

**Angiopoietin-2 und Fibroblast Growth Factor 23:
Prognostische Bedeutung neuer Biomarker im kardiogenen Schock
Eine Substudie der IABP-SHOCK II Studie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Daniel Denks

Geburtsdatum / Geburtsort:

13. März 1988 in Leipzig

angefertigt an / in:

Herzzentrum Leipzig, Abteilung für Kardiologie der Universität zu Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. med. Holger Thiele

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 16.04.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Kardiogener Schock – Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie ..	7
1.2 Funktionsweise , hämodynamische Auswirkung und Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP)	12
1.3 Die IABP-SHOCK II Studie	13
1.4 Angiotensin-2 – Physiologische Grundlagen, Bedeutung und aktuelle Studienlage zur kardiovaskulären Assoziation	15
1.5 Fibroblast-Growth-Factor-23 (FGF-23) – Physiologische Grundlagen, Bedeutung und aktuelle Studienlage zur kardiovaskuläre Assoziation.....	16
1.6 Proteinkonzentrationsbestimmung mittels Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)	18
2. Zielsetzung der Arbeit	20
3. Methoden	22
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	22
3.2 Kollektion und Bestimmung der Biomarker	22
3.3 Verwendete Materialien	23
3.4 Statistische Auswertung	25
3.4.1 Allgemeine statistische Auswertung	25
3.4.2 Statische Auswertung Angiotensin-2	25
3.4.3 Statistische Auswertung Fibroblast Growth Factor-23	26
4. Ergebnisse	26
4.1 Allgemein	26
4.2 Patientencharakteristika	28
4.3 Ergebnisse Angiotensin-2	31
4.3.1 Angiotensin-2 Patientencharakteristika	31
4.3.2 Zusammenhang der Angiotensin-2 Konzentration mit der Studiengruppe (IABP vs. Nicht – IABP)	32
4.3.3 Prädiktoren für erhöhte Ang-2 Konzentrationen am Tag drei	33
4.3.4 Assoziation der Angiotensin-2 Konzentration mit der 30-Tages und Ein- Jahres-Mortalität	36

4.3.5 Angiotensin-2 Regressionsanalyse für die 30-Tages und Ein-Jahres-Mortalität	39
4.3.6 Angiotensin-2 Receiver Operating Curve (ROC) – Analyse	41
4.4 Ergebnisse Fibroblast Growth Factor 23	42
4.4.1 Fibroblast Growth Factor 23 Patientencharakteristika.....	42
4.4.2 Assoziation der gemessenen Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen und dem klinischen Outcome.....	43
4.4.3 Fibroblast Growth Factor 23 – Regressionsanalyse der 30-Tages und Ein- Jahres Mortalität	45
4.4.4 Fibroblast Growth Factor 23 Receiver Operating Curve (ROC) – Analyse	47
4.4.5 Assoziation von Fibroblast Growth Factor 23 und der Nierenfunktion.....	47
5. Diskussion	49
5.1 Allgemein.....	49
5.2 Angiotensin 2 im kardiogenen Schock	50
5.3 Fibroblast Growth Factor 23 im kardiogenen Schock.....	53
5.4 Limitierungen.....	56
6. Zusammenfassung	57
Literaturverzeichnis	58
Publikationsverzeichnis	69
Genehmigung der Ethikkommission	70
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	71
Lebenslauf.....	72
Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CABG	Koronararterieller Bypass (coronary artery bypass graft)
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKI	akutes Nierenversagen (acute kidney injury)
AMI	Aktuer Myokardinfarkt
Ang	Angiopoietin
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUC	Area under the curve
CI	Herzindex (Cardiac Index)
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CS	Kardiogener Schock (cardiogenic shock)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent Assay
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HR	Hazard Ratio
CO	Herzzeitvolumen (cardiac output)
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IQR	Interquartilenabstand
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
95% CI	95% Konfidenzintervall

LAE	Lungenarterienembolie
LVAD	Linksventrikuläres Assist -Device
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
NIV	Nichtinvasive Beatmung (Non invasive ventilation)
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Pulmonary capillary wedge pressure)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RR	Relatives Risiko
RVD	Rechtsventrikuläre Dysfunktion
SIRS	Systemische inflammatorische Reaktion
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance)
TIMI	Thrombolysis In Myokardial Infarction
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Ätiologie des kardiogenen Schocks.....	8
Abb. 2 Aktuelles Konzept der Pathophysiologie des kardiogenen Schocks.	10
Abb. 3 Kaplan-Meier-Kurven für die 12 Monats Mortalität IABP vs. Non IABP.....	14
Abb. 4 Angiotensin-2 Serumkonzentrationen im kardiogenen Schock.	16
Abb. 5 FGF-23 Serumkonzentrationen im kardiogenen Schock.....	18
Abb. 6 Schematische Darstellung eines Enzyme-linked immunosorbent Assayn (ELISA).	20
Abb. 7 Fließschema für die Untersuchung von Ang-2	27
Abb. 8 Fließschema für die Untersuchung von FGF-23.	28
Abb. 9 Assoziation der Angiotensin-2 Konzentrationen mit der Studiengruppe (IABP vs. Nicht – IABP).	35
Abb. 10 Angiotensin-2 Serum Konzentrationen in Darstellung als Median mit IQR an den Tagen 1 bis 3.....	36
Abb. 11 Assoziation der Angiotensin-2 Konzentration zu allen Messzeitpunkten bei Überlebenden (n=112) und Verstorbenen (n=77) nach 30 Tagen.	37
Abb. 12 Kaplan-Meier Kurven für Patienten mit Angiotensin-2 Konzentrationen oberhalb des Median vs. unterhalb des Medians für die 30-Tages- und Ein-Jahres Mortalität.....	38
Abb. 13 Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen bei Überlebenden und nach 30 Tagen verstorbenen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten	44
Abb. 14 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen oberhalb des Median und unterhalb des Median.....	45
Abb. 15 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen oberhalb des Median und unterhalb des Median mit Serum-Kreatinin Konzentrationen.	48
Abb. 16 Forest Plot für Odds Ratios von Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen oberhalb des Median für Kurz- und Langzeitüberleben bei Serum-Kreatinin Werten ober-, beziehungsweise unterhalb des Median	49

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Theoretische hämodynamische Effekte der IABP	13
Tab. 2 Verwendete Materialien, Reagenzien und Hersteller für Proteinkonzentrationsbestimmung mittels ELISA	24
Tab. 3 Patienten – Basischarakteristika (Biomarker Substudienkohorte vs. Nicht-Substudien-Kohorte).....	29
Tab. 4 Patientencharakteristika (Überlebende vs. Nichtüberlebende nach einem Jahr).....	30
Tab. 5 Patientencharakteristika (Gesamt, Ang-2 \leq Median vs. Ang-2 $>$ Median)	32
Tab. 6 Univariable und schrittweise multivariable Regressionsanalyse der Prädiktoren für erhöhte Ang-2 Konzentrationen am Tag drei	34
Tab. 7 Ang-2, univariate und schrittweise multivariate Regressions-analyse für die 30-Tages Mortalität.....	40
Tab. 8 Ang-2, univariate und schrittweise multivariate Regressionsanalyse für die 1-Jahres Mortalität.....	41
Tab. 9 Patientencharakteristika (Gesamt, FGF-23 \leq Median vs. FGF-23 $>$ Median).....	43
Tab. 10 FGF-23, univariate und schrittweise multivariate Regressionsanalyse für die 30-Tages Mortalität.....	46
Tab. 11 FGF-23 Quartile und 95% Konfidenzintervalle für die Ein-Jahres Mortalität, adjustiert nach Alter, Ejektionsfraktion und Serum-Laktat.....	48

1. Einleitung

1.1 Kardiogener Schock – Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Der kardiogene Schock (CS) stellt zwar eine durch medikamentöse und apparativ-interventionelle Therapie seltener werdende Komplikation des Akuten Myokardinfarktes (AMI) dar, jedoch bleibt er mit einer Mortalität im Zeitraum der Hospitalisierung von ca. 40-50% noch immer eine ernste Bedrohung für das Leben der Patienten (1,2).

Ätiologisch betrachtet ist die linksventrikuläre Dysfunktion, bedingt durch einen AMI mit circa 74,5% Hauptursache für das Auftreten eines CS (8,9). Weit weniger häufig kommt es durch eine akute Mitralklappeninsuffizienz (8,3%), das Auftreten eines akuten Ventrikelseptumdefekts (4,6%), einer isolierten rechtsventrikulären Dysfunktion (3,4%) oder der Ausbildung einer Herzbeutelamponade beziehungsweise einer Ventrikelruptur (1,7%) zur Entwicklung eines CS (10). Weitere Ursachen des CS sind bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine Myokarditis, Kardiomyopathien, Myokardkontusion, fulminante Lungenembolien oder eine Pericarditis constrictiva (11,12), siehe Abbildung 1.

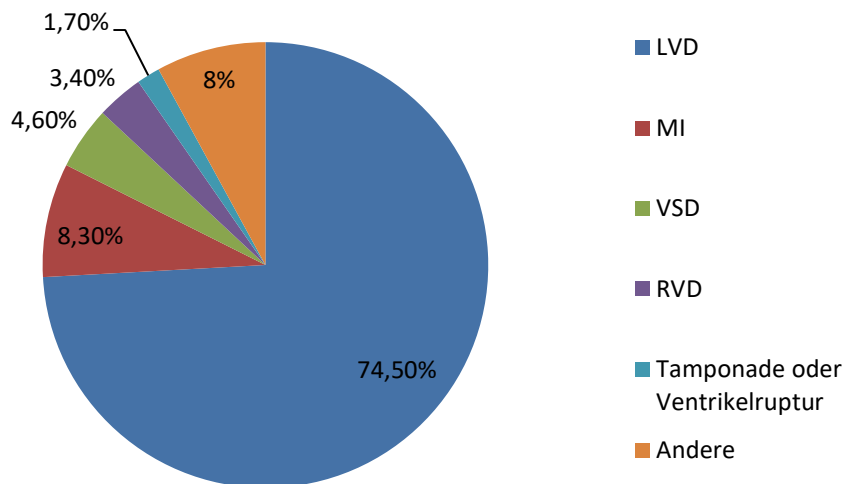


Abb. 1 Ätiologie des kardiogenen Schocks. LVD, Linksventrikuläre Dysfunktion; MI, akute Mitralinsuffizienz; VS, Ventrikelseptumdefekt; RVD, Rechtsventrikuläre Dysfunktion; Andere, bradykarde-, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Myokarditis, Kardiomyopathien, Myokardkontusion, fulminante Lungenembolie, Pericarditis Constrictiva. (aus L. Khalid, S. H. Dhakam. A Review of Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction. Current Cardiology Reviews. 2008;4:34-35).

Pathognomisch für den CS ist hierbei eine essentielle Verminderung der kardialen Auswurfleistung sowie generelle Hypoperfusion und folglich eine insuffiziente Versorgung der peripheren Organe mit Sauerstoff. Pathophysiologisch kommt es bedingt durch den Abfall des Herzzeitvolumens (CO) reflektorisch zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Darüber hinaus werden endogene Katecholamine ausgeschüttet, die durch ihre positiv inotrope Wirkung zumindest kurzfristig in der Lage sind, den mittleren arteriellen Druck anzuheben und das CO zu steigern. Langfristig jedoch überwiegen hier die negativen katecholaminvermittelten Effekte, wie ihre kardiotoxischen und proarrhythmogenen Potentiale. Ferner wird der myokardiale Sauerstoffbedarf weiter gesteigert. Gemeinsam mit dem RAAS führen die endogen ausgeschütteten Katecholamine zu einer peripheren Vasokonstriktion und somit zu einer Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes. Diese Widerstandserhöhung wiederum begünstigt einen teils dramatischen Anstieg der Nachlast, der die Grenzen der Kompensationsmöglichkeit des infarktbedingt geschädigten Herzens rasch übersteigt. Resultierend kommt es zu einer weiteren Verminderung des CO und konsekutiv zu einer Verstärkung der myokardialen Ischämie. Die erhöhte Nachlast des Herzen hat weiterhin zur Folge, dass es zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks kommt. Dies begünstigt in Kombination mit

dem ohnehin pumpleistungsgeminderten Herzen die Entstehung eines Lungenedems mit daraus folgender Oxygenierungsstörung und somit eines weiter verminderten Sauerstoffangebotes (3,4). Im CS tragen Autoregulationsmechanismen durch die episodische Wiederholung dieser Prozesse zur Ausbildung und Aufrechterhaltung eines potentiell letalen Circulus vitiosus bei (4).

Im Verlauf kann es bei anhaltender CS Symptomatik darüber hinaus zu der Ausbildung einer systemischen inflammatorischen Reaktion mit Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren, Aktivierung des Komplementsystems, Promotion von Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Induktion von Stickstoffmonoxid-Synthase kommen (4-6). Sowohl für Interleukin-6 als auch für TNF- α wurden hier bereits myokarddepressive Eigenschaften beschrieben (3). Ferner ist TNF- α im Stande, das Koronararterienendothel zu beschädigen und konsekutiv die Koronarperfusion weiter negativ zu beeinflussen (7). Eine gestörte Mikrozirkulation, beschriebene neurohumorale und inflammatorische Prozesse sind somit im Stande den CS weiter zu verschlechtern, ein Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) hervorzurufen, oder im Sinne des skizzierten Circulus vitiosus diesen zu unterhalten. Abbildung 2 illustriert die pathophysiologische Vorstellung des CS.

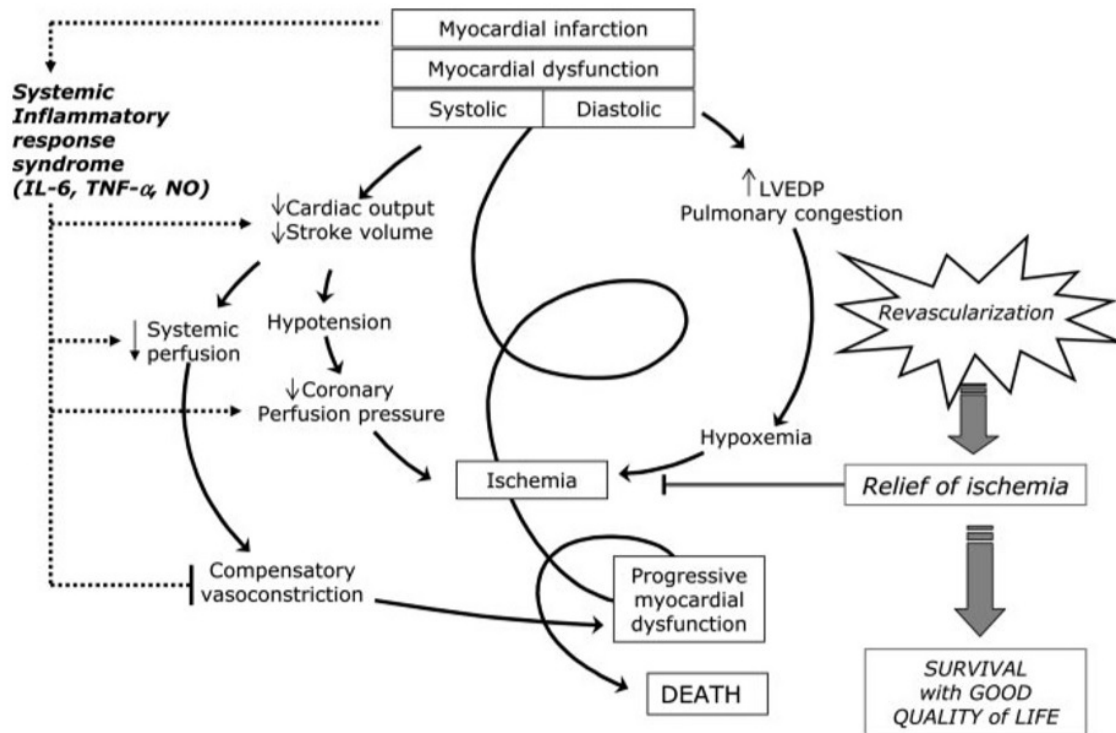


Abb. 2 Aktuelles Konzept der Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. Fett dargestellt ist die klassische Schockspirale des CS. Durch unterbrochene Linien werden zusätzlich auftretende inflammatorische und neurohumoral vermittelte Prozesse dargestellt. (aus H. R. Reynolds and J. S. Hochman. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:687).

Die Diagnose des CS kann sichergestellt werden, finden sich bei dem Patienten klinische Korrelate der oben näher beschriebenen Pathophysiologie. So spielen Zeichen der Kreislaufzentralisation sowie Hypoperfusion, wie Agitiertheit, blasse, kühle und kaltschweißige Haut aber auch das Vorhandensein einer Zyanose und Zeichen des akuten Nierenversagens mit Oligo- bis Anurie eine essentielle Rolle (13). Darüber hinaus sind es hämodynamische Parameter, die den Verdacht auf das Vorliegen eines CS nach Ausschluss anderer kreislaufdepressiver Ursachen wie Hypovolämie weiter erhärten. Es zeigte sich, dass ein systolisch gemessener Blutdruck von <90 mmHg über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten oder eine Blutdruckdepression >30 mmHg des Ausgangswertes im gleichen Zeitintervall solide Prädiktoren sind (3,13-16). Eine Limitierung finden diese Grenzwerte jedoch bei Patienten, welche bereits präklinisch die Indikation für eine kreislaufsupportive Katecholamintherapie aufweisen, oder im Verlauf der klinischen Phase der Einsatz von Katecholaminen oder Assist Devices notwendig wird. Hier schließen Blutdruckwerte >90 mmHg einen CS nicht aus (13). Vielmehr ist bei jenem Patientenkollektiv auf

weitere Anzeichen eines Schockzustandes zu achten. Diese nicht zwingend invasiv zu ermittelnden Vitalwerte können durch die Verwendung des Herzindex (CI) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) ergänzt werden. In der Should we revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock (SHOCK) Studie wurden hier CI Werte von $<2,2 \text{ l/min/m}^2$ und ein PCWP von $>15 \text{ mmHg}$ zur Definition eines CS herangezogen. Essentiell für die sichere Diagnose eines infarktbedingten CS ist darüber hinaus die Interpretation des angefertigten 12-Kanal-EKGs und eine umfassende Eigen- beziehungsweise Fremdanamnese.

Fundamental in der Akuttherapie des infarktbedingten CS ist die frühestmögliche Durchführung einer Revaskularisationstherapie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder koronararterieller Bypass Operation (CABG) (16,17). Zwar zeigte sich in der SHOCK-Studie hinsichtlich des primären Endpunktes, der 30-Tages Mortalität, kein signifikanter Überlebensvorteil (16). Spätestens nach 6 Monaten (PCI/CABG: 63,1% vs. Medikamentös – konservative Therapie: 50,3%; $p=0,027$) (16), einem Jahr (PCI/CABG: 46,7% vs. Medikamentös – konservative Therapie: 33,6%; $p<0,03$) (17) oder sechs Jahren (PCI/CABG: 32,8% vs. Medikamentös – konservative Therapie: 19,6%; $p=0,03$) (18) zeigte sich ein signifikanter Vorteil der frühen Revaskularisationstherapie.

Gemäß der aktuellen österreichisch-deutschen S3 Leitlinie ist hierbei der möglichst zurückhaltende Einsatz, des positiven Inotropikums Dobutamin sowie bei Versagen der Monotherapie die Kombination mit dem Vasopressor Noradrenalin anzustreben. Ein möglichst defensives Therapieregime bezüglich der Katecholamindosierungen ist hier als unverzichtbar anzusehen, da wie beschrieben eine längerfristige beziehungsweise zu hohe Dosierung von Dobutamin und/oder Noradrenalin kardiotoxische und potentiell proarrhythmogene Effekte erzielen sowie den myokardialen Sauerstoffbedarf weiter steigern würde (19,20). Weiterhin sollte eine kontrollierte Volumensubstitution erfolgen (13).

Die Indikation zur nichtinvasiven, beziehungsweise invasiven Beatmung sollte bei Patienten im CS und insuffizienter Spontanatmung eher großzügig gestellt werden (13). Um einer respiratorischen Erschöpfung vorzubeugen und eine optimale und gut steuerbare Ventilation sicherzustellen, ist in der speziellen Konstellation des CS mit progredienter hämodynamischer Verschlechterung sowie rhythmogener Instabilität, hier einer invasiven Beatmung Vorzug zu geben (13, 21).

Begleitend mit der Revaskularisationstherapie sollte bei Patienten im CS eine gerinnungshemmende Therapie etabliert werden (13). Eine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung ist hierbei leitliniengerecht durch den Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) in Kombination mit einem Medikament aus der Gruppe der P2Y12-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) gewährleistet. Ergänzend sollte gemäß der österreichisch-deutschen S3 Leitlinie die Gabe von unfraktioniertem Heparin als Thrombinhemmer erfolgen (13).

Als Rescueoptionen bei Versagen der konventionellen Therapieoptionen stehen auch im CS diverse, sich in Indikation, Implantationsmethode, Liegedauer und dem Auftreten potentieller Komplikationen unterscheidende Herz-Kreislauf Unterstützungssysteme zur Verfügung (22).

1.2 Funktionsweise , hämodynamische Auswirkung und Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP)

Bei der 1963 durch Kantrowitz eingeführten IABP handelt es sich um ein perkutan, über die Leistenarterie zu implantierendes Device, das darauf zielt, die Koronarperfusion zu erhöhen und gleichzeitig die linksventrikuläre Nachlast zu senken. Weiterhin ist es dafür konzipiert das, CO zu steigern, ohne dabei den myokardialen Sauerstoffverbrauch unnötig negativ zu beeinflussen (13). Ein Ballonkatheter wird pulssynchron mit einem Volumen von 30-50 ml Helium, in der Aorta descendens, distal der Arteria subclavia sinistra liegend auf- und wieder abgepumpt. Die hierfür notwendigen Aktionen werden durch ein extrakorporal befindliches Gerät unter Verwendung einer EKG-Ableitung oder durch Analyse der arteriellen Druckkurve getriggert. Während der diastolischen Herzaktion mit konsekutivem Schluss der Aortenklappe kommt es zu einer unverzüglichen und raschen Insufflation des Ballons. Die dadurch erzeugte Gegenpulsation führt zu einer verbesserten Koronarperfusion und folglich zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffangebot. Präsystemisch wird der Druck im System der IABP reduziert. Die dadurch erzeugte Sogwirkung reduziert die linksventrikuläre Nachlast und konsekutiv durch Verringerung der nötigen Ventrikelwandspannung den myokardialen Sauerstoffbedarf (23). Einen Überblick über die theoretischen hämodynamischen Effekte der IABP zeigt Tabelle 1.

