

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss von Epoxyeicosanoiden auf die Entstehung von
Vorhofflimmern bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion
des Herzens: Die MONARCH-Studie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa Margarete Albert

aus Berlin

Datum der Promotion: 06. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt - Deutsch	7
Abstract - English	9
1 Einleitung	11
1.1 Vorhofflimmern	11
1.1.1 Definition, Epidemiologie und klinische Auswirkungen.....	11
1.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren	12
1.1.3 Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz.....	14
1.1.4 Aktuelle Therapie- und Präventionsmöglichkeiten	14
1.2 N-3 LC-PUFAs.....	15
1.2.1 Physiologische und molekulare Wirkungsweise.....	17
1.2.2 Eicosanoide als aktive Metabolite der n-3 LC-PUFAs.....	18
1.3 Ziele und Hypothesen.....	22
2 Methodik	25
2.1 Studiendesign und Studienverlauf	25
2.1.1 Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF	26
2.1.2 Weitere Patientenkollektive	29
2.2 Biochemische Analysen.....	30
2.2.1 Bestimmung des Fettsäureprofils.....	31
2.2.2 Bestimmung des Eicosanoidprofils	31
2.3 Statistische Analysen	32
3 Ergebnisse	35
3.1 Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.....	35
3.1.1 Patientencharakteristika.....	35
3.1.2 Klinischer Verlauf	39

3.1.3	Biochemische Analysen bei Studieneinschluss	40
3.1.3.1	Fettsäureprofil.....	40
3.1.3.2	Eicosanoidprofil	42
3.1.4	Biochemische Analysen im Verlauf.....	50
3.1.4.1	12-Monats-Follow-up	50
3.1.4.2	Progression von Vorhofflimmern	51
3.2	Patientenkollektiv mit normaler LV-EF	52
3.3	Patientenkollektiv vor und nach Elektrokardioversion	55
4	Diskussion	59
4.1	Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.....	60
4.2	Biochemische Analysen	63
4.3	Potentielle Ursachen	67
4.3.1	Verringerte CYP-Epoxygenaseaktivität.....	68
4.3.2	Weitere potentielle Einflussfaktoren.....	71
4.4	Limitationen.....	73
4.5	Ausblick.....	75
5	Zusammenfassung.....	77
	Literaturverzeichnis.....	81
	Abbildungsverzeichnis.....	101
	Tabellenverzeichnis.....	103
	Eidesstattliche Versicherung.....	105
	Lebenslauf.....	107
	Vollständige Publikationsliste	109
	Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ALA	α -Linolensäure
ASS	Acetylsalicylsäure
AT ₁ -Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease/ chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CTI	cavotrikuspidaler Isthmus
CYP	Cytochrom P450
DHA	Docosahexaensäure
DHET	Dihydroxyeicosatriensäure
DiHDPA	Dihydroxydocosapentaensäure
DiHETE	Dihydroxyeicosatetraensäure
eCV	Elektrokardioversion
EU	Europäische Union
EDP	Epoxydocosapentaensäure
EEQ	Epoxyeicosatetraensäure
EET	Epoxyeicosatriensäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosapentaensäure
HDHA	Hydroxydocosahexaensäure
HEPE	Hydroxyeicosapentaensäure
HETE	Hydroxyeicosatetraensäure
HM	Home Monitoring
HRST	Herzrhythmusstörung
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IEGM	periodisches intrakardiales Elektrogramm
KM	Kardiomyopathie
LA	Linolsäure

LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie
LC-PUFA	long-chain polyunsaturated fatty acid/ langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäure
LOX	Lipoxygenase
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
ns	nicht signifikant
NT-proBNP	n-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
parox	paroxysmal
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
perm	permanent
persist	persistierend
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PVI	Pulmonalvenenisolation
SD	Standardabweichung
sEH	lösliche Epoxidhydrolase
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie

Abstrakt - Deutsch

Einleitung: Mehrfach ungesättigte langkettige Omega-3 Fettsäuren (n-3 LC-PUFAs) wie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) gelten seit einigen Jahren als antiarrhythmisch wirkende endogene Substanzen; ihr Nutzen in der Prävention von Vorhofflimmern (VHF) wird jedoch noch kontrovers diskutiert. Vorhofflimmern stellt mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 3% bei Personen über 20 Jahren die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar und führt zu erhöhter Morbidität und Mortalität der Patienten, vor allem bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Cytochrom P450-Enzyme verstoffwechseln EPA und DHA zu Epoxyeicosanoiden, respektive Epoxyeicosatetraensäuren (EEQs) und Epoxydocosapentaensäuren (EDPs), die als bioaktive Eicosanoide in vitro wie auch in Tierstudien vaskulo- und kardioprotektive Wirkungen zeigen und zunehmend als Wirkmediatoren der n-3 LC-PUFAs angesehen werden. Die MONARCH-Studie hat den Metabolismus der Epoxyeicosanoide, insbesondere der EEQs und EDPs, bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht.

Methodik: Die MONARCH-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie, die 60 Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF $\leq 35\%$) und einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) einschloss. 23 Patienten wiesen bei Studieneinschluss eine Vorgeschichte von VHF auf, davon 16 Patienten von paroxysmalem und 7 Patienten von persistierendem oder permanentem VHF. Zu Studienbeginn, 12 Monate später sowie bei Neuauftreten oder Progression der Herzrhythmusstörung wurde den Patienten in nüchternem Zustand Blut entnommen und die Plasmakonzentrationen der Epoxyeicosanoide, das Fettsäureprofil sowie der Omega-3 Index in den Erythrozyten bestimmt. Um VHF-Episoden zu detektieren, wurden die ICDs täglich telemonitorisch über das Home Monitoring System sowie im Rahmen der regelmäßigen ICD-Abfragen in der Ambulanz abgefragt und ausgewertet.

Ergebnisse: Die Patienten wurden durchschnittlich $13,83 \pm 7,20$ Monate nachverfolgt. Von den 37 Patienten ohne VHF-Vorgeschichte, entwickelten 3 Patienten VHF. Dies entspricht einer Inzidenz von 8,1 %. 8 von 16 Patienten mit paroxysmalem VHF zeigten VHF-Episoden im Verlauf, 3 davon hatten eine Progression zu persistierendem VHF. Während das Fettsäureprofil sowie der

Omega-3 Index keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne VHF im Verlauf zeigte, wurden im endogenen Eicosanoidprofil charakteristische Veränderungen zwischen den beiden Gruppen aufgedeckt. In der univariaten Analyse wiesen Patienten mit VHF signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von Epoxyeicosanoiden auf als Patienten ohne VHF. 17,18-EEQ (OR 0,001; $p \leq 0,05$), 7,8-EDP (OR 0,034; $p \leq 0,05$), 10,11-EDP (OR 0,086; $p \leq 0,05$) und 13,14-EDP (OR 0,000; $p \leq 0,05$) erwiesen sich darüber hinaus in der multivariaten Analyse als signifikante Prädiktoren für das Auftreten von VHF-Episoden.

Schlussfolgerung: In dieser prospektiv angelegten Studie wurden mehrere Epoxyeicosanoide identifiziert, die mit einem signifikant verringerten Auftreten von VHF-Episoden bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF assoziiert sind. Diese Ergebnisse erhärten die Hinweise darauf, dass die antiarrhythmische Wirkung der n-3 LC-PUFAs über Epoxyeicosanoide vermittelt wird.

Abstract - English

Introduction: Omega-3 polyunsaturated acids (n-3 LC-PUFAs) such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) have been studied extensively for the prevention of atrial fibrillation (AF), however their effect remains controversial. AF is the most common type of sustained arrhythmia affecting up to 3% of the population older than 20 years and leads to increased morbidity and mortality, especially in patients with chronic heart failure. Cytochrome P450 (CYP) enzymes are able to metabolize EPA and DHA to epoxyeicosanoids, epoxyeicosatetraenoic acids (EEQs) and epoxydocosapentaenoic acids (EDPs), respectively. These metabolites show vascular and cardioprotective effects and may function as mediators of n-3 LC-PUFAs. The object of the MONARCH-Study was to assess the metabolism of epoxyeicosanoids, especially the role of EEQs and EDPs, in patients with AF.

Methods: In this prospective study we observed 60 patients with a reduced left ventricular ejection fraction (LV-EF \leq 35%) and an implantable cardioverter defibrillator (ICD). 23 patients had a history of AF, of whom 16 showed paroxysmal and 7 persistent or permanent AF. At the beginning of the study, 12 months later and in case of new onset or progression of AF, a fasting blood sample was collected and the plasma levels of epoxyeicosanoids, fatty acids and the omega-3 index in erythrocytes were measured. The ICDs were monitored on a daily basis through a home monitoring system as well as during visits to the outpatient clinic in order to detect all episodes of AF.

Results: Patients were observed for an average of 13.83 ± 7.20 months. 3 out of 37 patients without AF (8.1%) developed the condition. 8 out of 16 patients with paroxysmal AF showed actual episodes, 3 of them turning into persistent AF. Whereas the fatty acid profile and the omega-3 index did not differ between the patients with and without AF during the follow-up period, we showed characteristic changes in endogenous eicosanoid profile between these two groups. In univariate analysis patients with AF showed significantly reduced levels of epoxyeicosanoids than patients without AF. Furthermore, in multivariate analyses, 17,18-EEQ (OR 0.001; $p \leq 0.05$), 7,8-EDP (OR 0.034; $p \leq 0.05$), 10,11-EDP (OR 0.086; $p \leq 0.05$) and

13,14-EDP (OR 0.000; $p \leq 0.05$) are significant predictors for the incidence of AF episodes.

Conclusion: We identified several epoxyeicosanoids that are associated with a significantly reduced incidence of AF episodes in patients with reduced LV-EF. These findings confirm existing evidence that n-3 PUFAs exert their antiarrhythmic effects through epoxyeicosanoids.

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit präsentiert die Ergebnisse der MONARCH-Studie (Monitoring of atrial arrhythmia in patients with chronic heart failure), einer monozentrischen und prospektiven Beobachtungsstudie, die den Zusammenhang von Vorhofflimmern (VHF) mit aktiven Lipidmediatoren von Omega-3 Fettsäuren im menschlichen Plasma untersucht hat. Im Folgenden sollen nun das Vorhofflimmern selbst sowie der Metabolismus der Omega-3 Fettsäuren näher beleuchtet werden.

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition, Epidemiologie und klinische Auswirkungen

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung (HRST), die mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 3 % bei Personen über 20 Jahren¹⁻³ als die häufigste anhaltende HRST bezeichnet wird^{4,5} und einen stark steigenden Anteil im Alter aufweist: Von 0,5 % (50 - 59 Jahre) bis hin zu 9 % (80 - 89 Jahre).⁶⁻⁸ Das Lebenszeitrisko bei Personen über 40 Jahren beträgt ca. 25 %.^{1,9} Die Inzidenz wird sich Schätzungen zufolge in den nächsten 20 Jahren verdoppeln^{8,10}, sodass 2030 voraussichtlich 14 - 17 Millionen Menschen in der EU betroffen sein werden.¹¹ Auch in den USA werden sich die Zahlen 2050 im Vergleich zu 2001 mehr als verdoppelt haben.⁷

Unter Vorhofflimmern treten schnelle und ungeordnete Erregungen des Vorhofmyokards mit einer Frequenz von 400 - 600 pro Minute auf, die der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) aufgrund seiner Filterfunktion nur teilweise auf das Ventrikelmyokard überleitet: eine fehlende Synchronität zwischen Vorhöfen und Kammern ist die Folge, die je nach Frequenz in Bradyarrhythmia (< 60 / Min), normofrequente Arrhythmia und Tachyarrhythmia absoluta (> 100 / Min) unterteilt werden kann. Im Elektrokardiogramm (EKG) ist Vorhofflimmern als eine absolute Arrhythmie definiert, die mit einem p-Wellenverlust für mindestens 30 Sekunden einhergeht.⁵

Je nach Länge der Episoden kann die Herzrhythmusstörung in fünf Kategorien eingeteilt werden: Bei Erstdiagnose spricht man von *erstmal diagnostiziertem Vorhofflimmern*. Während *paroxysmales Vorhofflimmern* maximal sieben Tage

andauert und von selbst endet, liegt *persistierendes Vorhofflimmern* vor, sobald die Episode länger als sieben Tage besteht oder durch eine ärztliche Intervention beendet wird. Wird die Entscheidung zur Kardioversion nach mehr als einem Jahr getroffen, so spricht man von *lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern*. *Permanentes Vorhofflimmern* ist als vom Patienten* akzeptiertes Vorhofflimmern definiert, eine rhythmuserhaltende Therapie wird nicht durchgeführt.⁵

Vorhofflimmern ist eine fortschreitende Erkrankung, die in ca. 12 - 25 % der Fälle innerhalb von ein bis fünf Jahren von paroxysmalem in permanentes Vorhofflimmern übergeht.¹²⁻¹⁵ In mindestens einem Drittel der Fälle bleibt die Erkrankung ohne Symptome und wird nur durch Routine-EKGs, implantierte Herzschrittmacher/Defibrillatoren oder eine kardiologische Diagnostik vor Operationen oder nach Schlaganfall entdeckt.^{5,16}

Die Konsequenzen der Herzrhythmusstörung reichen von erhöhter Morbidität¹⁷⁻¹⁹ und erhöhten jährlichen Hospitalisierungen^{20,21} über eine signifikant schlechtere Lebensqualität^{22,23} und kognitiven Einschränkungen²⁴⁻²⁶ bis hin zu 1,5- bis 2-fach erhöhter Mortalität.^{8,17,27,28} Patienten mit Vorhofflimmern leiden signifikant häufiger unter Herzinsuffizienz, Schlaganfällen, Myokardinfarkt und Demenz als die Normalbevölkerung.^{17-19,29,30}

1.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielen sowohl das Vorhofmyokard selbst als auch atriale Trigger, wie z.B. Extrasystolen, akute Dehnung oder ektopie Fokusse eine herausragende Rolle.³¹ 1998 wurden fokale hochfrequente elektrische Entladungen in den Pulmonalvenen beschrieben, die Auslöser für einzelne Reentry-Kreise darstellen und durch Pulmonalvenenisolation (PVI) elektrophysiologisch entkoppelt werden können.³² Die „Multiple-wavelet“-Hypothese³³ basiert auf der Vorstellung, dass Vorhofflimmern durch zahlreiche unabhängige Flimmerwellen bedingt ist, die sich kontinuierlich ungeordnet über das Vorhofmyokard ausbreiten und sogenannte Mikroentry-Kreise bilden. Die Arrhythmie wird aufrechterhalten, solange eine adäquate Anzahl an Wellen besteht.

* Zur Verbesserung der Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit stets die männliche Schreibweise verwandt. Sie bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechter.

Begünstigende Faktoren für das Aufrechterhalten und die Chronifizierung dieser Arrhythmien stellen komplexe Veränderungen des Vorhofmyokards dar, die sowohl autonomer, elektrischer als auch struktureller Natur sind und u.a. durch die HRST selbst ausgelöst werden.^{5,34}

Aus elektrophysiologischer Sicht führen hohe atriale Frequenzen zu kompensatorisch erhöhten Kaliumeinströmen und verminderten Calciumeinströmen in die Kardiomyozyten, die unterschiedliche Auswirkungen haben.^{35,36} Einerseits kommt es zu einer Verkürzung des Aktionspotentials und der atrialen Refraktärphasen.³⁷⁻³⁹ Die daraus folgende Reduktion der VHF-Zykluslänge begünstigt die Initiierung und Aufrechterhaltung multipler Reentry-Kreise.^{40,41} Andererseits führt der verminderte Calciumeinstrom zu mechanischen Dysfunktionen bzw. Kontraktionskraftverlusten⁴² und fördert eine Dilatation der Vorhöfe, wodurch wiederum strukturelle Gewebeveränderungen hervorgerufen werden.⁴⁰ Es kommt zu einem irreversiblen strukturellen Remodeling-Prozess, der u.a. Fibroblastenaktivierung mit nachfolgender Fibrose, Myozytenhypertrophie, Nekrose und Infiltration von Fett- und Immunzellen umfasst und zu einer elektrischen Dissoziation von Leitungsbahnen und Muskelbündeln führt.^{5,37,38} Je länger das Vorhofflimmern besteht, desto stärker werden die Gewebeveränderungen, desto schwieriger wird die Therapie und desto eher schreitet die Erkrankung in schwerere Stadien voran: „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“.³⁸

Nicht nur die Herzrhythmusstörung selbst, sondern auch arterielle Hypertonie und strukturelle Herzerkrankungen, wie z.B. Herzinsuffizienz und Klappenvitien, können u.a. über erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke und konsekutive Vorhofdehnung diese Prozesse einleiten^{5,43} - meist vor dem ersten Auftreten von VHF-Episoden.⁴⁴ Daher ist es notwendig, die Grunderkrankungen zu therapieren, um bereits das erste Auftreten von VHF-Episoden zu verhindern.^{5,45}

Die Framingham Heart Study^{46,47} und die Cardiovascular Health Study^{48,49} identifizieren zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern: männliches Geschlecht, Alter >60 Jahre, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankung, Myokardinfarkt, Übergewicht, Diabetes mellitus, erhöhter Durchmesser des linken Vorhofs und erhöhte Werte von NT-proBNP. Des Weiteren steigt die Inzidenz bei genetischer Prädisposition^{50,51}, Schilddrüsen-

erkrankungen^{52,53}, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)⁵⁴, obstruktiver Schlafapnoe⁵⁵, Niereninsuffizienz⁵⁶, Rauchen⁵⁷ sowie übermäßigem Alkoholkonsum⁵⁸⁻⁶⁰ an. Bei ca. einem Drittel der Patienten tritt die Erkrankung ohne erkennbare Ursache oder Grunderkrankung auf.⁶¹

1.1.3 Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz traten in der Framingham Heart Studie bei 40 % der Patienten gemeinsam auf.⁶² Diese Koexistenz ist auf ähnliche Risikofaktoren und eine gemeinsame Pathophysiologie zurückzuführen.^{63,64} Ein Neuauftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann über eine erhöhte Herzfrequenz zu verkürzten Füllungszeiten und folglich reduzierten Schlagvolumina⁶⁵, reduzierter myokardialer Kontraktilität und verringerter systolischer Funktion führen.⁶⁶⁻⁷¹ Gleichwohl kann die atriale Dehnung durch Volumenüberlastung bei Patienten mit Herzinsuffizienz strukturelles Remodeling, atriale Fibrose und Vorhofflimmern bedingen.^{64,72} Sowohl Vorhofflimmern als auch Herzinsuffizienz spielen durch hohe Behandlungskosten, häufige Hospitalisierungen und einer hohen Mortalität eine wichtige Rolle in der Versorgung der alternden Bevölkerung.^{63,73} Die Koexistenz - unabhängig davon, welche Erkrankung als erstes auftritt - hat eine erhöhte Morbidität und eine bis zu dreifach gesteigerte Mortalität zur Folge.^{62,74}

1.1.4 Aktuelle Therapie- und Präventionsmöglichkeiten

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von Vorhofflimmern haben sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt⁵; sie weisen jedoch noch immer Probleme durch begrenzte Erfolgsraten sowie Nebenwirkungen auf.³⁴ Man unterscheidet die Akut-Therapie vom Langzeitmanagement sowie die Frequenz- von der Rhythmuskontrolle.^{75,76} Eine Thromboseprophylaxe sollte in jedem Fall erwogen werden⁵, um Schlaganfälle zu verhindern und die Mortalität zu reduzieren.^{77,78}

Die Frequenzkontrolle soll die pathologisch erhöhte Herzfrequenz senken, ohne das Vorhofflimmern selbst zu therapieren. Sie erfolgt mittels medikamentöser Therapie, die entsprechend der zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung ausgewählt werden sollte.⁵ Bestehen trotz Frequenzkontrolle noch Symptome, ist die Rhythmuskontrolle indiziert, die das Ziel hat, den Sinusrhythmus wiederherzustellen

und aufrechtzuerhalten. Sie umfasst pharmakologische und elektrische Kardioversionen (eCV) als Mittel der Wahl sowie zunehmend ablativ Verfahren wie die PVI. Wenn keine rhythmuserhaltende Behandlung indiziert und andere frequenzregulierende Therapien wirkungslos sind, kann in seltenen Fällen eine AV-Knotenablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation durchgeführt werden.⁵

Vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind die therapeutischen Möglichkeiten aufgrund von medikamentösen Intoleranzen und Toxizität limitiert.⁶³ In Europa wird bislang nur Amiodaron zum medikamentösen Rhythmuserhalt eingesetzt, das starke extrakardiale Nebenwirkungen, eine schlechte Steuerbarkeit und viele pharmakologische Interaktionen aufweist.⁶³ Während die Elektrokardioversion vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz zum Teil Rezidivraten von ca. 50 % nach einem halben Jahr aufweist⁶³, liegen die Rezidivraten bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF) ein Jahr nach PVI zwischen 13 % und 27 %.⁷⁹ Die häufige Koexistenz von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit ihren weitreichenden Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität wie auch die begrenzten therapeutischen Behandlungsoptionen zeigen einen klaren Bedarf von Präventionsstrategien bezüglich Vorhofflimmern in diesem Patientenkollektiv.⁶³

Grundsätzlich ist es von großer Bedeutung, die ursächliche Herzerkrankung und das Remodeling bereits in einem frühen Stadium zu behandeln und zu verlangsamen, um ein Auftreten bzw. ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.^{5,45} Sogenannte „Upstream“-Therapeutika, wie Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT₁-Antagonisten) und Betablocker sind vor allem bei linksventrikulärer Dysfunktion und arterieller Hypertonie in der Lage, die Remodelingprozesse zu verlangsamen und die Inzidenz von Vorhofflimmern um bis zu 30 % zu senken.^{5,21,80} Auch Omega-3-Fettsäuren (n-3 LC-PUFAs) gehören zu den so genannten „Upstream“-Therapeutika, bezüglich ihrer positiven Wirkung gibt es jedoch widersprüchliche Ergebnisse.^{5,81}

1.2 N-3 LC-PUFAs

Fettsäuren stellen lebenswichtige Bestandteile des Körpers dar, indem sie mit anderen Struktureinheiten zu komplexen Lipiden verknüpft werden können, die

vielfältige Wirkungen besitzen. Sie setzen sich aus einer Kohlenwasserstoffkette und einer terminalen Carboxylgruppe (siehe Strukturformeln Abbildung 1) zusammen und können abhängig ihrer Anzahl an Doppelbindungen in gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) eingeteilt werden. Die Omega-3- (n-3) und Omega-6-(n-6)-Fettsäuren werden zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren gezählt; ab einer Moleküllänge von 20 Kohlenstoffatomen bezeichnet man diese auch als langkettige PUFAs (LC-PUFAs). Prominente Vertreter der n-3 LC-PUFAs stellen Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) dar, während Arachidonsäure (AA) eine bekannte n-6 LC-PUFA ist. AA sowie EPA und DHA können durch Enzyme des Menschen aus Linolsäure (LA) bzw. α -Linolensäure (ALA) gebildet werden (siehe Abbildung 1). Hauptquelle der n-3 LC-PUFAs ist jedoch die Ernährung. EPA und DHA sind in vor allem in fettigem Fisch, wie z.B. Makrelen, Hering, Lachs und Meeresfrüchten, zu finden, während ALA in pflanzlichen Produkten, wie z.B. Lein-, Walnuss-, Raps- und Sojaöl, enthalten ist. Für einen ausgeglichenen Omega-3-Status empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung Erwachsenen ein- bis zweimal pro Woche den Verzehr von Fisch.⁸²

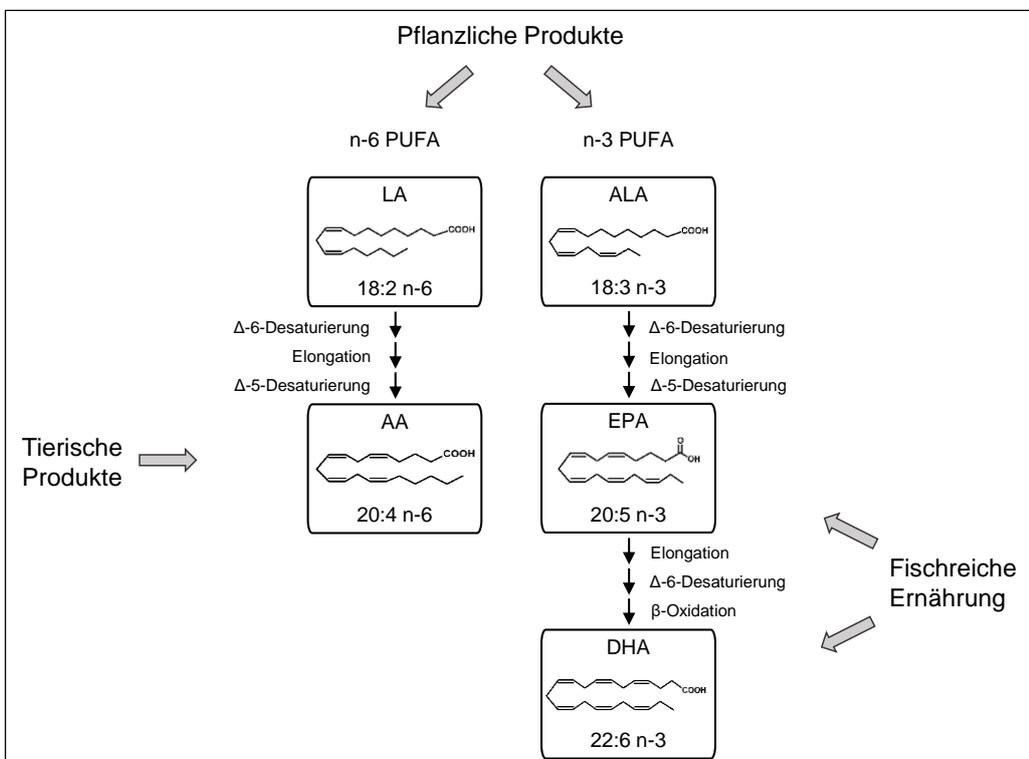


Abbildung 1: Aufnahme und Metabolismus der n-6 und n-3 PUFAs.

Linolsäure (LA), α -Linolensäure (ALA), Arachidonsäure (AA), Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA).

Eigene Darstellung in Anlehnung an „Figure 1“ aus Schunck et al. (2018).¹²¹

1.2.1 Physiologische und molekulare Wirkungsweise

Seitdem Bang, Dyersberg und Nielsen 1971 im Lancet einen Artikel über das unterschiedliche Plasma-Lipid-Muster von Grönland-Eskimos und einer dänischen Vergleichsgruppe publizierten⁸³, sind die n-3 LC-PUFAs im Fokus der Wissenschaft. Heutzutage werden ihnen unter anderem antiinflammatorische, antithrombotische, vasodilatatorische, hypolipidämische und antiatherogene Eigenschaften zugeschrieben.^{84–86}

Eine weitere wichtige Wirkung der n-3 LC PUFAs ist der Schutz vor Arrhythmien. Sowohl auf ventrikulärer als auch auf atrialer Ebene können durch in vitro-Experimente und Tierstudien antiarrhythmische Effekte nachgewiesen werden.^{84,86,87}

Langjährige Beobachtungsstudien am Menschen zeigen, dass Patienten mit stärkerem Konsum von Thunfisch, gekochtem oder gebackenem Fisch bzw. höheren n-3 LC-PUFA-Spiegeln, v.a. von DHA, ein geringes Risiko haben, an Vorhofflimmern zu erkranken.^{88–91} Daraufhin wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl von Interventionsstudien durchgeführt, die eine Gabe von EPA und DHA als primär-^{92–106} wie auch sekundärprophylaktische Maßnahme vorsahen.^{107–116} Ein protektiver Effekt der n-3 LC-PUFAs wird in einem Teil der Studien nachgewiesen.^{92–94,97,99,100,103,104,107,110,112} Andere Studien können keinen Effekt zeigen.^{95,96,98,101,102,105,106,108,109,111,113–116} In Bezug auf Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gibt es nur eine klinische Studie.⁹⁵ Diese zeigt keinen Einfluss einer Supplementation von EPA und DHA auf Vorhofflimmern.⁹⁵ Weitere Studien in diesem speziellen Patientenkollektiv werden benötigt.⁸⁷

Heterogene Studiendesigns mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und Supplementationsdosen, fehlende Studienpower sowie individuell unterschiedliche Ansprechraten auf die Supplementation erschweren die Interpretation der Ergebnisse.^{87,117,118} Wesentliche Fragen, die sich stellen, sind: Könnte eine fortgeführte antiarrhythmische Therapie die Wirkung der Supplementation von EPA und DHA verwischt haben? Beeinflusst das atriale Remodeling nach langjährigem Vorhofflimmern die Wirkung? Profitiert nur ein bestimmtes Patientenkollektiv von der Supplementation? Genügte die Supplementationsdosis und -dauer für einen Wirkeintritt bzw. eine Inkorporation der n-3 LC-PUFA in die Zellmembranen? Vereinzelt Studien deuten darauf hin, dass die Supplementation bei Patienten mit

niedrigen Basalspiegeln von EPA und DHA einen therapeutischen Effekt hat, Patienten mit hohen Basalspiegeln jedoch von der Supplementation nicht profitieren, sodass die Effekte insgesamt verwischen.^{119,120} Eine Möglichkeit, das Outcome klinischer Studien zu beurteilen und das interindividuelle Ansprechen auf die Supplementation mit n-3 LC-PUFAs zu bestimmen, stellt der Einsatz von Biomarkern wie des „*Omega-3 Index*“ dar.¹²¹ Der im Jahre 2002 definierte Omega-3 Index repräsentiert den prozentualen Anteil von EPA und DHA an den gesamten identifizierten Fettsäuren in der Erythrozytenmembran und ermöglicht eine standardisierte Messung und Bewertung des Omega-3 Fettsäure-Status im Menschen.¹²²

Es zeigt sich, dass trotz zahlreicher klinischer Studien keine klare Aussage in Bezug auf die Protektion vor Vorhofflimmern getroffen werden kann.¹¹⁷ Dies hat dazu geführt, dass bislang keine Empfehlung der *European Society of Cardiology* sowie der *American Heart Association* bezüglich des Einsatzes von n-3 LC-PUFAs zur Therapie oder zur Prävention von Vorhofflimmern ausgesprochen wurde.

