

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

DISSERTATION

Der Einfluss von Epoxyeicosatriensäuren auf die Entwicklung  
von Vorhofflimmern und den Langzeiterfolg einer  
Ablationsbehandlung

Epoxyeicosatrienoic acids and their influence on atrial fibrillation  
and the long term success of cardiac ablation procedures

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Martin Wülfing

Datum der Promotion: 23.3.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>ABSTRAKT.....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>10</b>
4.1	PRÄVALENZ UND INZIDENZ,.....	10
4.2	KOMORBIDITÄT UND MORTALITÄT.....	12
4.3	PATHOPHYSIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS.....	15
4.4	DIAGNOSTIK UND EINTEILUNG.....	18
4.5	BEHANDLUNG DES VORHOFFLIMMERNS.....	21
4.5.1	<i>Behandlungsstrategien.....</i>	<i>21</i>
4.5.2	<i>Behandlung zur Prävention von Schlaganfällen.....</i>	<i>23</i>
4.5.3	<i>Strategien der Frequenzkontrolle.....</i>	<i>25</i>
4.5.4	<i>Medikamentöse Rhythmuskontrolle.....</i>	<i>25</i>
4.5.5	<i>Ablationsbehandlung.....</i>	<i>26</i>
4.6	BEDEUTUNG DER EPOXYEICOSATRIEN-SÄUREN, DIHYDROXYOCTADEN-SÄUREN UND EPOXYOXTADEN-SÄUREN.....	32
4.7	FRAGESTELLUNG.....	38
<b>5</b>	<b>METHODIK.....</b>	<b>39</b>
5.1	ABLAUF DER STUDIE.....	39
5.2	KATHETERABLATION.....	41
5.3	LABORANALYSE.....	44
5.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	47
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>48</b>
6.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	48
6.2	BASILINE EETS IN PATIENTEN UND KONTROLLEN.....	50

6.3	DER EINFLUSS DES ANPRESSDRUCKS AUF DIE MYOKARDIALE SCHÄDIGUNG .....	51
6.4	EINFLUSS VON PROZEDURALEN KENNZAHLEN UND INFLAMMATION AUF DEN REZIDIV-STATUS .....	51
6.5	EETs UND REZIDIV .....	53
6.6	EINFLUSS DER ABLATION AUF MYOKARDIALE MARKER UND EETs .....	56
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>58</b>
7.1	STELLENWERT UND STÄRKEN DER ARBEIT .....	58
7.2	EETs IN DER ENTSTEHUNG VON VORHOFFLIMMERN.....	59
7.3	INFLAMMATION UND MYOKARDIALE SCHÄDIGUNG BEI REZIDIV NACH ABLATION .....	62
7.4	EETs UND REZIDIV NACH ABLATIONSBEHANDLUNG.....	63
7.5	LIMITATIONEN DER STUDIE .....	65
7.6	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND OFFENE FRAGEN.....	67
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>98</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>101</b>
<b>12</b>	<b>BESCHEINIGUNG DER AKKREDITIERTEN STATISTIKERIN .....</b>	<b>102</b>

# 1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung typischer Ablationsmuster in der Behandlung von Vorhofflimmern (Calkins et al., 2012)

Abbildung 2: Die Synthese der 4 EET Regio-Isomere (Spector & Norris, 2007)

Abbildung 3: Übersicht über die biologischen Eigenschaften der EETs in Bezug auf das kardiovaskuläre System und ihre wichtigsten Signalwege (Wang et al., 2021)

Abbildung 4: Flussdiagramm zum Studiendesign

Abbildung 5: Visualisierung einer Ablationsbehandlung mittels Kryoballonkatheter und mittels eines Radiofrequenzkatheters. (Kuck et al., 2016)

Abbildung 6: Übersicht über den Ablauf einer Ablationsbehandlung.

Abbildung 7: Schematische Darstellung eines HPLC Massenspektrometers.

Abbildung 8: Venöse Serumspiegel der Marker für Inflammation zur Baseline und am Tag 1 postprozedural, sowie der Marker für Myokardschäden 1 Tag postprozedural bei AF-Patienten nach Rezidiv/Non Rezidiv Status im 24 Monats Follow-up

Tabelle 1: Diagnostische Einteilung des Vorhofflimmer-Typ

Tabelle 2: Risikofaktoren des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC Score

Tabelle 3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Tabelle 4: Charakteristika der klinischen Stichprobe

Tabelle 5: Serumspiegel der EETs, EpOMEs und DiHOMEs in ng/ml bei AF-Patienten vor Intervention im Vergleich zu gesunden Kontrollen (AF n=29, Kontrollen n=20)

Tabelle 6: Charakteristika der klinischen Stichprobe und Kennzahlen der Intervention nach Rezidiv / Non-Rezidiv Status im 24 Monats Follow-up (n=21).

Tabelle 7: Venöser Serumspiegel der EETs, EpOMEs und DiHOMEs in ng/ml bei AF-Patienten nach Rezidiv/Non Rezidiv Status im 24 Monats Follow-up

Tabelle 8: Venöser Serumspiegel der EETs, EpOMEs, DiHOMEs in ng/ml prä- und postprozedural.

Tabelle 9: Venöser Serumspiegel der Marker für Inflammation und Marker für Myokardschäden präprozedural und Tag 1 postprozedural

## 2 Abkürzungsverzeichnis

AERP	Atrial effective refractory period (atriale effektive Refraktärzeit)
AF	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern)
AHRE	atrial high rate episodes (atriale Hochfrequenz Episoden)
BGA	Blutgasanalyse
CFAE	complex fractionated atrial electrogram
CK	Creatinkinase
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P 450
DALYs	Disability-adjusted Life years
DHET	Dihydroxyeicosatrien-Säuren
DiHOMEs	Dihydroxyoctaden-Säuren
EETs	Epoxyeicosatrien-Säuren
EKG	Elektrokardiogramm
EpOMEs	Epoxyoctaden-Säuren
ESC	European Society of Cardiology
FTI	Force Time Integral (Kraft-Zeit-Integral)
LSI	Lesion Index (Läsions Index)

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenz Intervall
LOX	Lipoxygenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NOAK	Neue Orale Antikoagulantien
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVI	Pulmonalvenenisolation
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte, kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
sEH	soluble epoxide hydrolase (lösliche Epoxid-Hydrolase)
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler)
SNP	single nucleotid polymorphismus
TIA	Transiente Ischämische Attacke

### 3 Abstrakt

Hintergrund: Die Ablationsbehandlung ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Vorhofflimmern(AF). Trotz guter Erfolge in der Rhythmuskontrolle sind Rezidive ein häufiges Problem. Bislang fehlen verlässliche Prädiktoren für den Erfolg einer Ablationsbehandlung. Epoxyeicosatriensäuren sind in Tierversuchen als gewebsschutzend und antiarrhythmisch charakterisiert worden, waren in einer ersten Untersuchung an AF-Patienten aber mit einer höheren Rezidiv-Rate assoziiert.

Methode: In einer explorativen Studie wurden prospektiv AF-Patienten mit geplanter Ablationsbehandlung und eine gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen.

Epoxyeicosatriensäuren(EET), sowie die verwandten Epoxyoctadensäuren(EpOME) und Dihydroxyoctadensäuren(DiHOME), CRP, IL-6, CK, CK-MB und Troponin T wurden vor und nach der Ablationsbehandlung analysiert. Der Rezidiv-Status wurde nach 24 Monaten erhoben.

Ergebnisse: 29 AF-Patienten und 20 Kontrollen wurden untersucht. Venöse Spiegel von 5,6-, 8,9- und 11,12- EET, sowie 9,10,- und 12,13- EpOME und 9,10- und 12,13- DiHOME waren bei Vorliegen von Vorhofflimmern niedriger als in der Kontrollgruppe. Zudem ergab sich eine Assoziation eines Langzeit-Rezidivs mit geringeren 5,6 EET Spiegeln. Patienten mit Rezidiv zeigten auch geringere CRP und CKMB Werte nach der Ablation.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie gibt Hinweise sowohl auf einen protektiven Effekt von EETs für die Entstehung von Vorhofflimmern, als auch für das Rezidiv-Risiko nach einer Ablationsbehandlung.



## Abstract

**Background:** Catheter ablation is a standard treatment for atrial fibrillation (AF). Regardless of good success in rhythm control, AF recurrence remains common. Predicting AF recurrence and understanding its underlying mechanisms is one of the main challenges in AF treatment.

Epoxyeicosatrienoic acids (EETs) exhibit anti-apoptotic, anti-fibrotic, anti-inflammatory and anti-arrhythmic properties in animal studies. However one study linked EETs to increased AF-recurrence in patients undergoing catheter ablation.

**Methods:** Patients undergoing catheter ablation of AF and control subjects were prospectively enrolled. EETs, EpOMEs, DiHOMEs, CRP, CK, CKMB, Troponin T and CRP levels were analysed prior and post procedure.

**Results:** A total of 29 patients and 20 control subjects were studied. AF patients showed lower levels of 11,12 EET, 8,9-EET, 5,6-EET, as well as 12,13-EpOME, 9,10-EpOME, 9,10- and 12,13- DiHOME. Accordingly patients with recurrence 24 month after AF ablation had lower baseline levels of 5,6-EET. Patients with recurrence also showed a weakened increase of CRP and CKMB post procedure.

**Conclusion:** EETs might play a beneficial role in preventing the development of AF and in counteracting AF recurrence after catheter ablation.

## 4 Einleitung

Diese Arbeit widmet sich dem Einfluss von Epoxyeicosatriensäuren (EETs), sowie der Dihydroxyoctadensäuren (DiHOMEs) und Epoxyoctadensäuren (EpOMEs) auf das Entstehen von Vorhofflimmern und den Erfolg einer Ablationsbehandlung. Um die Relevanz des Themas zu verdeutlichen, soll zunächst die klinische Bedeutung von Vorhofflimmern dargestellt und der Stellenwert der Ablationsbehandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen herausgearbeitet werden. Zudem wird der aktuelle Wissensstand zur Pathophysiologie des Vorhofflimmerns und die bisher vorliegenden Arbeiten zur Bedeutung der EETs, DiHOMEs und EpOMEs berichtet.

### 4.1 Prävalenz und Inzidenz,

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Erwachsenenalters(Hindricks et al., 2021).

Die weltweite Prävalenz von Vorhofflimmern wird unter Verwendung von Daten der Global Health Data Exchange Plattform des Institute for Health Metrics and Evaluation der University of Washington für 2017 auf 37,574 Millionen Fälle (entsprechend 0,51 %) geschätzt(Lippi et al., 2020). Für die weltweite Inzidenz werden 403 neue Fälle pro eine Millionen Einwohner angenommen. Männer sind etwas häufiger von Vorhofflimmern betroffen als Frauen. Die Ratio der Prävalenz für Männer zu Frauen beträgt ca. 1,1.

Die gesundheitliche Belastung durch Vorhofflimmern für die Gesellschaft lässt sich in der Kennzahl der Disability-Adjusted Life Years (DALYs) ausdrücken. Ein DALY entspricht dem Verlust eines gesunden Lebensjahres. Für 2017 wird die weltweite Belastung auf 5,976 Millionen DALYs geschätzt, mit einer Steigerung um 77% seit 1997 (3,371 Millionen DALYs) (Lippi et al., 2020).

Die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter kontinuierlich zu. Die Altersgruppe der 75-79 Jährigen hat dabei eine 2fach höhere Prävalenz, als die Altersgruppe der 65-69 Jährigen und eine 5fach erhöhte Prävalenz gegenüber den 55-60 Jährigen(Chugh et al., 2014). Die Inzidenz des Vorhofflimmerns ist in den älteren Bevölkerungsgruppen

ebenfalls höher (Chugh et al., 2014; Lippi et al., 2020; Wilke et al., 2013). Einige Arbeitsgruppen beschreiben eine kontinuierliche Steigerung der Inzidenzraten mit dem Lebensalter (Alonso et al., 2009; Miyasaka et al., 2006; Murphy et al., 2007; Piccini et al., 2012), während andere eine Stagnation oder einen leichten Rückgang im Verlauf beschreiben, die ab dem 70. LJ (Lippi et al., 2020), zumeist aber jenseits des 80. Oder 90. Lebensjahrs gezeigt wurde (Heeringa et al., 2006; Rietbrock et al., 2008; Wilke et al., 2013).

Es bestehen deutliche geographische Unterschiede. Für 2010 wurden in der Global Burden of Disease Studie globale Inzidenzraten von 77,5 für Männer und 59/100.000 für Frauen beschrieben (Chugh et al., 2014). Die höchste Inzidenz bestand dabei in Nord-Amerika (264,5 für Männer und 196,3/100.000 für Frauen), während in der asiatischen Pazifik Region mit 33,8 und 19,8/100.000 die geringste Inzidenz beschrieben wird. Dieser Befund ist zum einen auf die zunehmende Inzidenz mit steigendem Lebensalter und die höhere Lebenserwartung in den Industrieländern zurückzuführen.

Es fanden sich aber auch bei Kontrolle für das Lebensalter eine höhere Inzidenz und Prävalenz für Vorhofflimmern in den Industrieländern und es wird eine genetische Prädisposition weißer Europäer als eine mögliche Ursache angenommen (Chugh et al., 2014).

In Deutschland ergab sich in einer jüngeren populationsbasierten Untersuchung von 35-74 Jährigen zufälligen Probanden aus der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von 3% (Schnabel et al., 2015).

In einer Untersuchung der Krankenkassendaten von über 8 Millionen Versicherten der Jahre 2007 und 2008 ergab sich eine Prävalenz von 2,1 % (Wilke et al., 2013). Unter Berücksichtigung der soziodemographischen Daten der untersuchten Versicherten wurde eine Gesamtprävalenz für Deutschland von 1,79 Millionen Betroffenen geschätzt.

Die weltweite Inzidenz und Prävalenz zeigten sich 2017 gegenüber 2007 um jeweils 17% und gegenüber 1997 um 31 respektive 33 % erhöht (Lippi et al., 2020). Primär ist als Ursache die gesellschaftliche Alterung anzunehmen. Wenn sich der Trend der Jahre

1997-2017 fortsetzen sollte, ist mit einer Steigerung der Inzidenz um 63% und der Prävalenz um 66% auf 62.510 Millionen Fälle in den folgenden 30 Jahren zu rechnen.

Für die europäische Union wird eine Verdopplung der Prävalenz des Vorhofflimmerns von 8,8 Millionen Erkrankten 2010 auf 17,9 Millionen (95%KI 13,6-23,7Millionen) bis 2060 angenommen (Krijthe et al., 2013). Es ist insbesondere mit einer Steigerung der Zahl der über 75 jährigen Betroffenen zu rechnen.

## 4.2 Komorbidität und Mortalität

Vorhofflimmern ist klinisch vor allem deshalb bedeutsam, weil es einen wesentlichen unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt. Bei mindestens einem Drittel aller ischämischen Schlaganfälle ist von Vorhofflimmern als Ursache auszugehen (Freedman et al., 2016).

In der Framingham Studie stellte sich das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 5-fache erhöht dar (Wolf et al., 1991). Bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für einen Schlaganfall, wie Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz erhöhte das zusätzliche Vorliegen von Vorhofflimmern das Schlaganfall Risiko weiterhin erheblich. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt das attributable Risiko von Vorhofflimmern für Schlaganfälle kontinuierlich zu und steigert sich von der Altersgruppe der 50-59 Jährigen zu den 80-89 Jährigen von 1.5 zu 23,5 %, während sich das attributable Risiko für andere Risikofaktoren für Schlaganfälle rückläufig zeigt.

Schlaganfälle, die auf Vorhofflimmern zurückzuführen sind, sind größer, sind häufiger letal und haben größere Funktionseinschränkungen zur Folge (Jørgensen et al., 1996; Kimura et al., 2005; Marini et al., 2005).

Die Framingham Studie ergab eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmer-Patienten auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufzuweisen, wie Hypertonus, Rauchen, Linksherzhypertrophie, Myokardinfarkte, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Transiente Ischämische Attacken (Wolf et al., 1991). Auch aufgrund der schweren Komorbiditäten bildet sich eine deutliche erhöhte Mortalität

der Vorhofflimmer-Patienten ab. Im 10 Jahres Follow-up der 55-74 Jährigen der Kohorte ergab sich eine Mortalität von 61,5% der betroffenen Männer, gegenüber 30,0% der nicht betroffenen Männer. Es verstarben 57,6 % der Vorhofflimmer-Patientinnen, gegenüber 20,9 % der nicht betroffenen Frauen. Aber auch unter Kontrolle für die Komorbiditäten war Vorhofflimmern in der gesamten Kohorte der untersuchten 55-94 Jährigen mit einer Odds Ratio (OR) von 1,5 (95% KI, 1.2 bis 1.8) bei Männern und 1.9 (95% KI, 1.5 to 2.2) bei Frauen mit dem Tod assoziiert (Benjamin et al., 1998). Auch eine Reihe weiterer Studien belegt die Annahme eines unabhängigen Effekts von Vorhofflimmern auf die Mortalität. (Flegel et al., 1987; Gajewski & Singer, 1981; Kitchin & Milne, 1977; Krahn et al., 1995; Lake et al., 1989)

Die Erhöhung der Mortalität und des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse fällt bei Frauen stärker aus als bei Männern. (Andersson et al., 2013; Benjamin et al., 1998; Krahn et al., 1995; Wolf et al., 1991)

In einer schwedischen Registerstudie mit über 270.000 stationären Patienten und über 540.000 gematchten Kontrollen ergaben sich für drei Alterskategorien ( $\leq 65$ , 65–74 und 75–85 Jahre) Mortalitätsraten von 25,0, 63,5 und 152,1 und 27,5, 80,0, und 185,4 je Tausend-Personen-Jahre für Frauen gegenüber Männern (Andersson et al., 2013). Für die Kontroll-Gruppe beschrieben die Autoren Mortalitätsraten von 7,0, 24,9 und 78,6 für Frauen und 9,8, 39,4 und 107,8/Tausend-Personen-Jahre für männliche Probanden. Die Mortalität der Frauen lag damit sowohl bei den Vorhofflimmer-Patientinnen, als auch bei den Kontrollen jeweils unter der Rate der Männer der gleichen Gruppe. Das Vorliegen von Vorhofflimmern hatte bei Frauen aber einen wesentlich höheren relativen Anstieg der Mortalität zur Folge als bei Männern. Adjustiert für komorbide Erkrankungen ergaben sich ein relatives allgemeines Mortalitätsrisiko für weibliche Betroffene gegenüber den weiblichen Kontrollen von 2,15, 1,72 und 1,44 für die drei Alterskategorien. Das relative Mortalitätsrisiko für erkrankte Männer lag bei 1,76, 1,36, und 1,24.

Krahn et al. (1995) fanden ein fünffach erhöhtes Risiko für stationäre Behandlung oder Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (überwiegend akute Herzinsuffizienz oder Schlaganfall) im Vergleich zu einem doppelt erhöhten Risiko bei Männern.

Für das klinische Management von Vorhofflimmern ist insbesondere die Frage der Auftretenswahrscheinlichkeit von Schlaganfällen von höchster Bedeutung: Hier ergeben mehrere Studien Belege für ein höheres Risiko betroffener Frauen gegenüber erkrankten Männern einen Schlaganfall zu erleiden (Hart et al., 1999; Poli et al., 2009; Wang et al., 2003).

Beispielsweise zeigte eine weitere schwedischen Registerstudie mit 100.802 Teilnehmern eine Schlaganfallrate pro Jahr von 6,2 zu 4,2 % für Frauen zu Männern und damit eine Hazard Ratio von 1,47 (95% KI 1,40 bis 1,54) (Friberg et al., 2012). Durchschnittlich erkranken Frauen später als Männer, sodass ein höheres Lebensalter und auch das Vorliegen von mehr Risikofaktoren zur höheren Schlaganfall-Rate beitragen kann. Die Autoren beschreiben aber einen unabhängigen Effekt des weiblichen Geschlechts nach multivariabler Kontrolle mit einer Hazard Ration von 1,18, 95% (KI 1,12 to 1,24).

In der ATRIA Studie (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation study), einer große Kohortenstudie, mit 13.599 Patienten, berichteten die Autoren ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle für Frauen mit einer Hazard Ratio von 1,5 (KI 1,2-1,8) (Fang et al., 2005). Andere Studien mit geringeren Probandenzahlen berichteten keine höhere Rate für Schlaganfälle für Frauen (Humphries et al., 2001; Investigators, 1994), beziehungsweise im Fall einer großen dänischen Kohortenstudie nur für die Subgruppe der über 75 Jährigen (Mikkelsen et al., 2012). Eine aktuelle Meta-Analyse ordnet weibliches Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor ein (insbesondere für Patienten fortgeschrittenen Alters) (Wagstaff et al., 2014). Der Zusammenhang ist aufgrund der vielen möglichen konfundierenden Variablen, insbesondere bei Kohortenstudien, jedoch weiterhin umstritten und die aktuellen europäischen Leitlinien bewerten weibliches Geschlecht nicht als unabhängigen Risikofaktor, gehen aber von

einer relevanten Modifikation des Schlaganfalls-Risikos bei Vorliegen anderer Risikofaktoren aus (Hindricks et al., 2021).

Als weitere weniger beachtete Komorbidität besteht auch eine Assoziation von Vorhofflimmern - unabhängig von stattgehabten Schlaganfällen - mit dementiellen Erkrankungen sowohl für die vaskuläre Demenz, als auch für die Alzheimer Erkrankung (Ott et al., 1997).

Auch bei Schlaganfall-freien Vorhofflimmer-Patienten ohne Demenz ließen sich Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten und eine Atrophie des Hippocampus nachweisen (Knecht et al., 2008).

### 4.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Hier folgt eine kurze Zusammenfassung bereits bekannter Faktoren und Prozesse bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns um eine Einordnung der Ergebnisse in Bezug auf die EETs, EpOMEs und DiHOMEs zu erleichtern.

Die Pathogenese von Vorhofflimmern ist als multifaktoriell einzuschätzen. Genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung von Vorhofflimmern eine Rolle (Olesen et al., 2014).

Es sind verschiedene genetische Ursachen für familiäres Vorhofflimmern mit frühem Erkrankungsbeginn und mit monogenetischer Basis aufgeklärt worden, die nur einen kleinen Anteil der Patienten betreffen (Mahida et al., 2011). Es sind überwiegend Mutationen an Ionen-Kanälen als Ursache beschrieben. Für das sporadische Vorhofflimmern haben sich inzwischen jedoch auch zunehmend Belege für eine familiäre Häufung und für eine signifikante genetische Komponente ergeben.

Fox et al. (2004) fanden für Probanden mit mindestens einem erkrankten Elternteil gegenüber nicht erkrankten Eltern unabhängig von anderen Risikofaktoren eine erhöhte Odds Ratio von 1,85 für die Kinder zu erkranken. Bei früherer Erkrankung von Eltern und Nachkommen erhöhte sich der Einfluss der genetischen Prädisposition noch weiter (OR 3,23 für Erkrankungsalter <75Jahre).

In Studien, in denen die Genotyp-Frequenz von Kandidatengenen einer erkrankten Population mit gesunden Kontrollen verglichen wurden, habe sich Hinweise auf eine Assoziation von Genen, die für Ionen Kanäle, gap junctions, und inflammatorische Zytokine kodieren mit Vorhofflimmern ergeben (Mahida et al., 2011). Polymorphismen einiger Gene, die für monogenetische, familiäre Formen von Vorhofflimmern verantwortlich sind, spielen auch für die Prädisposition für Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung eine Rolle. Die genetische Basis der Prädisposition muss aber als weitgehend unaufgeklärt gelten.

Bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielen verschiedene Prozesse eine Rolle. Kardiale Fibrosierung, Fetteinlagerungen und Hypertrophie können als strukturelle Veränderungen das Substrat für Vorhofflimmern entstehen lassen (Schotten et al., 2011). Dieses strukturelle kardiale Remodeling kann durch Bluthochdruck oder strukturelle Herzerkrankungen beschleunigt werden. Hypokontraktilität und Ionenkanal-Dysfunktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Insbesondere einer Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärzeit (atrial effective refractory period, AERP) kommt eine besondere Bedeutung bei der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns zu. Die myokardialen Umbau-Prozesse resultieren in verschlechterter Leitungsfähigkeit mit elektrischer Dissoziation benachbarter Muskelstränge und vermehrter ektopter Aktivität, die kreisende Erregung begünstigen (Allessie et al., 2010; Nguyen et al., 2009). Die Veränderung der elektrischen Eigenschaften des Vorhofgewebes wird als elektrisches Remodeling bezeichnet. Interessanterweise scheint Vorhofflimmern selbst die Entstehung von Vorhofflimmern über eine Förderung der oben genannten Prozesse, wie über eine Verkürzung der AERP und eine Verminderung der atrialen Kontraktilität zu begünstigen und im Sinne eines circulus vitiosus zu zunehmend längeren und stabileren AF-Episoden beizutragen. (Allessie, 1998; Schotten et al., 2011)

Stase von Blut im linken Vorhof, insbesondere im linken Vorhofohr, trägt gemeinsam mit endothelialen Mechanismen zu einer Thrombozytenaktivierung und einem prothrombotischen Milieu bei (Lim et al., 2013).



Entzündungsreaktionen spielen eine wichtige Rolle bei fibrotischen Umbauprozessen und es bestehen Zusammenhänge zu den mit Vorhofflimmern assoziierten Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Adipositas und Bluthochdruck (Harada et al., 2015). Immunologische Prozesse spielen zudem eine wichtige Rolle bei der Thrombogenese durch Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion, die Thrombozytenaktivierung und die Gerinnungskaskade. Damit sind immunologische Prozesse an wichtigen Mechanismen der Entstehung von Vorhofflimmern und seiner wichtigsten Komplikation, dem Schlaganfall, beteiligt.

Für verschiedene proinflammatorische Zytokine wie C-reaktives Protein, Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-2, -6, und -8 wurden erhöhte Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern beschrieben (Guo et al., 2012).

Mit der Untersuchung der EETs, EpOMEs und DiHOMEs als Arachidonsäure-Derivate fokussiert auch die vorliegende Arbeit auf den Einfluss von Metaboliten, die Inflammationsprozesse beeinflussen, da Inflammationsprozesse über eine Substratmodifikation zu elektrophysiologischen Störungen führen können.

Elektrophysiologische Untersuchungen mit intrakardialer Ableitung in Kombination mit Angiographie und Durchleuchtung haben zu einem besseren Verständnis der elektrophysiologischen Grundlagen des Vorhofflimmerns beigetragen.

Haïssaguerre et al. (1998) zeigten als erste, dass eine repetitive, schnelle Abfolge von Entladungen eines oder mehrerer ektooper Foci Vorhofflimmern auslösen kann. Die große Mehrheit dieser Foci sind in den Pulmonalvenen lokalisiert.

Für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns werden von einigen Autoren Reentry-Mechanismen mit stabilen Bahnen angenommen. Moe et al. (1959) schlugen dagegen ein Modell multipler Wellen, die sich chaotisch im Herzmuskel ausbreiten und das Vorhofflimmern unterhalten („multiple wavelet hypothesis“), als Erklärungsmodell vor.

Komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme (complex fractionated atrial electrograms, CFAE) werden als elektrophysiologische Korrelate spezifischer atrialer Loci diskutiert, die das Vorhofflimmern perpetuieren (Nademanee et al., 2004).

Die genauen Mechanismen der elektrophysiologischen Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind bislang nicht vollständig aufgeklärt. Am wahrscheinlichsten erscheint, dass individuell unterschiedliche Mechanismen bei verschiedenen Patienten zu Vorhofflimmern führen (Schotten et al., 2011).

#### 4.4 Diagnostik und Einteilung

Vorhofflimmern wird vor allem anhand des Kriteriums der Dauer der Rhythmusstörung bzw. des Auftretens von Spontankonversion zum Sinusrhythmus in verschiedene Typen unterschieden (siehe Tabelle 1). Häufig beginnt Vorhofflimmern mit kurzen, seltenen Episoden und die Episoden nehmen im Verlauf an Häufigkeit und Dauer zu (Hindricks et al., 2021). Die Objektivität der klinischen Einteilung in die verschiedenen Formen ist gering.(Charitos et al., 2014)

*Tabelle 1: Diagnostische Einteilung des Vorhofflimmern nach den europäischen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Hindricks et al., 2021).*

Typ Vorhofflimmern	Definition
Erstdiagnostiziert	Erstes Auftreten eines Vorhofflimmerns unabhängig von Dauer der Rhythmusstörung
Paroxysmal	Meist innerhalb von 48h selbstlimitierende Episode; Episoden bis 7 Tage Dauer (auch bei Kardioversion).
persistent	Dauer der Episode > 7 Tage; (Kardioversion nach mehr als 7 Tagen.)
Langanhaltend persistent	Anhaltendes Vorhofflimmern für über ein Jahr trotz Anstrebens einer Rhythmuskontrolle
permanent	Akzeptanz des Vorhofflimmerns durch Patient und Arzt, keine Versuche einer Rhythmuskontrolle.

Diese Einteilung in verschiedene Diagnosetypen und die Dauer des Vorhofflimmerns lassen bei aktueller Datenlage keine Stratifizierung des Risikos für Komplikationen und die Ableitung von Behandlungsstrategien zu (Hindricks et al., 2021).

Eine weitere, klinisch bedeutsame Unterscheidung wird zwischen AF Patienten mit und ohne moderater bis schwerer Mitralklappenstenose oder Herzklappenersatz getroffen.

Der Begriff des valvulären Vorhofflimmerns für Patienten mit dieser Komorbidität wird mit der Neuauflage der ESC Leitlinien verlassen. Es wird empfohlen ihn aufgrund mangelnder Klarheit nicht mehr zu verwenden (Hindricks et al., 2021). Die Einführung des Begriffs des valvulären Vorhofflimmerns ging auf Ausschlusskriterien bei den ersten Studien mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) zurück, die weiterhin therapeutische Konsequenzen haben (siehe Kapitel 1.5.2). Es wird für diese Patienten eine veränderte Pathophysiologie für thrombembolische Ereignisse aufgrund des Einflusses ihrer Klappenerkrankungen angenommen (Fauchier et al., 2015).

Vorhofflimmern kann durch Palpitationen, Herzrasen, (Prä-)Synkopen, als auch durch unspezifische Abgeschlagenheit und verminderte Leistungsfähigkeit klinisch apparent werden (Neuzner J, 2000). Problematisch ist, dass etwa ein Drittel der von Vorhofflimmern betroffenen Patienten asymptomatisch sind. Diese Patientengruppe ist zumeist unwissend den gleichen Risiken für Komplikationen ausgesetzt ohne Zugang zu therapeutischen Optionen zu haben (Dilaveris & Kennedy, 2017). Daher ist eine entscheidende Frage in der Diagnostik des Vorhofflimmerns, inwieweit systematische Untersuchungen zur Identifikation asymptomatischer Patienten angezeigt sind und aufgrund des ggfs. transienten Charakters der Störung wie lange und wie häufig bzw. unter Verwendung welcher technischen Lösung Screening-Maßnahmen angelegt sein sollten.

Die Diagnose Vorhofflimmern wird durch Aufzeichnung eines EKGs gesichert. Charakteristisch ist eine absolute Arrhythmie der Kammerkomplexe, sowie eine nicht erkennbare p-Welle. Die Grundlinie zeigt unregelmäßige und heterogene sogenannte f-Wellen, die eine Frequenz von 350-600/min aufweisen (Neuzner J, 2000).

Als diagnostische Mittel kommen ein 12-Kanal EKG, sowie Langzeit EKG Messungen über unterschiedliche lange Intervalle in Frage (Andrade et al., 2015). Zudem kommen externe Ereignisrekorder/Loop-Rekorder zum Einsatz, die kurze Aufnahmezeiten haben und klassisch patientengetriggert sind, inzwischen aber auch vordefinierte Rhythmusstörungen erkennen und bis zu 30 Tage überwachen können. Eine alternative sind mobile Telemetriesysteme, die Arrhythmien selbstständig erkennen und digital an ein Auswertungszentrum übermitteln. Implantierbare Ereignisrekorder funktionieren analog zu den externen Loop-Rekordern, werden aber subkutan nach Hautschnitt über dem Musculus pectoralis eingebracht und regelmäßig ausgelesen. Sie stellen eine invasive Form der Rhythmusüberwachung dar, die aber die längsten Überwachungszeiten bei geringer Beeinträchtigung der Patienten während der Messung gewährleisten. Ein Sonderfall sind Patienten mit implantierten Schrittmachern und Defibrillatoren, die zur Ableitung des Herzrhythmus über intrakardiale und dabei auch atriale Sonden genutzt werden und deren Daten auf das Vorliegen von Vorhofflimmern überprüft werden können. Ihre Messungen stellen den Goldstandard des Screenings auf Vorhofflimmern dar, sind aber naturgemäß einer kleinen Patientengruppe vorbehalten.

Für Patienten mit einem kryptogenen, ischämischen Schlaganfall oder einer TIA bestehen gute Belege für die Überlegenheit eines verlängerten Monitorings. Grond et al. (2013) berichteten eine Diagnose von Vorhofflimmern von 4,3 % bei 72h EKG Monitoring gegenüber 2,6% in den ersten 24 Stunden der Messung in einer prospektiven Studie mit 1135 Patienten.

Die EMBRACE Studie mit 572 Patienten ergab für die gleiche Patientengruppe (Einschluss innerhalb der ersten 6 Monate nach Apoplex oder TIA) eine Diagnoserate für Vorhofflimmern von 16,1% für die Interventionsgruppe, die mit einem externen Ereignisrekorder für 30 Tage überwacht wurde, gegenüber 3,2% in der Kontrollgruppe (ambulantes 24h EKG) (Gladstone et al., 2014).

441 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall wurden in der Crystal AF Studie randomisiert mit einem implantierbarem Eventrekorder überwacht oder erhielten ein Standard Follow-up (Sanna et al., 2014). Nach 6 Monaten war bei 8,9 Prozent (nach 12

Monaten bei 12,4 Prozent) der Interventionsgruppe Vorhofflimmern diagnostiziert worden, gegenüber 1,4 (und 2%) in der Kontrollgruppe.

Die aktuelle europäische Leitlinie empfiehlt mit Empfehlungsgrad I ein opportunistisches Screening von Patienten >65 Jahre mit einem EKG oder der Überprüfung des Puls auf Unregelmäßigkeit, also das Angebot eines Screenings, wenn Patienten aus anderem Grund Kontakt mit dem Gesundheitssystem haben (Hindricks et al., 2021). Zudem wird ein Screening für Patienten nach einem Schlaganfall oder einer TIA mit Langzeit EKG für mindestens 72 h empfohlen. Außerdem sollen bei Patienten mit Schrittmachern und Defibrillatoren regelmäßige Überprüfungen der Aufzeichnungen auf atriale Hochfrequenz-Episoden (AHRE=atrial high rate episodes) und bei deren Vorliegen ein Screening auf Vorhofflimmern mittels EKG erfolgen.

Die Leitlinien geben darüber hinaus vor: Bei Schlaganfall-Patienten sollte (über die klare Empfehlung der 72h hinaus) ein längerfristiges Monitoring mittels Langzeit-Ableitung oder implantierbarem Loop Recorder zur Identifikation von asymptomatischem Vorhofflimmern erwogen werden. Ein allgemeines, systematisches Bevölkerungs-Screening in Gruppen >75 Jahre oder für Patienten mit hohem Schlaganfall-Risiko sollte erwogen werden.

## 4.5 Behandlung des Vorhofflimmerns

Diese Arbeit untersucht den Einfluss von EETs, EpOMEs und DiHOMEs auf den Erfolg einer Ablationsbehandlung. Im Folgenden werden die verschiedenen therapeutischen Optionen für Vorhofflimmern dargestellt, um den Stellenwert der Ablationsbehandlung zu verdeutlichen.

### 4.5.1 Behandlungsstrategien

Die Behandlung von Vorhofflimmern ist in verschiedene Bereiche zu untergliedern. Die Behandlung zur Prävention von Schlaganfällen (und die Mitbehandlung von komorbiden kardiovaskulären Erkrankungen) hat eine hohe prognostische Bedeutung.

Demgegenüber zielen Maßnahmen zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle überwiegend auf eine Symptomreduktion ab. Die unterschiedlichen Zielsetzungen der Behandlungsbausteine sollten dem Patienten nachvollziehbar dargelegt werden (Hindricks et al., 2021).

Verschiedene RCTs, unter anderem die AFFIRM und die RACE Studie, fanden im direkten Vergleich keinen Vorteil einer Behandlungsstrategie mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle unter Einsatz von Antiarrhythmika und elektrischer Kardioversion gegenüber einer Therapie mit dem Ziel der Frequenzkontrolle in Bezug auf die Mortalität und das Risiko thrombembolischer Ereignisse. Es ergaben sich Hinweise auf Nachteile der Rhythmuskontrollgruppe in Bezug auf häufigere Krankenhausaufnahmen, sowie mehr Arzneimittelnebenwirkungen (Brignole et al., 2002; Carlsson et al., 2003; Hohnloser et al., 2000; Opolski et al., 2004; Van Gelder et al., 2006; Wyse et al., 2002).

Für eine früh implementierte Strategie der Rhythmuskontrolle (mittels Pharmakotherapie oder Ablationsbehandlung) ergab sich dagegen in der jüngst publizierten EAST Studie eine geringere Rate kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber treatment as usual (hazard ratio, 0.79; 96% KI 0.66 bis 0.94;  $p = 0.005$ ) ohne höhere Hospitalisierungstage (Kirchhof et al., 2020).

Vorhofflimmern ist ein negativer Prognosefaktor bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter LVEF. Auch in dieser Patientengruppe ergab sich jedoch kein Vorteil einer Strategie der medikamentösen Rhythmuskontrolle in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität (Roy et al., 2008).

Dagegen ergab sich eine reduzierte Mortalität für Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern nach einer Behandlung zur Rhythmuskontrolle mit einer Katheter-Ablation gegenüber einer medikamentösen Therapie zur Rhythmus- oder Frequenzkontrolle (Marrouche et al., 2018).

Eine erster großer RCT an 2204 Vorhofflimmer-Patienten (mit und ohne Herzinsuffizienz) ergab einen statistisch nicht signifikanten Vorteil der Ablationsbehandlung gegenüber einer medikamentösen Therapie. Dieses Ergebnis ist

möglicherweise auf die geringer als erwartete Ereignisrate des primären Endpunkts in der Kontrollgruppe zurückzuführen (Packer et al., 2019).

Für Vorteile einer Ablationsbehandlung sprechen die Befunde der ATTEST Studie, in der die Ablationsbehandlung gegenüber einer medikamentösen Therapie in Bezug auf die Krankheitsprogression von paroxysmalem zu persistierendem Vorhofflimmern überlegen war (Kuck et al., 2021).

#### 4.5.2 Behandlung zur Prävention von Schlaganfällen

Bei der Behandlung von Vorhofflimmern kommt der Prävention von Schlaganfällen eine vorrangige Bedeutung zu.

ASS ist in der medikamentösen Schlaganfall-Prophylaxe Vitamin-K-Antagonisten(VKA) und NOAK stark unterlegen (Connolly et al., 2011; Hart et al., 2007).

Es besteht eine langjährige und weltweite Erfahrung mit dem Einsatz von VKA, wie Warfarin oder Phenprocoumon. Aufgrund ihres engen therapeutischen Bereichs erfordert ihr Einsatz ein engmaschiges Monitoring und eine häufige Anpassung der Dosis (Kirchhof et al., 2016).

Heute bestehen mit der Gruppe der NOAK, dem direkten Thrombin Inhibitor Dabigatran, sowie den Faktor Xa Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban, Alternativen zu den VKA, die keine intensives Monitoring mehr erfordern und zunehmend Verwendung finden. Für Patienten ohne das Vorliegen einer moderaten bis schweren Mitralklappenstenose, oder mechanischen Herzklappenersatz wird eine Bevorzugung von NOAK zur Antikoagulation empfohlen (Hindricks et al., 2021).

NOAK senken die Schlaganfallrate und die Mortalität effektiver als VKA, was auf einer geringeren Rate hämorrhagischer Schlaganfälle basiert (Ruff et al., 2014).

Zur Indikationsstellung einer Therapie zur Schlaganfallprophylaxe empfiehlt die aktuelle europäische Leitlinie die Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC Score zur

Risikostratifizierung (siehe Tabelle 2). Die Vorhersagekraft ist insbesondere für ein geringes Risiko mit 0 Punkten für männliche Betroffene und 1 Punkt für weibliche Patienten verlässlich und in diesen Fällen sollte auf eine Antikoagulation verzichtet werden (Hindricks et al., 2021).

*Tabelle 2: Aufschlüsselung der Risikofaktoren des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC Score zur Risikostratifizierung für Schlaganfall bei Vorhofflimmern nach den europäischen Leitlinien der ESC (Hindricks et al., 2021)*

<b>Akronym</b>	<b>Risikofaktor</b>	<b>Punktwert</b>
<b>C</b>	Chronische Herzinsuffizienz (Symptome oder reduzierte LVEF)	1
<b>H</b>	Hypertonie (>140/90 oder Einnahme Antihypertensivum)	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter ≥75 Jahre	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus (Nüchtern-Blutzucker >125mg/dl)	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
<b>V</b>	Vaskuläre Vorerkrankung (KHK, pAVK, Aortenplaque)	1
<b>A</b>	Alter 65–74 Jahre	1
<b>Sc</b>	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1



#### 4.5.3 Strategien der Frequenzkontrolle

Maßnahmen mit dem Ziel der Frequenzkontrolle können einen wichtigen Baustein zur Reduktion der Symptomlast von Vorhofflimmer-Patienten darstellen (Hindricks et al., 2021). Es besteht eine vergleichsweise geringe Datenlage um ein klinisches Procedere ableiten zu können und viele Empfehlungen ergeben sich aus der klinischen Praxis. Es kommen in erster Linie Beta-Blocker, Calcium Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ, wie Diltiazem oder Verapamil und Digitalis-Präparate wie Digitoxin und Digoxin zum Einsatz. Häufig wird eine Kombinationstherapie mit einem Digitalis-Präparat erforderlich. Calcium Antagonisten sind bei der Gruppe der Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF kontraindiziert aufgrund negativer inotroper Effekte (Ponikowski et al., 2016). Für eine akute Frequenzkontrolle sind Calcium-Antagonisten und Beta-Blocker den Digitalis-Präparaten überlegen (Hindricks et al., 2021). Antiarrhythmische Medikamente haben teilweise ebenfalls frequenzlimitierende Eigenschaften. So kann Amiodaron bei Therapieresistenz zum Einsatz kommen. Bei schwerer Therapieresistenz kann zudem eine Ablation des AV-Knoten und die Implantation eines Schrittmachers (unter Inkaufnahme lebenslanger Schrittmachernotwendigkeit) erfolgen.

Es wird eine Zielfrequenz von unter 110 Schlägen pro Minute in Ruhe empfohlen (Hindricks et al., 2021). Es bestehen Hinweise, dass eine strengere oder weniger strenge Frequenzkontrolle keinen Einfluss auf die Mortalität und die Häufigkeit einer Krankenhausaufnahme haben (Van Gelder et al., 2010; Van Gelder et al., 2006).

#### 4.5.4 Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Eine Strategie der medikamentösen Rhythmuskontrolle dient der Reduktion der Symptombelastung von Patienten mit Vorhofflimmern und einer Steigerung der Lebensqualität (Hindricks et al., 2021). Sie kommt insbesondere dann in Betracht, wenn Patienten unter adäquater Frequenzkontrolle weiterhin symptomatisch bleiben.

Zu unterscheiden sind die akute Kardioversion und die Langzeittherapie, die weiteren Vorhofflimmer-Episoden vorzubeugen soll.

Eine pharmakologische Kardioversion ist in über 50% der Fälle erfolgreich. Es können Vernakalant, Flecainid und Propafenon für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung eingesetzt werden. Amiodaron ist als Alternativen für Patienten mit Herzinsuffizienz oder KHK möglich (Hindricks et al., 2021).

Eine elektrische Kardioversion kann als Alternative erfolgen. Sie ist effektiver, erfordert jedoch eine Sedierung (Bellone et al., 2012).

Grundsätzlich besteht bei jeder Kardioversion das Risiko eines embolischen Ereignisses, das besonders hoch ist, wenn keine Antikoagulation bestand (Hansen et al., 2015). Bei Vorhofflimmern, das mehr als 48h vorliegt, ist eine OAK Behandlung von drei Wochen vor Durchführung einer Kardioversion (und mindestens 4 Wochen danach) empfohlen (Hindricks et al., 2021). Alternativ kann ein Thrombus-Ausschluss mittels TEE erfolgen (Klein et al., 2001).

#### 4.5.5 Ablationsbehandlung

Die Katheterablation hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer etablierten Behandlung für Vorhofflimmern entwickelt (Calkins et al., 2012). Ziel der Behandlung ist es die Erregung ektopter Foci in ihrer Ausbreitung zu stoppen und Erregungspfade, die der Aufrechterhaltung des AF dienen zu unterbrechen. Dabei wird mittels Ablationskatheter eine transmurale Narbe am Myokard induziert um eine elektrische Isolierung zu erreichen. Da die meisten ektopter Foci in den Pulmonalvenen lokalisiert sind, werden Linien um die Ostien der Pulmonalvenen angelegt.