Erhöhung	Senkung
Koronarperfusion in beiden Koronarien	Nachlast links- und rechtsventrikulär
Myokardiales Sauerstoffangebot	Myokardialer Sauerstoffverbrauch
Diastolischer arterieller Druck	Herzarbeit (bis zu 15%)
Myokardkontraktilität links- und rechtsventrikulär	Linksventrikulärer Füllungsdruck
Herzminutenvolumen (Mittlerer arterieller Druck)	Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand Systolischer Blutdruck

Tab. 1 Theoretische hämodynamische Effekte der IABP (23).

Aus dem IABP Benchmark Register, welches Daten von 19.636 Patienten aus weltweit 250 Zentren enthält, geht hervor, dass mit 27,3% der infarktbedingte CS die Hauptindikation für die Implantation einer IABP darstellt (24, 25).

Gemäß der vor Veröffentlichung der IABP-SHOCK II-Studie vorliegenden Evidenz, ist der Einsatz einer IABP differenziert zu betrachten, da sich das Outcome der Patienten hinsichtlich der alleinigen Durchführung einer Lysetherapie von denen mit PCI jeweils in Kombination mit einer IABP zu unterscheiden scheint (13). So erbrachte die Auswertung der im Rahmen des SHOCK-Trial Register erhobenen Daten durch Sanborn, et al eine zwar darstellbare aber nicht signifikante Letalitätssenkung der lysierten und parallel mit IABP behandelten Patienten (26). Bei Patienten im infarktbedingten CS, die eine interventionelle Therapie in Form einer PCI erfuhren, ist der Einfluss der IABP auf die Mortalität weitaus ernüchternder. Bereits in der lediglich 45 Patienten umfassenden IABP SHOCK-Studie, dem Vorgänger der IABP-SHOCK II-Studie, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Scores (primärer Endpunkt) noch hinsichtlich der 28-Tagesmortalität oder einer Verbesserung des CI (27). Auch eine neun Kohortenstudien einschließende Metaanalyse von 10.529 Patienten im infarktbedingten CS erbrachte keinen signifikanten Vorteil bei Verwendung einer IABP (28).

1.3 Die IABP-SHOCK II Studie

Trotz der zumeist nicht Evidenz basierten Datenlage, beziehungsweise der nur sehr klein angelegten Studien wurde eine IABP bei Patienten im infarktbedingten CS, häufig auf Grund ihres plausibel erscheinenden Wirkkonzepts eingesetzt (vgl. Kap. 4.2). Dabei erhielt sie in der Vergangenheit eine hochgradige Klasse IB oder IC- Empfeh-

lung (29-31). Thiele, et al. setzten sich nach den Ergebnissen der zuvor durch Prondzinsky, et al. publizierten IABP-SHOCK Studie zum Ziel, die Effekte der IABP-Therapie bei Patienten im CS im Rahmen einer großen, prospektiven, multizentrischen und randomisierten Studie zu verifizieren. Hierzu wurde im Zeitraum von Februar 2009 bis März 2013 an 37 deutschen Krankenhäusern eine Kohorte von 600 Patienten in die Studie eingeschlossen (32). Aufgenommen wurden Patienten mit AMI, in dessen Folge sich als Komplikation ein CS ausbildete und eine rasche PCI oder ein CABG angedacht war. Die Kriterien für einen infarktbedingten CS waren erfüllt, lag der systolische arterielle Blutdruck länger als 30 Minuten <90 mmHg oder benötigte der Patient Katecholamine um den Blutdruck über 90 mmHg zu stabilisieren. Weiterhin mussten klinische Zeichen der Lungenstauung und Endorgandysfunktion (z.B. Agitiertheit, blasse und kalte Haut, Oligurie) apparent sein (34). Es erfolgte die Randomisierung von 301 Patienten in die IABP Gruppe und 299 in der Kontrollgruppe ohne IABP. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 30-Tages Mortalität definiert (33,34). Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (30-Tages Mortalität 39,7% vs. 41,3%; relatives Risiko (RR) 0,96 95% CI, 0,79 - 1,17; $p=0,51$) (34). Auch im Hinblick auf die 12 Monats Mortalität wies eine IABP Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Vorteil auf, gezeigt in Abbildung 3 (32).

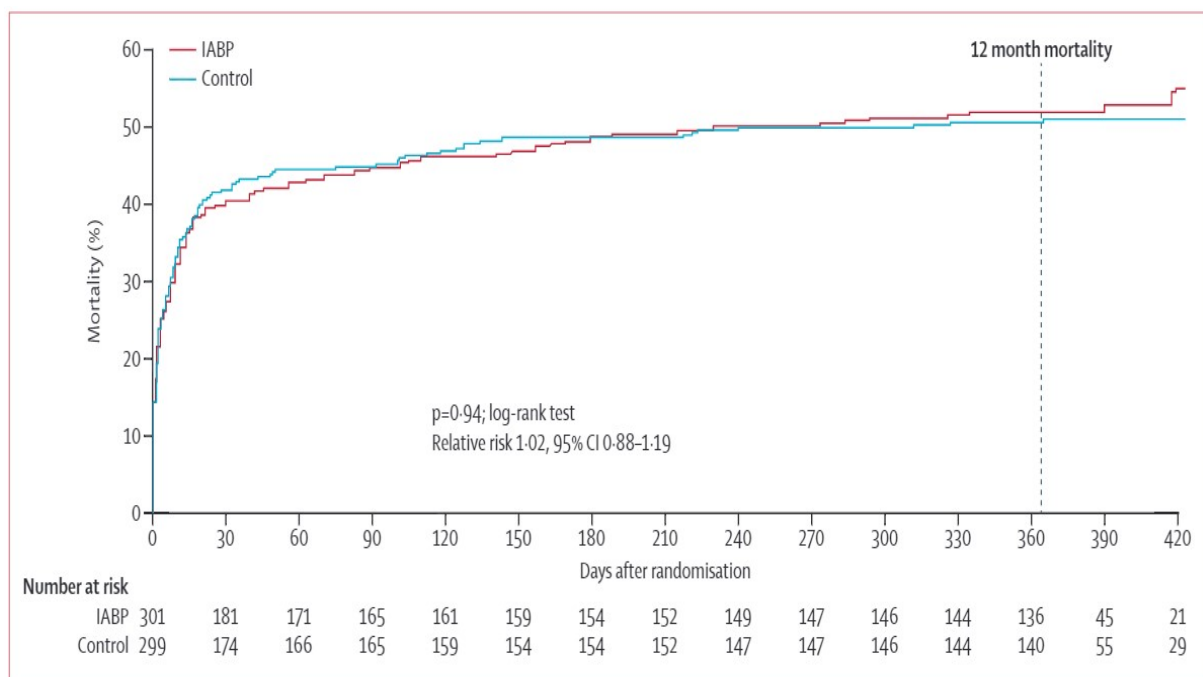


Abb. 3 Kaplan-Meier-Kurven für die 12 Monats Mortalität IABP vs. Non IABP (32).

Resultierend aus diesen Ergebnissen wurde die Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz einer IABP bei Patienten im infarktbedingten CS in den ESC/EATCS- Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation auf eine Klasse III A degradiert (35).

1.4 Angiotensin-2 – Physiologische Grundlagen, Bedeutung und aktuelle Studienlage zur kardiovaskulären Assoziation

Im Rahmen eines infarktbedingten CS ist die Entwicklung eines SIRS eine gefürchtete und bei Progression in ein MODS für den Patienten eine potentiell letal verlaufende Komplikation (vgl. Kapitel 4.1). In diesem Circulus vitiosus scheint die Entwicklung eines Kapillarlecks eine essentielle Position einzunehmen. Das Angiotensin-(Ang)-2 System wurde bereits als wichtiger Regulator der vaskulären Barriere Funktion beschrieben (56). Die Bindung von Ang-1 an den Tie-Rezeptor fördert die Ausbildung einer vaskulären Integrität (vgl. Kapitel 4.4). Der Antagonist Ang-2 dagegen inhibiert die Bindung von Ang-1 an den, für die vaskuläre Barrierefunktion wichtigen Tie-Rezeptor und fördert somit die Ausbildung von Gefäßleckagen (57,58,59). Durch eine Vielzahl von Stimuli kommt es zur Ausschüttung von Ang-2 aus den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen. Neben einer Hypoxämie können proinflammatorische Zytokine, Leukozyten und aktivierte Thrombozyten eine Ausschüttung triggern (57,58,60). Neben der antagonistischen Funktion von Ang-2 auf die Ang-1-Tie Komplexbildung besitzt Ang-2 selbst proinflammatorische Eigenschaften, begünstigt die Endothelzellapoptose und steigert die Zelladhäsion von neutrophilen Granulozyten (57,59,62-64). Eine starke Assoziation von erhöhten Ang-2 Serumkonzentrationen und einem schlechten Outcome bei Patienten mit akutem Lungenversagen sowie Sepsis wurde bereits beschrieben (61,65-67). Link et al. zeigten in einer Pilotstudie mit kleinerem Patientenkollektiv, dass sich die bestimmten Ang-2 Werte bei Patienten mit AMI signifikant höher darstellten ($p < 0,001$) als in einer gesunden Kontrollgruppe und im Vergleich bei Patienten im CS erhöht ($p < 0,001$) (68). Weiterhin blieb die Serumkonzentration von Ang-2 in der Gruppe der im CS verstorbenen Patienten, wie in Abbildung 4 dargestellt, länger erhöht ($p < 0,001$) (68).

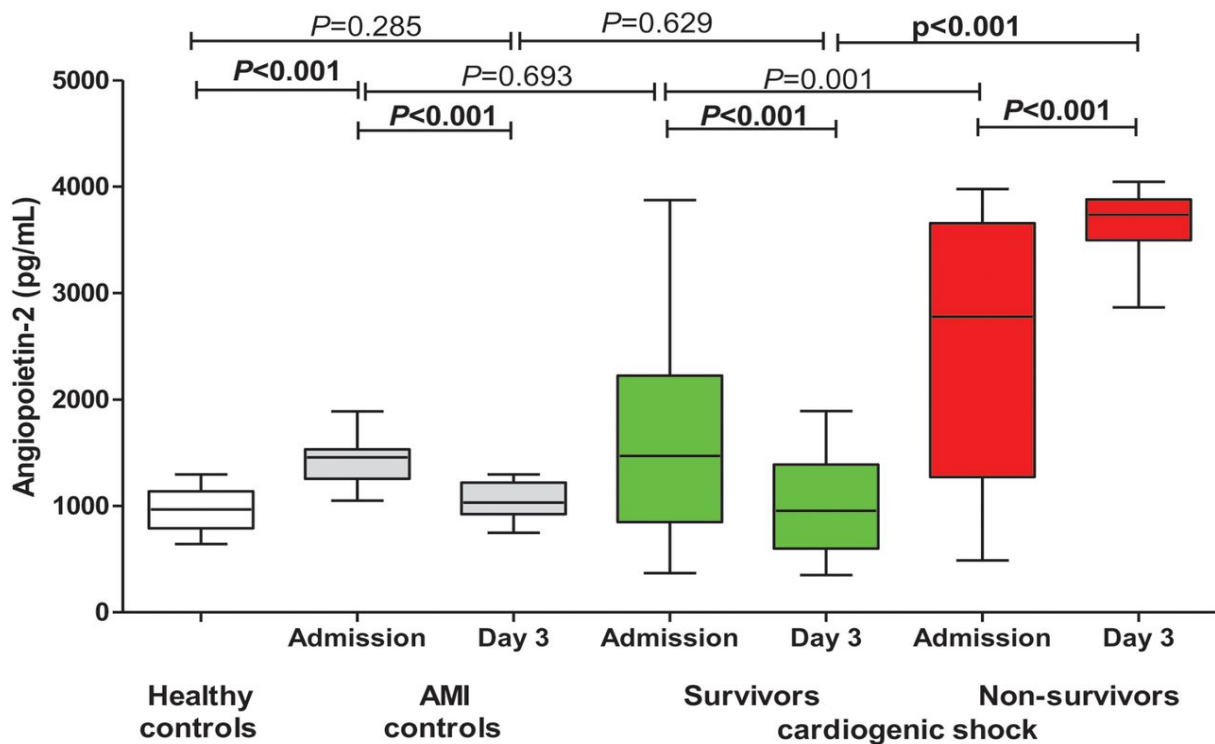


Abb. 4 Angiotensin-2 Serumkonzentrationen im kardiogenen Schock: Angiotensin 2 Serumkonzentrationen in pg/ml bei einer gesunden Kontrollgruppe (Healthy controls), einer Gruppe mit unkomplizierten Myokardinfarkt (AMI controls) und Patienten im kardiogenen Schock (cardiogenic shock), geteilt in Überlebende und Verstorbene am Tag der Aufnahme und am 3. Tag nach Hospitalisierung (aus Link et al Circulating angiotensins and cardiovascular mortality in cardiogenic shock. *Eur.Heart J.* 2013;34:1657).

1.5 Fibroblast-Growth-Factor-23 (FGF-23) – Physiologische Grundlagen, Bedeutung und aktuelle Studienlage zur kardiovaskuläre Assoziation.

Epidemiologische Studien legen nahe, dass eine Hyperphosphatämie mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist. Dieser Zusammenhang wurde erstmals für Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) beschrieben. Für Patienten mit einer CKD wurden erhöhte Fibroblast-Growth-Factor-23 (FGF-23) Werte mit einem Progress des Nierenversagens und einer deutlich erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit korreliert (47-49). Interessanterweise finden sich diese Zusammenhänge auch in einer gesunden Population (36). FGF-23 ist ein Phosphathormon, das primär in den Osteozyten produziert wird (37). Zu den durch FGF-23 vermittelten Wirkungen zählen unter anderem die Reduktion der intestinalen Phosphatabsorption sowie eine verminderte renale Phosphatreabsorption. Weiterhin führt es zu einer gesteigerten renalen Phosphatexkretion und einer direkten Suppression der 1-Alpha-Hydroxylase was in der Folge eine verminderte Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D₃ zu der aktiven Form 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ bedingt

(38,39). Darüber hinaus scheinen Zusammenhänge, zwischen einer erhöhten FGF-23 Freisetzung und der Aktivierung des RAAS zu bestehen (40). Diese könnte bereits ein Hinweis auf die im Rahmen dieser Dissertation festgestellten und durch Pöss et al. beschriebenen, erhöhten FGF-23 Werte bei Patienten im CS darstellen (41). Es wurde dargestellt, dass erhöhte FGF-23 Konzentrationen im Serum kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einer CKD vorhersagen können (42,43). Scialla et al attestierten in ihrer Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD-Arbeit nach entsprechender Adjustierung (demografische Daten, Nierenfunktion, Medikation und klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren) der von 360 Patienten erhobenen Daten bei Vorliegen von hohen FGF-23 Konzentrationen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz (Hazard ratio [HR]: 1,45 pro Verdopplung; 95%CI 1,28 – 1,65; HR für höchste vs. geringstes Quartil: 2,98; 95%CI 1,97 – 4,52) (43). Dieser positiv prädiktive Faktor ist auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und einer vorbekannten kardiovaskulären Erkrankung (HR: 1,83; CI 1,15 – 2,91) (44), sowie bei einer gesunden Population beschrieben (45, 46). Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass FGF-23 als Prädiktor für eine mögliche Herzinsuffizienz als weitaus wichtiger angesehen werden könnte als aktuell üblich. Diese Beobachtung gilt hierbei sowohl für Patienten mit einer CKD, als auch für renal Gesunde (42,43,50). Verschiedene klinische Studien brachten FGF-23 als Marker für das Auftreten von myokardialen Schäden, hauptsächlich einer linksventrikulären Hypertrophie und der linksventrikulären Dysfunktion in Verbindung (51-54). Aktuell ist es jedoch noch unklar, ob diese Assoziationen zufällig sind oder ob FGF-23 direkt für die negativen Effekte auf das kardiovaskuläre System verantwortlich ist (51,55).

In einer kleineren Studie zeigte sich, dass bei einem Patientenkollektiv mit CS in Folge eines AMI und ohne apparente oder vorbekannte CKD, gemessene FGF-23 Werte deutlich erhöht darstellbar waren (41). Pöss et al. beschrieben hier eine bis zu zehnfache Erhöhung der FGF-23 Konzentration bei Patienten mit akutem infarktbedingtem CS im Vergleich zu Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK). Interessanterweise unterschieden sich die FGF-23 Konzentrationen bei Patienten mit stabiler KHK nicht signifikant von jenen Patienten, die einen unkomplizierten AMI erlitten (41). Des Weiteren zeigten sich deutlich erhöhte FGF-23 Konzentrationen bei Patienten, die in Folge des CS verstarben, und waren somit mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert (Abbildung 4).

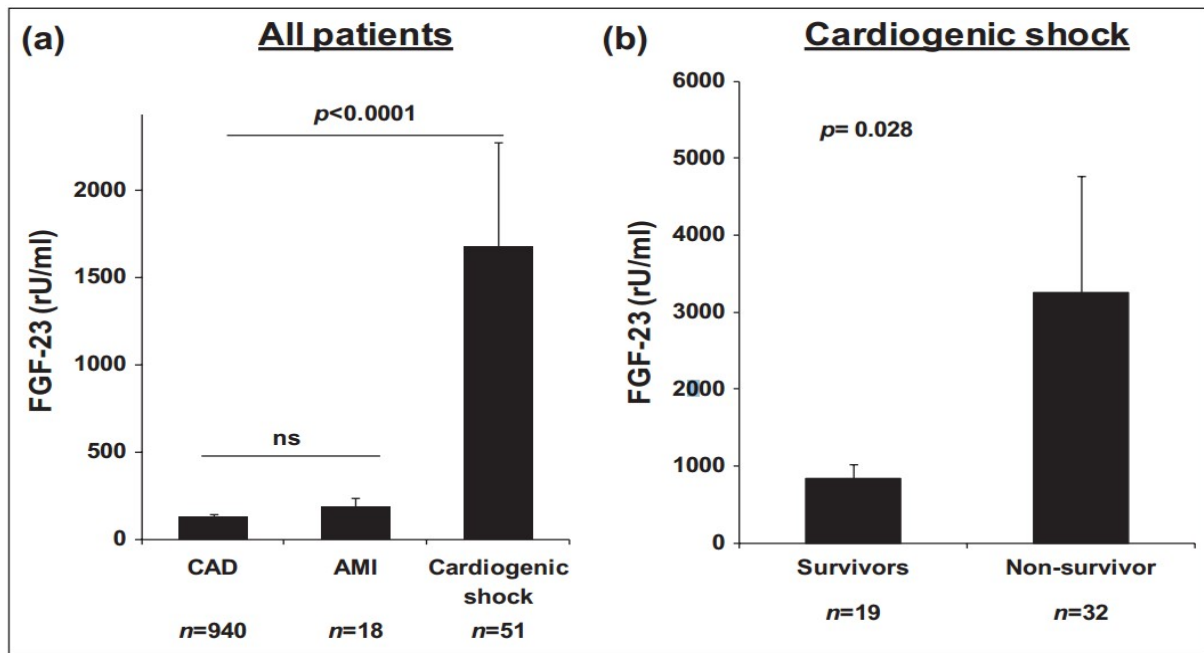


Abb. 5 FGF-23 Serumkonzentrationen im kardiogenen Schock. (a) Fibroblast Growth Factor Serumkonzentrationen bei Patienten mit stabiler KHK (CAD), akutem unkompliziertem Myokardinfarkt (AMI) und infarktbedingten kardiogenen Schock (CS). (b) FGF-23 Serumkonzentrationen bei Überlebenden (Survivors) und verstorbenen (Non-survivors) Patienten im kardiogenen Schock. (aus Pöss et al., FGF-23 is associated with increased disease severity and early mortality in cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:214.)

Diese beobachtete Konzentrationserhöhung von FGF-23 bei Patienten im infarktbedingten CS übersteigt jene bei Patienten mit Hyperphosphatämie auf Grund einer CKD deutlich. Diese Erkenntnis legte die Vermutung nahe, dass unter bestimmten Voraussetzungen der CS erhöhte FGF-23 Konzentrationen induzieren könnte.

1.6 Proteinkonzentrationsbestimmung mittels Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)

Das Grundprinzip einer Proteinkonzentrationsbestimmung mittels Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) beruht auf der Immobilisierung und Selektion der zu bestimmenden Substanz sowie nach weiteren, im Folgenden näher bezeichneten Zwischenschritten, einer spektrophotometrischen Absorptionsmessung mit anschließender Konzentrationsberechnung. Ausgangspunkt in einer Proteinkonzentrationsbestimmung mit Hilfe der ELISA Technik ist eine Mikrotiterplatte, die bei der vorliegenden Arbeit bereits durch den Hersteller mit einem, das Zielprotein spezifisch bindenden, Antikörper beschichtet ist (Abb. 6 A). Nach Zugabe der Standards mit be-

kannter Konzentration (zur anschließenden Erstellung und Berechnung der Kalibrierungskurve) sowie den zu bestimmenden Proben kommt es nach Inkubation zu einer Antikörper-Antigen-Bindung (Abb. 6 B). Überstände werden zur Vermeidung einer falsch hohen Konzentrationsmessung in einem Waschgang entfernt. Im nächsten Schritt wird ein zweiter, das Zielprotein spezifisch bindender, Detektionsantikörper hinzu gegeben, welcher mit einem Enzym markiert ist (Abb. 6 C). Der so entstandene Antikörper-Antigen-Antikörper Komplex ist namensgebend für die Technik des „Sandwich-ELISA“. Nach Inkubation und einem weiteren Waschgang zur Entfernung des überschüssigen Detektionsantikörpers folgt die Zugabe eines chromogenen Substrates. Dieses wird durch das, an den Detektionsantikörper gebundene Enzym entsprechend umgesetzt und führt resultierend zu einem Farbumschlag (Abb. 6 D). Die Reaktion wird durch Zugabe einer Säure (meist Schwefelsäure) gestoppt und im finalen Schritt die Extinktion spektrophotometrisch bei 450 nm Wellenlänge bestimmt. Die Proteinkonzentration kann anschließend mit Hilfe des Lambert-Beerschen Gesetzes berechnet werden.

$$E_{\lambda} = \log\left(\frac{I_0}{I_1}\right) = \epsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d$$

E_{λ} , Extinktion; I_0 , Intensität des transmittierten Lichts; I_1 , Intensität des einfallenden Lichts; ϵ_{λ} , spektraler Absorptionskoeffizient; c , Konzentration; d , Schichtdicke des Körper

Je höher die Ausgangskonzentration des zu bestimmenden Proteins ist, desto intensiver ist auch der enzymvermittelte Farbumschlag und folglich die gemessene Extinktion sowie die berechnete Proteinkonzentration.