Eine weitere Problematik stellt in dieser Hinsicht das fehlende Wissen um die genaue molekulare Wirkungsweise von n-3 LC-PUFAs dar. Es wird spekuliert, dass die Effekte der n-3 LC-PUFAs zum einen durch direkte Interaktion mit den zellulären Komponenten (z.B. Ionenkanäle, Membranproteine, Transkriptionsfaktoren und nukleäre Rezeptoren)^{84,86} und zum anderen durch indirekte Beeinflussung über ihre Eingliederung in Lipidmembranen^{86,123} vermittelt werden.

Neuere Studien stellen die Hypothese auf, dass die Effekte in großen Teilen auf die Verstoffwechslung von EPA und DHA zu diversen Eicosanoiden und anderen Lipidmediatoren zurückzuführen sind, die die eigentlichen bioaktiven Moleküle darstellen.^{121,124–127}

1.2.2 Eicosanoide als aktive Metabolite der n-3 LC-PUFAs

Eicosanoide sind hydrophobe Produkte des Stoffwechsels von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die viele unterschiedliche Stoffwechselvorgänge in der Zelle beeinflussen. Sie werden u.a. durch Cyclooxygenasen (COX), Lipoxygenasen (LOX) und Autoxidation gebildet; prominente Vertreter sind Thromboxane, Prostazykline und Leukotriene.

Neben der COX und der LOX verstoffwechseln auch Cytochrom P450 (CYP) - Enzyme die mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu Eicosanoiden. Anfangs wurde diesbezüglich vor allem der Metabolismus von Arachidonsäure untersucht, mittlerweile stehen auch EPA und DHA als alternative Substrate v.a. der CYP-Enzyme, im Fokus der Forschung.^{87,128}

In der Zelle sind AA, EPA und DHA in Phospholipiden der Zellmembranen gespeichert und werden durch Phospholipasen freigesetzt (siehe Abbildung 2).⁸⁴

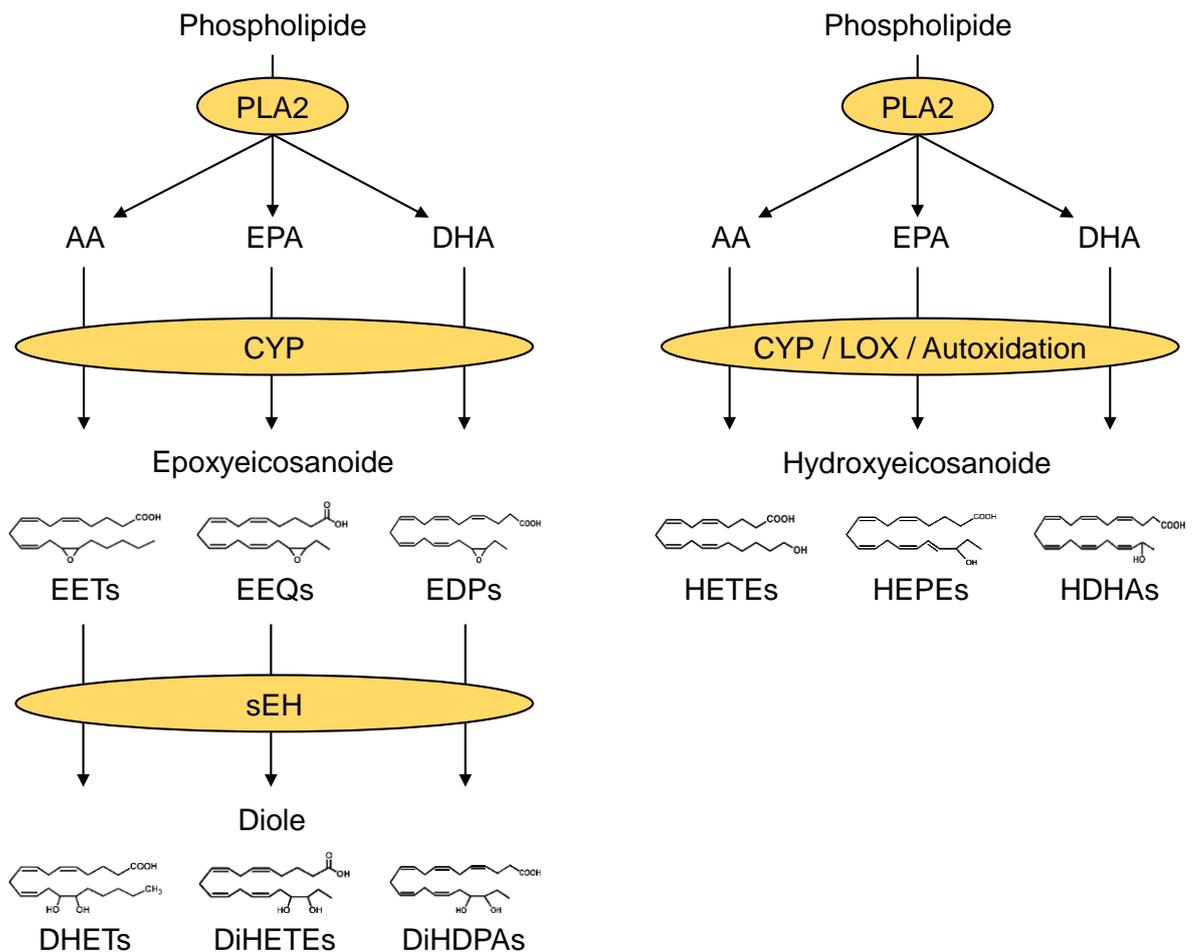


Abbildung 2: Metabolisierung der n-3 und n-6 LC-PUFAs in Eicosanoide durch Phospholipasen A2 (PLA2), Lipoxygenasen (LOX), Autoxidation und Cytochrom P450-Enzyme (CYP). LC-PUFA: langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, AA: Arachidonsäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, EETs: Epoxyeicosatriensäuren, EEQs: Epoxyeicosatetraensäuren, EDPs: Epoxydocosapentaensäuren, HETEs: Hydroxyeicosatetraensäure, HEPEs: Hydroxyeicosapentaensäure, HDHAs: Hydroxydocosahexaensäure, sEH: lösliche Epoxidhydrolase, DHETs: Dihydroxyeicosatriensäure, DiHETEs: Dihydroxyeicosatetraensäure, DiHDPAs: Dihydroxydocosapentaensäure.

Dort können sie durch verschiedene CYP-Epoxigenasen zu Epoxyeicosanoiden oxidiert werden: Epoxyeicosatriensäuren (EETs), Epoxyeicosatetraensäuren (EEQs) und Epoxydocosapentaensäuren (EDPs). Je nachdem welche

Doppelbindung im Molekül epoxidiert wird, entstehen verschiedene Regioisomere, wie z.B. 14,15-EEQ oder 17,18-EEQ.

CYP-Hydroxylasen, Lipoxygenasen und Autoxidation wandeln die LC-PUFAs dagegen in Hydroxyeicosanoide um: Hydroxyeicosatetraensäuren (HETEs), Hydroxyeicosapentaensäuren (HEPEs) und Hydroxydocosahexaensäuren (HDHAs).^{85,128,129}

Diese biologisch aktiven Epoxy- und Hydroxyeicosanoide, die durch die CYP-Enzyme synthetisiert werden, bezeichnet man auch als „*CYP-Eicosanoide*“.⁸⁴ Die Epoxyeicosanoide (EETs, EEQs und EDPs) werden anschließend entweder in Phospholipide von Membranen eingebaut oder durch die lösliche Epoxidhydrolase (sEH) in die entsprechenden Diole hydrolysiert: Dihydroxyeicosatriensäuren (DHETs), Dihydroxyeicosatetraensäuren (DiHETEs) und Dihydroxydocosapentaensäuren (DiHDPAs).^{85,128}

Aufgrund der großen Substratbreite der CYP-Enzyme rufen Ernährungsveränderungen, wie z.B. die Supplementation von n-3 LC-PUFAs, starke gewebespezifische Veränderungen der CYP-Enzymaktivitäten hervor. EPA und DHA konkurrieren mit AA um die CYP-Epoxygenasen, die eine höhere katalytische Aktivität besitzen, wenn sie EPA oder DHA anstatt AA als Substrat verwenden.^{125,129,130}

In den letzten Jahren wurde eine steigende Anzahl an Studien zu den endogenen Spiegeln der Eicosanoide im menschlichen Organismus durchgeführt.^{127,130–141} Sowohl bei gesunden Probanden^{130,134,137} wie auch z.B. bei Patienten mit IgA-Nephropathie¹³⁹, Asthma¹⁴¹, Hyperlipidämie¹²⁷ und im Rahmen einer Herzoperation¹³² wurden die Eicosanoidkonzentrationen im Blut bestimmt und charakteristische Veränderungen im endogenen Eicosanoidprofil bei Supplementation von n-3 LC-PUFAs beobachtet: So steigen die Konzentrationen von EEQs und EDPs als Metabolite von EPA und DHA bei Supplementation an, während die Konzentrationen von EETs als Metabolite von AA zum Teil sinken. Des Weiteren zeigen Studien, dass eine n-3 LC-PUFA-Supplementation zu einer erhöhten Expression bestimmter CYP-Enzyme¹⁴² sowie erniedrigter sEH-Expression¹⁴³ führt und so die Eicosanoidspiegel im Blut zusätzlich erhöht. Die ernährungsbedingte Fettsäurezusammensetzung scheint somit einen direkten Einfluss auf das endogene Eicosanoidprofil zu besitzen.

Der biologische Stellenwert der Eicosanoide ist überaus komplex und bislang nur in kleinen Teilen studiert. Während die physiologische Wirkung der Diole nur gering scheint^{121,125,144,145}, beeinflussen die Epoxyeicosanoide (EETs, EEQs und EDPs) teilweise ähnlich, teilweise gegensätzlich die Regulation von Blutdruck, Vasodilatation, Angiogenese, Atherosklerose, Inflammation, Analgesie, Tumorwachstum und -metastasierung, das Nervensystem und die Niere.^{121,145,146}

Von großem Interesse sind außerdem die kardioprotektiven Eigenschaften der Epoxyeicosanoide. CYP 2J2 stellt die prädominante Epoxygenase im Herzen dar und bildet aus EPA und DHA überwiegend die Regioisomere 17,18-EEQ und 19,20-EDP; mit geringerer Aktivität wird auch AA in verschiedene EETs umgesetzt.^{85,129} Eine induzierte Überexpression von CYP 2J2 führt zu erhöhten Konzentrationen der Epoxyeicosanoide und schützt Kardiomyozyten von Mäusen vor Doxorubicin-Toxizität¹⁴⁷, reduziert die Infarktgröße im Herzen und verbessert die postischämische funktionelle Erholung des linken Ventrikels.¹⁴⁸ Über die Hemmung der löslichen Epoxidhydrolase und einen folglich verminderten Abbau der Epoxyeicosanoide werden in Tierstudien Ischämie-Reperfusionsschäden¹⁴⁹, Hypertrophie^{150,151} sowie strukturelles und elektrisches Remodeling¹⁵² verringert. Des Weiteren konnten sEH-Gene in Ratten als prädisponierender Faktor für Herzinsuffizienz identifiziert werden.¹⁵³

Zunehmend weisen experimentelle Studien auch antiarrhythmische Eigenschaften der Epoxyeicosanoide von n-3 LC-PUFAs nach. Eine sEH-Inhibition verringert das Auftreten von sowohl ventrikulären als auch atrialen Tachyarrhythmien in Mäusen mit kardialer Hypertrophie.^{150,153} In neonatalen Rattenkardiomyozyten wirken 17,18-EEQ wie auch 19,20-EDP negativ chronotrop. Dabei weist 17,18-EEQ eine tausendfach stärkere Wirkung auf als seine Vorläuferfettsäure EPA.¹⁵⁴ Des Weiteren schützt eine Überexpression von CYP 2J2 in transgenen Mäusen vor ventrikulären Tachyarrhythmien und Vorhofflimmern, selbst unter schwerer Hypertrophie und Pumpversagen. Die Mäuse weisen verbesserte Refraktärzeiten auf und sind vor einer Verlängerung der QRS-Zeiten im EKG geschützt. Ventrikuläre Gap Junctions werden stabilisiert sowie atriale Fibrose verhindert.¹²⁶ Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung zeigt außerdem, dass ein 17,18-EEQ-Analogon in der Lage ist, die Induzierbarkeit von VHF nach chronischer β -adrenerger Stimulation in Mäusen zu reduzieren.¹⁵⁵

1.3 Ziele und Hypothesen

Die ernährungsbedingten Veränderungen der CYP-Epoxyeicosanoide bei Supplementation von n-3 LC-PUFAs sowie ihre experimentell nachgewiesenen antiarrhythmischen Eigenschaften lassen vermuten, dass CYP-Epoxyeicosanoide essentielle Mediatoren der Effekte von n-3 LC-PUFAs im Schutz vor Vorhofflimmern darstellen. Beobachtungsstudien, die diesen Zusammenhang im Menschen untersuchen, gibt es bislang jedoch nicht. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit dem n-3 LC-PUFA-Metabolismus bei Patienten mit Vorhofflimmern. Ziel der Studie ist es, Unterschiede im Eicosanoidprofil zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern aufzudecken.

Dabei wird insbesondere die Hypothese verfolgt, dass verminderte Plasmakonzentrationen von CYP-Epoxyeicosanoiden mit Vorhofflimmern assoziiert sind und daraus folgend Patienten mit erniedrigten Plasmakonzentrationen ein erhöhtes Risiko für neuauftretendes Vorhofflimmern bzw. eine Progression der Erkrankung aufweisen. Wie in Kapitel 1.2.2 dargestellt, könnte es sich dabei um EEQs und EDPs als Epoxyeicosanoide von EPA und DHA handeln. Erstere stehen daher im Mittelpunkt der Forschungsarbeit.

Der Hauptfokus der MONARCH-Studie lag auf der Untersuchung von Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die über einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) verfügen, der die Detektion von Vorhofflimmerepisoden ermöglicht. Wie bereits in Kapitel 1.1.3 dargelegt, weisen diese Patienten eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern auf und stellen damit ein geeignetes Patientenkollektiv zur Untersuchung des Zusammenhangs dar.

Um die Ergebnisse unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion bewerten zu können, wurden darüber hinaus Patienten mit und ohne Vorhofflimmern untersucht, die eine normale LV-EF aufwiesen. Ein weiteres Patientenkollektiv umfasste Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern vor und nach Elektrokardioversion, um einen potentiellen Einfluss der Herzrhythmusstörung auf das Fettsäure- und Eicosanoidprofil näher zu beleuchten.

In Hinblick auf die hohe Prävalenz, die schwierige Therapie und die weitreichenden Konsequenzen von Vorhofflimmern wäre die Identifizierung von bestimmten CYP-

Epoxyeicosanoiden als potentielle Biomarker sowie protektive Faktoren von großer Bedeutung für die zukünftige Patientenversorgung.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Studienverlauf

Die MONARCH-Studie ist eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie, die sich mit der Assoziation von Epoxyeicosanoid-Plasmaspiegeln mit dem Auftreten von Vorhofflimmern beschäftigt. Die Studie umfasste die Untersuchung von drei verschiedenen Patientenkollektiven (siehe Abbildung 3): Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF, Patienten mit normaler LV-EF sowie Patienten mit persistierendem VHF, die eine Elektrokardioversion erhalten sollten. Der Patienteneinschluss begann im November 2014 und wurde im Januar 2017 beendet. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer: EA2/075/13) und von BIOTRONIK SE & Co. KG finanziell unterstützt. Des Weiteren wurde das Promotionsprojekt für den Zeitraum von 12 Monaten durch das Kaltenbach-Doktorandenstipendium der Deutschen Herzstiftung e.V. gefördert.

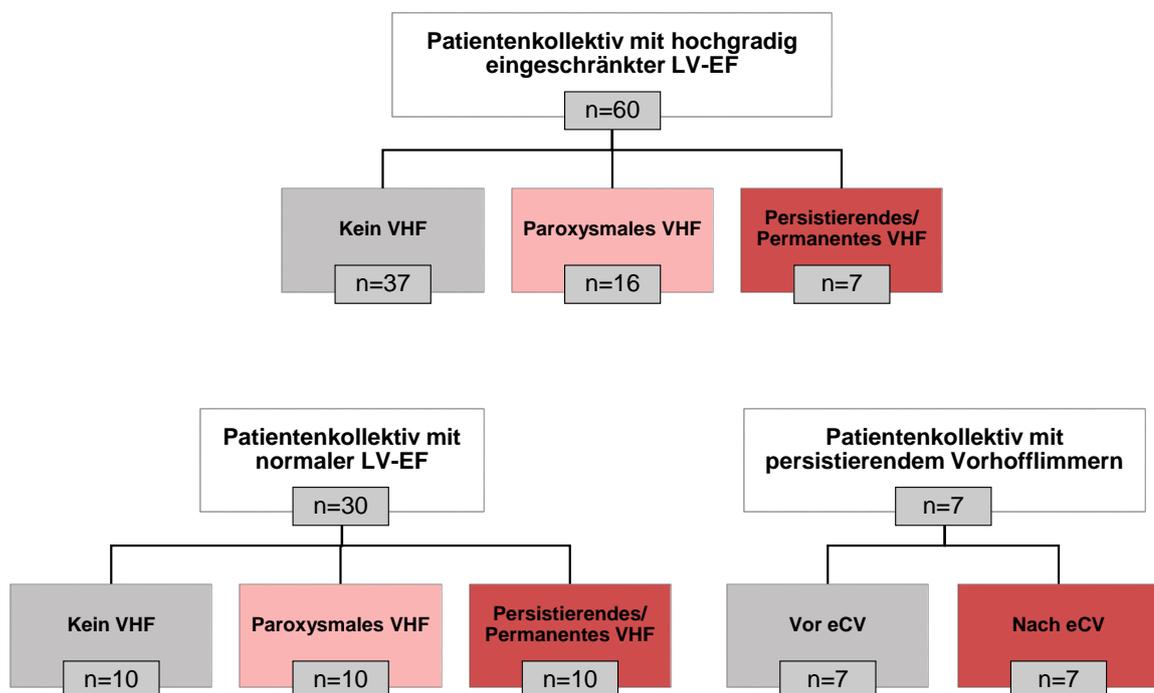


Abbildung 3: Studiendesign der MONARCH-Studie.

VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eCV: Elektrokardioversion.

2.1.1 Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF

Wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, lag der Hauptfokus der MONARCH-Studie auf der Untersuchung von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF und leitlinienentsprechender ICD-Indikation (LV-EF \leq 35 %). Diesbezüglich wurden 60 Patienten eingeschlossen. 23 Patienten wiesen bei Studieneinschluss eine Vorgeschichte von VHF auf, davon hatten 16 Patienten paroxysmales und 7 persistierendes oder permanentes VHF. Die klinischen Charakteristika der Patienten zu Studieneinschluss (Baseline) lassen sich aus Tabelle 2 in Kapitel 3.1.1 entnehmen. Die Versorgung mit einem Ein- oder Zwei-Kammer-ICD-System der Firma BIOTRONIK ist vor oder bei Studieneinschluss im Studienzentrum (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum) erfolgt. 43 der Patienten erhielten ein spezielles DX-Aggregat, welches über die Linx^{smart} S DX Elektrode eine gesonderte atriale Detektion von Herzrhythmusstörungen ermöglichte. Weitere Einschlusskriterien stellten das Alter über 18 Jahre, die Einwilligungsfähigkeit und die schriftliche Einwilligung des Studienteilnehmers dar.

Bei Vorliegen eines akuten oder subakuten Myokardinfarktes, einer akuten Endokarditis, einer schweren Allgemeininfektion, einer Sepsis oder eines schweren Tumorleidens sowie bei normaler LV-EF (LV-EF $>$ 50 %) wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen.

Studieneinschluss

Das Screening nach geeigneten Patienten erfolgte täglich auf den kardiologischen Stationen 10, 44, und 45 sowie über die kardiologische Ambulanz des Virchow-Klinikums. Nach Anamnese und Sichtung der Untersuchungsbefunde bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte das Aufklärungsgespräch durch einen Studienarzt. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten verblieb im Studienzentrum. Eine identische Ausführung wie auch die schriftliche Patienteninformation wurde den Patienten mitgegeben. Falls die Befunde der letzten Echokardiographie älter als drei Monate waren, wurde zum Nachweis der hochgradig eingeschränkten LV-EF eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Im Rahmen des Aufnahmegesprächs sowie mit Hilfe des SAP-Systems der Klinik wurden demografische Basisinformationen, Daten zu kardiologischen Erkrankungen, zu Nebendiagnosen, zu kardiovaskulären Risikofaktoren, zu vorangegangenen Interventionen am Herzen, zur

Beschwerdesymptomatik (New York Heart Association-Klassifikation) und zur Begleitmedikation sowie echokardiographische Parameter (z.B. LV-EF) erhoben. Darüber hinaus wurden Fragen zur Ernährung, insbesondere zur Häufigkeit des Fischkonsums, gestellt. Alle Informationen wurden pseudonymisiert in Excel-Tabellen und in der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics gespeichert. Die Diagnosen von paroxysmale, persistierendem und permanentem VHF wurden aus den Arztbriefen übernommen. Falls EKG-Befunde vorlagen, wurden die Diagnosen verifiziert.

In der kardiologischen Ambulanz erfolgte der Einschluss in das Home Monitoring (HM) System von BIOTRONIK. Die Patienten wurden über die telemedizinischen ICD-Abfragen aufgeklärt und ein entsprechendes mobilfunkfähiges Gerät (CardioMessenger) wurde den Patienten mitgegeben.

Anschließend erfolgte die Blutentnahme wie in Kapitel 2.2. beschrieben.

Verlaufskontrolle

Während der gesamten Studiendauer wurden die Patienten engmaschig betreut (siehe Abbildung 4). 56 Patienten konnten mittels Home Monitoring System von BIOTRONIK telemedizinisch überwacht werden. Bei 4 Patienten war der Einschluss ins HM System aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich, sodass der ICD alle drei bis vier Monate in der kardiologischen Ambulanz abgefragt und auf Auftreten von VHF untersucht wurde.

Das HM ermöglichte die automatische tägliche Übermittlung von Daten des ICDs, ohne dass der Patient eingebunden werden musste. Die Daten wurden über eine integrierte Antenne im ICD an den CardioMessenger gesendet, der diese an ein zentrales Servicecenter von BIOTRONIK weiterleitete. Auf einer passwortgeschützten Internetseite standen diese vollautomatisch analysiert als „*CardioReport*“ jederzeit zur Verfügung.¹⁵⁶ Über die gesamte Studiendauer hinweg wurden mehrmals pro Woche die periodischen intrakardialen Elektrogramme (IEGMs) sowie zusätzlich aufgezeichnete Arrhythmien der Patienten im Home Monitoring System auf Auftreten und Länge von VHF-Episoden kontrolliert. Bei Patienten, die einen ICD mit atrialer Detektion (DX-System) besaßen, wurden gemäß der durchgeführten Programmierung hochfrequente VHF-Episoden ab einer atrialen Frequenz von über 200 pro Minute detektiert und aufgezeichnet.

In folgenden Fällen wurden die Patienten zeitnah telefonisch kontaktiert und in die kardiologische Ambulanz einbestellt:

- (1) bei erstmaligem Auftreten von VHF
- (2) bei Übergang von paroxysmalelem zu persistierendem VHF

In der kardiologischen Ambulanz erfolgten sowohl eine ICD-Abfrage, ein 12-Kanal-EKG zur Bestätigung des VHF-Befundes als auch eine zweite Blutentnahme (siehe Kapitel 2.2). Bei erstmals diagnostiziertem VHF wurden die therapeutischen Möglichkeiten mit dem Patienten besprochen und ggf. eingeleitet.

Bei 8 Patienten musste im Laufe der Beobachtungsperiode das HM beendet werden. Gründe stellten Explantation (n=2), Tod (n=4), Umzug in die niedergelassene Nachsorge (n=1) und technische Probleme (n=1) dar.

Nach ca. 12 Monaten ist bei 40 Patienten (60%) eine 12-Monats-Follow-up-Untersuchung in der kardiologischen Ambulanz erfolgt. Neben der obligatorischen ICD-Abfrage wurden stationäre Aufenthalte seit Studieneinschluss sowie Änderungen des Herzinsuffizienz-Status (NYHA), der Medikation und der Ernährungsgewohnheiten abgefragt und tabellarisch gespeichert. Erneut wurden eine transthorakale Echokardiographie sowie eine Blutentnahme (siehe Kapitel 2.2) durchgeführt. Von den verbleibenden 20 Patienten ist bei 3 Patienten der ICD aufgrund einer ICD-Lage im Strahlentherapiefeld, einer Sepsis und einer Tascheninfektion explantiert worden. 4 Patienten sind verstorben und 4 Patienten aus anderen Gründen nicht zum Termin erschienen. 9 Follow-up-Untersuchungen waren am 31.12.2016 noch ausstehend, da noch keine 12 Monate seit Studieneinschluss vergangen waren.

Studienende

Die Beobachtungsperiode endete am 31.12.2016. Bei denjenigen Patienten, deren HM Überwachung früher deaktiviert wurde (n=8), wurde der Tag der letzten funktionsfähigen HM Überwachung als Enddatum gewertet. Für diejenigen Patienten, die einen ICD ohne atriale Detektion besaßen oder deren HM Überwachung fehlerhaft war, endete die Beobachtungsperiode am Tag der letzten ICD-Abfrage bzw. des letzten EKGs in der kardiologischen Ambulanz (n=19). Die Daten des HM Systems wurden als Excel-Tabellen exportiert, auf den Charité-Servern gespeichert und hinsichtlich Auftreten, Häufigkeit und Länge von VHF-

Episoden analysiert. Zur vollständigen Erfassung möglicher VHF-Episoden wurde zusätzlich zur HM Überwachung das SAP-Kliniksystem auf dokumentierte VHF-Episoden während stationärer Aufenthalte und bei ICD-Abfragen in der kardiologischen Ambulanz überprüft. Informationen zu Hospitalisierungen und kardiologischen Interventionen wurden durch die Befragungen beim 12-Monats-Follow-up und durch Sichtung von Arztbriefen im SAP-System erhoben. Die Erfassung der ICD-Explantationen und der Mortalität erfolgte mittels telefonischer Nachfrage nach Fehlermeldungen im HM System oder bei nicht erfolgtem 12-Monats-Follow-up.

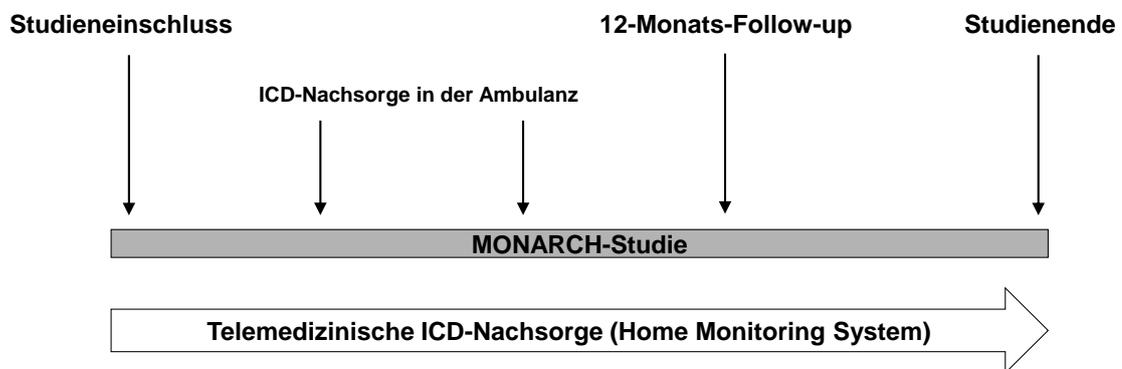


Abbildung 4: Studienverlauf.
ICD: implantabler Kardioverter-Defibrillator

2.1.2 Weitere Patientenkollektive

Ein weiteres Patientenkollektiv umfasste 30 Patienten mit normaler LV-EF (> 50 %), die aufgrund eines Herzschrittmachers oder anderer kardiologischer Erkrankungen regelmäßig in der kardiologischen Ambulanz des Virchow-Klinikums betreut wurden. 10 Patienten hatten keine VHF-Vorgeschichte während jeweils 10 Patienten bei Studieneinschluss paroxysmales und persistierendes/permanentes VHF aufwiesen (siehe Abbildung 3). Bei diesen 30 Patienten erfolgte eine einmalige Blutentnahme (siehe Kapitel 2.2).