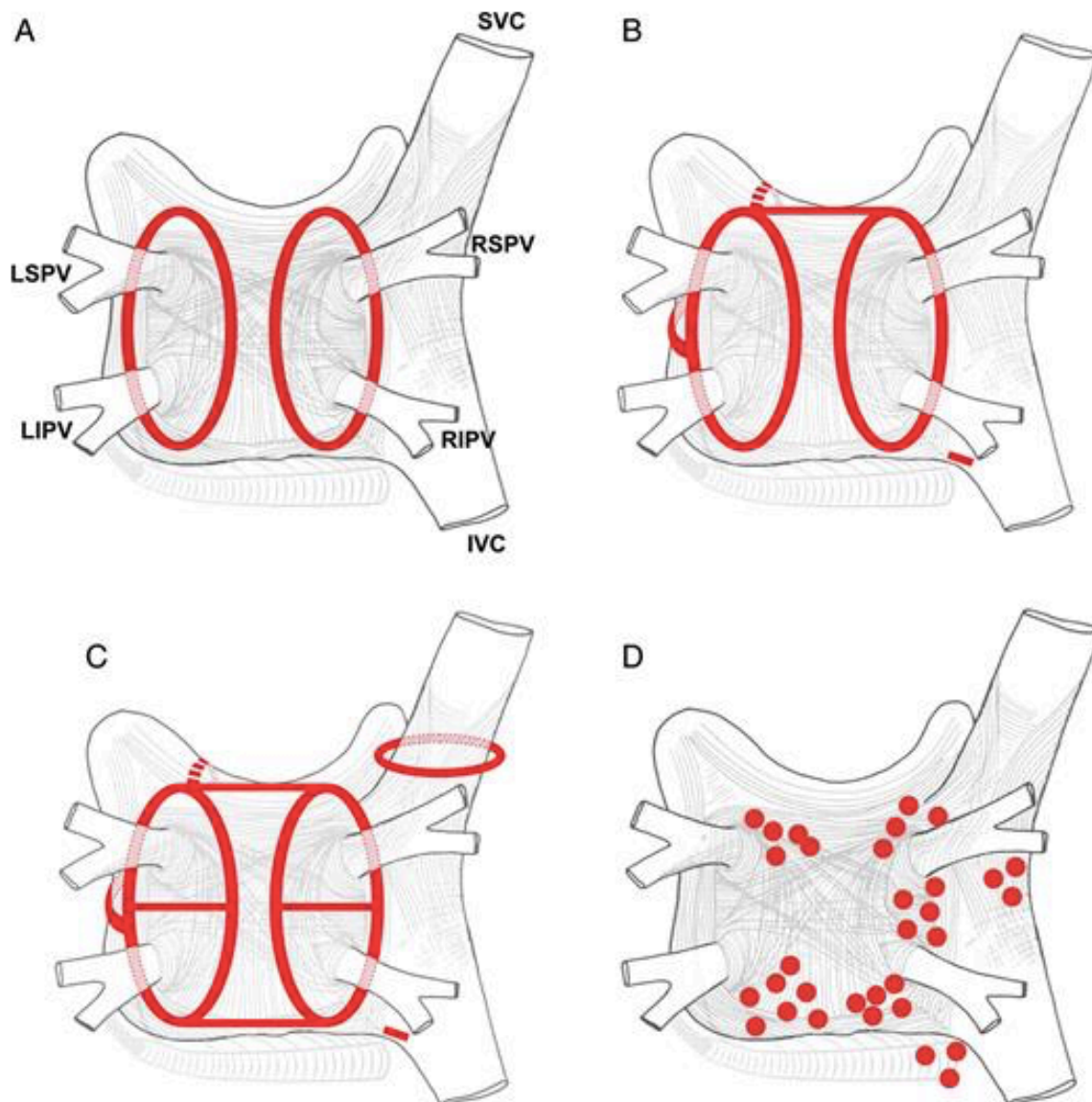


Abbildung 1 schematische Darstellung typischer Ablationsmuster in der Behandlung von Vorhofflimmern (Calkins et al., 2012). Typ A zeigt die einfache Pulmonalvenenisolation, die in Typ B und C um weitere Ablationslinien ergänzt wird. Typ D zeigt typische Ablationspunkte für die Ablation von komplexen fraktionieren atrialen Elektrogrammen (CFAE).

Eine vollständige elektrische Isolation der Pulmonalvenen ist ein entscheidender prognostischer Faktor (Kuck, Hoffmann, et al., 2016). Das Vorliegen dieser Isolation wird intrainerventionell geprüft, kann zu diesem Zeitpunkt aber auf einer Ödembildung beruhen und daher postinterventionell verloren gehen. Die Isolation kann mittels Radiofrequenzablation oder Kryoballoonablation mit gleichwertigem Ergebnis erfolgen (Kuck, Brugada, et al., 2016; Luik et al., 2015; Schmidt et al., 2014).

Häufig sind mehrere Ablationsbehandlungen für einen anhaltenden Erfolg nötig. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist eine einmalige Intervention häufiger erfolgreich als bei der persistierenden Form. In einer Meta-Analyse zum Langzeitverlauf (>24 Monate) von Patienten nach Ablationsbehandlung mit 6167 eingeschlossenen Patienten ergab sich ein stabiler Behandlungserfolg nach einmaliger Ablation bei 54.1% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und 41.8% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Ganesan et al., 2013). Bei multipler Ablation stieg der Langzeiterfolg auf 79.8% für die gesamte Patientengruppe. Eine deutsche Arbeitsgruppe beschrieb im Langzeit-Verlauf Erfolgsraten von 20.1% und 55.9% nach einmaliger respektive multipler Ablationsbehandlung für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Schreiber et al., 2015). Dabei scheint der Vorhofflimmer-Typ kein unabhängiger Risikofaktor zu sein, klinisch dennoch ein vergleichsweise guter Indikator für verschiedene konfundierende Faktoren darzustellen und ein erhöhtes Rezidivrisiko anzuzeigen (Balk et al., 2010).

Das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach einer Ablationsbehandlung wird generell in drei Typen anhand der Latenz des Wiederauftretens unterschieden, für die verschiedene pathophysiologische Prozesse angenommen werden (Calkins et al., 2018): Das frühe Rezidiv bis drei Monate nach Ablation ist häufig, sagt aber (v.a. im ersten Monat) nicht den längerfristigen Erfolg der Behandlung voraus. Hier werden die akute Inflammation und eine Irritation des autonomen Nervensystems durch die Radiofrequenz-Applikation, wie auch verzögerte Effekte durch Reifung der Läsion als ursächlich angenommen. Für das späte Rezidiv 9-12 Monate nach Ablation ist überwiegend ein Verlust der elektrischen Isolation der Pulmonalvenen verantwortlich (Ouyang et al., 2005). Durch den Ablationsreiz entstehen neben irreversiblen, auch

reversible Schäden am Myokard, die im Falle einer Rückbildung der Schädigung eine Wiederherstellung der Leitungsfähigkeit zur Folge haben können (Arujuna et al., 2012; Kowalski et al., 2012). Für das sehr späte Rezidiv (>9Monate) spielt der Verlust der elektrischen Isolation der Pulmonalvenen weiterhin eine große Rolle, das Fortschreiten der Substratbildung/-modifikation und die Entstehung non-pulmonalvenöser Trigger gewinnt aber im Vergleich zu den späten Rezidiven an Bedeutung (Calkins et al., 2018; Sotomi et al., 2013).

Als Grund für die schlechteren Ablationsergebnisse der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern werden verschiedene Ursachen wie ein größerer Einfluss komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) und Rotoren diskutiert (Haissaguerre et al., 2014). Verschiedene Versuche durch eine Anpassung der Intervention im Sinne einer umfassenderen Substratmodifikation (siehe auch Abbildung 1, Typ B,C,D) den Behandlungserfolg zu verbessern zeigten sich primär einer PVI nicht überlegen (Verma et al., 2015; Mc Lellan et al., 2015; Dong et al., 2015; Scott et al., 2016).

Die Katheterablation ist gegenüber einer medikamentösen Strategie der Rhythmuskontrolle in der Literatur und im direkten Vergleich effektiver (Calkins et al., 2009; Cosedis Nielsen et al., 2012; Jais et al., 2008; Mont et al., 2014; Pappone et al., 2006; Stabile et al., 2006; Wilber et al., 2010).

Die Ablationsbehandlung kann eine anhaltende Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit und ohne Vorhofflimmer-Rezidiv erreichen (Wokhlu et al., 2010).

Nichtsdestotrotz ist ein Beleg für eine Überlegenheit in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen und Mortalität bislang nicht erbracht (Packer et al., 2019). Neue Daten weisen aber auf eine Überlegenheit in Bezug auf den Krankheitsprogress hin (Kuck et al., 2021).

Als Therapie der ersten Wahl ist die Ablationsbehandlung umstritten. Einige Studien untersuchten die Ablationsbehandlung für Patienten mit der Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns und fanden eine Überlegenheit in Bezug auf das Wiederauftreten von Vorhofflimmern (Morillo et al., 2014; Cosedis Nielsen et al., 2012; Wazni et al., 2005).

In der medikamentösen Rhythmuskontrolle treten häufiger behandlungsassoziierte Komplikationen auf als in der Ablationsbehandlung. Die Komplikationen nach Ablationsbehandlung sind selten, aber schwerwiegender (Arbelo et al., 2014; Calkins et al., 2009). Es können Pulmonalvenenstenosen, Perikardtamponaden, periinterventionelle Schlaganfälle und TIAs, Perforationen des Ösophagus, Paresen des N. phrenicus und vaskuläre Komplikationen auftreten. Routinierte Behandler und Behandlungszentren können die Komplikationsraten senken (Deshmukh et al., 2013).

Aktuell wird die Ablationsbehandlung mit Empfehlungsgrad A nur für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern empfohlen, die nicht erfolgreich mit Antiarrhythmika behandelt werden konnten und für die keine bedeutsamen Risikofaktoren für ein Rezidiv vorliegen (Hindricks et al., 2021). Mit Empfehlungsgrad B wird jedoch auch das Angebot einer first-line Behandlung mittels Katheterablation für Patienten ohne besonderes Rezidiv-Risiko bewertet. Ob die Ablationsbehandlung als frühe Behandlungsoption an Stellenwert gewinnen wird, wird maßgeblich von weiteren Untersuchungen zu Mortalität, sowie kardialen und thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abhängen (Hindricks et al., 2021). Die Daten aus der EAST Studie, die weniger kardiovaskuläre Ereignisse für eine früh implementierte Strategie der Rhythmuskontrolle berichtete, ermutigen weitere Forschung in diesem Bereich (Kirchhof et al., 2020).

Für die Gruppe der Patienten mit komorbider Herzinsuffizienz bestehen bereits Daten, die eine Senkung der Mortalität durch die Ablationsbehandlung nahelegen (Marrouche et al., 2018). Es bestehen zudem Hinweise auf eine Verbesserung der LVEF durch die Ablationsbehandlung (Anselmino et al., 2014; Hunter et al., 2014).

Neue Daten weisen auf eine Überlegenheit der Katheterablation gegenüber einer medikamentösen Rhythmuskontrolle in Bezug auf den Progress von paroxysmalem zu persistierendem AF hin und damit auf eine mögliche nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs. Dieser Befund ist insbesondere interessant, da im Allgemeinen persistierendes Vorhofflimmern gegenüber paroxysmalem Vorhofflimmern mit einer

erhöhten Rate kardiovaskulärer und thrombembolischer Ereignisse einhergeht (Kuck et al., 2021).

Neben der perkutanen Katheterablation gibt es chirurgische Verfahren der Ablation. Die Maze-OP nach Cox kann wenn andere offene herzchirurgische Eingriffe erfolgen zusätzlich sicher und mit gutem Erfolg durchgeführt werden, erhöht aber das Risiko der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (Huffmann et al., 2016). Eine thorakoskopische Pulmonalvenenisolation kann bei nicht erfolgreicher perkutaner Ablationsbehandlung gegenüber erneuter Katheterablation erfolgsversprechender sein (Boersma et al., 2012; Castella et al., 2010).

Zusammenfassend ist die Katheter-Ablationsbehandlung, die in dieser Arbeit untersucht wird, eine moderne, etablierte, interventionelle Therapie-Option für das Vorhofflimmern, die eine besondere Bedeutung in Bezug auf die Rhythmuskontrolle bei Patienten mit einem symptomatischen Vorhofflimmern und in Bezug auf Patienten mit einer Herzinsuffizienz hat. Ihre Bedeutung wird maßgeblich von weiteren Untersuchungen der Auswirkungen einer frühen Rhythmuskontrolle auf den Erkrankungsverlauf abhängen. Trotz guter Erfolge in der Rhythmuskontrolle im Vergleich zu anderen Therapie-Optionen sind Rezidive häufig und betonen die Bedeutung der Identifikation ursächlicher Faktoren. Vor diesem Hintergrund beleuchtet die vorliegende Arbeit die Frage, ob EETs, EpOMEs und DiHOMEs mögliche Einflussfaktoren darstellen könnten.

## 4.6 Bedeutung der Epoxyeicosatrien-Säuren, Dihydroxyoctaden-Säuren und Epoxyoctaden-Säuren

Epoxyeicosatrien-Säuren (EETs) sind Arachidonsäure-Derivate. Arachidonsäure wird durch die Phospholipase A2 aus der Zellmembran freigesetzt (Spector & Norris, 2007). Im Gegensatz zu den Leukotrienen und Prostaglandinen, die ebenfalls aus freier Arachidonsäure durch Cyclooxygenasen (COX) und Lipoxygenasen (LOX) synthetisiert werden, entstehen die EETs durch eine Metabolisierung durch Cytochrom P 450 (CYP) Enzyme. Hierbei sind vor allem CYP2J2, CYP2C8 und CYP2C9 beteiligt.

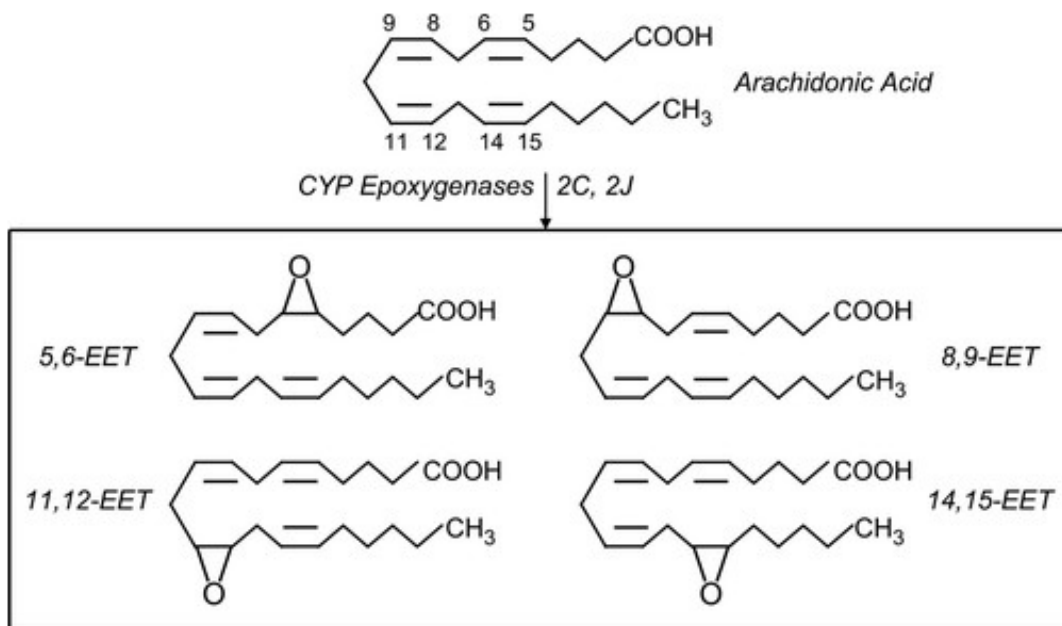


Abbildung 2 (Spector & Norris, 2007) zeigt die 4 Regio-Isomere der EETs, die durch die CYP Epoxygenasen aus Arachidonsäure synthetisiert werden.

Dabei entstehen primär die Stellungsisomere 5,6-, 8,9-, 11,12-, und 14,15-EET. Die EETs werden rasch durch die lösliche Epoxid-Hydrolase (sEH) in biologisch inaktive oder weniger aktive Metabolite, die Dihydroxyeicosatriensäuren (DHET), überführt. Sowohl die sEH, als auch die CYP-Epoxygenasen, die die EET synthetisieren sind in vielen Organen und Geweben nachzuweisen, so unter anderem in Leber, Niere, Gastrointestinal-Trakt, Nebenniere und Lunge (Enayetallah et al., 2006; Wu et al.,



1996). Im Myokard sind die sEH, wie auch CYP2J2 und CYP2C9 exprimiert. Die physiologische Bedeutung der EETs für Herzerkrankungen, insbesondere für die KHK und den Myokardinfarkt, ist in den vergangenen zwei Jahrzehnten neu in den Fokus gerückt (Nithipatikom & Gross, 2010).

Die erste Arbeit mit dem Ziel der Charakterisierung der funktionellen kardialen Auswirkungen der EETs ergab an isolierten Meerschweinchen-Herzen keinen Einfluss exogener EETs auf die reguläre Pumpfunktion (Moffat et al., 1993). Die Autoren berichteten allerdings für 5,6- und 11,12-EET eine verminderte Erholung der Pumpfunktion nach Niedrigfluss-Ischämie, während paradoxerweise auf zellulärer Ebene für die gleichen Metaboliten positive inotrope Effekte bei ventrikulären Myozyten beschrieben wurden.

Insbesondere in Bezug auf den Einfluss der EETs auf die Auswirkungen von verminderter kardialer Perfusion ergaben inzwischen eine Vielzahl von Studien konträr zu den ersten Befunden einen positiven Einfluss: Weitere tierexperimentelle Studien an isolierten Herzen zeigten einen kardioprotektiven Effekt von exogen zugeführten 11,12-EET, sowie teilweise auch für 14,15 EET gegenüber Hypoxie in Bezug auf die Herzfunktion und die Infarktgröße (Nithipatikom et al., 2006; Wu et al., 1997).

In transgenen Mäusen mit Überexpression der CYP2J2 Epoxigenase, die zu erhöhten EET Spiegeln beiträgt, ließen sich positive Auswirkungen in Ischämie-Reperfusion-Versuchen feststellen (Seubert et al., 2004). CYP Inhibitoren blockierten diesen Effekt und verursachten auch bei den Wildtyp-Mäusen eine schlechtere myokardiale Erholung.

Das genetische Abschalten der sEH in Mäusen zeigt in ähnlichen Versuchen ebenfalls einen gewebsschutzenden Effekt, der von den Autoren auf die erhöhten EET Spiegel zurückgeführt wurde (Seubert et al., 2006; Merkel et al., 2010).

Es bestehen experimentelle Hinweise für eine Vermittlung des kardioprotektiven Effekts der EETs über die phospho-p42/p44 mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK), sowie die Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) unter Beteiligung mitochondrialer Kalium-ATP-Kanäle und Calcium-sensitiver Kalium Kanäle (Seubert et al., 2004; Seubert et al., 2006).

EETs modulieren am isolierten Herz im Tiermodell die Aktivität verschiedener Ionenkanäle. Alle vier EET Isomere sind wirksame Hemmstoffe des spannungsabhängigen Na Kanals. DHET verursachen eine deutlich geringere Hemmung (Lee et al., 1999). Sie erhöhen den Einstrom durch Calcium Kanäle des L-Typs (Ke et al., 2007; Xiao et al., 2004). CYP2J2 transgene Mäuse zeigen cAMP-vermittelte Verkürzung der myozytären Aktionspotentiale (Ke et al., 2007).

Eine Überaktivität der CYP2J2 Epoxigenase hat deutliche antiarrhythmische Effekte und reduzierte im Mausmodell einer hypertrophen Herzerkrankung (provoziert durch chronische Volumenüberladung durch Aortenkonstriktion oder  $\beta$ -adrenerge Stimulation) gegenüber dem Wildtyp das Risiko für Vorhofflimmern und andere Rhythmusstörungen erheblich (Westphal et al., 2013; Li et al., 2020). In einem Mausmodell des Myokardinfarkts ließ sich unter Zugabe von sEH Inhibitoren ebenfalls eine geringere Induzierbarkeit von atrialen und ventrikulären Rhythmusstörungen am isolierten Herzen zeigen. Die sEH Inhibitoren wirkten einem elektrischen Remodeling entgegen, das sich in der Myokardinfarkt-Gruppe unter Verwendung von patch-clamp-Technik als eine ausgeprägte Verlängerung der Aktionspotentiale zeigen ließ. Die Verlängerung ließ sich auf eine Herunterregulation des Kalium Ausstroms  $I_{to}$  zurückführen. Die Autoren konnten zeigen, dass durch sEH-Inhibitoren die Herunterregulation von  $I_{to}$  und die damit verbundene Verlängerung der myozytären Aktionspotentiale abgemindert werden konnte (Li et al., 2009).

EETs zeigen antiinflammatorische und antiapoptotische Wirkung auf atriale Fibroblasten in vitro unter anderem durch Abschwächung des NF- $\kappa$ B Signalwegs und beugen einem elektrischen Remodeling vor (Sirish et al., 2016; Li et al., 2020). NF- $\kappa$ B wird durch das inhibitorische Protein I $\kappa$ B als Transkriptionsfaktor inaktiviert. Die Inhibition durch I $\kappa$ B wird durch dessen Phosphorylierung durch die I $\kappa$ B-Kinase reguliert. Phosphorylierung führt zum Abbau von I $\kappa$ B und damit zur Aktivierung des NF- $\kappa$ B Signalwegs. Es wurde gezeigt, dass EETs den NF  $\kappa$ B Signalweg durch Hemmung der I $\kappa$ B -Kinase inhibieren (Node et al., 1999).

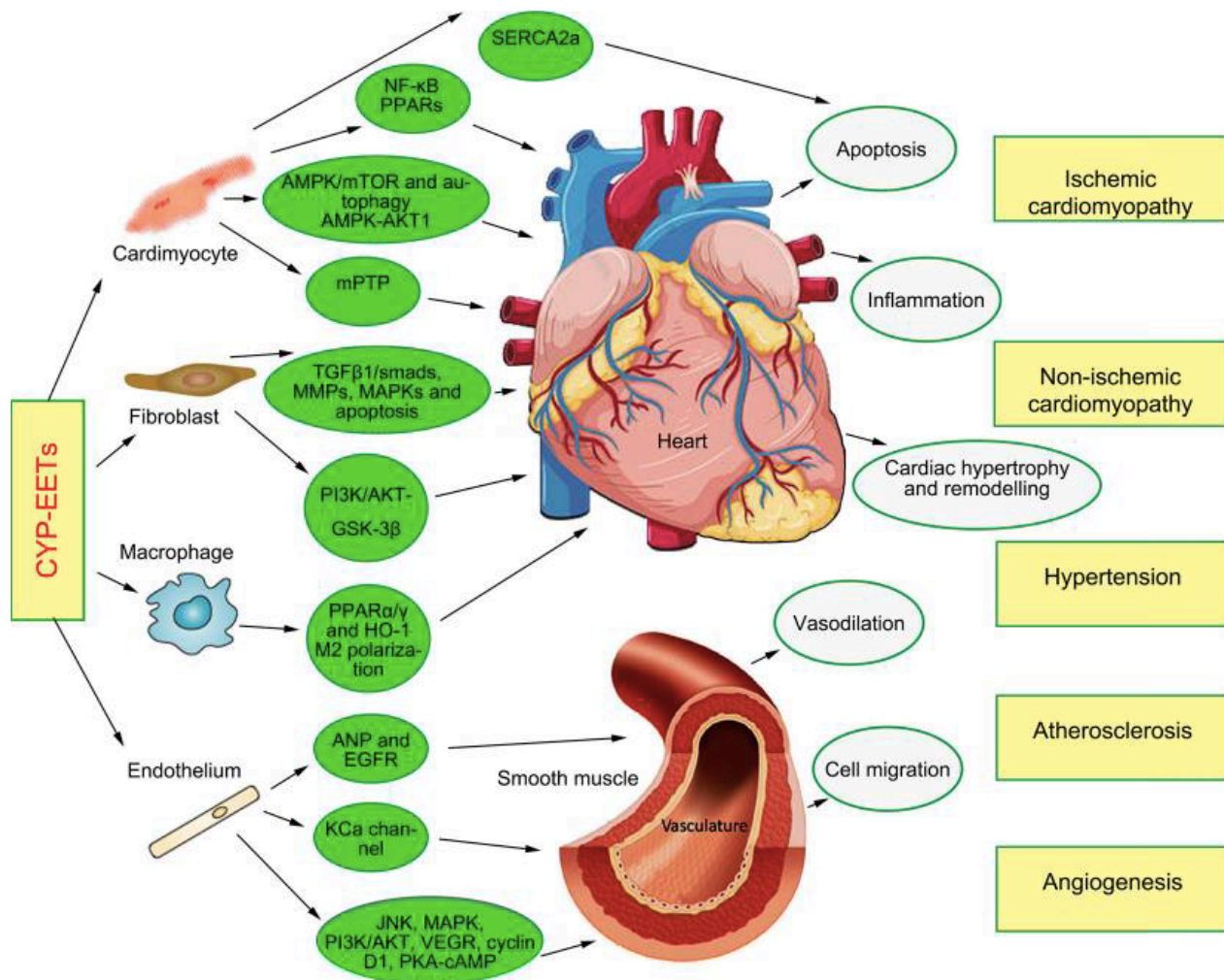


Abbildung 3: Übersicht über die biologischen Eigenschaften der EETs in Bezug auf das kardiovaskuläre System und ihre wichtigsten Signalwege. (Wang et al., 2021)

In Bezug auf die antiarrhythmischen Eigenschaften ergab sich kein Zusammenhang eines Polymorphismus der sEH mit dem Auftreten von Vorhofflimmern in einer Fall-Kontroll-Studie. Der Single-Nucleotide Polymorphismus rs751141 SNP erhöhte jedoch das Risiko eines Wiederauftretens von Vorhofflimmern nach einer Ablationsbehandlung. Dieses Ergebnis war überraschend, da der Polymorphismus mit einer verringerten Aktivität der sEH und damit erhöhten EET-Spiegeln einhergeht, die als antiarrhythmisch angenommen wurden. Die Autoren diskutierten den bekannten gewebsschutzenden

Effekt der EETs als mögliche Ursache von unzureichender Narbenbildung mit unvollständiger elektrischer Isolation der Pulmonalvenen im Rahmen der Ablationsbehandlung als mögliche Ursache dieses Befunds (Wutzler et al., 2013). Tatsächlich ist die genannte Arbeit die einzige Studie, die EETs als mögliche prognostische Faktoren für den Erfolg einer Behandlung von Vorhofflimmern (mittels Katheterablation) in den Blick nimmt. Es konnte keine einzige Studie identifiziert werden, die eine direkte Messung von EETs an AF-Patienten durchgeführt hat.