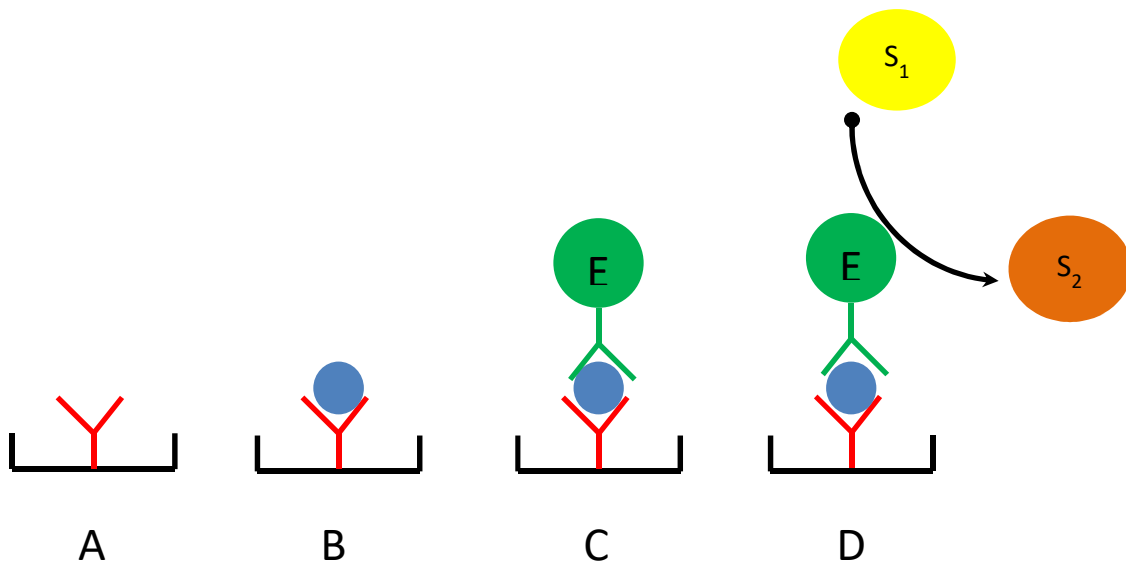


Abb. 6 Schematische Darstellung eines Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA). Rot: immobilisierter Antikörper; Blau: Protein; Grün: Enzym markierter Detektionsantikörper; Gelb: Substrat (S_1) vor Reaktion; Orange: Substrat (S_2) nach Reaktion.

2. Zielsetzung der Arbeit

Trotz des fortschreitenden Verständnisses der pathophysiologischen Veränderungen bei Patienten im infarktbedingten CS und sich stetig verbessernder Therapieregime, konnte zwar die Wahrscheinlichkeit des Auftretens, nicht aber die Mortalität bedeutend gesenkt werden (1,2). Eine essentielle Rolle in der Therapieplanung von Patienten, die auf Grund eines AMI einen CS entwickeln, scheint neben bereits beschriebenen Methoden (vgl. Kapitel 4.1) die Entscheidungsfindung zur Implantation von Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen (VAD), beispielsweise eines Linksventrikulären Assist Devices (LVAD) zu sein (70,71). Der Einsatz eines VADs wird gemäß der deutsch-österreichischen S3 Leitlinie allgemein für Patienten empfohlen, die neben bestimmten Befundkonstellationen (linksatrialer Druck $>20\text{mmHg}$; CI $<1,8\text{ l/min/m}^2$; systolischer Blutdruck $<90\text{ mmHg}$) eine „bevorstehende, erhebliche Progression der Herzinsuffizienz“ vermuten lassen (13). Dabei gilt es, speziell diese Patientengruppe zu identifizieren, die von der invasiven Therapie profitieren würde und jene entsprechend auszuschließen, bei der potentielle Komplikationen (Infektionen, Blutungen, thrombembolische Ereignisse, Beinischämien) schwerer wiegen würden. Eine retrospektiv durchgeführte Analyse der Tilarginine Acetate Injection in a Randomized International Study in Unstable MI Patients With Cardiogenic Shock (TRIUMPH)-Investigators Studie identifizierte die kreislaufunterstützende Therapie mittels Katecholaminen, den systolischen Blutdruck und die Kreatinin-Clearance als Prädiktoren

der 30-Tages Mortalität (15). Sleeper, et al. erweiterten diese klinischen Befunde unter anderem durch das Alter des Patienten, das Vorhandensein eines hypoxischen Hirnschadens, eine vorangegangene CABG Operation und Zeichen der Endorganhyperperfusion, vergaben jeweils Punkte und entwickelten ein Scoring- System zur Abschätzung der 30-Tages Mortalität (72). Grundlage für diese Entwicklung bildete die statistische Auswertung von insgesamt 1217, im Rahmen der SHOCK-Studie (294) und des SHOCK-Register (923) eingeschlossenen Patienten. Allerdings findet dieses Risikostratifizierungssystem, speziell entwickelt für Patienten im CS entgegen dem Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)-Score, welcher für Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) validiert wurde, in der breiten klinischen Praxis keine relevante Anwendung.

Sowohl FGF-23, als auch Ang-2 unterliegen aktuell einem, die kardiologischen Grenzen überschreitenden, gesteigertem Interesse (vgl. Kapitel 4.4 – 4.6). Dabei wächst das Verständnis ihrer nicht nur biochemischen, sondern globalen Bedeutung stetig. Wie bereits beschrieben, deuten aktuelle Informationen darauf hin, dass die im Rahmen dieser Dissertation behandelten Biomarker eine möglicherweise essentielle Rolle im Rahmen eines infarktbedingten CS einnehmen und ferner für die Entwicklung eines Risikostratifizierungssystems zur weiteren Therapieplanung für betroffene Patienten dienen könnte. Die unter anderem durch Pöss, et al. und Link et al. bereits publizierten Daten beruhen hierbei auf einem kleinen Patientenkollektiv, sodass ihre Aussagekraft und Wertigkeiten kritisch zu hinterfragen sind (41,68).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Ang-2 und FGF-23 als Biomarker im infarktbedingten CS in den vorhandenen Blutproben und anhand der prospektiv erhobenen Patientendaten der IABP- SHOCK II Studie zu untersuchen, ihren prognostischen Wert in Hinblick auf die 30-Tages und Ein-Jahres Mortalität abzuschätzen und ihre Verwendung als potentielle Biomarker zur Differenzierung der weiteren therapeutischen Strategien zu diskutieren.

3. Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

In das Studienkollektiv der IABP-SHOCK II-Studie, dem sich im Rahmen einer Substudie auch diese vorliegende Arbeit bedient, wurden Patienten eingeschlossen die auf Grund eines akuten ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI) oder Nicht-ST-Streckenhebungsinfarktes (NSTEMI) einen CS entwickelten und bei denen im frühen klinischen Verlauf eine Revaskularisationstherapie (PCI oder CABG) geplant war. Das Vorliegen eines CS wurde, wie im Kapitel 4.1 ausführlich beschrieben, definiert.

Ausschlusskriterien waren eine kardiopulmonale Reanimation länger als 30 Minuten, fehlende intrinsische Herzaktionen, komatöse Patienten mit weiten, nicht lichtreagiblen Pupillen, die Diagnose einer massiven Lungenarterienembolie (LAE), das Vorliegen einer schweren peripheren Gefäßerkrankung, eine höhergradige Aortenklappeninsuffizienz (AI), Alter über 90 Jahre, sonstige Schockursachen und eine Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten auf Grund einer anderweitigen Grunderkrankung (34). Wurde eine andere Ursache als ein AMI als ursächlich für den CS angesehen (vgl. Kapitel 4.1) oder setzte der CS länger als zwölf Stunden vor Aufnahme ein, so wurde dies ebenfalls als Ausschlusskriterium definiert (34).

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki und mit Zustimmung der Ethikkommission der Universität Leipzig durchgeführt. Alle Patienten oder deren rechtmäßige Vertreter gaben ihr schriftliches Einverständnis.

3.2 Kollektion und Bestimmung der Biomarker

Die vorliegende Arbeit wurde als Substudie der IABP SHOCK II Studie (vgl. Kapitel 4.3) geplant. Aus den insgesamt 600, an verschiedenen deutschen Zentren eingeschlossenen Patienten wurden ausschließlich die 218, im Herzzentrum Leipzig behandelten Patienten im infarktbedingten CS, rekrutiert. Bei 189 dieser Patienten waren entsprechende Blutproben zur Biomarkerbestimmung vorhanden. Während der direkt nach Aufnahme durchgeführten interventionellen Revaskularisationstherapie wurden unverzüglich erste Proben genommen (Tag 1). Reanimationspflichtige Patienten erhielten nach PCI und Blutentnahme eine leitliniengerechte therapeutische milde Hypothermie auf 33°C über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die weiteren Blut-

entnahmen (Tag 2 und 3) erfolgten postinterventionell auf der kardiologischen Intensivstation (ITS) des Herzzentrum Leipzigs. Alle Blutproben wurden unter standardisierten Bedingungen (Herzkatheterlabor oder ITS), zu vorher festgelegten Zeitpunkten entnommen. Unmittelbar nach Entnahme erfolgte der rasche Transport in das hausinterne Labor und anschließend eine Zentrifugierung mit 2400 g für 10 Minuten bei Raumtemperatur. Die entstandenen Überstände wurden in Aliquoten bei -80°C weggefroren. Die Konzentrationen von Ang-2 wurden aus Patientenserum, FGF-23 aus Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Plasma mittels Standard-ELISA-Kits in Doppelbestimmung und verblindet für Tag 1 bis 3 bestimmt. Dabei wurde zur Bestimmung von Ang-2 das kommerziell erhältliche ELISA Kit Human Angiopoietin-2 (R&D Systems Quantikine ® ELISA, Minneapolis, MN, USA), für FGF-23 Human FGF-23 (C-Term) (Immutopics, San Clemente, CA, USA) verwendet.

Entsprechend den Leitlinien des Herstellers wurden die Ang-1 Serumproben mittels der enthaltenen Dilutionslösung 50-fach, Ang-2 Serumproben 5-fach und FGF-23 EDTA Plasmaproben nach überschreiten der maximalen Messobergrenze (>2000 rU/ml) verdünnt. Kreatinin, Serumlaktat und Troponin T wurden standardisiert im Kliniklabor bestimmt.

3.3 Verwendete Materialien

Die im Rahmen dieser Dissertation verwendeten Reagenzien und Laborgeräte zeigt Tabelle 2.

Reagenzien	Name / Hersteller
Human Angiopoietin-2 ELISA Kit	R&D Systems Quantikine ® ELISA, Minneapolis, MN, USA
Human FGF-23 (C-Term) ELISA Kit	Immutopics, San Clemente, CA, USA
Destilliertes Wasser	
Laborgeräte	Name / Hersteller
Eppendorf Research Pipetten 2-10µl; 20-200 µl; 100-1000 µl; 30-300 µl 8 Kanal	Eppendorf AG, Hamburg, D
epT.I.P.S. Standard 0,5-20µl; 20-300 µl	Eppendorf AG, Hamburg, D
Multi®-SafeSeal® Tubes 0,5ml; 1,5ml	Carl Roth GmbH u. CO. KG, Karlsruhe, D

Lambda Scan 200 Microplate Scanning	MWG Biotech AG, Ebersberg, D
Vortex Mixer 7-2020	neoLab Migge Laborbedarf-Vertriebs GmbH, Heidelberg, D
Messzylinder 500ml	
Schüttelplatte HS 250 Basic	IKA®-Werke GmbH & CO. KG, Staufen, D

Ang-2 ELISA Kit Inhalt	Beschreibung
96 Wells Mikrotiterplatte	Polystyrene Mikrotiterplatte beschichtet mit monoklonalen Mausantikörpern gegen Ang-2
Konjugat	21ml/Phiole; monoklonalen Mausantikörpern gegen Ang-2
Standard	30ng/Phiole; rekombinantes menschliches Ang-2 in Puffer
Proben Verdünnung RD1-76	11ml/Phiole
Kalibrator Verdünnung RD5-5	21ml/Phiole
Waschpuffer Konzentrat	21ml/Phiole; 25fach Konzentrat gepuffertes Surfactant
Farbreagenz A	12,5ml/Phiole Wasserstoffperoxid
Farbreagenz B	12,5ml/Phiole 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
Stopp Lösung	6ml/Phiole 2N Schwefelsäure

FGF-23 ELISA Kit Inhalt	Beschreibung
96 Wells Mikrotiterplatte	Streptavidin beschichtete Mikrotiterplatte
Biotinylierter FGF-23 Antikörper	2,7ml/Phiole; biotinylierter menschlicher FGF-23 Antikörper in TRIS Puffer
HRP konjugierter FGF-23 Antikörper	2,7ml/Phiole
Menschlicher FGF-23 Standard	6 Phiole
Menschliche FGF-23 Kontrolllösungen	Rekombinantes menschliches FGF-23
Waschpuffer Konzentrat	20ml/ Phiole; 20fach Konzentrat gepuffertes Surfactant
HRP Substrat	16ml/Phiole 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin mit Wasserstoffperoxid
Stopp Lösung	11ml/Phiole 1M Schwefelsäure
Proben Verdünnung	10ml/Phiole

Tab. 2 Verwendete Materialien, Reagenzien und Hersteller für Proteinkonzentrationsbestimmung mittels ELISA. Ang-2, Angiopoietin-2; FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; ELISA, Enzym linked Immunosorbent Assay; HRP, Meerrettichperoxidase.

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Allgemeine statistische Auswertung

Kategoriale Daten werden als Zahl oder als Verhältnis mit der dazugehörigen Prozentangabe angegeben. Dabei werden sie mit dem Chi-Quadrat Test verglichen. Die meisten kontinuierlichen Variablen waren nicht normal verteilt. Aus Gründen der Uniformität wurden abgebildete Auswertungsstatistiken daher als Median mit Interquartilenabstand (IQR) dargestellt. Für Vergleiche der kontinuierlichen Variablen bei unabhängigen, normal verteilten Variablen wurde wie gewöhnlich der Zweistichproben-*t*-Test (Student's *t*-Test) verwendet. Bei nicht normal-verteilten Daten fand der U-Test nach Mann-Whitney als Homogenitätstest Anwendung. Der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (Spermans *rho*) wurde zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen kontinuierlichen Variablen herangezogen.

3.4.2 Statische Auswertung Angiotensin-2

Zur Darstellung der zeitlichen Unterschiede von Ang-2 Werten zwischen Patienten mit positiven oder negativen Outcome und Patienten die Komplikationen wie Blutungen oder ein akutes Nierenversagen (AKI) im Verlauf entwickelten, wurde wiederholt eine Varianzanalyse (ANOVA) mit log-Transformation zwischen den Gruppen durchgeführt. Zur Analyse, ob sich die zeitlichen Änderungen der Ang-2 Werte unterscheiden, kam der Innersubjekteffekttest nach Huynh und Feldt zum Einsatz (73).

Zur Outcome Analyse wurde die 30-Tages Mortalität sowie die Sterblichkeit nach einem Jahr beurteilt. Die Patienten wurden dabei in zwei Gruppen geteilt. Maßgeblich war hierbei die mediane Konzentration von Ang-2, jeweils über und unter des Median, an den Tagen eins und drei. Zur Ermittlung der mittleren Überlebenszeit wurden der Log-Rank-Test sowie die Methode nach Kaplan-Meier angewendet. Die stufenweise logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um Prädiktoren der 30-Tages sowie Ein-Jahres Mortalität und Ergebnisse zu identifizieren. Hierbei gingen alle Basischarakteristika mit einer univariablen Mortalitätsassoziation (P-Wert <0,1) ein. Die diagnostische Wertigkeit von Ang-2 als Prädiktor der Mortalität wurde durch die Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven Analyse verifiziert und zu den bereits beschriebenen verschiedenen Zeiten verglichen. Zur Vorhersage von Ang-2

Werten am Tag drei wurde ein mehrfaches schrittweises Regressionsmodell erstellt, welches alle Charakteristiken mit einer Assoziation von $p < 0,1$ in Bezug auf Ang-2 Werte am Tag drei in einer univariablen Analyse enthält. Die statistischen Auswertungen wurden mit einer kommerziell erhältlichen Software (MedCalc for Windows, Version 14.12.0; MedCalc Software, Ostend, Belgien) erstellt. Ein zweiseitiger P-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

3.4.3 Statistische Auswertung Fibroblast Growth Factor-23

Die Ergebnisanalyse erfolgte nach Auswertung der 30-Tages und 1- Jahresmortalität, analog zu Ang-1 und Ang-2. Es erfolgte eine Selektion von Patienten in zwei Gruppen, wobei die Differenzierung anhand der FGF-23 Konzentration, jeweils unter- beziehungsweise oberhalb des Median durchgeführt wurde. Eine Untersuchung der Überlebenszeit erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wurden Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität und nach Anwendung der Cox-Regressionsanalyse jene der Ein-Jahresmortalität unter Verwendung aller Basischarakteristika mit einer univariablen Mortalitätsassoziation (P-Wert $< 0,1$) identifiziert. Zur Untersuchung der Assoziation von erhöhten FGF-23 Werten und der Nierenfunktion der Patienten wurden diese erneut in zwei Gruppen geteilt. Einteilungskriterium war hierbei die Mediane Kreatininkonzentration im Serum. Die Odds Ratios (OR), inklusive der Darstellung von Interaktionen, wurden hierbei separat ermittelt. Im finalen Schritt wurde die Relevanz von FGF-23 im Hinblick auf den prädiktiven Wert der Mortalität durch ROC-Kurven Analyse beschrieben. Die Fläche unter den ROC-Kurven (AUC) von FGF-23 und Serumlaktat, sowie einer Kombination aus beiden durch multivariable logistische Regression wurde mit Hilfe der c-Statistik nach DeLong verglichen. Die dargestellten statistischen Analysen wurden durch eine kommerziell erhältliche Software (MedCalc for Windows, Version 13.3.1.0; MedCalc Software, Ostend, Belgien) erstellt und ein zweiseitiger P-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemein

Von den 600, in die IABP- SHOCK II Studie eingeschlossenen Patienten, wurden in den drei Jahren des Studienverlaufs insgesamt 218 im Herzzentrum Leipzig rando-

misiert. Bei 36 dieser Patienten waren keine entsprechenden Blutproben zur Bestimmung der FGF-23 Konzentrationen vorhanden. Dies entspricht einer Rate von 19,8%. Für die Ermittlung der Ang-2 Konzentrationen fehlten 29 vollständige Blutproben der Tage eins bis drei (13,3%). Bei Insgesamt 190 der 218 eingeschlossenen Patienten waren Daten zur Erhebung der Patientenbasischarakteristika verfügbar. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Fließschemata für die Ang-2 sowie FGF-23 Untersuchungen. Eine Nachsorge bis einschließlich des sekundären Endpunktes, dem 1- Jahres Follow- up, war bei allen Patienten möglich.

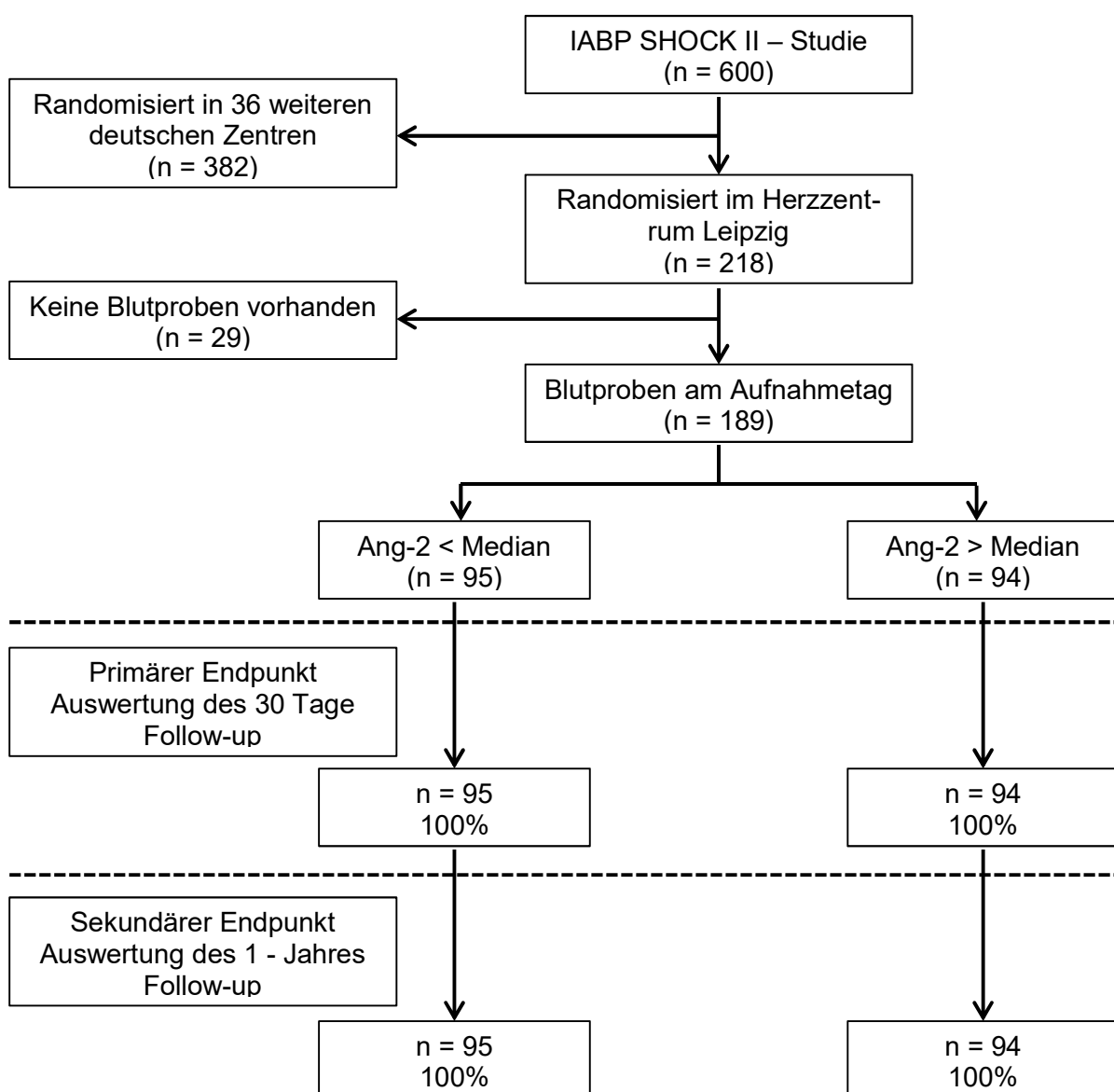


Abb. 7 Fließschema für die Untersuchung von Ang-2, Angiotensin-2.