Das dritte Patientenkollektiv schloss 7 Patienten ein, die für eine Elektrokardioversion bei persistierendem VHF vorgesehen waren (siehe Abbildung 3). Bei diesen Patienten wurde vor und mindestens 4 Wochen nach erfolgreicher Elektrokardioversion Blut entnommen (siehe Kapitel 2.2).

In beiden Patientenkollektiven stellten das Alter über 18 Jahre, die Einwilligungsfähigkeit und die schriftliche Einwilligung des Studienteilnehmers weitere Einschlusskriterien dar. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines akuten oder subakuten Myokardinfarktes, einer akuten Endokarditis, einer schweren Allgemeininfektion, einer Sepsis oder eines schweren Tumorleidens. Die genauen klinischen Charakteristika der Patientenkollektive sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 in Kapitel 3.2 bzw. Kapitel 3.3 beschrieben.

Der Studieneinschluss erfolgte von Dezember 2015 bis Januar 2017 in der kardiologischen Ambulanz oder auf den kardiologischen Stationen 10, 44 und 45 des Virchow-Klinikums. Analog zum Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF wurden demografische Basisdaten sowie Daten zu kardiologischen Erkrankungen, zu Nebendiagnosen, zu kardiovaskulären Risikofaktoren, zu vorangegangenen Interventionen am Herzen, zur Medikation und zur Häufigkeit des Fischkonsums erhoben und in pseudonymisierter Form gespeichert.

2.2 Biochemische Analysen

Die Blutentnahme (BE) (1x 10 ml EDTA-Vacutainer, 1x 2,7 ml EDTA-Vacutainer) erfolgte mittels Butterfly aus oberflächlichen Arm- oder Handvenen in nüchternem Zustand mit erster zeitnaher Probenaufbereitung (≤ 60 Minuten nach BE) in der kardiologischen Ambulanz.

Der 10 ml EDTA-Vacutainer wurde für 10 Minuten bei 2500 U/Min und 4°C zentrifugiert. Mit 3 mm Sicherheitsabstand zum Buffy-Coat wurde das Plasma mittels Einmalpipette gewonnen, in einer Falcon-Tube gepoolt und anschließend sofort aliquotiert (je 500 μ l). 1000 μ l Erythrozyten und ca. 200 μ l Buffy-Coat wurden ebenfalls abpipettiert und zusammen mit den Plasmaproben auf Trockeneis eingefroren und bei -80°C aufbewahrt. Die eindeutige Kennzeichnung der Proben erfolgte mittels Probandenpseudonym, BE-Serie und Datum. Zur weiteren Probenaufarbeitung für die Bestimmung des Eicosanoidprofils und zur definitiven Lagerung wurden die Proben in zeitlichen Abständen auf Trockeneis ans Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (Arbeitsgruppe von Dr. Schunck) in Berlin-Buch transportiert.

Der 2,7 ml EDTA-Vacutainer zur Bestimmung des Omega-3 Index und des Fettsäureprofils wurde noch am selben Tag zur Omegamatrix GmbH nach München versandt.

2.2.1 Bestimmung des Fettsäureprofils

Die Analyse des Fettsäureprofils in der Erythrozytenmembran wurde durch die Omegamatrix GmbH in München durchgeführt und erfolgte entsprechend der HS-Omega-3 Index Methodik, die in der Publikation von Harris, Von Schacky (2004)¹²² detailliert beschrieben ist. Zur Messung wird ein Gaschromatograph verwendet und die Identifikation der Fettsäuren erfolgt durch den Vergleich mit einer charakteristischen Fettsäure-Standardmischung für Erythrozyten. Es wurden der Omega-3 Index sowie 26 Fettsäuren bestimmt, von denen 5 in dieser Arbeit ausgewertet wurden: Linolsäure, α -Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure.

2.2.2 Bestimmung des Eicosanoidprofils

Die Bestimmung der Eicosanoidplasmakonzentrationen erfolgte durch die Lipidomix GmbH mittels Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-Analyse (LC-MS), die in der Publikation von Fischer et al. (2014)¹³⁰ beschrieben wird. In dieser Analyse werden die Plasmaproben einer alkalischen Hydrolyse unterzogen, mit einem internen Standard vermischt, nachfolgend mittels Festphasenextraktion aufgetrennt und durch die LC-MS quantifiziert. Die dabei gemessenen Plasmaspiegel repräsentieren die freien und veresterten Eicosanoide im Blut.

Die Messungen für das Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF erfolgten in zwei Analysedurchläufen, die Messung für die beiden weiteren Patientenkollektive in einem gemeinsamen Durchlauf. Die Vergleichbarkeit wurde durch die Analyse von drei zusätzlichen Kontrollplasmen bei jedem Analysedurchlauf gewährleistet. Insgesamt wurden 49 Eicosanoide gemessen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Auflistung der gemessenen Eicosanoide

n-3 / n-6 PUFAs	Epoxyeicosanoid	Dihydroxyeicosanoid	Hydroxyeicosanoid
AA	8,9-EET 11,12-EET 14,15-EET	8,9-DHET 11,12-DHET 14,15-DHET	5-HETE 8-HETE 9-HETE 11-HETE 12-HETE 15-HETE 20-HETE
EPA	8,9-EEQ 11,12-EEQ 14,15-EEQ 17,18-EEQ	8,9-DiHETE 11,12-DiHETE 14,15-DiHETE 17,18-DiHETE	5-HEPE 8-HEPE 9-HEPE 12-HEPE 15-HEPE 18-HEPE
DHA	7,8-EDP 10,11-EDP 13,14-EDP 16,17-EDP 19,20-EDP	7,8-DiHDPA 10,11-DiHDPA 13,14-DiHDPA 16,17-DiHDPA 19,20-DiHDPA	4-HDHA 7-HDHA 8-HDHA 10-HDHA 11-HDHA 13-HDHA 14-HDHA 16-HDHA 17-HDHA 20-HDHA 21-HDHA 22-HDHA

2.3 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 23 und die graphische Darstellungen mit GraphPad Prism 7 durchgeführt.

Für die einzelnen Subgruppen wurden Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) sowie der Standardfehler des Mittelwerts (SEM) berechnet.

Häufigkeitsvergleiche von kategorialen Variablen zwischen den Stichproben wurden mittels Kontingenztabellenanalyse und dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Wiesen mehrere Felder Häufigkeiten kleiner als 5 auf, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Überschritt der Freiheitsgrad 1 nicht, wurde die Yates-Korrektur angewendet.

Für die Durchführung statistischer Tests bei metrischen Variablen (z.B. Fettsäure- und Eicosanoidkonzentrationen, Alter, LV-EF) wurde mittels Shapiro-Wilk-Test die Normalverteilung der Daten in den jeweiligen zu vergleichenden Stichproben überprüft. Bei Vorliegen der Normalverteilung wurden parametrische Testverfahren (t-Test für unabhängige Stichproben, einfaktorielle Varianzanalyse) zum Mittelwertvergleich zwischen mehreren unabhängigen Stichproben verwendet. Bei Vorliegen von Varianzheterogenität wurde der Welch-Test angewandt bzw. die

Freiheitsgrade des t-Wertes angepasst. Lag keine Normalverteilung vor, so wurden zum Vergleich von mehreren unabhängigen Stichproben Rangsummentests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test) benutzt.

Die Post-Hoc-Analyse der einfaktoriellen Varianzanalyse erfolgte mittels Tukey-Test, beim Kruskal-Wallis wurde der Mann-Whitney-U-Test für die jeweiligen Vergleiche angewendet.

Für den Vergleich metrischer Variablen zwischen zwei abhängigen Stichproben (z.B. vor und nach eCV) wurden der t-Test für verbundene Stichproben bei Vorliegen einer Stichprobengröße über $n=30$ (Verletzung der Normalverteilung unproblematisch) und der Wilcoxon-Test bei einer Stichprobengröße unter $n=30$ angewendet.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße in allen drei Patientenkollektiven wurde bei Vergleich der Fettsäure- und Eicosanoidkonzentrationen auf die Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni verzichtet.

Der Rangkorrelationskoeffizient (Spearman) wurde zur Korrelation von n-3 bzw. n-6 PUFAs mit den Eicosanoiden verwendet, da keine Normalverteilung in den jeweiligen Stichproben vorlag.

In der multivariaten Analyse wurde auf die logistische Regressionsanalyse mit der Methode der Vorwärtsauswahl (Likelihood-Quotient) zurückgegriffen. Als abhängige Variable wurde das Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf gewählt; als unabhängige Variablen wurden jeweils ein Eicosanoid sowie Alter und Geschlecht in das Modell aufgenommen. Die abhängige Variable ist binär und die unabhängigen Variablen sind sowohl metrisch als auch binär codiert. Es wurde darauf verzichtet, alle signifikanten, mit Alter und Geschlecht adjustierten Variablen der Regressionsanalyse in einer weiteren Regressionsanalyse näher zu analysieren, da sich die Eicosanoide gegenseitig stark beeinflussen und man keine sicher interpretierbaren Ergebnisse erhalten würde. Die Effektstärke f nach Cohen

wurde wie folgt berechnet: $f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}}$.

Bei allen statistischen Tests wurden die exakten und zweiseitigen Signifikanzwerte verwendet und p-Werte unter 0,05 als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Die drei Patientenkollektive der MONARCH-Studie wurden separat ausgewertet und die Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

3.1 Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter

LV-EF

Vorerst sollen die Ergebnisse des Patientenkollektivs mit hochgradig eingeschränkter LV-EF präsentiert werden. Zu Anfang werden die klinischen Patientencharakteristika und der klinische Verlauf bezüglich des Vorhofflimmerns beschrieben. Anschließend sind die Ergebnisse der biochemischen Analysen bei Studieneinschluss und im Verlauf dargestellt.

3.1.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF setzte sich aus 50 männlichen und 10 weiblichen Patienten zusammen, deren genaue klinische Charakteristika in Tabelle 2 zu finden sind. Das Durchschnittsalter lag bei $64,08 \pm 11,10$ Jahren. 42 Patienten (70,0 %) wiesen als Ursache für die hochgradig eingeschränkte LV-EF eine ischämische Kardiomyopathie auf. Bei 17 Patienten (28,3 %) lag eine nicht-ischämische Kardiomyopathie als Grunderkrankung vor. Als häufige Begleiterkrankungen fanden sich die arterielle Hypertonie (85,5 %), die Hyperlipidämie (78,3 %), die Niereninsuffizienz (43,3 %) und der Diabetes mellitus (30,0 %). In der Krankenvorgeschichte wurde bei 7 Patienten eine Elektrokardioversion und bei 4 Patienten eine Pulmonalvenenisolation zur Therapie des VHF durchgeführt (siehe Tabelle 2). Die Medikamenteneinnahme ist im Detail in Tabelle 3 dargestellt. Die Herzinsuffizienzmedikation mittels Betablocker, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten und Diuretika fand sich in der Mehrheit der Fälle. Auch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), Statinen und Antikoagulantien war vorherrschend. Eine Minderheit von 4 Patienten nahm zusätzlich Fischölkapseln ein.

Die Auswertung des Fettsäure- und Eicosanoidprofils erfolgte in zwei unterschiedlichen Analysevarianten:

(1) Analysevariante A: Unterteilung des Patientenkollektivs nach der VHF-Diagnose bei Studieneinschluss:

- 37 Patienten ohne VHF-Diagnose
- 16 Patienten mit paroxysmalem VHF
- 7 Patienten mit persistierendem/permanentem VHF

(2) Analysevariante B: Unterteilung des Patientenkollektivs nach dem Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf:

- 42 Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf
- 18 Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf

Innerhalb Analysevariante A unterschieden sich die drei Patientengruppen signifikant in fünf Aspekten (siehe Tabelle 2 und 3). Patienten ohne VHF waren signifikant jünger als Patienten mit paroxysmalem ($p = 0,021$; ANOVA mit post-hoc Bonferroni Korrektur) und persistierendem/permanentem VHF ($p = 0,005$; ANOVA mit post-hoc Bonferroni Korrektur). Des Weiteren fanden sich signifikante Gruppenunterschiede im Auftreten einer Niereninsuffizienz ($p = 0,021$; exakter Test nach Fisher) sowie in der Gerinnungshemmung durch ASS ($p = 0,011$; exakter Test nach Fisher), Phenprocoumon ($p \leq 0,001$; exakter Test nach Fisher) und Rivaroxaban ($p = 0,014$; exakter Test nach Fisher).

Innerhalb Analysevariante B waren die Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf im Durchschnitt signifikant älter ($t(58) = -3,05$, $p = 0,003$) und nahmen häufiger Phenprocoumon ein ($p = 0,004$; exakter Test nach Fisher) als Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf (siehe Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF dargestellt in Analysevariante A und B

	Gesamt n = 60	Analysevariante A				Analysevariante B		
		Kein VHF n = 37	Parox. VHF n = 16	Persist./ Perm. VHF n = 7	p- Wert	VHF im Verlauf: nein n = 42	VHF im Verlauf: ja n = 18	p-Wert
Alter (Jahre), <i>M ± SD</i>	64,08 ± 11,10	60,24 ± 11,34	68,63 ± 0,35	74,0 ± 2,31	0,021 ^{1a} 0,005 ^{1b} ns ^{1c}	61,4 ± 11,15	70,33 ± 8,30	0,003 ³
Männlich, <i>n (%)</i>	50 (83,3)	32 (86,5)	12 (75,0)	6 (85,7)	ns ²	34 (81,0)	16 (88,9)	ns ²
BMI (kg/m ²), <i>M ± SD</i>	28,36 ± 5,34	29,19 ± 5,70	26,25 ± 4,74	28,83 ± 3,69	ns ¹	28,08 ± 5,27	29,01 ± 5,61	ns ³
Kardiologische Charakteristika								
NYHA-Klasse:								
I, <i>n (%)</i>	7 (11,7)	5 (13,5)	1 (6,3)	1 (14,3)	ns ²	6 (14,3)	1 (5,6)	ns ²
II, <i>n (%)</i>	33 (55,0)	20 (54,1)	8 (50,0)	5 (71,4)		22 (52,4)	11 (61,1)	
III, <i>n (%)</i>	19 (31,7)	12 (32,4)	6 (37,5)	1 (14,3)		13 (31,0)	6 (33,3)	
IV, <i>n (%)</i>	1 (1,7)	0	1 (6,3)	0		1 (2,4)	0	
Kard. Grunderkrankung:								
Ischämische KM, <i>n (%)</i>	42 (70,0)	25 (67,6)	12 (75,0)	5 (71,4)	ns ²	29 (69,0)	13 (72,2)	ns ²
Nicht-Ischämische KM, <i>n (%)</i>	17 (28,3)	11 (29,7)	4 (25,0)	2 (28,6)		12 (28,6)	5 (27,8)	
Valvuläre KM, <i>n (%)</i>	1 (1,7)	1 (2,7)	0	0		1 (2,4)	0	
Myokardinfarkt, <i>n (%)</i>	38 (63,3)	24 (64,9)	11 (68,8)	3 (42,9)	ns ²	27 (64,3)	11 (61,1)	ns ²
PTCA + Stent, <i>n (%)</i>	33 (55,0)	18 (48,6)	11 (68,8)	4 (57,1)	ns ²	22 (52,4)	11 (61,1)	ns ²
Arteriokoronarer Bypass, <i>n (%)</i>	17 (28,3)	9 (24,3)	5 (31,3)	3 (42,9)	ns ²	11 (26,2)	6 (33,3)	ns ²
VT, <i>n (%)</i>	15 (25,0)	10 (27,0)	2 (12,5)	3 (42,9)	ns ²	11 (26,2)	4 (22,2)	ns ²
Kammerflimmern, <i>n (%)</i>	6 (10,0)	3 (8,1)	2 (12,5)	1 (14,3)	ns ²	2 (4,8)	4 (22,2)	ns ²
Kardiovaskuläre Risikofaktoren								
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	18 (30,0)	10 (27,0)	6 (37,5)	2 (28,6)	ns ²	13 (31,0)	5 (27,8)	ns ²
Arterielle Hypertonie, <i>n (%)</i>	51 (85,5)	30 (81,1)	14 (87,5)	7 (100,0)	ns ²	34 (81,0)	17 (94,4)	ns ²
Hyperlipidämie, <i>n (%)</i>	47 (78,3)	26 (70,3)	14 (87,5)	7 (100,0)	ns ²	30 (71,4)	17 (94,4)	ns ²
Nikotinabusus*, <i>n (%)</i>	39 (65,0)	25 (67,6)	12 (75,0)	2 (28,6)	ns ²	29 (69,0)	10 (55,6)	ns ²
Echokardiographische Parameter								
LV-EF (%), <i>M ± SD</i>	31,17 ± 6,39	30,32 ± 5,54	33,94 ± 7,56	29,29 ± 6,73	ns ¹	30,95 ± 5,93	31,67 ± 7,51	ns ³
LAD (mm), <i>M ± SD</i>	43,94 ± 4,50	43,73 ± 4,60	43,67 ± 4,35	46,50 ± 4,66	ns ¹	43,17 ± 4,33	45,86 ± 4,49	ns ³
Komorbiditäten								
Niereninsuffizienz, <i>n (%)</i>	26 (43,3)	11 (29,7)	10 (62,5)	5 (71,4)	0,021 ²	16 (38,1)	10 (55,6)	ns ²
Pulmonale Hypertonie, <i>n (%)</i>	11 (18,3)	6 (16,2)	4 (25,0)	1 (14,3)	ns ²	8 (19,0)	3 (16,7)	ns ²
Schlaganfall, <i>n (%)</i>	10 (16,7)	4 (10,8)	5 (31,3)	1 (14,3)	ns ²	8 (19,0)	2 (11,1)	ns ²
Hypothyreose, <i>n (%)</i>	13 (21,7)	8 (21,6)	5 (31,3)	0	ns ²	9 (21,4)	4 (22,2)	ns ²
COPD, <i>n (%)</i>	16 (26,7)	10 (27,0)	4 (25,0)	2 (28,6)	ns ²	12 (28,6)	4 (22,2)	ns ²
Asthma bronchiale, <i>n (%)</i>	3 (5,0)	2 (5,4)	0	1 (14,3)	ns ²	2 (4,8)	1 (5,6)	ns ²
pAVK, <i>n (%)</i>	9 (15,0)	5 (13,5)	3 (18,8)	1 (14,3)	ns ²	7 (16,7)	2 (11,1)	ns ²
Leberzirrhose, <i>n (%)</i>	3 (5,0)	2 (5,4)	1 (6,3)	0	ns ²	2 (4,8)	1 (5,6)	ns ²
Rheumat. Erkrankung, <i>n (%)</i>	3 (5,0)	3 (8,1)	0	0	ns ²	3 (7,1)	0	ns ²
Depression, <i>n (%)</i>	5 (8,3)	2 (5,4)	2 (12,5)	1 (14,3)	ns ²	3 (7,1)	2 (11,1)	ns ²
Rhythmologische Interventionen								
eCV (VHF), <i>n (%)</i>	7 (11,7)	0	4 (25,0)	3 (42,9)		5 (27,8)	2 (11,1)	
PVI, <i>n (%)</i>	4 (6,7)	0	2 (12,5)	2 (28,6)		3 (16,7)	1 (5,6)	
CTI-Ablation, <i>n (%)</i>	3 (5,0)	0	3 (18,8)	0		3 (16,7)	0	

Analysevariante A: Unterteilung nach VHF-Diagnose bei Studieneinschluss

Analysevariante B: Unterteilung nach Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf

VHF: Vorhofflimmern, parox: paroxysmal, persist: persistierend, perm: permanent, BMI: Body-Mass-Index, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA: New York Heart Association, kard.: kardial, KM: Kardiomyopathie, PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie, VT: ventrikuläre Tachykardie, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, rheumat.: rheumatische, eCV: Elektrokardioversion, PVI: Pulmonalvenenisolation, CTI: cavotrikuspidaler Isthmus.

* >10 Packungsjahre.

M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, ns: nicht signifikant

1: Einfaktorielle ANOVA mit Bonferroni-Korrektur, 2: exakter Test nach Fisher, 3: T-Test für unabhängige Stichproben, 4: Mediantest bei unabhängigen Stichproben

a: kein & paroxysmales VHF, b: kein & persistierendes/permanentes VHF, c: paroxysmales & persistierendes/permanentes VHF

Tabelle 3: Baseline-Medikation der Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF dargestellt in Analysevariante A und B

	Gesamt n = 60	Analysevariante A				Analysevariante B		
		Kein VHF n = 37	Parox. VHF n = 16	Persist./ Perm. VHF n = 7	p-Wert	VHF im Verlauf: nein n = 42	VHF im Verlauf: ja n = 18	p-Wert
Fettstoffwechsel-Medikation								
Statin, n (%)	44 (73,3)	27 (73,0)	11 (68,8)	6 (85,7)	ns ²	30 (71,4)	14 (77,8)	ns ²
Herzinsuffizienz-Medikation								
Betablocker, n (%)	58 (96,7)	35 (94,6)	16 (100,0)	7 (100,0)	ns ²	40 (95,2)	18 (100,0)	ns ²
ACE-Hemmer, n (%)	43 (71,7)	27 (73,0)	12 (75,0)	4 (57,1)	ns ²	30 (71,4)	13 (72,2)	ns ²
AT ₁ -Ant., n (%)	16 (26,7)	9 (24,3)	4 (25,0)	3 (42,9)	ns ²	12 (28,6)	4 (22,2)	ns ²
Diuretika, n (%)	52 (86,7)	32 (86,5)	14 (87,5)	6 (85,7)	ns ²	37 (88,1)	15 (83,3)	ns ²
Antiarrhythmika								
Amiodaron, n (%)	6 (10,0)	5 (13,5)	1 (6,3)	0	ns ²	5 (11,9)	1 (5,6)	ns ²
Digitoxin, n (%)	1 (1,7)	0	1 (6,3)	0	ns ²	0	1 (5,6)	ns ²
Gerinnungshemmende Medikation								
ASS, n (%)	41 (68,3)	30 (81,1)	9 (56,3)	2 (28,6)	0,011 ²	32 (76,2)	9 (50,0)	ns ²
Weitere TAH, n (%)	9 (15)	4 (10,8)	4 (25,0)	1 (14,3)	ns ²	7 (16,7)	2 (11,1)	ns ²
Phenprocoumon, n (%)	23 (38,3)	5 (13,5)	14 (87,5)	4 (57,1)	0,001 ²	11 (26,2)	12 (66,7)	0,004 ²
Warfarin, n (%)	1 (1,7)	1 (2,7)	0	0	ns ²	1 (2,4)	0	ns ²
Rivaroxaban, n (%)	5 (8,3)	2 (5,4)	0	3 (42,9)	0,014 ²	2 (4,8)	3 (16,7)	ns ²
Weitere Medikation								
PPI, n (%)	24 (40,0)	12 (32,2)	7 (43,8)	5 (71,4)	ns ²	15 (35,7)	9 (50,0)	ns ²
Fischölkapseln, n (%)	4 (6,7)	2 (5,4)	1 (6,3)	1 (14,3)	ns ²	3 (7,1)	1 (5,6)	ns ²

LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF: Vorhofflimmern, parox: paroxysmal, persist: persistierend, perm: permanent, ACE-Hemmer: Angiotensin Converting Enzyme – Hemmer, AT₁-Ant: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist, ASS: Acetylsalicylsäure, TAH: Thrombozytenaggregationshemmer, PPI: Protonenpumpeninhibitor, ns: nicht signifikant

2: exakter Test nach Fisher.

Im Ernährungsfragebogen gaben 38,0 % der Patienten an, ein- bis zweimal pro Woche Fisch oder Meeresfrüchte zu verzehren, ähnlich viele Patienten (36,0 %) konsumieren dies zwei- bis dreimal pro Monat. Lediglich 1 Patient (1,7 %) isst täglich Fisch, 14 Patienten (23,3 %) einmal oder weniger pro Monat. Hinsichtlich der VHF-

Diagnose bei Studieneinschluss ließen sich keine Gruppenunterschiede im Fischkonsum feststellen.

3.1.2 Klinischer Verlauf

Durchschnittlich wurden die Patienten mittels HM System und ICD-Abfragen in der Ambulanz $13,83 \pm 7,20$ Monate nachverfolgt. In Abbildung 5 ist sowohl die Auswertung der VHF-Episoden im Verlauf als auch die Zusammensetzung der Analysevarianten A und B zur Verdeutlichung nochmals dargestellt. Bei 3 von 37 Patienten ohne VHF-Diagnose bei Studieneinschluss wurden im Verlauf erstmals VHF-Episoden entdeckt, dies entspricht einer Inzidenz von VHF von 8,1 %. 2 der Patienten erhielten die Diagnose paroxysmales VHF und 1 Patient persistierendes VHF. Die Patienten mit paroxysmalem VHF ($n = 16$) zeigten in nur 50 % der Fälle VHF-Episoden ($n = 8$), 3 der 16 Patienten (18,8 %) erlitten eine Progression der Herzrhythmusstörung zu persistierendem VHF. Bei allen Patienten mit der initialen Diagnose von persistierendem/permanentem VHF wurden VHF-Episoden beobachtet.

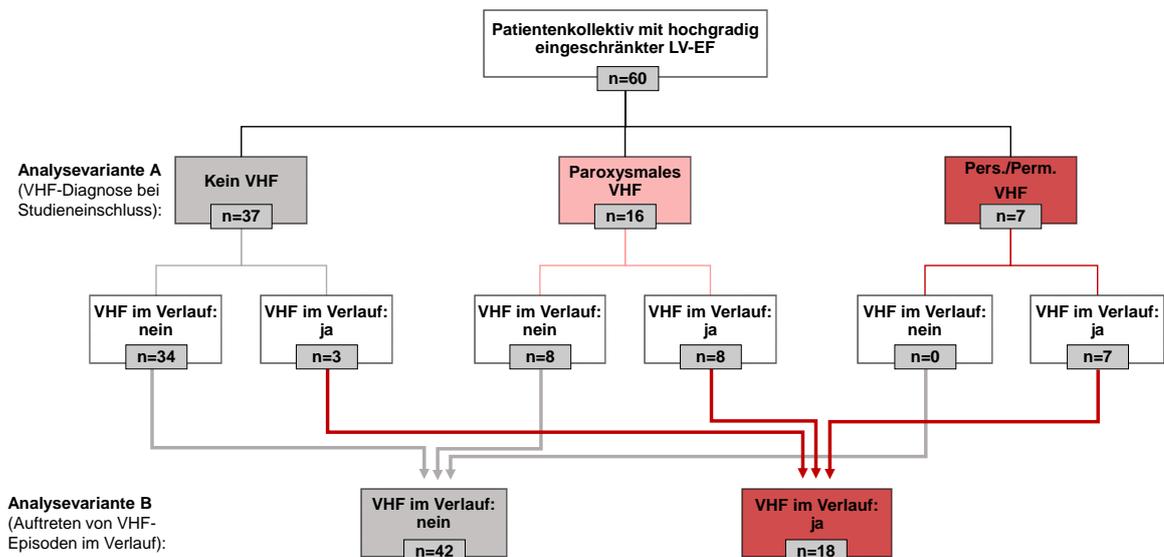


Abbildung 5: Ergebnisse der Verlaufskontrolle und Übersicht über die Einteilung der Analysevarianten A und B des Patientenkollektivs mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.

VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pers: persistierend, perm: permanent

In der Beobachtungsperiode wurden 24 Patienten (40,0 %) mit kardiovaskulären Problemen hospitalisiert. Der ICD von 3 Patienten (5,0 %) wurde im Verlauf explantiert und 4 Patienten (6,7 %) sind verstorben. 1 Patient (1,7 %) wurde elektrisch kardiovertiert, 4 Patienten (6,7 %) erhielten eine Pulmonalvenenisolation

und 3 Patienten (5,0%) eine cavotrikuspidale Isthmus-Ablation aufgrund von Vorhofflattern. Die LV-EF beim 12-Monats-Follow-up ist im Vergleich zur Einschlussuntersuchung um durchschnittlich $+3,63 \pm 7,50\%$ angestiegen. Relevante Änderungen des Ernährungsstatus und der Medikation sind bei der 12-Monats-Follow-up-Untersuchung nicht aufgetreten. Signifikante Gruppenunterschiede in Analysevariante A und B hinsichtlich der Beobachtungsdauer (*einfaktorielle Anova*), den Explantationen (*exakter Test nach Fisher*), der Mortalität (*exakter Test nach Fisher*) und der LV-EF-Veränderung (*Kruskal-Wallis-Test*) bestanden keine. Lediglich bei den Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursache zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Analysevariante A ($p = 0,032$, *exakter Test nach Fisher*): Während in der Gruppe ohne VHF 10 Patienten hospitalisiert wurden (27,0%), betrug die Anzahl der hospitalisierten Patienten mit paroxysmalem VHF $n = 9$ (56,3%) und der Patienten mit persistierendem/permanentem VHF $n = 5$ (71,4%).

3.1.3 Biochemische Analysen bei Studieneinschluss

Nach Analyse der Plasmaproben durch die Omegamatrix GmbH und die Lipidomix GmbH wurden der Omega-3 Index, das Fettsäure- und das Eicosanoidprofil in Analysevariante A und B ausgewertet. Nachfolgend sind die Ergebnisse dargestellt. Das Eicosanoidprofil beinhaltet sowohl die Epoxyeicosanoide als auch die Hydroxyeicosanoide und die Diole.

3.1.3.1 Fettsäureprofil

Das Fettsäureprofil sowie der Omega-3 Index zeigten sowohl in Analysevariante A als auch in Analysevariante B keine signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 6). Auch die Verteilung des Omega-3 Index in Analysevariante B (siehe Abbildung 7) zeigte keine Auffälligkeiten. Der Omega-3 Index betrug im Durchschnitt $5,71 \pm 1,43\%$ und war positiv und hochsignifikant mit dem Fisch(öl)konsum korreliert: Rangkorrelationskoeffizient: $r_s(60) = 0,41$; $p \leq 0,001$. Je häufiger der Fisch(öl)konsum, desto höher war der Omega-3 Index (siehe Abbildung 8).

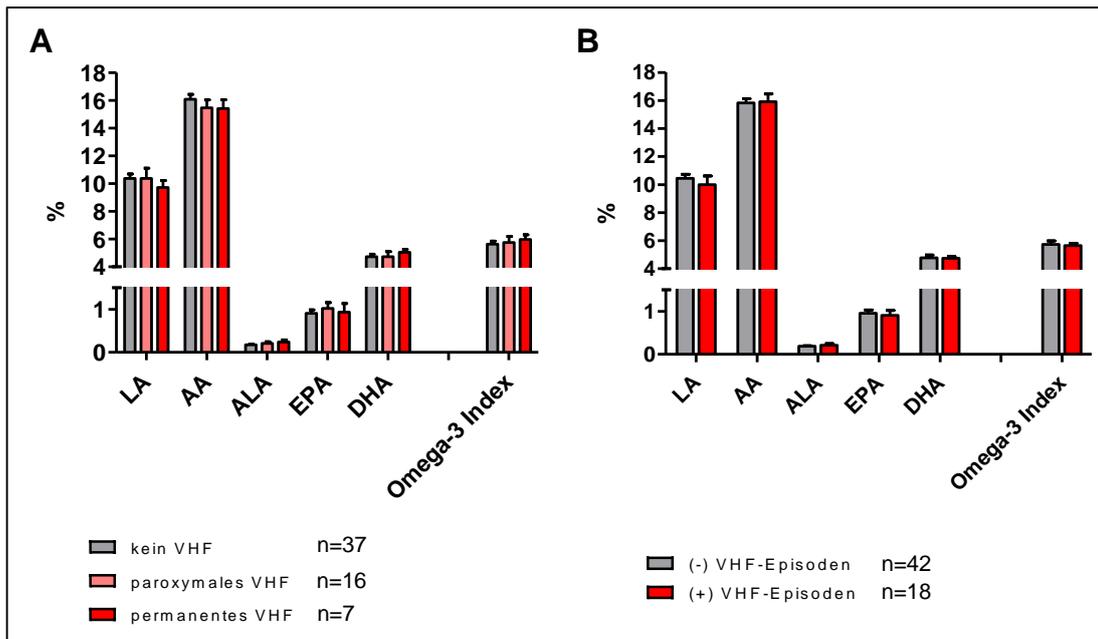


Abbildung 6: Fettsäurezusammensetzung von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF dargestellt in Analysevariante A (A) bzw. in Analysevariante B (B).

Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels parametrischer und nicht-parametrischer Testverfahren ermittelt. (-) VHF-Episoden: Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf, (+) VHF-Episoden: Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf.

VHF: Vorhofflimmern, LA: Linolsäure, AA: Arachidonsäure, ALA: α -Linolensäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

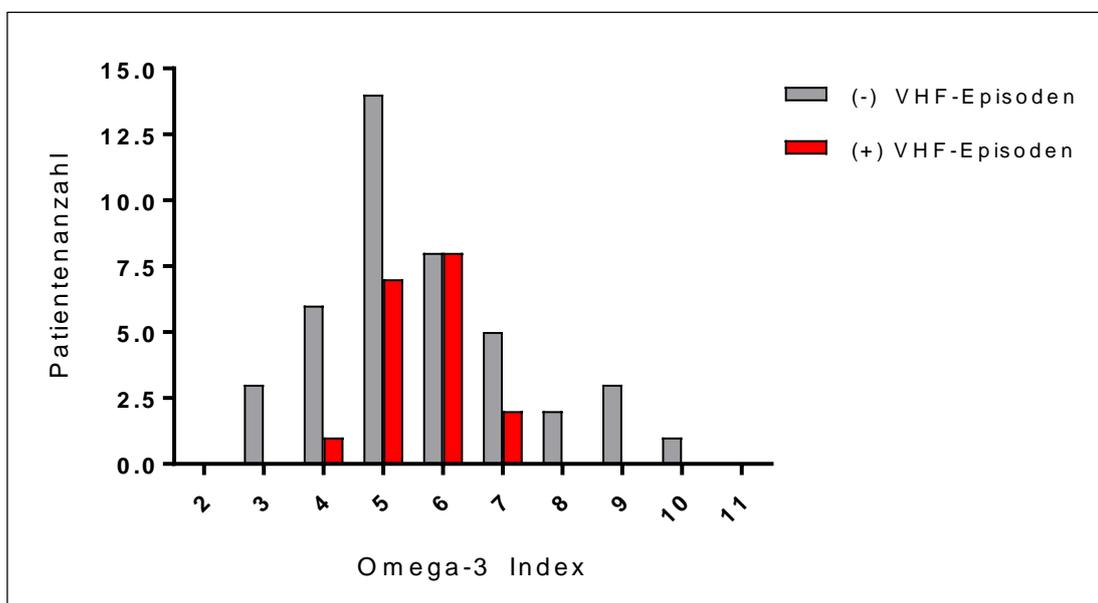


Abbildung 7: Verteilung des Omega-3 Index bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF in Abhängigkeit vom Auftreten von Vorhofflimmerepisoden im Verlauf (Analysevariante B).

(-) VHF-Episoden: Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf, (+) VHF-Episoden: Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf. VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

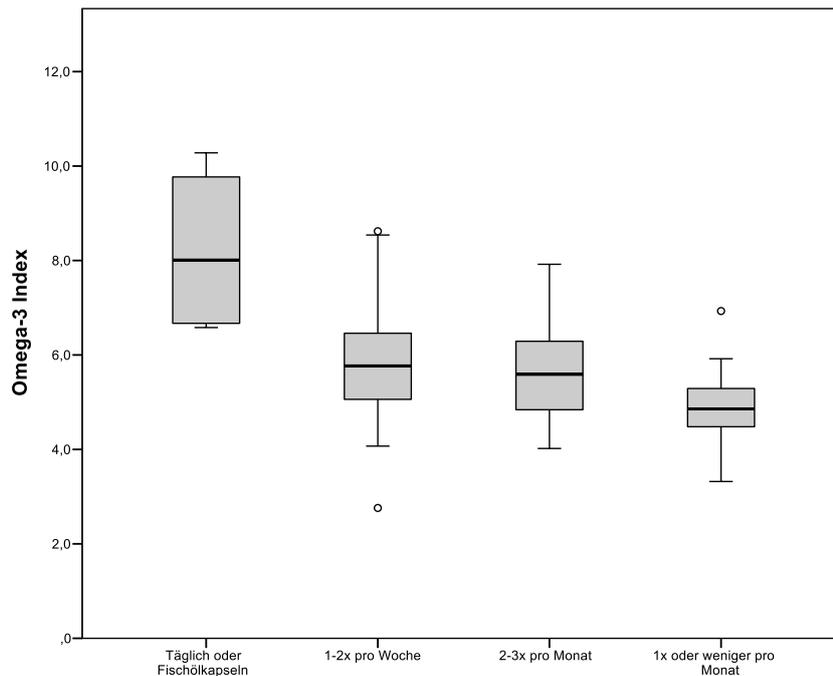


Abbildung 8: Abhängigkeit des Omega-3 Index vom Fisch(öl)konsum bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.
 Boxplots, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

3.1.3.2 Eicosanoidprofil

Epoxyeicosanoide und CYP-Epoxygenase-Aktivität

Die Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide (EETs, EEQs und EDPs) aus ihren Vorläuferfettsäuren AA, EPA und DHA wurden in Analysevariante A und B ausgewertet und sind im Detail in Abbildung 9 dargestellt.

In Analysevariante A zeigten Patienten mit persistierendem/permanentem VHF im Durchschnitt niedrigere Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide als Patienten ohne VHF. Im Falle von 8,9-EET sowie allen 5 EDP-Regioisomeren unterschieden sich die beiden Patientengruppen signifikant voneinander (*Mann-Whitney-U-Test*). Die Plasmaspiegel von Patienten mit paroxysmalem VHF zeigten keinen eindeutigen Trend - sie waren teilweise höher, gleich oder niedriger als die Plasmaspiegel der Patienten ohne VHF-Diagnose. Des Weiteren wiesen sie eine höhere Streuung auf.

In Analysevariante B zeigte sich, dass Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf ausnahmslos niedrigere Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide aufwiesen als Patienten ohne VHF-Episoden. Für alle 5 EDP-Regioisomere und 17,18-EEQ ließen sich mittels Mann-Whitney-U-Tests signifikante Unterschiede nachweisen (siehe Abbildung 9).

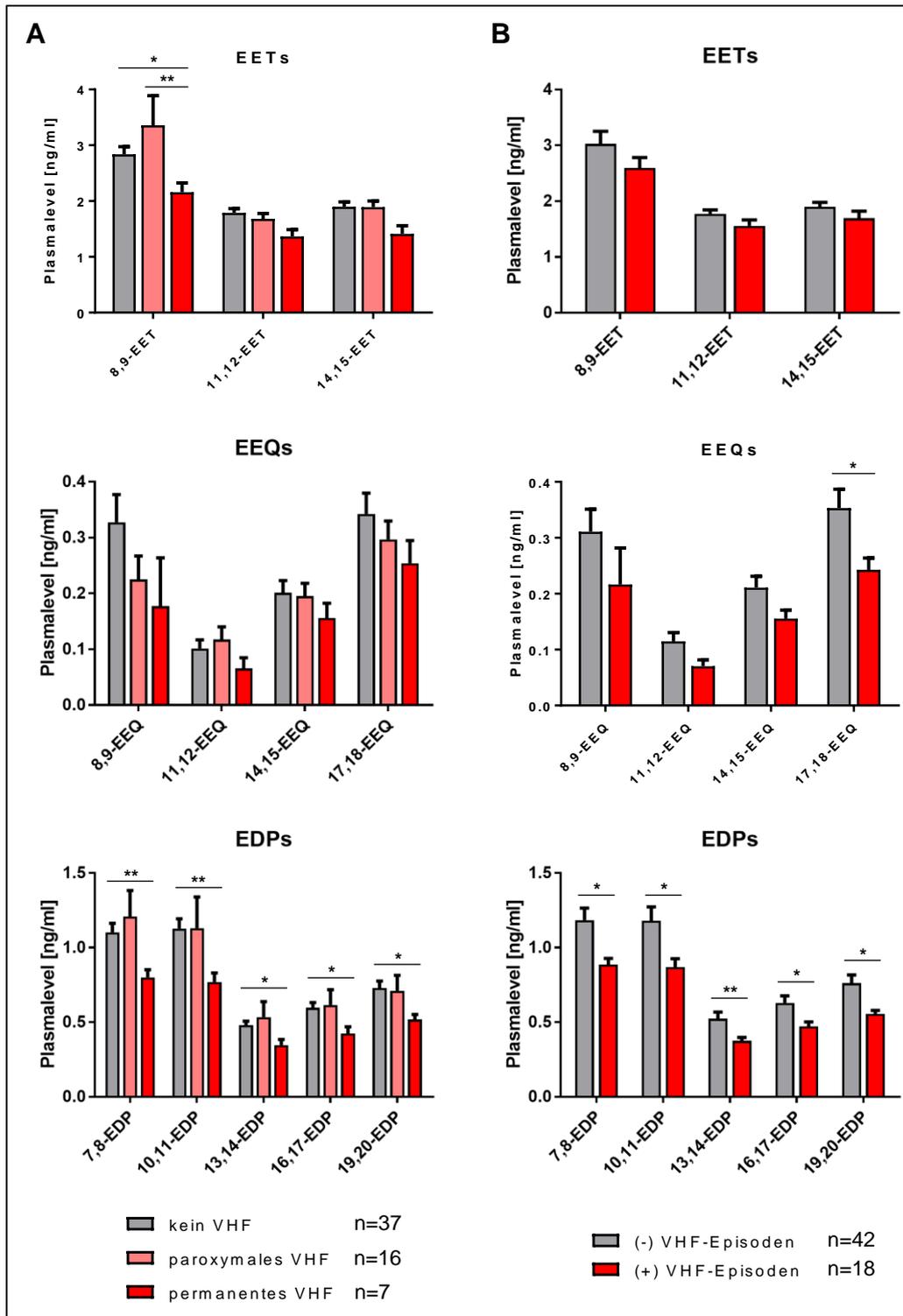


Abbildung 9: Epoxyeicosanoidstatus von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF. Die Plasmakonzentrationen der Epoxyeicosanoide abgeleitet von Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure dargestellt in Analysevariante A (A) und Analysevariante B (B).

Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels nicht-parametrischer Testverfahren (Für (A): Kruskal-Wallis-Test und nachfolgend Mann-Whitney-U-Test; für (B): Mann-Whitney-U-Test) ermittelt. * $p \leq 0,05$. ** $p \leq 0,01$. (-) VHF-Episoden: Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf, (+) VHF-Episoden: Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf. EET: Epoxyeicosatriensäure, EEQ: Epoxyeicosatetraensäure, EDP: Epoxydocosaheptensäure, VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Da die Gruppenunterschiede in der univariaten Analyse deutlicher in Analysevariante B hervortraten, wurde nachfolgend diese Analysevariante für die logistische Regressionsanalyse ausgewählt. Hier erwiesen sich - adjustiert für die Variablen Alter und Geschlecht - individuell 4 Epoxyeicosanoide neben dem Alter als signifikante prädiktive Faktoren für das Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf (siehe Tabelle 4):

- 17,18-EEQ (OR 0,001; p = 0,030)
- 7,8-EDP (OR 0,034; p = 0,026)
- 10,11-EDP (OR 0,086; p = 0,044)
- 13,14-EDP (OR 0,000; p = 0,025)

Je höher die Plasmaspiegel, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit VHF-Episoden zu entwickeln. Die Effektstärke nach Cohen war in diesen Fällen größer als 0,04; dies entspricht einem starken Effekt.

Tabelle 4: Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der jeweiligen Epoxyeicosanoide für das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden im Verlauf. Die Modelle sind adjustiert für Alter und Geschlecht. Es sind nur die signifikanten Metabolite dargestellt.

			-2 Log Likelihood	R ² nach Nagelkerke	Effektstärke ¹	OR (95% KI)	p-Wert
n-3 LC-PUFAs	EPA	17,18-EEQ	57,77	0,32	0,69	0,001 (0,000; 0,535)	0,030
	DHA	7,8-EDP	55,15	0,37	0,77	0,034 (0,002; 0,664)	0,026
		10,11-EDP	57,16	0,33	0,71	0,086 (0,008; 0,933)	0,044
		13,14-EDP	54,66	0,38	0,78	0,000 (0,000; 0,364)	0,025

1: Effektstärke nach Cohen, LC-PUFA: langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäure, AA: Arachidonsäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, EEQ: Epoxyeicosatetraensäure, EDP: Epoxydocosapentaensäure.

Wie bereits näher in der Einleitung beschrieben, wandeln CYP-Epoxygenasen AA, EPA und DHA in die entsprechenden Epoxyeicosanoide (EETs, EEQs und EDPs) um, welche wiederum durch die lösliche Epoxidhydrolase in die entsprechenden Diole (DHETs, DiHETEs und DiHDPAs) hydrolysiert werden. Die Aktivität der CYP-Epoxygenasen lässt sich aus dem Verhältnis der Vorläuferfettsäure (z.B. AA) zur Summe aus den entsprechenden Epoxyeicosanoiden und Diolen (z.B. EETs + DHETs) ablesen.

In diesem Patientenkollektiv korrelierten die n-3 und n-6 LC-PUFAs in unterschiedlichem Ausmaß mit ihren Metaboliten:

- AA / (EETs + DHETs): $r(60) = 0,118, p = 0,370$
- EPA / (EEQs + DiHETEs): $r(60) = 0,551, p \leq 0,001$
- DHA / (EDPs + DiHDPAs): $r(60) = 0,418, p \leq 0,001$

Während Arachidonsäure keine signifikante Assoziation zu ihren Metaboliten aufwies, waren EPA und DHA signifikant mit ihren Metaboliten korreliert: Je höher somit die Spiegel von EPA und DHA, desto höher auch die Plasmaspiegel der entsprechenden Epoxyeicosanoide und Diole. Die Streudiagramme werden in Abbildung 10 gezeigt. Vergleich man die CYP-Epoxygenaseaktivität in Analysevariante B, so zeigte sich ein leichter Trend hin zu niedrigerer Aktivität bei Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf im Vergleich zu Patienten ohne VHF-Episoden, am ehesten bei der Umsetzung von DHA (siehe Steigung der eingezeichneten Geraden).

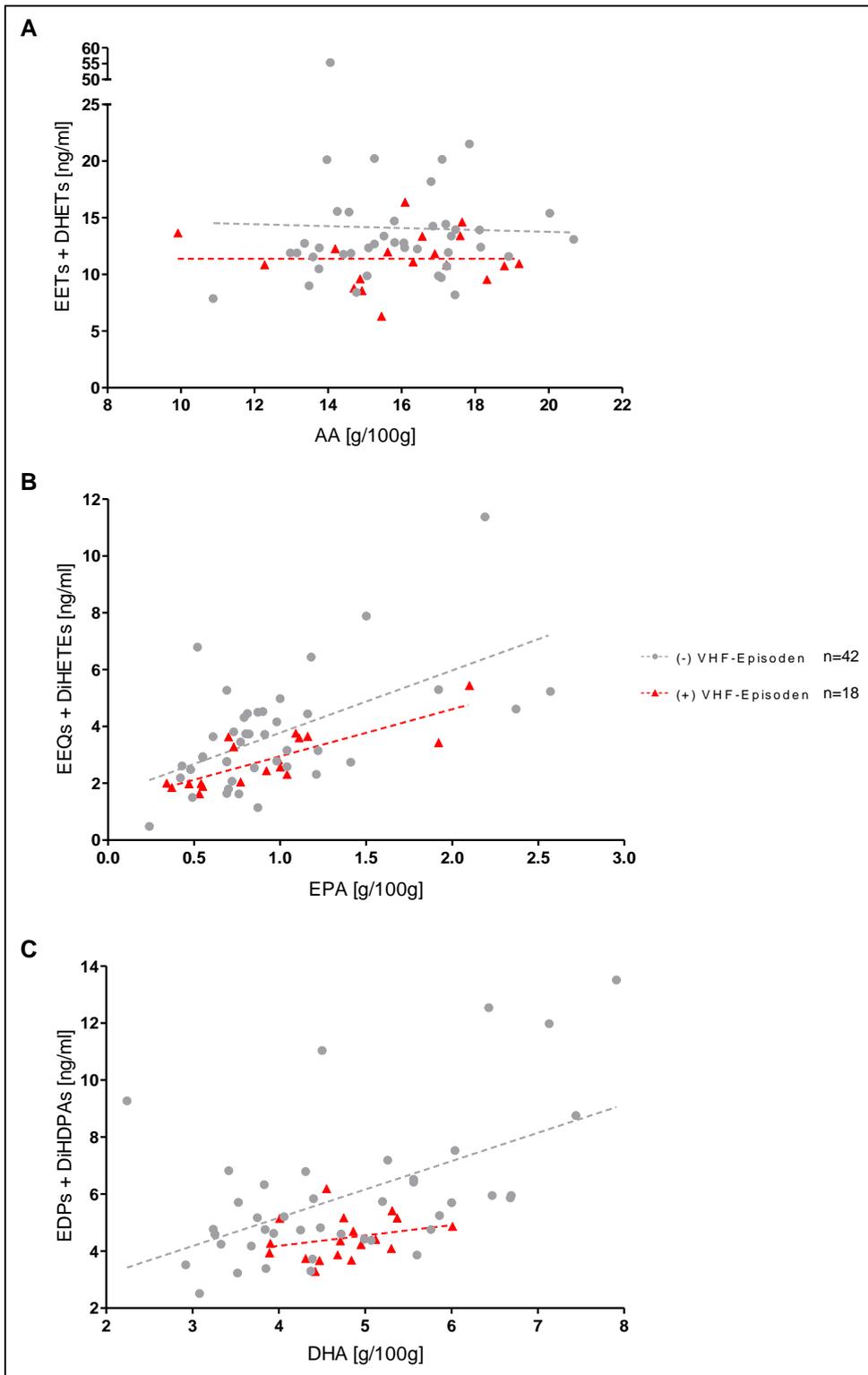


Abbildung 10: CYP-Epoxygenaseaktivität von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF. Diese berechnet sich aus dem Verhältnis von n-3 bzw. n-6 LC-PUFAs [11A: Arachidonsäure (AA), 11B: Eicosapentaensäure (EPA) und 11C: Docosahexaensäure (DHA)] zur Summe aus entsprechenden Epoxyeicosanoiden und Diolen. Dargestellt in Analysevariante B. (-) VHF-Episoden: Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf, (+) VHF-Episoden: Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf. VHF: Vorhofflimmern, EET: Epoxyeicosatriensäure, EEQ: Epoxyeicosatetraensäure, EDP: Epoxydocosapentaensäure, DHET: Dihydroxyeicosatriensäure, DiHETE: Dihydroxyeicosatetraensäure, DiHDPA: Dihydroxydocosapentaensäure, CYP: Cytochrom P450, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LC-PUFA: langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäure.

Hydroxyeicosanoide

Der bei den Epoxyeicosanoiden beobachtete Zusammenhang zeigte sich in ähnlicher Ausprägung bei fast allen Hydroxyeicosanoiden von AA, EPA und DHA.

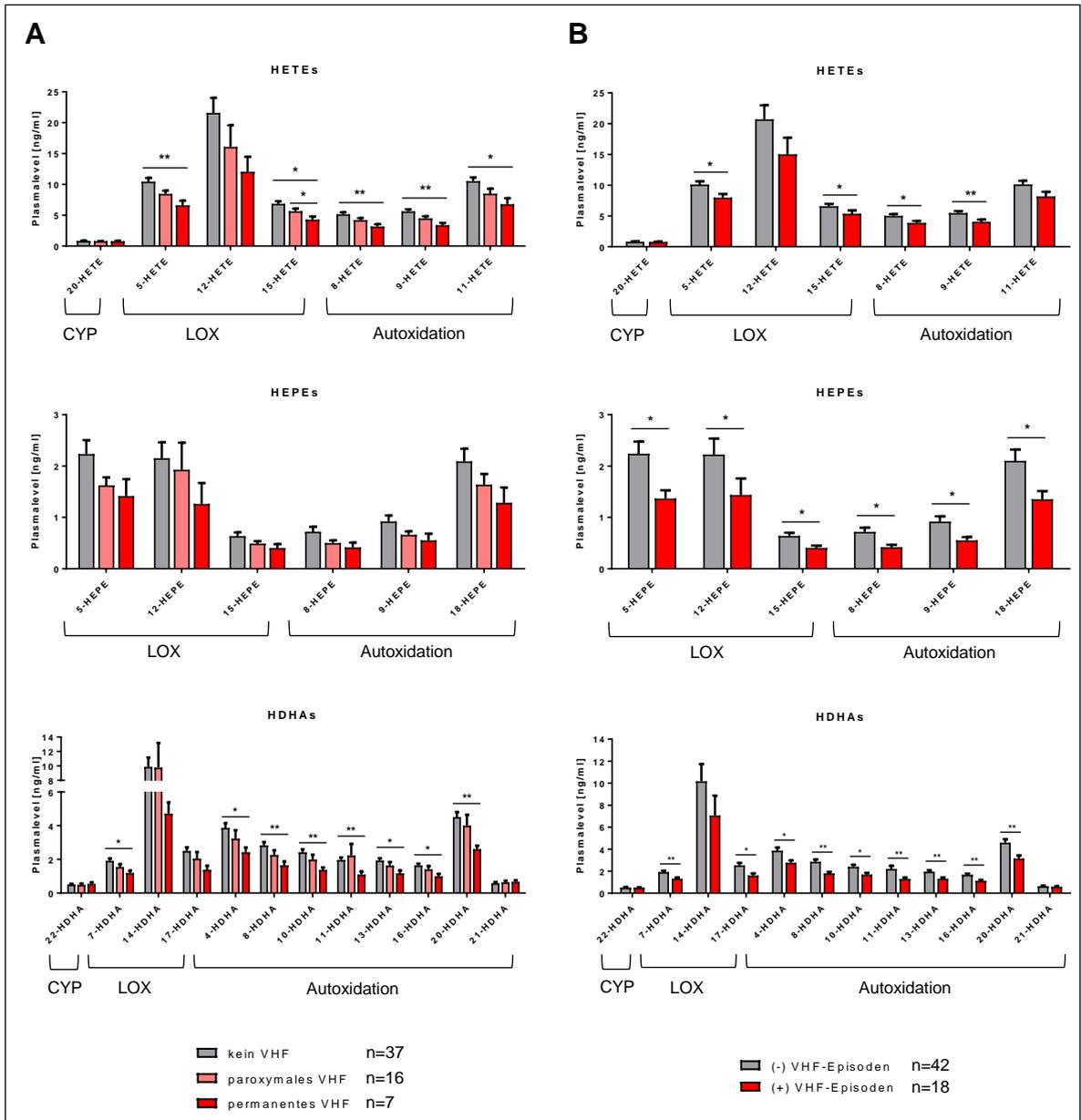


Abbildung 11: Hydroxyeicosanoidstatus von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF. Die Plasmakonzentrationen der Hydroxyeicosanoide abgeleitet von Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sind in Analysevariante A (A) und Analysevariante B (B) dargestellt. Zusätzlich ist abzulesen durch welchen Stoffwechselweg die jeweiligen Hydroxyeicosanoide entstanden sind (CYP, LOX, Autoxidation).

Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels nicht-parametrischer Testverfahren (Für (A): Kruskal-Wallis-Test und nachfolgend Mann-Whitney-U-Test; für (B): Mann-Whitney-U-Test) ermittelt. * $p \leq 0,05$. ** $p \leq 0,01$. (-) VHF-Episoden: Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf, (+) VHF-Episoden: Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf.

HETE: Hydroxyeicosatetraensäure, HEPE: Hydroxyeicosapentaensäure, HDHA: Hydroxydocosahexaensäure, CYP: Cytochrom P450, LOX: Lipoxigenase, VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Patienten mit persistierendem/permanentem VHF bzw. mit VHF-Episoden im Verlauf zeigten im Durchschnitt niedrigere Plasmaspiegel der Hydroxyeicosanoide als Patienten ohne VHF bzw. ohne VHF-Episoden im Verlauf, mit Ausnahme von 20-HETE, 21- und 22-HDHA. Dabei waren diejenigen Hydroxyeicosanoide betroffen, die durch die LOX synthetisiert werden oder durch Autoxidation entstehen. Mittels nicht-parametrischer Testmethoden ließ sich zeigen, dass die Verteilungen der Mehrheit der Hydroxyeicosanoide signifikante Unterschiede aufweisen (*Kruskal-Wallis-Test* bzw. *Mann-Whitney-U-Test*: $p \leq 0,05$; siehe Abbildung 11).

Im logistischen Regressionsmodell für die Analysevariante B, ebenfalls adjustiert für Alter und Geschlecht, zeigten sich 12 signifikante prädiktive Faktoren für das Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der jeweiligen Hydroxyeicosanoide für das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden im Verlauf. Die Modelle sind adjustiert für Alter und Geschlecht. Es sind nur die signifikanten Metabolite dargestellt.