CYP Polymorphismen und Polymorphismen der sEH scheinen das Risiko für die Entwicklung einer KHK zu modulieren (Lee et al., 2007; Lee et al., 2006; Spiecker et al., 2004).

Neben den EETs spielen noch andere Fettsäuremetabolite eine wichtige pathophysiologische Rolle für kardiale Erkrankungen. Linolsäure kann durch CYP Enzyme in neutrophilen Leukozyten zu Leukotoxinen / Epoxyoctaden-Säuren (EpOMEs) umgewandelt werden, die durch die sEH zu Dihydroxyoctaden-Säuren (DiHOMEs) verstoffwechselt werden (Seubert et al., 2006). Linolsäure, wie auch Arachidonsäure sind Bestandteil der Phospholipid-Zellmembran und können bei Zellschäden, ausgelöst z.B. durch Ischämie, freigesetzt werden.

Exogen zugeführtes 12,13-EpOME, sowie 12,13-DiHOME führten gegenläufig zu den Effekten der 11,12- und 14,15-EETs zu verschlechterter post-ischämischer funktionaler Erholung. Durch eine Inhibition der sEH ließ sich der negative Effekt der Zugabe von 12,13 EpOME aufheben, was auf eine Vermittlung des schädlichen Effekts durch 12,13 Di-HOMEs schließen ließ. EpOMEs könnten damit als Pro-Toxin eingeordnet werden (Bannehr et al., 2019). Positive Einflüsse einer sEH Blockade können somit einerseits auf Erhöhung der EET/DHET Ratio, auf der anderen Seite auf Erhöhung der EpOME/DiHOME Ratio beruhen.

9,10-EpOME und in geringerem Ausmaß 12,13 EpOME wurden als Vermittler von Lungenschäden und Herzversagen in verschiedenen experimentellen Arbeiten diskutiert. (Ishizaki et al., 1995; Siegfried et al., 2020; Sugiyama et al., 1987; Ozawa et

al., 1986) 9,10 EpOME ist mit der Mortalität von Verbrennungsoptionen assoziiert, die häufig an Lungenödemen und Herzversagen versterben (Kosaka et al., 1994; Hayakawa et al., 1990).

Der Einfluss von Epoxyoctadensäuren und Dihydroxyoctadensäuren auf das Auftreten von Rhythmusstörungen ist bislang unzureichend charakterisiert. Vor dem Hintergrund der möglichen Beeinflussung von kardialen Zellschäden und damit Narbenbildung ist ihre Berücksichtigung als Einflussfaktor auf das Ergebnis von Ablationsbehandlungen sinnvoll. Es konnte keine einzige Studie identifiziert werden, die eine direkte Messung von EpOMEs oder DiHOMEs an Vorhofflimmer-Patienten durchgeführt hat.

EET Analoga und sEH Inhibitoren werden als vielversprechende pharmakologische Ziele für die Behandlung unter anderem von renalen und kardiovaskulären Erkrankungen, wie des Hypertonus eingeschätzt (Imig et al., 2009; Campbell et al. 2017). sEH Inhibitoren wurden bereits in ersten klinischen Phase I Studien am Menschen eingesetzt. Vor diesem Hintergrund ist ein größeres Wissen um die Auswirkungen auf Vorhofflimmern und den Erfolg einer Ablationsbehandlung von besonders hoher Bedeutung.

## 4.7 Fragestellung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und betrifft in Deutschland ca. 2 % der Allgemeinbevölkerung (Wilke et al., 2013). Vorhofflimmern ist ein entscheidender Risikofaktor für Schlaganfälle und Mortalität (Chugh et al., 2014). Die Katheterablation ist ein etabliertes Behandlungsverfahren mit guten Erfolgen in der Rhythmuskontrolle (Calkins et al., 2012). Gleichwohl sind Rezidive häufig. EETs haben im Tiermodell antiarrhythmische und gewebsschützende Eigenschaften (Westphal et al., 2013; Nithipatikorn & Gross, 2010; Li et al., 2020). EpOMEs gelten als Protoxine von DiHOMEs, die negativen Einfluss in Reperfusion-Ischämie Versuchen haben (Bannehr et al., 2019). Der Stellenwert endogener EETs, EpOMEs und DiHOMEs für die Entwicklung von Vorhofflimmern beim Menschen und den Erfolg einer Ablationsbehandlung ist weitgehend ungeklärt. Eine erste Arbeit beschrieb schlechtere Ablationsergebnisse für Polymorphismen der sEH, die mit erhöhten EET Spiegeln assoziiert sind (Wutzler et al., 2013). Insbesondere vor dem Hintergrund der Entwicklung von Pharmaka mit dem Ziel der Beeinflussung dieser Metabolite mit einem breiten Anwendungspotential ist ein besseres Verständnis für die Auswirkungen auf die Behandlung von Vorhofflimmern besonders wichtig (Imig et al., 2009; Campbell et al., 2017). Mit der vorliegenden Arbeit soll im Rahmen einer explorativen Studie der Einfluss von EETs, sowie EpOMEs und DiHOMEs auf die Entstehung von Vorhofflimmern und das Langzeitergebnis einer Ablationsbehandlung untersucht werden.

## 5 Methodik

### 5.1 Ablauf der Studie

Wir führten eine offene, prospektive, klinische Studie durch und schlossen 29 Patienten mit Vorhofflimmern ein, die an der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, eine perkutane Katheterablationsbehandlung erhielten. Die Studie war durch ein positives Votum der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin gedeckt (Ethikantrag EA2/181/13).

*Tabelle 3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.*

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Alter >18 Jahre	Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten
Vorliegen eines Vorhofflimmerns	Instabile KHK
Geplante Katheterablation	Kongenitale Herzkrankheit
	Ablationsbehandlung oder herzchirurgischer Eingriff in den vergangenen drei Monaten

Es erfolgte vor Beginn der Ablation eine venöse Blutabnahme für die Bestimmung eines Blutbilds, des CRPs, von IL 6, von Troponin T, der CK und CK-MB, sowie eine BGA. Zudem wurden Proben für die Bestimmung der EETs, EpOMEs und DiHOMEs venös vor der Ablation und im direkten Anschluss an das Ende der Ablation gewonnen. Am Folgetag der Ablation wurde erneut CRP, IL 6, Troponin T, CK, CK-MB und ein Blutbild bestimmt.

Am Folgetag der Intervention erfolgte eine erneute venöse Blutabnahme für die Bestimmung eines Blutbilds, des CRPs, von IL 6, von Troponin T, der CK und CK-MB.

Die Patienten wurden im Rahmen der Routine-Versorgung der Klinik nach Ablationsbehandlung 3, 12 und 24 Monate nach der Prozedur zu Kontrollen in der Rhythmus-Ambulanz einbestellt, wo eine Untersuchung mittels Anamnese, 12 Kanal EKG und 7 Tage Langzeit EKG erfolgte. Alternativ erfolgte die Weiterbehandlung bei einem niedergelassenen Kardiologen. Nach 24 Monaten erfolgte ein Follow-Up zur Erfassung des Rezidiv-Status. Gewertet wurde ein Rezidiv bei Nachweis von Vorhofflimmer Episoden >30 Sekunden im EKG, bei Durchführung einer Kardioversion, oder erneuter Ablations-Behandlung. Rezidive in den ersten drei Monaten der Behandlung wurden nicht gewertet, weil im Rahmen der myokardialen Schädigung durch die Ablation und des Heilungsprozesses Frührezidive auftreten können, die keinen Aussagekraft über den Behandlungserfolg geben („Blanking period“). (Calkins et al., 2012) Die Diagnostik und ggfs. weitere Behandlung erfolgte ausschließlich im Rahmen der klinischen Routine ohne Einflussnahme durch das Studienteam.

Die Ergebnisse aus dieser Patientenpopulation verglichen wir mit 20 gesunden Kontrollen.



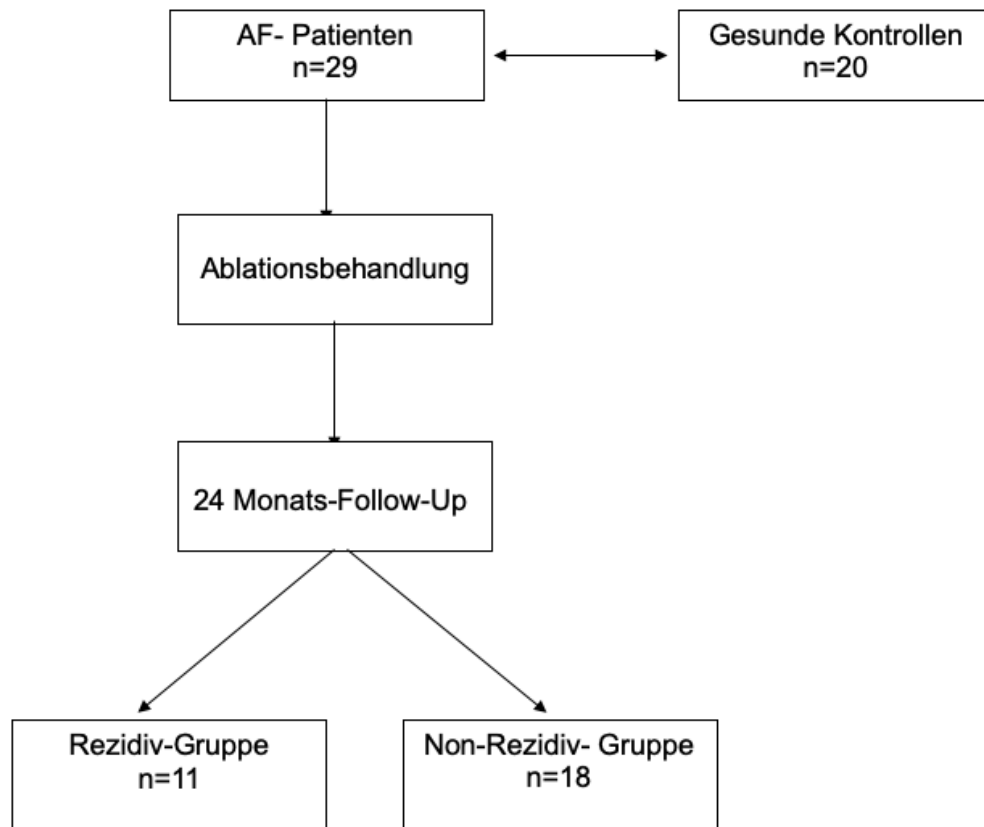


Abbildung 4: Flussdiagramm zum Studiendesign

## 5.2 Katheterablation

Es wurde eine Ablation mittels Radiofrequenzablation (n=25) oder Kryoballon-Katheter(n=4) durchgeführt. Die Ablation erfolgte bei allen Patienten durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Radiofrequenzablation erfolgte mit einer Ausnahme unter Verwendung eines Kathetersystems mit Messung des Anpressdrucks, dem TactiCath™ Ablationskatheter der Firma Abbott.

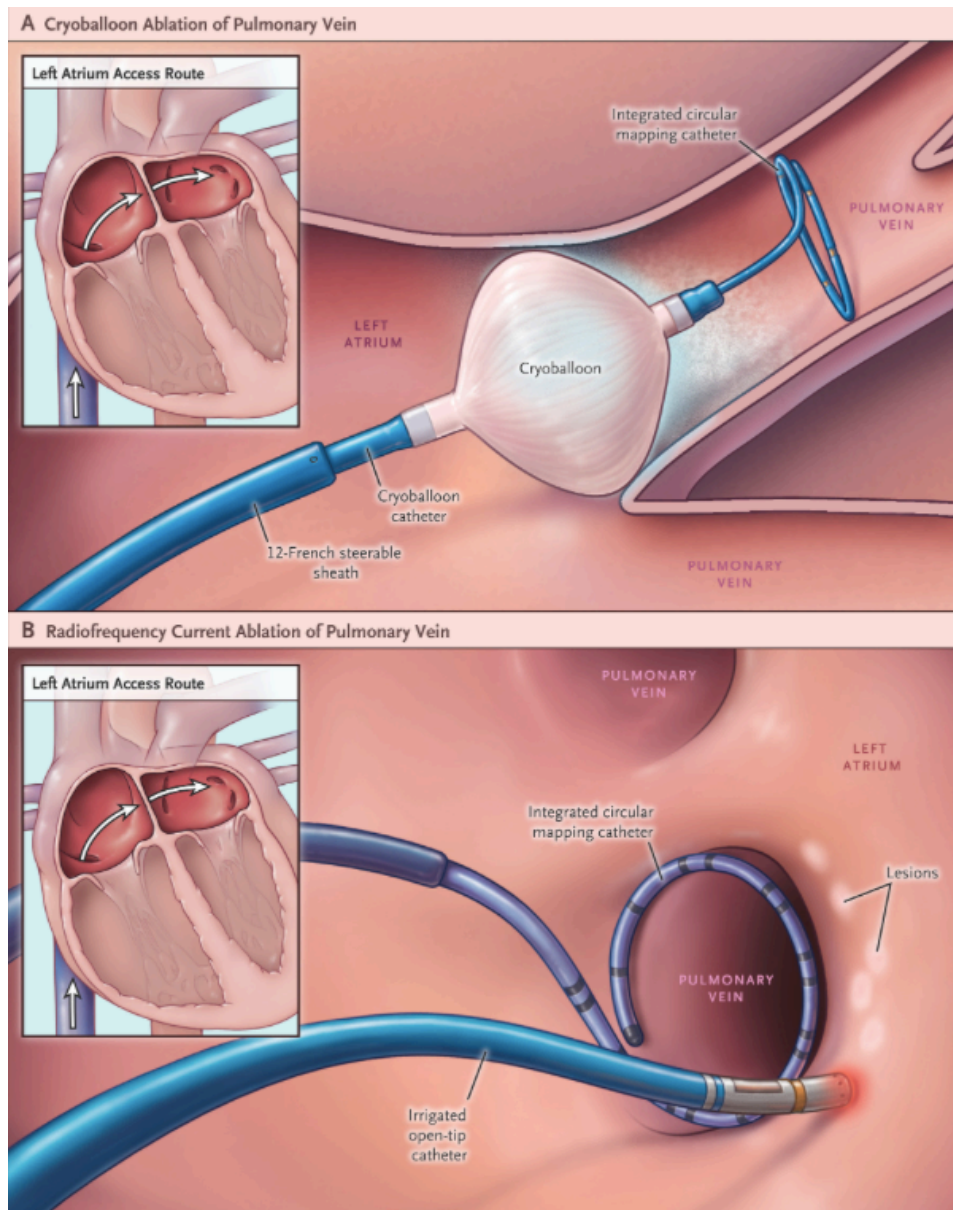


Abbildung 5: Visualisierung einer Ablationsbehandlung mittels Kryoballonkatheter (oben) und mittels eines Radiofrequenzkatheters (unten). Zur Abbildung kommt der bei beiden Verfahren identische Zugangsweg zum linken Vorhof über die vena cava und durch das Vorhofseptum (jeweils eingeschobenes kleines Bild). Für die Radiofrequenzablation werden ein RF-Katheter und ein Mapping Katheter eingebracht (unten).

Reproduced with permission from (Kuck, KH et al. (2016). Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 374(23), 2235-2245. ), Copyright Massachusetts Medical Society.

Die Ablation wurde nach Ausschluss von Vorhof-Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie durchgeführt. Eine ggfs. bestehende OAK wurde periinterventionell durch niedermolekulares Heparin ersetzt (Bridging). Während der Ablation erfolgte eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin. Eine Temperatursonde wurde im Ösophagus platziert um eine zu hohe Energieapplikation rechtzeitig zu detektieren. Der Eingriff erfolgte unter Sedierung mit Midazolam und Propofol. Über Punktion der Femoralvenen und nach transseptaler Punktion wurden ein Mapping- und ein Ablationskatheter (oder ein Kryoballonkatheter) in den linken Vorhof eingebracht. Nach Mapping des Vorhofs unter Asystolie wurde eine lineare zirkumferentielle Radiofrequenzablation Punkt für Punkt durchgeführt (bzw. erfolgte eine Kryoablation aller vier Pulmonalvenen mittels Ballonkatheter). Endpunkt der Behandlung war der Nachweis einer vollständigen elektrischen Isolation der Pulmonalvenen.

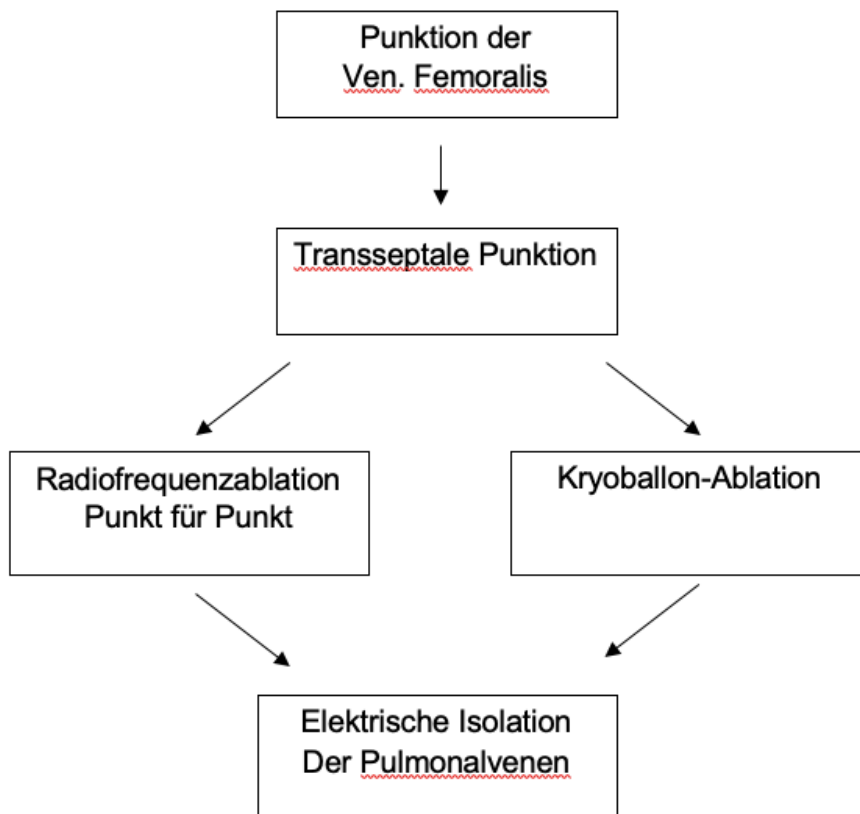


Abbildung 6: Übersicht über den Ablauf einer Ablationsbehandlung.

### 5.3 Laboranalyse

Das Plasma wurde sofort nach Blut-Abnahme abgetrennt, in Eppendorf Röhrchen pipettiert und bei -30 Grad Celsius tiefgekühlt. Der Transport ins Labor erfolgte gesammelt auf Trockeneis. Die Laboranalyse erfolgte durch die Lipidomix GmbH, Robert-Rössle-Str. 10/B55, D-13125 Berlin:

#### Probenvorbereitung

500 µl Plasma wurden mit einer internen Standard-Lösung versetzt, die aus je 5ng 14,15-EET-d8, 14,15-DHET-D11, 15-HETE-d8, 20-HETE-d6, LTB4-d4, PGE2-d2 bestand(Cayman Chemical, Ann Arbor, USA). 500 µl Acetonitril, 100 µl Natriumhydroxid 10 mol/L und 5 µl 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT 10 mg / ml) wurden zugegeben und 30 min bei 60°C in einem Heizschrank gelagert

Die Proben wurden mit Essigsäure neutralisiert und mit 2 ml Phosphatpuffer auf pH 6 gebracht.

Nach dem Zentrifugieren wurde der erhaltene Überstand zu den Bond Elute Certify II-Säulen (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) zur Festphasenextraktion gegeben, die mit 3 ml Methanol vorbehandelt wurden, gefolgt von 3 ml 0,1 mol/L Phosphatpuffer, der 5 % Methanol (pH 6) enthielt. Die SPE-Säulen wurden dann mit 3 ml Methanol / H<sub>2</sub>O (50/50, Vol./Vol.) gewaschen. Zur Elution wurden 2 ml n-Hexan : Ethylacetat (25:75) mit 1% Essigsäure verwendet. Die Extraktion wurde mit einem SPE-Vakuumverteiler durchgeführt. Das Eluat wurde auf einem Heizblock bei 40 °C unter einem Stickstoffstrom eingedampft, um feste Rückstände zu erhalten. Die Rückstände wurden in 70 µl Acetonitril / H<sub>2</sub>O (50:50) gelöst und in ein HPLC-Autosampler-Fläschchen überführt.

Alle Lösungsmittel und Reagenzien wurden von VWR (Darmstadt, DE) bezogen. Es wurden LC-MS-grade Lösungsmittel verwendet.

