 als Blutungskomplikationen begünstigende Faktoren [37].

Hier wird ersichtlich, dass gerade die Patienten die wohl am meisten von oraler Antikoagulation profitieren würden auch am stärksten durch die Blutungskomplikationen gefährdet sind.

Minimiert werden sowohl das Blutungs- als auch das thrombembolische Risiko durch konsequente Antikoagulation im definierten Zielbereich bei einem INR zwischen 2 und 3. Hierzu sind regelmäßige Blutkontrollen durch den betreuenden Arzt oder besser in Eigenmessungen und Selbstkontrolle durch complianten Patienten – vergleichbar mit den Blutzuckermessungen von Patienten mit Diabetes mellitus – unumgänglich.



**Abb. 11:** INR Zielbereich der Antikoagulation als Kompromiss zwischen thrombembolischen und Blutungsrisiko

## 1.6. Omega 3 Fettsäuren

Fette gehören zu der sehr heterogenen Stoffklasse der Lipide, die im menschlichen Organismus vielfältige Aufgaben übernehmen. Lipide dienen sowohl im Stoffwechsel als Brennstoff oder Energiespeicher, können aber auch als Membranbausteine oder Signalmoleküle verwendet werden.

Fette – als einfache Lipide – sind Ester aus Fettsäuren und Glycerin (dreiwertigem Alkohol). Fettsäuren sind unverzweigte Monocarbonsäuren, die aus einer Carboxylgruppe und einer unterschiedlich langen Kohlenstoffkette (4–24 C-Atome) bestehen. Mit einem Anteil von 95 % sind sie Hauptbestandteil der Fette und Öle.

Als Ester bezeichnet man eine chemisch organische Verbindung, die aus dem Zusammenschluss von einer Säure (z. B. Fettsäuren) und einem Alkohol (z. B. Glycerin) unter Austritt von Wasser entsteht. Abhängig davon, ob eine, zwei oder alle drei Hydroxylgruppen des Glycerinmoleküls mit Fettsäuren verestert sind, unterscheidet man zwischen Mono-, Di- und Triglyceriden, wobei Nahrungsfette fast ausschließlich Triglyceride mit einer Kettenlänge zwischen 12 und 20 C-Atomen sind.

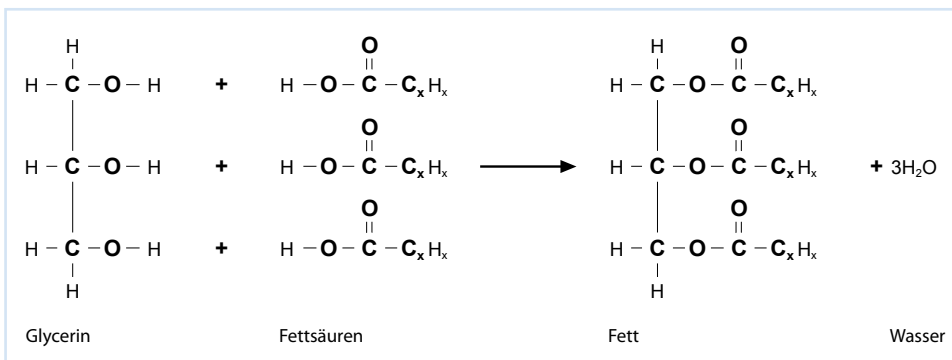


Abb. 12: Veresterung von Glycerin mit Fettsäuren

Fettsäuren unterscheidet man in ihrer Kettenlänge, der Anzahl sowie der Position ihrer Doppelbindungen.

Funktionell sind Fettsäuren der Grundbestandteil komplexerer Lipide sowie die Ausgangssubstanz für die Synthese von Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen und haben somit Auswirkungen auf hormonelle Steuerkreise incl. Blutgerinnung und immunologischer Abwehr.

Liegt bei einer Fettsäure eine Doppelbindung vor spricht man von einer ungesättigten Fettsäure, im Gegensatz dazu, bei Fehlen einer Doppelbindung, von einer gesättigten Fettsäure.

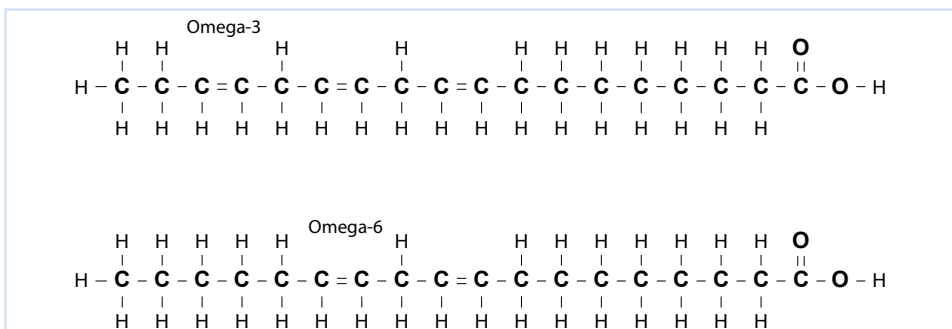


Abb. 13: Nomenklatur der Fettsäuren nach Ort ihrer Doppelbindung

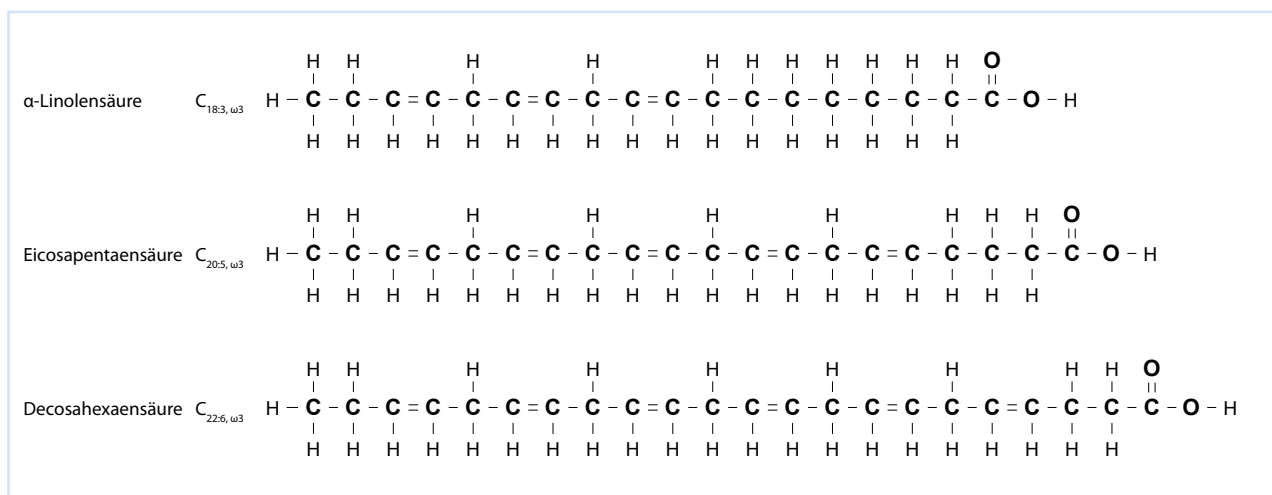
Omega 3 Fettsäuren sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren, haben also mehrere Doppelbindungen, mit einer Kettenlänge von 18–22 C-Atomen.

Die Zahl, hier die 3, beschreibt den Ort der letzten Doppelbindung vom Carboxyl-Ende (CH<sub>3</sub>), das ungebunden ist.

Die Doppelbindung ist immer cis – konfiguriert, d.h. dass die Verknüpfungsstelle am C-Atom in der schematischen Darstellung auf der gleichen Seite liegt.

Eine weitere Einteilung der Fettsäuren erfolgt nach der Anzahl der Molekülketten. Hier findet sich zum einen die α-Linolensäure mit einem langkettigen C<sub>18</sub> Molekül und 3 Doppelbindungen. Sie ist pflanzlichen Ursprungs.

Weiterhin gibt es die zwei tierischen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren: Eicosapentaensäure (EPA, 20 C-Atome mit 5 Doppelbindungen) und Docosahexaensäure (DHA, 22 C-Atome mit 6 Doppelbindungen). Diese lassen sich vor allem in Fischölen nachweisen.



**Abb. 14:** Strukturformeln Omega 3 Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind essentiell, das heißt, sie können im menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden.

α-Linolensäure kann im menschlichen Organismus nur zum Teil (etwa 10%) in EPA bzw. DHA überführt werden.