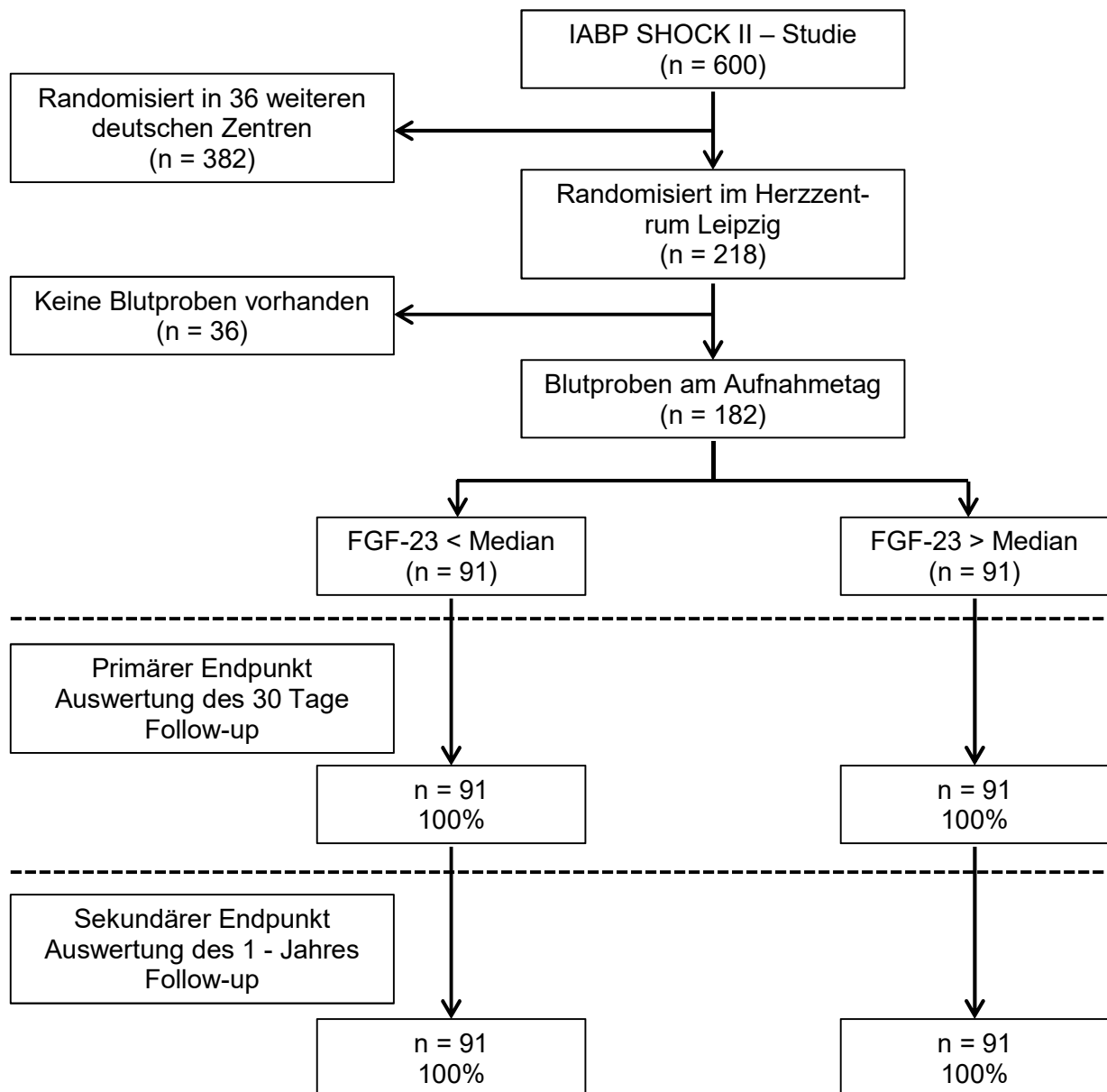


Abb. 8 Fließschema für die Untersuchung von FGF-23. FGF-23, Fibroblast Growth Factor-23.

4.2 Patientencharakteristika

Einen Vergleich der Patientenbasischarakteristika der in die Substudie zur Biomarkerbestimmung eingeschlossenen Patienten und derer ohne vorhandene Blutproben zeigt Tabelle 3. Die in die Substudie eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 71 Jahre alt und circa zu einem Drittel weiblich. Im Vergleich zu Patienten ohne vorhandene Blutproben wies die Substudien Kohorte ein nicht signifikant-erhöhtes Serum-Kreatinin ($P=0,18$) sowie signifikant höhere Serum-Kreatininkinase ($P<0,01$) Werte auf. Darüber hinaus zeigte sich das Troponin T ($P=0,03$) gesteigert.

Der bei Aufnahme ermittelte systolische Blutdruck ($P=0,02$) war niedriger und das Vorhandensein einer Hypercholesterin-ämie ($P<0,005$) seltener. Weiterhin zeigte sich in der Substudienkohorte seltener ein ST-Hebungsinfarkt oder Linksschenkelblock ($P<0,007$), und die Patienten mussten weniger häufig reanimiert ($P=0,01$) werden.

	Substudien- Kohorte (n=190)	Keine Blutproben (n=410)	P-Wert
Alter (Jahren)	71 (58–79)	69 (58–76)	0,049
Weibliches Geschlecht, % (n/N)	32 (60/190)	31 (127/410)	0,88
Body Mass Index (kg/m ²)	27,3 (24,7–29,4)	27,3 (24,7–30,1)	0,71
Ejektionsfraktion (%)	35 (25–45)	35 (25–45)	0,67
Basis-Serum-Kreatinin (µmol/l)	118 (95–161)	112 (91–141)	0,18
Basis-Serum-Laktat (mmol/l)	3,7 (2,3–7,3)	4,2 (2,1–7,9)	0,57
Basis-Serum-Creatinkinase (U/l)	9,4 (3,5–24,4)	4,6 (2,5–18,7)	0,006
Basis-Troponin T (µg/l)	0,9 (0,3–3,2)	0,6 (0,1–2,6)	0,03
Herzfrequenz (min ⁻¹)	92 (78–110)	93 (75–110)	0,46
Systolischer Blutdruck (mmHg)	86 (78–105)	90 (80–110)	0,02
Anamnese für Hypertonie, % (n/N)	68 (130/190)	70 (282/405)	0,77
Hypercholesterinämie, % (n/N)	30 (57/190)	42 (170/404)	0,005
Diabetes mellitus, % (n/N)	35 (67/190)	32 (128/406)	0,36
pAVK, % (n/N)	12 (23/190)	12 (50/409)	0,97
Früherer Schlaganfall, % (n/N)	8 (15/190)	7 (29/410)	0,73
Früherer Myokardinfarkt, % (n/N)	21 (40/190)	23 (92/409)	0,69
Frühere PCI, % (n/N)	19 (36/190)	19 (79/408)	0,90
Frühere CABG, % (n/N)	5 (10/190)	5 (22/409)	0,95
Randomisierung zu IABP, % (n/N)	50 (95/190)	50 (206/410)	0,97
Koronare 3-Gefäß-Erkrankung, % (n/N)	50 (94/188)	53 (214/401)	0,45
ST-Hebung oder Linksschenkelblock, % (n/N)	68 (130/190)	79 (320/405)	0,007
Vorherige Reanimation, % (n/N)	37 (71/190)	49 (199/410)	0,01
Mechanische Ventilation bei Aufnahme, % (n/N)	53 (100/190)	49 (199/410)	0,16

Tab. 3 Patienten – Basischarakteristika (Biomarker Substudienkohorte vs. Nicht-Substudienkohorte). Angabe der Werte als Interquartilenabstand und Median, beziehungsweise Pro-

zentangabe oder Absolutwert. pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, Perkutane Koronarintervention; CABG, Koronararterieller Bypass; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika von überlebenden und verstorbenen Patienten nach einem Jahr. Bei näherer Betrachtung fällt auf, dass die verstorbenen Studienteilnehmer signifikant älter ($P < 0,005$) waren, ein deutlich erhöhtes Serumlaktat ($P < 0,001$) aufwiesen und eine niedrigere EF ($P < 0,001$) hatten.

	Überlebende (n=88)	Nicht-Überlebende (n=102)	P-Wert
Alter (Jahren)	69 (55–76)	73 (61–81)	0,005
Weibliches Geschlecht, % (n/N)	27 (24/88)	35 (36/102)	0,30
Body Mass Index (kg/m ²)	26,9 (24,5–29,4)	27,5 (25,4–29,4)	0,38
Ejektionsfraktion (%)	40 (30–50)	33 (20–42)	<0,001
Basis-Serum-Laktat (mmol/l)	3,2 (1,9–5,2)	4,7 (2,9–8,2)	<0,001
Basis-Troponin T (µg/l)	0,71 (0,19–1,93)	0,96 (0,39–3,35)	0,10
Herzfrequenz (min ⁻¹)	92 (75–110)	90 (80–113)	0,43
Systolischer Blutdruck (mmHg)	87 (80–104)	85 (76–105)	0,49
Anamnese für Hypertonie, % (n/N)	63 (55/88)	74 (75/102)	0,14
Hypercholesterinämie, % (n/N)	31 (27/88)	29 (30/102)	0,97
Diabetes mellitus, % (n/N)	31 (27/88)	30 (40/102)	0,28
PAVK, % (n/N)	7 (6/88)	17 (17/102)	0,06
Früherer Schlaganfall, % (n/N)	3 (3/88)	12 (12/102)	0,06
Früherer Myokardinfarkt, % (n/N)	23 (20/88)	20 (20/102)	0,73
Frühere PCI, % (n/N)	17 (15/88)	21 (21/102)	0,66
Frühere CABG, % (n/N)	7 (6/88)	4 (4/102)	0,57
Randomisierung zu IABP, % (n/N)	50 (44/88)	50 (51/102)	0,88
Koronare 3-Gefäß-Erkrankung, % (n/N)	42 (37/88)	56 (57/102)	0,08
ST-Hebung oder Linksschenkelblock, % (n/N)	68 (60/88)	66 (67/102)	0,84
Vorherige Reanimation, % (n/N)	36 (32/88)	38 (39/102)	0,91
Mechanische Ventilation bei Aufnahme, % (n/N)	44 (39/88)	60 (61/102)	0,047

Tab. 4 Patientencharakteristika (Überlebende vs. Nichtüberlebende nach einem Jahr). Angabe der Werte als Interquartilenabstand und Median, beziehungsweise Prozentangabe oder Absolutwert. pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, Perkutane Koronarintervention; CABG, Koronararterieller Bypass; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

4.3 Ergebnisse Angiotensin-2

4.3.1 Angiotensin-2 Patientencharakteristika

Die Patienteneigenschaften für Ang-2 Werte ober- und unterhalb des Medians sind in Tabelle 5 dargestellt. Dabei lag der Median bei 5,1 ng/ml mit einem IQR von 3,4 bis 8,9 ng/ml. Im Vergleich mit Patienten deren Ang-2 Konzentrationen unterhalb des Median lagen, waren jene mit Ang-2 Werten oberhalb des Median signifikant älter ($P < 0,001$), hatten eine schlechtere Ejektionsfraktion (EF) ($P = 0,01$), waren öfter weiblichen Geschlechtes ($P < 0,007$), besaßen eine, gemessen am Serum-Kreatinin, schlechtere Nierenfunktion ($P < 0,001$), mussten seltener kardiopulmonal reanimiert werden ($P = 0,03$) und wiesen öfter ein erhöhtes Serum-Laktat ($P = 0,02$) auf. Darüber hinaus hatten jene Patienten häufiger Begleiterkrankungen wie beispielsweise einen Diabetes mellitus ($P < 0,008$), eine pAVK ($P = 0,02$) oder eine koronare Dreifäßerkrankung ($P < 0,01$). Von den 189, in diese Substudie eingeschlossenen Patienten verstarben 77 innerhalb der ersten 30 Tage nach Hospitalisierung, nach einem Jahr 101 Patienten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 40,7%, beziehungsweise 53,4%.

	Gesamt (n = 189)	Ang-2 ≤ Median (n = 95)	Ang-2 > Median (n = 94)	P – Wert
Alter (Jahre)	71 (59 – 79)	66 (55 – 76)	75 (66 – 81)	<0,001
Männliches Geschlecht, % (n/N)	68 (129/189)	78 (74/95)	59 (55/94)	0,007
Body Mass Index (kg/m ²)	27,3 (24,7 – 29,4)	27,7 (25,2 – 29,4)	26,4 (24,4 – 29,4)	0,22
Basis-Serum-Kreatinin (μmol/l)	117 (95 – 163)	100 (82 – 130)	146 (106 – 199)	<0,001
Ejektionsfraktion (%)	35 (25 – 45)	40 (30 – 50)	34 (24 – 42)	0,01
Basis-Serum-Laktat (mmol/l)	3,7 (2,3 – 7,3)	3,2 (2,0 – 6,7)	4,2 (2,9 – 7,9)	0,02
Basis-Troponin T (μg/l)	0,9 (0,3 – 3,1)	0,8 (0,1 – 3,2)	0,9 (0,4 – 2,9)	0,35
Herzfrequenz (min ⁻¹)	92 (78 – 110)	90 (73 – 110)	99 (80-113)	0,16
Systolischer Blutdruck (mmHg)	86 (78 – 105)	84 (77 – 100)	87 (79 – 109)	0,48
Arterielle Hypertonie, % (n/N)	69 (130/189)	63 (60/95)	75 (70/94)	0,13
Hypercholesterinämie, % (n/N)	30 (57/189)	26 (25/95)	34 (32/94)	0,32
Diabetes Mellitus, % (n/N)	35 (66/189)	25 (24/95)	45 (42/94)	0,008
pAVK, % (n/N)	12 (23/189)	6 (6/95)	18 (17/94)	0,02
Früherer Myokardinfarkt, % (n/N)	21 (40/189)	20 (19/95)	22 (21/94)	0,83
Frühere PCI, % (n/N)	19 (35/189)	16 (15/95)	21 (20/94)	0,43
Früherer CABG, % (n/N)	5 (10/189)	5 (5/95)	5 (5/94)	0,76
Randomisierung zu IABP, % (n/N)	50 (94/189)	46 (44/95)	54 (51/94)	0,34
Koronare-3- Gefäßerkrankung, % (n/N)	49 (93/189)	36 (34/95)	63 (59/94)	<0,001
Vorherige Reanimation, % (n/N)	37 (70/189)	45 (43/95)	29 (27/94)	0,03
Mechanische Ventilation, % (n/N)	52 (99/189)	56 (53/95)	49 (46/94)	0,43

Tab. 5 Patientencharakteristika (Gesamt, Ang-2 ≤ Median vs. Ang-2 > Median). Angabe der Werte als Interquartilenabstand und Median, beziehungsweise Prozentangabe oder Absolutwert. pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, Perkutane Koronarintervention; CABG, Koronararterieller Bypass; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

4.3.2 Zusammenhang der Angiotensin-2 Konzentration mit der Studiengruppe (IABP vs. Nicht – IABP)

Von den 189 im Herzzentrum Leipzig randomisierten Patienten wurde bei 95 eine IABP implantiert. 94 Patienten wurden in die Nicht – IABP Kontrollgruppe eingeteilt. Die Analyse der erhobenen Ang-2 Konzentrationen im Hinblick auf die designierte Studiengruppe erbrachte keinen signifikanten Unterschied (Zwischen den Gruppen P=0,46; Gruppenfaktor-Interaktion P=0,32) in den gemessenen Ang-2 Werten. Abbildung 10 illustriert durch Darstellung der Mediane mit IQR die Assoziation der Ang-2

Konzentrationen im Verlauf der Tage eins bis drei in der entsprechenden Studien-
gruppe.

4.3.3 Prädiktoren für erhöhte Ang-2 Konzentrationen am Tag drei

Zur Identifizierung von klinischen Prädiktoren für erhöhte Ang-2 Konzentrationen wurde eine schrittweise uni- und multivariable Regressionsanalyse durchgeführt. Der Basis Ang-2 Wert, ein AKI, Blutungskomplikationen, TIMI Fluss <3, Basis-Serum-Kreatinin und Basis-Serum-Laktat, eine pAVK und eine erniedrigte linksventrikuläre EF zeichneten sich hierbei in der univariaten Regressionsanalyse als Prädiktoren ab. Zur weiteren Beurteilung wurden diese Parameter einer multivariaten Regressionsanalyse unterzogen. Dabei stellten sich Ausgangs- Ang-2-Werte ($P < 0,001$), die Entwicklung eines AKI ($P < 0,001$), Blutungskomplikationen, respektive die Notwendigkeit einer Blutprodukttransfusion ($P < 0,001$), sowie ein No-Reflow (TIMI-Fluss) nach PCI <3 ($P = 0,01$) als unabhängige, mit erhöhten Ang-2 Konzentrationen assoziierte Variablen heraus (Tabelle 6). Für die genannten in multivariabler, schrittweiser Regressionsanalyse identifizierten Parameter zeigte der Gruppenfaktor-Interaktionswert, verglichen mit Patienten ohne Komplikationen, beziehungsweise einer erfolgreichen PCI mit sicherer Wiederherstellung des Koronarflusses, einen signifikanten Anstieg der Ang-2 Konzentrationen im zeitlichen Verlauf der abgebildeten drei Tage. Charakteristisch zeigten sich erhöhte Ang-2 Werte zu allen Zeitpunkten bei Patienten, die ein AKI entwickelten, während jene mit mäßig bis nicht erhöhten Serum-Kreatinin Konzentrationen dieses Phänomen nicht aufwiesen. War die durchgeführte Revaskularisationstherapie nicht erfolgreich oder entwickelten die Patienten Blutungskomplikationen, konnte ein Anstieg der Ang-2 Konzentration im Verlauf, am stärksten ausgeprägt an Tag drei, beobachtet werden. Abbildung 11 stellt dies unter Angabe der Mediane und IQR dar.

	Univariabel		Multivariabel	
	Beta	P-Wert	Beta	P-Wert
Basis- Ang-2	0,74	< 0,001	0,76	< 0,001
Akutes Nierenversagen	0,53	< 0,001	0,46	< 0,001
Blutungskomplikationen oder Transfusionsbedarf an Tag 1	0,32	< 0,001	0,36	< 0,001
TIMI Fluss <3 nach PCI	0,22	0,007	0,22	0,01
Basis-Serum-Kreatinin	0,40	< 0,001	-	-
pAVK	0,31	< 0,001	-	-
Basis-Serum-Laktat	0,25	0,002	-	-
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	- 0,23	0,006	-	-
Koronare-3-Gefäßerkrankung	0,17	0,03	-	-
Alter	0,12	0,13		
Geschlecht	0,08	0,33		
Vorherige Reanimation	- 0,07	0,36		
Diabetes Mellitus	0,05	0,58		
Mechanische Ventilation	0,03	0,75		
Randomisierung zu IABP	- 0,001	0,99		

Tab. 6 Univariable und schrittweise multivariable Regressionsanalyse der Prädiktoren für erhöhte Ang-2 Konzentrationen am Tag drei. Ang-2, Angiotensin-2; TIMI, Thrombolyse im akuten Myokardinfarkt; PCI, Perkutane Koronarintervention; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

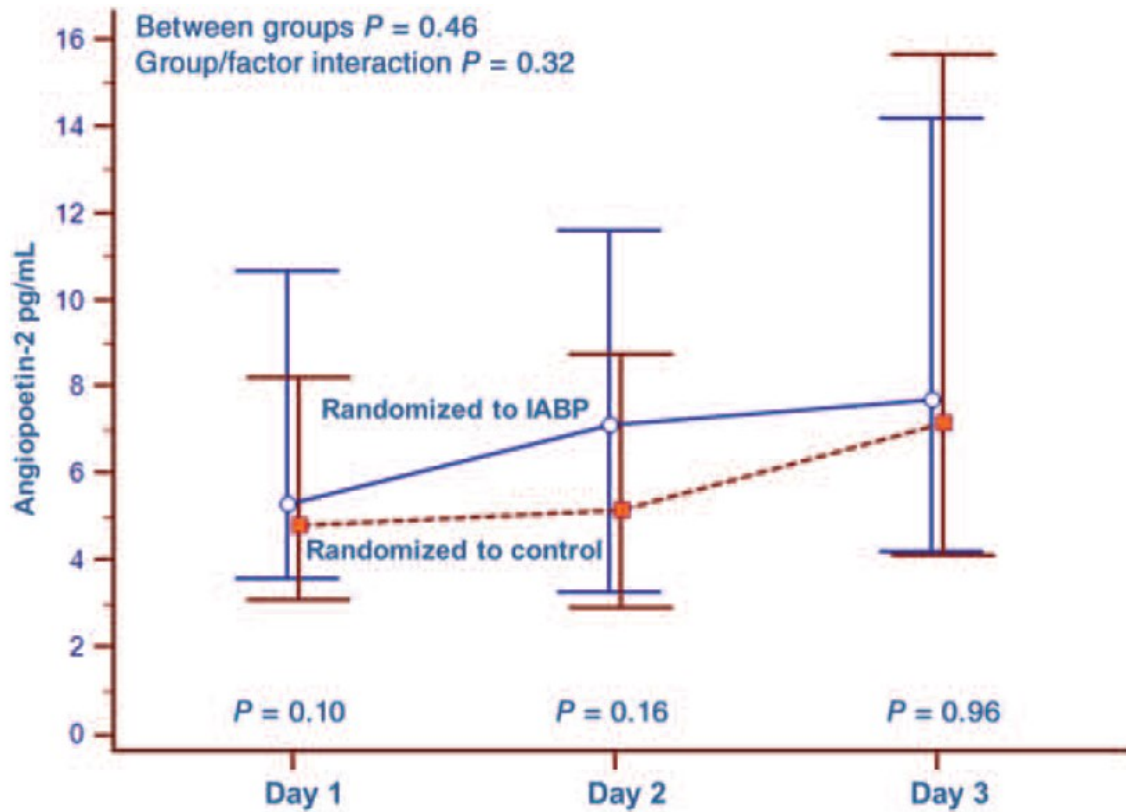


Abb. 9 Assoziation der Angiotensin-2 Konzentrationen mit der Studiengruppe (IABP vs. Nicht – IABP). Darstellung als Median mit IQR. IABP, Intraaortale Ballonpumpe; Control, Nicht – IABP Kontrollgruppe; Blau, IABP; Rot, Nicht – IABP Kontrollgruppe.