## HPLC-Massenspektrometrie

Die Extrakte wurden unter Verwendung eines Agilent 1260 HPLC-Systems mit binärer Pumpe, Multisampler und Säulenthermostat mit einer Phenomenex Kinentex 150 × 2,1 mm, 2,6 µm Säule unter Verwendung eines Lösungsmittelsystems aus wässriger Essigsäure (0,05%) und Acetonitril (50:50) analysiert.

Der Elutionsgradient wurde mit 5% organischer Phase gestartet, eine Minute gehalten, und dann schrittweise in einer Minute auf 30%, in 16 Minuten auf 66% und in 17 Minuten auf 98% erhöht und dort 7 Minuten gehalten. Die Flussrate wurde auf 0,3 ml/min eingestellt, das Injektionsvolumen betrug 20 µl.

Die HPLC wurde mit einem Agilent 6460 Triplequad-Massenspektrometer (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) mit Elektrospray-Ionisationsquelle gekoppelt (Trocknungsgas: 250°C /10l /min, Mantelgas: 400 °C /10l /min, Kapillarspannung: 4500 V, Nozzel-Spannung: 1950V und Zerstäuberdruck: 35 psi.). Die Massenspektrometrie wurde im Multiple Reaction Monitoring Modus durchgeführt.

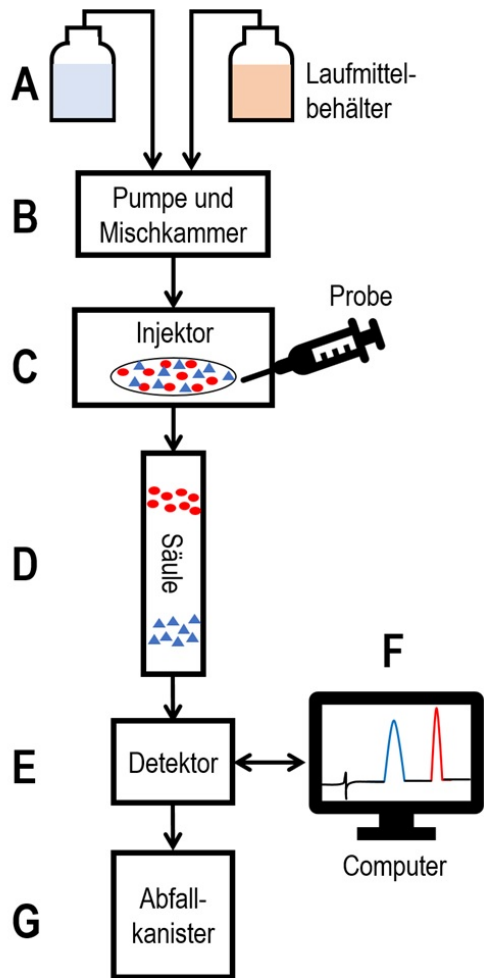


Abbildung 7 Schematische Darstellung eines HPLC Massenspektrometers  
mit freundlicher Genehmigung <https://mpl.loesungsfabrik.de/blog/hplc/hplc-anlage-einfach-erklart>

## 5.4 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung der Software IBM® SPSS® Statistics Version 26.0.0.0 .

Die Gruppenvergleiche erfolgten unter Verwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt.

Im Vergleich der EETs, EpOMEs, DiHOMEs der AF Patienten vor Intervention und den Kontrollen, sowie im Vergleich der Rezidiv- und Nonrezidiv-Gruppe kam der t-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass bei einzelnen Variablen eine unterschiedliche Varianz in den verglichenen Gruppen vorlag. Bei ähnlicher Stichprobengröße, die gegeben war, ist auch der t-Test robust gegenüber einer Verletzung der Varianzhomogenitätsannahme, sodass wir ihn dennoch einsetzten. Zudem ergab sich für die meisten Variablen im Levene-Test eine homogene Varianz.

Die Korrelation der Kennwerte der Ablation (Totale Ablationsanzahl, mittlerer Anpressdruck, totale FTI, , totale LSI, Gesamt-Ablationsenergie) mit den Markern der myokardialen Schädigung (CK, CKMB, Troponin T) wurde nach Pearson berechnet.

Die Angaben der prä- und postprozeduralen Metabolit-Spiegel wurden unter Verwendung des T-Tests für verbundene Stichproben errechnet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patientencharakteristika

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Vorhofflimmern in Bezug auf allgemeine Angaben zur Person, die häufigsten Vorerkrankungen und die kardiologische Medikation.

Es zeigt sich, dass die überwiegende Anzahl der Patienten komorbide Erkrankungen aufweist, am häufigsten einen arteriellen Hypertonus. Etwa ein Drittel der Patientin nimmt bei Aufnahme Medikamente mit dem Ziel einer Rhythmuskontrolle ein. Fast 9 von 10 Patienten wird ein Betablocker verordnet.

Alle Patienten sind zur Schlaganfallprophylaxe antikoaguliert, zwei Drittel der Patienten sind auf NOAK eingestellt.

*Tabelle 4: Charakteristika der klinischen Stichprobe (n=29), Allgemeine Angaben, Komorbiditäten und bestehende Medikation bei Aufnahme. Werte sind absolute Häufigkeit (prozentuale Angabe in Klammern) oder Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.*

Alter in Jahren	61,1 $\pm$ 8,1
Anteil Frauen	13 (44,8)
Gewicht in kg	83,0 $\pm$ 16,1
Größe in ccm	175 $\pm$ 9,6
Paroxysmales AF	15 (51,7)
Zahl vorangegangener Ablationen	0,41 $\pm$ 1,1
KHK	4 (13,8)
Diabetes mellitus	2 (6,9)
COPD	4 (13,8)
Hypertonus	17 (58,6)
Niereninsuffizienz	7 (24,1)
Amiodaron	6 (20,7)
Flecainid	3 (10,3)
Betablocker	25 (86,2)



Digitoxin	1 (3,4)
ACE-Hemmer	5 (17,2)
Sartane	8 (27,6)
Ca-Antagonisten	3 (10,3)
Statine	9 (31,0)
Diuretika	10 (34,5)
ASS	2 (6,9)
Vitamin-K-Antagonisten	10 (34,5)
NOAK	19 (65,6)

## 6.2 Baseline EETs in Patienten und Kontrollen

Im Vergleich zwischen AF Patienten (vor Ablationsbehandlung) und gesunden Kontroll-  
Probanden ergaben sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die Plasmakonzentration  
der EETs, EpOMEs und DiHOMEs (siehe Tabelle 5). Es ergaben sich höhere Spiegel  
für die untersuchten EETs, EpOMEs und DiHOMEs in der Kontrollgruppe. Die  
Unterschiede zwischen den Gruppen waren für alle Metabolite mit Ausnahme von  
14,15-EET statistisch signifikant. Besonders deutlich war die Differenz für 5,6 EET und  
8,9 EET, die bei der Kontrollgruppe in 2,7 respektive 3 fach höherer Konzentration  
gegenüber den AF Patienten vorlagen.

Die EpOME/DiHOME Ratio war in der Kontrollgruppe gegenüber der Patientengruppe  
erhöht. Die Gruppen unterschieden sich deutlich im Alter. In der Gruppe der gesunden  
Kontroll-Probanden lag das Alter bei  $34,8 \pm 7,5$  Jahren, während in der Gruppe der  
Patienten das mittlere Alter  $61,1 \pm 8,1$  Jahre betrug. Der Anteil der Frauen lag in der  
Patientengruppe mit 44,8 % gegenüber 50% in der Kontrollgruppe etwas niedriger.

*Tabelle 5 Serumspiegel der EETs, EpOMEs und  
DiHOMEs in ng/ml bei AF-Patienten vor Intervention im  
Vergleich zu gesunden Kontrollen (AF n=29, Kontrollen  
n=20)*

Metabolit	AF	Kontrolle	p-Wert
5,6-EET	0,46±0,54	1,26±0,56	0,00**
8,9-EET	1,09±0,69	3,28±1,28	0,00**
11,12-EET	0,84±0,58	1,72±0,56	0,00**
14,15-EET	2,16±1,08	2,64±1,05	0,14
9,10-EpOME	5,28±2,54	9,94±5,47	0,00**
12,13-EpOME	4,80±2,32	10,95±4,68	0,00**
9,10-DiHOME	3,30±3,06	7,11±3,98	0,00**
12,13-DiHOME	3,30±2,66	5,71±2,45	0,00**

### 6.3 Der Einfluss des Anpressdrucks auf die myokardiale Schädigung

Es ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation des Anpressdrucks (contact force) mit Markern der myokardialen Schädigung für die Patienten, die eine Radiofrequenzablation unter Verwendung des TactiCath™ Ablationskatheter erhielten(n=20).

Von allen Kennwerten der Ablation korrelierte die Gesamt-Ablationsenergie (Total energy delivered) am besten mit der myokardialen Schädigung(n=9). Es ergab sich hier eine Korrelation nach Pearson von 0,79\* mit Troponin T, von 0,63 mit der CK und von 0,4 mit der CK-MB am Folgetag der Prozedur.

### 6.4 Einfluss von prozeduralen Kennzahlen und Inflammation auf den Rezidiv-Status

11 von 29 Patienten erlitten im 24 Monats Follow Up ein Rezidiv, entsprechend einer Rezidivrate von 38 %.

Das Force Time Integral(FTI) ist ein gebräuchliches Maß bei der PVI für die Läsionsqualität und ergibt sich aus der Multiplikation des Anpressdrucks und der Radiofrequenz-Applikationsdauer. Der Lesion Index (LSI) ist ein Kennwert für den Läsionsdurchmesser, der sich aus einem Algorithmus unter Einbezug von Anpressdruck, Radiofrequenz-Applikationsdauer und Radiofrequenzfluss ergibt.

Tabelle 6 zeigt Kennzahlen der Ablationsprozedur und Angaben zum Patienten für die Rezidiv und Non Rezidivgruppe. Es zeigen sich für die Rezidiv-Patienten eine höhere Anzahl vorausgegangener Ablationsbehandlungen und ein höherer Anteil an nicht-paroxysmale Vorhofflimmern.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die prozeduralen Kennwerte. Die mittlere FTI ist in der Non Rezidiv Gruppe 1,3fach höher, weist in dieser Gruppe aber auch eine hohe Standardabweichung auf. Die totale FTI liegt dagegen eng

zusammen. Beim LSI ergibt sich, bei nahezu identischen mittleren LSI, für den totalen LSI ein 1,5fach höherer Wert in der Rezidiv Gruppe, auch hier allerdings bei deutlich erhöhter Standardabweichung.

Für das Alter der Patienten, die Dauer der Prozedur, die Totale Ablationsanzahl und die Gesamt-Ablationsenergie ergeben sich für beide Gruppen vergleichbare Werte.

*Tabelle 6: Charakteristika der klinischen Stichprobe und Kennzahlen der Intervention nach Rezidiv / Non-Rezidiv Status im 24 Monats Follow-up (n=21).*

<b>Kennwert</b>	<b>Rezidiv-Gruppe</b>	<b>Non-Rezidiv-Gruppe</b>
Alter in Jahren	60,6±7,9	61,4±8,4
Zahl vorausgegangener Ablationen	0,9±1,6	0,1±0,3
Paroxysmales AF	3 (27,3)	12 (66,7)
Dauer der Prozedur in min (n=17)	153±41	131±27
Totale Ablationsanzahl	35,3±18,1	35,1±20,1
Mittlerer Anpressdruck in g	20,5±3,7	22,8±11,2
Totale FTI	32122±16911	33008±18786
Mittlere FTI	938±254	1256±1272
Totale LSI	207±117	137±54
Mittlere LSI	5,95±0,52	5,97±0,90
Gesamt Ablationsenergie (n=11)	50063±16265	52591±18899

## 6.5 EETs und Rezidiv

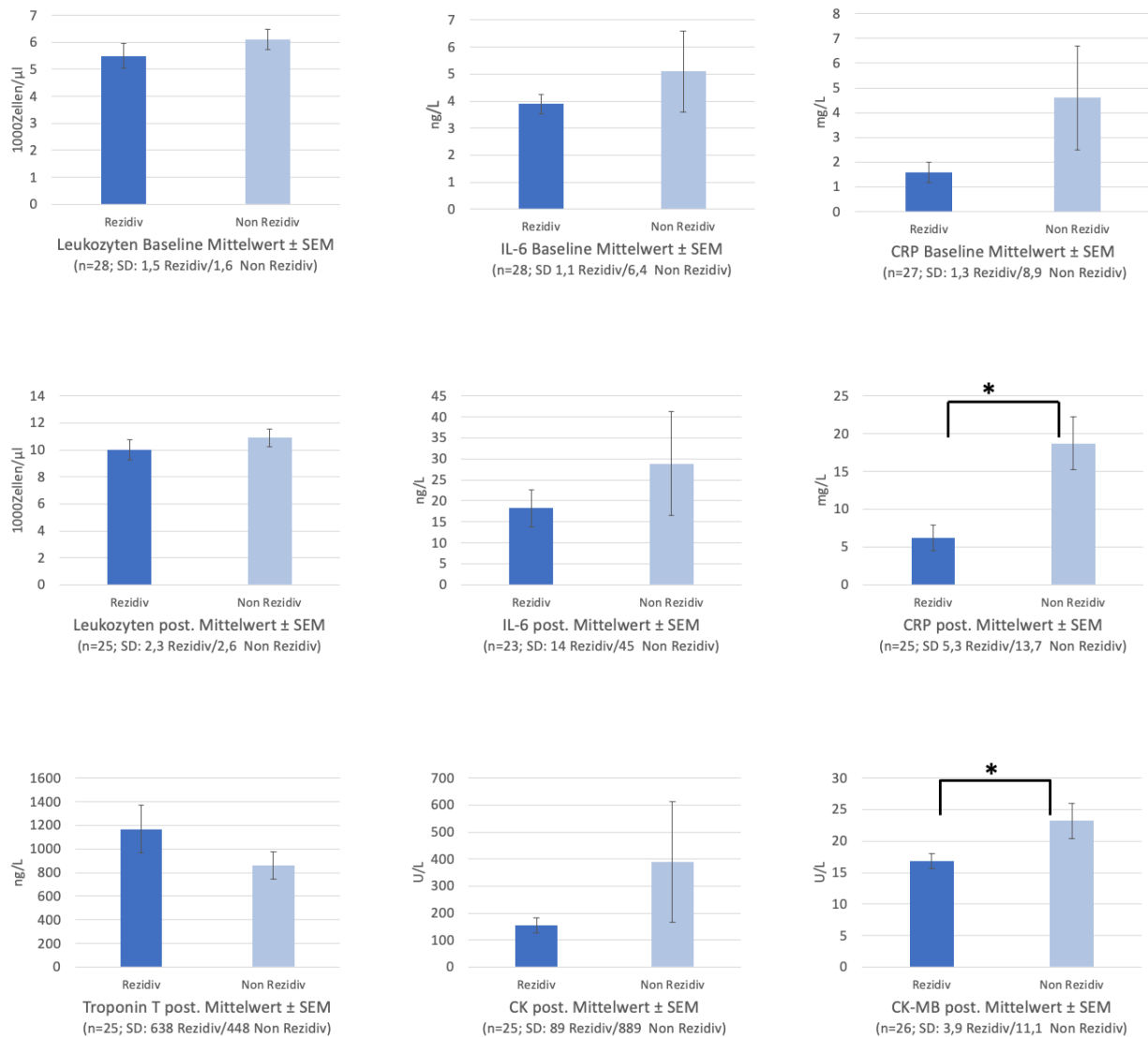
Aus Tabelle 7 gehen die Plasmaspiegel der EETs, EpOMEs und DiHOMEs der AF-Patienten nach Rezidiv- und Non Rezidiv Status im 24 Monats Follow Up hervor. Es ergeben sich höhere Plasmaspiegel für die vier EET-Isomere in der Non-Rezidiv Gruppe. Dieser Unterschied zeigt sich jedoch lediglich für 5,6 EET statistisch signifikant, für das sich eine fast 7 fach höhere Konzentration in der Non Rezidiv Gruppe ergibt. Für die anderen EET Isomere liegen die Spiegel dagegen nur etwa 120% höher. Für 9,10- und 12,13 EpOME und 9,10-, sowie 12,13-DiHOME ergeben sich zwischen 1,1 und 1,5 fach höhere Spiegel in der Rezidiv Gruppe. Die Gruppenunterschiede sind nicht statistisch signifikant.

*Tabelle 7 Venöser Serumspiegel der EETs, EpOMEs und DiHOMEs in ng/ml bei AF-Patienten nach Rezidiv/Non Rezidiv Status im 24 Monats Follow-up (n=29)*

Metabolit	Rezidiv	Non- Rezidiv	p- Wert
5,6-EET	0,10±0,09	0,67±0,59	0,00**
8,9-EET	0,94±0,48	1,19±0,79	0,37
11,12-EET	0,74±0,28	0,90±0,71	0,42
14,15-EET	1,89±0,68	2,33±1,25	0,30
9,10-EpOME	5,73±3,58	5,00±1,70	0,47
12,13-EpOME	5,01±3,04	4,68±1,84	0,71
9,10-DiHOME	4,30±4,63	2,69±1,34	0,28
12,13-DiHOME	3,75±3,74	3,03±1,80	0,49

Abbildung 8 zeigt die venösen Serumspiegel für Marker von Inflammation zur Baseline und einen Tag postprozedural und für Marker für Myokardschäden einen Tag postprozedural im Vergleich der AF Patienten in Abhängigkeit vom Rezidiv Status nach 24 Monaten. Bezüglich der Inflammations-Marker ergeben sich zur Baseline nur marginale Unterschiede in den beiden Gruppen. Ein Tag postprozedural ergibt sich ein moderater, aber statistisch signifikanter Unterschied für das CRP, das in der Non-Rezidiv Gruppe

im Mittel um 12,5 U/L höher lag als in der Rezidiv Gruppe. Für die Marker der Myokardschäden ergab sich ein Tag postprozedural ein leicht erhöhter CK-MB Spiegel (statistisch signifikant) in der Non Rezidiv Gruppe.



**Abbildung 8** Venöse Serumspiegel der Marker für Inflammation zur Baseline und am Tag 1 postprozedural, sowie der Marker für Myokardschäden (jeweils Mittelwert  $\pm$  SEM) 1 Tag postprozedural bei AF-Patienten nach Rezidiv/Non Rezidiv Status im 24 Monats Follow-up

## 6.6 Einfluss der Ablation auf myokardiale Marker und EETs

Tabelle 8 zeigt die Veränderung der EETs, EpOMEs und DiHOMEs prä- und postprozedural. Während 5,6-EET, 11,12-EET und 14,15-EET jeweils einen dezenten Anstieg in der venösen Plasmakonzentration verzeichnen lassen, zeigt sich für das Struktur-Isomer 8,9 EET postprozedural fast eine Verdopplung im Serumspiegel (bei deutlich höherer Standardabweichung). Für EpOMEs ergeben sich ebenfalls leichte Erhöhungen im Plasmaspiegel durch die Ablation, während für die DiHOMEs vergleichsweise deutliche Steigerungen auf den 1,3 -1,5fachen Wert des Ausgangsniveaus vorliegen.

Auch postprozedural ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der 5,6-EET Spiegel zwischen Rezidiv und Non-Rezidiv-Gruppe.

*Tabelle 8 Venöser Serumspiegel der EETs, EpOMEs, DiHOMEs in ng/ml prä- und postprozedural. (n=27)*

Metabolit	Prä	Post	p-Wert
5,6-EET	0,44±0,53	0,48±0,60	0,45
8,9-EET	1,15±0,68	2,13±1,76	0,02*
11,12-EET	0,87±0,59	1,09±0,98	0,25
14,15-EET	2,20±1,11	2,57±1,78	0,22
9,10-EpOME	4,97±1,59	5,70±3,60	0,26
12,13-EpOME	4,61±1,70	4,83±2,51	0,61
9,10-DiHOME	3,21±3,13	4,25±3,54	0,05
12,13-DiHOME	3,28±2,76	4,77±2,65	0,03*



Für die Marker der Myokardschäden und der Inflammation ergeben sich im Vergleich der Baseline zum ersten Tag postprozedural Steigerungen, die für Troponin T, IL-6 und die CK besonders deutlich ausfallen.

*Tabelle 9: Venöser Serumspiegel der Marker für Inflammation und Marker für Myokardschäden präprozedural und Tag 1 postprozedural*

<b>Metabolit</b>	<b>Prä</b>	<b>Post (1Tag)</b>	<b>p-Wert</b>
CRP (n=24) mg/L	3,8±7,5	14,2±12,7	0,00**
Leukozyten (n=24) 1000Zellen/μl	6,0±1,6	10,6±2,5	0,00**
Interleukin-6 (n=22) ng/L	5,2±5,8	25,2±35,2	0,01*
Troponin T (n=24) ng/L	11,1±7,8	1023,4±513,1	0,00**
CK (n=25) U/L	89±48	308±713	0,14
CK-MB (n=25)	13,4±4,3	21,1±9,4	0,00**

## 7 Diskussion

### 7.1 Stellenwert und Stärken der Arbeit

Vorhofflimmern ist die häufigste humane Herzrhythmusstörung, verzeichnet eine steigende Prävalenz und ist als entscheidender Risikofaktor für Schlaganfälle mit einem schwerwiegenden Verlust an Lebensqualität und erhöhter Mortalität assoziiert. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung der Ablationsbehandlung als Therapieoption des Vorhofflimmerns ist ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der häufigen Rezidive besonders bedeutsam.

EETs (und die verwandten EpOMEs und DiHOMEs) sind in den letzten Jahrzehnten neu in den Fokus für das pathophysiologische Verständnis kardialer Erkrankungen gerückt. Primär wurden dabei EETs im Tiermodell als kardioprotektiv unter ischämischen Bedingungen charakterisiert (Seubert et al., 2004; Seubert et al., 2006; Nithipatikom et al., 2006; Wu et al., 1997). Im Mausmodell einer hypertrophen Herzerkrankung zeigte sich ein antiarrhythmischer Effekt der EETs in einer verringerten Induzierbarkeit von Vorhofflimmern (Westphal et al., 2013; Li et al., 2020). Erst eine Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen EET-Spiegeln und Vorhofflimmern im Menschen und fand für einen Polymorphismus der sEH in einer Fall-Kontroll-Studie keinen Einfluss auf die Prävalenz von Vorhofflimmern, aber eine höhere Rezidiv Rate für den sEH Polymorphismus, der mit erhöhten EET Spiegeln einhergeht (Wutzler et al., 2013). Ein Überwiegen gewebsprotektiver Eigenschaften mit unzureichender Narbenbildung und unzureichender elektrischer Isolation gegenüber den eigentlich erwarteten antiarrhythmischen Effekten wurde als mögliche Erklärung diskutiert. Die vorliegende Arbeit greift die Fragestellung auf und untersucht in einer explorativen, prospektiven, klinischen Studie den Einfluss der EETs auf die Rezidivrate im Langzeitverlauf bei Vorhofflimmern und verglich die EET Spiegel der Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die große Stärke der Studie liegt in der direkten Untersuchung endogener EET Spiegel der betroffenen Patienten, die eine Interpretation der Daten mit geringerer Unsicherheit zulässt als bei Untersuchung indirekter Hinweise auf die EET

Konzentration wie die sEH Polymorphismen. Unseres Wissens ist dies die erste Untersuchung zu Serum-Spiegeln von EETs in einer Kohorte von AF-Patienten.