			-2 Log Likelihood	R ² nach Nagelkerke	Effektstärke ¹	OR (95% KI)	p-Wert
n-6 LC-PUFAs	AA	9-HETE	58,90	0,30	0,66	0,623 (0,394; 0,986)	0,044
	n-3 LC-PUFAs	EPA	5-HEPE	57,13	0,34	0,71	0,384 (0,165; 0,897)
8-HEPE			56,67	0,34	0,72	0,053 (0,004; 0,711)	0,027
9-HEPE			57,41	0,33	0,70	0,115 (0,016; 0,819)	0,031
15-HEPE			55,75	0,36	0,75	0,024 (0,001; 0,519)	0,017
18-HEPE			57,38	0,33	0,70	0,365 (0,150; 0,889)	0,026
DHA		7-HDHA	54,55	0,38	0,78	0,163 (0,041; 0,648)	0,010
		8-HDHA	52,32	0,42	0,85	0,265 (0,102; 0,688)	0,006
		10-HDHA	57,61	0,33	0,70	0,373 (0,155; 0,902)	0,029
		13-HDHA	55,12	0,37	0,77	0,235 (0,076; 0,727)	0,012
		16-HDHA	54,84	0,38	0,78	0,161 (0,039; 0,667)	0,012
		20-HDHA	56,62	0,34	0,72	0,578 (0,360; 0,930)	0,024

1: Effektstärke nach Cohen, LC-PUFA: langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäure, AA: Arachidonsäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, HETE: Hydroxyeicosatetraensäure, HEPE: Hydroxyeicosapentaensäure, HDHA: Hydroxydocosahexaensäure.

Dirole und sEH-Aktivität

Bezüglich der Plasmaspiegel der Dirole (DHETs, DiHETEs und DiHDPAs) zeigten sich die o.g. Gruppenunterschiede in abgeschwächter Form. Nur partiell fanden sich niedrigere Konzentrationen bei Patienten mit persistierendem/permanentem VHF im Vergleich zu Patienten ohne VHF (Analysevariante A). Patienten mit und ohne VHF-Episoden im Verlauf (Analysevariante B) unterschieden sich hinsichtlich der Plasmaspiegel der Dirole ebenfalls nur geringfügig (siehe Abbildung 12).

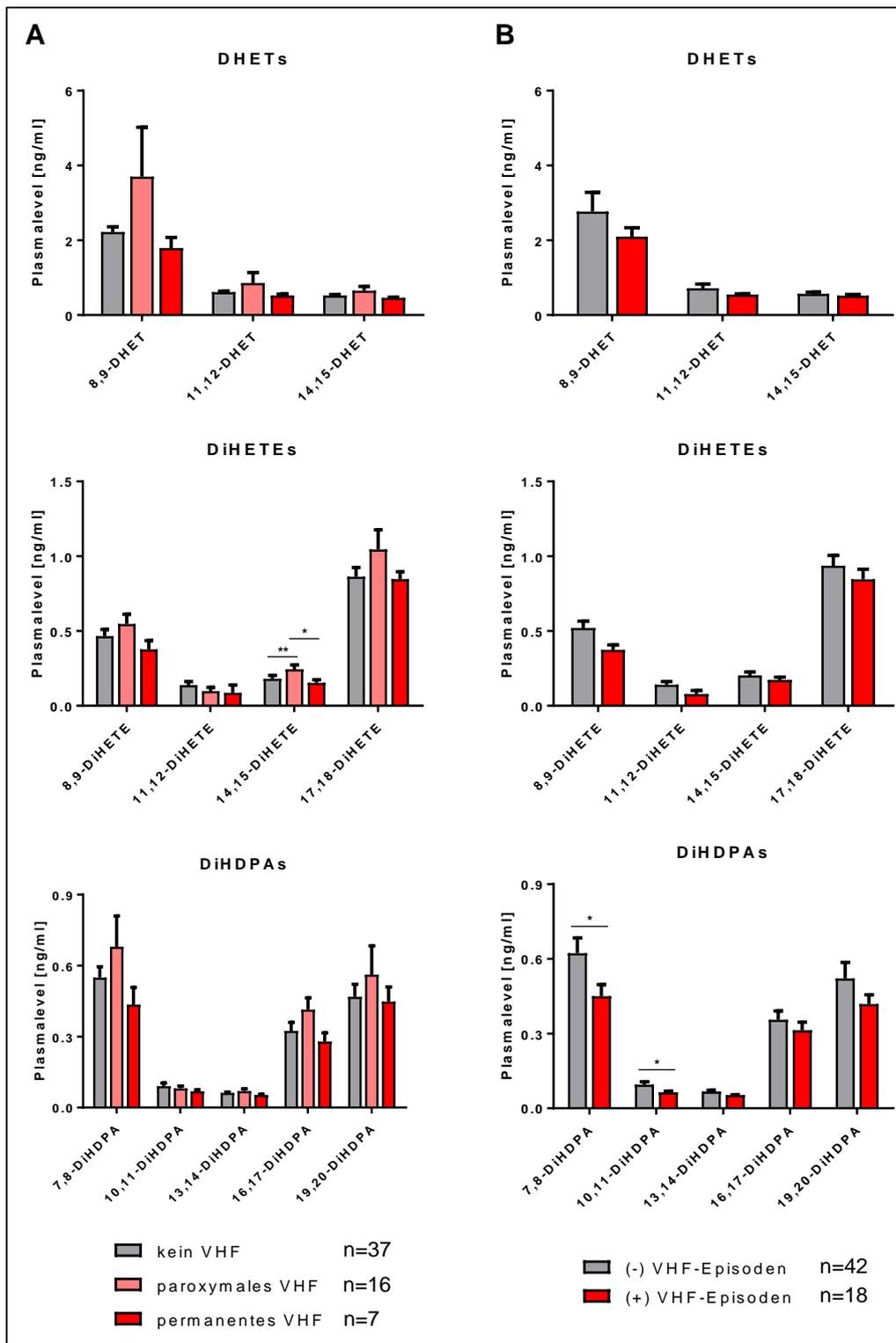


Abbildung 12: Diolstatus von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.

Die Plasmakonzentrationen der Diole abgeleitet von Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sind in Analysevariante A (A) und Analysevariante B (B) dargestellt. Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels nicht-parametrischer Testverfahren (Für (A): Kruskal-Wallis-Test und nachfolgend Mann-Whitney-U-Test; für (B): Mann-Whitney-U-Test) ermittelt. * $p \leq 0,05$. ** $p \leq 0,01$. (-) VHF-Episoden: Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf, (+) VHF-Episoden: Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf.

DHET: Dihydroxyeicosatriensäure, DiHETE: Dihydroxyeicosatetraensäure, DiHDPAs: Dihydroxydocosapentaensäure, VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die Aktivität der löslichen Epoxidhydrolase (sEH-Aktivität) kann aus dem Verhältnis des jeweiligen Diols zum entsprechenden Epoxyeicosanoid berechnet werden. In Tabelle 6 wurden die sEH-Aktivitäten anhand repräsentativer Metabolite zwischen den jeweiligen Gruppen verglichen. Es zeigten sich leicht erhöhte Aktivitäten bei Patienten mit persistierendem/permanentem VHF und Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf im Vergleich zu Patienten ohne VHF bzw. ohne VHF-Episoden im Verlauf. 17,18-DiHETE / 17,18-EEQ unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne VHF-Episoden im Verlauf ($U(18,42) = 509, p = 0,035$).

Tabelle 6: Aktivität der löslichen Epoxidhydrolase bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF dargestellt für Analysevariante A und Analysevariante B

	Gesamt n = 60	Analysevariante A				Analysevariante B		
		Kein VHF n = 37	Parox. VHF n = 16	Persist./ Perm. VHF n = 7	p-Wert	VHF im Verlauf: nein n = 42	VHF im Verlauf: ja n = 18	p-Wert
14,15-DHET / 14,15-EET, <i>M ± SD</i>	0,32 ± 0,16	0,29 ± 0,09	0,36 ± 0,26	0,35 ± 0,09	ns ¹	0,31 ± 0,17	0,33 ± 0,13	ns ¹
17,18-DiHETE / 17,18-EEQ, <i>M ± SD</i>	3,42 ± 2,02	3,06 ± 1,57	4,09 ± 2,86	3,86 ± 1,58	ns ¹	3,25 ± 2,23	3,83 ± 1,39	0,035 ¹
13,14-DiHDPA / 13,14-EDP, <i>M ± SD</i>	0,15 ± 0,08	0,13 ± 0,05	0,18 ± 0,14	0,16 ± 0,04	ns ¹	0,15 ± 0,10	0,15 ± 0,04	ns ¹

VHF: Vorhofflimmern, parox: paroxysmal, persist: persistierend, perm: permanent
M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, ns: nicht signifikant
1: Kruscal Wallis und/oder Mann-Whitney-U-Test

3.1.4 Biochemische Analysen im Verlauf

3.1.4.1 12-Monats-Follow-up

Für alle Patienten, die eine weitere Blutentnahme im Rahmen der 12-Monats-Follow-up Untersuchung erhalten haben (n = 40), wurde diese mit der Blutentnahme bei Studieneinschluss verglichen. Die Mittelwerte der Eicosanoide, die n-3 und n-6 PUFAs sowie der Omega-3 Index in der Erythrozytenmembran unterschieden sich kaum voneinander; lediglich bei 3 Eicosanoiden konnten signifikante Unterschiede der Mittelwerte beobachtet werden: 13,14-EDP und 8-HDHA wiesen in der 12-Monats-Follow-up-Blutentnahme höhere Mittelwerte auf, während 22-HDHA einen geringeren Mittelwert zeigte.

3.1.4.2 Progression von Vorhofflimmern

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben, zeigten 6 Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF eine Progression des VHF. Bei 3 Patienten wurde VHF zum ersten Mal diagnostiziert, während 3 weitere Patienten von paroxysmalem in persistierendes VHF übergingen. Zu diesem Zeitpunkt wurde den Patienten erneut Blut abgenommen (siehe Kapitel 2.1.1 und 2.2). Nachfolgend wurden bei diesen 6 Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten die Plasmaspiegel der 4 Epoxyeicosanoide grafisch gegenübergestellt, die in der als Referenz dienenden Regressionsanalyse einen signifikanten Prädiktor für das Auftreten von VHF-Episoden darstellten (siehe Abbildung 13). Während die Plasmaspiegel von 17,18-EEQ bei 4 Patienten zum Zeitpunkt der VHF-Progression sanken, stiegen sie bei 2 Patienten an. Wie auch für die 3 anderen Epoxyeicosanoide lässt sich kein eindeutiger Trend hin zu erniedrigten Plasmaspiegeln zum Zeitpunkt der VHF-Progression zeigen. Der starke Anstieg der 4 Epoxyeicosanoidspiegel bei Patient Nr.1 kann nicht schlüssig erklärt werden. Weitere statistische Analysen der Plasmaspiegel der Blutentnahme, die zum Zeitpunkt der VHF-Progression erfolgt ist, sind aufgrund der niedrigen Patientenzahlen nicht erfolgt.

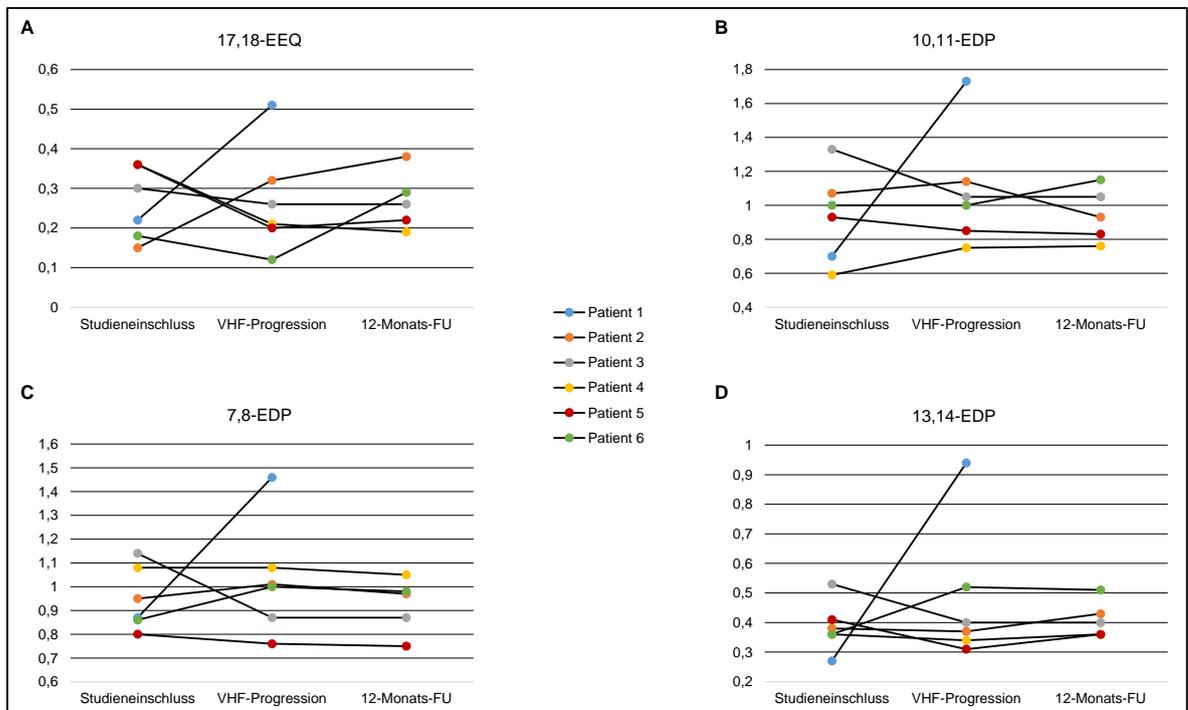


Abbildung 13: Plasmakonzentrationen von 17,18-EEQ (A), 10,11-EDP (B), 7,8-EDP (C) und 13,14-EDP (D) bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF und VHF-Progression.

VHF: Vorhofflimmern, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, FU: Follow-up, EEQ: Epoxyeicosatetraensäure, EDP: Epoxydocosapentaensäure.

3.2 Patientenkollektiv mit normaler LV-EF

Das Patientenkollektiv mit normaler LV-EF setzte sich aus 30 Patienten zusammen. Je ein Drittel der Patienten wies zu Studieneinschluss kein VHF, paroxysmales und persistierendem/permanentem VHF auf (siehe Abbildung 3). Die klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss sind in Tabelle 7 präsentiert. Die Patienten waren im Durchschnitt $75,43 \pm 9,85$ Jahre alt und zu 56,7 % Männer. Hinsichtlich des Auftretens einer Niereninsuffizienz unterschieden sich die drei Gruppen signifikant voneinander ($p = 0,011$; *exakter Test nach Fisher*).

Die Darstellung der Fettsäurezusammensetzung sowie des Eicosanoidprofils finden sich in Abbildung 14. Der Omega-3 Index betrug im Durchschnitt $6,23 \pm 1,29$ %.

Bezüglich der Gruppenunterschiede zwischen Patienten ohne VHF, Patienten mit paroxysmalem und Patienten mit persistierendem/permanentem VHF zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie im Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF. Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran wies keine signifikanten Gruppenunterschiede auf (*einfaktorielle Anova und Welch-Test*). Die Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide bei Patienten mit paroxysmalem wie auch vor allem bei Patienten mit persistierendem/permanentem VHF waren jedoch niedriger als bei Patienten ohne VHF. Signifikante Unterschiede fanden sich bei 17,18-EEQ zwischen Patienten ohne VHF und Patienten mit persistierendem/permanentem VHF ($U(10,10) = 20,5$, $p = 0,026$; siehe Abbildung 14). Die Plasmakonzentrationen der Hydroxyeicosanoide (siehe Abbildung 14) und der Diole unterschieden sich zwischen den drei Gruppen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 7: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs mit normaler LV-EF

	Gesamt n = 30	Kein VHF n = 10	Paroxysmales VHF n = 10	Persist./Perm. VHF n = 10	p-Wert
Alter (Jahre), <i>M ± SD</i>	75,43 ± 9,85	77,60 ± 13,28	78,70 ± 6,48	70,00 ± 6,65	ns ¹
Männlich, <i>n (%)</i>	17 (56,7)	5 (50,0)	7 (70,0)	5 (50,0)	ns ²
BMI, <i>M ± SD</i>	28,82 ± 6,64	27,12 ± 7,84	27,17 ± 4,51	32,17 ± 6,43	ns ¹
LV-EF (%), <i>M ± SD</i>	57,10 ± 3,25	56,50 ± 4,12	58,30 ± 2,98	56,50 ± 2,42	ns ³
Koronare Herzerkrankung, <i>n (%)</i>	16 (53,3)	6 (60,0)	5 (50,0)	5 (50,0)	ns ²
Myokardinfarkt, <i>n (%)</i>	3 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0	ns ²
PTCA + Stent, <i>n (%)</i>	9 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	ns ²
Arteriokoronarer Bypass, <i>n (%)</i>	2 (6,7)	1 (10,0)	0	1 (10,0)	ns ²
AV-Block					
1. Grades, <i>n (%)</i>	0	0	0	0	ns ²
2. Grades, <i>n (%)</i>	7	5	2	0	
3. Grades, <i>n (%)</i>	4	3	1	0	
Sick-Sinus-Syndrom, <i>n (%)</i>	4	1	3	0	ns ²
Aortenklappenersatz, <i>n (%)</i>	6	1	3	2	ns ²
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	6 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	ns ²
Arterielle Hypertonie, <i>n (%)</i>	24 (80,0)	9 (90,0)	8 (80,0)	7 (70,0)	ns ²
Hyperlipidämie, <i>n (%)</i>	17 (56,7)	7 (70,0)	7 (70,0)	3 (30,0)	ns ²
Nikotinabusus*, <i>n (%)</i>	9 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	ns ²
Komorbiditäten					
Niereninsuffizienz, <i>n (%)</i>	8 (26,7)	2 (20,0)	6 (60,0)	0	0,011 ²
Pulmonale Hypertonie, <i>n (%)</i>	5 (16,7)	1 (10,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	ns ²
Schlaganfall, <i>n (%)</i>	2 (6,7)	2 (20,0)	0	0	ns ²
Hypothyreose, <i>n (%)</i>	3 (10,0)	2 (20,0)	0	1 (10,0)	ns ²
COPD, <i>n (%)</i>	4 (13,3)	2 (20,0)	0	2 (20,0)	ns ²
Asthma bronchiale, <i>n (%)</i>	2 (6,7)	2 (20,0)	0	0	ns ²
pAVK, <i>n (%)</i>	4 (13,3)	2 (20,0)	2 (20,0)	0	ns ²
Leberzirrhose, <i>n (%)</i>	0	0	0	0	ns ²
Rheumat. Erkrankung, <i>n (%)</i>	3 (10,0)	1 (10,0)	0	2 (20,0)	ns ²
Depression, <i>n (%)</i>	1 (3,3)	0	1 (10,0)	0	ns ²

VHF: Vorhofflimmern, persist: persistierend, perm: permanent, BMI: Body-Mass-Index, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie, AV: Atrio-ventrikulär, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, rheumat.: rheumatische.

* >10 Packungsjahre.

M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, ns: nicht signifikant

1: T-Test, 2: exakter Test nach Fisher.

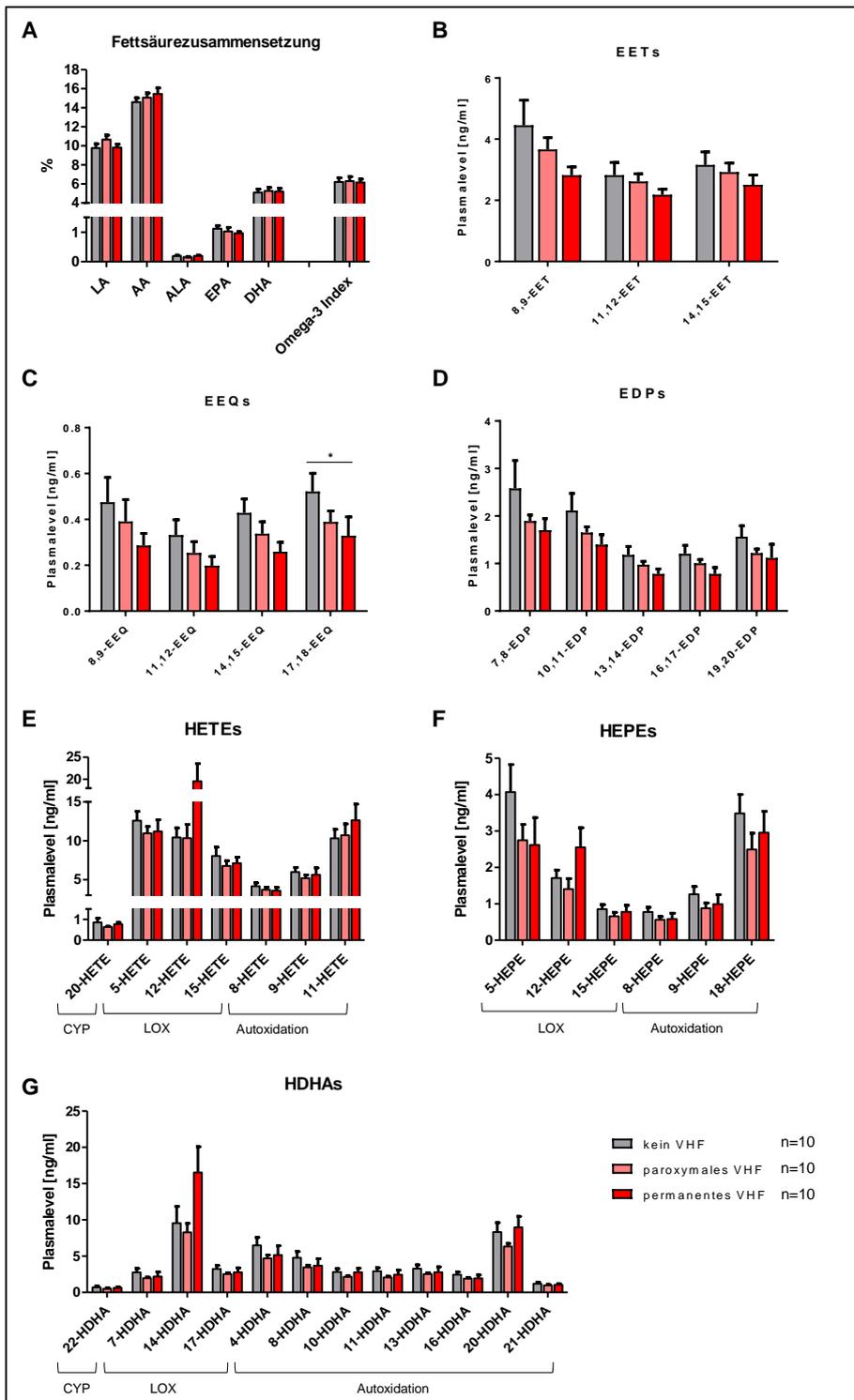


Abbildung 14: Darstellung der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran (A) sowie der Plasmakonzentrationen der Epoxy- (B-D) und Hydroxyeicosanoide (E-G) von Patienten mit normaler LV-EF in Abhängigkeit von der VHF-Diagnose.

Es ist abzulesen durch welchen Stoffwechselweg die jeweiligen Hydroxyeicosanoide entstanden sind (CYP, LOX, Autoxidation). Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. Signifikante Unterschiede wurden mittels einfaktorieller ANOVA oder dem Welch-Test für A sowie nicht-parametrischer Testverfahren für B-D (Kruskal-Wallis-Test und nachfolgend Mann-Whitney-U-Test) ermittelt. * $p \leq 0,05$. ** $p \leq 0,01$.

VHF: Vorhofflimmern, LA: Linolsäure, AA: Arachidonsäure, ALA: α -Linolensäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, EET: Epoxyeicosatriensäure, EEQ: Epoxyeicosatetraensäure, EDP: Epoxydocosapentaensäure, HETE: Hydroxyeicosatetraensäure, HEPE: Hydroxyeicosapentaensäure, HDHA: Hydroxydocosahexaensäure, CYP: Cytochrom P450, LOX: Lipoxygenase, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

3.3 Patientenkollektiv vor und nach Elektrokardioversion

Das Patientenkollektiv vor und nach eCV bestand aus 7 Patienten mit persistierendem VHF. Das Durchschnittsalter betrug $68,86 \pm 6,54$ Jahre und 57,1 % der Patienten waren männlich. Die mittlere LV-EF betrug knapp 50 %. Die genaueren klinischen Charakteristika bei Studieneinschluss sind aus Tabelle 8 ersichtlich. Die mittlere Zeit von der eCV bis zur zweiten Blutentnahme betrug $48,0 \pm 17,9$ Tage.

Verglich man das Fettsäureprofil sowie die Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide und ihrer Diolen vor und nach eCV, so zeigten sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 15; keine Darstellung der Diolen). Der durchschnittliche Omega-3 Index vor eCV betrug $6,17 \pm 1,26$ %. Signifikante Gruppenunterschiede wiesen die Plasmaspiegel einiger Hydroxyeicosanoide auf, die nach der Kardioversion in den Sinusrhythmus höher waren, als vorher unter persistierendem VHF. Dies betraf 8- und 12-HETE, 12-HEPE sowie 10-, 11-, 14-, 17- und 20-HDHA (siehe Abbildung 15).

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs vor und nach eCV

	Vor eCV n = 7
Alter (Jahre), <i>M ± SD</i>	68,86 ± 6,54
Männlich, <i>n (%)</i>	4 (57,1)
BMI, <i>M ± SD</i>	28,63 ± 4,63
LV-EF (%), <i>M ± SD</i>	48,57± 9,45
Koronare Herzerkrankung, <i>n (%)</i>	4 (57,1)
Myokardinfarkt, <i>n (%)</i>	3 (42,9)
PTCA + Stent, <i>n (%)</i>	2 (28,6)
Arteriokoronarer Bypass, <i>n (%)</i>	3 (42,9)
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	0
Arterielle Hypertonie, <i>n (%)</i>	6 (85,7)
Hyperlipidämie, <i>n (%)</i>	2 (28,6)
Nikotinabusus*, <i>n (%)</i>	2 (28,6)
Niereninsuffizienz, <i>n (%)</i>	1 (14,3)
Pulmonale Hypertonie, <i>n (%)</i>	2 (28,6)
Schlaganfall, <i>n (%)</i>	0
Hypothyreose, <i>n (%)</i>	2 (28,6)
COPD , <i>n (%)</i>	1 (14,3)
Asthma bronchiale, <i>n (%)</i>	0
pAVK, <i>n (%)</i>	0
Leberzirrhose, <i>n (%)</i>	0
Rheumat. Erkrankung, <i>n (%)</i>	1 (14,3)
Depression, <i>n (%)</i>	0

eCV: Elektrokardioversion, VHF: Vorhofflimmern, BMI: Body-Mass-Index, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, rheumat: rheumatische.

* >10 Packungsjahre.