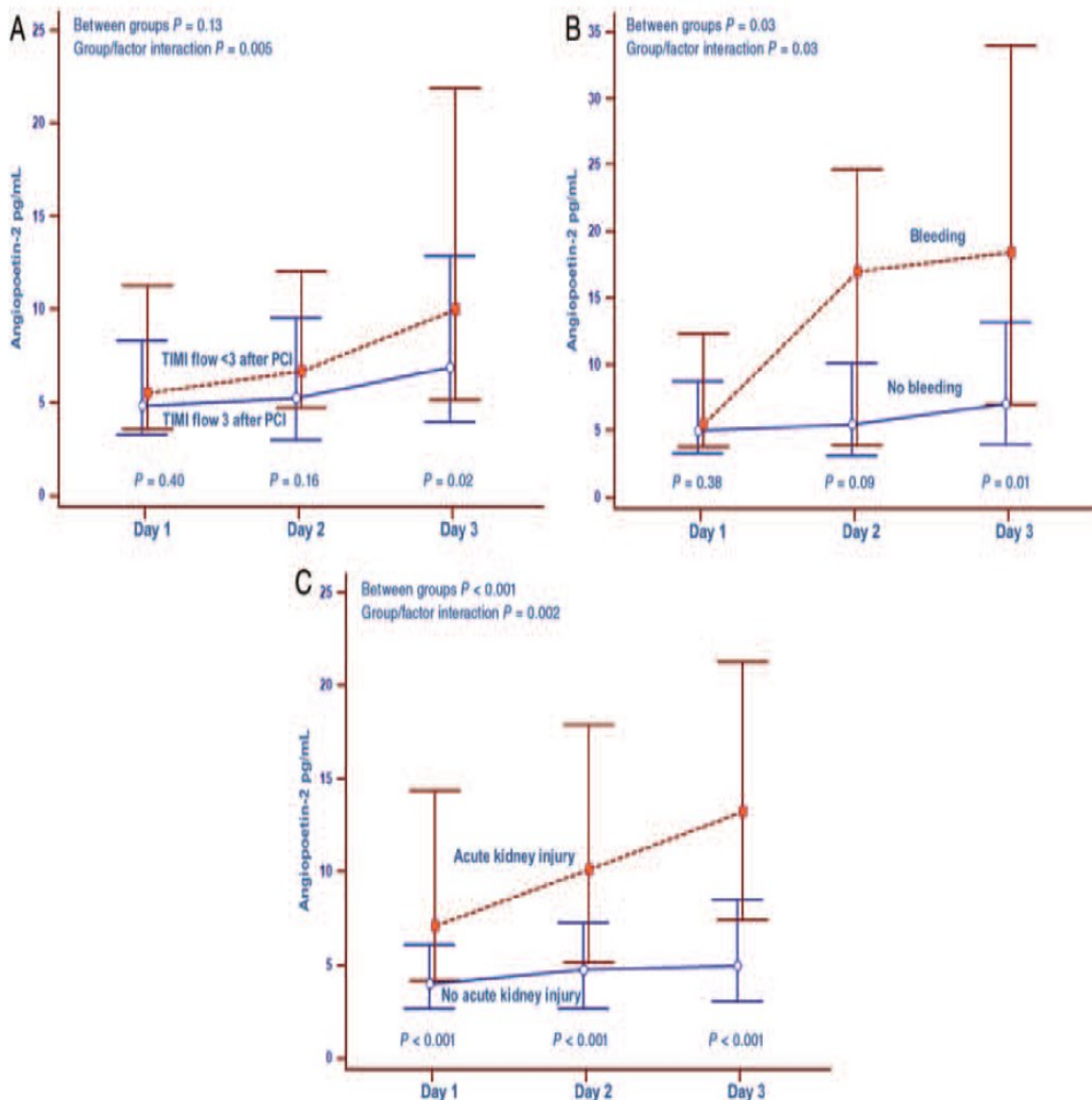


Abb. 10 Angiotensin-2 Serum Konzentrationen in Darstellung als Median mit IQR an den Tagen 1 bis 3 (Tag 1, n=189; Tag 2, n=150; Tag 3, n=149). Patienten mit erfolgreicher Revaskularisation (A), Blutungskomplikationen (B), und Entwicklung eines akuten Nierenversagens (C). TIMI, Thrombolyse im akuten Myokardinfarkt.

4.3.4 Assoziation der Angiotensin-2 Konzentration mit der 30-Tages und Ein-Jahres-Mortalität

Patienten, die nach 30 Tagen im infarktbedingten CS verstarben, wiesen im Verlauf aller Messzeitpunkte, verglichen mit den Überlebenden signifikant höhere Ang-2 Konzentrationen auf. Weiterhin konnte in dieser Gruppe ein stärkerer Anstieg (Abbildung 12) der gemessenen Ang-2 Werte beobachtet werden. Der P-Wert zwischen den Gruppen (Verstorbene vs. Überlebende) lag hier bei $<0,001$, der Gruppen-Interaktionsfaktor bei 0,04. Dabei waren Ang-2 Konzentrationen am Tag eins ober-

halb des Median (5,1 ng/ml; IQR 3,4 – 8,9 ng/ml) mit einer erhöhten 30-Tages (HR 1,98; 95% KI 1,26 – 3,10; $P < 0,01$) und Ein-Jahres Mortalität (HR 2,21; 95% KI 1,49 – 3,27; $P < 0,001$) assoziiert. Eine grafische Darstellung bietet die Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 13 A. Die Assoziation der Kurz- und Langzeitmortalität mit der Ang-2 Konzentration verstärkt sich unter zugrunde Legung der ermittelten Ang-2 Werte am Tag drei (30-Tages Mortalität, HR 5,15; 95% KI 2,80 – 9,45; $P < 0,001$; Ein-Jahres Mortalität, HR 5,24; 95% KI 3,19 – 8,58; $P < 0,001$) wie in Abbildung 13 B dargestellt.

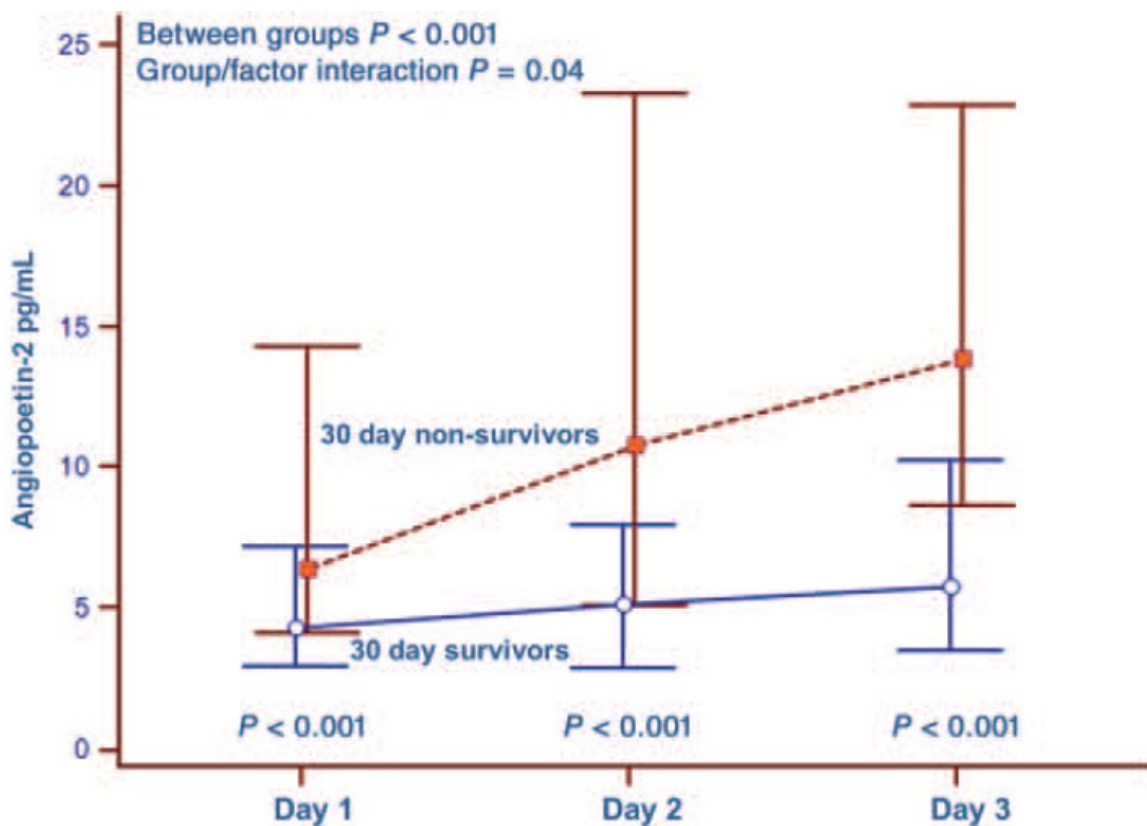


Abb. 11 Assoziation der Angiotensin-2 Konzentration zu allen Messzeitpunkten bei Überlebenden (n=112) und Verstorbenen (n=77) nach 30 Tagen. Darstellung als Median mit IQR.

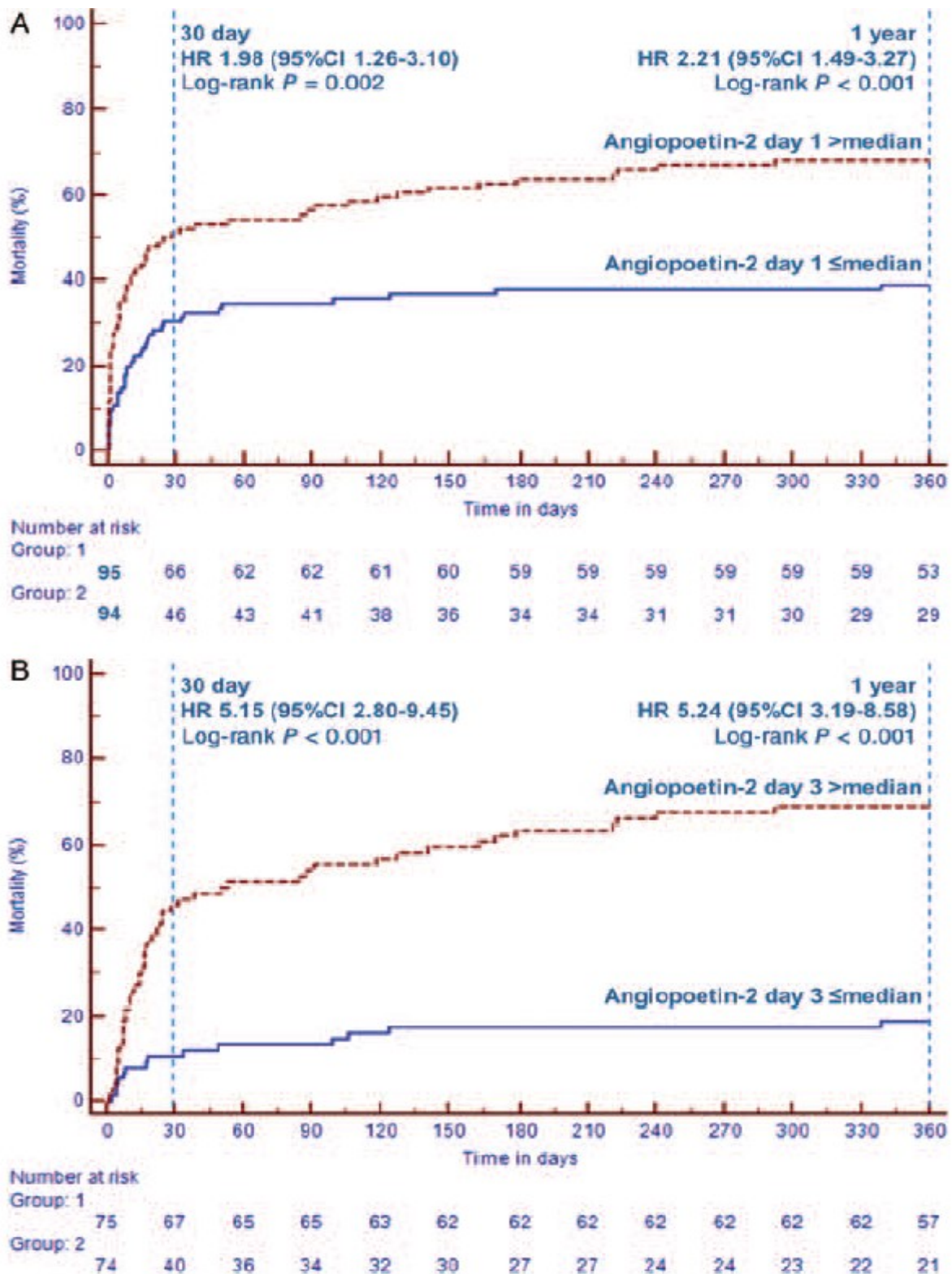


Abb. 12 Kaplan-Meier Kurven für Patienten mit Angiopoietin-2 Konzentrationen oberhalb des Median (rot gestrichelte Linie) vs. unterhalb des Medians (blaue Linie) für die 30-Tages- und Ein-Jahres Mortalität. Tag 1 (A), Tag 3 (B). HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall.

4.3.5 Angiotensin-2 Regressionsanalyse für die 30-Tages und Ein-Jahres-Mortalität

In der univariablen Regressionsanalyse (Tabelle 7) waren die am Tag eins ermittelten Ang-2 Konzentrationen stark mit der 30-Tages Mortalität assoziiert (OR 3,70; 95% KI 1,58 – 8,71; $P=0,003$). Weitere, signifikante Zusammenhänge fanden sich bei der linksventrikulären EF ($P<0,001$), sowohl dem Serum-Laktat als auch dem Serum-Kreatinin (jeweils $P<0,001$), der FGF-23 ($P<0,001$) Konzentration und dem ermittelten Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II ($P<0,001$). Unter Berücksichtigung aller univariablen Faktoren stellte sich die am Tag eins gemessene Ang-2 Konzentration in der schrittweisen, logistischen Regressionsanalyse weiterhin als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages Mortalität heraus (OR 4,62; 95% KI 1,43 – 14,99; $P=0,01$).

Zur Beurteilung der Assoziation von Ang-2 Konzentrationen und der Ein-Jahres Mortalität wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hier stellte sich nach Adjustierung der univariablen Faktoren Ang-2 analog als unabhängiger Prädiktor (HR 3,69; 95% KI 1,91 – 7,13; $P<0,001$) heraus. Die Resultate der uni- und multivariablen Regressionsanalyse zeigt Tabelle 8.

	Univariabel			Multivariabel		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Ang-2 Tag 1 pro 10 log	3,70	1,58 – 8,71	0,003	4,62	1,43 – 14,99	0,01
Alter pro 10 Jahre	1,29	1,02 – 1,64	0,04	-	-	-
Linksventrikuläre EF pro 10%	0,60	0,45 – 0,79	<0,001	0,66	0,48 – 0,91	0,01
Diabetes Mellitus	1,16	0,72 – 1,85	0,54			
Serum-Laktat pro 10 log	8,93	3,17 – 25,10	<0,001	-	-	-
Serum-Kreatinin pro 10 log	14,84	2,91 – 75,61	0,001	-	-	-
NT-proBNP pro 10log	2,19	1,40 – 3,41	<0,001	-	-	-
FGF-23	2,08	1,41 – 3,06	<0,001	-	-	-
SAPS II Score pro 10 Punkte	1,52	1,28 – 1,89	<0,001	1,52	1,21 – 1,90	<0,001
pAVK	1,39	0,58 – 3,33	0,46			
Systolischer Blutdruck pro 10mmHg	0,94	0,82 – 1,08	0,37			
Nicht-IABP-Kontrollgruppe	1,16	0,65 – 2,08	0,61			
Weibliches Geschlecht	1,43	0,77 – 2,65	0,26			
Koronare-3-Gefäßerkrankung	1,44	0,80 – 2,57	0,22			
Reanimation	1,52	0,84 – 2,77	0,17			
Mechanische Ventilation	1,65	0,92 – 2,97	0,09			

Tab. 7 Ang-2, univariate und schrittweise multivariate Regressions-analyse für die 30-Tages Mortalität. OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall; EF, Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretic peptide; FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

	Univariabel			Multivariabel			
	HR	95% KI	P-Wert	Wald	HR	95% KI	P-Wert
Ang-2 Tag 1 pro 10 log	1,70	1,31 – 2,21	<0,001	15,0	3,69	1,91 – 7,13	<0,001
Alter pro 10 Jahre	1,27	1,07 – 1,51	0,006	-	-	-	-
Linksventrikuläre EF pro 10%	0,72	0,60 – 0,86	<0,001	-	-	-	-
Diabetes Mellitus	1,21	0,81 – 1,81	0,34				
Serum-Laktat pro 10 log	4,46	2,31 – 8,59	<0,001	-	-	-	-
Serum-Kreatinin pro 10 log	10,49	4,31 – 25,5	<0,001	-	-	-	-
NT-proBNP pro 10log	2,12	1,54 – 2,93	<0,001	-	-	-	-
FGF-23	1,89	1,48 – 2,41	<0,001	-	-	-	-
SAPS II Score pro 10 Punkte	1,42	1,26 – 1,59	<0,001	18,9	1,36	1,18 – 1,56	<0,001
pAVK	1,57	0,93 – 2,64	0,09	-	-	-	-
Systolischer Blutdruck pro 10mmHg	0,96	0,88 – 1,06	0,45				
Nicht-IABP-Kontrollgruppe	1,00	0,68 – 1,47	0,99				
Weibliches Geschlecht	1,32	0,88 – 1,98	0,18				
Koronare-3-Gefäßerkrankung	1,40	0,95 – 2,06	0,095	-	-	-	-
Reanimation	1,08	0,73 – 1,62	0,70				
Mechanische Ventilation	1,52	1,02 – 2,26	0,04				

Tab. 8 Ang-2, univariate und schrittweise multivariate Regressionsanalyse für die 1-Jahres Mortalität. HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; EF, Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretic peptide; FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

4.3.6 Angiopietin-2 Receiver Operating Curve (ROC) – Analyse

In der durchgeführten c-Statistik steigerte sich der prädiktive Wert von Ang-2 im Hinblick auf die 30-Tages Mortalität von Tag eins bis drei signifikant. Zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug die AUC 0,661, an Tag zwei 0,719 und an Tag drei 0,775 (Tag eins vs. Tag drei, P=0,005). Analog zeigte die AUC unter Betrachtung der Ein-Jahres Mortalität (Tag eins, 0,714; Tag zwei, 0,762; Tag drei, 0,804) einen signifikanten Anstieg (Tag eins vs. Tag drei, P=0,005) hinsichtlich des prädiktiven Wertes.

4.4 Ergebnisse Fibroblast Growth Factor 23

4.4.1 Fibroblast Growth Factor 23 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Basischarakteristika für Patienten deren FGF-23 Konzentrationen sich ober- beziehungsweise unterhalb des Median (395 RU/ml, IQR 102 – 2395) darstellten. Ähnlich der Patientenbasischarakteristika der Ang-2 Substudie waren Patienten mit FGF-23 Konzentrationen oberhalb des Median (395 RU/ml; IQR 102 – 2395) verglichen mit jenen unterhalb des Median signifikant älter ($P < 0,001$), häufiger weiblich ($P = 0,02$), hatten eine bedeutend schlechtere Nierenfunktion ($P < 0,001$), ein signifikant erhöhtes Laktat im Serum ($P < 0,001$) sowie größere Troponin T Werte ($P = 0,01$). Weiterhin fanden sich bei diesen Patienten gehäuft weitere Erkrankungen. Eine pAVK ($P = 0,01$) sowie eine koronare Dreifäßerkrankung ($P < 0,001$) konnten häufiger beobachtet werden. Insgesamt 73 der 182 in dieser Substudie eingeschlossenen Patienten überlebten die ersten 30 (40,1%) Tage nicht. Innerhalb eines Jahres nach Randomisierung verstarben 97 (53,3%) Studienteilnehmer.