## 7.2 EETs in der Entstehung von Vorhofflimmern

Im Vergleich der Kontroll Gruppe mit den AF Patienten zur Baseline ergaben sich in der vorliegenden Arbeit höhere EET, EpOME, und DiHOME Spiegel (statistisch signifikant außer für 14,15 EET) in der Kontrollgruppe. Dieser Befund weist auf einen möglichen antiarrhythmischen Effekt hin, wie er für EETs tierexperimentell für Modelle der hypertrophen Herzerkrankung gezeigt wurde (Westphal et al., 2013; Li et al., 2020):

Zur Simulation einer hypertrophen Herzkrankheit wurde eine Volumenüberladung mittels chirurgischer Konstriktion der Aorta oder eine chronische  $\beta$ -adrenerge Stimulation mittels Infusion von Isoproterenol, einem synthetischen Noradrenalin Derivat, eingesetzt. Neben einer Reduktion von ventrikulären Tachykardien zeigte sich auch die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern in Stimulations-Protokollen bei CYP2J2 Überexpression deutlich von 54 auf 17 % (Isoproterenol Modell), respektive 80 zu 30 % (Aortenkonstriktions Modell) verringert.

Auch eine Hemmung der sEH oder ihre genetische Deaktivierung führen in Modellen der hypertrophen Herzkrankheit zu einer Verringerung von Rhythmusstörungen (Monti et al., 2008; Xu et al., 2006).

Eine verminderte atriale Fibrosierung scheint zu dem antiarrhythmischen Einfluss im Mausmodell beizutragen. Es konnte histopathologisch eine verringerte Kollageneinlagerung im Vorhof-Myokard nachgewiesen werden (Westphal et al., 2013; Li et al., 2020). Li et al. (2020) zeigten an den Mäusen mit chronischer Volumenüberladung eine Aktivierung des Fibrose-assoziierten TGF- $\beta$ /Smad-Signalwegs im atrialen Myokard. Bei CYP2J2 Überexpression war dieser Signalweg durch eine Hemmung der Smad2/3 Phosphorylierung, sowie einer höheren Expression von Smad 7 und PPAR- $\gamma$  gehemmt.

Zudem wurde ein direkter hemmender Effekt von 11,12- und 14,15-EET auf die Differenzierung von atrialen Fibroblasten zu Myofibroblasten (mit erhöhter Kollagen-Synthese-Aktivität) unter Stimulation von TGF- $\beta$  in vitro nachgewiesen (Li et al., 2020).

Atriale Fibrosierung gilt als bedeutsamer Faktor für die Entstehung eines Substrats für Vorhofflimmern im Rahmen des strukturellen kardialen Remodelings und verursacht die Entstehung von Leitungsstörungen, die die Persistenz von Vorhofflimmern begünstigen (Burstein & Nattel, 2008; Pozios et al. 2023). Neuere Arbeiten rücken eine differenzierte Betrachtung der Fibrosierung in den Vordergrund und rücken vor allem die epikardiale, endomyzial lokalisierte Fibrose in den Vordergrund (Maesen et al., 2022, Winters et al., 2020). Zudem wird die proinflammatorische und arrhythmogene Rolle epikardialen Fetts zunehmend in den Blick genommen (Conte et al., 2022). Hinsichtlich der Leitungsstörungen sind eine endo-epikardiale Dissoziation und fokale epikardiale Aktivierungen („epicardial breakthroughs“) im Zusammenhang mit dem Auftreten von (persistierendem) Vorhofflimmern charakterisiert worden (Gharaviri et al., 2020; Paramesvaran et al. 2020).

Inflamationsprozesse werden als mitursächlich bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern bewertet (Scott et al., 2019). Für verschiedene proinflammatorische Zytokine wie C-reaktives Protein, Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-2, -6, und -8 wurden erhöhte Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern beschrieben (Guo et al., 2012). Zudem sind Gene, die für inflammatorische Zytokine kodieren mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert (Mahida et al., 2011).

Im Mausmodell der hypertrophen Herzkrankheit mit erhöhter Vulnerabilität für Vorhofflimmern zeigten Li (2020) und Kollegen auch eine Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-6 and MCP-1 sowohl im Serum, als auch im linken Atrium. Zudem ergab sich eine erhöhte Phosphorylierung von I $\kappa$ B und eine konsekutive Aktivierung des NF- $\kappa$ B Signalwegs. All diese Effekte zeigten sich bei CYP2J2 Überexpression deutlich abgeschwächt.

Westphal et al. (2013) berichteten eine deutliche Abschwächung der Verlängerung der atrialen effektiven Refraktärzeit unter chronischer  $\beta$ -adrenerger Stimulation als mögliche

Ursache des beobachteten antiarrhythmischen Effekts der EET. Eine Verkürzung der AERP wird im Allgemeinen als zentral für die Aufrechterhaltung von auftretendem Vorhofflimmern angenommen (Schotten et al., 2011). Es ließ sich keine Studie identifizieren, die den Zusammenhang von AERP und EET Spiegeln im Menschen untersucht.

Westphal et al (2013) konnten keine Verringerung der AERP für das Modell der chronischen Volumenüberladung durch Aortenkonstriktion feststellen.

Für dieses Modell berichteten die Autoren für das ventrikuläre Myokard eine Relokalisierung von gap junctions von den Disci intercalares, den Verbindungszonen zwischen Myozyten), zu den lateralen Rändern oder in das Zytoplasma, die bei CYP2J2 Überexpression kaum auftrat. EETs scheinen also auf die Lokalisierung von gap junctions Einfluss zu haben. Eine Untersuchung des gleichen Effekts für atriales Gewebe wird von den Autoren nicht berichtet. Andere Arbeiten weisen aber auf Veränderungen in der atrialen Expression und Lokalisation von gap junctions im Tiermodell für Vorhofflimmern hin (Elvan et al., 1997; van der Velden et al., 1998). Zudem sind auch Veränderungen an gap junctions in Fall-Kontroll-Studien von AF Patienten beschrieben. Eine Veränderung der Expression und Lokalisation von gap junctions kann zu lokalen Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeit und zu einer heterogenen Erregungsleitung im Atrium beitragen und damit das elektrische Substrat für die Persistenz von Vorhofflimmern bereitstellen. (Spach & Starmer, 1995; van der Velden & Jongasma, 2002; Pozios et al. 2023) In-vitro Untersuchungen an humanen Kardiomyozyten weisen auch einen Einfluss von CYP2J2 auf die Transkription von Ionenkanal-Proteinen hin, die im Zusammenhang mit Rhythmusstörungen stehen (Evangelista et al., 2020).

Bezüglich der höheren Spiegel der EETs (, EpOMEs und DiHOMEs) zwischen AF-Patienten und gesunden Kontrollen kann somit ein Einfluss auf die atriale Fibrosierung, auf Inflamationsprozesse und auf die atriale Elektrophysiologie als ein denkbare Erklärungsmodell für einen protektiven Effekt von EETs gegenüber der Entwicklung von

Vorhofflimmern diskutiert werden. Die verringerte Induzierbarkeit von Vorhofflimmern bei CYP2J2 Überexpression im Mausmodell deutet, wie auch der hier berichtete Befund, auf antiarrhythmische Eigenschaften der EETs hin.

Es ist jedoch einschränkend darauf hinzuweisen, dass in der vorliegenden Arbeit das mittlere Alter in der Kontrollgruppe  $34,8 \pm 7,5$  Jahre, gegenüber  $61,1 \pm 8,1$  Jahre in der Patientengruppe betrug und damit erheblich abwich. Die Patientengruppe wies multiple Begleiterkrankungen und eine polypharmazeutische Begleitmedikation auf, die ebenfalls Einfluss auf die festgestellten Unterschiede haben könnten. Eine konfirmatorische Studie mit einem Matching nach dem Alter der Kontrollen und ggfs. mit den häufigen Komorbiditäten des Vorhofflimmerns ist erforderlich.

### 7.3 Inflammation und myokardiale Schädigung bei Rezidiv nach Ablation

11 von 29 Patienten erlitten im 24 Monats Follow Up ein Rezidiv, entsprechend einer Rezidivrate von 38 %.

Für die Patientencharakteristika ergaben sich Abweichungen zwischen Non- Rezidiv und Rezidivgruppe vor allem in der höheren Zahl stattgehabter Ablationsbehandlungen und des höheren Anteils persistierenden Vorhofflimmerns in der Rezidivgruppe. Der Befund höherer Rezidivraten für persistierendes Vorhofflimmern ist auch in Studien mit großen Fallzahlen berichtet worden (Ganesan et al., 2013). Für die Kennwerte der Ablationsbehandlung, wie Ablationsanzahl (Anzahl der Radiofrequenz-Ablationsreize), Ablationsenergie und Anpressdruck ergaben sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen. Das spricht für eine gute Standardisierung des Eingriffs.

In der Untersuchung der Biomarker für eine Myokardschädigung und für Inflammation zeigten sich CK-MB und CRP postprozedural in der Non-Rezidiv Gruppe signifikant erhöht. Die Mittelwertsdifferenz war mit 6,4 U/L für CK-MB und 12,5U/L für das CRP gering ausgeprägt. Es ist denkbar, dass eine deutlichere Inflamationsreaktion /Myokardschädigung mit effektiveren Läsionen und nachhaltiger Isolation der Pulmonalvenen assoziiert ist.

Bisherige Untersuchungen fokussierten sich überwiegend auf das CRP präprozedural, für das sich in der vorliegenden Arbeit kein Gruppenunterschied zeigte. Es besteht eine Assoziation zwischen höheren CRP Spiegel und erfolgloser Kardioversion(Liu et al., 2008). Eine neue Studie weist auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP präprozedural und Rezidiv bei Ablationsbehandlung hin(Meyre et al., 2020). Eine jüngere Meta-Analyse berichtet ebenfalls diesen Zusammenhang, allerdings unter Einbezug früher Rezidive und damit mit geringer Aussagekraft für den längerfristigen Behandlungserfolg und mit einer Diskrepanz zwischen asiatischen und europäischen Studienpopulationen(Jiang et al., 2017). Es zeigt sich insgesamt eine heterogene Datenlage.

Unterschiede in den postprozeduralen CRP Spiegel waren in zwei Arbeiten nicht mit späten Rezidiven assoziiert (Yano et al., 2020). Eine der beiden Gruppen fand einen Zusammenhang des Anstiegs des CRPs, sowie von Fibrinogen und Troponin T, sowie CK-MB mit frühen Rezidiven, die wir in der vorliegenden Arbeit nicht erfassten (Lim et al., 2014).

Aksu et al. (2015) fanden einen Zusammenhang zwischen geringeren Troponin T Spiegel nach Ablation mit späten Rezidiven, während andere Gruppen, wie auch die vorliegende Arbeit diesbezüglich keine Assoziation fanden(Kühne et al., 2010; Yano et al., 2020). Aksu et al. berichten für Troponin T in Übereinstimmung mit dem Befund dieser Arbeit für CK-MB eine Assoziation einer geringeren myokardialen Schädigung mit einem Rezidiv. Grundsätzlich erscheint es schlüssig, dass wenn die elektrische Rekonnektion der Pulmonalvenen der Hauptmechanismus des Wiederauftretens von Vorhofflimmern ist(Kowalski et al., 2012), eine unzureichende Substratmodifikation über geringere Myokardschäden laborchemisch apparent werden kann.

#### 7.4 EETs und Rezidiv nach Ablationsbehandlung

Für die Gruppe der rezidivfreien AF Patienten ergab sich ein höherer Spiegel für die vier EET-Isomere, der für 5,6 EET statistisch signifikant war. Dieses Ergebnis kann als

Hinweis auf antiarrhythmische Eigenschaften von 5,6 EET interpretiert werden, die in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus dem Mausmodell für die hypertrophe Herzkrankheit stehen (Li et al., 2020; Westphal et al., 2013). Mit dem o.g. Befund, höherer EET Spiegel in der gesunden Kontrollgruppe ergeben sich somit in dieser Arbeit Hinweise auf einen antiarrhythmischen Effekt der EETs sowohl bei der Entstehung von Vorhofflimmern, wie auch bei dem Therapieerfolg einer Ablationsbehandlung.

Gleichzeitig bleibt zu bedenken, dass die Ergebnisse aus dem Tiermodell den Einfluss der EETs auf die Entstehung von Vorhofflimmern abbilden und nur eingeschränkt auf die Mechanismen einer Ablationsbehandlung bei bereits bestehendem Vorhofflimmern übertragen werden können. Insbesondere die Substratbildung muss in diesem Fall als bereits erfolgt gelten. Daher scheint es zunächst, dass einer der diskutierten Mechanismen der antiarrhythmischen Wirkung der EETs (der antifibrotische Einfluss und protektive Effekt gegenüber einem Remodeling) für die Frage nach einer geringeren Rezidivgefahr nicht angenommen werden kann. Tatsächlich ist der Grad atrialer Fibrosierung in der AF-Population aber keineswegs homogen und in der DECAF Studie konnte anhand einer MR-gestützten Quantifizierung das Ausmaß atrialer Fibrose als unabhängiger Risikofaktor für eine Therapieresistenz gegenüber einer Katheterablationsbehandlung gezeigt werden (Marrouche et al., 2014). Eine Protektion gegen eine fortschreitende Fibrosierung durch die EETs ist demnach doch als möglicher Faktor für eine positive Beeinflussung des Ergebnisses einer Ablationsbehandlung denkbar. Die Substratbildung ist mit dem ersten Auftreten von Vorhofflimmern nicht abgeschlossen, sondern Vorhofflimmern selbst kann die Substratbildung weiter vorantreiben und damit eine Krankheitsprogression mit längeren und stabileren AF-Episoden begünstigen (Allessie, 1998; Wijffels et al., 1995). Eine MR-gestützte Modifikation der Ablationsbehandlung an die individuelle Fibrosierung des Patienten zeigte sich bislang einer konventionellen Ablation nicht überlegen (Marrouche et al., 2022). Hinweisgebend für die Bedeutung des elektrischen Remodeling, auf das EETs ebenfalls Einfluss zu haben scheinen (siehe Kapitel 7.2) ist auch eine aktuelle Meta-Analyse, die die Dauer der p Welle als unabhängigen Risikofaktor für ein Rezidiv nachweist (Intzes et al., 2023).



Das Ergebnis eines höheren 5,6 EET Spiegels steht jedoch im Widerspruch zu der o.g. Untersuchung der SNP im EPHX2 Gen, das für die sEH kodiert, bei über 218 AF-Patienten und 268 Kontrollen (Wutzler et al., 2013). Hier zeigte sich keiner der untersuchten Polymorphismen mit dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns assoziiert. Es ergab sich für den rs751141 Polymorphismus, der mit einer reduzierten sEH Aktivität und folglich höheren EET Spiegeln einhergeht eine höhere Rezidivrate. Die Autoren hielten den antifibrotischen und antiapoptotischen Effekt der EETs für eine mögliche Rezidivursache, die über eine Förderung der Regeneration zunächst reversibel geschädigter Myokardzellen zu einem Verlust der Isolation der Pulmonalvenen führen könnte. Die Studie untersuchte im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit allerdings Vorhofflimmer-Patienten unter Ausschluss kardialer Begleiterkrankungen. Zudem erfolgte keine direkte Messung der EETs und die untersuchte sEH weist für die vier Regio-Isomere der EETs eine deutlich unterschiedliche Selektivität auf und ist für den Stoffwechsel von 5,6 EET, das in der vorliegenden Arbeit mit Non-Rezidiv assoziiert war, zu vernachlässigen (Zeldin et al., 1993).

## 7.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit weist verschiedene Limitationen auf. Zunächst handelt es sich um eine explorative Arbeit mit einer geringen Patientenzahl.

In Bezug auf die Untersuchung der EETs in einer Kontrollgruppe und der Patienten vor Ablationsbehandlung ist vor allem der große Altersunterschied der Gruppen und die fehlende Kontrolle des Einflusses von Komorbiditäten und Medikation einschränkend anzumerken. Konfirmatorische Studien mit ausreichend großer Patientenzahl sollten für diese Faktoren kontrollieren.

Geschlechtsunterschiede spielen eine bedeutsame Rolle in der Entwicklung und im Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen (Regitz-Zagrosek et al., 2017).

Geschlechterunterschiede bestehen für Vorhofflimmern in Bezug auf die Inzidenz, die klinische Präsentation und das klinische Management (Lip et al., 2015; Schnabel et al., 2017). Während bei Frauen Arachidonsäure unter dem Einfluss von Östrogen zu EETs

metabolisiert wird, entstehen bei Männern unter dem Einfluss von Androgenen proarrhythmisch-wirkende Hydroxyeicosatriensäuren (HETE) (Regitz-Zagrosek, 2020; Gerges et al, 2021). Hinsichtlich des Abbaus der EETs durch die sEH bestehen Hinweise auf Geschlechterunterschiede und eine estrogen-abhängige epigenetische Regulation der sEH Spiegel durch DNA Methylierung aus dem Tiermodell (Qin et al., 2016, Yang et al., 2018). Im Mausmodell des Myokardinfarkts lassen sich Geschlechterunterschiede hinsichtlich myokardialer Reparaturmechanismen und ein geringeres Remodeling bei weiblichen Tieren vor dem Hintergrund höherer EET Spiegel erkennen (Pullen et al. 2020).

Es bestehen für das Vorhofflimmern also Hinweise auf Geschlechterunterschiede hinsichtlich der klinischen Präsentation, als auch hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathophysiologie. Aufgrund der geringen Fallzahl führten wir in dieser Studie keine Subgruppenanalyse oder statistische Verfahren zur Kontrolle für unterschiedliches Geschlecht durch. Bei künftigen Studien mit größerer Fallzahl zur Pathophysiologie des Vorhofflimmerns und EETs sollten Geschlechterunterschiede in der Auswertung berücksichtigt werden.

In Kapitel 3.5 und 3.6 werden EETs, EpOMEs, DiHOMEs, sowie Marker für Myokardschäden und Marker einer Inflammation prä- und postprozedural berichtet. Während der postprozedurale Wert der EETs, EpOMEs, DiHOMEs unmittelbar mit Abschluss der Ablation erhoben wurde, sind die Werte für Myokardschäden und Inflammation einen Tag postprozedural erhoben. Da die Ablationsbehandlungen nicht zur gleichen Tageszeit erfolgten, während die postprozedurale Blutabnahme jeweils am Morgen nach der Ablation erfolgte, ist von einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse im Rahmen der unterschiedlichen Zeitabstände zwischen der Ablation und der Blutabnahme am kommenden Morgen auszugehen.

Die Detektion von Vorhofflimmern hängt vom Einsatz diagnostischer Maßnahmen ab, der aufgrund der verschiedenen ambulanten Behandler nicht standardisiert war. Unerkannte Rezidive von Vorhofflimmern können nicht ausgeschlossen werden.

## 7.6 Schlussfolgerungen und offene Fragen

In der vorliegenden explorativen Arbeit konnte erstmals am Menschen eine Assoziation erniedrigter venöser Spiegel von 5,6- , 8,9- und 11,12- EET, sowie von 9,10,- und 12,13- EpOME und 9,10- und 12,13- DiHOME mit dem Vorliegen von Vorhofflimmern im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollen gezeigt werden.

Zudem ergab sich eine Assoziation eines Langzeit-Rezidivs nach einer Ablationsbehandlung mit geringeren 5,6 EET Spiegeln.

Die Studie legt damit einen Einfluss von EETs auf die Entwicklung von Vorhofflimmern, als auch auf den Erfolg einer Ablationsbehandlung nahe.

Konfirmatorische Studien mit größeren Patientenzahlen und unter Kontrolle von Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter und Medikation sind erforderlich. Besonders interessant wären Untersuchungen, die über elektrophysiologische Messungen, echokardiographische Charakterisierung struktureller Veränderungen, MR Bildgebung zur Quantifizierung atrialer Fibrose, sowie Messung inflammatorischer Zytokine zu einem besseren Verständnis der Physiologie der potentiell bestehenden antiarrhythmischen Effekte beitragen.

In diesem Sinne wären auch weitere Arbeiten im Tiermodell wünschenswert, die an die Arbeiten der Gruppen um Westphal und Li anknüpfen (Westphal et al., 2013; Li et al., 2020) und insbesondere das Verständnis des Einflusses der EETs auf die zelluläre Elektrophysiologie und das kardiale strukturelle, wie auch elektrische Remodeling der Vorhöfe näher charakterisieren. Zudem fehlen solche Untersuchungen für Veränderungen der EpOME und DiHOME-Metaboliten.

Ebenfalls spannend wäre es im Tierversuch die Narbenbildung nach definierten Ablationsreizen unter unterschiedlichen EET Spiegeln zu untersuchen. Der Einfluss auf die Entstehung von Vorhofflimmern und die Wirkung auf den Erfolg einer Ablationsbehandlung sollte differenziert betrachtet werden.

Sollten sEH Inhibitoren in Langzeitstudien mit großen Patientenzahlen eingesetzt werden, wäre ein Monitoring der AF-Inzidenz im Vergleich zu Kontrollgruppen äußerst aufschlussreich, um zu klären, ob diese Medikamentengruppe vor der Entwicklung von Vorhofflimmern schützen kann.

## 8 Literaturverzeichnis

- Aksu, T., Golcuk, S. E., Guler, T. E., Yalin, K., & Erden, I. (2015). Prediction of mid-term outcome after cryo-balloon ablation of atrial fibrillation using post-procedure high-sensitivity troponin level. *Cardiovasc J Afr*, 26(4), 165-170. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-027>
- Allessie, M. A. (1998). Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9(12), 1378-1393. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00114.x>
- Allessie, M. A., de Groot, N. M., Houben, R. P., Schotten, U., Boersma, E., Smeets, J. L., & Crijns, H. J. (2010). Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3(6), 606-615. <https://doi.org/10.1161/circep.109.910125>
- Alonso, A., Agarwal, S. K., Soliman, E. Z., Ambrose, M., Chamberlain, A. M., Prineas, R. J., & Folsom, A. R. (2009). Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*, 158(1), 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.05.010>
- Andersson, T., Magnuson, A., Bryngelsson, I. L., Frøbert, O., Henriksson, K. M., Edvardsson, N., & Poçi, D. (2013). All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. In *Eur Heart J* (Vol. 34, pp. 1061-1067). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>
- Andrade, J. G., Electrophysiology Service, D. o. M., Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada, Department of Medicine, D. o. C., University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, Jason.guy.andrade@umontreal.ca, Field, T., Department of Medicine, D. o. N., University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, Khairy, P., & Electrophysiology Service, D. o. M., Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada. (2015).

Detection of occult atrial fibrillation in patients with embolic stroke of uncertain source: a work in progress. *Frontiers in Physiology*, 6.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00100>

Anselmino, M., Matta, M., D'Ascenzo, F., Bunch, T. J., Schilling, R. J., Hunter, R. J., Pappone, C., Neumann, T., Noelker, G., Fiala, M., Bertaglia, E., Frontera, A., Duncan, E., Nalliah, C., Jais, P., Weerasooriya, R., Kalman, J. M. & Gaita, F. (2014). Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 7(6).