Abzugrenzen sind von den Omega 3 Fettsäuren, nach Lokalisation der ersten Doppelbindung, die Omega 6 und Omega 9 Fettsäuren.

Omega 6 oder Omega 9 Fettsäuren können im menschlichen Organismus nicht in Omega 3 Fettsäuren umgewandelt werden, das heißt: In der Wertigkeit sind die Omega 3 Fettsäuren ungleich wichtiger und der Organismus auf ihre Zufuhr angewiesen.



### 1.6.1. Elektrophysiologische Modulation

Einen ersten Anhalt für die mögliche Kardioprotektion von Omega 3 Fettsäuren erhielt man im Rahmen einer Beobachtungsstudie im Upernavik Bezirk Grönlands.

Hier zeigte sich, dass hoch signifikant weniger Myokardinfarkte als in einem Vergleichskollektiv retrospektiv aufgetreten waren [38].

Als ein Hauptunterschied der Kollektive zeigte sich die unterschiedliche Ernährung und hier vor allem der deutlich höhere Fischverzehr.

Die zur Bestätigung der These initiierten Studien zeigten dann nicht nur eine Protektion vor Ischämien und Reduktion des Ischämieareals nach Myokardinfarkt, sondern auch eine Reduktion von arrhythmischen Episoden und damit der Gesamtmortalität [39, 40].

Experimentell konnte die Wirkung der Omega 3 Fettsäuren an verschiedenen Ionen Kanälen im Ratten Kardiomyocyten Modell bewiesen werden.

**Na<sup>+</sup>Kanal:** Es kommt zu einer physiologisch nicht erreichbaren Hyperpolarisation und die Natrium Kanäle bleiben in einem inaktiven Status. Bei halbdepolarisierten Kardiomyocyten finden sich die Natrium Kanäle, die in eine „wartende Inaktivierung“ (resting inactivation) aus einem geschlossenen Zustand übertreten, ohne dabei ein Potential hervorzurufen.

Diese Interaktion mit dem Na<sup>+</sup>Kanal beruht auf einer direkten, dosisabhängigen (nahe der zur antiarrhythmischen Wirkung nötigen Dosis) reversiblen Bindung an das [(3)H] BTXB Kanal Protein [41].

**Ca<sup>++</sup>Kanal:** „Beunruhigende“ Regulation des freien Calcium ist ein anderer Grund für maligne Arrhythmien. Die extrazelluläre Anwendung von Omega 3 Fettsäuren auf den spannungsabhängigen L-Typ Calcium Kanal führt zu einer sofortigen, reversiblen und konzentrationsabhängigen Hemmung des Ca<sup>++</sup> Kanals und somit zu einem verminderten zytostolischen Calcium Einstrom.

**K<sup>+</sup>Kanal:** Die Omega 3 Fettsäuren binden an der Außenseite des spannungsabhängigen K<sup>+</sup>Kanals und führen dort zu einer Hemmung, vergleichbar mit der durch das Antiarrhythmikum der Klasse III Tedisamil (Pulzium®) ausgelösten Blockade [42].

Zusammenfassend haben Omega 3 Fettsäuren drei Effekte auf die Elektrophysiologie von gesunden Kardiomyocyten in vitro:

Aufgrund einer Hyperpolarisation des bestehenden bzw. diastolischen Membranpotentials benötigt man 40–50 % mehr Energie, um ein Aktionspotential auszulösen.

Außerdem zeigte sich eine Erhöhung des Eintrittspotentials für den spannungsabhängigen Natrium Kanal.

Ferner verlängerten die Omega 3 Fettsäuren die Refraktärzeit der Kardiomyocyten ohne eine Verlängerung des Aktionspotentials zu verursachen [43].

Im Gegenteil zeigt sich die Dauer des Aktionspotentials bei Meerschweinchen dosisabhängig verkürzt [44].

Omega 3 Fettsäuren unterdrücken somit den Automatismus der myokardialen Kontraktilität und entfalten darüber eine antiarrhythmische Potenz [45].

Diese Veränderungen mit der Termination von arrhythmischen Kontraktionen der Myokardzellen konnte auch für atriale Rattenkardiomyocyten gezeigt werden [46].

In Vergleichsuntersuchungen zwischen Ratten- und Meerschweinchenkardiomyocyten zeigte sich eine dosisabhängig reduzierte Erregbarkeit der Zellen durch EPA/DHA. Bei Meerschweinchen verlief die negative Inotropie auch linear dosisabhängig. Im Rahmen der untersuchten Rattenzellen kam es jedoch in niedriger Dosierung zunächst zu positiv inotropen Effekten, die sich allerdings im Verlauf umkehrten [44].

In nachgeschalteten Tierversuchen an lebenden Hunden konnte nach induziertem ausgedehntem Vorderwandinfarkt und belastungsinduziertem Kammerflimmern in einer zweiten Sitzung gezeigt werden, dass nach Infusion von Omega 3 Fettsäuren (sowohl EPA, DHA als auch  $\alpha$ -Linolensäure) die Induktion von malignen ventrikulären Arrhythmien in 71–75 % der Versuche nicht mehr möglich war. Omega 3 Fettsäuren haben also eine antiarrhythmische Potenz bei durch Ischämie bedingten Arrhythmien [47].

Postischämisch aktivieren Kardiomyocyten ihren  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Ionen Tauscher, der Arrhythmien auslösen aber auch zum Zellschaden bis zum Zelluntergang führen kann. Hier zeigte sich in vitro eine hemmende Wirkung durch EPA/DHA und somit eine potentielle Reduktion von Arrhythmien [48].

Im Hunde Modell konnte durch die orale Gabe von Omega 3 Fettsäuren die Erregbarkeit der atrialen Myozyten für vagal ausgelöstes Vorhofflimmern signifikant gesenkt und parallel eine histologisch gesicherte Reduktion der Connexin 40 Expression nachgewiesen werden. Dies kann zusätzlich noch zum antiarrhythmischen Effekt der Omega 3 Fettsäuren beitragen [49].

Allerdings zeigten sich bei dem Übergang von den Zell- oder Tiermodellen, in denen zum Teil bis zu 10-fach erhöhte Omega 3 Fettsäure Spiegel erzielt werden konnten mit den hieraus denkbaren Wirkunterschieden, zum menschlichen Organismus das Phänomen, dass hier zum Teil nur eine Erhöhung des Omega 3 Fettsäure Spiegels auf das 2-fache erzielt werden konnte. So können die Zell- bzw. Tiermodellergebnisse nicht direkt auf den Menschen übertragen werden [50].

Letztlich zeigten mehrerer klinische Studien mit unterschiedlichem Patientenkollektiv die in vivo Potenz von Omega 3 Fettsäuren in der Prävention von myokardialen Arrhythmien, in der Modulation der Herzfrequenz Variabilität und in der Verhinderung des plötzlichen Herztodes. [51, 52, 53]

Das größte Patientenkollektiv wurde mit über 11.000 Patienten im Rahmen der GISSI prevention untersucht und zeigte den Nutzen einer oralen PUFA Medikation (1 g 84 % EPA/DHA Ethylester), indem hierdurch das Risiko des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt signifikant gesenkt wurde [54].

Über die elektrophysiologische Modulation hinaus zeigen Omega 3 Fettsäuren auch weitere Auswirkungen auf Bestandteile der Blutgerinnung (wie Plasmafibrinogen oder Thrombozyten) und ihre Funktion als auch auf den Fettstoffwechsel, die im Rahmen der zusätzlichen Medikation bei Vorhofflimmern mitbetrachtet werden sollten.

Unter oraler Substitution von Omega 3 Fettsäuren, in diesem Fall 4g EPA/DHA, kam es zu keiner Veränderung der absoluten Blutfettwerte, allerdings verschob sich der Quotient von Gesamtcholesterin zu HDL zum Positiven.

Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion zeigten sich in vivo nicht [55].

So werden Omega 3 Fettsäuren heute für viele Indikationen angeboten. Ihre prophylaktische Wirkung für Vorhofflimmern war bisher nicht geklärt. Obwohl die Pathophysiologie für ventrikuläre Arrhythmien/Kammerflimmern nicht direkt mit der für Vorhofflimmern identisch ist, beruhen beide Arrhythmien doch auf Reentrymechanismen.

Da zu Studienbeginn keine evidenz-basierten Daten in diesem Bezug vorlagen, initiierten wir diese prospektive, randomisierte, doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte Studie.