M: Mittelwert, SD: Standardabweichung

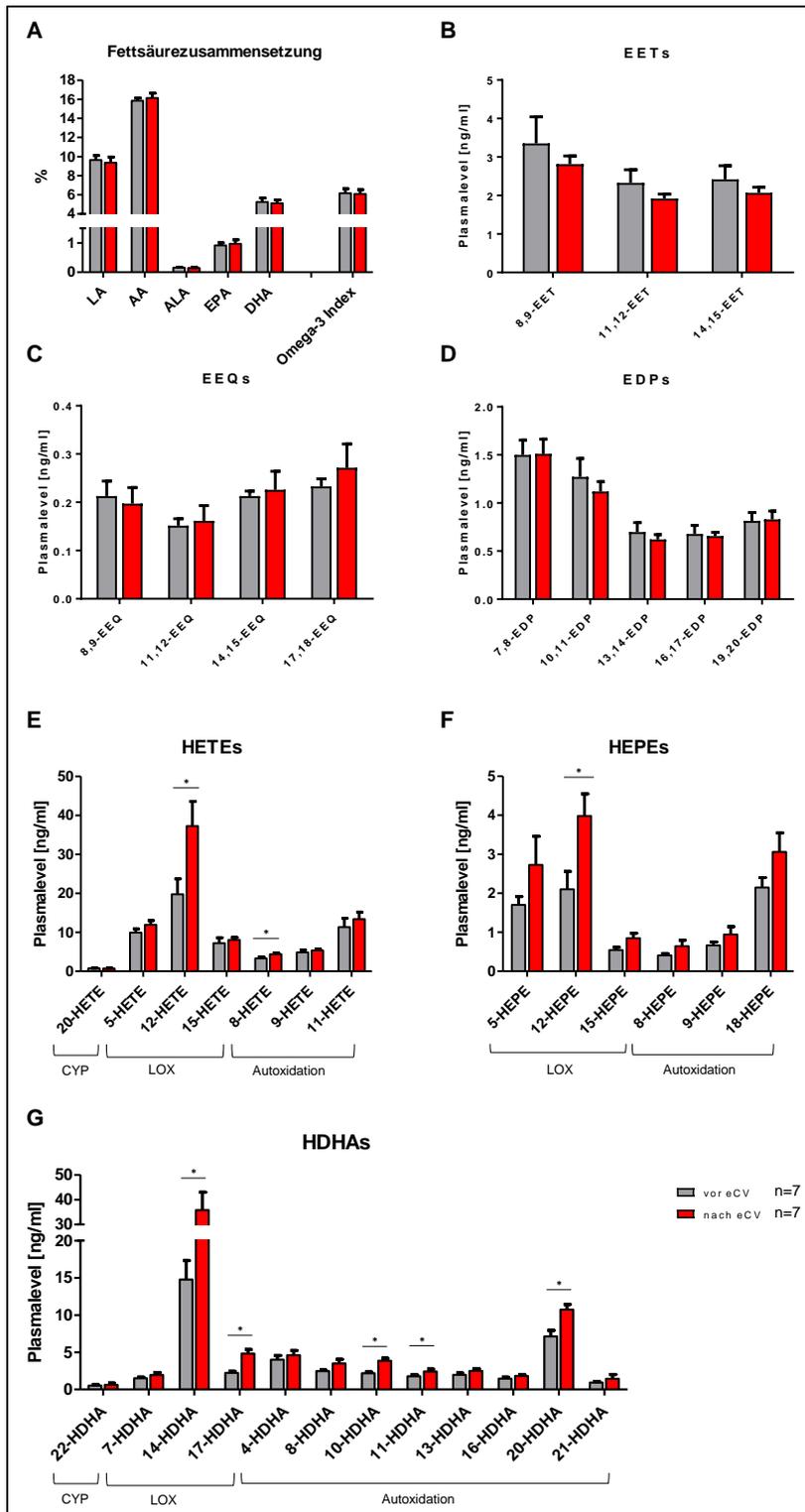


Abbildung 15: Darstellung der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran (A) sowie der Plasmakonzentrationen der Epoxy- (B-D) sowie Hydroxyeicosanoide (E-G) von Patienten vor und nach Elektrokardioversion.

Es ist abzulesen durch welchen Stoffwechselweg die jeweiligen Hydroxyeicosanoide entstanden sind (CYP, LOX, Autoxidation). Alle Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler. Signifikante Unterschiede wurden mittels t-Test für verbundene Stichproben für A sowie nicht-parametrischer Testverfahren (Wilcoxon-Rangtest) für B-G ermittelt. * $p \leq 0,05$. ** $p \leq 0,01$. eCV: Elektrokardioversion, LA: Linolsäure, AA: Arachidonsäure, ALA: α -Linolensäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, EET: Epoxyeicosatriensäure, EEQ: Epoxyeicosatetraensäure, EDP: Epoxydocosapentaensäure, HETE: Hydroxyeicosatetraensäure, HEPE: Hydroxyeicosapentaensäure, HDHA: Hydroxydocosahexaensäure, CYP: Cytochrom P450, LOX: Lipoxygenase.

4 Diskussion

Vorhofflimmern ist eine Erkrankung mit einer komplexen Pathophysiologie, die sowohl autonome, elektrische als auch strukturelle Komponenten einbezieht und sich selbst aufrechterhalten kann.^{5,34} Aktuelle therapeutische Strategien basieren auf der Rhythmus- und Frequenzkontrolle mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion sowie ablativen Verfahren. Die Erfolge sind jedoch bislang vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz begrenzt⁶³, sodass zunehmend Strategien zur Prävention und Therapie der strukturellen Veränderungen im Vorhof verfolgt werden. Wie in der Einleitung dargelegt, gelten n-3 LC-PUFAs als „Upstream“-Therapeutika, ihre antiarrhythmische Wirkung sowie Wirkungsweise konnten in Interventionsstudien bislang jedoch nicht eindeutig bewiesen bzw. aufgeklärt werden.^{5,81} Epoxyeicosanoide entstehen durch die Verstoffwechslung der n-3 LC-PUFAs durch Cytochrom P450-Enzyme und lassen sich durch die Ernährung beeinflussen. Eine Supplementation von n-3 LC-PUFAs im Menschen führt zu erhöhten Epoxyeicosanoidkonzentrationen^{125,129,130}, die in Zell- und Tierstudien sowohl strukturelles als auch elektrisches Remodeling im Vorhof verringern¹⁵² und zum Teil sogar stärkere direkte antiarrhythmische Effekte als ihre Vorläuferfettsäuren zeigen.¹⁵⁴ Daher werden sie zunehmend als bioaktive Mediatoren der n-3 LC-PUFAs betrachtet.^{121,124–127} In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde zum ersten Mal der Zusammenhang von Epoxyeicosanoiden mit Vorhofflimmern in drei verschiedenen Patientenkollektiven über einen längeren Zeitraum hinweg untersucht. Dabei lag der Fokus auf dem Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF (LV-EF \leq 35%).

Die Prävalenz sowie Inzidenz von Vorhofflimmern in diesem Patientenkollektiv sowie die Ergebnisse der biochemischen Analysen bezüglich des Fettsäure- und Eicosanoidprofils in allen drei Patientenkollektiven werden nachfolgend diskutiert. Anschließend werden potentielle Ursachen für die Ergebnisse der MONARCH-Studie erläutert und die Limitationen sowie ein Blick in die Zukunft skizziert.

4.1 Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF

Das Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF unterschied sich in den klinischen Charakteristika vor allem hinsichtlich Alter und Niereninsuffizienz. Beide stellen - wie in der Einleitung beschrieben - Risikofaktoren für VHF dar.^{46,47,56} Das Alter zeigte sich in den Regressionsanalysen dieser Studie als wichtiger Einflussfaktor auf das Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf. Auch in Patientenkollektiven anderer Studien mit herzinsuffizienten Patienten und VHF waren Probanden mit VHF signifikant älter^{157,158} und wiesen eine signifikant schlechtere Nierenfunktion auf.¹⁵⁹ Des Weiteren wurden die Patienten mit persistierendem/permanentem VHF in der MONARCH-Studie signifikant häufiger aufgrund kardiovaskulärer Ursache hospitalisiert als Patienten ohne VHF bzw. Patienten mit paroxysmalem VHF. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, nach denen die Koexistenz von Herzinsuffizienz und VHF eine erhöhte Morbidität zur Folge hat.^{62,74}

Die Prävalenz von VHF (paroxysmales und persistierendes/permanentes VHF) betrug in dem Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF ca. 38 %. Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überein, die je nach Schweregrad der Grunderkrankung über eine Prävalenz von 16-50 % berichten.^{95,159-163}

Im Folgenden soll auf die Inzidenz, Progression und Heterogenität des Auftretens von VHF im Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF näher eingegangen werden.

Bei 3 von 37 Patienten ohne VHF-Vorgeschichte trat die HRST erstmals auf - zweimal wurde paroxysmales und einmal persistierendes VHF diagnostiziert. Damit beträgt die Inzidenz 8,1 % in einem Zeitraum von $13,86 \pm 6,67$ Monaten. Dies entspräche einer jährlichen Inzidenz von 7,01 %. In der Normalbevölkerung beträgt die Inzidenz je nach Alter umgerechnet zwischen 0,2 % und 3,8 % pro Jahr.^{9,19,46} Bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Allgemeinen wird von einer Inzidenz zwischen 1,2 % und 5,0 % pro Jahr berichtet.^{95,159,164} Ein besserer Vergleich lässt sich zum Kontrollkollektiv von Hoppe et al. (2006)¹⁶⁵ ziehen, das eine LV-EF von unter 35,0 % wie auch ein ähnliches Durchschnittsalter aufweist (66,3 Jahre) und während der

Beobachtungszeit eine medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie erhalten hat. In dieser Studie wurden 14,4 % Neuerkrankungen in 29,4 Monaten dokumentiert; dies entspräche bei linearem Auftreten 5,8 % Neuerkrankungen pro Jahr. Von diesen Neuerkrankungen wiesen jedoch fast 50 % der Patienten bereits eine Vorgeschichte von VHF auf. Es zeigt sich, dass die Zahl der Neuerkrankungen des MONARCH-Patientenkollektivs größer war als in vergleichbaren Studien. Dies könnte zum einen in einer besseren Detektion der HRST durch das Home Monitoring begründet liegen wie auch im höheren Anteil von Patienten mit männlichem Geschlecht und arterieller Hypertonie, die als Risikofaktoren für das Auftreten von VHF bekannt sind.^{46,47}

Die Progression von paroxysmalem in persistierendes VHF betrug im Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF 18,8 % (3 von 16 Patienten) innerhalb von $13,88 \pm 8,08$ Monaten. Dies stimmt in etwa mit der Literatur überein, in der von einer Progressionsrate von 8,6 - 22 % im ersten Jahr nach Diagnosestellung¹³⁻¹⁵ und 24,7 % nach fünf Jahren berichtet wird.¹⁴ Da das Patientenkollektiv aus Patienten mit struktureller Herzerkrankung bestand, die zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von VHF im Allgemeinen (männliches Geschlecht, Alter > 60 Jahre, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, erhöhter Durchmesser des linken Vorhofs)⁴⁶⁻⁴⁹ sowie speziell für die Progression in persistierendes VHF (höheres Alter und erhöhter Durchmesser des linken Vorhofs)¹⁴ aufwiesen, wäre hier eventuell eine höhere Progressionsrate zu erwarten gewesen. Ein Grund könnte die gute medikamentöse Einstellung der Patienten aufgrund ihrer schweren Herzinsuffizienz darstellen. ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten und Betablocker, die respektive 75,0 %, 25,0 % und 100,0 % der Patienten mit paroxysmalem VHF erhalten haben, scheinen vor Neuauftreten wie auch vor Rezidiven von VHF in bestimmten Patientenkollektiven (z.B. mit LV-Dysfunktion, mit LV-Hypertrophie und mit reduzierter LV-EF) zu schützen.⁵

Der dritte wichtige klinische Aspekt, auf den es hinzuweisen gilt, ist die Heterogenität im Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf. 50,0 % der Patienten mit paroxysmalem VHF zeigten VHF-Episoden im Verlauf. In der Studie von Kerr et al. (2005)¹⁴, der über mehrere Jahre 757 Patienten mit paroxysmalem VHF beobachtete, traten nach 12 Monaten nur bei ca. 30,0 % der Patienten VHF-Episoden auf. Zwei Faktoren könnten diesen relevanten Unterschied erklären: Während die VHF-Episoden bei den Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-

EF der MONARCH-Studie kontinuierlich über das HM System detektiert werden konnten, so wurde in der Studie von Kerr et al. (2005)¹⁴ nach drei Monaten ein Telefoninterview sowie nach 12 Monaten eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Des Weiteren bestand das Patientenkollektiv von Kerr et al. (2005)¹⁴ nur zu 14,9 % aus Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (zum Vergleich: 100% im Patientenkollektiv der MONARCH-Studie), sodass hier ein geringeres Risiko für die Entwicklung von VHF-Episoden bestand. Sowohl die stärkere Überwachung der MONARCH-Patienten als auch die häufigere Komorbidität der Herzinsuffizienz könnte die höhere Rate an VHF-Episoden im Verlauf erklären.

Die starke Heterogenität hinsichtlich des Auftretens von VHF-Episoden im Patientenkollektiv der MONARCH-Studie steht im Einklang mit den Erkenntnissen aus der großen Beobachtungsstudie von Charitos et al. (2014)¹⁶⁶, die dies ebenfalls zeigt. Es scheinen große Unterschiede im Auftreten der HRST innerhalb der klinisch definierten Patientengruppe zu bestehen, die jedoch im klinischen Alltag in der Regel nicht wahrgenommen werden können. Diesbezüglich ist es wichtig zu bedenken, dass die Diagnose „*paroxysmales VHF*“ an Patienten vergeben wird, sobald sie eine einzige gesicherte Episode gezeigt haben, die innerhalb von maximal 7 Tagen von selbst sistiert. Für die Diagnose ist es unerheblich, wie häufig diese Episoden im Verlauf auftreten. Dies lässt sich im Regelfall auch schwer verifizieren, da mindestens ein Drittel der Patienten keine Symptome aufweist¹⁶ und der Herzrhythmus in der Regel nicht kontinuierlich überwacht wird. Fragen, die sich stellen und die eventuell durch weitere Studien beantwortet werden könnten, sind: In welchen klinischen Aspekten unterscheiden sich diese Patienten voneinander? Könnte die Antikoagulation eventuell verändert werden, wenn keine VHF-Episoden mehr auftreten?

Da sich die Patientengruppe mit paroxysmalem VHF in der klinischen Manifestation von VHF-Episoden im Verlauf als sehr heterogen präsentierte und auch die Plasmaspiegel der Eicosanoide eine große Varianz aufwiesen, wurde für die Auswertung der biochemischen Analysen eine zweite Analysevariante gewählt (Analysevariante B): Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf versus Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf (siehe Kapitel 3.1.1).

4.2 Biochemische Analysen

Fettsäureprofil

Die Fettsäurezusammensetzung inklusive des Omega-3 Index wurde in der Erythrozytenmembran gemessen und spiegelt die Langzeitaufnahme von Fettsäuren durch die Ernährung wider. Der Omega-3 Index korreliert stark mit dem Anteil von EPA und DHA im Plasma und anderen Geweben, wie u.a. dem Herzen.¹²² In der Normalbevölkerung in Deutschland beträgt der Omega-3 Index bei durchschnittlich $6,14 \pm 1,83$ %, der optimale Bereich liegt zwischen 8,0 % und 11,0 %.¹⁶⁷ In der MONARCH-Studie lagen die Patienten von allen drei Patientenkollektiven mit 5,71 %, 6,23 % und 6,17 % im Durchschnitt. Der Zusammenhang zwischen dem Fischkonsum und dem Omega-3 Index war mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s = 0,41$ bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF gering. Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, nachdem die Aufnahme von EPA und DHA maximal 1/6 der Schwankungen des Omega-3 Index erklärt.¹⁶⁸ Während der Omega-3 Index invers mit Mortalität bei Patienten mit KHK¹⁶⁹ und dem plötzlichen Herztod assoziiert zu sein scheint¹⁷⁰, so hatte er in der MONARCH-Studie bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF keinen Einfluss auf die Prävalenz und das Auftreten von VHF, ebenso wenig wie der Gehalt von Arachidonsäure, Linolsäure und α -Linolensäure. Dies steht im Kontrast zu der Studie von Aleksova et al. (2013)⁹⁵, die den Einfluss von n-3 LC-PUFAs auf VHF bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht hat. Dort zeigt sich, dass hohe n-3 LC-PUFA-Konzentrationen im Plasma invers mit der Prävalenz von VHF assoziiert sind. Einen Einfluss auf das Neuauftreten von VHF hatten die Supplementation von EPA und DHA sowie die n-3 LC-PUFA-Konzentrationen im Blut nicht.

Eicosanoidprofil

Die MONARCH-Studie ist die erste Beobachtungsstudie, die die Eicosanoid-Plasmaspiegel im Menschen mit sowohl der Diagnose von Vorhofflimmern als auch dem tatsächlichen Auftreten von Vorhofflimmerepisoden über einen längeren Zeitraum in Verbindung setzt.

Im Folgenden soll auf das Eicosanoidprofil des *Patientenkollektivs mit hochgradig eingeschränkter LV-EF* genauer eingegangen werden. Die Auswertung der Daten bestätigt die initiale Hypothese dieser Arbeit, nach der niedrige

Plasmakonzentrationen bestimmter Epoxyeicosanoide von EPA und DHA (EEQs und EDPs) mit VHF assoziiert sind. Patienten mit persistierendem/permanentem VHF wiesen im Durchschnitt niedrigere Plasmaspiegel von sowohl Epoxyeicosanoiden wie auch Hydroxyeicosanoiden auf als Patienten ohne VHF; für 19 von 49 Eicosanoiden war dieser Effekt signifikant. Da sich die Patienten mit paroxysmalem VHF hinsichtlich des Auftretens der HRST stark unterschieden (siehe Kapitel 3.1.2) und die Plasmaspiegel der Eicosanoide ebenfalls eine große Varianz zeigten, schien es sinnvoll, nicht mehr nach initialer Diagnose, sondern nach tatsächlichem Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf zu differenzieren (Analysevariante B). Die Gruppenunterschiede kristallisierten sich nun wesentlich stärker heraus. Patienten mit VHF-Episoden wiesen für 27 von 49 Eicosanoiden signifikant niedrigere Plasmaspiegel auf als Patienten ohne VHF-Episoden. Neben dem Alter, einem bekannten Risikofaktor für die Entwicklung von VHF, schienen verringerte Plasmaspiegel der Regioisomere 17,18-EEQ, 7,8-EDP, 10,11-EDP und 13,14-EDP wie auch einiger Hydroxyeicosanoide über das Alter hinaus prädiktive Faktoren für das Auftreten von VHF-Episoden darzustellen. Während über die antiarrhythmische Wirkung der Hydroxyeicosanoide Unklarheiten bestehen, erhärten die Ergebnisse der MONARCH-Studie die Hinweise darauf, dass erhöhte Plasmaspiegel von Epoxyeicosanoiden, wie z.B. 17,18-EEQ, einen protektiven Effekt auf die Entstehung von VHF haben könnten und die n-3 LC-PUFAs über diesen Pathway ihre antiarrhythmische Wirkung entfalten.

Betrachtet man die 4 Epoxyeicosanoide bei denjenigen 6 Patienten, die VHF neu entwickelt haben bzw. eine Progression von paroxysmalem zu persistierendem VHF gezeigt haben, so würde man verringerte Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der Progression im Vergleich zum Studieneinschluss erwarten. Dieser Effekt ließ sich nicht zeigen. Des Weiteren konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen zu folgender initialer Hypothese keine Aussage getroffen werden: Weisen Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln der Epoxyeicosanoide ein erhöhtes Risiko für neuauftretendes VHF bzw. eine Progression des paroxysmalen VHF auf? Um diese beiden Zusammenhänge näher zu betrachten, ist eine größere Patientenzahl erforderlich.

Wie bereits in Kapitel 1.2.2 beschrieben, ist neben 19,20-EDP vor allem das Epoxyeicosanoid 17,18-EEQ ein potentiell antiarrhythmisches Epoxyeicosanoid.¹²¹ Es

wird durch die CYP-Epoxygenase 2J2, die prädominante Epoxygenase im Herzen, aus EPA synthetisiert und steigt zusammen mit 19,20-EDP bei n-3 LC-PUFA-Supplementation im Herzen stärker an als andere Epoxyeicosanoide.¹²⁵ Die in neonatalen Rattenkardiomyozyten nachgewiesene negativ chronotrope Wirkung von 17,18-EEQ ist dabei stark stereoselektiv. So weist das R-S-Enantiomer eine tausendfach stärkere Wirkung als EPA auf, während das S-R-Enantiomer sowie 17,18-DiHETE als sEH-Produkt von 17,18-EEQ inaktiv sind.^{125,154} In der MONARCH-Studie zeigt sich, dass erniedrigte Plasmakonzentrationen von 17,18-EEQ signifikant mit dem Auftreten von VHF-Episoden assoziiert sind. Dies steht im Einklang mit den in Zell- und Tierstudien nachgewiesenen antiarrhythmischen Effekten von 17,18-EEQ.

Die genauen molekularen Mechanismen, die sich hinter den Effekten von 17,18-EEQ bzw. ganz allgemein der Epoxyeicosanoide verbergen, sind noch nicht aufgeklärt. Bekannt ist die Modulation von Calcium-, Kalium- und Natriumkanälen in koronaren glatten Muskelzellen sowie pulmonalen und zerebralen Arterien.¹⁴⁶ 13,14-EDP ist dabei z.B. tausendmal potenter als die Epoxyeicosanoide von Arachidonsäure.¹⁷¹ Neue Studienergebnisse lassen einen G-Protein gekoppelten Rezeptormechanismus für CYP-Eicosanoide vermuten, ein Rezeptor konnte jedoch noch nicht nachgebildet werden und bleibt somit ein wichtiges Forschungsfeld.¹⁴⁶

In der MONARCH-Studie wurden die Eicosanoidkonzentrationen im Plasma gemessen. Ob sich die beobachteten Unterschiede ebenfalls im humanen Herzgewebe wiederfinden, bleibt unklar. Eine Studie an Ratten zeigt, dass eine Supplementation von n-3 LC-PUFAs zu einem Anstieg der Eicosanoide sowohl im Plasma als auch im linken Ventrikel führt.¹²⁵ Untersuchungen von humanem Vorhofgewebe enthüllen eine Akkumulation und Inkorporation von n-3 LC-PUFAs mit begleitender Reduktion von Arachidonsäure nach Fischölsupplementation.^{172,173} Aus den Daten dieser Studien lässt sich schließen, dass die in dieser Studie beobachteten Plasmaveränderungen auch im Herzen auftreten. Eine direkte Messung der Eicosanoide im humanen Vorhofgewebe im Rahmen einer zukünftigen Studie könnte dies bestätigen.

Eine weitere kürzlich publizierte Studie von Akintoye et al. (2016)¹³² beschäftigt sich mit dem Einfluss von Epoxyeicosanoiden auf VHF, genauer gesagt auf postoperatives VHF. 479 Patienten wurden im Rahmen einer Herzoperation in diese

Untersuchung eingeschlossen und auf die orale Einnahme von n-3 LC-PUFAs oder Placebo randomisiert. Das Auftreten von postoperativen VHF-Episoden wurde für die Dauer von maximal 10 Tage beobachtet. Übereinstimmend mit anderen Studien zeigte sich am zweiten postoperativen Tag eine signifikante Erhöhung der Epoxyeicosanoidkonzentrationen von EPA und DHA im Plasma bei den Patienten mit Supplementation im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich des Auftretens von VHF konnten jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dieser neutrale Effekt steht zwar im Gegensatz zu den Ergebnissen der MONARCH-Studie, jedoch sollten einige Unterschiede im Studiendesign beachtet werden. Während es sich bei der MONARCH-Studie um eine reine Beobachtungsstudie handelt, die das Auftreten von VHF-Episoden über einen Zeitraum von durchschnittlich 14 Monaten erhoben hat, beziehen sich die Ergebnisse von Akintoye et al. (2016)¹³² auf die Supplementation von Patienten mit n-3 LC-PUFAs und die Entwicklung von postoperativem VHF. Eine Herzoperation stellt durch Gewebsverletzungen und Stress eine besondere Situation für den Körper dar, die systemische und kardiale proinflammatorische Reaktionen hervorruft¹³² und damit die Wirkung der Epoxyeicosanoide beeinflussen könnte. Des Weiteren könnten ausreichend hohe Basalkonzentrationen der Epoxyeicosanoide die positiven Effekte der erhöhten Epoxyeicosanoid-Plasmaspiegel auf die Entwicklung von VHF verwischen.⁸⁷ Schließlich gilt es zu bedenken, dass die atriale Inkorporation von oral eingenommenen n-3 LC-PUFAs kurvenförmig mit der Zeit verläuft und ein Maximum bei 30 Tagen erreicht.¹⁷³ Ähnliches könnte für die Akkumulation von Epoxyeicosanoiden gelten, sodass eine fünftägige Supplementation vor der Herzoperation zu kurz für einen Schutz vor VHF erscheint.

Die Eicosanoidspiegel der MONARCH-Patienten lassen sich nicht direkt mit denjenigen anderer klinischer Studien vergleichen^{127,130-141}, da keine einheitliche Methodik zur Analyse besteht. Die hohe interindividuelle Varianz, die sich im Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF zeigte, findet sich hingegen auch in einigen dieser Studien wider.^{131,134,136} Schuchardt et al. (2013)¹³¹ zeigt eine starke Korrelation von EEQs im Serum mit der Vorläuferfettsäure EPA in der Erythrozytenmembran, ohne einen derartigen linearen Zusammenhang für die EDPs und EETs mit ihrer Vorläuferfettsäure nachzuweisen. In der MONARCH-

Studie wie auch der Studie von Akintoye et al. (2016)¹³² korrelierten neben den EEQs auch die EDPs signifikant mit ihrer Vorläuferfettsäure.

Da der Hauptfokus der MONARCH-Studie auf der Untersuchung von Patienten mit struktureller Herzerkrankung und Herzinsuffizienz lag, stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit auf andere Patientengruppen bzw. dem Einfluss der hochgradig eingeschränkten LV-EF. Diesbezüglich wurden die Eicosanoide auch in dem *Patientenkollektiv mit normaler LV-EF* analysiert. Auch hier zeigten die Patienten mit persistierendem/permanentem VHF geringere Epoxyeicosanoidkonzentrationen im Plasma im Vergleich zu Patienten ohne VHF. Der Zusammenhang der Epoxyeicosanoide mit VHF scheint somit unabhängig von der hochgradig eingeschränkte LV-EF zu bestehen. Die Assoziation war jedoch nur für das Regioisomer 17,18-EEQ signifikant und bei den Hydroxyeicosanoiden traten die Tendenzen ebenfalls weniger deutlich hervor. Vorstellbar ist, dass bei einer höheren Probandenzahl die große Streuung der Eicosanoidkonzentrationen abnimmt und sich die Zusammenhänge stärker zeigen.

4.3 Potentielle Ursachen

Die MONARCH-Studie zeigt, dass erniedrigte Plasmakonzentrationen bestimmter Eicosanoide mit der Diagnose von persistierendem/permanentem VHF sowie mit dem Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf assoziiert sind. Nun stellt sich die Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen und/oder Einflussfaktoren auf die Eicosanoidkonzentrationen, die nachfolgend erläutert werden sollen. Zur Klarifizierung und Verbesserung der Übersichtlichkeit werden die Zusammenhänge grafisch dargestellt (siehe Abbildung 16).

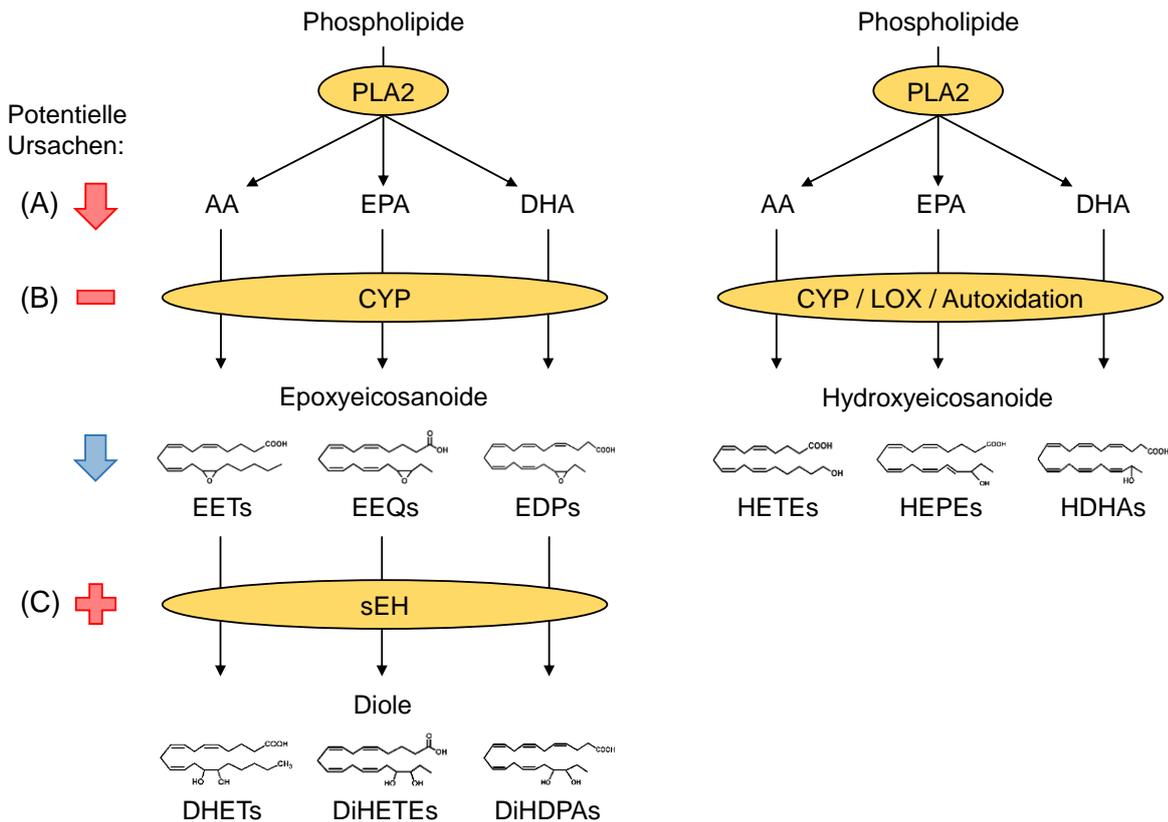


Abbildung 16: Potentielle Ursachen für die verringerten Eicosanoid-Plasmakonzentrationen.