	Gesamt (n = 182)	FGF-23 ≤ Median (n = 91)	FGF-23 > Median (n = 91)	P – Wert
Alter (Jahre)	71 (58 – 75)	67 (54 – 75)	74 (63 – 81)	<0,001
Männliches Geschlecht, % (n/N)	69 (126/182)	78 (71/91)	60 (55/91)	0,02
Body Mass Index (kg/m ²)	27,3 (24,5 – 29,4)	27,5 (24,7 – 29,7)	27,1 (24,5 – 29,4)	0,49
Basis-Serum-Kreatinin (μmol/l)	117 (95 – 163)	99 (81 – 123)	147 (109 – 208)	<0,001
Basis-Serum-Laktat (mmol/l)	3,7 (2,3 – 7,1)	3,0 (2,0 – 5,5)	4,6 (3,1 – 7,8)	<0,001
Basis-Troponin T (μg/l)	0,9 (0,3 – 2,9)	0,7 (0,2 – 1,6)	1,2 (0,4 – 3,4)	0,01
Herzfrequenz (min ⁻¹)	91 (75 – 110)	90 (72 – 110)	98 (78 – 114)	0,16
Systolischer Blutdruck (mmHg)	86 (78 – 106)	85 (79 – 105)	86 (78 – 106)	0,98
Arterielle Hypertonie, % (n/N)	70 (127/182)	63 (57/91)	77 (70/91)	0,053
Hypercholesterinämie, % (n/N)	30 (55/182)	24 (22/91)	36 (33/91)	0,11
Diabetes Mellitus, % (n/N)	36 (65/182)	31 (28/91)	41 (37/91)	0,22
pAVK, % (n/N)	12 (22/182)	5 (5/91)	19 (17/91)	0,01
Früherer Myokardinfarkt, % (n/N)	21 (39/182)	22 (20/91)	21 (19/91)	0,99
Frühere PCI, % (n/N)	18 (33/182)	19 (17/91)	18 (16/91)	0,99
Frühere CABG, % (n/N)	6 (10/182)	7 (6/91)	4 (4/91)	0,75
Randomisierung zu IABP, % (n/N)	49 (89/182)	56 (51/91)	42 (38/91)	0,08
Koronare-3- Gefäßkrankung, % (n/N)	50 (90/182)	36 (33/91)	63 (57/91)	<0,001
Vorherige Reanimation, % (n/N)	37 (67/182)	42 (38/91)	32 (29/91)	0,22
Mechanische Ventilation, % (n/N)	52 (95/182)	49 (45/91)	55 (50/91)	0,55

Tab. 9 Patientencharakteristika (Gesamt, FGF-23 ≤ Median vs. FGF-23 > Median). Angabe der Werte als Interquartilenabstand und Median, beziehungsweise Prozentangabe oder Absolutwert. FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, Perkutane Koronarintervention; CABG, Koronararterieller Bypass; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

4.4.2 Assoziation der gemessenen Fibroblast Growth Factor 23

Konzentrationen und dem klinischen Outcome

Nach 30 Tagen verstorbene Patienten zeigten signifikant höhere FGF-23 Konzentrationen am Tag eins verglichen mit Überlebenden (verstorbene Patienten 834 RU/ml; IQR 227 – 5289 vs. überlebende Patienten 201 RU/ml; IQR 80 – 894; P<0,001). Bei Betrachtung der gemessenen Werte an den Tagen zwei (verstorbene Patienten 1055 RU/ml; IQR 260 – 7832 vs. überlebende 203 RU/ml; IQR 87 – 984; P<0,001) und drei (verstorbene Patienten 2231 RU/ml; IQR 223 – 6357 vs. überlebende 206

RU/ml; IQR 70 – 652; $P < 0,001$), dargestellt durch Abbildung 14, war diese Beobachtung noch stärker ausgeprägt. Die Kaplan-Meier-Kurven aus Abbildung 15 (A) zeigen, dass Patienten mit FGF-23 Konzentrationen oberhalb des Median (395 RU/ml; IQR 102 – 2395) eine signifikant höhere 30-Tages (HR 2,17; 95% KI 1,37 – 3,44; $P < 0,001$) und Ein-Jahres Mortalität (HR 2,54; 95% KI 1,70 – 3,80; $P < 0,001$), verglichen mit Patienten, deren FGF-23 Werte sich unterhalb des Median darstellten, aufwiesen. Die Landmark-Analyse aus Abbildung 15 (B) bestätigt, dass diese beobachteten Unterschiede auch weiterhin nach Ablauf der akuten Phase des infarktbedingten CS, hier betrachtet ab Tag 30, Bestand haben (HR 4,19; 95% KI 1,83 – 9,60; $P < 0,001$). Darüber hinaus stellten sich erhöhte FGF-23 Konzentrationen an den Tagen zwei und drei in der Analyse der Kaplan-Meier-Kurven als signifikante Prädiktoren sowohl der 30-Tages (Tag 2: HR 2,41; 95% KI 1,29 – 4,49; $P = 0,007$; Tag 3: HR 2,89; 95% KI 1,56 – 5,34; $P = 0,001$) als auch der Ein-Jahres Mortalität dar (Tag 2: HR 2,31; 95% KI 1,41 – 3,80; $P = 0,001$; Tag 3: HR 3,13; 95% KI 1,91 – 5,14; $P < 0,001$).

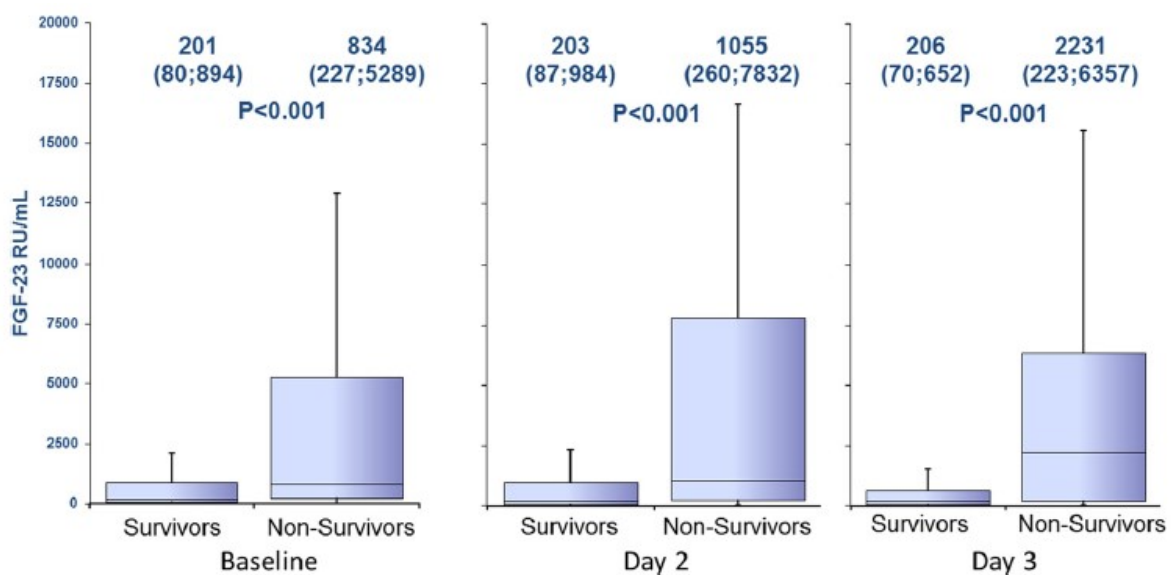


Abb. 13 Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen bei Überlebenden und nach 30 Tagen verstorbenen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23.

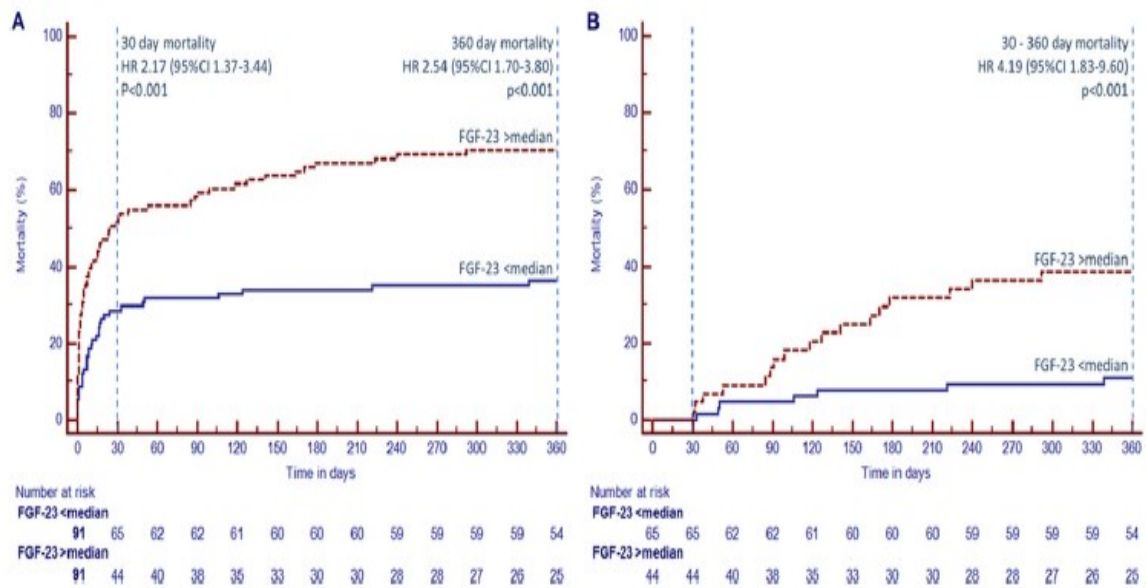


Abb. 14 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen oberhalb des Median (rotgestrichelte Linie) und unterhalb des Median (blaue Linie) der gesamten Substudienkohorte (A) und als Landmark-Analyse für Überlebende bis Tag 30. FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall.

4.4.3 Fibroblast Growth Factor 23 – Regressionsanalyse der 30-Tages und Ein-Jahres Mortalität

In der univariablen logistischen Regressionsanalyse, dargestellt in Tabelle 10, zeigten FGF-23 (OR 2,08; 95% KI 1,41 – 3,06; P<0,001), die EF (P<0,001), das Serum-Laktat (P<0,001) und das Serum-Kreatinin (P=0,001) sowie das Alter (P=0,03) im Hinblick auf die 30-Tages Mortalität eine starke Assoziation. Unter Einbeziehung dieser Parameter blieb FGF-23 in der durchgeführten schrittweisen, multivariablen logistischen Regression als unabhängiger Prädiktor für das klinische Patienten Outcome nach 30 Tagen bestehen (OR 1,80; 95% KI 1,11 – 2,92; P=0,02).

	Univariable			Multivariabel		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
FGF-23 pro 10 log	2,08	1,41 – 3,06	< 0,001	1,80	1,11 – 2,92	0,02
Alter pro 10 Jahre	1,30	1,02 – 1,66	0,03	-	-	-
Linksventrikuläre EF pro 10%	0,59	0,44 – 0,80	<0,001	0,63	0,46 – 0,86	0,003
Diabetes Mellitus	1,21	0,65 – 2,24	0,54			
Serum-Laktat pro 10 log	7,90	2,79 – 22,42	< 0,001	4,18	1,17 – 14,87	0,03
Serum-Kreatinin pro 10 log	15,35	2,92 – 80,77	0,001	-	-	-
Troponin T pro 10log	1,29	0,80 – 2,07	0,30			
pAVK	1,28	0,52 – 3,15	0,59			
Systolischer Blutdruck pro 10mmHg	0,93	0,81 – 1,08	0,33			
Nicht-IABP-Kontrollgruppe	1,13	0,62 – 2,04	0,69			
Weibliches Geschlecht	1,46	0,77 – 2,76	0,25			
Koronare-3-Gefäßerkrankung	1,57	0,86 – 2,85	0,14			
Reanimation	1,36	0,74 – 2,50	0,33			
Mechanische Ventilation	1,43	0,79 – 2,60	0,24			

Tab. 10 FGF-23, univariate und schrittweise multivariate Regressionsanalyse für die 30-Tages Mortalität. OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall; EF, Ejektionsfraktion; FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; pAVK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit; IABP, Intraaortale Ballonpumpe.

Unter Berücksichtigung der gleichen Parameter wie zuvor beschrieben, blieb die FGF-23 Konzentration auch hier als signifikanter, unabhängiger Prädiktor der Ein-Jahres Mortalität bestehen. FGF-23 zeigte in der durchgeführten Cox-Regressionanalyse pro 10 log eine HR von 1,27 bei einem 95% KI von 1,11 bis 2,04 und einem P-Wert von 0,009. Faktoren, die in diese multivariable Berechnung einfließen, waren das Alter pro 10 Jahre (HR 1,27; 95% KI 1,03 – 1,56; P=0,03), die linksventrikuläre EF pro 10% (HR 0,76; 95% KI 0,62 – 0,92; P=0,006) und das Serum-Laktat pro 10log (HR 2,92; 95% KI 1,23 – 6,94; P=0,009). Das Vorhandensein einer koronaren Drei-Gefäßerkrankung und erhöhte Serum-Kreatinin Werte zeigten zwar in der univariablen Regressionsanalyse eine Assoziation zu der betrachteten Langzeitprognose, nicht jedoch in einem multivariablen Setting.

4.4.4 Fibroblast Growth Factor 23 Receiver Operating Curve (ROC) – Analyse

In der durchgeführten c-Statistik, betrug die AUC der FGF-23 Konzentrationen in Bezug auf die 30-Tages Mortalität 0,677. Nahezu identisch stellte sich die AUC des ermittelten Ausgangs-Serum-Laktats dar (FGF-23 0,677 vs. Serum-Laktat 0,673; $P=0,95$). Interessanterweise erhöhte sich die AUC unter Kombination der gemessenen FGF-23 Konzentrationen und derer des Serum-Laktats signifikant (Kombination FGF-23 und Serum-Laktat 0,724 vs. Serum-Laktat 0,673; $P=0,04$).

4.4.5 Assoziation von Fibroblast Growth Factor 23 und der Nierenfunktion

Die ermittelten Ausgangskonzentrationen von FGF-23 wiesen eine moderate Korrelation mit denen des Serum-Kreatinins auf ($r=0,583$; $P<0,001$). Unter Berücksichtigung dieses Umstandes erfolgte anschließend eine Stratifizierung der Patienten in zwei Gruppen, wobei als Einteilungskriterium die mediane Ausgangskonzentration des Serum-Kreatinins ($117\mu\text{mol/l}$) gewählt wurde.

Die FGF-23 Konzentrationen waren bei jenen Patienten signifikant erhöht, deren Serum-Kreatinin-Werte oberhalb des Medians lagen (FGF-23 Konzentration bei Serum-Kreatinin $<$ Median 150 RU/ml ; IQR $69 - 485$; vs. FGF-23 Konzentration bei Serum-Kreatinin $>$ Median 1264 RU/ml ; IQR $358 - 5706$; $P<0,001$). Der Unterschied in den FGF-23 Konzentrationen im Hinblick auf überlebende und verstorbene Patienten war lediglich in der Gruppe derer mit Serum-Kreatinin-Werten oberhalb des Medians evident (FGF-23 Konzentration Überlebende mit Serum-Kreatinin $>$ Median 626 RU/ml ; IQR $164 - 3673$; vs. FGF-23 Konzentration Verstorbene mit Serum-Kreatinin $>$ Median 3477 RU/ml ; IQR $690 - 9986$; $P<0,001$). Für Patienten, deren Serum-Kreatinin unterhalb des Median lag, konnte dieses Merkmal nicht nachgewiesen werden (FGF-23 Konzentration Überlebende mit Serum-Kreatinin $<$ Median 141 RU/ml ; IQR $72 - 458$; vs. FGF-23 Konzentration Verstorbene mit Serum-Kreatinin $<$ Median 204 RU/ml ; IQR $62 - 524$; $P<0,72$). In Anlehnung an diese skizzierten Umstände zeigt Abbildung 16 (A) eine negative prognostische Assoziation der FGF-23 Konzentrationen hinsichtlich der 30-Tages, beziehungsweise der Ein-Jahres Mortalität lediglich bei Patienten deren Serum-Kreatinin oberhalb des Median angesiedelt ist (30-Tages Mortalität HR $3,33$; 95% KI $1,80 - 6,15$; $P=0,003$; Ein-Jahres Mortalität HR $3,87$; 95% KI $2,30 - 6,52$; $P<0,001$), wohingegen die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 16 (B)

für Patienten mit einem Serum-Kreatinin unterhalb des Median keinen signifikanten Unterschied darstellt (30-Tages Mortalität HR 1,05; 95% KI 0,43 – 2,32; P=0,91; Ein-Jahres Mortalität HR 1,29; 95% KI 0,60 – 2,75; P<0,49).

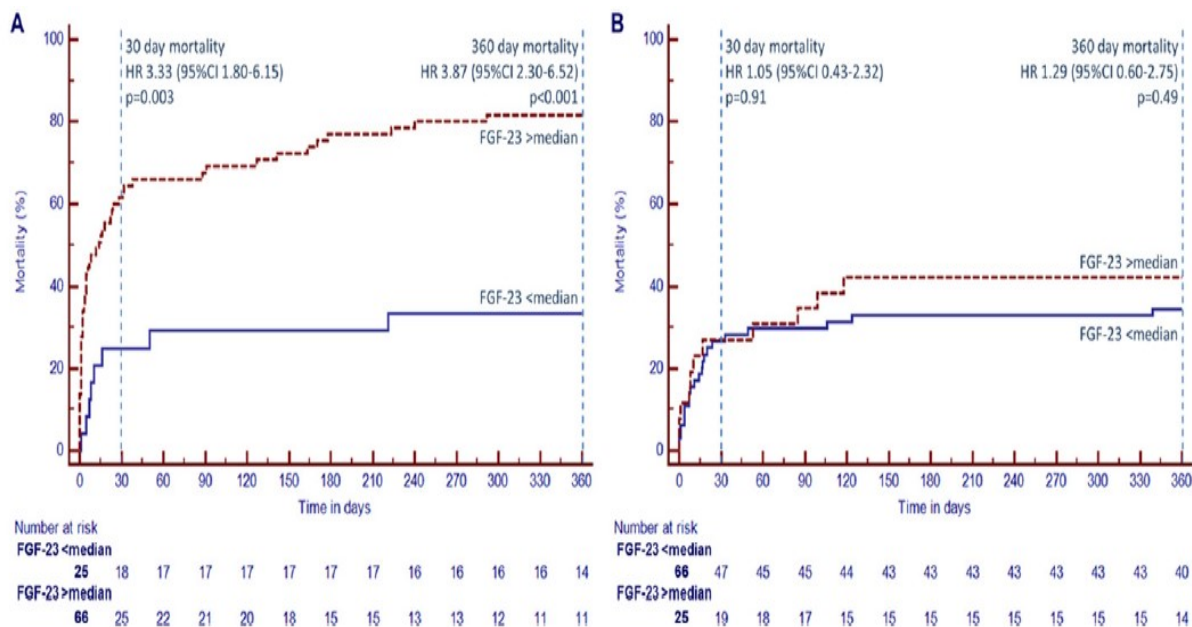


Abb. 15 Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen oberhalb des Median (rotgestrichelte Linie) und unterhalb des Median (blaue Linie) mit Serum-Kreatinin Konzentrationen > des Median (A) und < des Median (B). FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall.

Dies konnte darüber hinaus in einer multivariablen Regressionsanalyse mit adjustiertem HR für die Quartile der Ein-Jahres Mortalität in Tabelle 11 verifiziert werden.

	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	Quartil 4
Gesamte Kohorte	1	1,02 0,44 – 2,37	1,59 0,78 – 3,24	2,34 1,12 – 4,88
Kreatinin ≥ 117 µmol/l	1	1,11 0,17 – 7,06	2,78 0,61 – 12,62	3,56 0,81 – 15,72
Kreatin < 117 µmol/l	1	0,89 0,33 – 2,38	0,95 0,36 – 2,49	1,42 0,30 – 6,82

Tab. 11 FGF-23 Quartile und 95% Konfidenzintervalle für die Ein-Jahres Mortalität, adjustiert nach Alter, Ejektionsfraktion und Serum-Laktat.

Die FGF-23 Konzentration ober- beziehungsweise unterhalb des Median und die entsprechenden, jeweils in Relation des Median betrachteten Serum-Kreatinin Konzentrationen, zeigten eine wie in Abbildung 17 dargestellte, signifikante, kalkulierte Interaktion unter Betrachtung der 30-Tages (OR 4,80; 95% KI 1,68 – 13,72; P=0,04) und der Ein-Jahres Mortalität (OR 8,83; 95% KI 3,08 – 25,37; P=0,01).

Nach Teilung der Studiengruppe entsprechend ihres Ausgangs Serum-Kreatinin in Tertiale (Gruppe 1, Kreatinin $\leq 100\mu\text{mol/l}$; Gruppe 2, Kreatinin $101 - 142\mu\text{mol/l}$; Gruppe 3, Kreatinin $\geq 142\mu\text{mol/l}$) steigerte sich die AUC des Prognosewertes in der ROC Analyse für die FGF-23 Werte pro Tertial. Während in der Gruppe 1 die AUC 0,515 betrug, stieg die bereits bei Gruppe 2 auf 0,675. Das Maximum der AUC wurde mit 0,750 in Gruppe 3 erreicht.

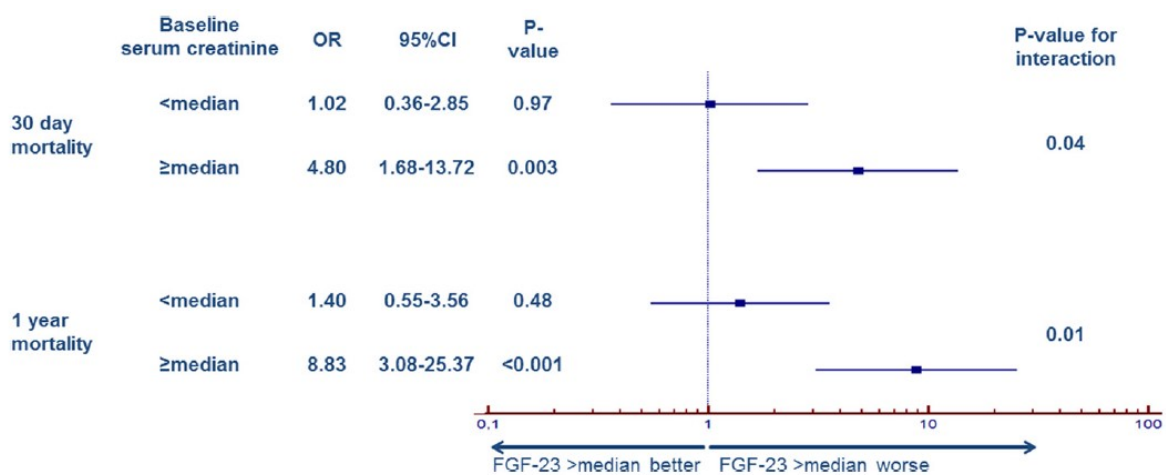


Abb. 16 Forest Plot für Odds Ratios von Fibroblast Growth Factor 23 Konzentrationen oberhalb des Median für Kurz- und Langzeitüberleben bei Serum-Kreatinin Werten ober-, beziehungsweise unterhalb des Median. FGF-23, Fibroblast Growth Factor 23; OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall.

5. Diskussion

5.1 Allgemein

Das Patientenkollektiv dieser vorliegenden Substudie rekrutierte sich wie zuvor beschrieben aus den im Herzzentrum Leipzig eingeschlossenen Patienten der IABP-SHOCK II Studie. Ein signifikanter Unterschied unter Betrachtung der Patienten Basischarakteristika bestand lediglich im Vorliegen einer Hypercholesterinämie, der Basis Serum-Creatinkinase, sowie der Apparenz einer ST- Streckenhebung, bezie-

hungsweise eines Linksschenkelblocks im EKG. Die übrigen, im Rahmen dieser Dissertation betrachteten Patientencharakteristika, unterschieden sich nicht signifikant. Diese Unterschiede wurden im Zuge der Auswertung mittels univariabler und multivariabler Regressionsanalyse mit betrachtet. Dabei ergaben sich keine Hinweise darauf, dass diese Charakteristika einen Einfluss auf die betrachteten Substudien Endpunkte (Kurz- und Langzeitüberleben) haben könnten. Weiterhin zeigten sich die 30-Tages Mortalitätsraten (Substudien-Kohorte 40,7% vs. Gesamtkohorte 40,8%; $P=0,494$) zwischen den beiden Kohorten nahezu identisch (33, 34). Es ist daher davon auszugehen, dass die Substudien Kohorte repräsentativ für die Gesamtkohorte ist.

Wie bereits beschrieben, erbrachte die IABP- SHOCK II Studie, sowie die später veröffentlichten finalen 12 Monats Follow-up Resultate die Erkenntnis, dass sich hinsichtlich der betrachteten primären und sekundären Endpunkte keine signifikanten Unterschiede in der Wahl des Therapiearms (IABP vs. Nicht-IABP) ergaben (33). Analog stellten sich die Ergebnisse der Substudien-Kohorte dar. Hier zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Therapiegruppen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Wahl IABP vs. Nicht-IABP keinen Einfluss auf den Verlauf der betrachteten Biomarker hat.

5.2 Angiotensin 2 im kardiogenen Schock

Link et al. zeigten in einer kleineren Studie bereits, dass bei Patienten im infarktbedingten CS Ang-2 Konzentrationen deutlich erhöht sind und sich diese Werte im zeitlichen Verlauf progressiv verhalten (68). In der vorliegenden Dissertation wurde im Rahmen einer Substudie der IABP- SHOCK II Studie die prognostische Relevanz von Ang-2 im Hinblick auf die 30-Tages und Ein-Jahres Mortalität und die entsprechende Rolle in der Pathophysiologie des CS in einem größeren, randomisierten und besser charakterisierten Patientenkollektiv als in der vorhergehenden Studie untersucht. Weiterhin konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass es im Verlauf der betrachteten Tage zu einem Anstieg der ermittelten Ang-2 Werte kommt und sich diesbezüglich auch die prognostische Relevanz im Sinne der Kurz- und Langzeitfolgen signifikant verbessert. Nach Auswertung der in Kapitel 7.3ff präsentierten Daten zeigte sich, dass die Randomisierung in die entsprechende Therapiegruppe (IABP vs.

Nicht-IABP Kontrollgruppe) keinen Unterschied auf die gemessenen Ang-2 Konzentrationen hatte. Darüber hinaus konnten im Rahmen dieser Dissertation erstmals unabhängige, klinisch signifikante Prädiktoren für erhöhte Ang-2 Werte bei Patienten im infarktbedingten CS identifiziert werden.

In der hochkomplexen Pathophysiologie des CS spielt die Integrität der vaskulären Barrierefunktion eine essentielle, negativ prädiktive Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung eines Circulus vitiosus, endend meist im MODS oder Tod des Patienten (3, 74). Ang-2 nimmt hier als Mediator der Gefäßintegrität, wie in Kapitel 4.5 näher beschrieben, eine Schlüsselrolle ein. Die Relevanz von Ang-2 wurde in zahlreichen vorhergehenden Studien im Hinblick auf die negative prognostische Prädiktion bei Patienten mit Neoplasien sowie septischen Geschehen bereits untersucht. In Anbetracht dessen scheint es ein attraktives Ziel, für eine zukünftige therapeutische Intervention zu sein. Verschiedene, Ang-2 beeinflussende Medikamente befinden sich aktuell in klinischen Versuchsstudien, speziell ausgerichtet auf die antianginöse Tumorthherapie (66, 67, 75, 76).

Wie bereits durch Link et al. beschrieben, beschränkt sich die Assoziation zwischen der Ang-2 Konzentration, respektive seiner zeitlichen Entwicklung und dem klinischen Verlauf des Patienten nicht ausschließlich auf Patienten mit karzinomatösen Erkrankungen oder Sepsis, sondern ist vielmehr auch bei jenen im infarktbedingten CS zu beobachten. Eine Korrelation zwischen den gemessenen Ang-2 Werten und bereits etablierten Prognosefaktoren, wie dem ermittelten Herzindex, der gemischtenvenösen-Sauerstoffsättigung und dem SAPS II konnte bereits gezeigt, hier jedoch an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden (68). Die vorliegende Arbeit expandiert die Erkenntnisse über die beschriebenen Zusammenhänge weiter und beschreibt Ang-2 in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse eindeutig als unabhängigen Prädiktor der 30-Tages und wichtiger noch, der Ein-Jahres-Mortalität. Diese Feststellung ist interessant, da spekulativ die erhöhten Ang-2 Konzentrationen als Ausdruck eines, dem infarktbedingten CS zugrunde liegenden oder persistierenden endothelialen Schadens gewertet werden könnten.

Die prognostische Relevanz von Ang-2 in Hinblick auf den Kurz- und Langzeitverlauf nimmt, wie bereits beschrieben, im zeitlichen Verlauf signifikant zu. Darstellung findet dieser Umstand in den illustrierten Kaplan-Meier-Kurven und entsprechenden Regressionsanalysen. Verglichen mit Tag eins, zeigten diese eine gesteigerte HR an

dem Tag drei. Bekräftigend stellte sich auch die AUC am Tag drei deutlich größer als am Tag der Aufnahme dar. Aus pathophysiologischer Sicht erscheinen diese Ergebnisse durchaus plausibel. Nicht zuletzt ist es auch der Vergleich mit der vorangegangenen „Circulating angiopoietins and cardiovascular mortality in cardiogenic shock“ Studie, in der analog eine Assoziation von Mortalität und dem zeitlich, progressiven Verlauf von Ang-2 gezeigt wurde, der die vorliegenden Ergebnisse stützt (68).

Im Rahmen der Auswertung fanden sich zudem multivariate Prädiktoren für hohe, beziehungsweise ansteigende Ang-2 Konzentrationen im Verlauf der beobachteten drei Tage im CS. Neben den Ausgangswerten des betrachteten Proteins Ang-2, waren die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, eine insuffiziente Reperfusionstherapie mit TIMI Fluss <3, sowie das Auftreten von Blutungs-komplikationen, beziehungsweise die Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten unabhängig mit erhöhten Ang-2 Konzentrationen am Tag drei assoziiert.

Es gibt Hinweise darauf, dass Ang-2 auch durch die Nierenfunktion beeinflusst werden könnte. David et al. zeigte, dass es im Rahmen einer Nierenfunktionsverschlechterung zu einem Anstieg der Ang-2 Konzentration kommen kann, wobei diese invers mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und direkt mit dem Stadium der CKD korreliert (77). Diese Studie fokussierte sich jedoch auf Patienten mit einer vorbekannten chronischen Niereninsuffizienz, ohne Berücksichtigung möglicher kardialer Beteiligungen. Weiterhin konnte bereits gezeigt werden, dass Ang-2 weder renal sekretiert oder ausgeschieden und auch im Rahmen einer Dialyse nicht vollständig eliminiert wird (77, 78, 79). Sowohl in der vorliegenden Substudie, als auch in einer vorangegangenen Untersuchung die Patienten mit akuter, dekompensierter Herzinsuffizienz betrachtete, stellte sich Ang-2 als signifikanter, in multivariater Analyse unabhängiger negativer Prädiktor, auch bei renal kompromittierten Patienten heraus (80). Es ist daher anzunehmen, dass ein AKI ebenso als unabhängiger Prädiktor erhöhter Ang-2 Werte angesehen werden kann. Diese Erkenntnis mag dadurch begründet sein, dass es sich bei einer solch immensen renalen Beteiligung um eine weitaus ausgeprägtere Form des CS mit konsekutiv verstärkt apparter vasaler Leckage handelt.

Die Erkenntnis, dass auch eine insuffiziente Reperfusionstherapie bei einem erreichten TIMI Fluss <3 mit einer erhöhten Ang-2 Konzentration im Verlauf assoziiert ist, fügt sich in das aktuelle Verständnis der Pathophysiologie des infarktbedingten CS ein. Eine koronare Hypoperfusion mit konsekutiver Hypoxie konnte bereits als Stimu-

lus für die Sekretion von Ang-2 identifiziert werden (60). Vor dem Hintergrund, dass nach jetzigem Erkenntnisstand eine rasche Reperfusionstherapie im Sinne einer PCI oder CABG die einzige und adäquate Therapieoption des infarktbedingten CS darstellt, scheint es nicht verwunderlich, dass hier erhöhte Werte darstellbar waren (12).

Darüber hinaus bekräftigt der Umstand, dass auch Blutungskomplikationen beziehungsweise die Notwendigkeit einer Blutprodukttransfusion als unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Ang-2 Konzentration identifiziert werden konnten die Annahme, dass es sich hierbei um schwerwiegende, inflammatorische Prozesse und Reaktionen handelt, und diese dadurch einen negativen Einfluss auf die Prognose haben könnten.

5.3 Fibroblast Growth Factor 23 im kardiogenen Schock

Die vorliegende Arbeit greift die Erkenntnis von Pöss et al., die 2013 erstmals eine Assoziation von erhöhten FGF-23 Konzentrationen und dem klinischen Verlauf bei Patienten im infarktbedingten CS herstellten, auf, untersucht dies jedoch in einer größeren Kohorte und erstmals über einen längeren Zeitraum (41). Es zeigte sich, dass hohe FGF-23 Werte nicht nur wie bereits beschrieben, mit einer erhöhten 30-Tages Mortalität, sondern viel mehr mit einer signifikant schlechteren Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden sind. Dieser negativ prädiktive Faktor bestätigte sich sowohl für den Kurz- als auch für den Langzeitverlauf in der durchgeführten multivariablen Regressionsanalyse, adjustiert nach bereits etablierten Prognosefaktoren. Dabei zeigte sich dieser prädiktive Wert vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, gemessen an den Ausgangskreatininwerten, als deutlich relevant.

Wie bereits durch Seiler et al. dargestellt, konnten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte Konzentrationen des Phosphathormons FGF-23 nachgewiesen werden (81). Darüber hinaus wurden bereits Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beziehungsweise einer höheren Mortalität und gesteigerten FGF-23 Werten beschrieben (42, 43). In der jüngeren Vergangenheit zeigte sich weiterhin, dass selbst bei klinisch inapparenten Individuen erhöhte Konzentrationen des Phosphathormons darstellbar waren, ebenso wie bei Patienten mit vorbekannten Herz-Kreislaufkrankungen oder einer chronischen Herzinsuf-

fizienz (42, 44, 45, 46). Zur pathophysiologischen Erklärung dieser epidemiologischen Erscheinung zeigten Faul et al., dass hypertrophiefördernde Effekte sowohl in vitro als auch in vivo durch FGF-23 hervorgerufen werden (51). In Zusammenschau dieser Erkenntnisse ergeben sich Hinweise, dass FGF-23 nicht nur als zufällig beobachtetes, unbeteiligtes Hormon, sondern vielmehr als direkter oder indirekter Mediator in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen werden kann. Eine Bestätigung dieser Hypothese ist allerdings noch ausstehend, nachdem zwei unabhängige Studien einen Effekt des betrachteten Phosphathormons auf die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie nicht eindeutig nachweisen konnten (55, 82).

Die vorliegende Arbeit liefert zudem weitere Hinweise, dass die aktuelle Vorstellung der Kausalität zwischen erhöhten FGF-23 Konzentrationen mit konsekutiver Hyperphosphatämie und der Apparenz kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Annahme ergänzt werden muss, dass auch eine bereits vorbestehende Erkrankung des Herzkreislauf-Systems zu einer Sekretion des Phosphathormons FGF-23 führt. Diese Hypothese wurde bereits in einer kleineren, vorhergehenden Studie bekräftigt und nun im Rahmen dieser Dissertation erneut untermauert (41). Die gemessenen FGF-23 Konzentrationen bei Patienten im infarktbedingten CS überstiegen jene der Patienten mit stabiler KHK, beziehungsweise einer milden oder moderaten CKD bei Weitem. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass die in diese Substudie eingeschlossenen Patienten bereits stark erhöhte FGF-23 Werte aufwiesen, bevor sie auf Grund ihrer CS in die Studie aufgenommen und randomisiert worden. Diese Annahme kann jedoch nicht durch Vorlage stichhaltiger Daten bewiesen werden.

In einigen prospektiven epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Ausgangs-FGF-23 Konzentrationen keinen Vorhersagewert für das Auftreten eines AMI besitzen (44, 83). Darüber hinaus fanden Pöss et al. heraus, dass Patienten die einen AMI, nicht jedoch einen CS erlitten, ähnliche FGF-23 Werte aufwiesen wie jene Patienten mit stabiler KHK. Dies betrachtend, ergibt sich der Hinweis darauf, dass die dramatisch erhöhten Konzentrationen von FGF-23 bei Patienten im infarktbedingten CS weniger auf Grund der, des ACS zugrunde liegenden Ischämie bedingt sind, sondern eventuell vielmehr durch die neuroendokrinen und/oder die hämodynamischen Einflüsse des CS begünstigt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die auftretende Interaktion zwischen den hormonvermittelten Wirkungen von FGF-23,

dem RAAS und der sympathinogenen Aktivierung (40, 84, 85). Patienten im CS sind durch eine Aktivierung des RAAS und des sympathischen Systems charakterisiert (86). Die erhöhte RAAS Aktivität führt nun zu einer Herunterregulation von Klotho, einem wichtigen Kofaktor des FGF-23 Signalweges und somit zu einer verstärkten Sekretion des Phosphathormons (40). Analog dazu wurde die Interaktion einer sympathinogenen Aktivierung und der FGF-23 Konzentration beschrieben (85).

Die vorliegende Arbeit zeigte die negative prognostische Relevanz von FGF-23 nicht nur im Kurzzeit-, sondern vielmehr auch im Langzeitverlauf. Darüber hinaus blieb das betrachtete Phosphathormon in der durchgeführten multivariaten, schrittweisen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren als unabhängiger negativer Prädiktor der Mortalität bestehen. Im Hinblick auf die 30-Tages Sterblichkeit zeigte sich FGF-23 ähnlich potent wie der etablierte Prädiktor Serum-Laktat. Dieser diagnostische Wert konnte darüber hinaus nach Kombination der beiden Marker, im Hinblick auf den Kurzzeitverlauf signifikant erhöht werden.

Diese negative prognostische Relevanz konnte lediglich für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, gemessen an einer Serum-Kreatininkonzentration oberhalb des Median, dargestellt werden. Die FGF-23 Konzentrationen bei Individuen deren Serum-Kreatininkonzentration unterhalb des Median lag, unterschieden sich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten weder im Kurz- noch im Langzeitverlauf signifikant. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit bereits zuvor publizierten epidemiologischen Daten, die wiederum zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen der ventrikulären Hypertrophie und dem klinischen Verlauf bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stärker ausgeprägt war (53, 87). Beispielsweise beschrieben die Autoren der Heart and Soul Studie, in die 887 Patienten mit einer stabilen KHK und einem AMI in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden, eine Verbindung zwischen der FGF-23 Konzentration und einer linksventrikulären Hypertrophie (55). Diese Assoziation konnte jedoch nur bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ beobachtet werden, während Studienteilnehmer mit normaler Nierenfunktion jenen Zusammenhang nicht aufwiesen (55). Auf Grund einer reduzierten 1α -Hydroxylase Aktivität bei Patienten die an einer CKD leiden, sind hier häufig erniedrigte Vitamin D Spiegel nachweisbar. In zwei unabhängigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei schwer erkrankten Patienten, die zusätzlich einen Vitamin D Mangel aufweisen, erhöht ist (88, 89).

Da Vitamin D die Freisetzung von Renin inhibiert, wird angenommen, dass erniedrigte Spiegel wiederum die Aktivität des RAAS fördern. Dies könnte nun die bereits zuvor beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem RAAS und der Konzentration von FGF-23 im CS weiter negativ beeinflussen. Die Entstehung eines Teufelskreises innerhalb des circulus vitiosus des CS ist hier denkbar, da erhöhte RAAS Aktivitäten die Sekretion von FGF-23 promoten und dies wiederum die Vitamin D Konzentration vermindert (40).

5.4 Limitierungen

Wie bei allen epidemiologischen Studien kann auch diese Arbeit nicht beweisen, dass erhöhte Ang-2 oder FGF-23 Konzentrationen kausal mit der beschriebenen erhöhten Mortalität vergesellschaftet sind. Das Design einer unizentrischen Substudie einer ehemals multizentrischen randomisierten Substudie ist ebenfalls als Limitierung anzusehen. Der Einsatzzweck der verwendeten ELISA Kits zur Proteinkonzentrationsbestimmung wurde bereits durch die entsprechenden Hersteller als „nur für Forschungszwecke“ deklariert und bietet auf Grund seiner möglichen Messwertvarianz nicht die diagnostische Güte und Genauigkeit einer standardisierten und etablierten Bestimmung in einem zertifizierten medizinischen Labor. Eine Messung der Biomarkerkonzentrationen erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit beginnend mit dem Zeitpunkt der Hospitalisierung (Tag eins) und den darauffolgenden weiteren beiden Tagen (Tag zwei und drei). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass vor allem im Hinblick auf die FGF-23 Konzentration bereits vor Auftreten des infarktbedingten CS erhöhte Werte vorlagen. Eine Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Ang-2 und FGF-23 Konzentrationen mit Ablauf der Akutphase des CS nach drei Tagen ist auf Grund der nicht vorhandenen Blutproben ebenso nicht möglich.

Eine Messung der mikrovaskulären Perfusion erfolgte nicht, sodass eine genauere Analyse der vermuteten Assoziation von Ang-2 und dem Auftreten endovaskulärer Endothelschäden nicht möglich erscheint.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die prognostische Relevanz von Ang-2 und FGF-23 als Prädiktor der 30-Tages sowie Ein-Jahres Mortalität bei Patienten im infarktbedingten CS untersucht und dargestellt. Das betrachtete Patientenkollektiv dieser Substudie rekrutierte sich dabei aus den 218, im Rahmen der IABP-SHOCK II Studie in Leipzig eingeschlossenen Patienten. Nach Hospitalisierung und Randomisierung in den jeweiligen Therapiearm (IABP, Nicht-IABP) erfolgte eine prospektiv geplante Blutentnahme an den Tagen eins bis drei. Zur laborchemischen Bestimmung der Serum-, beziehungsweise Plasma Proteinkonzentration mittels ELISA von Ang-2 standen 189, für das Phosphathormon FGF-23 182 Blutproben zur Verfügung. Die 30-Tages Mortalität der untersuchten Substudien-Kohorte betrug 40%, die Ein-Jahres Mortalität 57%.

Die vorliegende Arbeit bestätigt Ang-2 als einen starken und unabhängigen negativen Prädiktor des Kurz- und Langzeitverlaufs bei Patienten im CS auf Grund eines AMI. Weiterhin zeigt die Auswertung, dass die prognostische Relevanz des betrachteten Biomarkers im zeitlichen Verlauf signifikant zunimmt und verschiedene klinische Parameter wie beispielsweise eine akut eingeschränkte Nierenfunktion oder Blutungskomplikationen unabhängig mit erhöhten Ang-2 Konzentrationen assoziiert sind. Somit sind im infarktbedingten CS hohe Werte von Ang-2 unabhängig mit einem schlechteren klinischen Verlauf des Patienten, sowie dem Reperfusionserfolg und weiteren Komplikationen assoziiert.

Patienten der Substudien-Kohorte im infarktbedingten CS waren durch signifikant erhöhte Konzentrationen von FGF-23 charakterisiert. Weiterhin zeigte sich, dass diese signifikant erhöhten Werte unabhängig mit einer deutlich schlechteren Prognose der 30-Tages und Ein-Jahres Mortalität verbunden sind. Diese Assoziation konnte jedoch ausschließlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis

- (1) K. A. Fox, P. G. Steg, K. A. Eagle, S. G. Goodman, F. A. Anderson, Jr., C. B. Granger, M. D. Flather, A. Budaj, A. Quill and J. M. Gore. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *Jama*. 2007;297:1892-900.
- (2) R. J. Goldberg , F.A. Spencer, J.M. Gore, D. Lessard, J. Yarzebski. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009 Mar 10;119(9):1211-9.
- (3) H. R. Reynolds and J. S. Hochman. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008;117:686-97.
- (4) J. S. Hochman. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003;107:2998-3002.
- (5) F. M. Brunkhorst, A. L. Clark, Z. F. Forycki, S. D. Anker. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol*. 1999;72:3-10.
- (6) C. A. den Uil, W. K. Lagrand, M. van der Ent, L. S. Jewbali, J. M. Cheng, P. E. Spronk and M. L. Simoons. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2010;31:3032-9.
- (7) C. Zhang, X. Xu, B. J. Potter, W. Wang, L. Kuo, L. Michael, G. J. Bagby, W. M. Chilian. TNF-alpha contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:475-480.
- (8) J. S. Hochmann, C. E. Buller, L. A. Sleeper, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1063-70.
- (9) J. S. Hochman, J. Boland, L. A. Sleeper, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularisation on mortality. Results of an international registry. SHOCK registry investigators. *Circulation* 1995; 91: 873-81.
- (10) L. Khalid, S. H. Dhakam. A Review of Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reviews*. 2008;4:34-40.