## **2. Methodik**

### **2.1. Ziel der Omega AF Studie**

Die Omega AF Studie sollte die präventive Potenz von mehrfach-ungesättigten Fettsäuren als Nahrungsmittelzusatz bei Patienten mit Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion prüfen.

Der Name der Studie leitete sich von Omega 3 Fettsäuren und atrial fibrillation (AF), der englischen Bezeichnung für Vorhofflimmern ab.

### **2.2. Durchführung der Omega AF Studie**

Die Omega AF Studie ist als doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie geplant und durchgeführt worden. Sie wurde durch die Ethikkommission der Justus-Liebig Universität Gießen genehmigt.

In die Omega AF Studie eingeschlossen wurden Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, deren linker Vorhof nicht größer als 60 mm in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) erschien. Als Antiarrhythmika durften Digitalis, Antiarrhythmika der Klasse 4 wie Verapamil und Diltiazem und  $\beta$ -Blocker eingesetzt werden.

Konform zu den Leitlinien wurden die Patienten mindestens 3 Wochen vor der elektiven Kardioversion oral mit INR Werten  $\geq 2,0$  antikoaguliert.

Unabdingbar war die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an der Omega AF Studie.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit therapierbaren kardialen oder extrakardialen Ursachen des Vorhofflimmerns, exemplarisch wären hier die Mitralklappenstenose oder eine bestehende Hyperthyreose, die in Voruntersuchungen ausgeschlossen wurden, zu nennen.

Außerdem durften die Patienten während des Studienablaufes weder Antiarrhythmika der Klasse 3 noch der Klasse 1 erhalten.

Alle Patienten unterzogen sich vor Studienbeginn einer Voruntersuchung, in deren Rahmen sie über Ablauf und Zielsetzung der Studie informiert wurden.

Die Voruntersuchung beinhaltete eine körperliche Untersuchung incl. einer Anamnese mit kardiologischem Schwerpunkt. Alle Patienten wurden einem Ausgangs-EKG und TTE unterzogen.

Weiterhin wurden folgende Laborwerte bestimmt: Anzahl von Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Blutgerinnungswerte wie Quick, INR und PTT, sowie Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, GPT, GOT, Triglyceride, Cholesterin, LDL und HDL, einmalig zu Beginn zusätzlich die Bestimmung von CRP und TSH.

Zudem erfolgte eine differenzierte Betrachtung der Blutfette incl. Spiegelbestimmung der Omega 3 Fettsäuren.

Die Bestimmung der Thrombozytenfunktion wird im Rahmen einer Substudie gesondert ausgewertet werden.

Parallel wurden die Patienten nach ihrer Lebensqualität mit dem standardisiertem SF 36 Quality of Life Fragebogen befragt.

Im Anschluss bekamen alle Patienten, die je nach Einschlusszeitpunkt – gerade oder ungerade Patientenummer zum Einschlussdatum – zugeordnete Kapselpackung (Verum/Placebo) mit der Anweisung die Studienmedikation morgens und abends zu den Mahlzeiten einzunehmen (1-0-1). Die Verummedikation bestand aus 301,5 mg  $\alpha$ -Linolensäure in Form von gelatinefreien Weichkapseln.

	pro Kapsel	pro 3 Kapseln	pro 100 g
Brennwert	20 kj (5 kcal)	61 kj (15 kcal)	3145 kj (763 kcal)
Eiweiß	--	--	--
Kohlenhydrate	121,9 mg	365,8 mg	19,0 mg
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
davon			
Ungesättigte Fettsäuren	457,1 mg	1371,3 mg	71,5 g
davon			
18:3 $\alpha$ -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	< 2 mg

**Tab. 4:** Analyse Verum (mit freundlicher Genehmigung der Dr. Boßhammer Pharma GmbH)

Die Placebomedikation wurde uns in der gleichen äußeren Aufmachung und Weichkapsel durch die Hersteller (Dr. Bosshammer Pharma GmbH, 35440 Linden) zur Verfügung gestellt.

	1. Hilfsstoffe
Sojaöl, raffiniert	500 mg
Beta-Carotin synth. 30 %	0,033 mg
	2. Kapselwand
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

**Tab. 5:** Analyse Placebo (mit freundlicher Genehmigung der Dr. Boßhammer Pharma GmbH)

4 Wochen nach dem Einschluss und unter Studienmedikation wurden die Patienten bei ausreichenden INR Werten nach dem unten genannten Protokoll kardiovertiert.

Nach den oben beschriebenen Blutentnahmen, dem Quality of Life Fragebogen und einem Vor-EKG wurden die Patienten in Kurznarkose mit Midazolam [56] und Etomidat/Propofol nach einem Energieprotokoll von 200-360-360 J kardiovertiert.

Die nächst höhere Energiestufe wurde bei nicht erfolgreicher Konversion auf dem niedrigeren Energielevel gewählt.

Für die Kardioversion benutzten wir selbstklebende Paddles in anterior-posterior Position, sowie eine synchronisierte, monophasische Energieabgabe.

Die Patienten wurden in der Folge für mindestens 4 Stunden ambulant überwacht (EKG sowie Kontrolle der Vitalwerte sowie adäquate Reaktion auf Ansprache) und anschließend unter Fortführung der Studienmedikation in das Follow up übergeben.

Feste Follow up Termine waren für die Patienten nach 4 Wochen, 3 Monate und nach 1 Jahr bei Rezidivfreiheit vereinbart, sowie bei jeder klinisch symptomatischen Änderung oder jeder außerhalb der Klinik gefundenen EKG Änderung.

Ambulante Überprüfungen des Sinusrhythmus zur Detektion eines asymptomatischen Vorhofflimmerrezidives führten wir mittels Langzeit EKG bzw. Eventrecorder Aufzeichnungen bei Patienten mit über 1 Monat Rezidivfreiheit stichprobenartig durch.

Im Rahmen der Follow up Untersuchungen wurden erneut EKG, TTE, Laboruntersuchungen und der Quality of Life Fragebogen bei den Patienten erhoben und sowohl als Ausschluss des Rezidives als auch als Vergleich zu den Voruntersuchungen bewertet.

Die Studienmedikation wurde in gleicher Dosierung bis zum Erreichen des Endpunktes beibehalten.

Als Endpunkte wurde der Ablauf des Follow up Jahres oder das detektierte Rezidiv festgesetzt. Außerdem wären verminderte Lebensqualität, die Omega 3 Fettsäuren Unverträglichkeit und thromboembolische Komplikationen (Apoplex, o.ä.) bis hin zum Tod die Studienendpunkte gewesen.

Am selben Patientenkollektiv wurde parallel zu den Studienblutwerten bei Einschluss, Kardioversion und den Follow-up Untersuchungen weitere Blutentnahmen zur Untersuchung des Omega 3 Fettsäure Spiegels, insbesondere auch in Bezug auf den Fettstoffwechsel als auch Proben zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion vorgenommen.

Diese Ergebnisse sollen außerhalb der Omega AF Studie ausgewertet werden.

### 3. Ergebnisse

Die initiale Planung und Methodik, sowie die Auswertung aller statistischen Analysen vor der Entblindung im Rahmen einer Zwischenauswertung, wurden durch die Medizinische Informatik Abteilung der Justus Liebig Universität Gießen unter Leitung von Dr. R. H. Bödeker mit SAS Software durchgeführt (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Nach der Zwischenauswertung und dem Entschluss die Studie in diesem Setting abubrechen wurde die Omega AF Studie entblindet.

Es zeigte sich, dass es sich bei der Gruppe I um die Verum also Omega 3 Fettsäure Gruppe und bei Gruppe II um die Kontroll- bzw. Placebogruppe gehandelt hatte.

Insgesamt wurden die Patienten zur Omega AF Studie zwischen Juni 2003 und Juli 2006 eingeschlossen und nachuntersucht.

Im Juli 2006 – nach einer erfolgten Zwischenauswertung - unterbrachen wir die Studie, da es mit der geplanten Anzahl der Teilnehmer keine Signifikanz gegeben hätte.

Ab Juni 2003 wurden alle elektiven Kardioversionen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien an der Universitätsklinik Gießen gescreent.

151 Patienten wurde die Studie als Therapieoption angeboten.

30 Patienten hatten im Vorgespräch eine Teilnahme an der Studie abgelehnt, 13 konnten zu diesem Zeitpunkt aufgrund der definierten Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen werden.

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung hatten wir 108 Patienten eingeschlossen, davon hatten 3 Patienten den Endpunkt (Rezidiv oder 1 Jahr Follow up) noch nicht erreicht.

10 Patienten in der Verum Gruppe und 11 Patienten in der Placebo Gruppe hatten die Studie beendet ohne den Zeitpunkt der Kardioversion erreicht zu haben.

	Kein Abbruch	Abbruch	Total
Verum Gruppe	42 (80,77 %)	10 (19,23 %)	52
Placebo Gruppe	42 (79,25 %)	11 (20,75 %)	53
Total	84	21	105

Fehlende Patienten: 3

**Tab. 6:** Anzahl der abgebrochenen Beobachtungen

Der größte Teil von ihnen hatte das Einverständnis zur Studie ohne die Angabe von Gründen zurückgenommen (Verum: 7/Placebo: 6), zwei Patienten brachen die Studie nach fraglich aufgetretenen Nebenwirkungen ab (beide Placebo Gruppe).

	Einverständnis zurückgezogen	Reaktion auf Kapseln	Keine erfolgreiche Kardioversion	Total
Verum Gruppe	7 (70 %)	0 (0 %)	3 (30 %)	10
Placebo Gruppe	6 (54,55 %)	2 (18,18 %)	3 (27,27 %)	11
Total	13	2	6	21

**Tab. 7:** Abbruchgründe

Drei Patienten in jeder Gruppe konnten im Verlauf des Studienprotokolls nicht erfolgreich kardiovertiert werden.

Letztlich konnten somit in jeder Gruppe 46 Patienten für die Auswertung herangezogen werden.

In der Verum Gruppe fanden sich 12 Frauen und 34 Männer im Median bei Einschluss 66 Jahre alt gegenüber 8 Frauen und 38 Männer von 63 Jahren (Median) in der Placebo Gruppe. Bezüglich Geschlechterverteilung und Alter lag demnach keine signifikante Abweichung der Patientenkollektive vor.

	Verum Gruppe [n = 46]	Placebo Gruppe [n= 46]
Alter, median	66 (31–83 Jahre)	63 (39–90 Jahre)
Männlich	34	38
Weiblich	12	8

**Tab. 8:** Alters und Geschlechtsverteilung

Alle Patienten stellten sich bei Einschluss mit Vorhofflimmern im Oberflächen EKG vor, und auch die initiale Größe des linken Vorhofes war nahezu identisch.

Vom Ablauf des Studienprotokolls gerechnet erhielten die Patienten der Verum Gruppe nach 35 Tagen und die der Placebo Gruppe nach 36 Tagen im Median ihre erste Kardioversion.

Diese war dann bei 36/46 in der Verum Gruppe und 35/46 in der Placebo Gruppe erfolgreich.

	Verum Gruppe [n = 46]	Placebo Gruppe [n= 46]
VHF am Beginn	46	46
Zeit bis zur 1. Kardioversion, median	35 Tage (12–112 Tage)	36 Tage (27–112 Tage)
Größe Linker Vorhof, mm	49,3	48,4
Erfolgreiche erste Kardioversion	36	35

**Tab. 9:** Untersuchte Gruppenstrukturmerkmale bis Kardioversion

Abweichungen zeigten sich in der Anzahl der Tage des Vorhofflimmerns bis Einschluss, der erhobenen Laborwerte und der Vormedikation des Patienten bei Einschluss.

	Verum Gruppe [n = 46]	Placebo Gruppe [n= 46]	Chi Quadrat Median One Way Analyse
Paroxysmal bis Einschluss	257 Tage (14–17525 Tage)	217,5 Tage (1–11681 Tage)	0,09
Persistierend bis Einschluss	107 Tage (1–4262 Tage)	60 Tage (0–4024 Tage)	0,02

**Tab. 10:** Dauer Vorhofflimmern (Median)



	Verum Gruppe	Placebo Gruppe
CRP (mg/dl) [n]	6,3 [25]	6,1 [29]
Erythrozyten (tera/l)	4,8 (3,8–5,8)	4,8(3,6–6,0)
INR Einschluss	2,2 (0,9–4,1)	2,15 (0,9–6,1)
1. Kardioversion	2,4 (1,1–3,8)	2,5 (1,6–5,5)
Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,9–1,7)	1,1 (0,8–1,9)
Kalium (mmol/l)	4,35 (3,4–5,0)	4,4 (3,5–5,6)
Natrium (mmol/l)	142 (136–149)	141 (129–151)
Thrombozyten (giga/l)	205.500 (125.000–573.000)	222.000 (78.000–358.000)
TSH (mU/l) [n]	1,1 (0,04–5,3) [52]	1,275 (0,06–3,98) [50]

**Tab. 11:** Allgemeine Laborwerte bei Einschluss (Median)

	Verum Gruppe	Placebo Gruppe
<b>Blutbild</b>		
<b>Leukozyten (Giga/l)</b>		
Einschluss	6,35 (4,2-18,4)	6,65 (2,3-17,1)
1. Kardioversion	6,7 (4,3-12,2)	6,3 (1,7-10,2)
1. Follow up	5,85 (4,4-13,6) [40]	6,6 (4,0-10,3) [32]
2. Follow up	5,95 (4,0-12,1) [24]	6,6 (3,9-10,8) [21]
3. Follow up	5,8 (3,7-16,4) [16]	6,5 (5,1-9,6) [9]
<b>Thrombozyten (Giga/l)</b>		
Einschluss	205,5 (125-573)	222 (78-358)
1. Kardioversion	195 (104-525)	196,5 (65-342)
1. Follow up	196 (113-583) [40]	202 (136-332) [32]
2. Follow up	204,5 (119-549) [24]	235 (151-316) [21]
3. Follow up	181,5 (139-444) [16]	216 (119-306) [9]
<b>Serum</b>		
<b>Kalium (mmol/l)</b>		
Einschluss	4,35 (3,4-5,0)	4,4 (3,5-5,6)
1. Kardioversion	4,0 (3,0-6,0)	4,2 (3,4-5,1)
1. Follow up	4,3 (3,3-5,1) [39]	4,1 (3,2-5,0) [32]
2. Follow up	4,1 (3,4-5,1) [24]	4,1 (3,0-4,9) [21]
3. Follow up	4,1 (3,5-5,8) [16]	4,05 (3,7-5,9) [9]
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>		
Einschluss	1,1 (0,9-1,7)	1,1 (0,8-1,9)
1. Kardioversion	1,1 (0,9-1,6)	1,1 (0,9-1,9)
1. Follow up	1,1 (0,8-1,6) [39]	1,1 (0,8-1,8) [32]
2. Follow up	1,15 (0,8-1,6) [24]	1,1 (0,8-1,9) [21]
3. Follow up	1,2 (1,0-2,2) [16]	1,15 (0,8-1,9) [8]
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>		
Einschluss	37 (23-126)	38 (13-92)
1. Kardioversion	36 (21-100)	36 (19-93)
1. Follow up	41 (21-79) [39]	39,5 (22-67) [32]
2. Follow up	35 (18-99) [24]	40 (22-62) [21]
3. Follow up	40 (21-112) [16]	36 (26-116) [8]

**Tab. 12:** Spezielle Laborwerte Blutbild und Serum im Verlauf (Median) [n]

	Verum Gruppe	Placebo Gruppe
<b>Fette</b>		
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>		
Einschluss	141,5 (59-370)	138 (50-1062)
1. Kardioversion	121 (44-360)	129,5 (58-1241)
1. Follow up	129,5 (54-300) [40]	132,5 (72-762) [32]
2. Follow up	143 (63-338) [24]	132 (52-285) [21]
3. Follow up	146 (48-344) [16]	111 (79-328) [9]
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>		
Einschluss	184,5 (109-297)	186,5 (15-307)
1. Kardioversion	190 (112-293)	188 (102-2886)
1. Follow up	195 (119-292) [40]	199,5 (108-737) [32]
2. Follow up	194 (146-291) [24]	212 (106-1882) [21]
3. Follow up	193 (117-314) [16]	188 (144-276) [9]
<b>LDL (mg/dl)</b>		
Einschluss	111,5 (50-205)	116,5 (37-226)
1. Kardioversion	120,5 (47-217)	112,5 (11-237)
1. Follow up	118,5 (50-214) [40]	110 (57-245) [32]
2. Follow up	118 (64-208) [24]	128 (11-240) [21]
3. Follow up	113 (53-208) [16]	98 (63-177) [9]
<b>HDL (mg/dl)</b>		
Einschluss	48 (34-89)	51 (34-78)
1. Kardioversion	51 (26-80)	50 (30-85)
1. Follow up	52,5 (27-199) [40]	54 (33-93) [32]
2. Follow up	49,5 (33-80) [24]	58 (37-103) [21]
3. Follow up	53 (32-72) [16]	54 (36-86) [9]
<b>Tab. 13: Serologischer Fettstatus im Verlauf (Median) [n]</b>		