Metabolisierung von Arachidonsäure (AA), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in Eicosanoide durch Cytochrom P450-Enzyme (CYP), Lipoxygenasen (LOX) und Autoxidation. Verminderte Konzentrationen von AA, EPA und DHA (17A) können neben einer verminderten CYP-Aktivität (17B) wie auch einer erhöhten sEH-Aktivität (17C) zu verringerten Eicosanoid-Plasmakonzentrationen führen. PLA2: Phospholipase, EETs: Epoxyeicosatriensäuren, EEQs: Epoxyeicosatetraensäuren, EDPs: Epoxydocosapentaensäuren, HETEs: Hydroxyeicosatetraensäure, HEPEs: Hydroxyeicosapentaensäure, HDHAs: Hydroxydocosahexaensäure, sEH: lösliche Epoxidhydrase, DHETs: Dihydroxyeicosatriensäure, DiHETEs: Dihydroxyeicosatetraensäure, DiHDPAs: Dihydroxydocosapentaensäure.

4.3.1 Verringerte CYP-Epoxygenaseaktivität

Eine erste vielversprechende Erklärungsmöglichkeit bietet die Hypothese, dass Patienten mit VHF eine geringere CYP-Epoxygenaseaktivität aufweisen, sodass geringere Mengen der bioaktiven Epoxyeicosanoide entstehen (siehe Abbildung 16, B) und somit die Entstehung von VHF gefördert wird.

Diese verringerte Enzymaktivität könnte zum einen auf genetischen Veränderungen der CYP-Enzyme beruhen, die bislang nicht näher untersucht sind und die eventuell dazu beitragen, dass einige Patienten erniedrigte Epoxyeicosanoidkonzentrationen aufweisen und VHF entwickeln.

Zum anderen aber könnten verringerte Scherkräfte im Gefäßsystem über eine verminderte Aktivierung endothelialer Zellen zu einer verringerten Aktivität der CYP-

Epoxygenasen führen (siehe Abbildung 17). Dieses Erklärungsmodell basiert auf verschiedenen physiologischen Zusammenhängen, die nachfolgend erläutert werden sollen.

Die v.a. in Lipoproteinen zirkulierenden Epoxyeicosanoide stammen höchstwahrscheinlich aus der Leber, dem Endothel und den Erythrozyten.¹²¹ Ihre Produktion in den Endothelzellen kann dabei durch Scherkräfte im Gefäßsystem beeinflusst werden. Laminare Strömungen bzw. Scherkräfte aktivieren das Endothel und führen zu einer NO-Freisetzung und Vasodilatation.¹⁷⁴ Des Weiteren aktivieren Scherkräfte die Phospholipase A2, die die n-3 LC-PUFAs aus den Phospholipiden der Zellmembranen herauslöst und so zu einer erhöhten Substratkonzentration in der Zelle führt.¹⁷⁵ Weit bedeutender scheinen in diesem Zusammenhang die Auswirkungen auf die CYP-Epoxygenasen zu sein. Conway et al. (2009)¹⁷⁶ schreibt, dass Scherkräfte zu einer verstärkten Genexpression und Aktivität bestimmter CYP-Enzyme führen. Auch Liu et al. (2004, 2005)^{175,177} und Huang et al. (2005)¹⁷⁸ zeigen, dass Endothelzellen durch Scherkräfte stimuliert werden und verstärkt Epoxyeicosanoide aus Arachidonsäure synthetisieren. Vice versa ist es also vorstellbar, dass verminderte Scherkräfte zu einer verringerten Aktivität der CYP-Epoxygenasen führen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die physiologischen Auswirkungen des VHF's genauer zu betrachten (siehe Abbildung 17). Sowohl über veränderte Fließeigenschaften des Bluts bzw. verringerte Scherkräfte als auch über unorganisierte Kontraktionen des linken Vorhofs führt VHF zu einer endothelialen Dysfunktion.^{179,180} Kombiniert man die genannten Zusammenhänge, so ist es vorstellbar, dass das VHF über verminderte Scherkräfte zu einer endothelialen Dysfunktion und einer Downregulation der CYP-Epoxygenasen führt. Die verringerten Konzentrationen der Epoxyeicosanoide im Plasma halten wiederum das VHF aufrecht, sodass man im Rahmen dieser Prozesse von einem Teufelskreis sprechen könnte, ganz im Sinne der Aussage: „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“.³⁸ In der MONARCH-Studie waren neben den Epoxyeicosanoiden auch ein Großteil der Hydroxyeicosanoide erniedrigt, sodass die Vermutung naheliegt, dass neben den CYP-Epoxygenasen auch die LOX und die Autoxidationsprozesse von diesen Veränderungen betroffen sind.

Nicht nur das VHF, sondern auch die Herzfunktion, hat Auswirkungen auf das Gefäßsystem (siehe Abbildung 17). So führt eine reduzierte LV-EF zu verringerten Scherkräften und verringerter NO-Freisetzung.^{174,181} Die hochgradig eingeschränkter LV-EF könnte so zur verringerten Enzymaktivität beigetragen haben und möglicherweise erklären, warum die Zusammenhänge im Patientenkollektiv mit normaler LV-EF im Vergleich weniger stark ausgeprägt waren.

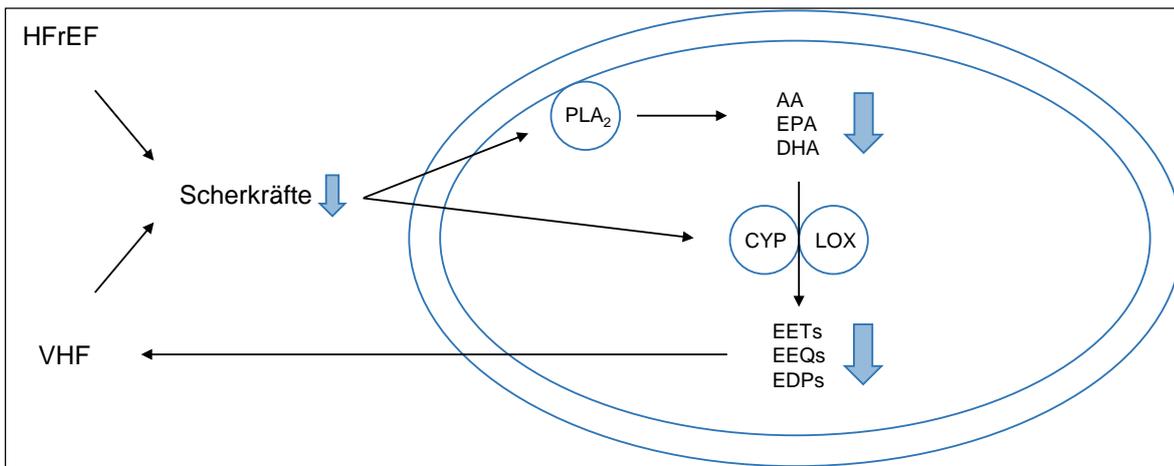


Abbildung 17: Vereinfachtes Modell der hämodynamischen Auswirkungen von VHF und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion auf die Endothelzelle.

HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, VHF: Vorhofflimmern, PLA₂: Phospholipase A₂, AA: Arachidonsäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, EETs: Epoxyeicosatriensäuren, EEQs: Epoxyeicosatetraensäuren, EDPs: Epoxydocosapentaensäuren, CYP: Cytochrom P450, LOX: Lipoxygenase.

Die Kardioversion von Patienten mit persistierendem VHF in den Sinusrhythmus führt zu einer verbesserten Endothelzellreaktion auf Scherkräfte.¹⁸² Unter der Annahme, dass eine endotheliale Dysfunktion unter VHF zu den erniedrigten Epoxyeicosanoidkonzentrationen beiträgt, müsste eine Kardioversion zu einer Erhöhung der Epoxyeicosanoide führen. In der MONARCH-Studie jedoch unterschieden sich die Plasmakonzentrationen der Epoxyeicosanoide, der meisten Hydroxyeicosanoide und der Dirole vor und nach eCV nicht signifikant voneinander. Die Ergebnisse des *Patientenkollektivs vor und nach eCV* zeigen somit keinen Einfluss des VHF auf die CYP-Epoxygenasen bzw. auf die Epoxyeicosanoide. Dies steht in Widerspruch zu der genannten Theorie, jedoch muss in diesem Kontext auf die Patientenzahl von $n = 7$ hingewiesen werden, die eventuell zu gering war, um einen Unterschied zeigen zu können.

4.3.2 Weitere potentielle Einflussfaktoren

Neben einer reduzierten CYP-Epoxygenaseaktivität gibt es weitere Erklärungsansätze für die erniedrigten Eicosanoidkonzentrationen bei Patienten mit VHF. Wie bereits in der Einleitung dargelegt, schwanken die Eicosanoidkonzentrationen im Plasma ernährungsabhängig. Somit ist es grundsätzlich denkbar, dass eine geringe Zufuhr von EPA und DHA zu erniedrigten Eicosanoidspiegeln führt (siehe Abbildung 16, A). In der prozentualen Zusammensetzung der Erythrozytenmembran, die der langfristigen Aufnahme der n-3 LC-PUFAs entspricht, zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne VHF. Die Ursache für die erniedrigten Eicosanoidspiegel scheint somit primär nicht ernährungsbedingt zu sein.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit stellt der verstärkte Abbau der Epoxyeicosanoide über die sEH in Diole dar (siehe Abbildung 16, C), deren physiologische Wirkung bislang weit hinter jener der Epoxyeicosanoide zurückbleibt.^{121,125,144,145} Bei den Patienten mit persistierendem/permanentem VHF bzw. VHF-Episoden im Verlauf war die sEH-Aktivität in der Tat leicht erhöht und könnte somit zu den erniedrigten Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide beigetragen haben. Sie erklärt jedoch nicht die erniedrigten Plasmaspiegel der Hydroxyeicosanoide, die nicht dem Abbau durch die sEH unterliegen.

Bei Vergleich der Gruppenunterschiede hinsichtlich der Epoxyeicosanoide ist auffällig, dass bei Patienten mit VHF mehr EDP-Regioisomere als EET- und EEQ-Regioisomere signifikant erniedrigt waren. Nach derzeitiger Studienlage werden AA und EPA in den meisten Geweben durch die calciumabhängige Phospholipase A2 α aus den Phospholipiden hydrolysiert, während die calciumunabhängige iPLA2 β DHA aus der Biomembran löst.^{84,183} Möglicherweise weist die calciumunabhängige iPLA2 β bei Patienten mit VHF eine geringe Aktivität auf, sodass weniger DHA aus den Membranen gelöst und metabolisiert wird. Dies trägt eventuell zu den stärkeren Zusammenhängen von VHF mit den EDPs bei.

Die Familie der Cytochrom-P450-Enzyme besteht aus vielen verschiedenen Isoformen, die eine wichtige Rolle in der Biotransformation von Pharmaka spielen. Viele Arzneimittel beeinflussen sich gegenseitig durch Interaktion mit CYP-Enzymen. Da AA, EPA und DHA durch bestimmte Isoformen der CYP-Familie in die

aktiven Eicosanoide verstoffwechselt werden, ist es vorstellbar, dass dies durch Medikamente beeinflusst wird. Bislang gibt es diesbezüglich keine Untersuchungen. Wie bereits in Kapitel 3.1.1 dargestellt, unterschieden sich die Patientengruppen signifikant hinsichtlich der Einnahme von Rivaroxaban, ASS und Phenprocoumon (innerhalb Analysevariante A) bzw. Phenprocoumon (innerhalb Analysevariante B). Nachfolgend soll der potentielle Einfluss dieser Medikamente auf die Eicosanoide detailliert dargestellt werden. Tabelle 9 zeigt mögliche Interaktionen der Medikamente auf die speziellen CYP-Isoformen, die eine Rolle in der Umsetzung von AA, EPA und DHA spielen.

Tabelle 9: Übersicht über die pharmakologischen Interaktionen mit Cytochrom P450-Enzymen

	Interaktion mit CYP-Enzymen	Mögliche Konsequenzen
Rivaroxaban	CYP 3A4-Substrat	CYP 3A4-Isoform hat keinen gesicherten Einfluss auf die Eicosanoidsynthese
Acetylsalicylsäure	CYP 2C8-Substrat CYP 2C9-Substrat	Verdrängung von AA, EPA und DHA ➔ Geringere Epoxyeicosanoid-Plasmaspiegel von 11,12-EET, 14,15-EET, 14,15-EEQ, 17,18-EEQ, 10,11-EDP und 19-20-EDP
	CYP 2C19-Induktor	Induktion v.a. der Hydroxyeicosanoid-Synthese ➔ Höhere Hydroxyeicosanoid-Plasmaspiegel von 20-HETE und 22-HDHA
Phenprocoumon	CYP 2C9-Substrat	Verdrängung von AA, EPA und DHA ➔ Geringere Epoxyeicosanoid-Plasmaspiegel von 14,15-EET, 14,15-EEQ und 10,11-EDP
	CYP 2A6-Substrat	CYP 2A6-Isoform hat keinen gesicherten Einfluss auf die Eicosanoidsynthese
	CYP 3A4-Substrat	CYP 3A4-Isoform hat keinen gesicherten Einfluss auf die Eicosanoidsynthese

AA: Arachidonsäure, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure,
Quellen: Tabelle 1 in der Publikation von Arnold et al. (2010)¹²⁵, Kardiolab¹⁸⁴

Während Rivaroxaban keinen Einfluss auf die relevanten CYP-Enzyme zu haben scheint, könnte ASS als Substrat von CYP 2C8 und CYP 2C9 über eine Verdrängung von AA, EPA und DHA zu geringeren Plasmaspiegeln von vereinzelt Epoxyeicosanoiden (11,12-EET, 14,15-EET, 14,15-EEQ, 17,18-EEQ, 10,11-EDP, 19-20-EDP) bzw. über eine Induktion von CYP 2C19 zu erhöhten Spiegeln von bestimmten Hydroxyeicosanoiden (20-HETE, 22-HDHA) führen. Bei Aufteilung der Stichprobe in zwei Gruppen (ASS ja versus ASS nein) und Vergleich der Verteilungen der o.g. Eicosanoide, erhielt man in der Gruppe mit ASS-Einnahme

tendenziell höhere Plasmaspiegel der Epoxyeicosanoide und niedrigere Plasmaspiegel der Hydroxyeicosanoide. Diese waren nicht signifikant und nicht vereinbar mit den o.g. pharmakodynamischen Eigenschaften von ASS. Somit hatte ASS in diesem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel der o.g. Eicosanoide.

Die Phenprocoumon-Einnahme könnte als Substrat von CYP 2C9 zu geringeren Plasmaspiegeln von 14,15-EET, 14,15-EEQ und 10,11-EDP führen. Vergleich man diese 3 Epoxyeicosanoide in den Gruppen Phenprocoumon ja versus Phenprocoumon nein, so ergaben sich niedrigere Plasmaspiegel unter Phenprocoumon-Einnahme für 14,15-EET ($p > 0,05$) und 10,11-EDP ($U(23,37) = 276,5$, $p = 0,023$) sowie gleich hohe Plasmaspiegel für 14,15-EEQ. Somit ist es vorstellbar, dass die vermehrte Einnahme von Phenprocoumon bei Patienten mit persistierendem/permanentem VHF ($n = 4$; 57,1 %) bzw. bei Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf ($n = 12$; 66,7 %) durch Verdrängung von AA und DHA zu den erniedrigten Metaboliten bei 14,15-EET und 10,11-EDP beigetragen hat. Dagegen spricht, dass Patienten mit paroxysmalem VHF häufiger Phenprocoumon einnahmen ($n = 14$; 87,5 %), jedoch höhere Plasmaspiegel dieser Metabolite aufwiesen. Es lässt sich also schlussfolgern, dass die Einnahme von Phenprocoumon nur einen marginalen Einfluss auf die Plasmaspiegel von 14,15-EET und 10,11-EDP haben kann.

Nach dieser umfassenden Analyse der potentiellen Einflüsse dieser drei Medikamente lässt sich mit großer Sicherheit feststellen, dass die beobachteten Veränderungen der Eicosanoidplasmaspiegel nicht durch die Einnahme von Rivaroxaban, ASS und Phenprocoumon erklärt werden können.

4.4 Limitationen

Einige Limitationen der MONARCH-Studie sollten berücksichtigt werden. Aufgrund des Studiendesigns einer Beobachtungsstudie können Assoziationen, jedoch keine kausalen Zusammenhänge zwischen den Eicosanoiden und VHF hergestellt werden. Eine andere Einschränkung der Studie stellt die Patientenzahl von $n = 60$ im Patientenkollektiv mit hochgradig eingeschränkter LV-EF dar sowie die gering vertretenden Anzahl von Patienten mit persistierendem/permanentem VHF ($n = 7$). Nichtsdestotrotz konnten signifikante Veränderungen und dazu passende Trends

im Eicosanoidprofil gezeigt werden. Die Mehrheit vorangegangener Studien zum endogenen Eicosanoidprofil bei sowohl gesunden als auch kranken Patienten weist ähnlich geringe Patientenzahlen von 10 bis 96 Patienten auf.^{127,130,131,134,137,139–141} Diese Tatsache ist dem explorativen Charakter der Studien zuzuschreiben.

Bislang ist nicht bekannt, inwiefern die Plasmaspiegel der Eicosanoide durch eine einzelne vorausgegangene Nahrungsaufnahme beeinflusst werden. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass eine fischreiche Nahrungsaufnahme am Abend vor der Blutentnahme die Plasmaspiegel der Eicosanoide verändert hat und das tatsächliche Eicosanoidprofil der Patienten nicht wiedergespiegelt wurde. Diesbezüglich wurde das Eicosanoidprofil bei den Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF im Rahmen des 12-Monats-Follow-ups erneut analysiert. Wie in Kapitel 3.1.4.1 beschrieben, zeigten sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte von 3 von 49 Epoxyeicosanoiden zwischen den beiden Blutentnahmen. Bei 49 durchgeführten Testdurchläufen und einem α -Fehler von 5% ist davon auszugehen, dass die signifikanten Unterschiede statistisch rein zufällig auftreten können und die Ergebnisse der ersten Blutentnahme reproduzierbar und daher reliabel sind.

Bezüglich der Detektion von VHF-Episoden bei Patienten mit 1-Kammer-ICD ohne atrialer Detektion (n = 17) gab es Unsicherheiten. Bei diesen Patienten wurden niedrig- bis normofrequente VHF-Episoden vom ICD regulär nicht detektiert und aufgezeichnet. Diese konnten somit nur im periodischen IEGM oder durch eine potentielle Symptomatik und anschließende Diagnostik auffallen. Bei 11 von 53 Patienten könnten so VHF-Episoden übersehen worden sein.

Die Einnahme von Amiodaron (n = 5) wie auch eine vorangegangene Pulmonalvenenisolation (n = 1) bei Patienten ohne VHF-Episoden im Verlauf (Analysevariante B) könnten VHF-Episoden bzw. eine mögliche Progression verhindert haben. Bei Kalkulation der Rangsummentests unter Ausschluss dieser 6 Patienten, kam es zu Veränderungen bei 5 Eicosanoiden. Bei 10,11-EDP zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr. Die anderen in der Regressionsanalyse identifizierten Epoxyeicosanoide 17,18-EEQ, 7,8-EDP und 13,14-EDP wiesen jedoch keine Veränderung auf. Somit scheint die Einnahme von Amiodaron und die PVI nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie gehabt zu haben.

4.5 Ausblick

Die Analyse des Fettsäure- und Eicosanoidprofils bei Patienten mit VHF hat charakteristische Veränderungen in der endogenen Epoxy- und Hydroxyeicosanoid-Zusammensetzung aufgedeckt; sowohl bei Patienten mit als auch ohne hochgradig eingeschränkter LV-EF. Dies gilt es in Zukunft an größeren Patientenkollektiven zu überprüfen. Des Weiteren ließen sich einige Fragestellungen nicht konklusiv beantworten und neue Hypothesen gilt es zukünftig zu verifizieren. Ein interessanter Aspekt stellt beispielsweise die Untersuchung der Chiralität von 17,18-EEQ dar. Bezüglich der Wirkung des EPA-Metabolits zeigt eine Analyse, dass die Effekte stark stereoselektiv sind. Das Razemat und das R-S-Enantiomer üben einen negativ chronotropen Effekt aus, während das S-R-Enantiomer in gleichen Konzentrationen keine derartige Wirkung zeigt.¹²⁵ Da in der Analyse der MONARCH-Studie nicht zwischen den Stereoisomeren unterschieden wurde, scheint es sinnvoll, die Konzentrationen der biologisch tatsächlich aktiven Stereoisomere in den Plasmaproben zu analysieren.

Weitere Ansatzpunkte in diesem Forschungsgebiet stellen Untersuchungen zu speziellen Epoxyeicosanoid-Rezeptoren als Targets einer kardialen Antiarrhythmie-Therapie dar. Diesbezüglich gibt es Hypothesen, jedoch konnte noch kein Rezeptor identifiziert werden.¹⁴⁶

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die erniedrigten Epoxyeicosanoidspiegel bei Patienten mit VHF auf einer Downregulation der CYP-Epoxygenasen beruhen. Genanalysen zur CYP-Epoxygenaseaktivität bei diesen Patienten könnten diese Hypothese unterstützen.

Obwohl in der MONARCH-Studie kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden kann, erhärten die Ergebnisse die Hinweise darauf, dass die Wirkung von n-3 LC-PUFAs über Epoxyeicosanoide vermittelt wird. In diesem Pathway spielen Cytochrom P450-Enzyme eine dominante Rolle, die durch viele Faktoren wie z.B. Medikamente beeinflusst werden können. Eine Supplementation von n-3 LC-PUFAs könnte somit z.B. aufgrund von Medikamentenwechselwirkungen oder erniedrigten CYP-Epoxygenaseaktivitäten einen geringeren Einfluss auf die bioaktiven Epoxyeicosanoide und somit auf die Prävention von VHF haben. Dies könnte erklären, warum in einigen klinischen Studien keine positiven Effekte einer

n-3 LC-PUFA-Supplementation nachgewiesen werden konnten. Einige dieser aktiven Eicosanoide, wie z.B. 17,18-EEQ, könnten somit in Zukunft einen passenden Biomarker darstellen, der das Outcome von klinischen Studien mit EPA- und DHA-Supplementation evaluiert. Diesbezüglich sind jedoch Studien mit größeren Patientenkollektiven nötig.

Neben dieser diagnostischen Möglichkeit zeigen die Studienergebnisse auch potentielle Angriffspunkte für die Prophylaxe und Therapie von VHF auf. Anstatt einer Supplementation der n-3 LC-PUFAs könnten sowohl 17,18-EEQ-Analoga wie auch sEH-Inhibitoren zukünftig in Studien auf ihre therapeutische Wirksamkeit untersucht werden. Möglicherweise sorgt dies bei Hochrisikopatienten, wie z.B. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, für einen Schutz vor dem Auftreten von VHF bzw. bei Patienten mit paroxysmalem VHF oder Patienten nach Elektrokardioversion für einen Schutz vor rezidivierenden VHF-Episoden. Es wurden bislang viele Risikofaktoren für VHF identifiziert, jedoch gibt es keine wirkungsvollen Strategien zur Prophylaxe der HRST. Da VHF eine Erkrankung darstellt, die zunehmend mehr Menschen betrifft und die therapeutischen Optionen zum Teil ausgeschöpft sind, wäre die Entwicklung eines Pharmakons von weitreichender Bedeutung. Derzeit befindet sich ein 17,18-EEQ-Analogon in der ersten klinischen Phase der pharmakologischen Entwicklung (EudraCT Nr.:2016-003445-28).¹⁸⁵ Eine prospektive kontrollierte Interventionsstudie dieses potentiellen und vielversprechenden Medikaments bei Hochrisikopatienten bzw. Patienten mit paroxysmalem VHF wäre eine Möglichkeit, den potentiell protektiven Einfluss dieses Regioisomers weiter zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Der Schutz vor ventrikulären und atrialen Arrhythmien stellt eine von vielen positiven Eigenschaften dar, die den langkettigen Omega-3-Fettsäuren (n-3 LC-PUFAs) Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) zugeschrieben werden. Die Supplementation als präventive Maßnahme vor und nach Herzoperation oder Elektrokardioversion hat bislang widersprüchliche Ergebnisse geliefert, sodass sich die Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen und Einflussfaktoren stellt. EPA und DHA werden durch Cytochrom P-450 Enzyme in Epoxyeicosanoide, d.h. in respektive Epoxyeicosatetraensäuren (EEQs) und Epoxydocosapentaensäuren (EDPs) verstoffwechselt, die zunehmend als Wirkmediatoren der n-3 LC-PUFAs angesehen werden.

Die MONARCH-Studie beschäftigt sich als prospektive Beobachtungsstudie mit dem Metabolismus der Epoxyeicosanoide bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) in drei verschiedenen Patientenkollektiven. Es sollte die Hypothese verifiziert werden, ob verminderte Plasmakonzentrationen von Epoxyeicosanoiden mit VHF assoziiert sind. Der Hauptfokus der Studie lag auf einem Kollektiv von 60 Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF \leq 35 %), von denen 17 Patienten paroxysmales und 7 Patienten persistierendes oder permanentes VHF aufwiesen. Die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators ermöglichte die kontinuierliche Aufzeichnung von VHF-Episoden; die Abfragen erfolgten täglich auf telemonitorischer Basis. Zu Studieneinschluss sowie nach 12 Monaten und bei Progression der Herzrhythmusstörung wurde den Patienten nüchtern Blut abgenommen und sowohl die Eicosanoidkonzentrationen im Plasma als auch das Fettsäureprofil und der Omega-3 Index in der Erythrozytenmembran bestimmt. Nach durchschnittlich 14 Monaten Beobachtungsperiode wurden die Daten ausgewertet. In einem zweiten Patientenkollektiv wurden die Epoxyeicosanoide bei 30 Patienten mit normaler LV-EF untersucht, während in einem dritten Patientenkollektiv, das aus Patienten mit persistierendem VHF bestand, die Epoxyeicosanoide vor und mindestens 4 Wochen nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion untersucht wurden.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

- (1) Von 37 Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF ohne VHF-Diagnose bei Einschluss, entwickelten 3 Patienten VHF. Nur 50,0 % der Patienten mit der Diagnose „*paroxysmales VHF*“ bei Studieneinschluss zeigten VHF-Episoden im Verlauf.
- (2) Patienten mit persistierendem/permanentem VHF wiesen signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen bestimmter Epoxyeicosanoide auf als Patienten ohne VHF. Dies zeigte sich sowohl bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF als auch bei Patienten mit normaler LV-EF. Analog dazu zeigten sich erniedrigte Plasmaspiegel bei Patienten mit VHF-Episoden im Verlauf im Vergleich zu Patienten ohne Episoden.
- (3) In der multivariaten Analyse erwiesen sich, neben dem Alter als bekanntem Risikofaktor, 4 Epoxyeicosanoide als signifikante prädiktive Faktoren für das Auftreten von VHF-Episoden im Verlauf: 17,18-EEQ (OR 0,001; $p \leq 0,05$), 7,8-EDP (OR 0,034; $p \leq 0,05$), 10,11-EDP (OR 0,086; $p \leq 0,05$) und 13,14-EDP (OR 0,000; $p \leq 0,05$).
- (4) Vor und nach erfolgreicher Elektrokardioversion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Epoxyeicosanoidkonzentrationen im Plasma.

Aufgrund des Studiendesigns können Assoziationen hergestellt, jedoch hinsichtlich kausaler Zusammenhänge nur Hypothesen aufgestellt werden. So stellt zum Beispiel eine verminderte CYP-Epoxygenaseaktivität bei Patienten mit VHF eine potentielle Ursache für die verringerten Epoxyeicosanoidkonzentrationen dar. Die Herzrhythmusstörung selbst könnte über verringerte Scherkräfte im Vorhof zu Veränderungen in der Endothelzelle führen, die sich in einer CYP-Downregulation und folglich verminderter Metabolisierung der n-3 LC-PUFAs auswirken.

Bislang haben Interventionsstudien gezeigt, dass die Supplementation von n-3 LC-PUFAs das endogene Eicosanoidprofil der Patienten beeinflusst und zu Anstiegen der Epoxyeicosanoide im Blut führt, die in Zell- und Tierstudien sowohl kardioprotektive als auch antiarrhythmische Eigenschaften zeigen. Die signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von Epoxyeicosanoiden bei Patienten mit VHF der MONARCH-Studie ergänzen diese Ergebnisse und erhärten die Hinweise, dass

n-3 LC-PUFAs ihre antiarrhythmische Wirkung über die Epoxyeicosanoide entfalten.

Als Biomarker könnten bestimmte Epoxyeicosanoide zukünftig die Wirksamkeit einer n-3 LC-PUFA-Supplementation in klinischen Studien überprüfen. Inhibitoren des Abbaus der Epoxyeicosanoide sowie Analoga von 17,18-EEQ stellen damit künftig Ansätze in der Prävention und Therapie von VHF dar. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien nötig, die die Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv bestätigen und die Kenntnisse über die Aktivität der CYP-Enzyme bei Patienten mit VHF sowie über die Konzentrationen der Epoxyeicosanoide direkt im Herzen erweitern.