- (11) G. Herold, et al. *INNERE Medizin*. 2013;S.323.
- (12) J. S. Hochman, C. E. Buller, L. A. Sleeper, J. Boland, V. Dzavik, T. A. Sanborn, E. Godfrey, H. D. White, J. Lim and T. LeJemtel. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1063-70.
- (13) R. M. Werdan K, Buerke M et al. Deutsch-österreichische S3-Leitlinie Infarktbedingter kardiogener Schock. Diagnose, Monitoring und Therapie. *Der Kardiologe*. 2011;5:166-224.
- (14) V. Menon, H. White, T. LeJemtel, et al. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1071–1076.
- (15) The TRIUMPH-Investigators. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657–1666.
- (16) J. S. Hochman, L. A. Sleeper, J. G. Webb, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
- (17) J. S. Hochman, L. A. Sleeper, H. D. White, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190–192.
- (18) J. S. Hochman, L. A. Sleeper, J. G. Webb, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511–2515.
- (19) S. Thackray, J. Easthaugh, N. Freemantle, J. G. F. Cleland. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515.

- (20) H. Schwertz, U. Muller-Werdan, R. Prondzinsky, et al. Katecholamine im kardiogenen Schock: hilfreich, nutzlos oder gefährlich? *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1925–1930.
- (21) B. Schönhofer, R. Kuhlen, P. Neumann, M. Westhoff, C. Berndt, H. Sitter. S3-Leitlinie: Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Klinische Leitlinie Nichtinvasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz. *Dtsch Arztebl* 2008;105(24):424–433.
- (22) G. Fuernau and H. Thiele. The spectrum of haemodynamic support in cardiogenic shock: how to choose and use. *Kardiol Pol.* 2013;71:887-92.
- (23) K. Pilarczyk, A. Bauer, A. Boening, M. von der Brelie, I. Eichler, B. Gohrbandt, H. V. Groesdonk, N. Haake, M. Heringlake, G. Langebartels, A. Markewitz, H. Thiele, G. Trummer, G. Marggraf. S3-Leitlinie 011/020: Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie. *AWMF online*. 2015.
- (24) G. W. Stone, E. M. Ohman, M. F. Miller, et al. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: The benchmark registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1940–1945.
- (25) M. Cohen, P. Urban, J. T. Christenson, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centres: results of the Benchmark Registry. *Eur Heart J.* 2003;24:1763–1770.
- (26) T. A. Sanborn, L. A. Sleeper, E. R. Bates, et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1123–1129.
- (27) R. Prondzinsky, H. Lemm, M. Swyter, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2010;38:152–160.
- (28) K. D. Sjauw, A. E. Engstrom, M. M. Vis, R. J. van der Schaaf, J. Baan, Jr., K. T. Koch, R. J. de Winter, J. J. Piek, J. G. Tijssen and J. P. Henriques. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J.* 2009;30:459-68.

- (29) E. M. Antman, D. T. Anbe, P. W. Armstrong, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
- (30) F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
- (31) W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- (32) H. Thiele, G. Schuler, F. J. Neumann, J. Hausleiter, H. G. Olbrich, B. Schwarz, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, S. de Waha, I. Eitel, R. Hambrecht, M. Bohm, V. Kurowski, B. Lauer, H. H. Minden, H. R. Figulla, R. C. Braun-Dullaeus, R. H. Strasser, K. Rochor, S. K. Maier, H. Mollmann, S. Schneider, H. Ebelt, K. Werdan and U. Zeymer. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: design and rationale of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *Am Heart J*. 2012;163:938-45.
- (33) H. Thiele, U. Zeymer, F. J. Neumann, M. Ferenc, H. G. Olbrich, J. Hausleiter, A. de Waha, G. Richardt, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, I. Eitel, R. Hambrecht, B. Lauer, M. Bohm, H. Ebelt, S. Schneider, K. Werdan and G. Schuler. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-45.
- (34) H. Thiele, U. Zeymer, F. J. Neumann, M. Ferenc, H. G. Olbrich, J. Hausleiter, G. Richardt, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, I. Eitel, R. Hambrecht, J. Fuhrmann, M. Bohm, H. Ebelt, S. Schneider, G. Schuler and K. Werdan. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96.

- (35) S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J. P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S. J. Head, P. Juni, A. P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F. J. Neumann, D. J. Richter, P. Schauerte, M. Sousa Uva, G. G. Stefanini, D. P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns and A. Witkowski. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
- (36) T. J. Ellam, T. J. Chico. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis* 2012;220:310–318.
- (37) T. E. Larsson. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe? *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:1376–1381.
- (38) H. Saito, K. Kusano, M. Kinosaki, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem*. 2003;278: 2206–2211.
- (39) G. H. Heine, S. Seiler, D. Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3072–3081.
- (40) M. H. de Borst, M. G. Vervloet, P. M. ter Wee, G. Navis. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1603–1609.
- (41) J. Pöss, F. Mahfoud , S. Seiler, G. H. Heine, D. Fliser, M. Bohm, A. Link. FGF-23 is associated with increased disease severity and early mortality in cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:211–218.
- (42) S. Seiler, K. S. Rogacev, H. J. Roth, P. Shafein, I. Emrich, S. Neuhaus, J. Floege, D. Fliser, G. H. Heine. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1049–1058.
- (43) J. J. Scialla, H. Xie, M. Rahman, A. H. Anderson, T. Isakova, A. Ojo, X. Zhang, L. Nessel, T. Hamano, J. E. Grunwald, D. S. Raj, W. Yang, J. He, J. P. Lash, A. S.

Go, J. W. Kusek, H. Feldman, M. Wolf. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:349–360.

(44) B. D. Parker, L. J. Schurgers, V. M. Brandenburg, R. H. Christenson, C. Vermeer, M. Ketteler, M. G. Shlipak, M. A. Whooley, J. H. Ix. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010;152:640–648.

(45) G. H. Heine, M. Nangaku, D. Fliser. Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2013;34:1112–1121.

(46) P. L. Lutsey, A. Alonso, E. Selvin, J. S. Pankow, E. D. Michos, S. K. Agarwal, L. R. Loehr, J. H. Eckfeldt, J. Coresh. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000936.

(47) D. Fliser, B. Kollerits, U. Neyer, D. P. Ankerst, K. Lhotta, A. Lingenhel, E. Ritz, F. Kronenberg; for the MSG. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2600–2608.

(48) O. M. Gutierrez, M. Mannstadt, T. Isakova, J. A. Rauh-Hain, H. Tamez, A. Shah, K. Smith, H. Lee, R. Thadhani, H. Juppner, M. Wolf. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008;359:584–592.

(49) T. Isakova, H. Xie, W. Yang, D. Xie, A. H. Anderson, J. Scialla, P. Wahl, O. M. Gutierrez, S. Steigerwalt, J. He, S. Schwartz, J. Lo, A. Ojo, J. Sondheimer, C. Y. Hsu, J. Lash, M. Leonard, J. W. Kusek, H. I. Feldman, M. Wolf. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011;305:2432–2439.

(50) J. A. Udell, D. A. Morrow, P. Jarolim, S. Sloan, E. B. Hoffman, T. F. O'Donnell, A. N. Vora, T. Omland, S. D. Solomon, M. A. Pfeffer, E. Braunwald, M. S. Sabatine. Fibroblast growth factor-23, cardiovascular prognosis, and benefit of angiotensin-converting enzyme inhibition in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2421–2428.

(51) C. Faul, A. P. Amaral, B. Oskouei, M. C. Hu, A. Sloan, T. Isakova, O. M. Gutierrez, R. Aguillon-Prada, J. Lincoln, J. M. Hare, P. Mundel, A. Morales, J. Scialla,

M. Fischer, E. Z. Soliman, J. Chen, A. S. Go, S. E. Rosas, L. Nessel, R. R. Townsend, H. I. Feldman, M. St John Sutton, A. Ojo, C. Gadegbeku, G. S. Di Marco, S. Reuter, D. Kentrup, K. Tiemann, M. Brand, J. A. Hill, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393–4408.

(52) O. M. Gutierrez, J. L. Januzzi, T. Isakova, K. Laliberte, K. Smith, G. Collerone, A. Sarwar, U. Hoffmann, E. Coglianese, R. Christenson, T. J. Wang, C. deFilippi, M. Wolf. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545–2552.

(53) M. A. Mirza, A. Larsson, H. Melhus, L. Lind, T. E. Larsson. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis*. 2009;207:546–551.

(54) S. Seiler, B. Cremers, N. M. Rebling, F. Hornof, J. Jeken, S. Kersting, C. Steimle, P. Ege, M. Fehrenz, K. S. Rogacev, B. Scheller, M. Bohm, D. Fliser, G. H. Heine. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011;32:2688–2696.

(55) I. Agarwal, N. Ide, J. H. Ix, B. Kestenbaum, B. Lanske, N. B. Schiller, M. A. Whooley, K. J. Mukamal. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000584.

(56) M. van Meurs, P. Kumpers, J. J. Ligtenberg, J. H. Meertens, G. Molema, J. G. Zijlstra. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness - a future target? *Crit Care*. 2009;13(2):207.

(57) U. Fiedler, Y. Reiss, M. Scharpfenecker, V. Grunow, S. Koidl, G. Thurston, N. W. Gale, M. Witzernath, S. Rosseau, N. Suttorp, A. Sobke, M. Herrmann, K. T. Preissner, P. Vajkoczy, H. G. Augustin. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med*. 2006;12(2):235-9.

(58) U. Fiedler, M. Scharpfenecker, S. Koidl, A. Hegen, V. Grunow, J. M. Schmidt, W. Kriz, G. Thurston, H. G. Augustin. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Paladebodies. *Blood*. 2004;103(11):4150-4156.

- (59) M. Scharpfenecker, U. Fiedler, Y. Reiss, H. G. Augustin. The Tie-2 ligand Angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *Journal of Cell Science*. 2005;118(4):771-780.
- (60) P. Pichiule, J. C. Chavez, J. C. LaManna. Hypoxic regulation of angiopoietin-2 expression in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12171-80.
- (61) T. Ong, D. E. McClintock, R. H. Kallet, L. B. Ware, M. A. Matthay, K. D. Liu. Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1845-51.
- (62) F. Roviezzo, S. Tsigkos, A. Kotanidou, et al. Angiopoietin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage. *J Pharmacol Exp Ther*.. 2005; 314(2):738–744.
- (63) C. Lemieux, R. Maliba, J. Favier, et al. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. *Blood*. 2005; 105(4):1523–1530.
- (64) D. C. Gallagher, S. M. Parikh, K. Balonov, et al. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock*. 2008; 29(6):656–661.
- (65) P. Kumpers, A. Lukasz, S. David, R. Horn, C. Hafer, R. Faulhaber-Walter, D. Fliser, H. Haller, J. T. Kielstein. Excess circulating angiopoietin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R147.
- (66) S. E. Orfanos, A. Kotanidou, C. Glynos, C. Athanasiou, S. Tsigkos, I. Dimopoulou, C. Sotiropoulou, S. Zakyntinos, A. Armaganidis, A. Papapetropoulos, C. Roussos. Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med*. 2007;35(1):199-206.
- (67) D. R. Ricciuto, C. C. dos Santos, M. Hawkes, L. J. Toltl, A. L. Conroy, N. Rajwans, E. Lafferty, D. J. Cook, A. Fox-Robichaud, K. Kahn moui, K. C. Kain, P. C. Liaw, W. C. Liles. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011;39(4):702-10.

- (68) A. Link, J. Pöss, R. Rbah, C. Barth, L. Feth, S. Selejan, M. Bohm. Circulating angiopoietins and cardiovascular mortality in cardiogenic shock. *Eur.Heart J.* 2013;34(22):1651-1662.
- (69) J. M. Cheng, C. A. den Uil, S. E. Hoeks, M. van der Ent, L. S. Jewbali, R. T. van Domburg and P. W. Serruys. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30:2102-8.
- (70) L. Reinlib, W. Abraham. Recovery from heart failure with circulatory assist: a working group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Card Fail.* 2003;9:459–463.
- (71) B. Kar, I. D. Gregoric, S. S. Basra, G. M. Idelchik and P. Loyalka. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:688-96.
- (72) L. A. Sleeper, H. R. Reynolds, H. D. White, J. G. Webb, V. Dzavik and J. S. Hochman. A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry. *Am Heart J.* 2010;160:443-50.
- (73) B. Lecoutre. A Correction for the $\tilde{\epsilon}$ Approximate Test in Repeated Measures Designs with Two or More Independent Groups. *Journal of Educational Statistics.* 1991;16:371-372.
- (74) K. Werdan, M. Russ, M. Buerke, G. Delle-Karth, A. Geppert, F. A. Schondube, German Cardiac Society; German Society of Intensive Care and Emergency Medicine; German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery; (Austrian Society of Internal and General Intensive Care Medicine; German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine; Austrian Society of Cardiology; German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine; German Society of Preventive Medicine and Rehabilitation. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German–Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:343–51.
- (75) H. Sallinen, T. Heikura, J. Koponen, V. M. Kosma, S. Heinonen, S. Yla-Herttuala, M. Anttila. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict ma-

lignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:696.

(76) D. Gerald, S. Chintharlapalli, H. G. Augustin, L. E. Benjamin. Angiopoietin-2: an attractive target for improved antiangiogenic tumor therapy. *Cancer Res*. 2013;73:1649–1657.

(77) S. David, P. Kumpers, A. Lukasz, D. Fliser, J. Martens-Lobenhoffer, S. M. Bode-Boger, V. Kliem, H. Haller, J. T. Kielstein. Circulating angiopoietin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2571–2576.

(78) P. Kumpers, C. Hafer, S. David, H. Hecker, A. Lukasz, D. Fliser, H. Haller, J. T. Kielstein, R. Faulhaber-Walter. Angiopoietin-2 in patients requiring renal replacement therapy in the ICU: relation to acute kidney injury, multiple organ dysfunction syndrome and outcome. *Intensive Care Med*. 2010;36:462–470.

(79) A. Lukasz, J. Hellpap, R. Horn, J. T. Kielstein, S. David, H. Haller, P. Kumpers. Circulating angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays. *Crit Care*. 2008;12:R94.

(80) J. Pöss, C. Ukena, I. Kindermann, P. Ehrlich, G. Fuernau, S. Ewen, F. Mahfoud, S. Kriechbaum, M. Böhm, A. Link. Angiopoietin-2 and outcome in patients with acute decompensated heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:380–387.

(81) S. Seiler, M. Wen, H. J. Roth, M. Fehrenz, F. Flugge, E. Herath, A. Weihrauch, D. Fliser, G. H. Heine. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:121–128.

(82) V. Shalhoub, E. M. Shatzen, S. C. Ward, J. Davis, J. Stevens, V. Bi, L. Renshaw, N. Hawkins, W. Wang, C. Chen, M. M. Tsai, R. C. Cattley, T. J. Wronski, X. Xia, X. Li, C. Henley, M. Eschenberg, W. G. Richards. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest*. 2012;122:2543–2553.

- (83) J. H. Ix, R. Katz, B. R. Kestenbaum, I. H. de Boer, M. Chonchol, K. J. Mukamal, D. Rifkin, D. S. Siscovick, M. J. Sarnak, M. G. Shlipak. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:200–207.
- (84) M. S. Razzaque. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:611–619.
- (85) M. Kawai, S. Kinoshita, S. Shimba, K. Ozono, T. Michigami. Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner. *J Biol Chem*. 2014;289:1457–1466.
- (86) S. G. Cunningham, G. C. Knowlton, J. B. Sanders. Plasma renin activity levels in two patients with impending cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1982;306:993–994.
- (87) J. R. Dominguez, M. G. Shlipak, M. A. Whooley, J. H. Ix. Fractional excretion of phosphorus modifies the association between fibroblast growth factor-23 and outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:647–654.
- (88) J. R. Dominguez, M. G. Shlipak, M. A. Whooley, J. H. Ix. Fractional excretion of phosphorus modifies the association between fibroblast growth factor-23 and outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:647–654.
- (89) K. Amrein, P. Zajic, C. Schnedl, A. Waltensdorfer, S. Fruhwald, A. Holl, T. Urbanic Purkart, G. Wunsch, T. Valentin, A. Grisold, T. Stojakovic, S. Amrein, T. R. Pieber, H. Dobnig. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 2014;18:R47.

Publikationsverzeichnis

J. Pöss, G. Fürnau, **D. Denks**, S. Desch, I. Eitel, S. de Waha, A. Link, G. Schuler, V. Adams, M. Böhm, H. Thiele. Angiotensin-2 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock – a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-Trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;11:1152-60.

Impact Faktor 5,135

G. Fürnau, J. Pöss, **D. Denks**, S. Desch, G. H. Heine, I. Eitel, S. Seiler, S. de Waha, S. Ewen, A. Link, G. Schuler, V. Adams, M. Böhm, H. Thiele. Fibroblast growth factor 23 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *Crit Care*. 2014; 21;18(6):713.

Impact Faktor 4,476

Genehmigung der Ethikkommission

Unter dem Aktenzeichen 202-2006 vom 14.10.2009 wurde die IABP- SHOCK II Studie von der Ethikkommission, der Universität Leipzig genehmigt.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Daniel Denks

Leipzig, 01.06.2018

Lebenslauf



Persönliche Angaben

Name	Daniel Denks
Geburtsdatum	13.03.1988
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet, keine Kinder

Ausbildung

seit 01/2013	Doktorand Herzzentrum Leipzig GmbH Titel der Doktorarbeit: <i>„Biomarker im kardiogenen Schock“</i> unter Leitung: Prof. Dr. med. Holger Thiele
10/2011– 11/2015	Studium Humanmedizin, klinischer Abschnitt Universität Leipzig Note 2,5 („gut“)
10/2009 – 09/2011	Studium Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt Universität Leipzig Note 2,5 („gut“)
01/2008 – 10/2009	Soldat auf Zeit (2 Jahre) – Reserveoffiziersanwärter Sanitätsregiment 32, Dienstgrad Oberleutnant
07/2007 – 01/2008	Grundwehrdienst
07/2007	Abitur Gymnasium Schkeuditz, Außenstelle Markranstädt Note 1,4 („sehr gut“)

Praktika / Berufserfahrung

seit 03/2016	Assistenzarzt Herzzentrum Coswig, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
05/2013 – 09/2015	studentische Hilfskraft Herzzentrum Leipzig GmbH, Herzchirurgie
03/2014 – 04/2014	Famulatur Herzzentrum Coswig, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
02/2014 – 03/2014	Famulatur Sanitätszentrum Weißenfels, Innere Medizin

07/2013 – 08/2013	Famulatur Herzzentrum Leipzig GmbH, Herzchirurgie
02/2013 – 03/2013	Famulatur Herzzentrum Leipzig GmbH, Herzchirurgie
07/2012 – 08/2012	Famulatur Sanitätszentrum Weißenfels, Innere Medizin
12/2011 – 05/2013	studentische Hilfskraft Herzzentrum Leipzig GmbH, Intensivstation Kardiologie
02/2010 – 03/2010 07/2010 – 09/2010	Pflegepraktikum St.Georg gGmbH Leipzig, Abteilung Thoraxchirurgie

Sprachen

Englisch	verhandlungssicher
Französisch	Grundkenntnisse

EDV

MS Office	sehr gut
-----------	----------

Auslandsaufenthalt

07/2004 – 05/2005	High School USA Fennville, Michigan
-------------------	---

Freizeit

Volleyball, Ausdauersport, Schwimmen, Fotografie

Leipzig, 01.06.2018

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Holger Thiele für die Überlassung dieses im höchsten Maße interessanten Themas und die Möglichkeit der Übernahme einer Substudie seiner eindrucksvollen und bewegenden IABP- SHOCK II Studie. Weiterhin möchte ich mich bei ihm für die allzeit hervorragende Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik und eine jederzeit unkomplizierte und rasche Beantwortung von Fragen und Problemen bedanken.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinem Ko-Betreuer Herrn Dr. med. Georg Fürnau. Ohne seine selbstlose Hilfestellung und seine unermüdliche Bereitschaft neben all seinen weiteren beruflichen und außerberuflichen Verpflichtungen für die Bedürfnisse eines Studenten bereit zu stehen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn PD Dr. habil. rer. nat. Volker Adams und seinem Team für die Möglichkeit sein beispielhaftes kardiologisches Forschungslabor im Herzzentrum Leipzig für die notwendige Laborarbeit benutzen zu dürfen. Ferner danke ich ihm für die grandiose Einführung in die Laborarbeit, die Einblicke in die wissenschaftlichen Grundlagen meiner Dissertation und dem Ansporn zur Durchführung einer gewissenhaften, genauen und sorgfältigen Arbeit.

Meinen geliebten und liebevollen Eltern Frau Dr. agr. Ina Denks und Herrn Dipl. Ing. Helmut Denks danke ich für die Ermöglichung meines Humanmedizinstudiums und letztlich auch dieser Dissertation. Ohne ihre seelische Unterstützung, die bedingungslose elterliche Liebe und nicht zuletzt eine finanzielle Hilfe wäre ich heute nicht an diesem Punkt meines beruflichen und privaten Lebens. Gleiches gilt für meine hochgeschätzten Schwiegereltern Frau Editha Schräpel und Herrn Dietmar Schräpel.

Meiner geliebten Gattin, Frau M.Sc. Stefanie Denks, geb. Schräpel, danke ich für die unermüdliche Unterstützung, die zahlreichen aufbauenden Worte in Zeiten der Frustration und Überforderung, sowie ihrer endlosen Liebe und Zuneigung.

Dankbar bin ich weiterhin für all meine Freunde, die mir nicht nur während der Entstehung dieser Arbeit den Rücken stärkten, mir halfen mich auf andere und ebenso schöne Dinge zu besinnen, sowie entspannt aber dennoch fokussiert in die Zukunft zu blicken. Besonders hervorheben möchte ich meine beiden engsten Freunde Herrn Felix Blume und Herrn M.Sc. Peer Bernhardt.