	Verum Gruppe [n = 51]	Placebo Gruppe [n= 51]	P (Fisher Test)
ACE Hemmer (+Diurese)	37	27	0,02
Antiasthmatika	6	12	0,06
Beta Blocker	43	34	0,06
Calcium Antagonist			
Verapamiltyp	2	8	0,04
Nifedepintyp	8	7	0,21
CSE Hemmer	21	26	0,10
Digitalis	14	20	0,08
Diuretika	20	23	0,13
Marcumar	51	51	1,00
Sartane (+Diurese)	5	6	0,24
Schilddrüse (z. B. L-Thyroxin)	17	12	0,10
<b>Tab. 14: Medikation zu Studienbeginn</b>			

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der benötigten Anzahl der Schocks, in der benötigten Energie oder dem weiteren Vorgehen nach einem erfolglosen 1. Schock zwischen den beiden Gruppen.

	Verum Gruppe [n = 46]	Placebo Gruppe [n= 46]
Nur 1 Schock bei 1. Kardioversion	14	15
360 J benötigt bei 1. Kardioversion	28	31
1. Kardioversion erfolglos	10	11
2. Kardioversion erfolglos	1	2

**Tab. 15:** Kardioversionsstatistik

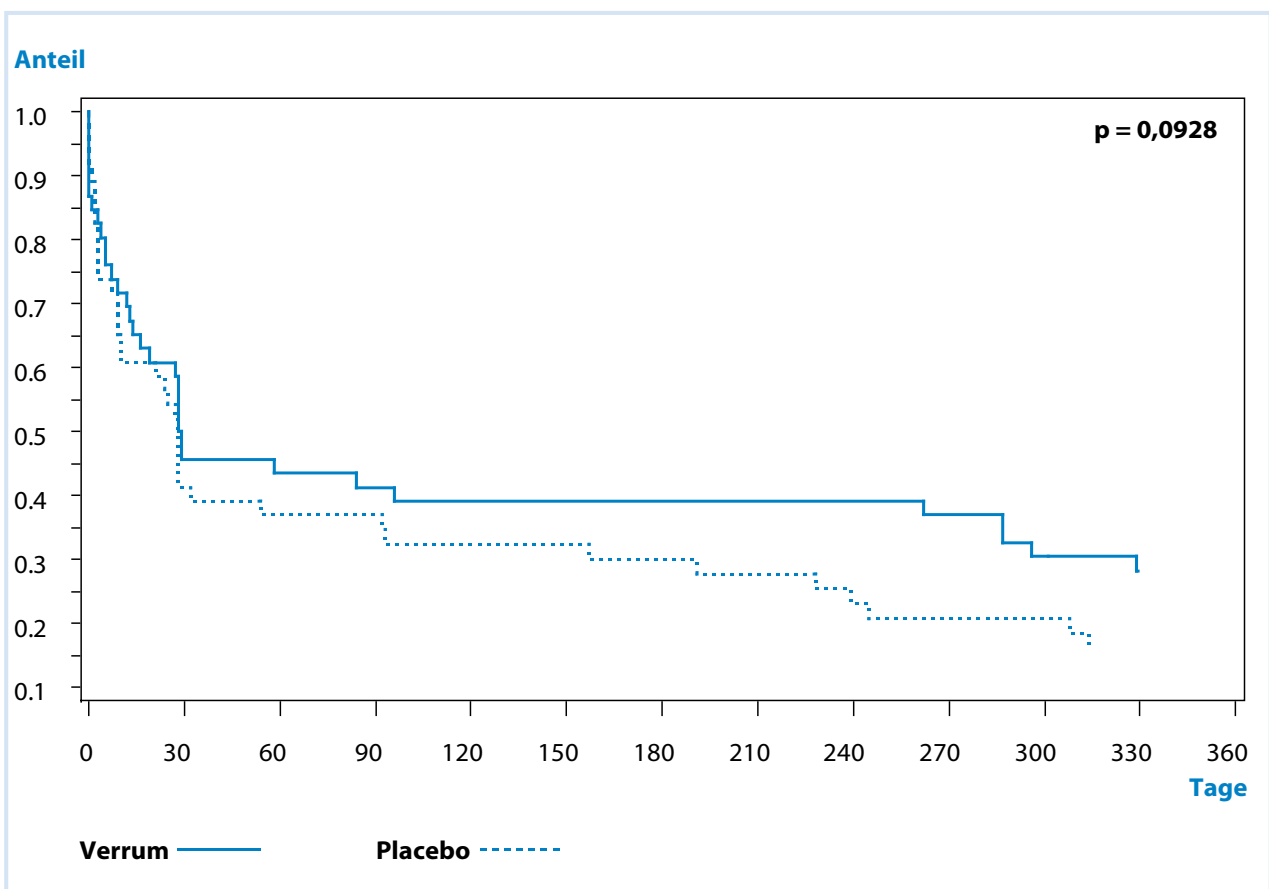
Einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf das Auftreten eines Vorhofflimmerrezidives konnte nicht aufgezeigt werden. (Fishers exact test P 0,0928).

In der Verum Gruppe hatten 33 Patienten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv und 13 beendeten den Beobachtungszeitraum im Sinusrhythmus, in der Placebo Gruppe waren es 38 mit Rezidiv und 8 mit Rezidivfreiheit.

	Verum Gruppe [n = 46]	Placebo Gruppe [n= 46]
Ohne Rezidiv	13	8

**Tab. 16:** Anzahl der Rezidivfreien Patienten am Beobachtungszeitraum

### Kaplan Meyer Kurve



**Abb. 15:** Rezidivfreiheit im Verlauf des Beobachtungszeitraumes

Die zum Teil höheren Probandenzahlen in den voran gestellten Tabellen zeigen die erhobenen Parameter in den Studienkollektiven zum Einschlusszeitpunkt der Studie und somit die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive zum Studienbeginn.

Diese reduzierten sich dann in oben genannter Weise zu den im Verlauf auswertbaren 46 Probanden in jedem Studienarm.

Niedrigere Probandenzahlen, vor allem bei den erhobenen Laborwerten, erklären sich zu Beginn über laborchemisch nicht verwertbare Blutproben, die aufgrund der Studienstruktur im Verlauf nicht wiederholt werden konnten. Im Rahmen des Follow up verminderte sich das Patientenkollektiv durch Erreichen der vordefinierten Endpunkte.

Die Auswertung der Daten die im Rahmen des Quality-of-life Fragebogens zu den einzelnen Studienpunkten erhoben wurden, steht bis dato noch aus und soll im Rahmen einer ausgegliederten Promotionsarbeit betrachtet werden.

Hier erwarten wir Aussagen zu der Verträglichkeit und Patientenakzeptanz der hochgereinigten  $\alpha$ -Linolensäure, sowie weitere Aufschlüsse zu den aufgetretenen Nebenwirkungen der Placebogruppe, die zum Studienabbruch geführt haben.

Die Studienergebnisse der Omega AF Studie wurden bis dato präsentiert:

- Jahrestagung der Heart Rhythm Society in Denver, CO USA im Mai 2007 (Poster)
- 34<sup>th</sup> International Congress on Electrophysiology 2007 in Istanbul, Türkei (Poster)
- 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim 2008 (Vortrag)
- 16<sup>th</sup> World Congress Cardiac Electrophysiology Nizza, Frankreich im Juni 2008 (Poster)

## 4. Diskussion

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass zum jetzigen Zeitpunkt nach Gesichtspunkten der Evidenz-based-Medizin die orale Gabe von Omega 3 Fettsäuren nach elektrischer Kardioversion zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern nicht empfohlen werden kann.

Tendenziell zeigten sich die Omega 3 Fettsäuren aber als Rezidiv-suppressiv, jedoch erzielten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz ( $p = 0,09$ ).

Im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde gezielt die Anwendung von Antiarrhythmika der Gruppe I und III mit ihrerseits konvertierender Potenz ausgeschlossen. Die Hinzunahme dieser Antiarrhythmika hätte den angestrebten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Rezidivfreiheit noch verkleinert und eine potentielle Wirkung hätte nur mit deutlich höheren Patientenzahlen aufgezeigt werden können.

So unterstützte das gewählte Studiendesign in diesem Punkt ein kleineres Patientenkollektiv.

Zur komfortableren Umsetzung der klinischen Fragestellung sollten retrospektiv Anpassungen im Rahmen des Studienprotokolls erfolgen:

Die initiale orale Aufsättigung mit Omega 3 Fettsäuren über 4 Wochen brachte Probleme beim Einschluss der Patienten mit sich – über die Symptomatik der Patienten hinaus, haben die länger wählenden Remodelingprozesse einen fraglichen Einfluss auf das zu erzielende Outcome des Patienten – und Patienten mit nicht elektivem Charakter wurden so von vorneherein ausgeschlossen.

Hier wäre eine kurzfristige intravenöse Aufsättigung zum sicheren hochdosierten serologischen Spiegelershalt in den Stunden vor einer Kardioversion mit anschließender oraler Weiterführung sicherlich unkomplizierter umzusetzen.

Dies war aber im ersten Studienprotokoll im Rahmen der Genehmigung durch die Ethikkommission als Medikamentenstudie angesehen und nicht zugelassen worden.

Um dem fortgeschrittenen technischen Standard Rechnung zu tragen, sollte in einer weiteren Studie die elektrische Kardioversion biphasisch erfolgen, da hierdurch eine größere Effektivität, weniger benötigte Schocks und eine niedrigere abzugebende Energie mit hieraus resultierenden geringeren Hautirritationen zu erzielen wären [33, 34, 35].

Auch wäre im Rahmen des Energieprotokolls eine Anpassung im Sinne eines Verzichts auf steigende Energien sinnvoll [57].

Bei dem bis dato längsten Follow up im Rahmen einer klinischen Anwendungsstudie von Omega 3 Fettsäuren bei Vorhofflimmern und der dadurch bedingten Gesamtlänge der Studie zeigte sich auch hier die Limitation einer solchen monocenter Beobachtung.

Zu hinterfragen wäre hier, ob ein Beobachtungszeitraum von einem halben Jahr, bei hauptsächlich stattfindenden Rezidiven innerhalb der ersten Monate nach Kardioversion, nicht ähnlich valide Daten liefern würde.

Bei Betrachtung der ausgewerteten Daten zeigten sich bei weitestgehender Strukturgleichheit zwischen Verum und Placebo Kollektiv einige Unterschiede in den Gruppen, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten.

Als erstes ist hier sicherlich die deutliche Diskrepanz der anamnestisch erhobenen Zeitangaben zum persistierenden Vorhofflimmern zu sehen.

Hier zeigte sich in der Verum Gruppe jeweils zum Einschluss eine deutlich längere Periode mit persistierendem Vorhofflimmern und den damit einhergehenden pathophysiologischen Veränderungen als in der Vergleichsgruppe (im Mittel 107 vs. 60 Tage).

Folglich wäre prognostisch in dieser Gruppe aufgrund eines fortgeschritteneren Remodeling eine höhere Rezidivrate zu erwarten gewesen.

Ein signifikanter Unterschied in den echokardiographisch erhobenen Größen des linken Vorhofes, als Anhalt für einen fortgeschrittenen myokardialen Umbau unter Vorhofflimmern, ergab sich jedoch nicht.

Als Zweites fällt bei dem Vergleich der oralen Einstiegsmedikation der Patienten nun eine ungünstige Verteilung in Bezug auf die Gruppe II auf.

In der Verum Gruppe waren signifikant mehr Patienten mit einem ACE-Hemmer versorgt ( $p$  0,02) die in klinischen Studien das beginnende Remodeling und auch die Stabilität des Sinusrhythmus erhöht hatten [13, 14].

Allerdings muss man in der Placebo Gruppe aufgrund der kürzeren Zeitspanne zwischen Auftreten des Vorhofflimmerns und der Kardioversion auch geringere Remodeling Prozesse und somit auch einen niedrigeren Ansatz an diesem Punkt zur Rhythmusstabilisierung postulieren.

Umgekehrt war die Medikation mit Calcium Antagonisten vom Verapamil-Typ in der Placebo Gruppe signifikant höher als in der Verum Gruppe ( $p$  0,038).

Die Verteilung der Statine in beiden Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede, hier konnte in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse ein niedrigeres Rezidivrisiko von Vorhofflimmern belegt werden [58].

Die restliche Dauermedikation inklusive  $\beta$ -Blockern zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Um mögliche Einflüsse der bestehenden oralen Medikation auf die Ergebnisse einer Folgestudie zu minimieren, sollte eine noch bessere Strukturgleichheit der Patienten ggf. durch Definition einer Basismedikation angestrebt werden.

Tendenziell ließen sich in der Verum Gruppe unter der Omega 3 Fettsäuren Medikation ein deutlicher Rückgang der Leukozytenzahl im Vergleich mit der Placebogruppe feststellen. Um jedoch eine Aussage zu der antiinflammatorischen Wirkung der  $\alpha$ -Linolensäure treffen zu können, hätte diese Fragestellung von Beginn an mitgeführt werden müssen und eine über die Leukozytenzahl hinausgehende Betrachtung von Entzündungswerten (z. B. Differentialblutbild, CRP) erfolgen müssen.

In der Verlaufskontrolle der Thrombozytenzahl zeigte sich in der Verumgruppe ein deutlicher Rückgang der Gesamthrombozytenzahl. Die Überprüfung der Funktionalität geschieht im Rahmen einer Substudie und wird Aufschluss darüber geben, ob unter gleichzeitiger Gabe von Omega 3 Fettsäuren eine bestehende Antikoagulation angepasst werden müsste, um das Risiko einer Blutungskomplikation zu reduzieren.

Eine Veränderung der Nierenretentionswerte Kreatinin und Harnstoff unter länger erhaltenem Sinusrhythmus im Sinne einer Verbesserung der Nierenfunktion konnte aus den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden (In beiden Gruppen leichter Anstieg des Kreatinins, in der Verum Gruppe kam es zu einem Anstieg und in der Placebogruppe fiel der Harnstoff minimal ab). Allerdings war dies auch keine vorher definierte Frage der durchgeführten Studie und es wäre hier eine genauere Einteilung nach der Glomerulären Filtrationsrate nötig [59].

In Bezug auf den serologischen Fettstatus zeigte sich in der Verumgruppe ein annähernd statischer Verlauf des Triglycerins, Cholesterins und LDLs, sowie ein im Vergleich zur Placebogruppe deutlicher Anstieg des HDLs.

In der Placebogruppe waren Triglyceride, Cholesterin und LDL, bei allerdings deutlich kleinerem Patientenkollektiv, rückläufig, so dass die Repräsentativität dieser Werte fraglich scheint.

Mittlerweile konnte isoliert für die  $\alpha$ -Linolensäure eine antiarrhythmische Potenz mit Auswirkungen auf die Herzfrequenzvariabilität sowie eine geringere Modulation in der Ionenkanalexpression nachgewiesen werden [60].

Neuere Ergebnisse nach Initiierung der Omega AF Studie zeigten jedoch eine höhere antiarrhythmischen Potenz der EPA und DHA 3-Fettsäure, so dass der initiale Einsatz von  $\alpha$ -Linolensäure im Rahmen unserer Studie überdacht werden sollte [61].

Allerdings war zu Beginn der Studie mit der hochgereinigten  $\alpha$ -Linolensäure erstmals eine Omega 3 Fettsäure als Einzelsubstanz oral verfügbar, so dass ein gezielter Nachweis in vivo der antiarrhythmischen Potenz einer Omega 3 Fettsäure möglich war.

Letztlich werten wir unsere Ergebnisse, auch nach erstmaliger erfolgreicher Präsentation bei der Heart Rhythm Society in Denver, CO USA (Mai 2007) im Sinne einer Pilotstudie.

Eine multicenter Studie mit ausreichender Patientenmenge, mit den hier diskutierten Änderungen wird momentan auf den Weg gebracht und wird zeigen, ob die Omega 3 Fettsäuren eine klinisch nachweisbare antiarrhythmische Potenz nach Kardioversion besitzen.

Dass eine antiarrhythmische in vivo Potenz im Bezug auf Protektion vor postoperativem Vorhofflimmern nach stattgefundener Koronararterien-Bypass-Chirurgie besteht, konnte mittlerweile in mehreren randomisierten Studien signifikant gezeigt werden [62] – eine davon nach gemeinsamer Planung in der Kardiochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Gießen.

Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass Patienten nach Myokardinfarkt unter Omega 3 Fettsäuren Medikation weniger häufig wegen Vorhofflimmerns stationär aufgenommen werden mussten [63].



## 5. Zusammenfassung

### 5.1. Deutsche Version

#### Hintergrund

Unter Laborbedingungen haben Omega 3 Fettsäuren in isolierten Kardiomyocyten eine antiarrhythmische Potenz gezeigt. Sie konnten Rhythmusstörungen bei spontan, rhythmisch und synchron schlagenden kultivierten Ratten - Kardiomyocyten terminieren oder gar vermeiden.

Die Grundlage hierfür ist die Modifikation der Ionenkanäle, es kommt zu einer Inaktivierung des Natrium Kanals und einer Hemmung des Calcium Kanals.

Bei lebenden Hunden konnten 70 % der ventrikulären Tachykardien/Kammerflimmern nach künstlich induziertem Myokardinfarkt unter Omega 3 Fettsäuren verhindert werden.

Und letztlich zeigte eine Studie mit über 11.000 Patienten den Nutzen einer Omega 3 Fettsäuren Medikation, indem hierdurch das Risiko des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt gesenkt wurde.

Das Ziel der Omega AF Studie war zu zeigen, dass Omega 3 Fettsäuren ein Rezidiv von Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion verhindern können.

#### Design

Prospektiv, randomisierte, doppel-blind, monocenter Placebo-kontrollierte Studie mit Einschluss der Patienten zwischen Juni 2003 und Juli 2006 bei elektiver externer Kardioversion zur Behandlung persistierenden Vorhofflimmerns.

#### Patienten

108 Patienten mit diagnostiziertem Vorhofflimmern ohne behandelbare kardiale (z.B. Mitralklappenventium) oder extrakardiale (z.B. Hyperthyreose) Ursachen wurden eingeschlossen.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder oral eine Omega 3 Fettsäure oder eine Placebo Medikation, wurden nach 4 Wochen Aufsättigung elektrisch kardiovertiert und durchliefen anschließend ein Follow-up mit Kontrolluntersuchungen nach 4 Wochen, 3 Monaten und nach 1 Jahr.

#### Ergebnisse

Im Juli 2006 erfolgte ohne vorherige Entblindung eine Zwischenauswertung. Im Anschluss wurde die Studie unterbrochen, da mit der geplanten Anzahl der Teilnehmer absehbar keine Signifikanz erzielt hätte werden können.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum und Placebo Gruppe in Bezug auf die Geschlechtsverteilung, das Einschlussalter, den zeitlichen Verlauf bis zur ersten Kardioversion aber vor allem auch nicht in Bezug auf die Rezidivhäufigkeit (Fisher exakt test P 0,0928).

## Schlussfolgerung

Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich kein offensichtlicher Grund für eine Omega 3 Fettsäuren (Alpha Linolensäure) Medikation im Rahmen einer elektrischen Kardioversion zur Vermeidung eines Rezidives.

Eine multicenter, prospektive, randomisierte Studie mit mehr Patienten und wohl auch anderen Omega 3 Fettsäuren, vor allem DHA/EPA sollte zur weiteren Abklärung initiiert werden.

## 5.2. Englische Version

### Introduction

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

In living dogs after induced myocardial infarction polyunsaturated fatty acids protected in 70 % of cases against ventricular tachycardia/ventricular fibrillation.

A study with over 11000 patients has shown that oral medication with low-dose polyunsaturated fatty acids added to accepted treatment of myocardial infarction can protect patients against sudden cardiac death.

The aim of the study was to determine whether polyunsaturated fatty acids have beneficial antiarrhythmic effects in patients for prevention of atrial fibrillation (AF) relapse after successful external cardioversion.

### Design

Prospective, randomized, single-center, double-blind, placebo-controlled trial with enrolment from June 2003 until July 2006 for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation.

### Patients

108 patients with documented AF without treatable cardiac aetiology (i. e. mitral stenosis) and without extracardiac cause (e. g. hyperthyroidism) were included.

Patients were randomly assigned to receive polyunsaturated fatty acids or placebo 4 weeks before and 1 year after an external cardioversion. They were followed-up for at least 1 year.

### Results

Without enblinding the groups we started the analysis. There were no significant differences in between the two groups in respect of gender assignment (group I polyunsaturated fatty acids: 16 female/38 male; group II placebo: 14/40), age at beginning (median 66.5 years/63.5 years), time until first cardioversion (median 35 days/36 days) and especially patients without atrial fibrillation relapse within 360 days after successful cardioversion (group I: 13/group II: 8). There was no difference in cardioversion sessions (median or energy); in both groups 8 patients were finished the study before external cardioversion.

## Conclusion

Our data suggest that there is no obvious reason to treat patients with atrial fibrillation before or after successful electric cardioversion with polyunsaturated fatty acids in order to prevent the relapse of AF. A multicenter, prospective, randomized study with more patients and other polyunsaturated fatty acids especially DHA/EPA is needed

## 6. Anhang

### 6.1. Literaturverzeichnis

1. Benjamin EJ, Levy D, D'Agostino RB, et.al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-844
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et.al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et.al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation:fulltext:A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8:651-745.
4. Go AS, Hylek EM, Philips KA et.al; Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the Antikoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study; *JAMA* 2001; 285:2370-75.
5. Kirchhof P, Aurrichio A, Bax J et.al; Outcome parameters for trial in atrial fibrillation: executive summary; *Eur Heart J* 2007; 22:2803-17.
6. Lüderitz, B Jung W; Quality of life in patients with atrial fibrillation; *Arch Intern Med.* 2000; 12: 1749-57.
7. Levy S, Camm AJ, Saksena S, et.al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. *Europace* 2003; 5:119-22
8. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et.al; Progression to chronic atrial fibrillation after initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: result from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 2005; 3:388-390.
9. Dhein S, Polontchouk L, Salameh A, et.al; Pharmacological modulation and differential regulation of the cardiac gap junction proteins connexin 43 and connexin 40. *Biol Cell* 2002; 94:409-22.
10. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et.al; Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circ*, 1995; 7:1954-68.
11. Nattel S; New ideas about atrial fibrillation 50 years on; *Nature* 2002; 6868:219-26.
12. Kirchhof P, Fetsch T, Hanrath P, et.al; Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion – rationale and design of the Flecainide Short-Long (Felc-SL) trial; *Am Heart J* 2005; 5:899.
13. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et.al; Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circ* 2002; 16:2091-7.

14. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et.al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis; *Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-1839
15. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et.al; Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins; *NEJM* 1998; 339:659-666.
16. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et.al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1385-1394
17. Patten M, Maas R, Bauer P et.al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1395-1404
18. Page RL, Wilkinson WE, Clair W et.al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachykardia. *Circ* 1994; 89:224-227
19. Neumann T, Erdogan A, Dill T et.al. Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace* 2006; 8:495-498
20. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et. Al. Atrial fibrillation Follow up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
21. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin. Pharmacol* 1984; 24:129-147
22. Fisher JD, Spinelli MA, Mookherjee D et.al. Atrial fibrillation ablation: reaching the mainstream. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:523-537
23. Erdogan A, Walleck E, Rueckleben S et.al. Comparison between pulsed and continuous radiofrequency delivery. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; 20:21-24
24. Erdogan A, Grumbrecht S, Neumann T et.al. Microwave, irrigated, pulsed or conventional radiofrequency energy source: which energy source for which catheter ablation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:504-506
25. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP, et. al. The surgical treatment of atrial fibrillation I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 402-5.
26. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 584-92.
27. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.

28. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et.al.; Rate control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group. *New Engl. J Med* 2002; 347 1834-1840.
29. Carlson J, Miketic S, Windeler J et. Al; STAF infestigators. Randomized trial of rate controle vs rhythm control in persistent atrial fibrillation: Strategies of Treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll. Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
30. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et. al.; Investigators of the polish how to treat chronic atrial fibrillation study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the polish how to treat chronic atrial fibrillation (HOT CAFÉ) study. *Chest* 2004; 126: 476-486
31. Lown B, Perloth MG, Kaidbey S et.al; Cardioversion of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients; *New Engl.J.Med.* 1963 269:325-331
32. Page RL, Kerber RE, Russel JK, et. al.; Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results og an international randomizes, double-blind multicenter trial; *J Am Coll Cardiol.* 2002; Jun 19; 39(12): 1956-63.
33. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et.al.; Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparsion of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks.; *Circ* 2000; 101(11):1282-7.
34. Neumann T, Erdogan A, Reiner C et.al. Ambulatory electrocardioversion of atrial fibrillation by means of biphasic versus monophasic shock delivery. A prospective randomized study; *Kardiol.* 2004; 93: 381-387
35. Kirchhof P, Borggreffe M, Breithardt G. Effect of electrode position on the outcome of cardioversion. *Cardiac Electrophysiology review*; 2003; 7: 292-296.
36. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P; et.al; Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial; *Lancet* 2002; 360:1275-1279.
37. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et.al; Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapie among elderly patients with atrial fibrillation. *Circ* 2007; 21: 2689-96.
38. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. Incidence of some chronic diseases (1950-1974); *Acta Med. Scand.* 1980; 208: 401-406.
39. al Makdessi S, Brandle M, Ehrt M et.al. Myokardial protection by ischemic preconditioning: the influence of the composition of myocardial phospholipids. *Mol Cell Biochem* 1995; 145: 69-73.
40. Burr M, Fehily AM, Gilbert JF et.al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989; 2: 757-761.
41. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polysaturated fatty acids modify Na<sup>+</sup> channels by directly binding to the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6542-6.

42. Honore E, Barhanin J, Attali B, et.al. External blockade of major cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> channel (Kv1.5) by polyunsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:1937-41.
43. Leaf A.;The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids*. 2001;36 Suppl:S107-10. Review.
44. Maceold JC, Macknight AD, Rodrigo GC,et.al. The electrical and mechanical response of adult guinea pig and rat ventricular myocytes to omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol* 1998; 356: 261-70.
45. Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl. Acad Sci* 1994 91:9886-9890
46. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, et al. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochemistry*. 2000 206: 33-41
47. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*. 1999; 99:2452-2457
48. Goel DP, Maddaford TG, Pierce GN. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac sarcolemmal Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchange. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Oct;283(4):H1688-94.
49. Sarrazin JF, Corneau G, Daleau P, et.al. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Am Coll Cardiol*. 2007 50(15):1505-12.
50. Siddiqui RA, Harvey KA, Zaloga GP; Modulation of enzymatic activities by n-3 polyunsaturated fatty acids to support cardiovascular health. *J Nutr Biochem* 2007; ahead to print.
51. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et.al; Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3fatty acid intake. *Circ*. 2005 Nov 1; 112(18): 2762-8.
52. Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P, et.al; Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004 May1; 363(9419): 1412-3.
53. Christensen JH, Schmidt EB; n-3 fatty acid and the risk of sudden cardiac death; *Lipids* 2001; 36 Suppl. 115-8.
54. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002. 105: 1897-1903
55. Schmidt EB, Nielsen LK, Pedersen JO, et.al; The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, platelet function, coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension; *Clin Chim Acta* 1990; 1:25-32.
56. Notarstefano P, Pratola C, Toselli T et.al. Sedation with Midazolam for electrical cardioversion. *Pace* 2007; 30:608-611



57. Glover BM, Walsh SJ, McCann, et.al; biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. The BEST AF trial; *Heart* 2008; 94: 884-887.
58. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et.al; Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials; *J Am Coll Cardiol*; 2008; 51:828-35.
59. Schmidt M, Bojanic D, Rittger HJ, et.al; Einfluss der Niereninsuffizienz auf den Erhalt des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion bei Vorhofflimmern; Vortrag 74. DGK Jahrestagung 2008 Session 1736, Mannheim.
60. Guizy M, David M, Arias C; et.al; Modulation of the atrial specific Kv1.5 channel by the n-3 polyunsaturated fatty acid; *J Moll Cell Cardiol*; 2008; 44:323-35.
61. Dhein S, Michaelis B, Mohr FW; Antiarrhythmic and electrophysiological effects of long-chain  $\Omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*; 2005; 371: 202-211.
62. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F et.al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial; *JACC* 2005; 10:1723-28.
63. Macchia A, Monte S, Pellegrini, et.al. Omega 3 fatty acid supplementation reduces one-year risk of atrial fibrillation in patients hospitalized with myocardial infarction; *Eur J Clin Pharmacol*; 2008 ahead to print.

## 6.2. Quellenangabe Abbildungen

- Abb. 1. modifiziert nach <http://www.lrz-muenchen.de/~jmd/sinusstroeme.gif>
- Abb. 2. modifiziert nach Schiller EKG, Asklepios Klinik Lich
- Abb. 3. modifiziert nach Benjamin EJ, Levy D, D'Agostino RB, et.al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271:840-844 und Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et.al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155: 469-473
- Abb. 4. modifiziert nach Schiller EKG, Asklepios Klinik Lich
- Abb. 5. modifiziert nach EKG-Information – Vom Anfänger zum Profi; K.E. von Olshausen; 8. überarbeitete und erweiterte Auflage – Steinkopf Verlag Darmstadt 2005
- Abb. 6. modifiziert nach [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c6/Connexon\\_and\\_connexin\\_structure.svg/501px-Connexon\\_and\\_connexin\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c6/Connexon_and_connexin_structure.svg/501px-Connexon_and_connexin_structure.svg.png)
- Abb. 7. modifiziert nach Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et.al; Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circ, 1995; 7:1954-68.
- Abb. 8. – 10. modifiziert nach Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern; S Hohnloser, G. Grönefeld, C. Israel; 1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2005
- Abb. 11. modifiziert nach Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et.al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation:fulltext:A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006; 8:651-745.
- Abb. 12 – 14. modifiziert nach <http://www.forticare.de/images/epa-bild.jpg> und <http://www.ilc.uni-hohenheim.de/vetter/dtsch/bilder/Veresterung.jpg>

### 6.3. Abkürzungen

Abb	Abbildung
AF	Atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
ATP	Adenosintriphosphat
C	Kohlenstoff
Ca	Calcium
CRP	C reaktives Protein
DHA	Docosahexaensäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosapentaensäure
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	Wasserstoff
HDL	High density lipoprotein
INR	International Ratio
J	Joule
K	Kalium
LDL	Low density lipoprotein
mg/g	Milligramm/Gramm
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
Na	Natrium
PTT	Partial Thromboplastin Time
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
Tab	Tabelle
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
vgl	Vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
vs	versus

## 6.4. 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 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.“

## 7. Danksagung

Allen voran möchte ich mich recht herzlich bei PD Dr. med Ali Erdogan für die Überlassung der Omega AF Studie als Doktorarbeit und deren Betreuung als Doktorvater bedanken.

Noch viel mehr bin ich für die freundliche Aufnahme in sein Team der Elektrophysiologie, die Möglichkeit auch eigene Vorstellungen mit Ihm zu diskutieren und zum Teil umzusetzen, aber auch für die wiederholt an mich gestellten Herausforderungen und die letztlich globale Betreuung während den Ergebnispräsentationen und der Erstellung dieser Arbeit dankbar.

Herrn Prof. Dr. med Bernd Waldecker möchte ich für die initiale Unterstützung der durchgeführten Studie als Oberarzt der Elektrophysiologie vor seinem Wechsel als Chefarzt an das Krankenhaus Schwetzingen danken.

Für die statistischen Analyse der vorgelegten Daten danke ich der Abteilung Medizinische Informatik der Justus Liebig Universität Gießen unter Leitung von Dr. Rolf Hasso Bödeker.

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Kollegen der Elektrophysiologie bedanken, die mich nicht nur jeden Dienstag tatkräftig unterstützt und mir bei allen medizinischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Dies waren vor allem Dr. med Ulrich Backenköhler, Dr. med Wolfgang Franzen, Dr. med. Astrid Most und Schwester Conny Speth.

Außerdem danke ich natürlich meiner Mitdoktorantin Daniela Kollath für die kollegiale Zusammenarbeit.

Privat möchte ich Thomas Szameitpreuksch für die optische Gestaltung des Studienlogos und der Überarbeitung der benutzten Bilder und Grafiken danken und nicht zu letzt meinen Eltern und meiner Freundin Julia Seegel für die moralische Begleitung während der Studiendurchführung und dem Erstellen der Doktorarbeit.