Literaturverzeichnis

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–6.
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44:3103–8.
3. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018–22.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
6. Kannel W., Wolf P., Benjamin E., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V., Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:837–47.

9. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYH, Witteman JCM. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
10. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–7.
11. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20.
12. Abe Y, Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Shimonagata T, Kumagai K, Kim J, Sanada S, Hori M, Hoki N. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. *Circulation* 1997;96:2612–6.
13. Sakamoto H, Okamoto E, Imataka K, Ieki K, Fujii J. Prediction of early development of chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1995;36:191–9.
14. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489–96.
15. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, Dorian P, Kowey PR, Le Heuzey JY, Naditch-Brûlé L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Crijns HJ. Progression of atrial fibrillation in the registry on cardiac rhythm disorders assessing the control of atrial fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J* 2012;163:887–93.
16. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: Prevalence, prognosis, quality of life and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369–82.
17. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
19. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors and prognosis in the

- manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
20. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–42.
 21. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of β -blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–43.
 22. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1-448.e19.
 23. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Can Med Assoc J* 2012;184:E329–36.
 24. Ott A, Breteler MMB, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *Stroke* 1997;28:316–21.
 25. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–32.
 26. Ball J, Carrington MJ, Stewart S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542–7.
 27. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation* 1998;98:946–52.
 28. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poçi D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–7.
 29. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ,

- Casaclang-Verzosa G, Abhayaratna WP, Seward JB, Iwasaka T, Tsang TSM. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J* 2007;28:1962–7.
30. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107–14.
 31. Balletshofer BM, Mewis C. *Kardiologie compact: alles für Station und Facharztprüfung; 189 Tabellen*. Thieme; 2006.
 32. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
 33. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
 34. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics and future directions. *Compr Physiol* 2015;5:649–65.
 35. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428–36.
 36. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I_{K,ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3697–706.
 37. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982;2:179–97.
 38. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1954–68.
 39. Dobrev D, Ravens U. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2003;98:137–48.
 40. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
 41. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219–26.

42. Schotten U, Haase H, Frechen D, Greiser M, Stellbrink C, Vazquez-Jimenez JF, Morano I, Allessie MA, Hanrath P. The L-type Ca²⁺-channel subunits alpha1C and beta2 are not downregulated in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:437–43.
43. Goette A, Oeff M. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns: Therapie der Grundkrankheit. *Med Welt* 2005;56:366–9.
44. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbüchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:655–66.
45. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002;105:2672–8.
46. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–4.
47. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2015;386:154–62.
48. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
49. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, Defilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-Terminal pro-b-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the cardiovascular health study. *Circulation* 2009;120:1768–74.
50. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith A V, Arking DE, Müller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dörr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JI, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Völker U, Völzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E,

Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann H-E, Witteman JCM, Kao WHL, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjögren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BHC, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kääb S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2012;44:670–5.

51. Olesen MS, Nielsen MW, Haunsø S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;22:297–306.
52. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen A-MS, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ Br Med J* 2012;345.
53. Kim E-J, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, Magnani JW. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham heart study). *Am Heart J* 2014;167:123–6.
54. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012–6.
55. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71.
56. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, Warnock DG, Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2011;4:26–32.
57. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160–6.
58. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: A cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1993–8.

59. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy M V, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA* 2008;300:2489–96.
60. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Anasako Y, Nishigaki Y, Yachi Y, Iida KT, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:427–36.
61. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey J-Y, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e101–98.
62. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
63. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *Eur Heart J* 2015;36:3250–7.
64. Hu C-Y, Wang C-Y, Li J-Y, Ma J, Li Z-Q. Relationship between atrial fibrillation and heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4593–600.
65. Yalcin M, Isilak Z, Uz O, Kucuk U. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk in atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2143.
66. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709–15.
67. Li D, Fareh S, Leung T, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs. *Circulation* 1999;100:87–95.
68. Yu W-C, Chenn S-A, Chiang C-E, Tai C-T. Effect of high intensity drive train stimulation on dispersion of atrial refractoriness: role of autonomic nervous system. *Am Coll Cardiol* 1997;29:1000–6.
69. Crijns HJGM, van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Management of atrial fibrillation in the setting of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:45–9.

70. Sbaity S, Birger-Botkin S, Nerheim P, Olshansky B. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247–52.
71. Cha Y-M, Redfield MM, Shen W-K, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004;109:2839–43.
72. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833–42.
73. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:123–7.
74. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:676–83.
75. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial. *Am Heart J* 2013;166:442–8.
76. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2014;160:760.
77. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
78. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
79. Thihalolipavan S. Atrial fibrillation and heart failure: Update 2015. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:126–35.
80. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition. A meta-

- analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–307.
81. Burashnikov A, Antzelevitch C. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation. *Pharmacol Ther* 2011;132:300–13.
 82. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. *10 Regeln der DGE*. 2017;10.
 83. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971;1:1143–5.
 84. Westphal C, Konkell A, Schunck W-H. CYP-eicosanoids--a new link between omega-3 fatty acids and cardiac disease? *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011;96:99–108.
 85. Arnold C, Konkell A, Fischer R, Schunck W-H. Cytochrome P450-dependent metabolism of omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Rep* 2010;62:536–47.
 86. Ander BP, Dupasquier CM, Prociuk MA, Pierce GN. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol* 2003;8:164–72.
 87. Christou GA, Christou KA, Korantzopoulos P, Rizos EC, Nikas DN, Goudevenos JA. The current role of omega-3 fatty acids in the management of atrial fibrillation. *Int J Mol Sci* 2015;16:22870–87.
 88. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, Lefkowitz D, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368–73.
 89. Virtanen J, Mursu J, Voutilainen S, Tuomainen T. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009;120:2315–21.
 90. Wu JHY, Lemaitre RN, King IB, Song X, Sacks FM, Rimm EB, Heckbert SR, Siscovick DS, Mozaffarian D. Association of plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2012;125:1084–93.
 91. Gronroos NN, Chamberlain AM, Folsom AR, Soliman EZ, Agarwal SK, Nettleton JA, Alonso A. Fish, fish-derived n-3 fatty acids, and risk of incident atrial fibrillation in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One* 2012;7:e36686.
 92. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, De Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M. N-3 fatty acids for the prevention of atrial

fibrillation after coronary artery bypass surgery: A randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723–8.

93. Macchia A, Monte S, Pellegrini F, Romero M, Ferrante D, Doval H, D'Ettoire A, Maggioni A Pietro, Tognoni G, D'Ettoire A, Maggioni A Pietro, Tognoni G. Omega-3 fatty acid supplementation reduces one-year risk of atrial fibrillation in patients hospitalized with myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:627–34.
94. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, Asenjo R, Zamorano J, Villalabeitia E, Baeza C, Aguayo R, Castillo R, Carrasco R, Gormaz JG. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1457–65.
95. Aleksova A, Masson S, Maggioni AP, Lucci D, Fabbri G, Beretta L, Mos L, Paino AM, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Tavazzi L, Sinagra G, Latini R. N-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1289–95.
96. Lomivorotov V V., Efremov SM, Pokushalov EA, Romanov AB, Ponomarev DN, Cherniavsky AM, Shilova AN, Karaskov AM, Lomivorotov VN. Randomized trial of fish oil infusion to prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: Data from an implantable continuous cardiac monitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1278–84.
97. Wilbring M, Ploetze K, Bormann S, Waldow T, Matschke K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:569–74.
98. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G. Fish oil and postoperative atrial fibrillation. *JAMA* 2012;308:2001–11.
99. Heidt MC, Vician M, Stracke SKH, Stadlbauer T, Grebe MT, Boening A, Vogt PR, Erdogan A. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:276–80.
100. Mariscalco G, Sarzi Braga S, Banach M, Borsani P, Bruno VD, Napoleone M,

- Vitale C, Piffaretti G, Pedretti RFE, Sala A. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery. *Angiology* 2010;61:643–50.
101. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3:46–53.
 102. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir G V., Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;12:356–63.
 103. Sorice M, Tritto FP, Sordelli C, Gregorio R, Piazza L. N-3 polyunsaturated fatty acids reduces post-operative atrial fibrillation incidence in patients undergoing “on-pump” coronary artery bypass graft surgery. *Monaldi Arch Chest Dis* 2015;76:93–8.
 104. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, Stuklis R, Edwards JRM, Gibson RA, Cleland LG, Sullivan TR, James MJ, Young GD. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2011;108:851–6.
 105. Skuladottir G V., Heidarsdottir R, Arnar DO, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Plasma n-3 and n-6 fatty acids and the incidence of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Clin Invest* 2011;41:995–1003.
 106. Sandesara CM, Chung MK, Van Wagoner DR, Barringer TA, Allen K, Ismail HM, Zimmerman B, Olshansky B. A randomized, placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for inhibition of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery: The FISH Trial. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e547.
 107. Patel D, Shaheen M, Venkatraman P, Armaganijan L, Sanchez JE, Horton RP, Di Biase L, Mohanty P, Canby R, Bailey SM, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Zagrodzky JD, Kozeluhova M, Natale A. Omega-3 polyunsaturated Fatty Acid supplementation reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein antrum isolation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009;9:292–8.
 108. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli G V, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*

2010;304:2363–72.

109. Bianconi L, Calò L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174–81.
110. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, Gheorghide M, Dei Cas L. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation* 2011;124:1100–6.
111. Ozaydın M, Erdoğan D, Tayyar S, Uysal BA, Doğan A, Içli A, Ozkan E, Varol E, Türker Y, Arslan A. N-3 polyunsaturated fatty acids administration does not reduce the recurrence rates of atrial fibrillation and inflammation after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:305–9.
112. Kumar S, Sutherland F, Morton JB, Lee G, Morgan J, Wong J, Eccleston DE, Voukelatos J, Garg ML, Sparks PB. Long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces the recurrence of persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart Rhythm* 2012;9:483–91.
113. Nigam A, Talajic M, Roy D, Nattel S, Lambert J, Nozza A, Jones P, Ramprasath VR, O'Hara G, Kopecky S, Brophy JM, Tardif J-CC, AFFORD Investigators, O'Hara G, Kopecky S, Brophy JM, Tardif J-CC, O'Hara G, Kopecky S, Brophy JM, Tardif J-CC, AFFORD Investigators. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1441–8.
114. Darghosian L, Free M, Li J, Gebretsadik T, Bian A, Shintani A, McBride BF, Solus J, Milne G, Crossley GH, Thompson D, Vidaillet H, Okafor H, Darbar D, Murray KT, Stein CM. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress and recurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:196–201.
115. Watanabe E, Sobue Y, Sano K, Okuda K, Yamamoto M, Ozaki Y. Eicosapentaenoic acid for the prevention of recurrent atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16:373–8.
116. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D,

- Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:463–8.
117. Calò L, Martino A, Tota C. The anti-arrhythmic effects of n-3 PUFAs. *Int J Cardiol* 2013;170:S21-7.
 118. Köhler A, Bittner D, Löw A, von Schacky C. Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *Br J Nutr* 2010;104:729–36.
 119. von Schacky C. Omega-3 fatty acids: Anti-arrhythmic, pro-arrhythmic or both? *Front Physiol* 2012;3:1–11.
 120. Den Ruijter HM, Verkerk AO, Coronel R. Incorporated fish oil fatty acids prevent action potential shortening induced by circulating fish oil fatty acids. *Front Physiol* 2010;1:149.
 121. Schunck WH, Konkel A, Fischer R, Weylandt KH. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol Ther* 2018;183:177–204.
 122. Harris WS, von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med (Baltim)* 2004;39:212–20.
 123. De Caterina R. n–3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011;364:2439–50.
 124. Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, Park J-K, Gapelyuk A, Schwarz I, Zacharzowsky UB, Plehm R, Safak E, Heuser A, Schirdewan A, Luft FC, Schunck W-H, Muller DN. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension. *Hypertension* 2008;51:540–6.
 125. Arnold C, Markovic M, Blossey K, Wallukat G, Fischer R, Dechend R, Konkel A, von Schacky C, Luft FC, Muller DN, Rothe M, Schunck W-H. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of ω -3 fatty acids. *J Biol Chem* 2010;285:32720–33.
 126. Westphal C, Spallek B, Konkel A, Marko L, Qadri F, DeGraff LM, Schubert C, Bradbury JA, Regitz-Zagrosek V, Falck JR, Zeldin DC, Müller DN, Schunck W-H, Fischer R. CYP2J2 overexpression protects against arrhythmia susceptibility in cardiac hypertrophy. *PLoS One* 2013;8:e73490.
 127. Schuchardt JP, Schmidt S, Kressel G, Willenberg I, Hammock BD, Hahn A, Schebb NH. Modulation of blood oxylipin levels by long-chain omega-3 fatty

- acid supplementation in hyper- and normolipidemic men. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids* 2014;90:27–37.
128. Capdevila JH, Falck JR. Biochemical and molecular characteristics of the cytochrome P450 arachidonic acid monooxygenase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000;62:271–92.
129. Fer M, Dréano Y, Lucas D, Corcos L, Salaün J-P, Berthou F, Amet Y. Metabolism of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids by recombinant human cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 2008;471:116–25.
130. Fischer R, Konkel A, Mehling H, Blossey K, Gapelyuk A, Wessel N, von Schacky C, Dechend R, Muller DN, Rothe M, Luft FC, Weylandt K, Schunck W-H. Dietary omega-3 fatty acids modulate the eicosanoid profile in man primarily via the CYP-epoxygenase pathway. *J Lipid Res* 2014;55:1150–64.
131. Schuchardt JP, Schmidt S, Kressel G, Dong H, Willenberg I, Hammock BD, Hahn A, Schebb NH. Comparison of free serum oxylipin concentrations in hyper- vs. normolipidemic men. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2013;89:19–29.
132. Akintoye E, Wu JHY, Hou T, Song X, Yang J, Hammock B, Mozaffarian D. Effect of fish oil on monoepoxides derived from fatty acids during cardiac surgery. *J Lipid Res* 2016;57:492–8.
133. Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, Harms AC, Vreeken RJ, Hankemeier T, Tomaselli GF, Cheng A. Serum-based oxylipins are associated with outcomes in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *PLoS One* 2016;11:e0157035.
134. Shearer GC, Harris WS, Pedersen TL, Newman JW. Detection of omega-3 oxylipins in human plasma and response to treatment with omega-3 acid ethyl esters. *J Lipid Res* 2010;51:2074–81.
135. Gomolka B, Siegert E, Blossey K, Schunck W-H, Rothe M, Weylandt KH. Analysis of omega-3 and omega-6 fatty acid-derived lipid metabolite formation in human and mouse blood samples. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011;94:81–7.
136. Psychogios N, Hau DD, Peng J, Guo AC, Mandal R, Bouatra S, Sinelnikov I, Krishnamurthy R, Eisner R, Gautam B, Young N, Xia J, Knox C, Dong E, Huang P, Hollander Z, Pedersen TL, Smith SR, Bamforth F, Greiner R, McManus B, Newman JW, Goodfriend T, Wishart DS. The Human Serum

- Metabolome. 2011;6:e16957.
137. Keenan AH, Pedersen TL, Fillaus K, Larson MK, Shearer GC, Newman JW. Basal omega-3 fatty acid status affects fatty acid and oxylipin responses to high-dose n3-HUFA in healthy volunteers. *J Lipid Res* 2012;53:1662–9.
 138. Strassburg K, Huijbrechts AML, Kortekaas KA, Lindeman JH, Pedersen TL, Dane A, Berger R, Brenkman A, Hankemeier T, van Duynhoven J, Kalkhoven E, Newman JW, Vreeken RJ. Quantitative profiling of oxylipins through comprehensive LC-MS/MS analysis: application in cardiac surgery. *Anal Bioanal Chem* 2012;404:1413–26.
 139. Zivkovic AM, Yang J, Georgi K, Hegedus C, Nording ML, O'Sullivan A, German JB, Hogg RJ, Weiss RH, Bay C, Hammock BD. Serum oxylipin profiles in IgA nephropathy patients reflect kidney functional alterations. *Metabolomics* 2012;8:1102–13.
 140. Markworth JF, Vella L, Lingard BS, Tull DL, Rupasinghe TW, Sinclair AJ, Maddipati KR, Cameron-Smith D. Human inflammatory and resolving lipid mediator responses to resistance exercise and ibuprofen treatment. *AJP Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R1281–96.
 141. Lundström SL, Yang J, Brannan JD, Haeggström JZ, Hammock BD, Nair P, O'Byrne P, Dahlén SE, Wheelock CE. Lipid mediator serum profiles in asthmatics significantly shift following dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1378–89.
 142. Schmidt S, Stahl F, Mutz K-O, Scheper T, Hahn A, Schuchardt JP. Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:45.
 143. Mavrommatis Y, Ross K, Rucklidge G, Reid M, Duncan G, Gordon M-J, Thies F, Sneddon A, de Roos B. Intervention with fish oil, but not with docosahexaenoic acid, results in lower levels of hepatic soluble epoxide hydrolase with time in apoE knockout mice. *Br J Nutr* 2010;103:16.
 144. Morisseau C, Inceoglu B, Schmelzer K, Tsai H-J, Jinks SL, Hegedus CM, Hammock BD. Naturally occurring monoepoxides of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are bioactive antihyperalgesic lipids. *J Lipid Res* 2010;51:3481–90.
 145. Zhang W, Liao J, Li H, Dong H, Bai H, Yang A, Hammock BD, Yang G-Y.

- Reduction of inflammatory bowel disease-induced tumor development in IL-10 knockout mice with soluble epoxide hydrolase gene deficiency. *Mol Carcinog* 2013;52:726–38.
146. Spector AA, Kim HY. Cytochrome P450epoxygenase pathway of polyunsaturated fatty acid metabolism. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2015;1851:356–65.
 147. Zhang Y, El-Sikhry H, Chaudhary KR, Batchu SN, Shayeganpour A, Jukar TO, Bradbury JA, Graves JP, DeGraff LM, Myers P, Rouse DC, Foley J, Nyska A, Zeldin DC, Seubert JM. Overexpression of CYP2J2 provides protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2009;297:H37-46.
 148. Seubert J, Yang B, Bradbury JA, Graves J, Degraff LM, Gabel S, Gooch R, Foley J, Newman J, Mao L, Rockman HA, Hammock BD, Murphy E, Zeldin DC. Enhanced postischemic functional recovery in CYP2J2 transgenic hearts involves mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and p42/p44 MAPK pathway. *Circ Res* 2004;95:506–14.
 149. Gross GJ, Nithipatikom K. Soluble epoxide hydrolase: a new target for cardioprotection. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:253–8.
 150. Xu D, Li N, He Y, Timofeyev V, Lu L, Tsai H-J, Kim I-H, Tuteja D, Mateo RKP, Singapuri A, Davis BB, Low R, Hammock BD, Chiamvimonvat N. Prevention and reversal of cardiac hypertrophy by soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:18733–8.
 151. Ai D, Pang W, Li N, Xu M, Jones PD, Yang J, Zhang Y, Chiamvimonvat N, Shyy JY-J, Hammock BD, Zhu Y. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:564–9.
 152. Sirish P, Li N, Timofeyev V, Zhang X-D, Wang L, Yang J, Lee KSS, Bettaieb A, Ma SM, Lee JH, Su D, Lau VC, Myers RE, Lieu DK, López JE, Young JN, Yamoah EN, Haj F, Ripplinger CM, Hammock BD, Chiamvimonvat N. Molecular Mechanisms and New Treatment Paradigm for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003721.
 153. Monti J, Fischer J, Paskas S, Heinig M, Schulz H, Gösele C, Heuser A, Fischer R, Schmidt C, Schirdewan A, Gross V, Hummel O, Maatz H, Patone G, Saar K, Vingron M, Weldon SM, Lindpaintner K, Hammock BD, Rohde K,

- Dietz R, Cook SA, Schunck W-H, Luft FC, Hubner N. Soluble epoxide hydrolase is a susceptibility factor for heart failure in a rat model of human disease. *Nat Genet* 2008;40:529–37.
154. Falck JR, Wallukat G, Puli N, Goli M, Arnold C, Konkel A, Rothe M, Fischer R, Müller DN, Schunck W-H. 17(R),18(S)-epoxyeicosatetraenoic acid, a potent eicosapentaenoic acid (EPA) derived regulator of cardiomyocyte contraction: structure-activity relationships and stable analogues. *J Med Chem* 2011;54:4109–18.
 155. Fischer R, Konkel A, Wesser T, Westphal P, Schunck W, Westphal C, Falck J. Metabolically robust analogs of CYP-eicosanoids for the treatment of cardiac disease. 2017;
 156. Goss F, Middeke M, Mengden T, Smetak N. *Praktische Telemedizin in Kardiologie und Hypertensiologie*. 2009.
 157. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997–2004.
 158. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695–703.
 159. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure - A report from the CHART-2 Study. *Circ J* 2016;80:157–67.
 160. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, Parissis J, Laroche C, Piepoli F, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the

- ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–85.
161. Piccinni C, Antonazzo IC, Simonetti M, Mennuni MG, Parretti D, Cricelli C, Colombo D, Nica M, Cricelli I, Lapi F. The burden of chronic heart failure in primary care in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:171–8.
 162. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasana RS, Jeppesen JL, Smith JG, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Andersson C. Age-specific trends in incidence, mortality and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation* 2017;135:1214–23.
 163. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
 164. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Nielsen JC, Sørensen HT. 30-year nationwide trends in incidence of atrial fibrillation in Denmark and associated 5-year risk of heart failure, stroke and death. *Int J Cardiol* 2016;225:30–6.
 165. Hoppe UC, Casares J, Eiskjær H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18–25.
 166. Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer T V., Ziegler PD. Clinical Classifications of Atrial Fibrillation Poorly Reflect Its Temporal Persistence. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840–8.
 167. von Schacky C. Omega-3 Index and cardiovascular disease prevention: principle and rationale. *Lipid Technol* 2010;22:151–4.
 168. von Schacky C. The Omega-3 Index as a risk factor for cardiovascular diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011;96:94–8.
 169. Pottala JV, Garg S, Cohen BE, Whooley MA, Harris WS. Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:406–12.
 170. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, Ma J. Blood levels of long-chain n–3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113–8.
 171. Ye D, Zhang D, Oltman C, Dellsperger K, Lee H-C, VanRollins M. Cytochrome p-450 epoxygenase metabolites of docosahexaenoate potently dilate coronary arterioles by activating large-conductance calcium-activated

- potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:768–76.
172. Garg ML, Leitch J, Blake RJ, Garg R. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid incorporation into human atrium following fish oil supplementation. *Lipids* 2006;41:1127–32.
 173. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young GD, Cleland LG. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1222–8.
 174. Vittorio TJ, Zolty R, Garg PK, Sarswat N, Tseng CH, Jorde UP, Colombo PC. Interdependence of cardiac and endothelial function in patients with symptomatic chronic heart failure of nonischemic etiology. *Echocardiography* 2009;26:916–21.
 175. Liu Y, Zhu Y, Rannou F, Lee T-S, Formentin K, Zeng L, Yuan X, Wang N, Chien S, Forman BM, Shyy JY-J. Laminar flow activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular endothelial cells. *Circulation* 2004;110:1128–33.
 176. Conway DE, Sakurai Y, Weiss D, Vega JD, Taylor WR, Jo H, Eskin SG, Marcus CB, McIntire L. Expression of CYP1A1 and CYP1B1 in human endothelial cells: regulation by fluid shear stress. *Cardiovasc Res* 2009;81:669–77.
 177. Liu Y, Zhang Y, Schmelzer K, Lee T, Fang X, Zhu Y, Spector AA, Gill S, Morisseau C, Hammock BD, Shyy JY. The antiinflammatory effect of laminar flow: The role of PPAR γ , epoxyeicosatrienoic acids and soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:16747–52.
 178. Huang A, Sun D, Jacobson A, Carroll MA, Falck JR, Kaley G. Epoxyeicosatrienoic acids are released to mediate shear stress-dependent hyperpolarization of arteriolar smooth muscle. *Circ Res* 2005;96:376–83.
 179. Jen N, Yu F, Lee J, Wasmund S, Dai X, Chen C, Chawareeyawong P, Yang Y, Li R, Hamdan MH, Hsiai TK. Atrial fibrillation pacing decreases intravascular shear stress in a New Zealand white rabbit model: implications in endothelial function. *Biomech Model Mechanobiol* 2013;12:735–45.
 180. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart* 2009;95:102–6.
 181. Drexler H. Hypertension, heart failure, and endothelial function. *Am J Cardiol*

1998;82:20S–22S.

182. Guazzi M, Belletti S, Lenatti L, Bianco E, Guazzi MD. Effects of cardioversion of atrial fibrillation on endothelial function in hypertension or diabetes. *Eur J Clin Invest* 2007;37:26–34.
183. Rapoport SI. Arachidonic acid and the brain. *J Nutr* 2008;138:2515–20.
184. Synopsis der Arzneimittel-Interaktionen durch CYTOCHROME P450 (CYP). (Accessed June 17, 2018, at http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html).
185. OMEICOS Therapeutics GmbH. Designing stable analogs of omega-3 fatty acid metabolites. (Accessed June 13, 2018, at <http://www.omeicos.com/>).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufnahme und Metabolismus der n-6 und n-3 PUFAs.	16
Abbildung 2: Metabolisierung der n-3 und n-6 LC-PUFAs in Eicosanoide	19
Abbildung 3: Studiendesign der MONARCH-Studie.....	25
Abbildung 4: Studienverlauf.	29
Abbildung 5: Ergebnisse der Verlaufskontrolle und Übersicht über die Einteilung der Analysevarianten A und B des Patientenkollektivs mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.....	39
Abbildung 6: Fettsäurezusammensetzung von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF	41
Abbildung 7: Verteilung des Omega-3 Index bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF	41
Abbildung 8: Abhängigkeit des Omega-3 Index vom Fisch(öl)konsum bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.....	42
Abbildung 9: Epoxyeicosanoidstatus von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.	43
Abbildung 10: CYP-Epoxygenaseaktivität von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.	46
Abbildung 11: Hydroxyeicosanoidstatus von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF.	47
Abbildung 12: Diolstatus von Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF...	49
Abbildung 13: Plasmakonzentrationen von 17,18-EEQ (A), 10,11-EDP (B), 7,8- EDP (C) und 13,14-EDP (D) bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF und VHF-Progression.....	51
Abbildung 14: Darstellung der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran (A) sowie der Plasmakonzentrationen der Epoxy- (B-D) und Hydroxyeicosanoide (E-G) von Patienten mit normaler LV-EF in Abhängigkeit von der VHF-Diagnose.....	54
Abbildung 15: Darstellung der Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran (A) sowie der Plasmakonzentrationen der Epoxy- (B-D) sowie Hydroxyeicosanoide (E-G) von Patienten vor und nach Elektrokardioversion.....	57

Abbildung 16: Potentielle Ursachen für die verringerten Eicosanoid- Plasmakonzentrationen.	68
Abbildung 17: Vereinfachtes Modell der hämodynamischen Auswirkungen von VHF und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion auf die Endothelzelle.	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der gemessenen Eicosanoide.....	32
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika der Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF	37
Tabelle 3: Baseline-Medikation der Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF	38
Tabelle 4: Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der jeweiligen Epoxyeicosanoide für das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden im Verlauf.	44
Tabelle 5: Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (KI) der jeweiligen Hydroxyeicosanoide für das Auftreten von Vorhofflimmerepisoden im Verlauf.	48
Tabelle 6: Aktivität der löslichen Epoxidhydrolase bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-EF	50
Tabelle 7: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs mit normaler LV-EF .	53
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs vor und nach eCV	56
Tabelle 9: Übersicht über die pharmakologischen Interaktionen mit Cytochrom P450-Enzymen.....	72

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luisa Albert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Epoxyeicosanoiden auf die Entstehung von Vorhofflimmern bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens: Die MONARCH-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, den 18.06.2018

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

1. Albert L, Lacour P, Blum M, Konkel A, Dang PL, Morris DA, Huemer M, Wutzler A, Boldt LH, Attanasio P, Parwani AS, Pieske P, Haverkamp W, Schunck WH, Blaschke F. Impact of n-3 PUFA lipid mediators on atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the MONARCH study. Posterbeitrag 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Mannheim. 2016.

Danksagung

Besonders möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern und Geschwistern sowie meinem Freund für die unermüdliche Stärkung und Motivierung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation danken.

Außerdem gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Dr. Blaschke und meinen Betreuern Herrn Dr. Lacour und Herrn Dr. Schunck für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung.

Allen Mitarbeitern der AG Schunck am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch bin ich sehr dankbar für die gute Unterstützung und die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Schließlich möchte ich mich bei der Deutschen Herzstiftung e.V. bedanken, die mich durch das Kaltenbach-Doktorandenstipendium finanziell unterstützt hat.