<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001938>

Arbelo, E., Brugada, J., Hindricks, G., Maggioni, A. P., Tavazzi, L., Vardas, P., Laroche, C., Anselme, F., Inama, G., Jais, P., Kalarus, Z., Kautzner, J., Lewalter, T., Mairesse, G. H., Perez-Villacastin, J., Riahi, S., Taborsky, M., Theodorakis, G., & Trines, S. A. (2014). The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 35(22), 1466-1478.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu001>

Arujuna, A., Karim, R., Caulfield, D., Knowles, B., Rhode, K., Schaeffter, T., Kato, B., Rinaldi, C. A., Cooklin, M., Razavi, R., O'Neill, M. D., & Gill, J. (2012). Acute pulmonary vein isolation is achieved by a combination of reversible and irreversible atrial injury after catheter ablation: evidence from magnetic resonance imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5(4), 691-700.

<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.966523>

Balk, EM & Ip, S. (2010). Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation: A Systematic Review. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 21(11). <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01798.x>

Bannehr, M., Löhr, L., Gelep, J., Haverkamp, W., Schunck, W. H., Gollasch, M. & Wutzler, A. (2019). Linoleic Acid Metabolite DiHOME Decreases Post-ischemic Cardiac Recovery in Murine Hearts. *Cardiovascular toxicology*, 19(4).

<https://doi.org/10.1007/s12012-019-09508-x>

- Bellone, A., Etteri, M., Vettorello, M., Bonetti, C., Clerici, D., Gini, G., Maino, C., Mariani, M., Natalizi, A., Nessi, I., Rampoldi, A., & Colombo, L. (2012). Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. *Emerg Med J*, 29(3), 188-191. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.109702>
- Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., & Levy, D. (1998). Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. <https://doi.org/1747>
- Boersma, L. V., Castella, M., van Boven, W., Berruezo, A., Yilmaz, A., Nadal, M., Sandoval, E., Calvo, N., Brugada, J., Kelder, J., Wijffels, M. & Mont, L. (2012). Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment (FAST): A 2-center Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 125(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047>
- Brignole, M., Menozzi, C., Gasparini, M., Bongiorni, M. G., Botto, G. L., Ometto, R., Alboni, P., Bruna, C., Vincenti, A., & Verlati, R. (2002). An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 23(11), 892-900. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2971>
- Burstein, B., & Nattel, S. (2008). Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 51(8), 802-809. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.064>
- Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y. H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P. S., Chen, S. A., Chung, M. K., Cosedis Nielsen, J., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d'Avila, A., Natasja de Groot, N. M. S., Di Biase, L., Duytschaever, M., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Ellinor, P. T., Ernst, S., Fenelon, G., Gerstenfeld, E. P., Haines, D. E., Haissaguerre, M., Helm, R. H., Hylek, E., Jackman, W. M., Jalife, J., Kalman, J. M., Kautzner, J., Kottkamp, H., Kuck, K. H., Kumagai, K., Lee, R., Lewalter, T., Lindsay, B. D., Macle, L., Mansour, M., Marchlinski, F. E., Michaud, G. F., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Okumura, K., Packer, D., Pokushalov, E., Reynolds, M. R., Sanders, P., Scanavacca, M., Schilling, R., Tondo, C., Tsao, H. M., Verma, A., Wilber, D. J., Yamane, T., & Reviewers:, D. (2018). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter

and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 20(1), e1-e160.

<https://doi.org/10.1093/europace/eux274>

Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A. J., Chen, S. A., Crijns, H. J., Damiano, R. J., Jr., Davies, D. W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M. D., Haines, D. E., Haissaguerre, M., Hindricks, G., Iesaka, Y., Jackman, W., Jalife, J., Jais, P., Kalman, J., Keane, D., Kim, Y. H., Kirchhof, P., Klein, G., Kottkamp, H., Kumagai, K., Lindsay, B. D., Mansour, M., Marchlinski, F. E., McCarthy, P. M., Mont, J. L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D. L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J. N., Shemin, R. J., Tsao, H. M., & Wilber, D. (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 14(4), 528-606.

<https://doi.org/10.1093/europace/eus027>

Calkins, H., Reynolds, M. R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A., Williams, C. J., & Sledge, I. (2009). Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2(4), 349-361.

<https://doi.org/10.1161/circep.108.824789>

Campbell, W. B., Imig, J. D., Schmitz, J. M., & Falck, J. R. (2017). Orally Active Epoxyeicosatrienoic Acid Analogs. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 70(4). <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000523>

Carlsson, J., Miketic, S., Windeler, J., Cuneo, A., Haun, S., Micus, S., Walter, S., & Tebbe, U. (2003). Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 41(10), 1690-1696. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00332-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00332-2)

Castellá, M., Pereda, D., Mestres, C. A., Gómez, F., Quintana, E. & Mulet, J. (2010). Thoracoscopic Pulmonary Vein Isolation in Patients With Atrial Fibrillation and



Failed Percutaneous Ablation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 140(3). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.11.009>

Charitos, E. I., Purerfellner, H., Glotzer, T. V., & Ziegler, P. D. (2014). Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*, 63(25 Pt A), 2840-2848. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.019>

Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y. H., McAnulty, J. H., Zheng, Z. J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. J. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129(8), 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>

Chugh, S. S., Roth, G. A., Gillum, R. F., & Mensah, G. A. (2014). Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*, 9(1), 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.004>

Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H. C., Hart, R., Golitsyn, S., Flaker, G., Avezum, A., Hohnloser, S. H., Diaz, R., Talajic, M., Zhu, J., Pais, P., Budaj, A., Parkhomenko, A., Jansky, P., Commerford, P., Tan, R. S., Sim, K. H., Lewis, B. S., Van Mieghem, W., Lip, G. Y., Kim, J. H., Lanus-Zanetti, F., Gonzalez-Hermosillo, A., Dans, A. L., Munawar, M., O'Donnell, M., Lawrence, J., Lewis, G., Afzal, R., & Yusuf, S. (2011). Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 364(9), 806-817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>

Conte, M., Petraglia, L., Cabaro, S., Valerio, V., Poggio, P., Pilato, E., Attena, E., Russo, V., Ferro, A., Formisano, P., Leosco, D., & Parisi, V. (2022). Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 932262. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.932262>

Cosedis Nielsen, J., Johannessen, A., Raatikainen, P., Hindricks, G., Walfridsson, H., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund, A., Hartikainen, J., Mortensen, L. S., & Hansen, P. S. (2012). Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal

atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 367(17), 1587-1595.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113566>

Deshmukh, A., Patel, N. J., Pant, S., Shah, N., Chothani, A., Mehta, K., Grover, P., Singh, V., Vallurupalli, S. (2013). In-hospital Complications Associated With Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the United States Between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 Procedures. *Circulation*, 128(19).  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003862>

Dilaveris, P. E., & Kennedy, H. L. (2017). Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*, 40(6), 413-418.  
<https://doi.org/10.1002/clc.22667>

Dong, J. Z., Sang, C. H., Yu, R. H., Long, D. Y., Tang, R. B., Jiang, C. X., Ning, M., Liu, N., Liu, X. P., Du, X., Tse, H. F. & Ma, C. S. (2015). Prospective Randomized Comparison Between a Fixed '2C3L' Approach vs. Stepwise Approach for Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 17(12). <https://doi.org/10.1093/europace/euv067>

Elvan, A., Huang, X. D., Pressler, M. L., & Zipes, D. P. (1997). Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation*, 96(5), 1675-1685.  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.96.5.1675>

Enayetallah, A. E., French, R. A., & Grant, D. F. (2006). Distribution of soluble epoxide hydrolase, cytochrome P450 2C8, 2C9 and 2J2 in human malignant neoplasms. *J Mol Histol*, 37(3-4), 133-141. <https://doi.org/10.1007/s10735-006-9050-9>

Evangelista, E. A., Aliwarga, T., Sotoodehnia, N., Jensen, P. N., McKnight, B., Lemaitre, R. N., Totah, R. A., & Gharib, S. A. (2020). CYP2J2 Modulates Diverse Transcriptional Programs in Adult Human Cardiomyocytes. *Scientific reports*, 10(1), 5329. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62174-w>

Fang, M. C., Singer, D. E., Chang, Y., Hylek, E. M., Henault, L. E., Jensvold, N. G., & Go, A. S. (2005). Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*, 112(12), 1687-1691. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438>

Fauchier, L., Philippart, R., Clementy, N., Bourguignon, T., Angoulvant, D., Ivanov, F., Babuty, D., & Bernard, A. (2015). How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*, 108(10), 530-539. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.06.002>

Flegel, K. M., Shipley, M. J., & Rose, G. (1987). Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*, 1(8532), 526-529. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)90174-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)90174-7)

Fox, C. S., Parise, H., D'Agostino, R. B., Sr., Lloyd-Jones, D. M., Vasan, R. S., Wang, T. J., Levy, D., Wolf, P. A., & Benjamin, E. J. (2004). Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*, 291(23), 2851-2855. <https://doi.org/10.1001/jama.291.23.2851>

Freedman, B., Potpara, T. S., & Lip, G. Y. (2016). Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*, 388(10046), 806-817. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31257-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31257-0)

Friberg, L., Benson, L., Rosenqvist, M., & Lip, G. Y. (2012). Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *Bmj*, 344, e3522. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3522>

Gajewski, J., & Singer, R. B. (1981). Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *Jama*, 245(15), 1540-1544. doi:10.1001/jama.1981.03310400022019 [https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/374574/jama\\_245\\_15\\_019.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/374574/jama_245_15_019.pdf)

Ganesan, A. N., Shipp, N. J., Brooks, A.G., Kuklik, P., Lau, D. H., Lim, H. S., Sullivan, T., Roberts-Thomson, K. C. & Sanders, P. (2013). Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.

*Journal of the American Heart Association*, 2(2).  
<https://doi.org/10.1161/jaha.112.004549>

Gerges, S. H., & El-Kadi, A. O. S. (2022). Sex differences in eicosanoid formation and metabolism: A possible mediator of sex discrepancies in cardiovascular diseases. *Pharmacology & therapeutics*, 234, 108046.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108046>

Gharaviri, A., Bidar, E., Potse, M., Zeemering, S., Verheule, S., Pezzuto, S., Krause, R., Maessen, J. G., Auricchio, A., & Schotten, U. (2020). Epicardial Fibrosis Explains Increased Endo-Epicardial Dissociation and Epicardial Breakthroughs in Human Atrial Fibrillation. *Frontiers in physiology*, 11, 68.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00068>

Gladstone, D. J., Spring, M., Dorian, P., Panzov, V., Thorpe, K. E., Hall, J., Vaid, H., O'Donnell, M., Laupacis, A., Cote, R., Sharma, M., Blakely, J. A., Shuaib, A., Hachinski, V., Coutts, S. B., Sahlas, D. J., Teal, P., Yip, S., Spence, J. D., Buck, B., Verreault, S., Casaubon, L. K., Penn, A., Selchen, D., Jin, A., Howse, D., Mehdiratta, M., Boyle, K., Aviv, R., Kapral, M. K., & Mamdani, M. (2014). Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 370(26), 2467-2477.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>

Grond, M., Jauss, M., Hamann, G., Stark, E., Veltkamp, R., Nabavi, D., Horn, M., Weimar, C., Kohrmann, M., Wachter, R., Rosin, L., & Kirchhof, P. (2013). Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*, 44(12), 3357-3364. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001884>

Guo, Y., Lip, G. Y., & Apostolakis, S. (2012). Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 60(22), 2263-2270. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063>

Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P., & Clementy, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339(10), 659-666. <https://doi.org/10.1056/nejm199809033391003>

Haissaguerre, M., Hocini, M., Denis, A., Shah, A. J., Komatsu, Y., Yamashita, S., Daly, M., Amraoui, S., Zellerhoff, S., Picat, M. Q., Quotb, A., Jesel, L., Lim, H., Ploux, S., Bordachar, P., Attuel, G., Meillet, V., Ritter, P., Derval, N., Sacher, F., Bernus, O., Cochet, H., Jais, P. & Dubois, R. (2014). Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*, 130(7).

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421>

Hansen, M. L., Jepsen, R. M., Olesen, J. B., Ruwald, M. H., Karasoy, D., Gislason, G. H., Hansen, J., Kober, L., Husted, S., & Torp-Pedersen, C. (2015). Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*, 17(1), 18-23. <https://doi.org/10.1093/europace/euu189>

Harada, M., Van Wagoner, D. R., & Nattel, S. (2015). Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circ J*, 79(3), 495-502. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0138>

Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. In *Ann Intern Med* (Vol. 147, pp. 590-592). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00018>

Hart, R. G., Pearce, L. A., McBride, R., Rothbart, R. M., & Asinger, R. W. (1999). Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*, 30(6), 1223-1229. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.6.1223>

Hayakawa, M., Kosaka, K., Sugiyama, S., Yokoo, K., Aoyama, H., Izawa, Y. & Ozawa, T. (1990). Proposal of Leukotoxin, 9,10-epoxy-12-octadecenoate, as a Burn Toxin. *Biochemistry international*, 21(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2222499>

Heeringa, J., van der Kuip, D. A., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H., Stijnen, T., Lip, G. Y., & Witteman, J. C. (2006). Prevalence, incidence and

lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27(8), 949-953.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., Van Gelder, I. C., Van Putte, B. P., Watkins, C. L., & Group, E. S. D. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 42(5), 373-498.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

Hohnloser, S. H., Kuck, K. H., & Lilienthal, J. (2000). Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, 356(9244), 1789-1794. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03230-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03230-x)

Huffman, M. D., Karmali, K. N., Berendsen, M. A., Andrei, A. C., Kruse, J., McCarthy, P. M., & Malaisrie, S. C. (2016). Concomitant Atrial Fibrillation Surgery for People Undergoing Cardiac Surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011814.pub2>

Humphries, K. H., Kerr, C. R., Connolly, S. J., Klein, G., Boone, J. A., Green, M., Sheldon, R., Talajic, M., Dorian, P., & Newman, D. (2001). New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*, 103(19), 2365-2370. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.19.2365>

Hunter, R. J., Berriman, T., J., Diab, I., Kamdar, R., Richmond, L., Baker, V., Goromonzi, F., Sawhney, V., Duncan, E, Page, S. P., Ullah, W., Unsworth, B., Mayet, J., Dhinoja, M., Earley, M. J., Sporton, S., & Schilling, R. J., (2014). A Randomized Controlled Trial of Catheter Ablation Versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (The CAMTAF Trial). *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 7(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000806>

- Imig, J. D., & Hammock, B. D. (2009). Soluble Epoxide Hydrolase as a Therapeutic Target for Cardiovascular Diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 8(10), 794-805.  
<https://doi.org/10.1038/nrd2875>
- Intzes, S., Zagoridis, K., Symeonidou, M., Spanoudakis, E., Arya, A., Dinov, B., Dages, N., Hindricks, G., Bollmann, A., Kanoupakis, E., Koutalas, E., & Nedios, S. (2023). P-wave duration and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 25(2), 450–459.  
<https://doi.org/10.1093/europace/euac210>
- Investigators, A. F. (1994). Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine*, 154(13), 1449-1457.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420130036007>
- Ishizaki, T., Shigemori, K., Nakai, T., Miyabo, S., Ozawa, T., Chang, S. W., & Voelkel, N. F. (1995). Leukotoxin, 9,10-epoxy-12-octadecenoate causes edematous lung injury via activation of vascular nitric oxide synthase.  
<https://doi.org/ajplung;269/1/L65>
- Jais, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R., Hocini, M., Extramiana, F., Sacher, F., Bordachar, P., Klein, G., Weerasooriya, R., Clementy, J., & Haissaguerre, M. (2008). Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 118(24), 2498-2505.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.772582>
- Jiang, H., Wang, W., Wang, C., Xie, X., & Hou, Y. (2017). Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace*, 19(3), 392-400.  
<https://doi.org/10.1093/europace/euw088>
- Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Reith, J., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1996). Acute Stroke With Atrial Fibrillation [research-article]. <https://doi.org/0844>

- Ke, Q., Xiao, Y. F., Bradbury, J. A., Graves, J. P., Degraff, L. M., Seubert, J. M., & Zeldin, D. C. (2007). Electrophysiological properties of cardiomyocytes isolated from CYP2J2 transgenic mice. *Mol Pharmacol*, 72(4), 1063-1073.  
<https://doi.org/10.1124/mol.107.035881>
- Kimura, K., Minematsu, K., & Yamaguchi, T. (2005). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.048827>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., & Group, E. S. D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893-2962.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., Brandes, A., Eckardt, L., Elvan, A., Fetsch, T., van Gelder, I. C., Haase, D., Haegeli, L. M., Hamann, F., Heidbüchel, H., Hindricks, G., Kautzner, J., Kuck, K. H., Mont, L., Ng, G. A., Rekosz, J., Schoen, N., Schotten, U., Suling, A., Taggeselle, J., Themistoclakis, S., Vettorazzi, E., Vardas, P., Wegscheider, K., Willems, S., Crijns, H. J. G. M., Breithardt, G., & Investigators, E.-A. T. (2020). Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 383(14), 1305-1316.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
- Kitchin, A. H., & Milne, J. S. (1977). Longitudinal survey of ischaemic heart disease in randomly selected sample of older population. *Br Heart J*, 39(8), 889-893.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.39.8.889>
- Klein, A. L., Grimm, R. A., Murray, R. D., Apperson-Hansen, C., Asinger, R. W., Black, I. W., Davidoff, R., Erbel, R., Halperin, J. L., Orsinelli, D. A., Porter, T. R., & Stoddard, M. F. (2001). Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 344(19), 1411-1420.  
<https://doi.org/10.1056/nejm200105103441901>



- Knecht, S., Oelschläger, C., Duning, T., Lohmann, H., Albers, J., Stehling, C., Heindel, W., Breithardt, G., Berger, K., Ringelstein, E. B., Kirchhof, P., & Wersching, H. (2008). Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*, 29(17), 2125-2132. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn341>
- Kosaka, K., Suzuki, K., Hayakawa, M., Sugiyama, S. & Ozawa, T. (1994). Leukotoxin, a Linoleate Epoxide: Its Implication in the Late Death of Patients With Extensive Burns. *Molecular and cellular biochemistry*, 139(2). <https://doi.org/10.1007/BF01081737>
- Kowalski, M., Grimes, M. M., Perez, F. J., Kenigsberg, D. N., Koneru, J., Kasirajan, V., Wood, M. A., & Ellenbogen, K. A. (2012). Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 59(10), 930-938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.076>
- Krahn, A. D., Manfreda, J., Tate, R. B., Mathewson, F. A., & Cuddy, T. E. (1995). The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*, 98(5), 476-484. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80348-9)
- Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y., Franco, O. H., Hofman, A., Witteman, J. C., Stricker, B. H., & Heeringa, J. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*, 34(35), 2746-2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh280>
- Kuck, K. H., Brugada, J., Furnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. R., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S. J., Albenque, J. P., & Tondo, C. (2016). Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 374(23), 2235-2245. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602014>
- Kuck, K. H., Hoffmann, B. A., Ernst, S., Wegscheider, K., Treszl, A., Metzner, A., Eckardt, L., Lewalter, T., Breithardt, G., & Willems, S. (2016). Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial

Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9(1), e003337. <https://doi.org/10.1161/circep.115.003337>

Kuck, K. H., Lebedev, D. S., Mikhaylov, E. N., Romanov, A., Gellér, L., Kalējs, O., Neumann, T., Davtyan, K., On, Y. K., Popov, S., Bongiorno, M. G., Schlüter, M., Willems, S., & Ouyang, F. (2021). Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*, 23(3), 362-369. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa298>

Kühne, M., Suter, Y., Altmann, D., Ammann, P., Schaer, B., Osswald, S., & Sticherling, C. (2010). Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*, 7(12), 1770-1776. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.08.028>

Lake, F. R., Cullen, K. J., de Klerk, N. H., McCall, M. G., & Rosman, D. L. (1989). Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med*, 19(4), 321-326. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1989.tb00271.x>

Lee, C. R., North, K. E., Bray, M. S., Couper, D. J., Heiss, G., & Zeldin, D. C. (2007). CYP2J2 and CYP2C8 Polymorphisms and Coronary Heart Disease Risk: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Pharmacogenetics and genomics*, 17(5). <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32809913ea>

Lee, C. R., North, K. E., Bray, M. S., Fornage, M., Seubert, J. M., Newman, J.W., Hammock, B. D., Couper, D. J., Heiss, G., & Zeldin, D. C. (2006). Genetic Variation in Soluble Epoxide Hydrolase (EPHX2) and Risk of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Human molecular genetics*, 15(10). <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl085>

Lee, H. C., Lu, T., Weintraub, N. L., VanRollins, M., Spector, A. A., & Shibata, E. F. (1999). Effects of epoxyeicosatrienoic acids on the cardiac sodium channels in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol*, 519 Pt 1, 153-168. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0153o.x>

- Li, N., Liu, J. Y., Timofeyev, V., Qiu, H., Hwang, S. H., Tuteja, D., Lu, L., Yang, J., Mochida, H., Low, R., Hammock, B. D., & Chiamvimonvat, N. (2009). Beneficial effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors in myocardial infarction model: Insight gained using metabolomic approaches. *J Mol Cell Cardiol*, 47(6), 835-845. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.08.017>
- Li, X., Zhu, F., Meng, W., Zhang, F., Hong, J., Zhang, G. & Wang, F. (2020). CYP2J2/EET Reduces Vulnerability to Atrial Fibrillation in Chronic Pressure Overload Mice. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(1). <https://doi.org/10.1111/jcmm.14796>
- Lim, H. S., Willoughby, S. R., Schultz, C., Gan, C., Alasady, M., Lau, D. H., Leong, D. P., Brooks, A. G., Young, G. D., Kistler, P. M., Kalman, J. M., Worthley, M. I., & Sanders, P. (2013). Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*, 61(8), 852-860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.046>
- Lim, H. S., Schultz, C., Dang, J., Alasady, M., Lau, D. H., Brooks, A.G., Wong, C. X., Roberts-Thomson, K. C., Young, G.D., Worthley, M. I., Sanders, P. & Willoughby, S. R. (2014). Time Course of Inflammation, Myocardial Injury, and Prothrombotic Response After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 7(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000876>
- Lip, G. Y., Laroche, C., Boriani, G., Cimaglia, P., Dan, G. A., Santini, M., Kalarus, Z., Rasmussen, L. H., Popescu, M. I., Tica, O., Hellum, C. F., Mortensen, B., Tavazzi, L., & Maggioni, A. P. (2015). Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 17(1), 24–31. <https://doi.org/10.1093/europace/euu155>

- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Cervellin, G. (2020). Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*, 1747493019897870. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- Liu, T., Li, L., Korantzopoulos, P., Goudevenos, J. A., & Li, G. (2008). Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 101(12), 1749-1752. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.066>
- Luik, A., Radzewitz, A., Kieser, M., Walter, M., Bramlage, P., Hormann, P., Schmidt, K., Horn, N., Brinkmeier-Theofanopoulou, M., Kunzmann, K., Riexinger, T., Schymik, G., Merkel, M., & Schmitt, C. (2015). Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*, 132(14), 1311-1319. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016871>
- Maesen, B., Verheule, S., Zeemering, S., La Meir, M., Nijs, J., Lumeij, S., Lau, D. H., Granier, M., Crijns, H. J., Maessen, J. G., Dhein, S., & Schotten, U. (2022). Endomyxial fibrosis, rather than overall connective tissue content, is the main determinant of conduction disturbances in human atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 24(6), 1015–1024. <https://doi.org/10.1093/europace/euac026>
- Mahida, S., Lubitz, S. A., Rienstra, M., Milan, D. J., & Ellinor, P. T. (2011). Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. *Cardiovascular research*, 89(4), 692-700. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq381>
- Marini, C., Santis, F. D., Sacco, S., Russo, T., Olivieri, L., Totaro, R., & Carolei, A. (2005). Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke [research-article]. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a>
- Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H.,

Vogt, J., & Bansch, D. (2018). Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 378(5), 417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>

Marrouche, N. F., Wazni, O., McGann, C., Greene, T., Dean, J. M., Dagher, L., Kholmovski, E., Mansour, M., Marchlinski, F., Wilber, D., Hindricks, G., Mahnkopf, C., Wells, D., Jais, P., Sanders, P., Brachmann, J., Bax, J. J., Morrison-de Boer, L., Deneke, T., Calkins, H., ... DECAAF II Investigators (2022). Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(23), 2296–2305. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.8831>

Marrouche, N. F., Wilber, D., Hindricks, G., Jais, P., Akoum, N., Marchlinski, F., Kholmovski, E., Burgon, N., Hu, N., Mont, L., Deneke, T., Duytschaever, M., Neumann, T., Mansour, M., Mahnkopf, C., Herweg, B., Daoud, E., Wissner, E., Bansmann, P., & Brachmann, J. (2014). Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama*, 311(5), 498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>

McLellan, A. J., Ling, L. H., Azzopardi, S., Lee, G. A., Lee, G., Kumar, S., Wong, M. C., Walters, T. E., Lee, J. M., Looi, K. L., Halloran, K., Stiles, M. K., Lever, N. A., Fynn, S. P., Heck, P. M., Sanders, P., Morton, J. B., Kalman, J. M. & Kistler, P. M. (2015). A Minimal or Maximal Ablation Strategy to Achieve Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Prospective Multi-Centre Randomized Controlled Trial (The Minimax Study). *European heart journal*, 36(28). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv139>

Merkel, M. J., Liu, L., Cao, Z., Packwood, W., Young, J., Alkayed, N. J. & Van Winkle, D. M. (2010). Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase Preserves Cardiomyocytes: Role of STAT3 Signaling. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 298(2). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00533.2009>

Meyre, P. B., Sticherling, C., Spies, F., Aeschbacher, S., Blum, S., Voellmin, G., Madaffari, A., Conen, D., Osswald, S., Kühne, M., & Knecht, S. (2020). C-reactive protein for prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *BMC Cardiovasc Disord*, 20(1), 427. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01711-x>

- Mikkelsen, A. P., Lindhardsen, J., Lip, G. Y., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., & Olesen, J. B. (2012). Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*, *10*(9), 1745-1751. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04853.x>
- Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Bailey, K. R., Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., & Tsang, T. S. (2006). Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, *114*(2), 119-125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>
- Moe, G. K., & Abildskov, J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, *58*(1), 59-70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1)
- Moffat, M. P., Ward, C. A., Bend, J. R., Mock, T., Farhangkhomee, P., & Karmazyn, M. (1993). Effects of epoxyeicosatrienoic acids on isolated hearts and ventricular myocytes [research-article]. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.4.H1154>. <https://doi.org/ajpheart;264/4/H1154>
- Mont, L., Bisbal, F., Hernandez-Madrid, A., Perez-Castellano, N., Vinolas, X., Arenal, A., Arribas, F., Fernandez-Lozano, I., Bodegas, A., Cobos, A., Matia, R., Perez-Villacastin, J., Guerra, J. M., Avila, P., Lopez-Gil, M., Castro, V., Arana, J. I., & Brugada, J. (2014). Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*, *35*(8), 501-507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh457>
- 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, S. M., Lindpaintner, K., Hammock, B. D., Rohde, K., Dietz, R., Cook, S. A., Schunck, W. H., Luft, F. C., & Hubner, N. (2008). Soluble epoxide hydrolase is a susceptibility factor for heart failure in a rat model of human disease. *Nat Genet*, *40*(5), 529-537. <https://doi.org/10.1038/ng.129>

- Morillo, C. A., Verma, A., Connolly, S. J., Kuck, K. H., Nair, G. M., Champagne, J., Sterns, L. D., Beresh, H., Healey, J. S. & Natale, A. (2014). Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *Jama*, 311(7).  
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
- Murphy, N. F., Simpson, C. R., Jhund, P. S., Stewart, S., Kirkpatrick, M., Chalmers, J., MacIntyre, K., & McMurray, J. J. (2007). A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*, 93(5), 606-612. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.107573>
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C., & Ngarmukos, T. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43(11), 2044-2053. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.054>
- Neuzner J, P. H. (2000). *Nicht-invasive Untersuchungsmethoden bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern*. Steinkopff Verlag.
- Nguyen, B. L., Fishbein, M. C., Chen, L. S., Chen, P. S., & Masroor, S. (2009). Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*, 6(4), 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.010>
- Nithipatikom, K., & Gross, G. J. (2010). Review Article: Epoxyeicosatrienoic Acids: Novel Mediators of Cardioprotection. [https://doi.org/10.1177\\_1074248409358408](https://doi.org/10.1177_1074248409358408)
- Nithipatikom, K., Moore, J. M., Isbell, M. A., Falck, J. R., & Gross, G. J. (2006). Epoxyeicosatrienoic acids in cardioprotection: ischemic versus reperfusion injury . <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00071.2006>.
- Node, K., Huo, Y., Ruan, X., Yang, B., Spiecker, M., Ley, K., Zeldin, D. C., & Liao, J. K. (1999). Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science*, 285(5431), 1276-1279.  
<https://doi.org/10.1126/science.285.5431.1276>

Olesen, M. S., Nielsen, M. W., Haunso, S., & Svendsen, J. H. (2014). Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*, 22(3), 297-306. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.139>

Opolski, G., Torbicki, A., Kosior, D. A., Szulc, M., Wozakowska-Kaplon, B., Kolodziej, P., & Achremczyk, P. (2004). Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*, 126(2), 476-486. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.476>

Ott, A., Breteler, M. M., de Bruyne, M. C., van Harskamp, F., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1997). Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*, 28(2), 316-321. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.2.316>

Ouyang, F., Antz, M., Ernst, S., Hachiya, H., Mavrakis, H., Deger, F. T., Schaumann, A., Chun, J., Falk, P., Hennig, D., Liu, X., Bänsch, D., & Kuck, K. H. (2005). Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*, 111(2), 127-135. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151289.73085.36>

Ozawa, T., Hayakawa, M., Takamura, T., Sugiyama, S., Suzuki, K., Iwata, M., Taki, F., & Tomita, T. (1986). Biosynthesis of Leukotoxin, 9,10-epoxy-12 Octadecenoate, by Leukocytes in Lung Lavages of Rat After Exposure to Hyperoxia. *Biochemical and biophysical research communications*, 134(3). [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(86\)90360-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(86)90360-8)

Packer, D. L., Mark, D. B., Robb, R. A., Monahan, K. H., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Noseworthy, P. A., Rosenberg, Y. D., Jeffries, N., Mitchell, L. B., Flaker, G. C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T. J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D. J., Cappato, R., Kuck, K. H., Hindricks, G., Davies, D. W., Kowey, P. R., Naccarelli, G. V., Reiffel, J. A., Piccini, J. P., Silverstein, A. P., Al-Khalidi, H. R., & Lee, K. L. (2019). Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With



Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Jama*, 321(13), 1261-1274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>

Pappone, C., Augello, G., Sala, S., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Gulletta, S., Paglino, G., Mazzone, P., Sora, N., Greiss, I., Santagostino, A., LiVolsi, L., Pappone, N., Radinovic, A., Manguso, F., & Santinelli, V. (2006). A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 48(11), 2340-2347. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.037>

Parameswaran, R., Teuwen, C. P., Watts, T., Nalliah, C. J., Royse, A., Goldblatt, J., Larobina, M., Sanders, P., Kistler, P., Orozco-Duque, A., Lee, G., & Kalman, J. M. (2020). Functional Atrial Endocardial-Epicardial Dissociation in Patients With Structural Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *JACC. Clinical electrophysiology*, 6(1), 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.08.016>

Piccini, J. P., Hammill, B. G., Sinner, M. F., Jensen, P. N., Hernandez, A. F., Heckbert, S. R., Benjamin, E. J., & Curtis, L. H. (2012). Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5(1), 85-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688>

Poli, D., Antonucci, E., Grifoni, E., Abbate, R., Gensini, G. F., & Prisco, D. (2009). Gender differences in stroke risk of atrial fibrillation patients on oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost*, 101(5), 938-942.

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., & van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

- Pozios, I., Vouliotis, A. I., Dilaveris, P., & Tsioufis, C. (2023). Electro-Mechanical Alterations in Atrial Fibrillation: Structural, Electrical, and Functional Correlates. *Journal of cardiovascular development and disease*, 10(4), 149. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040149>
- Qin, J., Le, Y., Froogh, G., Kandhi, S., Jiang, H., Luo, M., Sun, D., & Huang, A. (2016). Sexually dimorphic adaptation of cardiac function: roles of epoxyeicosatrienoic acid and peroxisome proliferator-activated receptors. *Physiological reports*, 4(12), e12838. <https://doi.org/10.14814/phy2.12838>
- Regitz-Zagrosek, V., & Kararigas, G. (2017). Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Physiological reviews*, 97(1), 1-37. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2015>
- Regitz-Zagrosek V. (2020). Sex and Gender Differences in Heart Failure. *International journal of heart failure*, 2(3), 157–181. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2020.0004>
- Rietbrock, S., Heeley, E., Plumb, J., & van Staa, T. (2008). Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J*, 156(1), 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.010>
- Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D. G., Dorian, P., Lee, K. L., Bourassa, M. G., Arnold, J. M., Buxton, A. E., Camm, A. J., Connolly, S. J., Dubuc, M., Ducharme, A., Guerra, P. G., Hohnloser, S. H., Lambert, J., Le Heuzey, J. Y., O'Hara, G., Pedersen, O. D., Rouleau, J. L., Singh, B. N., Stevenson, L. W., Stevenson, W. G., Thibault, B., & Waldo, A. L. (2008). Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 358(25), 2667-2677. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789>
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-

analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955-962.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62343-0)

Sanna, T., Diener, H. C., Passman, R. S., Di Lazzaro, V., Bernstein, R. A., Morillo, C. A., Rymer, M. M., Thijs, V., Rogers, T., Beckers, F., Lindborg, K., & Brachmann, J. (2014). Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 370(26), 2478-2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>

Schmidt, M., Dorwarth, U., Andresen, D., Brachmann, J., Kuck, K. H., Kuniss, M., Lewalter, T., Spitzer, S., Willems, S., Senges, J., Junger, C., & Hoffmann, E. (2014). Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25(1), 1-7.  
<https://doi.org/10.1111/jce.12267>

Schnabel, R. B., Johannsen, S. S., Wild, P. S., & Blankenberg, S. (2015). [Prevalence and risk factors of atrial fibrillation in Germany : data from the Gutenberg Health Study]. *Herz*, 40(1), 8-15. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4199-6>

Schnabel, R. B., Pecun, L., Ojeda, F. M., Lucerna, M., Rzayeva, N., Blankenberg, S., Darius, H., Kotecha, D., Caterina, R., & Kirchhof, P. (2017). Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 103(13), 1024–1030. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310406>

Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, 91(1), 265-325. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2009>

Schreiber, D., Rostock, T., Fröhlich, M., Sultan, A., Servatius, H., Hoffmann, BA, Lüker, J., Berner, I., Schäffer, B., Wegscheider, K., Lezius, S., Willems, S. & Steven, D. (2015). Five-year Follow-Up After Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using the Stepwise Approach and Prognostic Factors for Success. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 8(2).  
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001672>

- Scott, L., Li, N., & Dobrev, D. (2019). Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 287, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>
- Scott, P. A., Silberbaur, J. & Murgatroyd, F. D. (2016). The Impact of Adjunctive Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation and Linear Lesions on Outcomes in Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Europace* , 18(3). <https://doi.org/10.1093/europace/euv351>
- Seubert, J. M., Sinal, C. J., Graves, J., DeGraff, L. M., Bradbury, J. A., Lee, C. R., Groalski, K., Carey, M. A., Luria, A., Newman, J. W., Hammock, B. D., Falck, J. R., Roberts, H., Rockman, H. A., Murphy, E. & Zeldin, D. C. (2006). Role of Soluble Epoxide Hydrolase in Postischemic Recovery of Heart Contractile Function. *Circulation research*, 99(4). <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000237390.92932.37>
- Seubert, J., Yang, B., Bradbury, J. A., Graves, J., Degraff, L. M., Gabel, S., Gooch, R., Foley, J., Newman, J., Mao, L., Rockman, H. A., Hammock, B. D., Murphy, E. & Zeldin, D. C. (2004). Enhanced Postischemic Functional Recovery in CYP2J2 Transgenic Hearts Involves Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> Channels and p42/p44 MAPK Pathway. *Circulation research*, 95(5). <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000139436.89654.c8>
- Siegfried, M. R., Department of Physiology, J. M. C., Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania 19107., N, A., AM, L., EM, E., & RE, Z. (2020). Direct cardiovascular actions of two metabolites of linoleic acid. *Life Sciences*, 46(6), 427-433. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90086-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90086-7)
- Sirish, P., Li, N., Timofeyev, V., Zhang, X. D., Wang, L., Yang, J., Lee, K. S., Beltaieb, A., Ma, S. M., Lee, J. H., Su, D., Lau, C. V., Myers, R. E., Lieu, D. K., López, J. E., Young, J. N., Yamoah, E. N., Haj, F., Ripplinger, C. M., & Chiamvimonvat, N. (2016). Molecular Mechanisms and New Treatment Paradigm for Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 9(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003721>

Sotomi, Y., Inoue, K., Ito, N., Kimura, R., Toyoshima, Y., Masuda, M., Doi, A., Iwakura, K., Okamura, A., Koyama, Y., Date, M., & Fujii, K. (2013). Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 111(4), 552-556. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.040>

Spach, M. S., & Starmer, C. F. (1995). Altering the topology of gap junctions a major therapeutic target for atrial fibrillation. *Cardiovascular research*, 30(3), 337-344. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)88514-2](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)88514-2)

Spector, A. A., & Norris, A. W. (2007). Action of epoxyeicosatrienoic acids on cellular function. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292(3), C996-1012. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00402.2006>

Spiecker, M., Darius, H., Hankeln, T., Soufi, M., Sattler, A. M., Schaefer, J. R., Node, K., Börgel, J., Mügge, A., Lindpaintner, K., Huesing, A., Maisch, B., Zeldin, D.C., & Liao, J. K. (2004). Risk of Coronary Artery Disease Associated With Polymorphism of the Cytochrome P450 Epoxygenase CYP2J2. *Circulation*, 110(15). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143832.91812.60>

Stabile, G., Bertaglia, E., Senatore, G., De Simone, A., Zoppo, F., Donnici, G., Turco, P., Pascotto, P., Fazzari, M., & Vitale, D. F. (2006). Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*, 27(2), 216-221. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi583>

Sugiyama, S., Hayakawa, M., Nagai S., Ajioka, M., & Ozawa, T. (1987). Leukotoxin, 9, 10-epoxy-12-octadecenoate, Causes Cardiac Failure in Dogs. *Life Sciences*, 40(3). [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90336-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90336-5)

van der Velden, H. M., & Jongsma, H. J. (2002). Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovascular research*, 54(2), 270-279. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00557-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00557-0)

- van der Velden, H. M., van Kempen, M. J., Wijffels, M. C., van Zijverden, M., Groenewegen, W. A., Allessie, M. A., & Jongsma, H. J. (1998). Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9(6), 596-607. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00940.x>
- Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G., Alings, A. M., Hillege, H. L., Bergsma-Kadijk, J. A., Cornel, J. H., Kamp, O., Tukkie, R., Bosker, H. A., Van Veldhuisen, D. J., & Van den Berg, M. P. (2010). Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362(15), 1363-1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>
- Van Gelder, I. C., Wyse, D. G., Chandler, M. L., Cooper, H. A., Olshansky, B., Hagens, V. E., & Crijns, H. J. (2006). Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*, 8(11), 935-942. <https://doi.org/10.1093/europace/eul106>
- Verma, A., Jiang, C.-y., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.-P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., & Sanders, P. (2014). Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *Jama*, 311(7). <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>
- Wagstaff, A. J., Overvad, T. F., Lip, G. Y., & Lane, D. A. (2014). Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Qjm*, 107(12), 955-967. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu054>
- Wang, B., Wu, L., Chen, J., Dong, L., Chen, C., Wen, Z., Hu, J., Fleming, I., & Wang, D. W. (2021). Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 94. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00443-w>
- Wang, T. J., Massaro, J. M., Levy, D., Vasan, R. S., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Larson, M. G., Kannel, W. B., & Benjamin, E. J. (2003). A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community:

the Framingham Heart Study. *Jama*, 290(8), 1049-1056.  
<https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1049>

Wazni, O. M., Marrouche, N. F., Martin, D. O., Verma, A., Bhargava, M., Saliba, W., Bash, D., Schweikert, R., Brachmann, J., Gunther, J., Gutleben, K., Pisano, E., Potenza, D., Fanelli, R., Raviele, A., Themistoclakis, S., Rossillo, A., Bonso, A., & Natale, A. (2005). Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *Jama*, 293(21).  
<https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2634>

Westphal, C., Spallek, B., Konkel, A., Marko, L., Qadri, F., DeGraff, L. M., Schubert, C., Bradbury, J. A., Regitz-Zagrosek, V., Falck, J. R., Zeldin, D. C., Müller, D. N., Schunck, W. H., Fischer, R., (2013). CYP2J2 Overexpression Protects Against Arrhythmia Susceptibility in Cardiac Hypertrophy. *PloS one*, 8(8).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073490>

Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92(7), 1954-1968. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.7.1954>

Wilber, D. J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A., Macle, L., Daoud, E. G., Calkins, H., Hall, B., Reddy, V., Augello, G., Reynolds, M. R., Vinekar, C., Liu, C. Y., Berry, S. M., & Berry, D. A. (2010). Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama*, 303(4), 333-340.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.2029>

Wilke, T., Groth, A., Mueller, S., Pfannkuche, M., Verheyen, F., Linder, R., Maywald, U., Bauersachs, R., & Breithardt, G. (2013). Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*, 15(4), 486-493.  
<https://doi.org/10.1093/europace/eus333>

Winters, J., von Braunmuhl, M. E., Zeemering, S., Gilbers, M., Brink, T. T., Scaf, B., Guasch, E., Mont, L., Batlle, M., Sinner, M., Hatem, S., Mansour, M. K., Fabritz, L., Sommerfeld, L. C., Kirchhof, P., Isaacs, A., Stoll, M., Schotten, U., & Verheule,

- S. (2020). JavaCyte, a novel open-source tool for automated quantification of key hallmarks of cardiac structural remodeling. *Scientific reports*, 10(1), 20074. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76932-3>
- Wokhlu, A., Monahan, K. H., Hodge, D.O., Asirvatham, S. J., Friedman, P. A., Munger, T. M., Bradley, D. J., Bluhm, C. M., Haroldson, J. M., Packer, D. L. (2010). Long-term Quality of Life After Ablation of Atrial Fibrillation the Impact of Recurrence, Symptom Relief, and Placebo Effect. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(21). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.040>
- Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983-988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
- Wu, S., Chen, W., Murphy, E., Gabel, S., Tomer, K. B., Foley, J., Steenbergen, C., Falck, J. R., Moomaw, C. R., & Zeldin, D. C. (1997). Molecular Cloning, Expression, and Functional Significance of a Cytochrome P450 Highly Expressed in Rat Heart Myocytes. *The Journal of biological chemistry*, 272(19). <https://doi.org/10.1074/jbc.272.19.12551>
- Wu, S., Moomaw, C. R., Tomer, K. B., Falck, J. R., & Zeldin, D. C. (1996). Molecular Cloning and Expression of CYP2J2, a Human Cytochrome P450 Arachidonic Acid Epoxygenase Highly Expressed in Heart. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.7.3460>
- Wutzler, A., Kestler, C., Perrot, A., Loehr, L., Huemer, M., Parwani, A. S., Attanasio, P., Özcelik, C., Schunck, W. H., Gollasch, M., Haverkamp, W., Boldt, L. H. (2013). Variations in the Human Soluble Epoxide Hydrolase Gene and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *International journal of cardiology*, 168(4). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.010>
- Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E., & Corley, S. D. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial



fibrillation. *N Engl J Med*, 347(23), 1825-1833.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328>

Xiao, Y. F., Ke, Q., Seubert, J. M., Bradbury, J. A., Graves, J., Degraff, L. M., Falck, J. R., Krausz, K., Gelboin, H. V., Morgan, J. P., & Zeldin, D. C. (2004).

Enhancement of cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> currents in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of CYP2J2. *Mol Pharmacol*, 66(6), 1607-1616.

<https://doi.org/10.1124/mol.104.004150>

Xu, D., Li, N., He, Y., Timofeyev, V., Lu, L., Tsai, H.-J., Kim, I.-H., Tuteja, D., Mateo, R. K. P., Singapuri, A., Davis, B. B., Low, R., Hammock, B. D., & Chiamvimonvat, N. (2006). Prevention and reversal of cardiac hypertrophy by soluble epoxide hydrolase inhibitors.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0609158103>

Yang, Y. M., Sun, D., Kandhi, S., Froogh, G., Zhuge, J., Huang, W., Hammock, B. D., & Huang, A. (2018). Estrogen-dependent epigenetic regulation of soluble epoxide hydrolase via DNA methylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(3), 613–618.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1716016115>

Yano, M., Egami, Y., Yanagawa, K., Nakamura, H., Matsuhiro, Y., Yasumoto, K., Tsuda, M., Okamoto, N., Tanaka, A., Matsunaga-Lee, Y., Yamato, M., Shutta, R., Nishino, M., & Tanouchi, J. (2020). Comparison of myocardial injury and inflammation after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation between radiofrequency catheter ablation and cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 31(6), 1315-1322. <https://doi.org/10.1111/jce.14475>

Zeldin, D. C., Kobayashi, J., Falck, J. R., Winder, B. S., Hammock, B. D., Snapper, J. R., & Capdevila, J. H. (1993). Regio- and enantiofacial selectivity of epoxyeicosatrienoic acid hydration by cytosolic epoxide hydrolase. *J Biol Chem*, 268(9), 6402-6407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454612>

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Wülfing, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Epoxyeicosatriensäuren auf die Entwicklung von Vorhofflimmern und den Langzeiterfolg einer Ablationsbehandlung -

Epoxyeicosatrienoic acids and their influence on atrial fibrillation and the long term success of cardiac ablation procedures“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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum            Unterschrift

## 10 Lebenslauf

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

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

## 11 Danksagung

Ich danke meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp und Herrn PD Dr. med. Alexander Wutzler für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Gestaltung dieser Arbeit.

# 12 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Wülfing, Felix  
**Emailadresse:** felix.wuelfing@charite.de  
**Matrikelnummer:** 215069  
**PromotionsbetreuerIn:** PD Dr. Alexander Wutzler  
**Promotionsinstitution / Klinik:** Klinik für Innere Medizin mit  
**Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow Klinikum**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Herr Felix Wülfing* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 12.08.2021*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Darstellung der statistischen Ergebnisse nach üblichen Kriterien des Fachbereichs
- Beschreiben der multiplen Testproblematik

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 12.08.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Bianca Materne

**Bianca  
Materne**

Digital unterschrieben  
von Bianca Materne  
Datum: 2021.11.09  
09:39:05 +0100

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel