

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Evaluation pathologisch-morphologischer Organbefunde,  
Organfunktionsstörungen und Erkrankungen  
bei Patienten nach Herztransplantation  
unter besonderer Berücksichtigung  
regelmäßiger abdomineller Sonographien

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Friedemann Matthias Köpple

aus  
Heidenheim an der Brenz

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. U. Schiemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart.....  
.....  
.....

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung .....20.07.2006.....

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Zielsetzung	1 - 2
2. Die Abstoßungsreaktion	2 - 6
3. Pharmakologie der Immunsuppressiva	6 - 25
3.1 Therapieprinzipien und allgemeine Nebenwirkungen	6 - 7
3.2 Immunsuppressiva	7 - 25
3.2.1 Cyclosporin A (CyA)	8 - 11
3.2.1.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen	9 - 10
3.2.1.2 Dosierung	10 - 11
3.2.2 Tacrolimus (FK 506)	11 - 13
3.2.2.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen	12 - 13
3.2.2.2 Dosierung	13
3.2.3 Wirkungsprinzip der Calcineurin-Inhibitoren CyA und FK 506	13 - 15
3.2.4 Nephrotoxizität unter Cyclosporin A und Tacrolimus	16 - 19
3.2.5 Mycophenolat mofetil (MMF)	19 - 21
3.2.5.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen	20
3.2.5.2 Dosierung	21

3.2.6 Azathioprin	21 - 23
3.2.6.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen	22 -23
3.2.6.2 Dosierung	23
3.2.7 Kortikosteroide	23 - 25
3.2.7.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen	24 - 25
3.2.7.2 Dosierung	25
4. Methodik	26 - 33
4.1 Konzeption der Studie	26 - 27
4.1.1 Retrospektive Studien	26
4.1.2 Zielsetzung der Studie	26 - 27
4.2 Vorstellung des Patientenkollektivs – Aufgabenstellung	27 - 33
5. Ergebnisse	34 - 73
5.1 Gallenblase	34 - 42
5.1.1 Cholelithiasis	35
5.1.2 Gallengrieß („Sludge“)	36
5.1.3 Hydrops	37
5.1.4 Polypen	38
5.1.5 Neoplasien	39
5.1.6 Cholezystitis	40
5.1.7 Cholezystektomie	41

5.2 Leber	43 - 51
5.2.1 Hepatomegalie	44
5.2.2 Echogenitätserhöhung aufgrund von Fetteinlagerungen	45
5.2.3 Periphere Gefäßrarefizierung	46
5.2.4 Venenstauung	46
5.2.5 Zysten	47
5.2.6 Neoplasien	47
5.2.7 Aszites	48
5.2.8 Zirrhose	49
5.3 Niere	51 - 60
5.3.1 Größenzunahme	52
5.3.2 Größenabnahme	53
5.3.3 Echogenitätserhöhung	54
5.3.4 Renkulierte Oberfläche	55
5.3.5 Verminderung der Parenymbreite	55
5.3.6 Stauung des Nierenkelchsystems	56
5.3.7 Konkremente (Nephrolithiasis)	57
5.3.8 Zysten	58
5.3.9 Neoplasien	58
5.3.10 Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention	59
5.3.11 Niereninsuffizienz im terminalen Stadium	59

5.3.12 Renale Anämie	60
5.3.13 Sekundärer Hyperparathyreoidismus	60
5.3.14 Osteoporose	60
5.4 Pankreas	61 - 62
5.4.1 Pankreaslipomatose	61
5.4.2 Pankreatitis	62
5.5 Milz	63 - 64
5.5.1 Splenomegalie	63
5.5.2 Milzinfarkt	64
5.6 Aorta	65 - 66
5.6.1 Aortensklerose	65
5.6.2 Aortenaneurysmen	66
5.7 Neoplasien	67 - 68
5.7.1 Häufigkeit maligner Entartungen	67
5.7.2 Häufigkeit kutaner Neoplasien	67
5.7.3 Häufigkeit maligner Lymphome	67
5.7.4 Häufigkeit von Prostata-Karzinomen	68
5.7.5 Häufigkeit von Colon-Karzinomen	68
5.7.6 Häufigkeit von Urothel-Karzinomen der Harnblase	68
5.8 Häufigkeit von Infektionen aufgrund opportunistischer Erreger	69 - 70
5.8.1 Häufigkeit von Herpes zoster	69

5.8.2 Häufigkeit von Pneumonien durch opportunistische Erreger	69
5.8.3 Häufigkeit der CMV- (Zytomegalie-) Pneumonie	70
5.8.4 Häufigkeit der Toxoplasmose	70
5.8.5 Häufigkeit der chronisch-rezidivierenden Gingivitis	70
5.9 Neu aufgetretener Diabetes mellitus	71
5.10 Neu aufgetretene arterielle Hypertonie	71
5.11 Neu aufgetretene Hyperlipidämie	72
5.12 Neu aufgetretene Hyperurikämie	72
5.13 Neuauftreten der koronaren Herzkrankheit (KHK)	73
5.14 Neuauftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)	73
5.15 Erstmanifestation einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)	73
6. Diskussion	74 - 104
6.1 Der Stellenwert der Sonographie in der Betreuung (herz-) transplanteder Patienten	74 - 76
6.2 Zielsetzung für spätere Studien: Vergleich der Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus hinsichtlich ihrer sonographisch detektierbaren unerwünschten Effekte	76
6.3 Immunsuppressiva im Fokus pharmakologischer Studien	77 - 78
6.4 Nähere Betrachtung einzelner Studienergebnisse	78 - 104
6.4.1 Gallenblase	80 - 83
6.4.1.1 Cholezystolithiasis	80 - 82

6.4.1.2 Polypen der Gallenblase	82 - 83
6.4.2 Leber	84 - 88
6.4.2.1 Echogenitätserhöhung im Sinne einer Fettleber	84
6.4.2.2 Veränderungen der Lebervenen	84 - 85
6.4.2.3 Leberzirrhose und Aszites	85 - 88
6.4.3 Niere	88 - 93
6.4.3.1 Morphologische Veränderungen	88 - 89
6.4.3.2 Folgen der Organschädigung	89 - 93
6.4.4 Pankreas	94 - 96
6.4.4.1 Pankreaslipomatose	94
6.4.4.2 Pankreatitis	95 - 96
6.4.5 Diabetes mellitus unter Immunsuppression	96 - 100
6.4.6 Neoplasien unter Immunsuppression	101 - 104
7. Zusammenfassung	105 - 109
8. Literaturverzeichnis	110 - 126
9. Lebenslauf	127 - 128
10. Danksagung	129



## 1. Einleitung und Zielsetzung

Seit Carrell und Guthries Pionierarbeit zu Beginn des 20. Jahrhunderts hat sich die Bedeutung der Herztransplantation von einer Prozedur mit rein experimentellem Charakter zu einer heutzutage anerkannten und oft unumgänglichen Therapie der terminalen Herzinsuffizienz (NYHA IV) gewandelt. Allein im Zeitraum von 1979 bis 1988 ist die Zahl der Kliniken, in denen Herztransplantationen durchgeführt werden, von 14 auf 173 gestiegen, wobei die Anzahl an Operationen von 92 auf etwa 2500 angewachsen ist. Laut des 2004 von Hosenpud und Mitarbeitern veröffentlichten „21th Official Report“ der International Society for Heart and Lung Transplantation haben im Jahre 1994 schließlich über 4400 Patienten ein Spenderherz erhalten. Die Hauptindikation für diesen Eingriff stellte im Jahre 2002 mit je 44 % die schwere koronare Herzkrankheit und die Kardiomyopathie mit ihren unterschiedlichen Formen dar. Die verbleibenden 12 % werden auf Klappenerkrankungen zurückgeführt. Als im Jahre 1967 die sensationelle Nachricht von der ersten erfolgreichen orthotopen Herztransplantation, welche von dem südafrikanischen Chirurgen Christiaan Barnard im Groote-Schur-Hospital in Kapstadt durchgeführt wurde, um die Welt ging, erntete der seit diesem Eingriff weltberühmte Operateur nicht ausschließlich Beifall und Anerkennung. In der Tat verstarb sein damaliger Patient Louis Washansky, ein 55-jähriger Mann, dem die behandelten Ärzte eine nur noch geringe Lebenszeit beimaßen, 17 Tage nach der erfolgreichen Operation an den Folgen einer akuten Transplantatabstoßung. Trotz der Einführung von Azathioprin in Kombination mit Kortikosteroiden als regelhafte immunsuppressive Medikation erwies sich die Abstoßungsreaktion in den allermeisten der darauf folgenden Fälle als nicht beherrschbar und als die eigentliche medizinische Herausforderung. Den Durchbruch brachte erst der Wirkstoff Cyclosporin A. Mit Hilfe dieser Substanz gelang es unter anderem, die Überlebensraten signifikant zu verbessern, so dass die Zahl der Transplantationen sprunghaft anstieg. Bis 1988 wurden weltweit ca. 10000 Herztransplantationen durchgeführt, mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 72 %. Nach Angaben der International Society for Heart and Lung Transplantation nimmt die Transplantationsrate seither Jahr für Jahr kontinuierlich ab. So wurden 2002 nur noch 3107 Eingriffe weltweit gemeldet. Neben einem Rückgang der Spendebereitschaft (Taylor et al. 2003, 2004) kommen für diese Entwicklung auch

die klinischen Erfahrungen mit unerwünschten Nebenwirkungen der Immunsuppression in Betracht. Relevant hierfür erscheinen die Induktion von Neoplasien, das Auftreten von Infektionen sowie die Nephrotoxizität, welche durch die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus hervorgerufen werden kann. Aufgrund der Schwere dieser unerwünschten Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und ihrer Bedeutung hinsichtlich der Prognose für die herztransplantierten Patienten sollten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Hierzu gehören bei den herztransplantierten Patienten am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München seit Mitte der 80er Jahre auch regelmäßige abdominelle Sonographien zur Erfassung morphologischer Veränderungen der Bauchorgane.

Ziel dieser Arbeit ist es, bei einem dort regelmäßig betreuten Patientenkollektiv Infektionen, Neoplasien und diffuse sowie fokale Organveränderungen zu dokumentieren und auszuwerten. Dadurch soll ein Eindruck von der klinischen Relevanz der routinemäßigen Abdominalsonographie als Screening-Methode in der Nachsorge bei herztransplantierten Patienten zur frühzeitigen Erfassung pathologischer Befunde infolge der immunsuppressiven Medikation geschaffen werden.

## 2. Die Abstoßungsreaktion

Von elementarer Bedeutung für die Prognose bei herztransplantierten Patienten ist eine individuell abgestimmte immunsuppressive Medikation. Vorrangiges Ziel dieser Immunsuppression ist es, den Patienten vor den fatalen Folgen einer akuten oder chronischen Abstoßung des Transplantats durch den eigenen Körper zu schützen. An dieser Stelle soll nun näher auf die immunologischen Mechanismen der Transplantatabstoßung eingegangen werden.

Beim Menschen findet sich auf dem Chromosom 6 eine Gruppe von Genen, welche die Ausbildung von Proteinen kodiert, die auf der Zelloberfläche vieler Zellen dafür sorgen, dass die Zelle als zum Individuum gehörig erkannt wird (Gaston et al. 1995).

Diese Gruppe von Genen nennen wir major histocompatibility complex (MHC). Die von ihnen kodierten Proteine auf den Zelloberflächen sind die menschlichen Leukozyten-Antigene - human leukocyte antigen = HLA (Halloran et al. 1993). Die MHC-Moleküle weisen einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus auf. Tatsächlich spielen diese MHC-Moleküle und die von ihnen gebundenen Antigene die entscheidende Rolle bei der Auslösung einer Abstoßungsreaktion nach Allografttransplantation (Klein et al. 1993). Eine weitere Gruppe von Genen findet sich in jeder menschlichen Zelle, welche die Ausbildung einer anderen Gruppe von Proteinen an der Zelloberfläche steuert. Diese sind die Antigene des AB0-Blutgruppensystems. Kommt nun der Empfänger mit Zellen des Spenders in Kontakt, so werden die Zellen des Spenders anhand der menschlichen Leukozyten-Antigene und AB0-Blutgruppenmerkmale als fremd erkannt, da zwei Menschen niemals in allen Merkmalen übereinstimmen. Daraufhin setzt der Empfänger eine Reihe von Abwehrschritten in Gang, die wir als Immunantwort bezeichnen. Diese führen letztendlich zur Zerstörung der als fremd erkannten Zellen des Spenders und wird Abstoßung genannt. Die Immunantwort besteht aus folgenden Einzelschritten: Die Antigene auf den Zelloberflächen des Spenders werden von verschiedenen Zellen des Empfängers (z.B. Makrophagen, dendritische Zellen, etc.) aufgenommen, welche anschließend den Lymphozyten des Empfängers das fremde Antigen präsentieren (Antigen-präsentierende Zellen = antigen presenting cells = APC). Durch den Kontakt mit diesen Antigenen kommt es zur Freisetzung von Aktivierungssubstanzen (Mediatoren, Zytokine) in den T-Lymphozyten des Empfängers. Durch die Zytokine Interleukin 1 und 2 (IL-1, IL-2) werden die Lymphozyten zu abwehrfähigen Zellen weiterentwickelt.

T-Lymphozyten entwickeln sich zu T-Helfer-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und Suppressor-T-Zellen, B-Lymphozyten zu Plasmazellen, welche antigen-spezifische Eiweißkörper (Antikörper) produzieren. Die akute Abstoßung wird hauptsächlich durch T-Lymphozyten vermittelt, welche beim Empfänger nach Rückbildung der Thymusdrüse im Kindesalter in der Milz und in den Lymphknoten lokalisiert sind. Drei mittels monoklonaler Antikörper differenzierbare Untergruppen von T-Lymphozyten sind nach der derzeit angewandten Namensgebung mit cluster of differentiation (=CD) von wesentlicher Bedeutung für die T-Zell-vermittelte Immunabwehr (CD3-positive T-Lymphozyten = alle T-Lymphozyten; CD4-positive T-Lymphozyten = T-Helferzellen; CD8-positive T-Lymphozyten = Suppressor-T-Zellen bzw. zytotoxische

T-Zellen). Die abwehrfähigen T-Zellen und Antikörper zerstören die eingedrungenen Zellen des Spenders. Diesen Prozess, der letztendlich zur Zerstörung des Transplantats führt, kann man in drei Untergruppen von Abstoßungsmechanismen kategorisieren:

- Zu einer sogenannten **hyperakuten** Abstoßungsreaktion kommt es, wenn binnen Minuten bis Stunden nach Anbindung des Transplantats an den Kreislauf ein plötzlicher Verlust der Transplantatfunktion auftritt. Verursacher sind in diesem Fall bereits vorhandene Antikörper, die gegen Antigene gerichtet sind, welche sich auf der Oberfläche von Gefäßendothelzellen des Spenderorgans befinden. Faktoren des Komplementsystems binden an diese Antikörper, was sehr rasch zu multiplen intravaskulären Thrombosierungen bis hin zum gänzlichen Erliegen der Organdurchblutung und somit zur Abstoßung des Organs führt. Um eine hyperakute Abstoßung zu vermeiden, werden Spenderorgan und Empfänger vor der Transplantation auf HLA- und AB0-Blutgruppen-Kompatibilität überprüft (Abbas et al. 1994).
- Bei der sogenannten **akuten** Abstoßungsreaktion handelt es sich vornehmlich um einen T-Zell-vermittelten Prozess, der sich erfahrungsgemäß bereits in der ersten Woche nach Transplantation, aber auch erst nach mehreren Jahren ereignen kann. Laut einer Studie (Kubo et al. 1995) zeigen 61 % der Patienten einen Monat nach Herztransplantation keine Anzeichen einer Abstoßung, nach sechs Monaten sind noch 38 %, nach zwölf Monaten noch 34 % der Patienten von einer Abstoßungsreaktion verschont. Typisch für die akute Abstoßung ist die Nekrose parenchymatöser Zellen des Spenderorgans. Eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen von Blutgefäßen des Transplantats infolge einer minimalen Verletzung trägt entscheidend zur Auslösung der akuten Abstoßungsreaktion bei (Nair et al. 1995). Durch die Bindung von Empfänger-T-Zellen an diese endothelialen Adhäsionsmoleküle erhöht sich zum einen die Verweildauer der T-Zellen in den Blutgefäßen des Transplantats (Billingham et al. 1996). Zum anderen wird dadurch die Migration von weiteren T-Zellen sowie Makrophagen und dendritischen Zellen, welche als antigen-präsentierende Zellen fungieren, in das Transplantatgewebe unterstützt (van Furth et al. 1998). Der Kontakt zwischen Transplantat und Empfänger-Immunsystem, der über die antigen-

präsentierenden Zellen (APC) mit Hilfe der MHC-Moleküle erfolgt, führt über die Schlüsselrolle der T-Lymphozyten mittels Ausschüttung von Botenstoffen des Immunsystems, den Zytokinen, zur Differenzierung und Vermehrung von B- und T-Lymphozyten des Empfängers. Die B-Lymphozyten produzieren antigen-spezifische Antikörper, welche das Transplantat zerstören. Die T-Lymphozyten entwickeln sich zu T-Helfer-1-Zellen und zytotoxischen T-Zellen, welche ebenfalls eine Abstoßung des Transplantats hervorrufen. Sie können sich aber auch zu T-Helfer-2-Zellen und Suppressor-T-Zellen differenzieren, die nach gegenwärtigem Wissensstand eher eine Akzeptanz des Transplantats bewirken. Dem spezifischen Wirkungsmuster der Zytokine wird bei der T-Zell-Aktivierung große Bedeutung beigemessen (De Mattos et al. 1996). Im Gegensatz zu Hormonen wirken Zytokine lokal als intrazelluläre Mediatoren und werden normalerweise aufgrund ihrer geringen Plasmahalbwertszeit nur in sehr geringen Mengen systemisch nachgewiesen (Halloran et al. 1993). Nach Antigenpräsentation gegenüber dem Immunsystem kommt es durch Zytokine wie Interleukin 1 zur T-Zell-Differenzierung. Die CD4-T-Zelle produziert dann verschiedene Zytokine. Unter spezifischen Zytokin-Mustern geschehen die weitere Differenzierung und Proliferation. Durch Interleukin 2 und Interferon gamma kommt es zur Entwicklung der CD4-T-Zelle vom T-Helfer-1-Typ und der CD8-T-Zelle vom zytotoxischen T-Zell-Typ, durch Interleukin 10 zur CD4-T-Zelle vom T-Helfer-2-Typ und zur CD8-T-Zelle vom T-Suppressor-Zell-Typ. Durch die Interleukine 4, 5 und 6 wird die Differenzierung der B-Zelle zur antikörper-produzierenden Plasmazelle eingeleitet. Für die Makrophagen-Aktivierung sowie die unspezifische Komponente der Abstoßungsreaktion sind vor allem Interferon gamma und Tumor-Nekrose-Faktor alpha verantwortlich. Jeder der bei der T-Zell-Differenzierung entstehenden Zelltypen produziert weitere Zytokine gemäß spezifischen Mustern, die Bestandteil positiver und negativer Rückkopplungskreise sind (Mueller et al. 2004).

- Die **chronische** Abstoßung ist durch einen Monate bis Jahre nach der Transplantation langsam fortschreitenden, irreversiblen Funktionsverlust des Spenderorgans, charakterisiert. Progressive Fibrosierung des Parenchyms und zunehmende Intima-Verdickung der Gefäße im Sinne einer chronischen Transplantat-Vaskulopathie führen im ganzen Organ zu fortschreitender

vaskulärer Lumeneinengung sowie daraus resultierenden Durchblutungsstörungen mit konsekutivem Transplantatversagen (Abbas et al. 1994). Diese Transplantat-Vaskulopathie kann bei 44 % der Herztransplantierten drei Jahre nach erfolgter Transplantation angiographisch nachgewiesen werden (Uretsky et al. 1987). Bei dieser chronischen Form der Transplantat-abstoßung spielen neben T-Zellen, Zytokinen und Makrophagen vor allem Adhäsionsmoleküle eine bedeutende Rolle (Azuma et al. 1994). An der Beeinträchtigung der Transplantatfunktion sind letztendlich immunologische, wie auch nicht-immunologische Faktoren beteiligt. So werden mit der chronischen Transplantat-Vaskulopathie die Auswirkungen rezidivierender akuter Abstoßungsreaktionen, deren inadäquate Therapie, unzureichende Langzeit-Immunsuppression, Dys- und Hyperlipidämie sowie Infektionen assoziiert (Ventura et al. 1995).

### 3. Pharmakologie der Immunsuppressiva

#### 3.1 Therapieprinzipien und allgemeine Nebenwirkungen

Die Notwendigkeit, die normale Immunantwort zu unterdrücken, beginnt sofort nach der Transplantation und letztlich muss ihr ein Leben lang nachgekommen werden. Die Immunreaktivität und die Abstoßungsinzidenz sind am größten unmittelbar nach Transplantation und nehmen mit der Zeit ab, sie erlöschen aber nie völlig. Daher beinhalten die meisten Immunsuppressionsprotokolle die höchsten Dosierungen in der frühen postoperativen Phase. Ihre Höhe wird im weiteren Verlauf schrittweise reduziert und auf die Erhaltungsdosierungen eingestellt. Ein zweites Therapieprinzip ist die Verwendung mehrerer Substanzen (mit unterschiedlichem Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil). Dies erlaubt niedrigere Dosierungen der Einzelsubstanzen mit entsprechender Reduktion der Nebenwirkungen. Der Balanceakt zwischen Über- und Unterdosierung - und damit zwischen sicherer Organerhaltung und Risiko einer Organabstoßung - erfordert letztlich die individuelle Einstellung eines jeden Patienten

und bedarf der langjährigen Erfahrung des behandelnden Arztes im Umgang mit den entsprechenden Substanzen.

Bei jeder Immunreaktion reagieren von allen vorhandenen Lymphozyten nur einige wenige spezifische Lymphozytenklone. Das ideale therapeutische Ziel wäre daher, diese Klone gezielt auszuschalten. Dies ist wegen der großen Vielfalt der Lymphozyten mit ca. 100.000.000 unterschiedlichen Rezeptoren nur ausgesprochen schwer möglich. Somit ergibt sich für die Immunsuppression nur die Möglichkeit, Lymphozyten unspezifisch zu treffen. Ein Teil der Immunsuppressiva gehört zu den Zytostatika. Sie wirken zytotoxisch und vermindern daher auch die Zahl der Lymphozyten. Glukokortikoide und die moderneren Immunsuppressiva sind für Lymphozyten nicht zytotoxisch, sondern hemmen lediglich deren Aktivierung und Proliferation. Aufgrund der unspezifischen Wirkungsweise ist mit ebenso unspezifischen unerwünschten Effekten zu rechnen. Die zytotoxischen Substanzen schädigen sowohl lymphatische Zellen als auch hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark. Glücklicherweise reagieren die lymphatischen Zellen etwas empfindlicher als die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark. Dennoch ist die therapeutische Breite sehr schmal. Grundsätzlich wird durch die Behandlung mit Immunsuppressiva die Infektanfälligkeit gegenüber Viren, Bakterien und Pilzen erhöht. Außerdem steigt durch die anhaltende Unterdrückung des Immunsystems die Häufigkeit von Malignomen und lymphoproliferativen Erkrankungen (John et al. 2001, Gambino et al. 2003, Mueller et al. 2004).

### 3.2 Immunsuppressiva

Die pharmakologische Ära der Immunsuppression begann bereits im Jahre 1914, es konnte jedoch erst mit der Einführung des Cyclosporin A eine zuverlässige Immunsuppression erreicht werden und die Organtransplantation wurde zu einer sicheren Therapie der Wahl (Kelly et al. 1967, Starzl et al. 1999). Cyclosporin A gehört wie auch Tacrolimus zur Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren (CNI), die bekanntermaßen verschiedene nicht-immunologische Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Hypertonie, Hyperuricämie und Hyperlipidämie aufweisen. Beide Medikamente bilden gewissermaßen das Fundament der immunsuppressiven Therapie in der Transplantationsmedizin, d.h. jeder Herztransplantierte erhält

entweder Cyclosporin A oder Tacrolimus als Basisedikation (Helderman et al. 2003, Keogh et al. 2004, Mueller et al. 2004). Der Einsatz von Cyclosporin als Basistherapie nach Herztransplantation ist von 1992 bis 2000 von 99 % auf weniger als 75 % zurückgegangen. Tacrolimus, das 1992 nur von 1 % der Herztransplantierten eingenommen wurde, haben im Jahre 2000 nahezu 25 % als Basisimmunsuppressivum bekommen (Helderman et al. 2003). Davon abgesehen werden noch andere Immunsuppressiva in Kombination eingesetzt. Hierzu zählen das Prednison, ein Kortikosteroid, weiterhin Azathioprin, welches in Monotherapie vor Einführung des Cyclosporin A mit eher unbefriedigendem Erfolg in der Transplantationsmedizin eingesetzt wurde, und das neuere Immunsuppressivum Mycophenolat mofetil (MMF), ein Derivat der Mycophenolsäure, das ähnlich dem Azathioprin über die Hemmung der de-novo Purin-Synthese wirkt. Der Prozentsatz von Patienten, die statt Azathioprin Mycophenolat mofetil erhalten, ist wegen der verbesserten Wirksamkeit und den reduzierbaren Nebenwirkungen im Zeitraum von 1995 bis 2000 von 17 % auf 79 % sprunghaft gestiegen (Helderman et al. 2003).

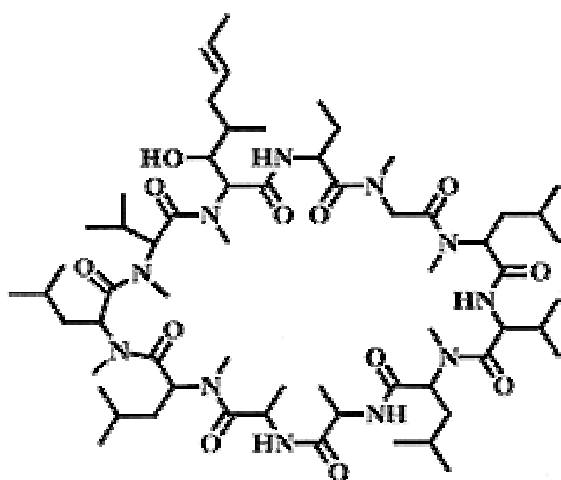
### 3.2.1 Cyclosporin A (CyA)

Cyclosporin wurde erstmals 1969 aus dem Pilz „*Tolypocladium inflatum* Gams“ der Gattung Fungi imperfecti isoliert (Kahan et al. 1989). Entdeckt wurde Cyclosporin A (CyA) erst 1972 in den Laboratorien von Sandoz in der Schweiz, als nach einem biologischen Mittel gegen Pilze gesucht wurde. In einer Vielzahl von Testreihen konnte J. F. Borel die immunsuppressive Wirkung von Cyclosporin A aufzeigen (White et al. 1982, Borel et al. 1976). Verschiedene tierexperimentelle Studien demonstrierten, dass Cyclosporin in der Lage ist, die Abstoßung von Allograft-Transplantaten zu verhindern (Morris et al. 1981). Als Cyclosporin A gegen Ende des Jahres 1979 für klinische Versuche am Menschen in den USA zugelassen wurde, kam es zunächst als Monotherapie nach Transplantation zur Anwendung. Es zeigte sich aber auch sehr schnell, dass CyA als Monotherapie keinen ausreichenden Schutz gegen Abstoßungsreaktionen bietet, als Monotherapie stark nephrotoxische Effekte aufweist und deshalb mit Steroiden oder mit Steroiden plus Azathioprin kombiniert werden sollte (Starzl et al. 1981, White et al. 1982). Ab 1983 war Cyclosporin A unter dem Namen „Sandimmun®“ zunächst offiziell auf dem



amerikanischen Markt erhältlich und konnte die Ergebnisse der klinischen Organtransplantation deutlich verbessern. Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation lag zwischen 1960 und 1970 nur bei 35 % und konnte mit der Einführung von CyA auf rund 80 % gesteigert werden (Kalayoglu et al. 1993). Sowohl Nieren-, Leber-, als auch Herztransplantationen wurden mit zunehmender Häufigkeit durchgeführt und schließlich als therapeutische Möglichkeit für Nieren-, Leber-, bzw. Herzerkrankungen im Endstadium anerkannt (Beveridge et al. 1992).

Abb. 1: Strukturformel von Cyclosporin A (CyA)



### 3.2.1.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen

Cyclosporin A (CyA) ist ein aus elf Aminosäuren bestehendes zyklisches Peptid (s. Abb. 1) mit einem Molekulargewicht von 1202. CyA ist sehr hydrophob und lipophil, d.h. in wasserhaltigen Lösungen schlecht und in Lipiden und organischen Lösungsmitteln gut löslich. Dies führte zunächst zu Problemen in seiner Verabreichung. Cyclosporin A hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten durch Inhibition der Transkription bestimmter Zytokingene (Krönke et al. 1984, Borel et al. 1987, Sigal et al. 1992). Cyclosporin A bindet spezifisch an intrazelluläre Akzeptormoleküle, die Cyclophiline und Calmodulin (Schreiber et al. 1991). Über die Hemmung des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes (Liu et al. 1991, Friedman et al. 1991) greift Cyclosporin A in die Transkriptionskontrolle des IL-2-Gens und weiterer Zytokingene ein (Flanagan et al. 1991, Schreiber et al. 1992, Jain et al. 1993).

Wegen der fehlenden Wirkung auf das Knochenmark wird das körpereigene Immunsystem weniger stark beeinträchtigt als bei den zytotoxisch wirkenden Medikamenten. Cyclosporin A ist nach oraler Aufnahme zu 20 – 50 % bioverfügbar. Es wird hepatisch metabolisiert (Hydroxylierung, Demethylierung, Cytochrom P450-abhängige Oxidation) und biliär sezerniert. Zu einer eingeschränkten Metabolisierung und somit zu einer erhöhten Cyclosporin-Toxizität kann es bei gleichzeitiger Einnahme von Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Amphotericin B, oralen Kontrazeptiva sowie einiger Calciumantagonisten kommen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin, Carbamazepin und Barbituraten ist die Metabolisierung von CyA erhöht, was die Gefahr einer Abstoßungsreaktion vergrößert. Die Halbwertszeit von Cyclosporin A variiert je nach Präparat zwischen zwei und 24 Stunden. Cyclosporin wird entweder allein oder in Kombination mit Glukokortikoiden, Azathioprin oder Mycophenolat mofetil zur Immunsuppression nach Organtransplantation eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil von CyA ist sehr umfangreich. Am meisten betroffen sind die Nieren. Es kommt zu einem Anstieg der Kreatinin- und Harnstoff-Konzentrationen im Plasma. Außerdem kann es zu Blutdruckerhöhungen, neurotoxischen und hepatotoxischen Effekten, Hyperkaliämie, Hirsutismus, Gingivahyperplasie, Tremor und gastrointestinalen Störungen kommen. Viele dieser Nebenwirkungen sind dosisabhängig, d.h., dass sie bei Dosisreduktion rückläufig sind. Infektanfälligkeit und das Risiko, Neoplasien zu entwickeln sind weitere gravierende Nebenwirkungen (White et al. 1982, Forth et al. 1993, Wonigeit et al. 1996, Karow et al. 2004). Weil Cyclosporin A eine relativ geringe therapeutische Breite aufweist, sind regelmäßige Spiegelbestimmungen im Vollblut mit Dosisanpassung obligat.

### 3.2.1.2 Dosierung

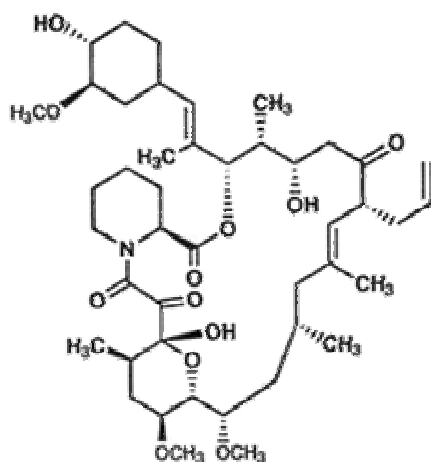
Die mittlere Tagesdosis beträgt 4-8 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit und Metabolisierung muss die Therapie mit Cyclosporin unter fortlaufender Kontrolle der Blut- (oder Plasma-) Konzentration erfolgen. Die konkrete Cyclosporin-Dosierung orientiert sich am Tal(trough)-Vollblutspiegel. Angestrebt werden im Langzeitverlauf Konzentrationen in einem sogenannten

„therapeutischen Fenster“ zwischen 100 und 400 ng/ml Vollblut (dies entspricht 50-200 ng/ml Plasma). Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz muss die Dosierung um 50 % oder mehr reduziert werden. (Karow et al. 2004).

### 3.2.2 Tacrolimus (FK 506)

Tacrolimus (FK 506) wurde aus dem Aktinomyceten „*Streptomyces tsukubaensis*“ isoliert. Die Verbindung wurde 1984 in Japan auf der Suche nach neuen Immunsuppressiva entdeckt. 1987 konnten Ochiai und Mitarbeiter im Tierversuch demonstrieren, dass Tacrolimus ein effektives immunsuppressives Potential besitzt und schon 1989 berichteten Starzl und Mitarbeiter über den ersten Einsatz von Tacrolimus beim Menschen nach Lebertransplantation (Kelly et al. 1995). Ebenfalls im Jahre 1989 wurde Tacrolimus an der University of Pittsburgh auch zum ersten Mal zur Rescue-Therapie nach Herztransplantation und dabei auch als Basisimmunsuppressivum einer Kombinationstherapie eingesetzt (Pham et al. 1996). In vielen darauffolgenden Studien konnte belegt werden, dass Tacrolimus auf molarer Basis ein nahezu hundertfach effektiveres Immunsuppressivum als Cyclosporin ist (Pham et al. 1996) und es wurden viele Vergleichsstudien zu Cyclosporin durchgeführt. 1995 wurde Tacrolimus (Prograf®) in Deutschland zugelassen, nachdem die ersten Zulassungen bereits 1993 in Japan und 1994 in den USA und Großbritannien erfolgt waren (Fujisawa 1997).

Abb. 2: Strukturformel von Tacrolimus (FK 506)



### 3.2.2.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen

Tacrolimus ist ein lipophiles carboxy-zyklisches Makrolid. Der Wirkmechanismus ist ähnlich dem des Cyclosporin, obwohl sich die beiden Medikamente im strukturellen Aufbau deutlich unterscheiden (s. Abb. 2). Tacrolimus bindet spezifisch an Immunophiline, die „FK 506-Bindungsproteine“ (FKBP) genannt werden und sich im Cytoplasma befinden. Cyclosporin und Tacrolimus können als Prodrugs betrachtet werden, da sie ihre immunsuppressive Aktivität nur entwickeln, wenn sie an ihre jeweiligen Immunophiline binden. Man nimmt an, dass die Isoform FKBP 12 für die immunsuppressive Aktivität von Tacrolimus verantwortlich ist. Der FK-FKBP 12-Komplex bindet an die kalzium- und calmodulin-abhängige Phosphatase Calcineurin und hemmt diese. Dieser Vorgang unterbricht die Signalübertragung in T-Zellen (s. Abb. 3). Tacrolimus hemmt die Produktion von Interleukin 2 (IL 2) und anderer Cytokine (Flanagan et al. 1991, Schreiber and Crabtree 1992, Jain et al. 1993). Über diesen Wirkmechanismus kann Tacrolimus Abstoßungsreaktionen nach Transplantation hochwirksam unterdrücken. Tacrolimus beeinflusst nicht die Antigen-Präsentation oder die Funktion von natürlichen Killer-Zellen (NK), dagegen stärkt es die antigen-induzierte Apoptose in Thymozyten und peripheren T-Zellen in Mäusen. Nach oraler Aufnahme wird Tacrolimus unterschiedlich schnell resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit ist normalerweise gering (im Mittel 25 %). Bei den meisten Patienten werden die maximalen Plasma- oder Blutkonzentrationen nach 0,5 bis 1 Stunde erreicht. Tacrolimus ist zu 72-99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an das saure alpha-1-Glykoprotein (ein Akute-Phase-Protein) und Albumin, jedoch im Gegensatz zu Cyclosporin nicht signifikant an die Lipoprotein-Fraktion im Plasma. Tacrolimus wird in der Leber und zu einem kleinen Teil im Darm in 9 bis 15 Metaboliten umgebaut. Ähnlich wie Cyclosporin unterliegt Tacrolimus einer intensiven Cytochrom P450-abhängigen Metabolisierung (hauptsächlich Hydroxylierung und Demethylierung), was gleichermaßen komplexe Arzneimittelinteraktionen bedingt und aufgrund der geringen therapeutischen Breite regelmäßige Spiegelbestimmungen und eine strenge Dosisanpassung erfordert. Ungenügende Überwachung führt hier ebenso wie beim Cyclosporin zur Gefahr der Abstoßung bzw. der erhöhten Toxizität. Die Ausscheidung der Metaboliten von Tacrolimus erfolgt überwiegend über die Galle, die renale Clearance liegt unter 1 % der gesamten Clearance.

Ähnlich wie das Cyclosporin, weist auch Tacrolimus eine Vielzahl verschiedener Nebenwirkungen auf. Häufig betroffen sind ebenso die Nieren, daneben treten häufig Infektanfälligkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Tremor, Überempfindlichkeit für Berührungsreize, Diabetogenität, selten maligne Entartungen, Anämie und Alopecie sowie nach intravenöser Gabe auch Übelkeit, Müdigkeit und Hitzewallungen auf (Kelly et al. 1995, Spencer et al. 1997, Karow et al. 2004).

### 3.2.2.2 Dosierung

Die mittlere tägliche Initialdosis beträgt 0,1-0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Dosierung der Erhaltungstherapie wird anhand des klinischen Zustandes des Patienten individuell angepasst (Karow et al. 2004).

### 3.2.3 Wirkungsprinzip der Calcineurin-Inhibitoren CyA und FK 506

Der T-Lymphozyt spielt eine fundamentale Rolle im Prozess der Transplantat-abstoßung und der Entstehung der Autoimmunerkrankung. Bei Kontakt mit einem Antigen durch die Antigen-Presenting-Cell kommt es zu einem Differenzierungsprozess des T-Lymphozyten mit Lymphokinsekretion und der eigenen Proliferation (Flanagan et al. 1991, Schreiber and Crabtree 1992, Jain et al. 1993). Die Lymphokinsekretion führt

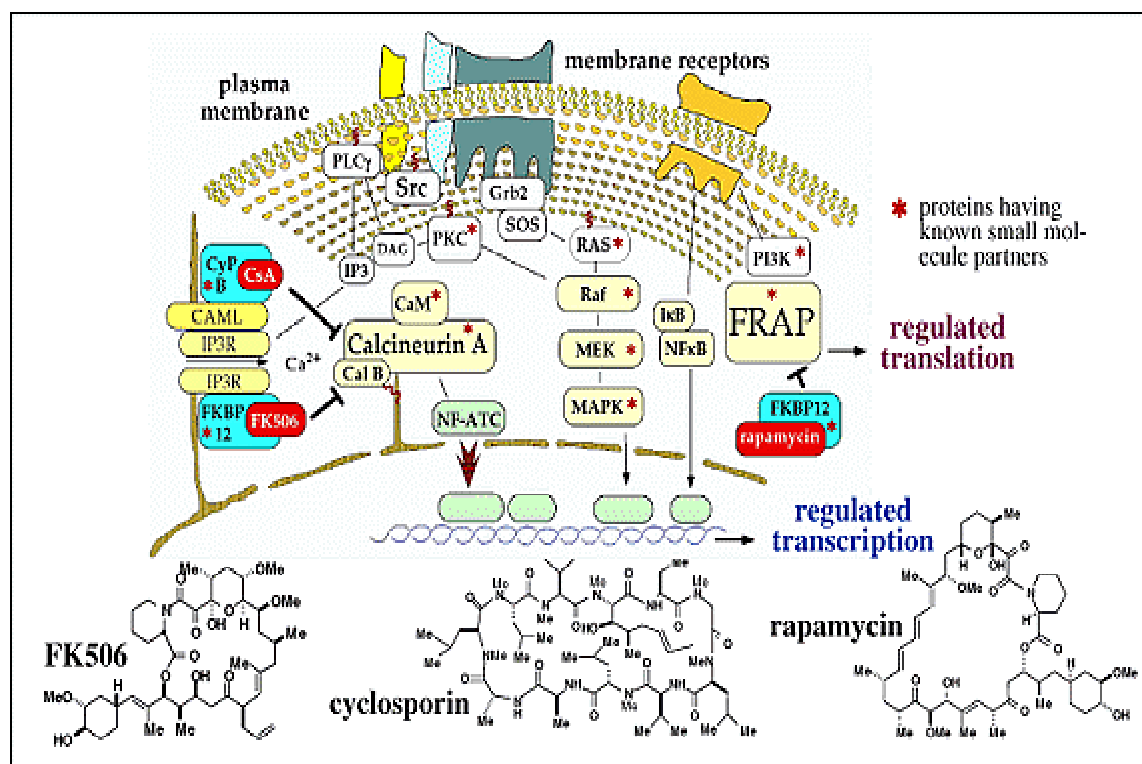
- zu einer Umwandlung von B-Zellen in Antikörper sezernierende Plasmazellen
- zu einer Chemotaxis der Makrophagen und natürlichen Killerzellen
- zu einer Umwandlung von T-Lymphozyten in zytotoxische Lymphozyten

All dies trägt zur Zerstörung des Zielgewebes bei. Deshalb ist eine Verhinderung der T-Zell-Aktivierung ein bedeutendes pharmakologisches Ziel. Die Aktivierung von T-Lymphozyten ist ein komplexer Prozess, der nicht nur die Erkennung des Antigens durch den T-Zell-Rezeptor, sondern auch begleitende Signale von Antigen-präsentierenden Zellen erfordert. Dies führt zu einer Aktivierung der Stoffwechselwege der second-messenger wie Tyrosinkinase und Proteinkinase C und zu einem Anstieg der intrazellulären Kalzium-Konzentration. Es kommt zu einer Aktivierung von Genen, die im Gegenzug zu einer gesteigerten T-Zell-Proliferation

und erhöhter immunologischer Funktion führen (Crabtree et al. 1989, Flanagan et al. 1991, Schreiber and Crabtree 1992, Jain et al. 1993, Mueller 2004).

Die Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus hemmen den calcium-abhängigen Signal-Übertragungs-Stoffwechselweg, der vom T-Zell-Rezeptor ausgeht, wobei er die Aktivierung der T-Helferzellen inhibiert. Chemiker und Biologen konnten einige intrazelluläre Signalmoleküle aufdecken, die eine Brücke von der Entdeckung des second-messenger Kalzium und der Aktivierung von Interleukin 2 (IL-2) durch Transkription schlagen, unter denen sich Calmodulin, Calcineurin und der Nuclear-Factor-of-activated-T-Cells (NF-ATc) befinden. Die Kalzium-Ionen binden an Calmodulin, was zu einer Bindung von Calmodulin an Calcineurin führt. Das aktivierte Calcineurin kann die zytoplasmatische Untereinheit von NF-ATc dephosphorylieren, was zu einer Translokation vom Zytoplasma in den Kern führt, um einen kompetenten Transkriptionsaktivator zu bilden (Flanagan et al. 1991, Schreiber and Crabtree 1992, Jain et al. 1993). Die beiden Medikamente fangen nicht direkt intrazelluläre Signalmoleküle ab, sondern formen feste Komplexe mit Immunophilinen und hemmen dadurch deren Peptidyl-Prolyl-cis-trans-isomerase-Aktivität. Die zwei strukturell unterschiedlichen Immunophilin-Medikamenten-Komplexe binden und hemmen die Phosphatase-Aktivität von Calcineurin. Handschumacher et al. isolierten zuerst den Bindungspartner von Cyclosporin A, das Cyclophilin, fünf Jahre bevor es als Enzym Peptidyl-cis-trans-isomerase charakterisiert wurde (Handschumacher et al. 1984, Fisher et al. 1989, Takahashi et al. 1989). Das Bindungsprotein für das strukturell nicht verwandte Medikament Tacrolimus, das FKBP, hatte auch dieselbe enzymatische Aktivität (Harding et al. 1989, Siekierka et al. 1990). Eine wichtige Entdeckung ist es, dass ausschließlich die beiden Medikamenten-Protein-Komplexe FK506-FKBP und CyA-Cyclophilin an die Protein-Phosphatase Calcineurin binden, wohingegen jedoch keines der Medikamente alleine sich auf Calcineurin ausrichtet (Liu et al. 1991). Trotz struktureller Differenzen haben beide Medikamente dieselben zellulären Effekte. Sowohl Cyclosporin, als auch Tacrolimus hemmen kalziumabhängige Prozesse, darunter die Immunglobulin-E-stimulierte Exozytose und natürlich die transkriptionelle Aktivierung der Lymphokin-Gene wie die des Interleukin 2 (IL-2) in den T-Helferzellen gemäß der T-Zell-Rezeptor-vermittelten Signal-Transduktion (McKeon et al. 1991, Schreiber et al. 1992, Sigal et al. 1992, Mueller et al. 2004, Keogh et al. 2004).

Abb. 3: Wirkungsmechanismus von Cyclosporin A und Tacrolimus



Die Abbildung 3 zeigt die schematische Darstellung des Wirkungsmechanismus von Cyclosporin A auf molekularer Ebene: Der Komplex aus CyA und Cyclophilin hemmt Calcineurin, das durch erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen aktiviert wird. Die zytosolische Komponente des Transkriptionsfaktors NF-ATc kann nicht in den Zellkern transloziert werden und nicht an seine nukleäre Komponente NF-ATn binden, so dass die Expression des IL-2-Gens in den CD4-positiven T-Zellen unterbleibt. Tacrolimus (FK 506) bildet im Zytosol einen Komplex mit FK 506 bindendem Protein (FKBP-12), dieser Komplex bindet analog zum Wirkungsmechanismus von CyA an Calcineurin, wodurch die Kalzium-induzierte Signaltransduktion zum Zellkern blockiert wird.

### 3.2.4 Nephrotoxizität unter Cyclosporin A und Tacrolimus

Bedingt durch die Allgegenwärtigkeit der Cyclophiline in den verschiedensten Geweben haben die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus vielfältige unerwünschte Effekte. Von größter Bedeutung ist die Nephrotoxizität, deren Inzidenz mit Werten zwischen 40 und 70 % angegeben wird (Koabashigawa et al. 1998). Nephrotoxische Effekte sind sowohl für Cyclosporin, als auch für Tacrolimus beschrieben (Pirsch et al. 1997). Weiterhin ist zwischen einer akuten und einer chronischen Form von Nephrotoxizität zu differenzieren (Puschett et al. 1990, Ryffel et al. 1994, Burdmann et al. 2003). Akute Nephrotoxizität ist häufig mit hohen Blutspiegeln des Medikaments oder seiner Metaboliten assoziiert und wird vorwiegend in der frühen postoperativen Phase beobachtet, wenn die Blutspiegel von Cyclosporin oder Tacrolimus noch sehr hoch gehalten werden. Diese Art der Nierenfunktionsstörung manifestiert sich durch einen plötzlichen Anstieg von Kreatinin und arteriellem Blutdruck und steht mit einem verminderten renalen Blutfluss, einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate sowie einem erhöhten Nierengefäßwiderstand im Zusammenhang. Im Gegensatz zur chronischen Form weist die akute Nephrotoxizität kein histopathologisches Korrelat auf und zeigt eine rasche und gänzliche Restitutio, sofern die Dosis des entsprechenden Medikaments reduziert wird (Iwatsuki et al. 1983, Morales et al. 2001). In erster Linie liegt der akuten Nephrotoxizität ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatativen und vasokonstriktorisches Substanzen zugrunde, welches eine unphysiologisch starke Vasokonstriktion in den afferenten präglomerulären Arteriolen bedingt. Erhöhte Aktivitäten von Endothelin (Ramirez et al. 2000, Slowinski et al. 2002), Thromboxan A<sub>2</sub> (Darlametsos et al. 2001) und Angiotensin II (Pichler et al. 1995) gehen mit einer verminderten Freisetzung des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) einher (Busauschina et al. 2004). Gleichzeitig kommt es zur einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit erhöhten Katecholaminspiegeln, reduziertem renalen Blutfluss und erhöhtem renalen Gefäßwiderstand (Murray et al. 1985, Busauschina et al. 2004). Die übermäßige Vasokonstriktion in den afferenten, präglomerulären Arteriolen führt neben einer Proliferation und Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Stimulation und Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparats, was mit einer erhöhten Freisetzung von Renin und somit einer verstärkten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und konsekutiver Steigerung



des arteriellen Blutdrucks verbunden ist (Nitta et al. 1987, Pichler et al. 1995, Busauschina et al. 2004). Dementsprechend kann eine therapeutische Inhibition dieses Systems mit ACE-Hemmern oder AT-1 Rezeptor-Antagonisten nicht nur der Therapie eines arteriellen Hypertonus dienen, sondern auch einen Rückgang dieser funktionellen und strukturellen Veränderungen bewirken (Conger et al. 1994, Burdmann et al. 1995, Pichler et al. 1995, Shihab et al. 1997, Campistol et al. 1999). Im Gegensatz zur akuten Form tritt die chronische Nephrotoxizität in der späten postoperativen Phase bei wesentlich niedrigeren Calcineurin-Inhibitor-Blutspiegeln auf. Die zuvor genannten hämodynamischen Mechanismen haben nun zu irreversiblen Veränderungen geführt, deren Progredienz weitgehend unabhängig von der Dosierung ist. Auch eine Dosisreduktion des Calcineurin-Inhibitors kann diesen strukturellen Umbau nicht mehr rückgängig machen (Falkenhain et al. 1996). Die chronische Nephrotoxizität kann sehr progressiv verlaufen und letztendlich zur Dialyse oder Nierentransplantation führen (Mc Kenzie et al. 1985, Pouteil-Noble et al. 2005). Histopathologisches Korrelat dieser chronischen Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren ist eine Vaskulopathie bzw. eine Arteriolopathie, welche sich initial in einer Vakuolisierung von Zellen der glatten Gefäßmuskulatur der afferenten Arteriolen manifestiert (Mihatsch et al. 1995). Im Laufe der Zeit werden diese vakuolisierten Zellen nekrotisch und durch proteinhaltiges Material ersetzt. Dies führt zu segmentalen Verdickungen der Gefäßwand, was den Arteriolen bei äußerer Betrachtung den Aspekt einer Halskette vermittelt. Diese Veränderungen im Sinne einer arteriolären Hyalinosis insbesondere im Bereich der Adventitia sind typisch für Nephrotoxizität, im Gegensatz zur gewöhnlichen Arteriosklerose, wo die Hyalinose unmittelbar unter dem Endothel zu finden ist. Gerade bei langzeitiger Einnahme der nephrotoxischen Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus kann diese arterioläre Hyalinosis sehr ausgeprägt sein, wobei es zur Bildung von Stenosen und Fibrinthromben im Sinne einer thrombotischen Mikroangiopathie kommen kann, was wiederum Hypoxie und irreversible Schädigung von Glomeruli, Tubuli und Interstitium zur Folge hat. In fortgeschrittenen Stadien nephrotoxisch bedingter Niereninsuffizienz finden sich histopathologisch eine fokal-segmentale Glomerulosklerose, eine Atrophie der Tubuli sowie eine interstitielle Fibrose mit diffussem oder gestreiftem Muster als unspezifische morphologische Veränderungen (Mihatsch et al. 1998, Fellström et al. 2004). Es ist anzunehmen, dass die chronische Niereninsuffizienz als Folge der Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus auf

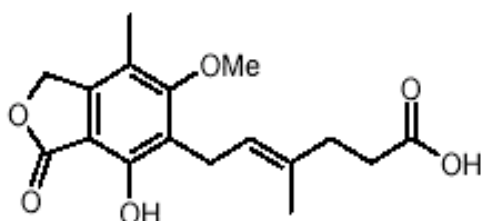
eine erhöhte Freisetzung mehrerer unterschiedlicher Mediatoren wie beispielsweise TGF-beta (transforming growth factor beta), VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) und TNF-alpha (tumour necrosis factor alpha) zurück zu führen ist (Khanna et al. 2002, Shihab et al. 2002). Insbesondere die interstitielle Fibrose scheint mit einer vermehrten Expression von TGF-beta und Osteopontin sowie einer Einwanderung von Makrophagen ins Tubulointerstitium verbunden zu sein (Pichler et al. 1995, Khanna et al. 2002). Hierbei scheint das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine bedeutende Rolle zu spielen. An Rattennieren stellte man nach Infusion von Angiotensin II ähnliche histopathologische Veränderungen fest, wie sie auch bei nephrotoxischer Einwirkung aufgrund von Calcineurin-Inhibitoren zu finden sind (Johnson et al. 1992). Die erhöhte Freisetzung von TGF-beta, VEGF und Osteopontin scheint zum Teil mit der vermehrten Ausschüttung von Angiotensin II zusammen zu hängen. In Tierversuchen zeigte sich nach Applikation des AT1-Rezeptor-Blockers Losartan abgesehen von einer signifikant verminderten Expression von TGF-beta und Osteopontin eine deutlich geringgradigere arterioläre Hyalinose und interstitielle Fibrose. Diese Tatsache, dass AT1-Rezeptor-Blocker wie Losartan eine durch Calcineurin-Inhibitoren induzierte Arteriopathie und Nephropathie zumindest verringern, eventuell sogar vermeiden können, lässt darauf schließen, dass eine erhöhte Freisetzung von Angiotensin II bei deren Pathogenese eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Pichler et al. 1995, Khanna et al. 2002, Shihab et al. 2002). Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Mechanismen scheint in den von arteriolärer Hyalinose, interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie betroffenen Arealen ein Ungleichgewicht zwischen Zellverlust und neuproliferiertem Gewebe zu herrschen. Durch direkte und indirekte toxische Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren kommt es zur Aktivierung bestimmter Transskriptionsfaktoren wie z.B. p53, die nach DNA-Schädigung verstärkt exprimiert werden und zu einem endgültigen Stillstand im Zellzyklus führen. Dies geschieht über die Expression regulativer, Apoptose-einleitender Gene wie z.B. Bax. Mit ursächlich für den rapiden Zelniedergang ist also eine beschleunigte Apoptose, welche letztlich durch die aktiven Formen von interleukin-converting-enzyme (ICE), caspase-1 und CPP-32 (caspase-3) induziert wird. Diese beschleunigte Apoptose bedingt, dass das abgestorbene Parenchym nicht rasch genug gleichwertig substituiert werden kann, was im bindegewebigen

Umbau, der interstitiellen Fibrose, und progredienten Funktionsverlust des Organs resultiert (Thomas et al. 1998, Shihab et al. 1999).

### 3.2.5 Mycophenolat mofetil (MMF)

Mycophenolsäure (mycophenolic acid, MPA) wurde erstmals 1896 beschrieben (Gosio et al. 1896), als es aus dem Schimmelpilz „*Penicillium glaucum*“ isoliert wurde. Ursprünglich wurde MPA auf seine antibiotische und antivirale Wirkung untersucht (Florey et al. 1946) und später konnte auch seine antitumorale Aktivität nachgewiesen werden (Williams et al. 1968, Carter et al. 1969, Suzuki et al. 1969, Brewin et al. 1972). Seitdem haben viele Studien gezeigt, dass MPA die Antikörperantwort unterdrückt und die Überlebenszeit von Hauttransplantaten von Mäusen verlängert. Ein antiproliferativer Effekt kommt durch die selektive Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMP-DH), eines Schlüsselenzyms der *de-novo* Synthese von Purinen zustande. Bei Versuchen in den 70er Jahren, die immunsuppressive Wirkung von MPA zu vermindern und dafür die Anti-Tumor-Aktivität durch chemische Modifikation zu verbessern, wurden strukturelle Verwandte gefunden, die nur immunsuppressiv wirksam waren. Nachdem in der Krebstherapie keine Erfolge erzielt werden konnten, wurde MPA zur Therapie der Psoriasis eingesetzt. In den 80er Jahren wurde MPA für andere Autoimmunerkrankungen erprobt, hatte aber nur begrenzten Einsatz wegen seiner Uneffektivität und geringen Verträglichkeit. Gegen Ende der 80er Jahre wurde MPA erfolgreich in tierexperimentellen Transplantationsstudien (Morris et al. 1989 u. 1990, Sollinger et al. 1991 u. 1992) erforscht, was schließlich zur Verabreichung von MPA an herz- und nierentransplantierte Patienten führte (Sollinger et al. 1992).

Abb. 4: Strukturformel von Mycophenolat mofetil (MMF)



### 3.2.5.1 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen

Mycophenolat mofetil (MMF, Cellsept® von Roche) ist der Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (MPA). Das Medikament führt zu einer nicht-kompetitiven, reversiblen Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, was eine selektive Proliferationshemmung von Lymphozyten bewirkt (Allison and Eugui 1993, Allison et al. 1993, Young et al. 1994, Sintchak et al. 1996). Intrazellulär kommt es zu einer Verminderung von Guanodin-Phosphaten bei gleichzeitigem Überwiegen der Adenosin-Phosphate. Diese Adenosin-Phosphate inhibieren die de-novo Purinsynthese. Die Folge ist eine Hemmung der DNA-Synthese selektiv in Lymphozyten, da diese den Wiederverwertungsstoffwechsel nicht nutzen können. So erfolgt eine selektive Proliferationshemmung von T- und B-Lymphozyten. Mycophenolat mofetil hemmt die Erzeugung zytotoxischer T-Lymphozyten und schränkt die Antikörperproduktion durch verminderte Aktivierung von B-Lymphozyten ein. Obwohl das Medikament keinen direkten Einfluss auf die Produktion von Zytokinen hat, vermag es die Zytokinproduktion durch Hemmung der Proliferation zytokin-produzierender Zellen einzudämmen (Lui et al. 1998). Weiterhin wird die Glykosylierung von Adhäsionsmolekülen in Lymphozyten und Monozyten gehemmt. MMF wurde in randomisierten, kontrollierten Studien anstelle von Azathioprin zur Prävention der akuten Abstoßungsreaktion nach Herz- und Nierentransplantation erprobt. Es erwies sich bei diesen Patienten in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden als effektiver in der Prophylaxe von Abstoßungen als Azathioprin (Kobashigawa et al. 1998). Im Gegensatz zu den Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus ist MMF nicht nephro- oder neurotoxisch. Aufgrund der chronisch renalen Dysfunktion, die durch die nephrotoxischen Eigenschaften der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus hervorgerufen wird, wurde Mycophenolat mofetil immer häufiger in die immunsuppressive Kombinationstherapie nach Organtransplantation miteinbezogen und gleichzeitig die Erhaltungsdosierung des entsprechenden Calcineurin-Inhibitors schrittweise reduziert.

Häufige unerwünschte Effekte hingegen sind Diarrhoe, Ebrechen, Sepsis sowie gehäuft opportunistische Infektionen (z.B. Herpes simplex, Zoster, CMV) und hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie im Zuge einer Knochenmarksdepression. Eine Hypertonus-Induktion wurde bisher nicht beobachtet.

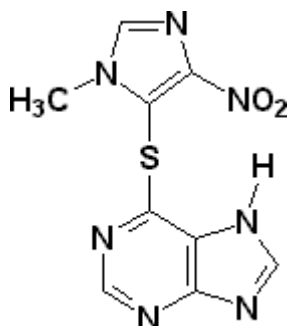
### 3.2.5.2 Dosierung

Die mittlere immunsuppressive Tagesdosis beträgt 2 mal 1 g täglich, unabhängig vom Körpergewicht.

### 3.2.6 Azathioprin

Schon seit Jahren wird das Immunsuppressivum Azathioprin in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt. Die immunsuppressive Wirkung wird bei Organtransplantationen und bei Erkrankungen mit autoimmuner Pathogenese genutzt. Zu letzteren gehören Kollagenosen, bullöse Dermatosen, entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie neurologische Erkrankungen wie Myasthenia gravis und multiple Sklerose. Vor der Entdeckung des Cyclosporins stützte sich die Hoffnung im Kampf gegen Abstoßungsreaktionen lange Zeit auf das Azathioprin. Heutzutage spielt Azathioprin in der Transplantations-medicin vornehmlich nur noch eine additive Rolle, es wird als immunsuppressive Begleitmedikation oft mit Steroiden kombiniert und zusätzlich zu den Immunsuppressiva erster Wahl, den Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus, gegeben.

Abb. 5: Strukturformel von Azathioprin



### 3.2.6.1 Wirkmechanismus, Metabolismus und Nebenwirkungen

Aus chemischer Sicht kann Azathioprin aufgrund seiner Struktur als imidazolyl-substituiertes 6-Mercaptopurin aufgefasst werden. Aus dem primär inaktiven Azathioprin werden in der Leber die aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin (Thio-Inosinsäure) und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol gebildet. Die Thio-Inosinsäure wird zum größten Teil durch das Enzym Xanthinoxidase zur inaktiven Thioharnsäure metabolisiert und über Leber und Nieren ausgeschieden. Der Vorteil von Azathioprin gegenüber direkten Gaben von 6-Mercaptopurin liegt in dem langsam verlaufenden Biotransformationsprozess, der zu einer gleichmäßigeren Wirkung führt. Der immunsuppressive Effekt kommt durch eine unspezifische Hemmung der Proliferation von T- und B-Lymphozyten zustande, Azathioprin bewirkt dadurch eine Suppression der zellulären und humoralen Immunabwehr: Durch Enzymhemmung und Einbau „falscher“ Substrate in den Syntheseweg kommt es zu einer Inhibition der Purin-de-novo Synthese. Das intrazellulär gebildete 6-Mercaptopurin hemmt das Enzym Glutamin-5-phosphoribosyl-pyrophosphat-amidotransferase, das den ersten Schritt der Purinbiosynthese katalysiert. Auf diese Weise greift das Struktur analogon in den Rückkopplungsmechanismus ein, der die Neusynthese der Purine reguliert. Die Strukturähnlichkeit des 6-Mercaptopurins mit der Inosinsäure (Muttersubstanz der Purinnukleotide) führt zur Hemmung der Enzyme, welche die Inosinsäure einerseits in Xanthinmonophosphat (aus dem Guanosinmonophosphat entsteht) und andererseits in Adenylsuccinat (aus dem Adenosinmonophosphat entsteht) überführen. Beide Schritte unterdrücken den Einbau von Adenin und Guanin in die Nukleotide. Die DNA- und RNA-Synthese wird gehemmt. In geringem Umfang wird auch 6-Mercaptopurin in die DNA eingebaut. Oral verabreichtes Azathioprin wird im Magen-Darmtrakt zu 88 % resorbiert. Die Resorption erfolgt rasch und die Substanz erscheint innerhalb weniger Minuten im Blut, wobei maximale Spiegel nach etwa zwei Stunden erreicht werden. Die Ausscheidung erfolgt als Thioharnstoff zum Teil hepatisch, hauptsächlich jedoch renal. Am Abbau von Azathioprin ist das Enzym Xanthinoxidase maßgeblich beteiligt. Bei gleichzeitiger Gabe von Xanthinoxidasehemmern wie Allopurinol wird Azathioprin aus der Bindung an die Xanthinoxidase verdrängt. Dadurch verzögert sich die Umwandlung des Azathioprinmetaboliten 6-Mercaptopurin zu 6-Thioharnsäure. Die Folge ist eine Akkumulation von 6-Mercaptopurin.

Zu den Frühreaktionen der unerwünschten Nebenwirkungen unter Azathioprin zählen gastrointestinale Störungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sowie unspezifische allergische Erscheinungen wie Fieber, Frösteln, Schwitzen, Exantheme, und Leukozytose. Spät eintretende Nebenwirkungen sind unter anderem hämatologische Veränderungen, die im Rahmen einer Knochenmarksdepression auftreten können. Die Knochenmarksdepression manifestiert sich zumeist als Leukopenie, vergesellschaftet mit einem erhöhten Infektionsrisiko. Zu den Spätreaktionen zählen weiterhin hepatotoxische Wirkungen, Alopecie, Beeinflussung von Ovulation und Spermatogenese sowie mutagene, teratogene und karzinogene Wirkungen. (Karow et al. 2004)

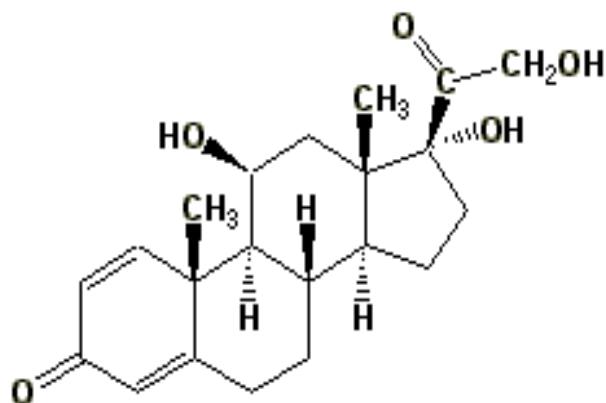
### 3.2.6.2 Dosierung

Die mittlere immunsuppressive Tagesdosis beträgt 2-3 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Karow et al. 2004).

### 3.2.7 Kortikosteroide

Die Rolle der Kortikosteroide in der Transplantationsmedizin wird in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Während sie bei der hyperakuten Abstoßungsreaktion nach wie vor als Medikamente erster Wahl gelten, besteht hinsichtlich der immunsuppressiven Langzeittherapie nach Transplantation die Zielsetzung, die Kortikosteroide-Dosierung schrittweise zu minimieren, um die unerwünschten Wirkungen einer Steroid-Langzeit-Therapie wie Osteoporose (Cremer et al. 1999), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Infektionen oder Neoplasien einzudämmen. In Anbetracht der Tatsache, dass sich die meisten Abstoßungsreaktionen in den ersten sechs Monaten nach Transplantation ereignen, sollte eine schrittweise Reduktion der Steroiddosierung bis zum völligen Wegfall erst nach Ablauf dieser Zeit begonnen werden. Studien zufolge ist dieses Ausschleichen der Steroide mit einer signifikanten Steigerung der Fünf-Jahresüberlebensrate verbunden (Felkel et al. 2001).

Abb. 6: Strukturformel von Prednisolon



### 3.2.7.1 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen

Bei Kortikosteroiden handelt es sich um unspezifisch-wirksame antiinflammatorische Substanzen. Sie bewirken eine Lymphozytopenie und eine Abnahme des lymphatischen Gewebes. Aufgrund der Hemmung verschiedener chemotaktischer Substanzen kommt es zu einer Unterdrückung der B-Lymphozyten-Funktion, vor allem jedoch der T-Lymphozyten-Funktion:

Die Interleukine IL-1 und IL-2 sowie der Makrophagen-MIF (migration inhibitory factor) werden in ihrer Funktion manipuliert. Dies hat zur Folge

- eine verminderte zelluläre Immunabwehr (T-Lymphozyten) mit reduzierter Makrophagen- und T-Lymphozytenaktivität
- eine verminderte humorale Immunabwehr (B-Lymphozyten) mit abgeschwächter Antikörperaktivität

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften diffundieren Kortikosteroide einfach durch die Zellmembran und binden an spezifische Rezeptoren im Zytoplasma. Die intrazellulär lokalisierten Glukokortikoidrezeptoren sind in unligiertem Zustand an einen größeren Komplex aus Hitzeschockproteinen (heat shock proteins = HSP) gebunden. Die Bindung von Glukokortikoiden bewirkt eine Konformationsänderung des Rezeptors und damit dessen Aktivierung: Der aktivierte Rezeptor dissoziiert vom HSP-Komplex und transloziert vom Zytoplasma in den Zellkern. Dort führt eine Änderung der Transkriptionsrate glukokortikoid-sensitiver Gene zu einer Änderung der Produktionsrate der von ihnen kodierten Proteine und damit zur Änderung des



zellulären Funktionszustandes. Durch diese Bindung an zellständige Glukokortikoidrezeptoren wird nicht nur die Hemmung der Interleukine IL-1, IL-2 sowie des Makrophagen-MIF vermittelt, sondern es kommt auch zur vermehrten Synthese eines Hemmproteins (Lipocortin) der Phospholipase A2. Folge ist die Blockade der Freisetzung von Arachidonsäure, der Ausgangssubstanz für Prostaglandine und Leukotriene. Die verminderte Synthese von Entzündungsmediatoren wirkt sich antiphlogistisch aus, die verminderte Prostaglandin-Synthese bedingt eine höhere Inzidenz von Ulcera und gastrointestinalen Blutungen. Abgesehen von dem ulzerogenen Potential weisen Kortikosteroide eine Vielzahl unerwünschter Wirkungen auf. Hierzu zählen Diabetogenität (Steroid-Diabetes) und Hyperlipidämie, die durch eine Steigerung von Gluconeogenese und Lipolyse bedingt sind. Die Osteoblasten-Hemmung und der Vitamin-D Antagonismus führen zu Osteoporose, Myopathie und Muskelatrophie. Aufgrund einer Zunahme des Hämatokrits sowie der Thrombozyten steigt die Thrombosegefahr. Natrium- und Volumenretention prädisponieren zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. Am Auge werden Katarakt und Glaukomanfälle beobachtet. Durch die Immunsuppression kommt es zu einer schlechteren Abwehr von Krankheitserregern und erhöhter Infektanfälligkeit. Aufgrund der antiphlogistischen und antiproliferativen Wirkung laufen Entzündungsreaktionen in abgeschwächter Form ab, was zu Infektionsverschleierung und Wundheilungsstörungen führt. Weitere zu beobachtende Nebenwirkungen sind Pankreatitis, cushingoider Habitus, Gewichtszunahme mit Stammfettsucht und Persönlichkeitsveränderungen (Mueller et al. 2004, Karow et al. 2004).

### 3.2.7.2 Dosierung

Die mittlere orale Tagesdosis sollte die Cushing-Schwellendosis, also 7-10 mg Prednisolon bzw. Prednisolonäquivalent, nicht überschreiten. Die Glukokortikoidapplikation sollte idealerweise entsprechend dem zirkadianen Verlauf der Glukokortikoidspiegel morgens erfolgen. In Phasen einer Steroid-Pulstherapie wird die Dosis auf bis zu einem Gramm pro Tag gesteigert. Bei einem sogenannten Taper-Schema wird eine mittlere Dosis (z.B. 100 mg) im Verlauf von 1-2 Wochen schrittweise auf die Erhaltungsdosis reduziert (Cremer et al. 1999, Felkel et al. 2001).

## 4. Methodik

### 4.1 Konzeption der Studie

#### 4.1.1 Retrospektive Studien

Die retrospektive (rückschauende) Studie stellt die ursprünglichste Form einer wissenschaftlichen Fragestellung dar, welche ein medizinisches Faktum herausarbeiten möchte. Durch Überprüfen eines vorhandenen Datenstamms auf diese Fragestellung hin lassen sich also erste Erkenntnisse finden, ob eine weitere Untersuchung lohnt und wie sie beschaffen sein muss. Die retrospektive Studie schafft somit Grundlagen für weitere Forschungen, denn mit dem erworbenen Hintergrundwissen lassen sich weiterführende und detaillierte Experimente besser planen. Ein nicht zu unterschätzender Faktor ist, dass in einer retrospektiven Studie große Mengen bereits vorhandener Informationen auf „ökonomische Weise“ aufbereitet werden kann. Dafür sind die Daten jedoch meist nicht der Fragestellung perfekt angepasst und von Störvariablen sehr schwer zu isolieren.

#### 4.1.2 Zielsetzung der Studie

Im Hinblick auf die gravierenden Nebenwirkungen der Immunsuppression nach Organtransplantation ist eine engmaschige Betreuung der Patienten mit regelmäßigen Spiegelbestimmungen und entsprechender Einstellung der immunsuppressiven Medikation mit individueller Anpassung der Erhaltungsdosierungen gleichermaßen unerlässlich. Darüber hinaus sind in regelmäßigen Abständen durchzuführende körperliche und klinische Untersuchungen angezeigt, um nicht nur eine drohende Transplantatabstoßung, sondern auch unerwünschte Effekte der Immunsuppression wie z.B. Infektionen, maligne Entartungen, die Entwicklung eines Diabetes mellitus, einer arteriellen

Hypertonie oder einer Osteoporose möglichst frühzeitig zu erkennen. Unklar ist bislang, welchen Stellenwert die routinemäßige Sonographie des Abdomens zur frühzeitigen Detektion morphologischer Veränderungen der Abdominalorgane unter diesen Screening-Untersuchungen einnimmt. Seit den frühen 80er Jahren werden im Rahmen der nachsorglichen Betreuung in viertel- bis halbjährlichen Intervallen Abdominalsonographien zur Erkennung morphologischer Organveränderungen bei herztransplantierten Patienten durchgeführt. Da die allermeisten Patienten kurz vor oder unmittelbar nach Herztransplantation ebenfalls sonographisch untersucht wurden, besteht die Möglichkeit, diese Befunde im Langzeitverlauf auf morphologische Organveränderungen hin zu vergleichen. In gleicher Weise ist auch eine Langzeitbeobachtung der Befunde anderer regelmäßig durchgeführter Untersuchungen, z.B. von Laborwerten, möglich. So kann durch das Aktenstudium auch die Inzidenz von Infektionen, Neoplasien, Osteoporose, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen, etc. im Zeitraum nach der Transplantation bestimmt werden.

Vorrangiges Ziel dieser Arbeit soll es jedoch sein, die in viertel- bis halbjährlichen Abständen zur frühzeitigen Erfassung pathologisch-morphologischer Veränderungen durchgeführten Sonographien zu evaluieren und die erfassten Befunde auszuwerten, um den Stellenwert der routinemäßigen Sonographie als Screening-Untersuchung in der nachsorglichen Betreuung herztransplantierten Patienten zu evaluieren.

## 4.2 Vorstellung des Patientenkollektivs - Aufgabenstellung

Für die vorliegende retrospektive Studie standen die Akten von 168 Patienten des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Verfügung. Diese Akten beinhalten die Krankheitsverläufe, Therapieprotokolle und Befunde klinischer Untersuchungen herztransplantierten Patienten, welche im Klinikum Innenstadt nachsorglich betreut werden. Von den 168 Patienten konnten 122 aus dem Zeitraum von 1983 bis 1999 über nachfolgend genannte Einschlusskriterien in die Studie integriert werden. Hierbei handelt es sich um solche Patienten,

- die kurz vor oder unmittelbar nach ihrer Herztransplantation sonographiert wurden
- die sich regelmäßig in viertel- bis halbjährlichen Intervallen einer abdominalsonographischen Untersuchung im Rahmen der nachsorglichen Betreuung unterzogen haben
- deren Herztransplantation zum Zeitpunkt der Datenerhebung mehr als fünf Jahre zurückliegt, um die pathologischen Befunde eines jeden einzelnen Patienten bis zu fünf Jahre nach seiner Herztransplantation zu bestimmen und im Bezug auf das Gesamtkollektiv ein Jahr, drei Jahre sowie fünf Jahre nach Herztransplantation deskriptiv dokumentieren zu können

46 der 168 Patienten konnten nicht in die Studie miteinbezogen werden, da sie die oben stehenden Einschlusskriterien nicht erfüllten.

In der Zeit von November 1998 bis September 2002 sind 23 der 122 Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie erfüllt hatten, verstorben.

Indikation für die Herztransplantation war in 68 Fällen die dilatative Kardiomyopathie, in 44 Fällen die ischämische Kardiomyopathie, in vier Fällen die koronare Herzkrankheit, und in jeweils einem Fall eine Endokarditis lenta, eine Myokarditis, eine Ebstein-Anomalie, ein Mitral- und ein Aortenklappenvitium sowie ein epikardialer lipomatöser Tumor.

Abb. 7: Indikationen zur Herztransplantation

<b>Indikation der Herztransplantation</b>	<b>Fallzahl</b>
Dilatative Kardiomyopathie	68
Ischämische Kardiomyopathie	44
Koronare Herzkrankheit	4
Endokarditis lenta	1
Myokarditis	1
Ebstein-Anomalie	1
Mitralklappenvitium	1
Aortenklappenvitium	1
Epikardialer lipomatöser Tumor	1

Von den 122 Patienten waren 101 männlichen und 21 weiblichen Geschlechts. Zum überwiegenden Teil stammen die Patienten aus dem süddeutschen Raum, hauptsächlich aus Bayern und Baden-Württemberg. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Herztransplantation betrug 49,7 Jahre, wobei der zum Zeitpunkt der Transplantation jüngste Patient 22 und der zum Zeitpunkt der Transplantation älteste Patient 65 Jahre alt war.

Als immunsuppressive Medikation erhielten alle 122 Patienten auf jeden Fall einen der beiden Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin oder Tacrolimus: 85 Patienten erhielten Cyclosporin A und die anderen 37 Patienten Tacrolimus.

In der Cyclosporin-Gruppe wurden folgende Formen immunsuppressiver Kombinationstherapie dokumentiert (\* Zahlen in Klammern: siehe nächste Seite):

- Kombination aus Cyclosporin und Azathioprin (9)
- Kombination aus Cyclosporin und Prednisolon (15)
- Kombination aus Cyclosporin und Mycophenolat mofetil (3)
- Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon (26)
- Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Mycophenolat mofetil (2)
- Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin, Prednisolon und Mycophenolat (1)
- Kombination aus Cyclosporin, Mycophenolat mofetil und Prednisolon (29)

In der Tacrolimus-Gruppe wurden folgende Formen immunsuppressiver Kombinationstherapie dokumentiert (\* Zahlen in Klammern: siehe nächste Seite):

- Kombination aus Tacrolimus und Azathioprin (2)
- Kombination aus Tacrolimus und Prednisolon (5)
- Kombination aus Tacrolimus und Mycophenolat mofetil (7)
- Kombination aus Tacrolimus, Azathioprin und Prednisolon (3)
- Kombination aus Tacrolimus, Azathioprin und Mycophenolat mofetil (2)
- Kombination aus Tacrolimus, Azathioprin, Mycophenolat und Prednisolon (2)
- Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolat mofetil und Prednisolon (16)

\* Anmerkung:

Die Zahlen in Klammern nach der jeweiligen Kombination geben an, wie viele Patienten bei Abschluss der Datenerhebung im Mai 2004 bzw. wie viele Patienten vor ihrem Versterben die entsprechende immunsuppressive Kombination zuletzt bekommen haben.

Aufgrund dieser Vielzahl unterschiedlicher immunsuppressiver Kombinationen, der variierenden Dosierungen der jeweiligen Einzelsubstanzen, der Substitution bestimmter Immunsuppressiva durch andere und auch wegen der häufig angestrebten schrittweisen Dosisreduzierung eines immunsuppressiven Medikaments bis hin zu dessen Absetzung scheint sich ein Vergleich der Cyclosporin-Gruppe mit der Tacrolimus-Gruppe bezüglich des qualitativen und quantitativen Auftretens unerwünschter Effekte infolge Immunsuppression in dieser Studie nicht zu empfehlen. Auch die Tatsache, dass sich die immunsuppressive Wirkung, aber auch das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen gerade im Hinblick auf das qualitative und quantitative Vorkommen unerwünschter Effekte wie Infektionen, Neoplasien, morphologische Organveränderungen, etc. von Kombination zu Kombination und von Patient zu Patient in unterschiedlichster Weise addiert oder potenziert, würde bei einem Vergleich der Cyclosporin-Gruppe mit der Tacrolimus-Gruppe hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund einer Vielzahl unüberschaubarer konfundierender Variablen zu einer Verfälschung der Ergebnisse und einer unbrauchbaren Statistik führen. Da die Daten für einen derartigen Vergleich mit Signifikanzbestimmungen der Ergebnisse nicht optimal angepasst sind, soll in dieser Studie darauf verzichtet werden. Nichtsdestotrotz wäre es ein Ansatz für zukünftige prospektive, randomisierte, klinisch kontrollierte Studien, die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus im Hinblick auf die mit Hilfe der Abdominalsonographie erfassbaren pathologisch-morphologischen Organveränderungen miteinander zu vergleichen.

Vorrangiges Ziel dieser Arbeit soll es jedoch sein, die in viertel- bis halbjährlichen Abständen zur frühzeitigen Erfassung pathologisch-morphologischer Veränderungen durchgeführten Sonographien zu evaluieren und die erfassten Befunde deskriptiv zu dokumentieren, um ein Bild vom Stellenwert der routinemäßigen Sonographie als Screening-Untersuchung in der nachsorglichen Betreuung herztransplantierte Patienten zu gewinnen. Hierzu sollen die pathologischen Befunde des Patientenguts zur Veranschaulichung der Verlaufsentwicklung in Form von Diagrammen ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre nach Herztransplantation dargestellt werden.

In der anschließenden Ergebnisübersicht werden folgende Befunde aufgeführt:

- Gallenblase: Vorkommen von
  - Gallensteinen (Cholelithiasis)
  - Gallengrieß (sog. „Sludge“)
  - Hydrops
  - Polypen
  - Neoplasien
  - Cholezystitis
  - Cholezystektomie
  
- Leber: Vorkommen von
  - Hepatomegalie
  - Echogenitätserhöhung aufgrund von Fetteinlagerungen (Fettleber)
  - Venenstauung
  - Zysten
  - Aszites
  - Zirrhose
  - Neoplasien (hepatozelluläres Karzinom)

- Niere: Vorkommen von
  - Größenzunahme des Organs
  - Größenabnahme des Organs
  - Echogenitätserhöhung
  - Renkulierter Oberfläche
  - Verminderung der Parenchybreite
  - Stauung des Nierenkelchsystems
  - Konkrementen (Nephrolithiasis)
  - Zysten
  - Neoplasien (Nierenzell-Karzinom)
  - Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention
  - Niereninsuffizienz im terminalen Stadium
  - Renaler Anämie
  - Sekundärem Hyperparathyreoidismus
  - Osteoporose
  
- Pankreas: Vorkommen von
  - Lipomatose
  - Pankreatitis
  
- Milz: Vorkommen von
  - Splenomegalie
  - Milzinfarkt
  
- Aorta: Vorkommen von
  - Aortensklerose
  - Aortenaneurysmen



- Neoplasien: Vorkommen maligner Erkrankungen
- Infektionen: Dokumentation der aufgetretenen opportunistischen Infektionen
- Neu aufgetretener Diabetes mellitus
- Neu aufgetretene arterielle Hypertonie
- Vorkommen von Hyperlipidämie
- Vorkommen von Hyperurikämie
- Neu aufgetretene koronare Herzkrankheit
- Neu aufgetretene periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Erstmanifestation einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)

Ergänzend zu den Häufigkeitsverteilungen der pathologischen Befunde des Gesamtkollektivs (n=122) ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre nach Herztransplantation, sollen zusätzlich auch die Häufigkeitsverteilungen der pathologischen Befunde in der Cyclosporin-Gruppe (n=85) und der Tacrolimus-Gruppe (n=37) angegeben werden, wobei diese beiden Gruppen, wie oben beschrieben, aufgrund vieler unüberschaubarer Einflussgrößen in dieser Studie nicht miteinander verglichen werden sollen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Gallenblase

Abb. 8: Normalbefund einer Gallenblase: Kein Sludge, keine Wandverdickung, keine Polypen, keine Cholezystolithiasis



### 5.1.1 Cholelithiasis

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	9 (7,4 %)	7 (8,2 %)	2 (5,4 %)
Nach 3 Jahren	35 (28,7 %)	28 (32,9 %)	7 (18,9%)
Nach 5 Jahren	47 (38,5 %)	35 (41,2 %)	12 (32,4 %)

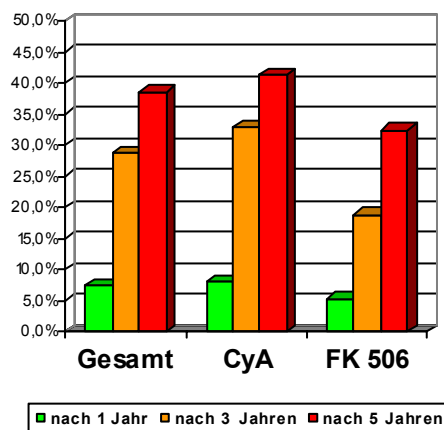


Abb. 9: Multiple echoreiche Strukturen mit dorsaler Schallauslöschung. Diagnose: Cholezystolithiasis



## 5.1.2 Gallengrieß („Sludge“)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	7 (5,7 %)	5 (5,9 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	11 (9,0 %)	8 (9,4 %)	3 (8,1 %)

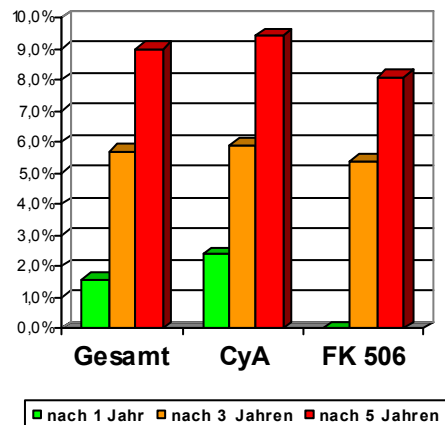


Abb. 10: Inhomogen-echoreicher Gallenblaseninhalte. Diagnose: Gallengrieß („Sludge“)



### 5.1.3 Hydrops

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)

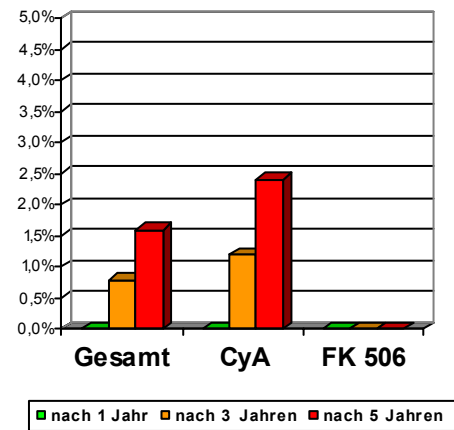


Abb. 11: Vergrößerung der Gallenblase. Diagnose: Hydrops



## 5.1.4 Polypen

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	4 (3,3 %)	3 (3,5 %)	1 (2,7 %)

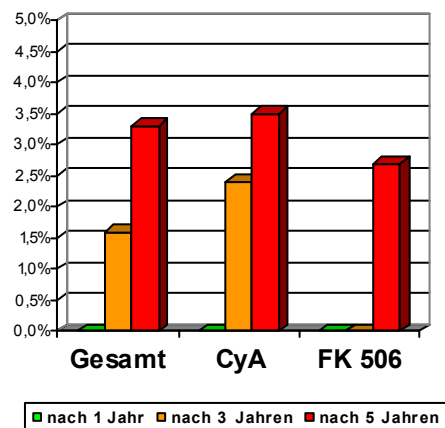


Abb. 12: Polypen der Gallenblasenwand



## 5.1.5 Neoplasien

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

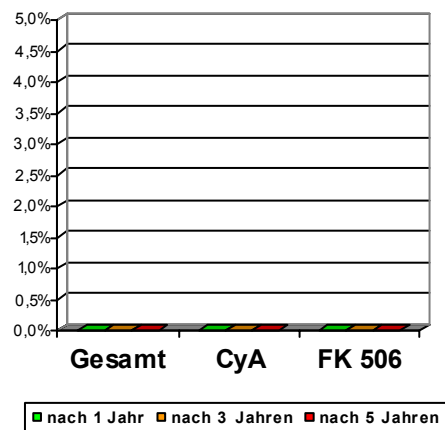


Abb. 13: Neoplasie der Gallenblase



## 5.1.6 Cholezystitis

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	7 (5,7 %)	5 (5,9 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	11 (9,0 %)	8 (9,4 %)	3 (8,1 %)

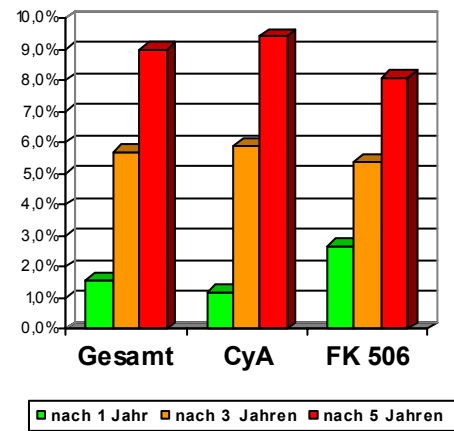


Abb. 14: Verdickte Gallenblasenwand mit kleinem Konkrement im Gallenblasenhals.  
Diagnose: Cholezystitis bei Cholezystolithiasis





## 5.1.7 Cholezystektomie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	6 (4,9 %)	4 (4,7 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	12 (9,8 %)	9 (10,6 %)	3 (8,1 %)

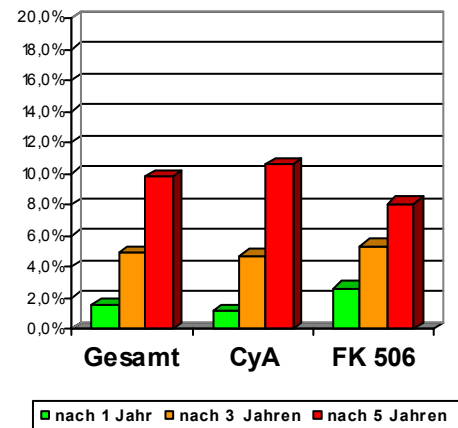


Abb. 15:

### Gallenblasenbefunde im Gesamtkollektiv nach einem Jahr

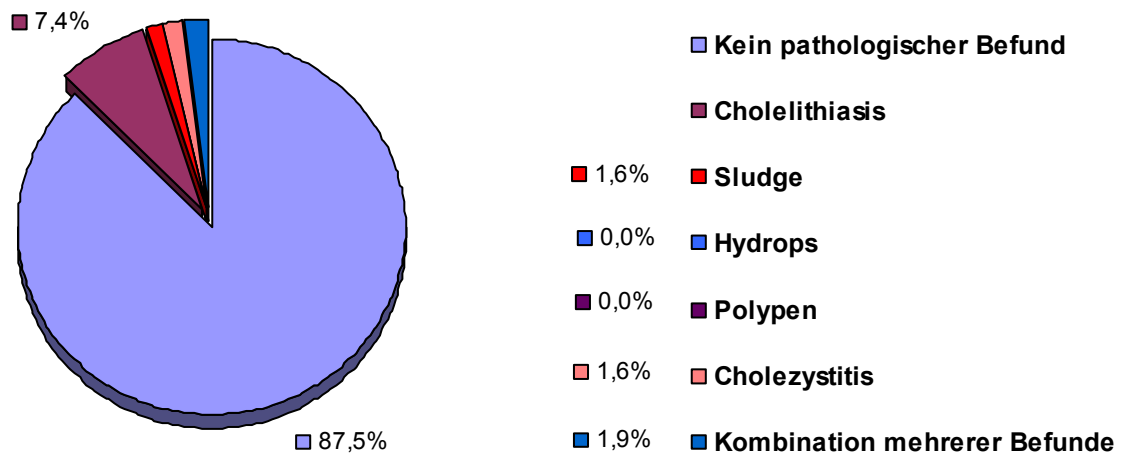


Abb. 16:

## Gallenblasenbefunde im Gesamtkollektiv nach 3 Jahren

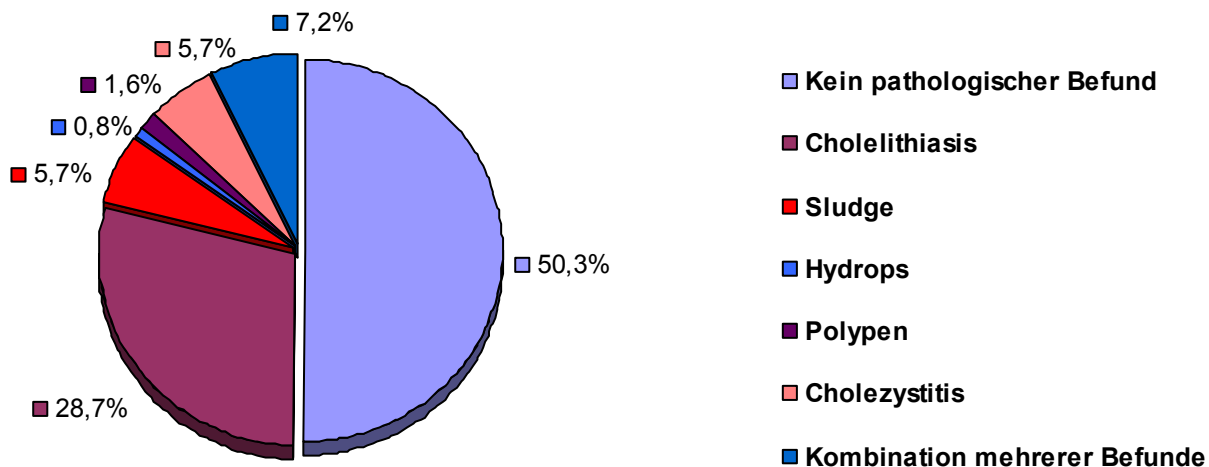
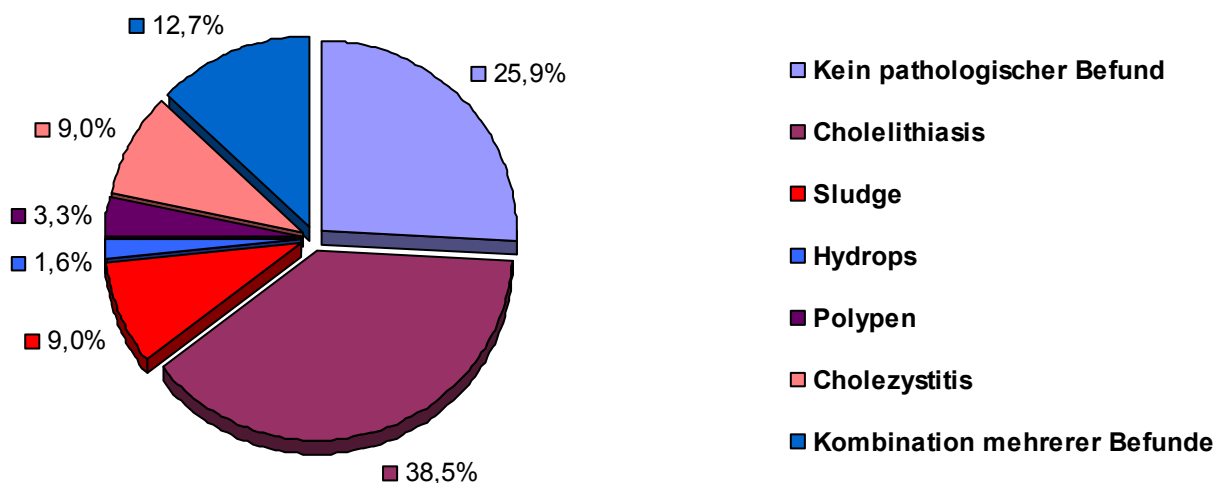


Abb. 17:

## Gallenblasenbefunde im Gesamtkollektiv nach 5 Jahren



## 5.2 Leber

Abb. 18: Normalbefund einer Leber: Homogene Parenchymstruktur, keine Echogenitätserhöhung, Leberdurchmesser in der Medioclavikularlinie kleiner als 12 cm



Abb. 19: Normalbefund einer Leber: Homogene Parenchymstruktur, keine Echogenitätserhöhung, Leberdurchmesser in der vorderen Axillarlinie kraniokaudal kleiner als 16 cm



## 5.2.1 Hepatomegalie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	8 (6,6 %)	6 (7,1 %)	2 (5,4 %)
Nach 3 Jahren	19 (15,6 %)	14 (16,5 %)	5 (13,5 %)
Nach 5 Jahren	26 (21,3 %)	22 (25,9 %)	4 (10,8 %)

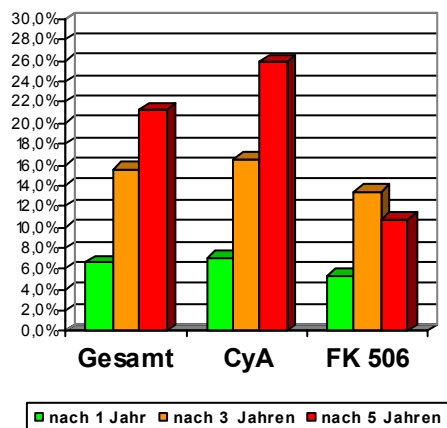


Abb. 20: Vergrößerte Leber: Hepatomegalie. Der Summenscore bei Addition der Durchmesser von mittlerer Axillarlinie kraniokaudal und Sagittallinie überschreitet 25 cm.



## 5.2.2 Echogenitätserhöhung aufgrund von Fetteinlagerungen (Fettleber)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	6 (4,9 %)	3 (3,5 %)	3 (8,1 %)
Nach 3 Jahren	29 (23,8 %)	21 (24,7 %)	8 (21,6 %)
Nach 5 Jahren	63 (51,6 %)	49 (57,6 %)	14 (37,8 %)

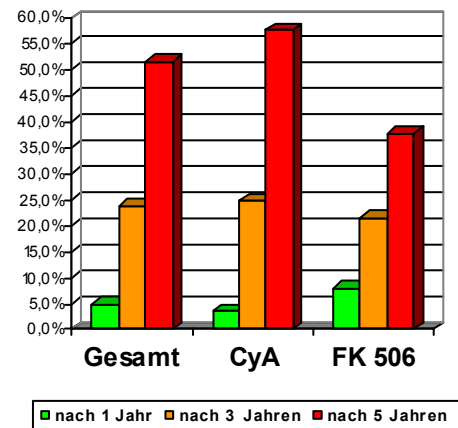


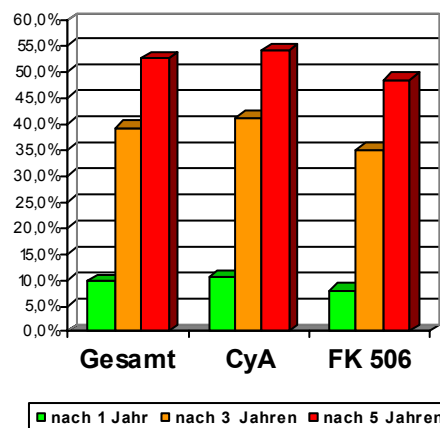
Abb. 21: Homogen verdichtetes Leberparenchym mit dorsaler Schallabschwächung.

Diagnose: Fettleber (Steatosis hepatis)



### 5.2.3 Periphere Gefäßrarefizierung

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	12 (9,8 %)	9 (10,6 %)	3 (8,1 %)
Nach 3 Jahren	48 (39,3 %)	35 (41,1 %)	13 (35,1%)
Nach 5 Jahren	64 (52,5 %)	46 (54,1 %)	18 (48,6 %)



### 5.2.4 Venenstauung

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	10 (8,2 %)	9 (10,6 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	18 (14,8 %)	16 (18,8 %)	2 (5,4 %)

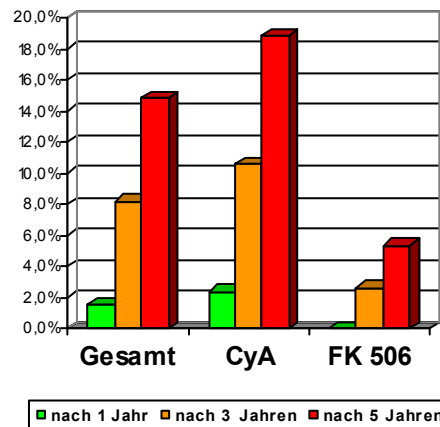
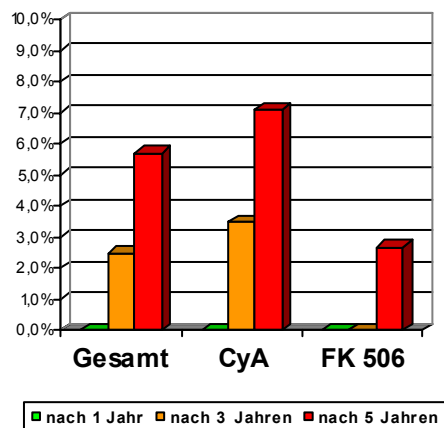


Abb. 22: Stauung der Lebervenen



## 5.2.5 Zysten

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	3 (2,5 %)	3 (3,5 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	7 (5,7 %)	6 (7,1 %)	1 (2,7 %)



## 5.2.6 Neoplasien (hepatozelluläres Karzinom)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)

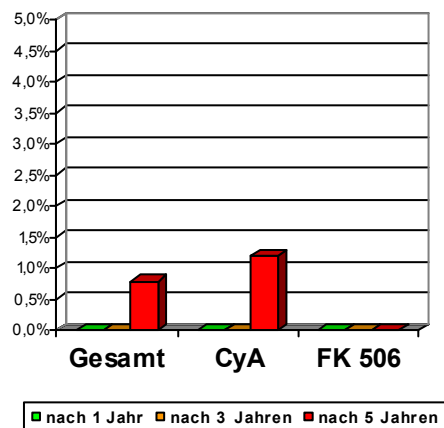


Abb. 23: Multilokuläres hepatozelluläres Karzinom



## 5.2.7 Aszites

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	10 (8,2 %)	10 (11,8 %)	0 (0,0 %)

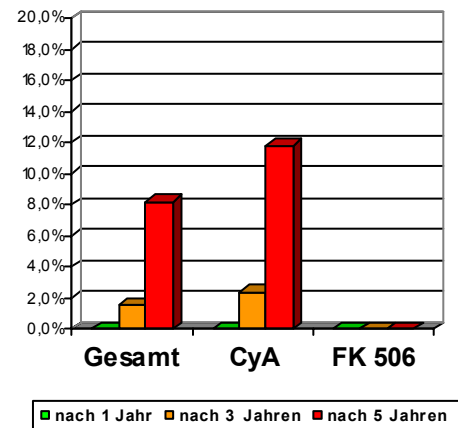


Abb. 24: Freie echoarme Flüssigkeit um Dünndarmschlingen. Diagnose: Aszites





## 5.2.8 Zirrhose

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	5 (4,1 %)	5 (5,9 %)	0 (0,0 %)

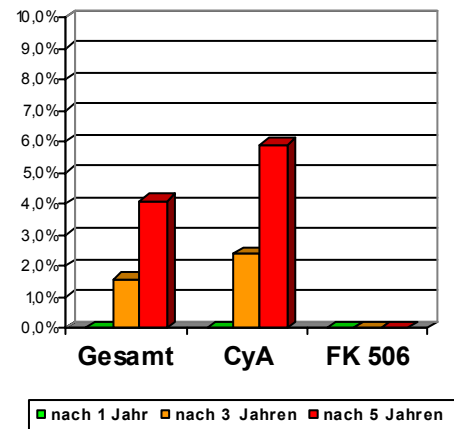


Abb. 25: Verdichtetes Parenchym mit unregelmäßiger Oberfläche bei Organschrumpfung sowie Ansammlung freier, das Organ umgebender Flüssigkeit. Diagnose: Leberzirrhose mit Aszites

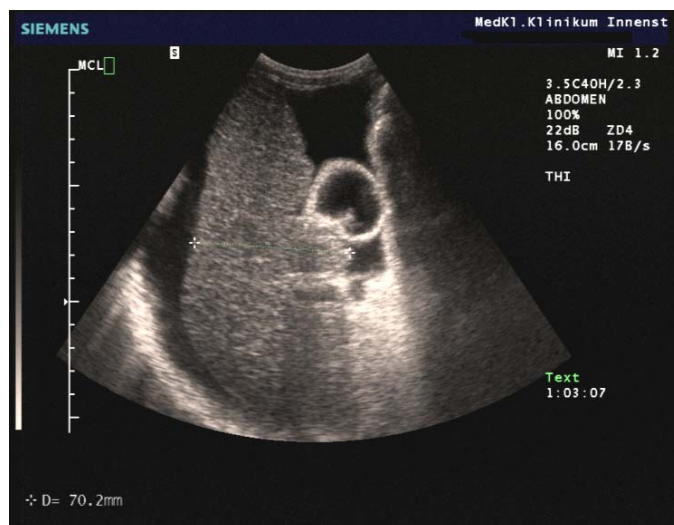


Abb. 26:

## Leberbefunde im Gesamtkollektiv nach einem Jahr

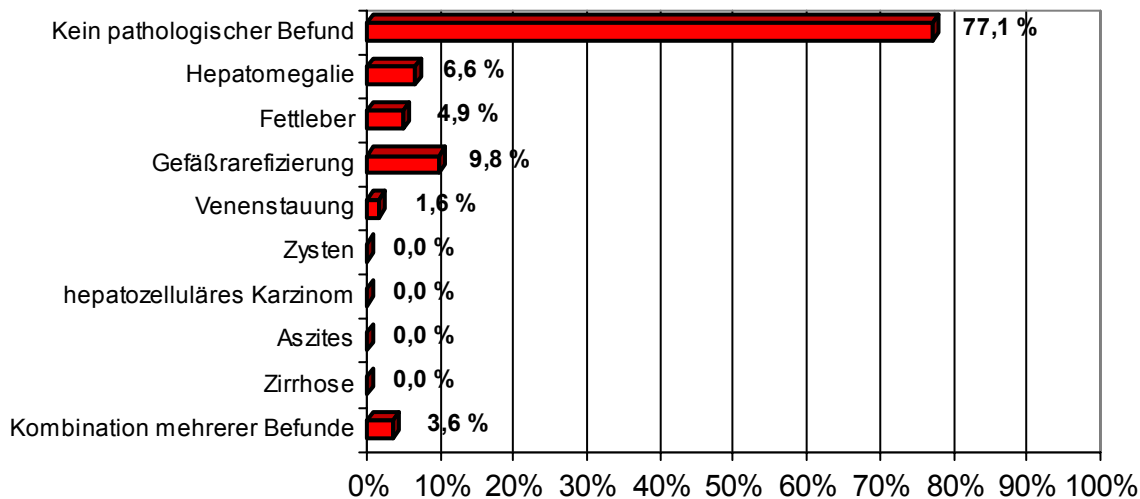


Abb. 27:

## Leberbefunde im Gesamtkollektiv nach 3 Jahren

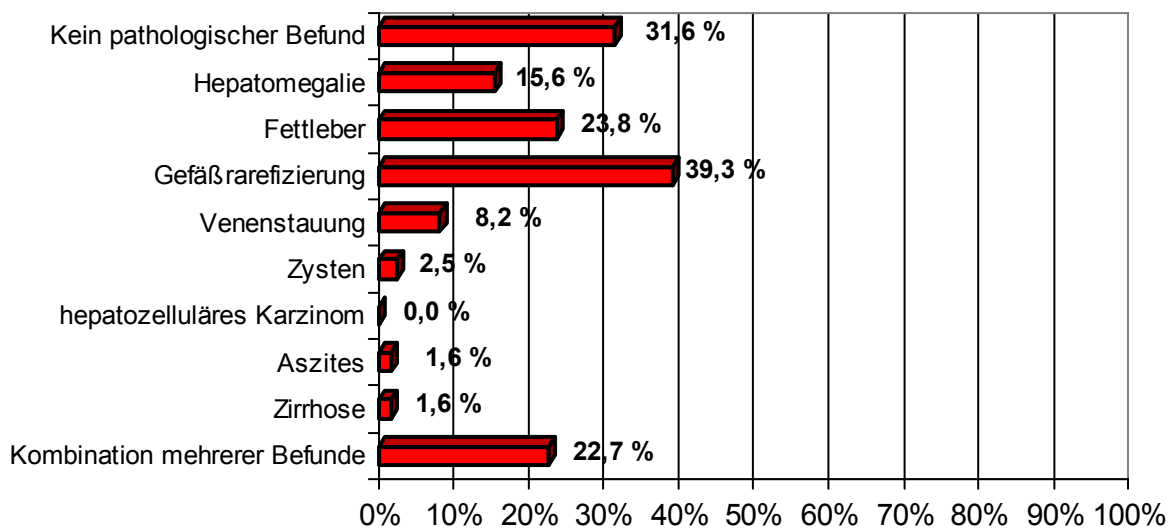
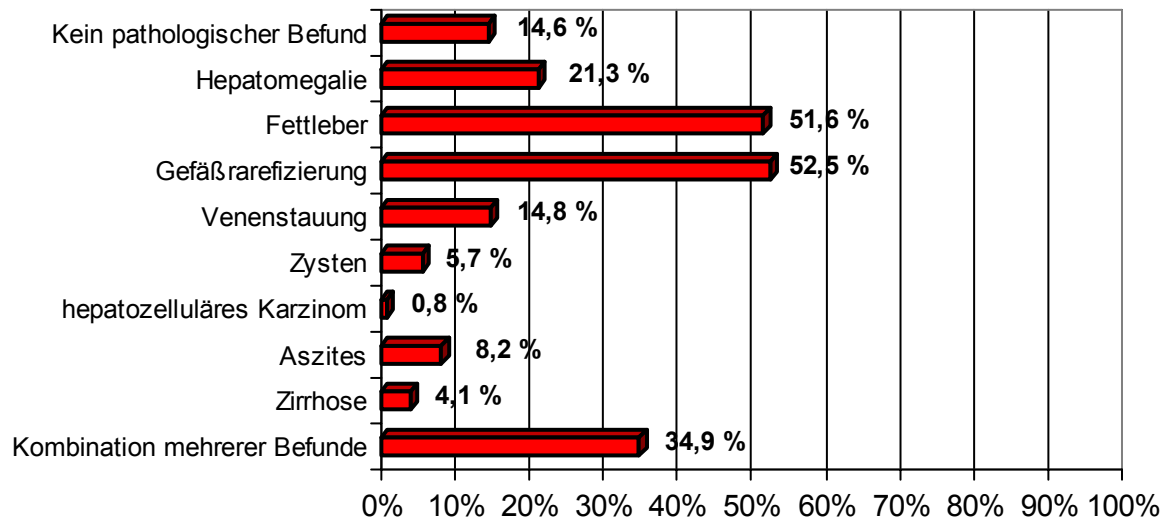


Abb. 28:

### Leberbefunde im Gesamtkollektiv nach 5 Jahren



## 5.3 Niere

Abb. 29: Normalbefund einer rechten Niere



### 5.3.1 Größenzunahme

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	5 (4,1 %)	4 (4,7 %)	1 (2,7 %)

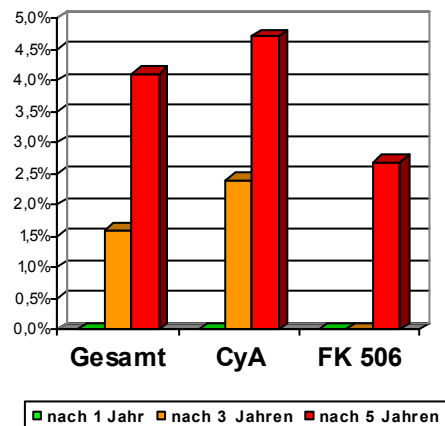


Abb. 30: Größenzunahme einer rechten Niere



### 5.3.2 Größenabnahme

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	11 (9,0 %)	8 (9,4 %)	3 (8,1 %)
Nach 3 Jahren	32 (26,2 %)	24 (28,2 %)	8 (21,6 %)
Nach 5 Jahren	44 (36,1 %)	32 (37,6 %)	12 (32,4 %)

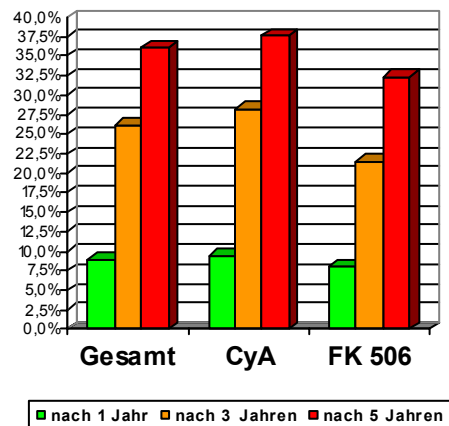


Abb. 31: Schrumpfniere bei chronischem Parenchymschaden mit Echogenitätserhöhung und Verminderung der Parenchymbreite



### 5.3.3 Echogenitätserhöhung

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	18 (14,8 %)	14 (16,5 %)	4 (10,8 %)
Nach 3 Jahren	64 (52,5 %)	46 (54,1 %)	18 (48,6 %)
Nach 5 Jahren	106 (86,9 %)	78 (91,8 %)	28 (75,7 %)

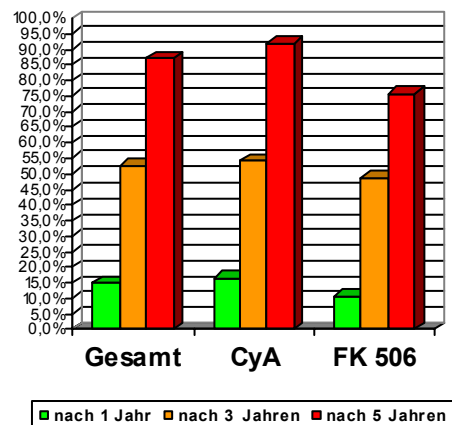
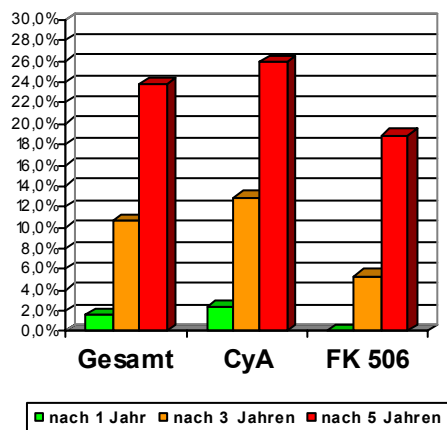


Abb. 32: Schrumpfniere bei chronischem Parenchymschaden mit Echogenitätserhöhung und Verminderung der Parenchymbreite



### 5.3.4 Renkulierte Oberfläche

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	13 (10,7 %)	11 (12,9 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	29 (23,8 %)	22 (25,9 %)	7 (18,9 %)



### 5.3.5 Verminderung der Parenchymbreite

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	22 (18,0 %)	16 (18,8 %)	6 (16,2 %)
Nach 3 Jahren	69 (56,6 %)	49 (57,6 %)	20 (54,1 %)
Nach 5 Jahren	93 (76,2 %)	68 (80,0 %)	25 (67,6 %)

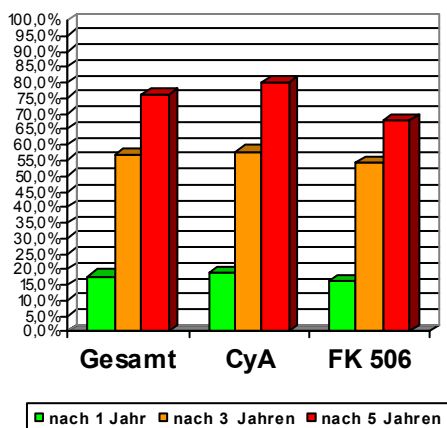


Abb. 33: Deutlich verminderte Parenchymbreite. Verschiebung der Parenchym-Zentrum-Relation zugunsten des Zentrums.



### 5.3.6 Stauung des Nierenkelchsystems

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	5 (4,1 %)	4 (4,7 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	14 (11,5 %)	12 (14,1 %)	2 (5,4 %)

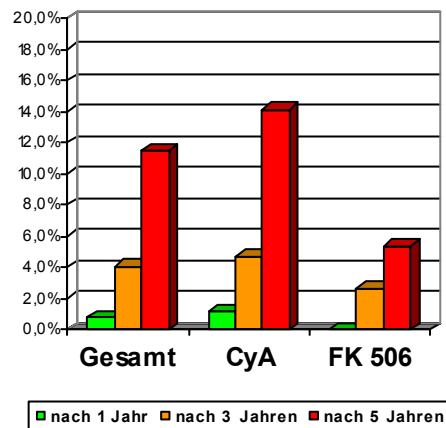


Abb. 34: Ektasie des Nierenbeckens und erweiterte Nierenkelche.





### 5.3.7 Konkremete (Nephrolithiasis)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	5 (4,1 %)	5 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	11 (9,0 %)	10 (11,8 %)	1 (2,7 %)

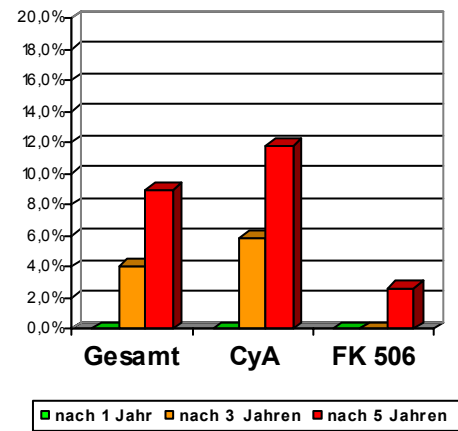


Abb. 35: Echoreiche Struktur mit dorsalem Schallschatten in einem Nierenkelch.  
Diagnose: Nephrolithiasis



### 5.3.8 Zysten

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	6 (4,9 %)	4 (4,7 %)	2 (5,4 %)
Nach 3 Jahren	19 (15,6 %)	14 (16,5 %)	5 (13,5 %)
Nach 5 Jahren	53 (43,4 %)	42 (49,4 %)	11 (29,7 %)

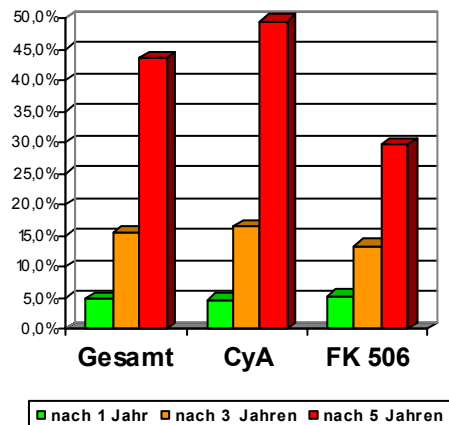
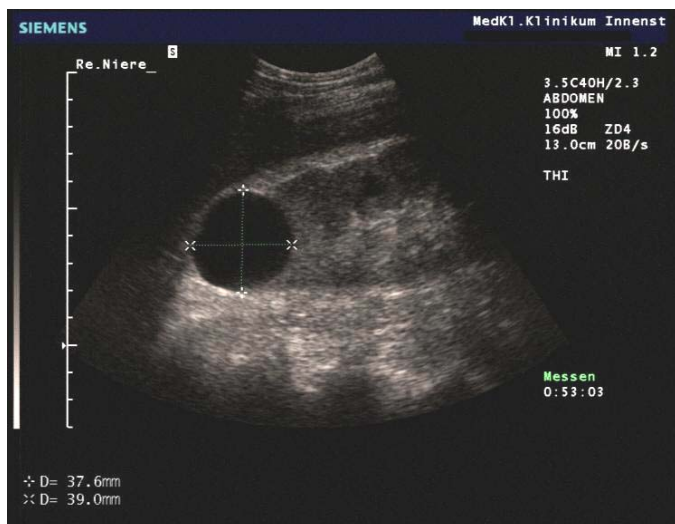
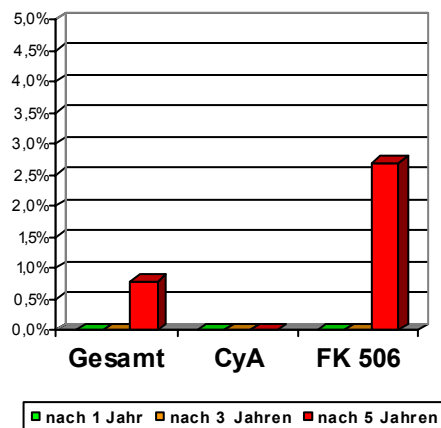


Abb. 36: Nierenzyste



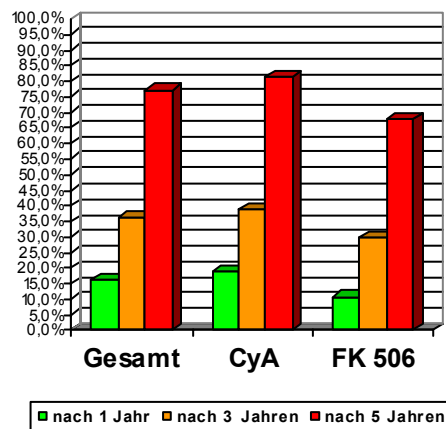
### 5.3.9 Neoplasien (Nierenzell-Karzinom)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	1 (2,7 %)



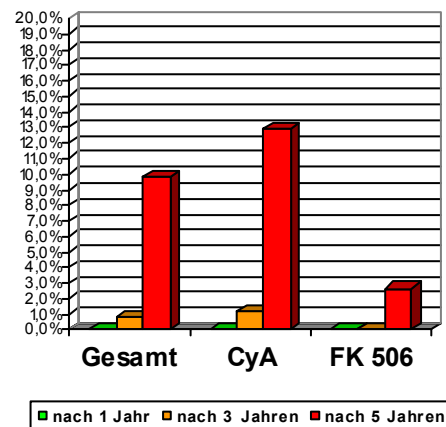
### 5.3.10 Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	20 (16,4 %)	16 (18,8 %)	4 (10,8 %)
Nach 3 Jahren	44 (36,1 %)	33 (38,8 %)	11 (29,7 %)
Nach 5 Jahren	94 (77,0 %)	69 (81,2 %)	25 (67,6 %)



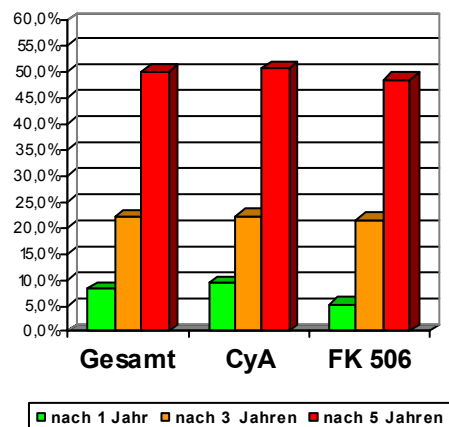
### 5.3.11 Niereninsuffizienz im terminalen Stadium

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	12 (9,8 %)	11 (12,9 %)	1 (2,7 %)



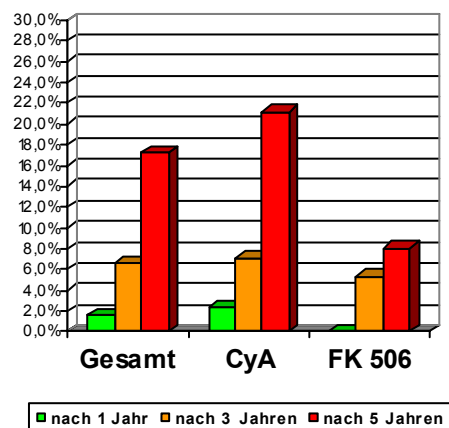
### 5.3.12 Renale Anämie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	10 (8,2 %)	8 (9,4 %)	2 (5,4 %)
Nach 3 Jahren	27 (22,1 %)	19 (22,3 %)	8 (21,6 %)
Nach 5 Jahren	61 (50,0 %)	43 (50,6 %)	18 (48,6 %)



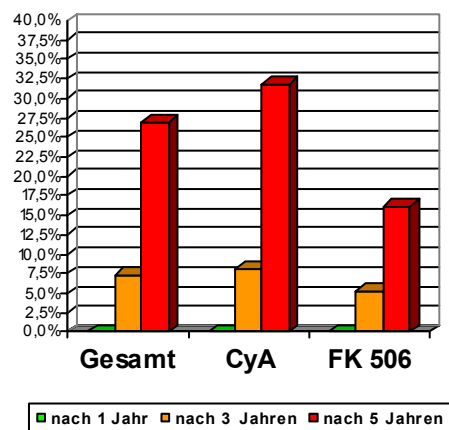
### 5.3.13 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	8 (6,6 %)	6 (7,1 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	21 (17,2 %)	18 (21,2 %)	3 (8,1 %)



### 5.3.14 Osteoporose

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	9 (7,4 %)	7 (8,2 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	33 (27,0 %)	27 (31,8 %)	6 (16,2 %)



## 5.4 Pankreas

Abb. 37: Normalbefund einer Pankreas



### 5.4.1 Pankreaslipomatose

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	4 (3,3 %)	4 (4,7 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	14 (11,5 %)	13 (15,3 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	24 (19,7 %)	19 (22,4 %)	5 (13,5 %)

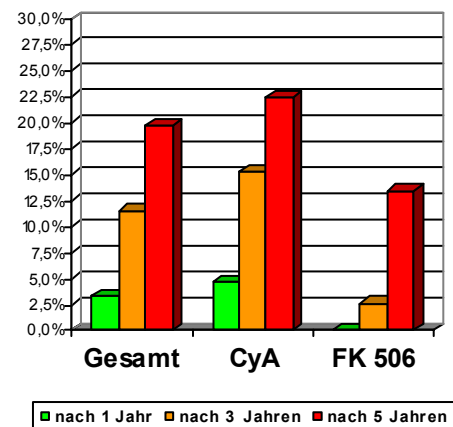


Abb. 38: Homogen echoreiches Parenchym bei Pankreaslipomatose



## 5.4.2 Pankreatitis

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	6 (4,9 %)	5 (5,9 %)	1 (2,7 %)

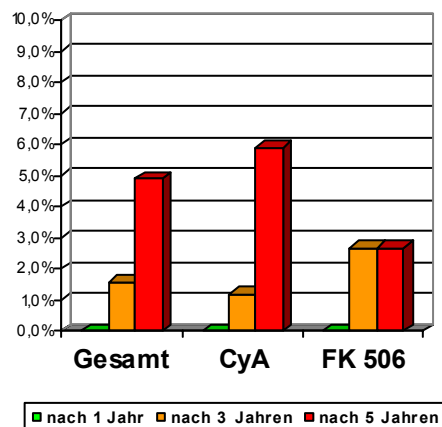


Abb. 39: Inhomogen-echoreiches Parenchym mit einer Verkalkungsstruktur im Caput pancreaticus.  
Diagnose: Chronische Pankreatitis



## 5.5 Milz

### 5.5.1 Splenomegalie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	5 (4,1 %)	5 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	16 (13,1 %)	12 (14,1 %)	4 (10,8 %)
Nach 5 Jahren	29 (23,8 %)	22 (25,9 %)	7 (18,9 %)

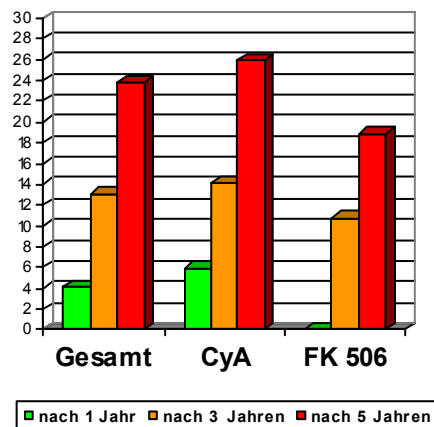


Abb. 40: Vergrößerte Organdurchmesser der Milz. Diagnose: Splenomegalie



## 5.5.2 Milzinfarkt

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)

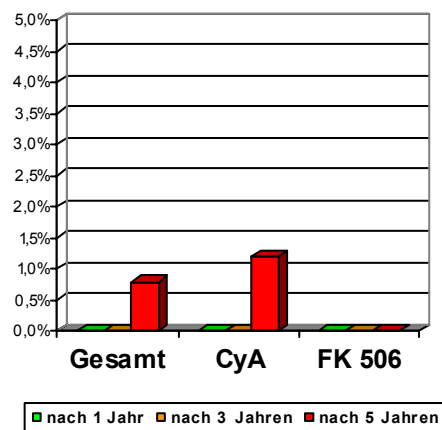


Abb. 41: Keilförmiger, echoarmer Parenchymdefekt. Diagnose: Milzinfarkt





## 5.6 Aorta

### 5.6.1 Aortensklerose

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	6 (4,9 %)	4 (4,7 %)	2 (5,4 %)
Nach 3 Jahren	25 (20,5 %)	17 (20,0 %)	8 (21,6 %)
Nach 5 Jahren	47 (38,5 %)	36 (42,4 %)	11 (29,7 %)

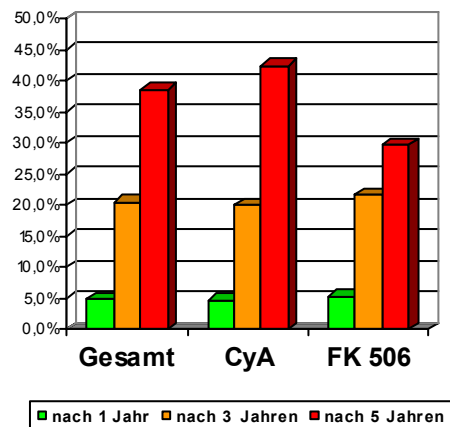


Abb. 42: Deutliche Aortensklerose



## 5.6.2 Aortenaneurysmen

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	5 (4,1 %)	4 (4,7 %)	1 (2,7 %)

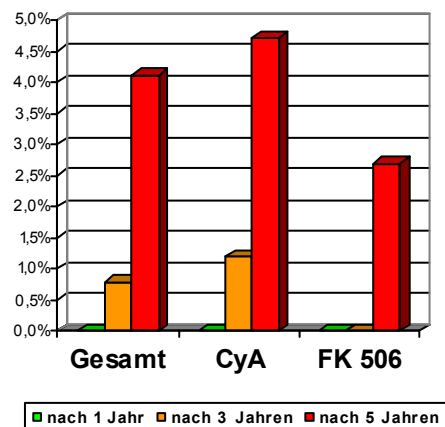


Abb. 43: Aortensklerose und großes Aortenaneurysma



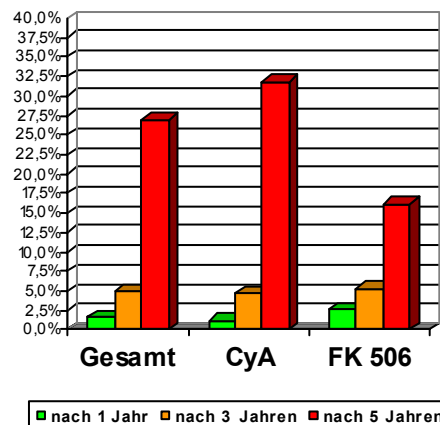
Abb. 44: Aortenaneurysma: Gefäßdurchmesser größer als 30 mm



## 5.7 Neoplasien

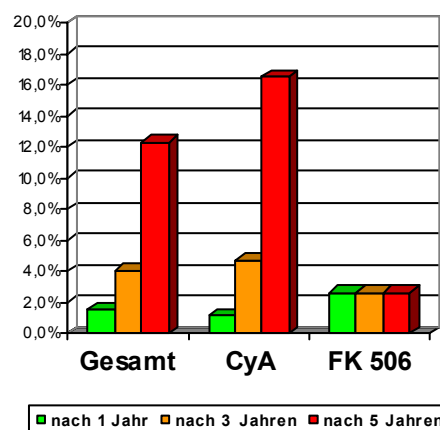
### 5.7.1 Häufigkeit maligner Entartungen

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	6 (4,9 %)	4 (4,7 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	33 (27,0 %)	27 (31,8 %)	6 (16,2 %)



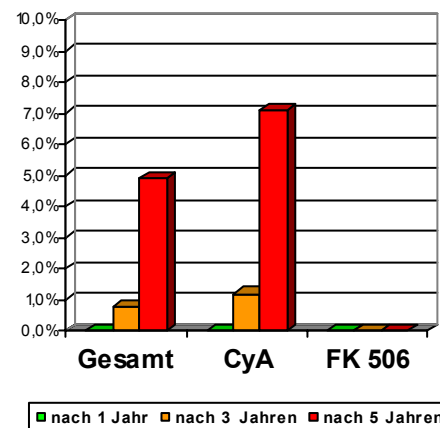
### 5.7.2 Häufigkeit kutaner Neoplasien (Basaliome, Spinaliome, Melanome)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	5 (4,1 %)	4 (4,7 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	15 (12,3 %)	14 (16,5 %)	1 (2,7 %)



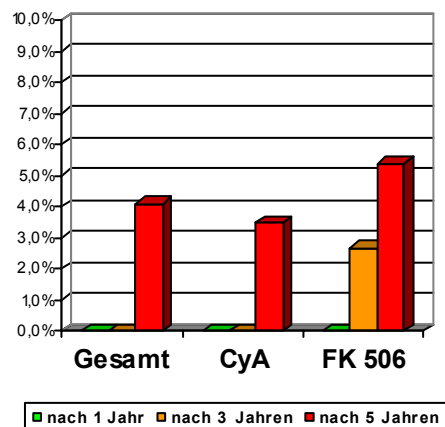
### 5.7.3 Häufigkeit maligner Lymphome

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	6 (4,9 %)	6 (7,1 %)	0 (0,0 %)



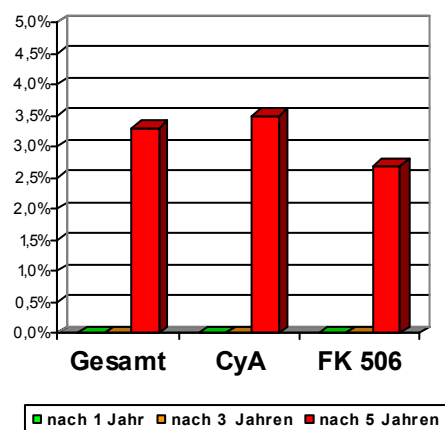
### 5.7.4 Häufigkeit von Prostata-Karzinomen

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	5 (4,1 %)	3 (3,5 %)	2 (5,4 %)



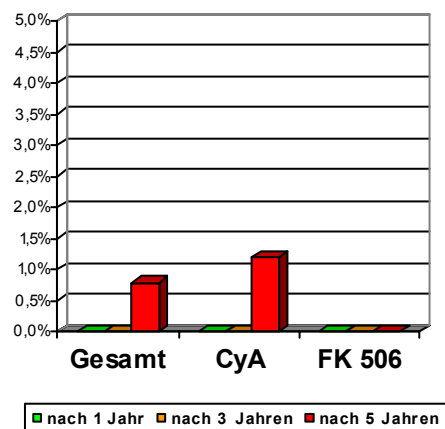
### 5.7.5 Häufigkeit von Colon-Karzinomen

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	4 (3,3 %)	3 (3,5 %)	1 (2,7 %)



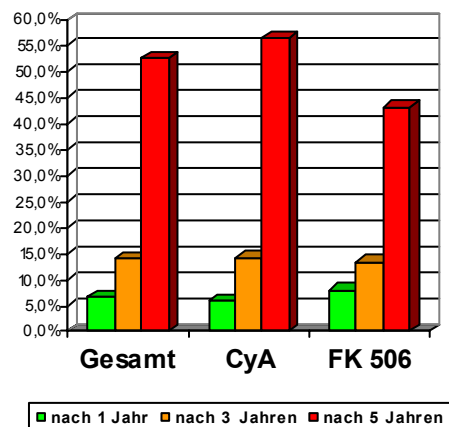
### 5.7.6 Häufigkeit von Urothel-Karzinomen der Harnblase

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)



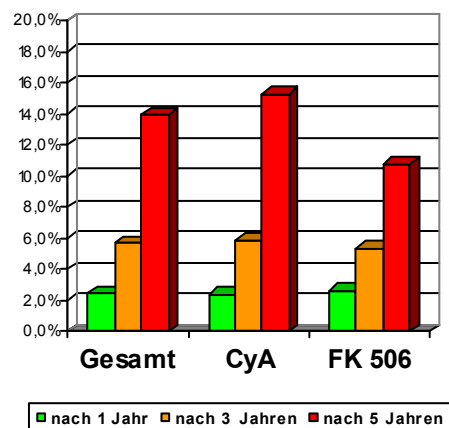
## 5.8 Häufigkeit von Infektionen aufgrund opportunistischer Erreger

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	8 (6,6 %)	5 (5,9 %)	3 (8,1 %)
Nach 3 Jahren	17 (13,9 %)	12 (14,1 %)	5 (13,5 %)
Nach 5 Jahren	64 (52,5 %)	48 (56,5 %)	16 (43,2 %)



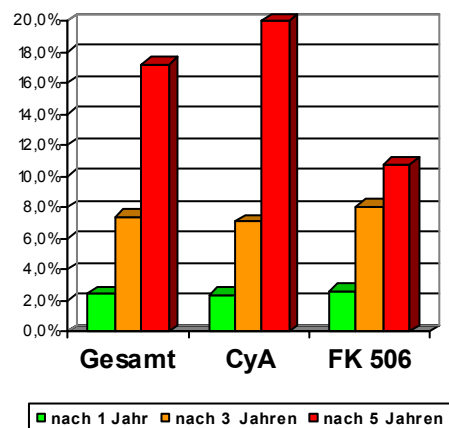
### 5.8.1 Häufigkeit von Herpes zoster

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	3 (2,5 %)	2 (2,4 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	7 (5,7 %)	5 (5,9 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	17 (13,9 %)	13 (15,3 %)	4 (10,8 %)



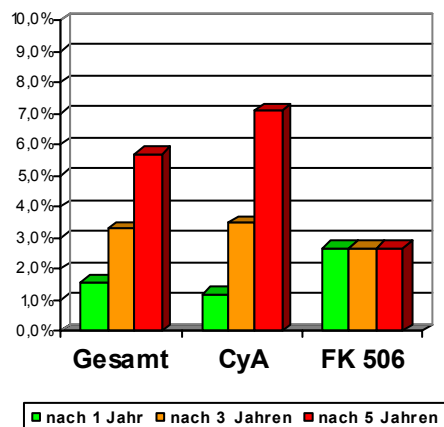
### 5.8.2 Häufigkeit von Pneumonien durch opportunistische Erreger

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	3 (2,5 %)	2 (2,4 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	9 (7,4 %)	6 (7,1 %)	3 (8,1 %)
Nach 5 Jahren	21 (17,2 %)	17 (20,0 %)	4 (10,8 %)



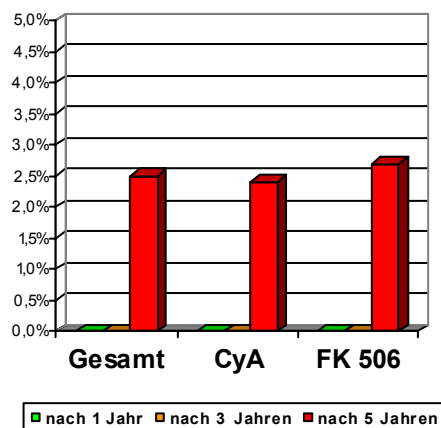
### 5.8.3 Häufigkeit der CMV- (Zytomegalie-) Pneumonie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	4 (3,3 %)	3 (3,5 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	7 (5,7 %)	6 (7,1 %)	1 (2,7 %)



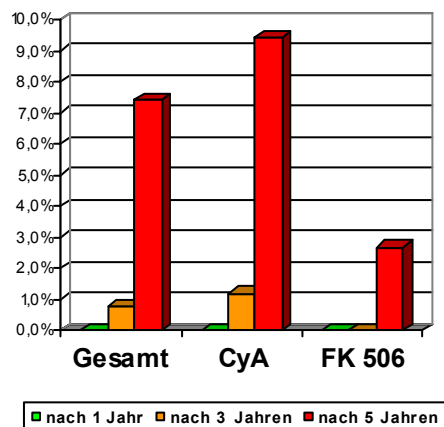
### 5.8.4 Häufigkeit der Toxoplasmose

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	3 (2,5 %)	2 (2,4 %)	1 (2,7 %)



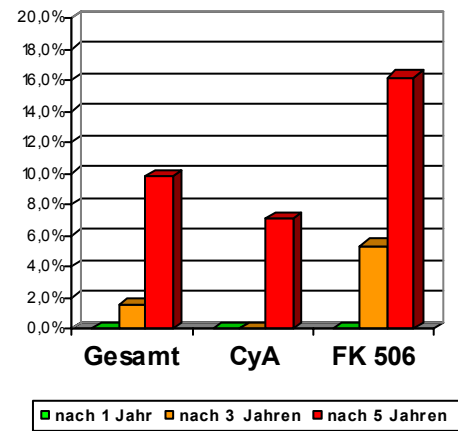
### 5.8.5 Häufigkeit der chronisch-rezidivierenden Gingivitis

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	9 (7,4 %)	8 (9,4 %)	1 (2,7 %)



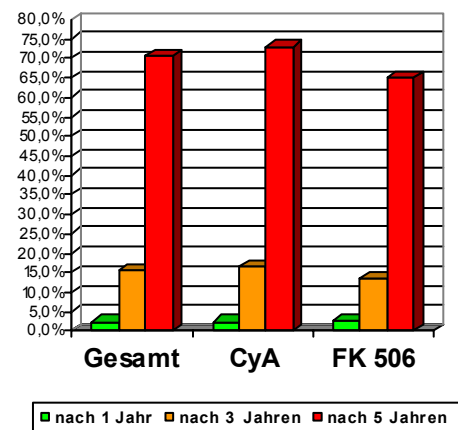
## 5.9 Neu aufgetretener Diabetes mellitus

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	12 (9,8 %)	6 (7,1 %)	6 (16,2 %)



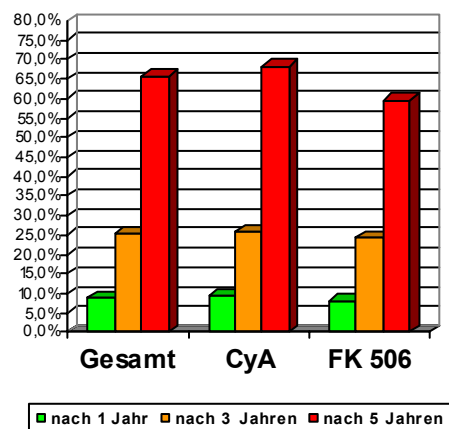
## 5.10 Neu aufgetretene arterielle Hypertonie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	3 (2,5 %)	2 (2,4 %)	1 (2,7 %)
Nach 3 Jahren	19 (15,6 %)	14 (16,5 %)	5 (13,5 %)
Nach 5 Jahren	86 (70,5 %)	62 (72,9 %)	24 (64,9 %)



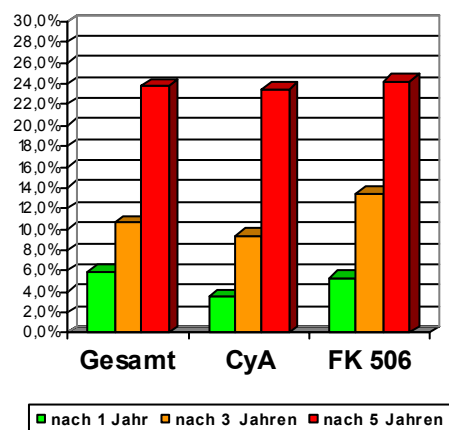
## 5.11 Neu aufgetretene Hyperlipidämie

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	11 (9,0 %)	8 (9,4 %)	3 (8,1 %)
Nach 3 Jahren	31 (25,4 %)	22 (25,9 %)	9 (24,3 %)
Nach 5 Jahren	80 (65,6 %)	58 (68,2 %)	22 (59,5 %)



## 5.12 Neu aufgetretene Hyperurikämie

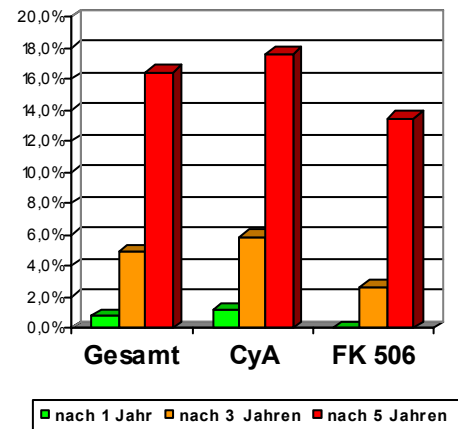
	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	5 (5,9 %)	3 (3,5 %)	2 (5,4 %)
Nach 3 Jahren	13 (10,7 %)	8 (9,4 %)	5 (13,5 %)
Nach 5 Jahren	29 (23,8 %)	20 (23,5 %)	9 (24,3 %)





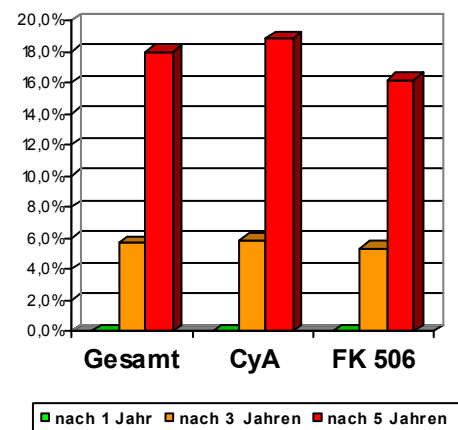
### 5.13 Neuauftreten der koronaren Herzkrankheit (KHK)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	6 (4,9 %)	5 (5,9 %)	1 (2,7 %)
Nach 5 Jahren	20 (16,4 %)	15 (17,6 %)	5 (13,5 %)



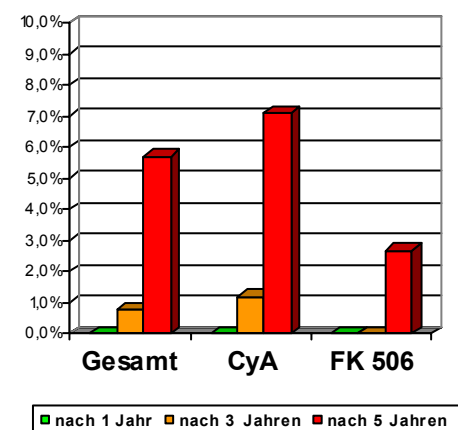
### 5.14 Neuauftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	7 (5,7 %)	5 (5,9 %)	2 (5,4 %)
Nach 5 Jahren	22 (18,0 %)	16 (18,8 %)	6 (16,2 %)



### 5.15 Erstmanifestation einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)

	Gesamt n=122	Cyclosporin n=85	Tacrolimus n=37
Nach 1 Jahr	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nach 3 Jahren	1 (0,8 %)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Nach 5 Jahren	7 (5,7 %)	6 (7,1 %)	1 (2,7 %)



## 6. Diskussion

### 6.1 Der Stellenwert der Sonographie in der Betreuung (herz-)transplantierter Patienten

Zielsetzung dieser retrospektiven Studie war es vor allem, einen Überblick über die unerwünschten Effekte der Immunsuppression nach Organtransplantation, in diesem Falle nach Herztransplantation zu gewinnen. Besonderes Augenmerk galt hierbei der in regelmäßigen zeitlichen Abständen durchgeführten Sonographie als kostengünstige und nicht-invasive Untersuchungsmethode zur frühzeitigen Erfassung pathologisch-morphologischer Veränderungen der Abdominalorgane infolge immunsuppressiver Therapie. Ein Aspekt, welcher den hohen Stellenwert der Sonographie als Screening-Untersuchung in der nachsorglichen Betreuung herztransplantierter Patienten verdeutlicht, spiegelt die Nephrotoxizität bestimmter Immunsuppressiva, vor allem der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus wider. Bei über 70 % der in der Studie berücksichtigten Patienten waren morphologische Veränderungen der Niere, wie die Größenabnahme des Organs, die Echogenitätserhöhung des Parenchyms oder die Verminderung der Parenchymbreite mit einer zugunsten des Pyelons verschobenen Parenchym-Pyelon-Relation (s. Ergebnisübersicht Punkte 5.3.2, 5.3.3 und 5.3.5) bereits monatelang vor entsprechenden Laborveränderungen wie Kreatinin- oder Harnstoffhöhung sonographisch nachzuweisen. In regelmäßigen zeitlichen Intervallen durchgeführte Sonographien liefern also sehr frühzeitig wichtige Indizien für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, die innerhalb sehr kurzer Zeit vom Stadium der kompensierten Retention zur terminalen Niereninsuffizienz fortschreiten kann (s. Ergebnisübersicht Punkte 5.3.10 und 5.3.11). In Anbetracht der gesundheitlichen, psychischen und sozialen Folgen für den Patienten, der aufgrund von Dialysepflichtigkeit und abnehmender Lebensqualität seine berufliche Tätigkeit nicht mehr weiter ausüben kann und auch im Hinblick auf die damit verbundene immense zusätzliche Kostenbelastung für Gesundheitswesen und gesetzliche Rentenversicherung ist die terminale Niereninsuffizienz unbedingt abzuwenden oder möglichst hinauszuzögern. Dies muss zunächst in erster Linie durch Modifizierung der Dosierungen der immunsuppressiven Medikation bzw. Substitution bestimmter Einzelsubstanzen

angestrebt werden. So käme beispielsweise eine Dosisreduzierung der nephrotoxischen Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin oder Tacrolimus bei gleichzeitiger Hinzunahme bzw. Dosiserhöhung des nicht nephrotoxischen Immunsuppressivums Mycophenolat mofetil in Betracht. Zu den diversen Begleiterscheinungen einer Niereninsuffizienz gehört neben der durch verminderte Erythropoetin-Produktion renal-bedingten Anämie (s. Punkt 5.3.12) auch der sekundäre Hyperparathyreoidismus (s. Punkt 5.3.13), welchem die Mitverursachung einer Osteoporose (s. Punkt 5.3.14) anzulasten ist.

Die hohe Inzidenz der Cholelithiasis (Punkt 5.1.1) sowie das damit verbundene Risiko einer komplizierenden lithogenen Cholezystitis (Punkt 5.1.6), die unter Immunsuppression symptomärmer verlaufen und oft verspätet entdeckt werden könnte, sind ebenfalls Argumente für engmaschige sonographische Verlaufskontrollen bei (herz-) transplantierten Patienten.

Zwar mag es im Einzelnen noch nicht vollkommen geklärt sein, welche Bedeutung die vielen morphologischen Veränderungen an Gallenblase, Leber, Nieren, Pankreas, Milz oder Aorta aus pathologischer Sicht für transplantierte Patienten haben, es mag im Einzelnen auch noch unklar sein, wie gravierend sich diese pathologisch-morphologischen Befunde letztlich auf die Prognose und die Lebensqualität der transplantierten Patienten auswirkt. Beispielsweise ist hinsichtlich der Bedeutung der Pankreaslipomatose nur wenig bekannt. Handelt es sich hierbei um einen mehr oder weniger harmlosen Zufallsbefund oder kann die Pankreaslipomatose mit ernstzunehmenden Komplikationen wie exokriner Pankreasinsuffizienz und Malabsorption bzw. endokriner Pankreasinsuffizienz, pathologischer Glucosetoleranz und konsekutivem Diabetes mellitus assoziiert sein? Nichtsdestotrotz steht mit der in regelmäßigen zeitlichen Abständen durchgeführten Abdominalsonographie eine kostengünstige, zuverlässige und – was für die Belastung und Compliance der Patienten sehr wichtig ist – nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, um diese pathologisch-morphologischen Befunde möglichst frühzeitig zu erfassen, zu dokumentieren und im Langzeitverlauf in ihrer weiteren Entwicklung regelmäßig beobachten zu können. Die möglichst frühzeitige Detektion pathologisch-morphologischer Veränderungen der Abdominalorgane ermöglicht dem behandelnden Mediziner rasch entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, um eine weitere Verschlechterung der krankhaften Befunde zu verhindern bzw. wenigstens zu verzögern. In Anbetracht der bei dem

Patientenkollektiv sonographisch festgestellten Vielzahl verschiedener pathologischer Befunde und ihrem zum Teil erschreckend hohen quantitativen Auftreten erscheint es sinnvoll, die in viertel- bis halbjährlichen Intervallen durchgeführte abdominalsonographische Untersuchung weltweit generell als Standard-Screening-Verfahren zur möglichst frühzeitigen Detektion pathologisch-morphologischer Organveränderungen infolge immunsuppressiver Therapie in die nachsorgliche Betreuung (herz-) transplanteder Patienten zu integrieren.

## 6.2 Zielsetzung für spätere Studien: Vergleich der Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus hinsichtlich ihrer sonographisch detektierbaren unerwünschten Effekte

Ein Ansatz für zukünftige prospektive, randomisierte, klinisch kontrollierte Studien besteht darin, die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus bezüglich ihrer unerwünschten Effekte, insbesondere im Hinblick auf die mit Hilfe der routinemäßigen Abdominalsonographie frühzeitig erfassbaren pathologisch-morphologischen Organveränderungen miteinander zu vergleichen. Solche prospektive, randomisierte, klinisch kontrollierte Studien erlauben eine bessere Anpassung der Daten an das Studiendesign und ermöglichen eine Minimierung der Störvariablen, was zu einer weitaus geringeren Verfälschung der Statistik führt. Beispielsweise sollten die in einer solchen Studie berücksichtigten Patienten allesamt möglichst mit der gleichen immunsuppressiven Begleittherapie z.B. Mycophenolat mofetil und Prednisolon behandelt werden. Anhand der Beobachtung von Langzeitverläufen könnte eine solche Studie Aufschluss darüber geben, welcher der beiden Calcineurin-Inhibitoren bei vergleichbarer Zuverlässigkeit in der Verhütung von Abstoßungsreaktionen in geringerem Umfang zu unerwünschten Effekten führt und folglich in Zukunft zu bevorzugen wäre.

### 6.3 Immunsuppressiva im Fokus pharmakologischer Studien

- Die „U.S. Cooperative Tacrolimus Study“ beinhaltete 85 Patienten, 39 davon erhielten Tacrolimus, 46 Cyclosporin (Taylor et al. 1999). Eine andere vergleichbare Studie, die „European Multicenter Pilot Study“ beinhaltete 82 Patienten, hiervon bekamen 54 Patienten Tacrolimus und 28 Cyclosporin (Reichart et al. 1998). In beiden Studien erhielten alle Patienten Azathioprin und Kortikosteroide als immunsuppressive Begleitmedikation. Nach einem Jahr offenbarten beide Studien keine Unterschiede zwischen den beiden Calcineurin-Inhibitoren hinsichtlich Transplantatabstoßung, Überlebenszeit, Nephrotoxizität oder Inzidenz von Nierenversagen und Diabetes. Die U.S. Studie zeigte lediglich niedrige Inzidenzen von arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie in der Tacrolimus-Gruppe. Die europäische Studie wies nach drei Jahren ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Medikamenten bezüglich Transplantat-abstoßung, Überlebenszeit, Diabetogenität und Hyperlipidämie auf. Allerdings zeigte die Cyclosporin-Gruppe eine höhere Inzidenz behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonie (Reichart et al. 2001).
- Des Weiteren kamen unter anderem die „US-Multicenter FK 506 Liver Study Group“ (Klintmalm et al. 1993) und die „European FK 506 Multicentre Liver Study Group“ (Neuhaus et al. 1994) zu dem Ergebnis, dass mit Tacrolimus eine signifikante Verringerung von akuten, therapieresistenten und chronischen Abstoßungen erreicht werden kann. Diese Ergebnisse konnten zum Teil sogar mit niedrigerer Steroiddosierung aufrechterhalten werden. Das Auftreten von CMV Infektionen war unter Tacrolimus niedriger als unter der Cyclosporin-Therapie (Neuhaus et al. 1995).
- Starzl bezieht sich auf Studien aus San Francisco (von 1991), nach denen Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Diabetogenität bei Tacrolimus und Cyclosporin nahezu gleich und dosisabhängig sind. Dagegen treten Hypercholesterinämien und Bluthochdruck unter Tacrolimus seltener und Hirsutismus und Gingivahyperplasie nahezu gar nicht auf (Fung et al. 1991, Starzl et al. 1993). Die Patienten- und Transplantatüberlebenszeiten waren hingegen unter beiden Medikationen nicht signifikant unterschiedlich (Starzl et al. 1993, Busuttil et al. 1994).

- Schon 1980, kurz nach der Einführung des Cyclosporin, berichteten Starzl et al. von acht lebertransplantierten Patienten, die zur Immunsuppression Cyclosporin bekamen und in drei Fällen eine Nierenfunktionsschädigung erlitten, die sich nach Dosisreduktion wieder besserte (Starzl et al. 1981). Viele vergleichbare Studien zwischen Cyclosporin und Tacrolimus belegen immer wieder, dass sowohl Cyclosporin, wie auch Tacrolimus nephrotoxisches, hypertensives und diabetogenes Potential besitzen.
- So berichten Radermacher und Mitarbeiter 1998 in einer Studie mit 48 nierentransplantierten Patienten, die ein Jahr nach Transplantation hinsichtlich ihrer Nierenfunktion beobachtet wurden, dass Cyclosporin ein höheres renales vasokonstriktorisches Potential besitzt als Tacrolimus. Bei den Patienten unter Tacrolimus-Therapie wurden innerhalb der ersten zwei Monate ein niedrigerer renaler Resistance Index (RI) und niedrigere Kreatininwerte gemessen als bei den Patienten unter Cyclosporin-Therapie, außerdem waren weniger blutdrucksenkende Medikamente nötig. Nach 60 Tagen war der Unterschied des Resistance Index unter Tacrolimus und Cyclosporin nicht mehr signifikant und die Kreatininwerte konnten nach Dosisreduktion von CyA sogar gesenkt werden (Radermacher et al. 1998).
- Während der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren stellt die Nephrotoxizität eines der relevantesten Probleme bei lebertransplantierten Patienten dar; das gilt sowohl für die frühe wie auch für die späte postoperative Phase (Klintmalm et al. 1981, Fisher et al. 1998).
- Mycophenolat mofetil unterdrückt die Proliferation der vom Epstein-Barr-Virus transformierten B-Lymphozyten-Linien und erzeugt möglicherweise weniger immunsuppressions-abhängige maligne Entartungen (Sollinger et al. 1992, Schnülle et al. 1998, Mele et al. 2000).

#### 6.4 Nähere Betrachtung einzelner Studienergebnisse

Es darf spekuliert werden, dass einige der sonographisch detektierbaren pathomorphologischen Befunde der Abdominalorgane im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung und damit den Verlauf zahlreicher Organfunktionsstörungen und Erkrankungen, welche bei organtransplantierten Patienten infolge der

immunsuppressiven Therapie auftreten können, von großer prognostischer Bedeutung sind. Die pathophysiologischen Hintergründe hierzu gilt es in künftigen Studien zu diskutieren und zu klären, um die Entstehungsmechanismen der jeweiligen Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen, gerade mit besonderer Berücksichtigung der individuellen immunsuppressiven Medikation als herausragendem pathogenetischem Faktor, zu ermitteln. Wichtig ist eine möglichst frühzeitige Erfassung derartiger pathologischer Veränderungen, um eine therapeutische Intervention bestenfalls in einem sehr frühen bzw. nicht weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu gewährleisten. Zu diesem Zweck sollte die bei herztransplantierten Patienten routinemäßig durchgeführte Sonographie als Screening-Untersuchung nach bestimmten Kriterien standardisiert werden, um gezielt nach solchen prognostisch wichtigen Befunden zu fahnden, die als Warnsignale fungieren können und deren rechtzeitige Detektion von maßgeblicher Bedeutung für die Lebenserwartung der betroffenen Patienten sein kann. Als solche vermutlich prognostisch wichtigen Befunde sollen folgende Studienergebnisse nun im Einzelnen erörtert werden:

- Gallenblase: Cholezystolithiasis und Gallenblasenpolypen sowie deren Bedeutung für die Entstehung einer Neoplasie der Gallenblase
- Leber: Fettleber, Veränderungen der Lebervenen (Rarefizierung vs. Stauung), Zirrhose und Aszites
- Niere: Morphologische Veränderungen der Nieren sowie deren Auswirkungen auf die Organfunktion, Folgekrankheiten der Niereninsuffizienz (Renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Osteoporose, Infektionen)
- Pankreas: Pankreaslipomatose, akute und chronische Pankreatitis

Weiterhin sollen die Erstmanifestation von Diabetes mellitus sowie das Auftreten von Neoplasien unter immunsuppressiver Therapie näher betrachtet werden.

## 6.4.1 Gallenblase

### 6.4.1.1 Cholezystolithiasis

Mit einer Prävalenz von ca. 15,0 % beim weiblichen und ca. 7,5 % beim männlichen Geschlecht gehört die Cholelithiasis zu den häufigsten Leiden in der Allgemeinbevölkerung. Höheres Alter, weibliches Geschlecht, cholesterinreiche, ballaststoffarme Diät sowie parenterale Ernährung, Fasten, Adipositas und hereditäre Faktoren wie das gehäufte Auftreten von Cholesterinsteinen in Familien oder Populationen zählen zu den bekannten Risikofaktoren des Gallensteinleidens. Die Gallenflüssigkeit besteht zu etwa 80 % aus Wasser. Gallensäuren und Phospholipide halten normalerweise das unlösliche Cholesterin in Form von Mizellen in Lösung. Die normale, nicht lithogene Galle enthält Cholesterin, Phospholipide und Gallensäuren in einer Relation von etwa 5 : 25 : 70. Typisch für die lithogene Galle ist der hohe Anteil an Cholesterin sowie der verminderte Anteil an Gallensäuren, so dass die Galle mit Cholesterin übersättigt ist. Dabei ist der lithogene Index oder Cholesterinsättigungsindex, nämlich das Verhältnis von gelöstem zu maximal löslichem Cholesterin größer als 1. Erster Schritt für die Entstehung von Cholesterin-Gallensteinen ist die Bildung von Cholesterinmonohydratkristallen. Weiterhin wirkt sich Hypomotilität der Gallenblase mit verlängerter Verweildauer der Galle in der Gallenblase oder unvollständiger Entleerung der Gallenblase begünstigend auf die Cholesterinsteinbildung aus. Nach fünf Jahren immunsuppressiver Therapie litten laut der vorliegenden Studie 38,5 % der Patienten des Gesamtkollektivs an einer Cholezystolithiasis. Dabei beträgt das Verhältnis von Gallensteinträgern ohne Beschwerden zu Patienten mit symptomatischer Cholelithiasis wie in der Allgemeinbevölkerung etwa 3 : 1. Abgesehen von einem verdächtigen Tastbefund (Murphy-Zeichen), dem sonographischen Befund und leichten unspezifischen Oberbauchbeschwerden wie Völlegefühl, Meteorismus und Unverträglichkeit bestimmter Speisen und Getränke, muss jedoch bei jeder Cholelithiasis mit gravierenden Komplikationen gerechnet werden. Hierzu zählt neben den typischen Gallenkoliken, welche meist durch Steinpassage des Ductus cysticus ausgelöst werden, die akute Cholezystitis und Cholangitis, welche weiter durch Sepsis und Gallenblasenempyem verkompliziert werden können. Abgesehen von der akuten Gallenkolik durch Zystikusverschluss kann die Steinwanderung auch zu einem



Gallenblasenhydrops, einer Gangrän oder Perforation der Gallenblase sowie einer Choledocholithiasis mit nachfolgendem cholestatischem Ikterus, Leberabszessen oder biliärer Pankreatitis führen. Sind Steine aus der Gallenblase in den Gallengang eingewandert, was bei 20 % der Patienten mit Cholezystolithiasis der Fall ist, so kommt es bei jedem zweiten dieser Patienten zu den genannten Komplikationen der Choledocholithiasis. Eine weitere gefürchtete Komplikation der Cholezystolithiasis ist die Steinperforation, die sich als freie Perforation in die Bauchhöhle mit galliger Peritonitis oder als gedeckte Perforation mit evt. subhepatischem Abszess abspielen kann. Bei einer Steinperforation in den Darmtrakt, zumeist in das Duodenum, kann es zu einem Gallensteinileus durch Obstruktion des terminalen Ileums kommen. In diesem Fall sind ein Steinschatten im rechten Unterbauch sowie Luft in den Gallenwegen (Aerobilie) typische röntgenologische Zeichen. Im Laufe einer chronisch-rezidivierenden Cholezystitis kann es zur einer Schrumpfung des Organs und einem morphologischen Umbau zu einer sog. „Porzellangallenblase“ kommen. Darüber hinaus sollte das Gallenblasenkarzinom nach aktuellem Wissensstand ebenfalls zu den Spät komplikationen der Cholezystolithiasis gezählt werden. Einerseits findet sich bei den aufgrund symptomatischer Gallensteine cholezystektomierter Patienten in nahezu 2 % der Fälle ein Gallenblasenkarzinom als Zufallsbefund (Diehl et al. 1980, 1983, Shukla et al. 1985). Andererseits weisen bis zu 75 % der Patienten, die an einem Gallenblasenkarzinom leiden, auch eine Cholezystolithiasis in ihrer Krankengeschichte auf (Zatonski et al. 1997, Khan et al. 1999, Okamoto et al. 1999). Im Laufe der chronisch-rezidivierenden Cholezystitis, die mit der Cholezystolithiasis assoziiert ist, kommt es zu Metaplasie des Epithels der Gallenblasenwand, was im Hinblick auf das Gallenblasenkarzinom als fakultative Präkanzerose aufzufassen ist. Zu diesen metaplastischen Veränderungen gehören die Proliferation von endokrin-aktiven Paneth'schen Körnerzellen und Schleimdrüsen sowie die Produktion von immunreaktivem Lysozym, welches in normalem Gallenblasenepithel kaum nachweisbar ist. Yamamoto und Mitarbeitern gelang es bei einem Kollektiv von Patienten mit Gallenblasen-Adenokarzinomen in 25 von 49 Fällen mindestens einen dieser metaplastischen Marker (endokrine Zellen bzw. immunreaktives Lysozym) nachzuweisen, was die Epithelmetaplasie als pathogenetischen Faktor bestätigt (Yamamoto et al. 1986). Auf molekularer Ebene hat es sich gezeigt, dass die chronische Entzündung der Gallenblase eine allelspezifische Mutation des normalerweise heterozygoten p53-Gens mit übermäßiger

Expression des p53-Proteins zur Folge haben kann. Dieser Prozess könnte eine maligne Transformation von Zellen des Gallenblasenepithels nach sich ziehen (Wee et al. 1994, Wistuba et al. 1995). Es scheint also ein kausaler Zusammenhang zwischen der Cholezystolithiasis und dem Auftreten des Gallenblasenkarzinoms zu bestehen. Eine Immunsuppression könnte diese Karzinogenese dann auch noch zusätzlich induzieren. Weiterhin wird spekuliert, dass die Größe der Gallensteine sowie die Dauer des Gallensteinleidens nicht unerheblichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben (Diehl et al. 1983, Lowengels et al. 1989).

In der vorliegenden Studie litten 28,7 % bzw. 38,5 % der Patienten des Gesamtkollektivs nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie an Gallenblasensteinen. Damit liegt die Prävalenz der Cholezystolithiasis bei diesen immunsuppressiv therapierten Patienten bei weitem über der Prävalenz des Gallensteinleidens in der Allgemeinbevölkerung. Daher ist in Anbetracht der zuvor geschilderten Komplikationen der Cholezystolithiasis der regelmäßigen sonographischen Untersuchung dieser Patienten eine große Bedeutung beizumessen.

#### 6.4.1.2 Polypen der Gallenblase

Gerade in letzter Zeit werden Polypen der Gallenblase mehr und mehr als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms angesehen. Die Prävalenz kleiner polypoider Läsionen in der routinemäßigen Oberbauchsonographie wird mit 1-3 % angegeben (Majeski et al. 1986, Koga et al. 1988, Jorgensen et al. 1990, Segawa K. et al. 1992). Cholester-Polypen machen ca. 53 % der polypoiden Veränderungen aus, sind immer gutartig und bedürfen keiner chirurgischen Intervention. Die meisten Cholester-Polypen haben einen Durchmesser von weniger als 10 mm und sind mit Hilfe der Oberbauchsonographie leicht nachzuweisen. Mehrere Studien zeigten, dass Gallenblasenpolypen in Abhängigkeit von ihrer Anzahl, Größe, Form (gestielt oder flächenhaft) und Echogenität einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms darstellen können (Yamaguchi et al. 1988, Ishikawa et al. 1989, Yang et al. 1992, Chijiwa et al. 1994, Kuboto et al. 1995, Sugiyama et al. 1995, Shinkai et al. 1998, Okamoto et al. 1999). Polypen mit einem Durchmesser unter 10 mm sind mit 0-5 %

nur selten bösartig (Yang et al. 1992, Sugiyama et al. 1995). Polypen mit einem Durchmesser von 10-15 mm entarten zu 11-13 %, solche mit einem Durchmesser über 15 mm zu 46-70 % (je nach Studie unterschiedlich) maligne (Yamaguchi et al. 1988, Yang et al. 1992, Chijiwa et al. 1994, Sugiyama et al. 1995, Kuboto et al. 1995). Über 80 % der malignen Veränderungen sind Einzelpolypen. Bis zu 18 % aller sonographisch gefundenen Einzelpolypen sind maligne entartet (Yang et al. 1992, Sugiyama et al. 1995). Von den flächenhaft geformten Polypen sind bis zu einem Drittel maligne (Ishikawa et al. 1989, Sugiyama et al. 1995). Bösartige Polypen weisen gegenüber dem Leberparenchym eine geringere bis gleichartige Echogenität auf (Kuboto et al. 1995, Sugiyama et al. 1995).

In der vorliegenden Studie weisen 1,6 % bzw. 3,3 % der Patienten des Gesamtkollektivs nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Medikation Gallenblasenpolypen bei der sonographischen Untersuchung auf. Da diese Veränderungen erst mit der Einnahme der immunsuppressiven Medikation aufgetreten sind, kann ein proliferativer Effekt der Immunsuppressiva gegenüber dem Gallenblasenepithel vermutet werden. Dies sollte unbedingt ein Ansatz für weitere Studien sein, da das Auftreten von Gallenblasenpolypen, ebenso wie die Cholezystolithiasis, Risikofaktoren für die Entstehung eines Gallenblasenkarzinoms darstellen. Diese Neoplasie rangiert in der Liste der häufigsten Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts immerhin an fünfter Stelle und weist eine sehr schlechte Prognose auf. Etwa die Hälfte der Patienten hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen, die mittlere Überlebenszeit beträgt weniger als sechs Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt weniger als 5 %. Ein Jahr nach Diagnosestellung sind ca. drei Viertel der Patienten verstorben (Sheth et al. 2000). Die Option der prophylaktischen Cholezystektomie wird kontrovers diskutiert. Die meisten Autoren stehen dieser Maßnahme bei kleinen Polypen (< 10 mm) und bei asymptomatischen kleinen Gallensteinen (< 20 mm) ablehnend gegenüber. Eine absolute Indikation zur Cholezystektomie besteht jedoch bei manifester maligner Entartung, bei anhaltendem symptomatischem Gallensteinleiden sowie bei einer Porzellangallenblase. Eine relative Indikation besteht bei Polypen mit einem Durchmesser über 10 mm, insbesondere bei einzelnen und flächenartigen Polypen, sowie bei großen Gallensteinen über 30 mm Durchmesser (Sheth et al. 2000).

## 6.4.2 Leber

### 6.4.2.1 Echogenitätserhöhung im Sinne einer Fettleber

23,8 % bzw. 51,6 % der Patienten des Gesamtkollektivs zeigen nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie eine deutliche Echogenitätserhöhung im Sinne einer Fettleber bei der sonographischen Untersuchung. Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten zeigten neben der Fettleber auch eine Rarefizierung der peripheren Gefäße und mehr als ein Drittel dieser Patienten wies darüber hinaus eine Hepatomegalie auf. Verantwortlich für diese Schädigung des Leberparenchyms ist von den verabreichten immunsuppressiven Substanzen am ehesten das synthetische Kortikosteroid-Derivat Prednisolon (Karow et al. 2004). Diese kortikosteroid-bedingte Leberparenchymschädigung ist ebenfalls ein Argument für die Strategie einer schrittweisen Reduzierung der Prednisolon-Dosis in den unterschiedlichen immunsuppressiven Therapieschemata (Cremer et al. 1999, Felkel et al. 2001). Solche durch toxische Stoffe hervorgerufenen Fetteinlagerungen der Leber sind zumeist reversibel, allerdings wird im vorliegenden Fall die Zufuhr der auslösenden Substanz, nämlich der immunsuppressiven Medikation, in der Regel gar nicht oder nur unzureichend vermindert. Deshalb sollte bei Transplantationspatienten der Leberbefund unbedingt in regelmäßigen Intervallen sonographisch kontrolliert und gezielt auf eine Progression der Fettleber hin überprüft werden.

### 6.4.2.2 Veränderungen der Lebervenen

Was den Status der Lebervenen anbelangt, so sind im Gesamtkollektiv zwei verschiedene Arten von Veränderungen zu beobachten: Einerseits kommt es zu einer Rarefizierung der Lebervenen, andererseits weisen manche Patienten eine Stauung und deutliche Erweiterung der Lebervenen auf.

- Eine Rarefizierung der Lebervenen ist meistens im Zusammenhang mit einer Fettleber zu finden. Parallel zum Übergang einer chronischen Fettleber in eine Leberzirrhose entwickelt sich aus der bisher nur scheinbaren

Lebervenenrarefizierung eine tatsächliche Verminderung der Lebergefäße. In der vorliegenden Studie ist bei 39,3 % und 52,5 % der Patienten nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie eine Lebervenenrarefizierung sonographisch erfasst worden.

- 8,2 % bzw. 14,8 % der Patienten des Gesamtkollektivs fielen nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie bei der Oberbauchsonographie durch eine Lebervenenstauung auf. In erster Linie hierfür ursächlich kann eine Dysfunktion des Spenderherzens im Sinne einer Rechtsherzinsuffizienz mit unzureichendem rechtsventrikulärem Schlagvolumen, aber auch einer globalen Herzinsuffizienz bedingt durch linksventrikuläres Pumpversagen sein. Die kardiale Dysfunktion führt zu einer Stauung des Blutes vor dem rechten Herzen, die sich über die Vena cava inferior bis in die Lebervenen fortsetzt. Sonographische Zeichen dieser Lebervenenstauung sind eine Erweiterung des Gefäßquerschnitts über 10 mm (Vena cava inferior über 20 mm), ein verminderter inspiratorischer Kollaps sowie eine reduzierte Kompressibilität der Lebervenen und eine aufgehobene weiche Doppelpulsation. Sowohl die Lebervenen, als auch die Vena cava inferior sind bei fehlender atemsynchroner Lumenänderung verbreitert. Die Parenchymstruktur der Leber sowie die Organkonturen stellen sich weitgehend normal dar. Mehr als die Hälfte der Patienten des Gesamtkollektivs mit Lebervenenstauung nach fünf Jahren immunsuppressiver Therapie hatten außerdem eine Hepatomegalie und Splenomegalie, knapp ein Viertel von ihnen Aszites. Diese Befunde machen darauf aufmerksam, dass ein sonographisches Screening bei herztransplantierten Patienten nicht nur eine kostengünstige und nicht invasive Untersuchungsmethode zur Beurteilung morphologischer Veränderungen der Oberbauchorgane darstellt, sondern auch zur Überwachung der Funktion des Spenderherzens beiträgt.

#### 6.4.2.3 Leberzirrhose und Aszites

Eine sonographisch nachweisbare Erweiterung der Pfortaderäste kann verschiedene Ursachen haben. Die Lichtungsweite der Pfortaderäste korreliert, gemessen am

Pfortaderquerdurchmesser, gut mit dem portalen Blutdruck, so dass im Allgemeinen für die Zunahme der Lichtungsweite der Begriff portale Hypertension verwendet wird. Als Auslöser hierfür kommen in Frage:

- ein prähepatischer Block (z.B. Pfortaderthrombose)
- ein intrahepatischer Block (z.B. Leberzirrhose)
- ein posthepatischer Block (z.B. Budd-Chiari-Syndrom)
- eine idiopathische Genese mit sekundärer Leberparenchymschädigung durch immunologische Prozesse (Tsuneyama et al. 2002)

Typische Zeichen einer portalen Hypertension in der Oberbauchsonographie sind:

- Lumenerweiterung der Pfortader
  - über 11 mm intrahepatisch
  - über 13 mm im Ligamentum hepatoduodenale
- Splenomegalie
- Aszites
- Verminderte atemabhängige Lumenschwankung
- (Farb-) dopplersonographisch nachweisbare, hepatofugale Stromumkehr
- porto-systemische Kollateralen
  - Fundus- u. Ösophagusvarizen
  - rekanalisierte Umbilikalvenen
  - Hämorrhoidalvenen-Kollateralen
  - Milzhilus-Kollateralen
- Verbreiterte Zuflussvenen
  - Vena gastrica sinistra über 4 mm
  - Vena mesenterica superior über 10 mm, oft über Pfortaderstärke
  - Gut darstellbare Vena mesenterica inferior
  - Vena lienalis, meist mit Splenomegalie

Das Hauptaugenmerk soll nun aber der häufigsten Ursache des portalen Hypertonus gewidmet werden, nämlich der Leberzirrhose. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, Ausbildung bindegewebiger Brücken (Septen) zwischen benachbarten

Portalfeldern (portoportal) und zwischen Portalfeldern und Zentralvenen (portozentral) sowie Ausbildung von Regeneratknoten. Funktionelle Folgen der Leberzirrhose sind Leberinsuffizienz mit mangelnder Entgiftungsfunktion und versiegenden Syntheseleistungen, hepatische Enzephalopathie sowie die bereits angesprochene portale Hypertension mit Bildung intrahepatischer porto-systemischer Shunts zwischen Portalgefäßen und Lebervenen mit Minderperfusion des Organs. Von den Patienten des Gesamtkollektivs erkrankten 1,6 % bzw. 4,1 % nach drei bzw. nach fünf Jahren an einer Leberzirrhose, wobei interessanterweise jeder der betroffenen Patienten das Immunsuppressivum Cyclosporin A erhalten hatte. Nach fünf Jahren Immunsuppression waren charakteristische sonographische Zeichen der Leberzirrhose bei allen betroffenen Patienten zu sehen.

Hierzu gehören

- Feinkörnige bis grobknotige Strukturvergrößerung
- Vergrößerung und echoarme Transformation des Lobus caudatus
- Konturverplumpung mit Randbuckelbildung
- Rarefizierung, Schlingelung und Kalibersprünge der Lebervenen
- Rekanalisierte Nabelvene
- Kapseldiskontinuitäten
- Pfortaderverbreiterung
  - über 11 mm intrahepatisch
  - über 13 mm im Ligamentum hepatoduodenale
- Splenomegalie
- Aszites

Nach fünf Jahren immunsuppressiver Therapie zeigten 10 der 122 Patienten (8,2 %) des Gesamtkollektivs Aszites in der sonographischen Routineuntersuchung. Während vier dieser Fälle auf eine unzureichende Funktion des Spenderherzens mit erhöhtem zentralvenösen Druck und Rückstau des Blutes in die Leber zurückzuführen sind und ein Patient Aszites infolge einer akuten Pankreatitis entwickelte, muss die Leberzirrhose und die dadurch bedingte portale Hypertension für die anderen fünf Fälle als Ursache des Aszites angeschuldigt werden. D.h. alle fünf Leberzirrhose-Patienten hatten auch Aszites. Außerdem entwickelte einer dieser

Patienten auf dem Boden der Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom. Der Zweck der routinemäßig durchgeführten Sonographie bei herztransplantierten Patienten ist unter Berücksichtigung der obigen Gesichtspunkte auch darin zu suchen, Patienten, die unter der immunsuppressiven Therapie eine Fettleber entwickeln, in regelmäßigen Abständen nach Zeichen einer Progression bzw. einer beginnenden Leberzirrhose zu untersuchen. Da die morphologischen Veränderungen im Stadium der Fettleber noch größtenteils reversibel sind, sollte bei zunehmender Verschlechterung der Befunde eine Modifizierung der immunsuppressiven Kombinationstherapie, insbesondere die Reduzierung der Kortikosteroid-Dosis, in Erwägung gezogen werden. Neben engmaschigen Kontrollen der Leberwerte sind regelmäßige sonographische Screenings daher ein wertvolles Instrument, um die Leberzirrhose mit ihren prekären Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie, akutes Leberversagen und hepatozelluläres Karzinom möglichst früh zu erkennen und eventuell verhindern zu können.

### 6.4.3 Niere

#### 6.4.3.1 Morphologische Veränderungen

Unter den Ergebnissen dieser Studie finden sich zahlreiche Resultate, die auf den bekannten Kausalzusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und pathomorphologischen Veränderungen der Nieren, Funktionsstörungen dieser Organe sowie dadurch bedingte Sekundärerkrankungen zurückzuführen sind. Neben labortechnischen Untersuchungen trägt die regelmäßige sonographische Untersuchung herztransplantierten Patienten entscheidend dazu bei, Hinweise auf Nierenfunktionsstörungen möglichst frühzeitig zu erfassen. Bei über 70 % der in der Studie berücksichtigten Patienten waren morphologische Veränderungen der Niere bereits monatelang vor entsprechenden Laborveränderungen wie Kreatinin- oder Harnstoffserhöhung sonographisch nachzuweisen.

Vor allem folgende sonographischen Befunde gelten als pathomorphologisches Korrelat von Funktionsstörungen, Insuffizienz und Erkrankungen der Nieren:



- 26,2 % bzw. 36,1 % Größenabnahmen der Nieren nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie im Gesamtkollektiv
- 52,5 % bzw. 86,9 % Echogenitätserhöhung der Nieren nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie im Gesamtkollektiv
- 56,6 % bzw. 76,2 % Verminderung der Parenchybreite der Nieren nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie im Gesamtkollektiv

#### 6.4.3.2 Folgen der Organschädigung

Zentraler Aspekt der durch die immunsuppressive Therapie transplanteder Patienten hervorgerufenen Nierenschädigung ist die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Hierunter sind die Folgen einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren zu verstehen. Die chronische durch toxische Substanzen bedingte Nierenschädigung führt über Jahre hinweg progredient zur terminalen Niereninsuffizienz. Aus pathophysiologischer Sicht kommt es dabei in den verbliebenen gesunden Glomeruli im Rahmen der Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion zu einer intraglomerulären Drucksteigerung mit Hyperfiltration, die durch das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie erheblich verstärkt wird. Angiotensin II ist einerseits ein wesentlicher Vermittler dieser glomerulären Hyperfiltration und andererseits führt es direkt über eine vermehrte Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer glomerulären Hypertrophie und Hyperplasie und einer erhöhten glomerulären Permeabilität mit Verlust der glomerulären Siebfunktion. Folge dessen ist eine Proteinurie, welche sich auf die restliche Nierenfunktion ungünstig auswirkt. Zu einem Anstieg der Retentionswerte im Blut kommt es erst dann, wenn mehr als 60 % des funktionstüchtigen Nierengewebes ausgefallen sind (Glomerulumfiltrat < 50 ml/min). Hierbei steigt die Plasmakonzentration von körpereigenen und körperfremden Substanzen im Plasma an, gleichzeitig damit auch im Primärharn, so dass sich ein neues Fließgleichgewicht zwischen Angebot und Elimination einstellt. Die Kreatininkonzentration im Serum repräsentiert am besten das Glomerulumfiltrat. Frühzeitig kommt es zu einer Einschränkung der maximalen Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Die abnehmende Zahl der Nephrone führt zu einem Überangebot an

gelösten Stoffen für das Einzelnephron (z.B. Harnstoff). Es resultiert eine osmotische Diurese mit Nykturie, Polyurie und Polydipsie. Während gesunde Nieren das tägliche anfallende osmotische Gut (ca. 900 mosmol/d) auf 750 ml Harn konzentrieren können, brauchen insuffiziente Nieren mit Isosthenurie dazu ca. 3000 ml Urin pro Tag. Eine Diurese von mehr als 3 l/d führt zu keiner wesentlichen Steigerung der Harnstoffausscheidung. Flüssigkeitsretention mit Rückgang der Diurese, zunehmende Azotämie (Erhöhung der Retentionswerte), Azidose und Elektrolytstörungen sowie klinische Symptome kennzeichnen das Terminalstadium der Niereninsuffizienz, die Urämie.

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz:

- I. Kompensiertes Dauerstadium: Leichte Einschränkung der Kreatinin-Clearance und der Konzentrationsfähigkeit bei noch normalen Retentionswerten
- II. Stadium der kompensierten Retention (Azotämie): Kreatininerhöhung bis 6 mg/dl (530  $\mu\text{mol/l}$ ) ohne klinische Urämiesymptome
- III. Präterminale Niereninsuffizienz: Kreatininerhöhung  $> 6$  mg/dl; bei Werten über 8 mg/dl (707  $\mu\text{mol/l}$ ) treten in der Regel urämische Symptome auf und man spricht von dekompensierter Retention.
- IV. Terminale Niereninsuffizienz (Urämie): Kreatininwerte  $> 10$  mg/dl (884  $\mu\text{mol/l}$ ). Trotz Ausschöpfung konservativer Möglichkeiten kommt es zum Fortschreiten der urämischen Erscheinungen. Eine Nierenersatztherapie wird erforderlich.

Von den Patienten des Gesamtkollektivs dieser Studie befanden sich

- 36,1 % bzw. 77,0 % nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie im Stadium der kompensierten Retention
- 0,8 % bzw. 9,8 % nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie in den Stadien der präterminalen bzw. terminalen Niereninsuffizienz

Abgesehen von Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt und dem Versagen der exkretorischen Nierenfunktion sind mit der chronischen Niereninsuffizienz zahlreiche weitere Erkrankungen assoziiert.

Zu den urämischen Komplikationen zählen unter anderem:

- urämische Azidose
- Natrium- und Wasserretention mit Gewichtsanstieg und Ödemen
- Lungenödem („fluid lung“)
- arterielle Hypertonie und dadurch bedingte Kopfschmerzen
- Herzinsuffizienz durch Volumenbelastung
- urämische Gastroenteritis mit Blutungsneigung
- urämische Neuropathie
- urämische Enzephalopathie mit Konzentrationsstörungen und Somnolenz
- urämische Perikarditis und Pleuritis
- urämisches Koma

Darüber hinaus muss allerdings mit noch weiteren Sekundärerkrankungen gerechnet werden. Nicht nur die exkretorische Nierenfunktion wird beeinträchtigt, sondern auch die inkretorische. Dies führt zu einer verminderten Sekretion von Renin, Calcitriol, Prostaglandin und Erythropoetin von Seiten der geschädigten Nieren. Der dadurch verursachte Erythropoetinmangel, aber auch Hämolyse, Blut- und Eisenverluste ziehen eine renale (normochrome) Anämie mit Leistungsminderung und Schwäche nach sich. Diese wird durch eine toxische Knochenmarksschädigung durch die retinierten harnpflichtigen Substanzen und Urämiegifte noch verstärkt. Diese Knochenmarksschädigung ist jedoch auch für eine Thrombozytopenie mitverantwortlich, welche eine starke Blutungsneigung im Sinne einer hämorrhagischen Diathese zur Folge hat. 22,1 % bzw. 50,0 % der Patienten des Gesamtkollektivs dieser Studie weisen nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie eine solche renal (mit-) bedingte Anämie auf. Des Weiteren kann es im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz zu einer Schädigung der Knochensubstanz kommen, was als renale Osteopathie bezeichnet wird. Hier ist nun zwischen high-turnover und low-turnover Osteopathie zu differenzieren. Unter der high-turnover Osteopathie ist die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu verstehen, der durch die pathologisch verminderte  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin-D}_3$ -Produktion der geschädigten Nieren bedingt ist und mit Hypokalzämie sowie Phosphatretention mit Hyperphosphatämie einhergeht. Diese Hyperphosphatämie tritt im fortgeschrittenen Stadium der

Niereninsuffizienz, ab einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min auf. Die Gefahr der Phosphatretention besteht darin, dass durch die Steigerung des Calcium-Phosphat-Produkts ( $\text{Ca} \times \text{P} > 5,7 \text{ mmol/l}$ ) extraossäre Verkalkungen begünstigt werden und die Hyperphosphatämie über eine Senkung des ionisierten Serumcalciums zur zusätzlichen Stimulierung der Parathormon-Sekretion führt. Außerdem inhibiert die Hyperphosphatämie in der Niere die Umwandlung des 25 – OH-Vitamin D3 in das aktive 1, 25 –(OH)2-Vitamin D3.

Für die Stimulation der Parathormon-Sekretion sind letztlich drei Mechanismen verantwortlich:

- Störung der gastrointestinalen Calciumabsorption mit Senkung des ionisierten Calciums und daraus resultierender Stimulation der Parathormon-Sekretion
- Abnahme des supprimierenden Effekts von 1, 25 –(OH)2-Vitamin D3 auf die Biosynthese und Sekretion von Parathormon in den Nebenschilddrüsen
- Direkte Stimulation der Parathormon-Sekretion durch die Hyperphosphatämie

Bereits bei einem Anstieg des Serumkreatinins auf 2 mg/dl entwickeln 30 % der Patienten Zeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus, bei Kreatininanstieg auf etwa 5 mg/dl muss bei 80 % der Patienten hiermit gerechnet werden. In der vorliegenden Studie entwickelten 6,6 % bzw. 17,2 % der Patienten des Gesamtkollektivs nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Eine andere Ursache der renalen Osteopathie ist die sog. low-turnover Osteopathie. Aufgrund der Aluminiumüberladung des Organismus kommt es zu einer Beeinträchtigung der Osteoblastendifferenzierung und zur gesteigerten Synthese von Knochenmatrix durch die funktionsgestörten Osteoblasten. Als aplastische Knochenerkrankung bezeichnet man einen relativen Hypoparathyreoidismus, bei dem das Plasmaparathormon im Bezug auf den erniedrigten Knochenumsatz inadäquat vermindert ist. Obwohl radiologische Veränderungen bei etwa 30 - 40 % der Patienten und histologische Zeichen der renalen Osteopathie nahezu bei allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen werden können, treten Beschwerden von Seiten des Skeletts nur bei 5 - 10 % aller Patienten auf.

Folgende drei Leitsymptome deuten auf das Vorliegen einer renalen Osteopathie hin:

- Schlecht lokalisierbare Knochenschmerzen im Bereich des Achsenskeletts, der Rippen und der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke
- Auftreten von Spontanfrakturen an Rippen, Wirbelkörpern und Hüftgelenken
- Muskelschwäche, insbesondere der proximalen Beinmuskeln

Folge der renalen Osteopathie ist eine progrediente Osteoporose, welche anhand von Knochendichtemessungen (Densitometrie) nachgewiesen und überwacht werden kann. Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie kann die Knochenvolumenmineraldichte in  $\text{g}/\text{m}^3$  gemessen werden, die Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie ermöglicht die Bestimmung der Flächendichte des Knochenmineralgehalts in  $\text{g}/\text{cm}^2$ . Weitere Möglichkeiten zur Messung der Knochendichte stellen die quantitative Ultraschallsonometrie und das Knochenszintigramm dar. Die Densitometrie zeigt bei Osteoporose einen verminderten Mineralgehalt des Knochens und bei Langzeitkontrollen einen erhöhten Verlust an Knochenmasse. Bei den Patienten des Gesamtkollektivs dieser Studie war mit Hilfe dieser Methoden in 7,4 % bzw. 27,0 % der Fälle nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie eine Osteoporose nachweisbar.

In Anbetracht der Häufigkeit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei iatrogen immunsupprimierten Patienten und unter Berücksichtigung sowohl ihrer vielfältigen und schwerwiegenden Komplikationen als auch der dadurch für die Patienten entstehenden finanziellen und sozialen Schwierigkeiten muss daher der regelmäßigen Sonographie als nicht invasiver und kostengünstiger Screening-Methode in der Nachsorge herztransplantierten Patienten große Bedeutung beigemessen werden.

## 6.4.4 Pankreas

### 6.4.4.1 Pankreaslipomatose

Hinsichtlich der Bedeutung der Pankreaslipomatose ist nur wenig bekannt. Zum einen könnte es sich hierbei um einen mehr oder weniger harmlosen Zufallsbefund handeln, dessen Stellenwert für die Prognose des Patienten letztlich irrelevant ist. Zum anderen könnte eine schwere Pankreaslipomatose mit ernstzunehmenden Komplikationen wie exokriner Pankreasinsuffizienz, Maldigestion und Malabsorption bzw. endokriner Pankreasinsuffizienz, pathologischer Glucosetoleranz und konsekutivem Diabetes mellitus assoziiert sein. Jedenfalls bedarf dieser Befund weiteren sonographischen Kontrolluntersuchungen, um eventuell auftretende Komplikationen frühzeitig und zuverlässig identifizieren zu können. Die Klärung der pathologischen Bedeutung der Pankreaslipomatose, insbesondere ihrer Entstehung im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie sowie ihrer möglichen Komplikationen und deren Folgen für die Prognose der betroffenen Patienten stellen einen weiteren Ansatz für zukünftige Studien dar. 11,5 % bzw. 19,7 % der Patienten des Gesamtkollektivs dieser Studie wiesen nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie eine Pankreaslipomatose bei der abdominalen Sonographie auf. Erwähnenswert ist zudem, dass bei 22 von den 24 Patienten des Gesamtkollektivs, die nach fünf Jahren sonographisch eine Pankreaslipomatose zeigten, das Steroid Prednisolon Bestandteil ihrer immunsuppressiven Therapie war. Bei fünf der sechs Patienten des Gesamtkollektivs, die innerhalb der ersten fünf Jahre nach Herztransplantation an einer Pankreatitis zu leiden hatten, wurde vor Ausbruch der Pankreatitis bereits sonographisch eine Pankreaslipomatose diagnostiziert. Interessanterweise entwickelten 1,6 % bzw. 9,8 % der Patienten des Gesamtkollektivs nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie einen Diabetes mellitus vom Typ II.

#### 6.4.4.2 Pankreatitis

Zwei (1,6 %) bzw. sechs (4,9 %) der Patienten des Gesamtkollektivs entwickelten nach drei bzw. fünf Jahren immunsuppressiver Therapie eine Pankreatitis. 50 % der nach fünf Jahren aufgetretenen Pankreatitis-Fälle nahmen einen chronischen Verlauf. Als Erkrankungsursache kommen in erster Linie die Choledocholithiasis, Alkoholabusus sowie Organschädigungen durch die immunsuppressive Therapie in Betracht. Insbesondere kann ein Kausalzusammenhang zwischen medikamentöser Immunsuppression, Pankreaslipomatose und Pankreatitis nicht ausgeschlossen werden. Bei 22 von den 24 Patienten des Gesamtkollektivs, die nach fünf Jahren sonographisch eine Pankreaslipomatose zeigten, war das Steroid Prednisolon Bestandteil ihrer immunsuppressiven Therapie. Drei dieser mit Prednisolon behandelten Patienten, wiesen sonographisch bereits eine Pankreaslipomatose auf, bevor sie eine Pankreatitis entwickelten. Bei jedem der sechs Patienten, die in den ersten fünf Jahren nach Herztransplantation an einer Pankreatitis zu leiden hatten, war jedoch Azathioprin interessanterweise Bestandteil der immunsuppressiven Therapie. Tatsächlich scheint Azathioprin einer Studie zufolge das Risiko für eine akute Pankreatitis um das Achtfache zu erhöhen, wobei über die zugrunde liegenden Pathomechanismen nur wenig bekannt ist (Floyd et al. 2003). Dies sollte in zukünftigen Studien näher untersucht werden, weil es sich bei der akuten Pankreatitis um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die einen Kreislaufchock mit Verbrauchskoagulopathie, ein ARDS, ein akutes Nierenversagen oder bakterielle Infektionen von Nekrosen mit septischen Komplikationen zur Folge haben kann. Zu den Leitsymptomen der akuten Pankreatitis gehören gürtelförmig ausstrahlende Oberbauchschmerzen, Anstieg von Lipase und Amylase im Serum, Übelkeit und Erbrechen, Aszites, Meteorismus und Darm paresen, Fieber, Hypotonie, EKG-Veränderungen, Schockzeichen, Gesichtsrötung, Ikterus und Pleuraergüsse. Eine Chronifizierung der Pankreatitis hat infolge von Maldigestion und Malabsorption eine zunehmende Nahrungsintoleranz, vor allen von Fett, zur Konsequenz, was zu Diarrhoe, Steatorrhoe, Meteorismus und Gewichtsabnahme führt. Derartige Symptome der Maldigestion treten jedoch erst auf, wenn die exokrine Pankreasfunktion auf weniger als 10 % der Norm reduziert ist. Die Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln bewirkt hingegen eine Verminderung der endokrinen Pankreasfunktion mit Entwicklung eines Insulinmangeldiabetes, was bei

einem Drittel der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung der Fall ist. Weiterhin zählen Pankreasabszesse, Stenosen des Pankreasgangsystems, Ausbildung multipler intraduktaler Konkremente (Pankreatolithiasis), Pankreasgangfisteln, Choledochusstenose mit rezidivierendem Ikterus, Duodenalstenose, Milzvenen- und Pfortaderthrombose mit portalem Hypertonus, postakute Pankreas-Pseudozysten mit Einblutungen und Hämobilie, Arrosionen von Gefäßen mit massiver Magen-Darm-Blutung sowie die Ausbildung intestinaler Fisteln und das Pankreaskarzinom zu den möglichen Komplikationen einer Pankreatitis. Um diese frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Therapie einleiten zu können, sollten sonographische Untersuchungen des Abdomens vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren wie Cholelithiasis oder medikamentöser Immunsuppression in regelmäßigen Intervallen durchgeführt werden.

#### 6.4.5 Diabetes mellitus unter Immunsuppression

Schon seit vielen Jahren ist das Auftreten eines sogenannten New-onset Diabetes mellitus als Komplikation von Organtransplantationen bekannt. Dennoch wird er in seiner Gefährlichkeit für den Patienten noch immer viel zu häufig unterschätzt. Für die Inzidenz des New-onset Diabetes mellitus nach Transplantation werden in der Literatur unterschiedlichste Angaben gemacht. Einem Review-Artikel von Montori, Velosa und Basu zufolge betragen die kumulativen Inzidenzen des New-onset Diabetes mellitus 13 % nach Herz-, 11,9 % nach Leber- und bis zu 21,7 % nach Nierentransplantation (Montori et al. 2002). Die U.S. Registry der International Society for Heart and Lung Transplantation hingegen, welche Daten von 61533 herztransplantierten Patienten beinhaltet, gibt die kumulative Inzidenz des New-onset Diabetes mellitus bei Patienten, die sich zwischen 1994 und 2001 einer Herztransplantation unterziehen mussten, mit 24,1 % nach einem Jahr und 32,0 % nach fünf Jahren an (Hertz et al. 2002). Dieser New-onset Diabetes mellitus stellt also eine beträchtliche Komplikation nach Herztransplantation dar, wobei seine Inzidenz bei Langzeitüberlebenden kontinuierlich zunimmt. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines New-onset Diabetes mellitus nach Herztransplantation gelten insbesondere eine positive Familienanamnese bezüglich Diabetes mellitus sowie eine bereits vor Transplantation bestehende pathologische Glukosetoleranz



(Depczynski et al. 2000). Weitere Risikofaktoren sind Alter über 40 Jahre, Adipositas, Hyperlipidämie, erhöhtes LDL, erhöhte Triglyzeride, Bewegungsmangel, arterieller Hypertonus, Zigarettenrauchen, Zustand nach Nierentransplantation, afrikanische bzw. lateinamerikanische Abstammung sowie eine Hepatitis C Infektion (Reisaeter et al. 2001, Benhamou et al. 2002). Experimentelle und klinische Studien sind jedoch zu dem Ergebnis gekommen, dass die nach Organtransplantation unentbehrliche immunsuppressive Therapie in gravierendem Ausmaß zu dem Risiko, nach Transplantation einen New-onset Diabetes mellitus zu entwickeln, beiträgt (Weir et al. 1999, Benhamou et al. 2002). Immunsuppressiva spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer pathologischen Glukosetoleranz nach Transplantation. Allerdings kommt der Konstellation des immunsuppressiven Regimes, der Auswahl und Kombination der Immunsuppressiva sowie der Dosierung der jeweiligen Einzelsubstanzen besondere Bedeutung bei. Jene Faktoren erklären 74 % der Variabilität bezüglich der Inzidenz des New-onset Diabetes mellitus nach Transplantation (Montori et al. 2002). Dieser Sachverhalt ist unter anderem auf die beträchtlichen Unterschiede hinsichtlich der Diabetogenität der Immunsuppressiva zurückzuführen. Insbesondere Kortikosteroiden wird ein immenser diabetogener Effekt unterstellt (Depczynski et al. 2000). Sie beeinträchtigen die Wirkung von Insulin in der Leber und in peripheren Geweben, indem sie vor allem zu einer erheblichen Insulin-Resistenz führen. Durch Modifizierung der Konfiguration und Aktivität der Insulin-Rezeptoren reduzieren Kortikosteroide die Aufnahme von Glukose in periphere Muskelzellen. Andere Mechanismen beruhen auf einer Beeinträchtigung der Insulin-Sekretion und der Aktivierung der Fettsäuren-Oxidation (Vesco et al. 1996, Indal et al. 1997, Miles et al. 1998, Benhamou et al. 2002). Auch die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus werden für die Entwicklung des New-onset Diabetes mellitus nach Transplantation verantwortlich gemacht. Dies geschieht ebenfalls über die Induktion einer peripheren Insulin-Resistenz sowie insbesondere durch die Hemmung der Insulin-Transskription. Im Gegensatz zu Cyclosporin weist Tacrolimus darüber hinaus eine dosisabhängige toxische Wirkung auf die Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas auf und inhibiert deren Insulin-Sekretion (Filler et al. 2000, Boots et al. 2002). Studien an leber- bzw. nierentransplantierten Patienten konnten zeigen, dass das Risiko für einen New-onset Diabetes mellitus nach Transplantation höher ist, wenn die immunsuppressive Therapie nicht auf Cyclosporin, sondern auf Tacrolimus basiert (Jindal et al. 1994,

European FK 506 Multicentre Study Group 1994, Pirsch et al. 1997, Mayer et al. 1997, Vincenti et al. 2002, Woodward et al. 2003, Levy et al. 2003, Kasiske et al. 2003). Aber auch nach einer Herztransplantation scheint Tacrolimus einen stärkeren diabetogenen Effekt als Cyclosporin aufzuweisen, wie den Studien in Abbildung 31 entnommen werden kann. In der vorliegenden Studie entwickelten aus dem Gesamtkollektiv zwei Patienten nach drei Jahren (1,6 %) und zwölf Patienten nach fünf Jahren (9,8 %) einen New-onset Diabetes mellitus nach Herztransplantation. In der Cyclosporin-Gruppe waren es null Patienten nach drei Jahren (0,0 %) und sechs Patienten nach fünf Jahren (7,1 %) - in der Tacrolimus-Gruppe zwei Patienten nach drei Jahren (5,4 %) und sechs Patienten nach fünf Jahren (16,2 %). Diese Angaben sprechen ebenfalls für eine stärkere diabetogene Wirkung von Tacrolimus. Allerdings müssen diese Zahlen sowohl aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahl in den beiden Gruppen (85 in der Cyclosporin- und nur 37 in der Tacrolimus-Gruppe), als auch wegen der verschiedenen Kombinationen der Immunsuppressiva und dem Einfluss der Kortikosteroide mit großer Vorsicht betrachtet werden.

Abb. 45: Inzidenz von pathologischer Glukose-Toleranz nach Herztransplantation bei Immunsuppression auf Tacrolimus- bzw. Cyclosporin-Basis (Marchetti et al. 2004)

Study	Design	Definition of new-onset diabetes after transplantation	Period assessed	Incidence of new-onset diabetes after transplantation	
				Tacrolimus	Cyclosporine
Pham et al. 1996	Prospective, single-center	Insulin treatment	5 years	26 % (n = 122)	22 % (n = 121)
Meiser et al. 1998	Prospective, randomised, single-center	Insulin and/or oral anti-diabetic treatment	6 months	23 % (n = 43)	17 % (n = 30)
Reichart et al. 1998	Prospective, randomised, multi-center	Insulin treatment (> 30 days)	1 year	7 % (n = 43)	4 % (n = 23)
Taylor et al. 1999	Prospective, randomised, multi-center	Pharmacologic treatment for hyperglycemia	1 year	14 % (n = 39)	12 % (n = 46)
Teebken et al. 2002	Prospective, single-center	FPG > 140 mg/dl and random blood glucose > 200 mg/dl on 2 occasions	1 year	27 % (n = 15)	6 % (n = 17)
Hathout et al. 2003	Retrospective analysis	Random blood glucose > 200 mg/dl on 2 occasions	17 years	8,8 % (n = 45)	1,8 % (n = 381)

Eine Erkrankung an Diabetes mellitus ist bei längerem Krankheitsverlauf und langfristig unzureichender Einstellung des Blutzuckers mit verheerenden Komplikationen verbunden. Es kommt zur einer unspezifischen Makroangiopathie sowie einer diabetesspezifischen Mikroangiopathie mit Verdickung der kapillären Basalmembranen. Mögliche Folgen der Makroangiopathie sind Arteriosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Claudicatio intermittens, koronare Herzkrankheit (KHK) mit Angina pectoris und Myokardinfarkt sowie die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und ischämischem Hirninfarkt. Mögliche Folgen der Mikroangiopathie sind die diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson mit Progression zur terminalen Niereninsuffizienz, die diabetische Retinopathie als häufigste Erblindungsursache in den Industrieländern, die diabetische sensomotorische Polyneuropathie, das diabetische Fußsyndrom, die kardiovaskuläre diabetische Neuropathie mit stummer Myokardischämie, die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltrakts mit Gastroparese, die autonome diabetische Neuropathie des Urogenitalsystems mit Blasenatonie und Restharnbildung, etc.

Bei herztransplantierten Patienten mit New-onset Diabetes mellitus steht vor allem das erhöhte Infektionsrisiko im Vergleich zu transplantierten Nicht-Diabetikern im Vordergrund (Marelli et al. 2003). In der vorliegenden Studie haben sich von den Patienten des Gesamtkollektivs, die nach Herztransplantation einen New-onset Diabetes entwickelten, nach drei Jahren 50,0 % und nach fünf Jahren 83,3 % bereits einmal mit einem opportunistischen Erreger infiziert - bei den transplantierten Nicht-Diabetikern waren es nach drei Jahren nur 13,1 % und nach fünf Jahren nur 48,2 %. Bei herztransplantierten Patienten mit New-onset Diabetes mellitus besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für eine Transplantat-Vaskulopathie, welche die Hauptursache einer Transplantat-Dysfunktion ist und gleichzeitig den wichtigsten limitierenden Faktor hinsichtlich der Überlebenszeit herztransplantierten Patienten darstellt (Hertz et al. 2002). Tiermodellstudien zeigten, dass herztransplantierte Tiere mit experimentell induziertem Diabetes mellitus schwerere Formen der Transplantat-Vaskulopathie entwickelten als herztransplantierte Tiere ohne Diabetes mellitus (Hoang et al. 1998). Dies deutet darauf hin, dass die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus auftretenden metabolischen Veränderungen zur Pathogenese der Transplantat-Vaskulopathie beitragen. Eine Studie mit 66 herztransplantierten Patienten zeigte 2001, dass erhöhte Blutglukosespiegel ( $> 8,9$  mmol/l) zwei Stunden

nach oraler Glukosebelastung die Entwicklung einer Koronararterienstenose und sogar das Versterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Transplantation mit hoher Signifikanz vorhersagen können (Valantine et al. 2001). Hierbei stellte sich auch heraus, dass Patienten mit hohen Blutglukosespiegeln im Durchschnitt eine dickere Intima der Koronararterien aufweisen, als Patienten mit niedrigeren Glukosespiegeln. In Anbetracht dieser Erkenntnisse scheint der Diabetes mellitus eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Transplantat-Vaskulopathie zu spielen und im Hinblick auf die Transplantatfunktion gilt es künftig, nicht nur durch ausreichend starke Immunsuppression eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern, sondern es muss bei der Auswahl und Dosierung der Immunsuppressiva auch deren Diabetogenität berücksichtigt werden, um das Risiko einer drohenden Transplantat-Vaskulopathie zu minimieren (Marchetti et al. 2004). Bei herztransplantierten Patienten mit manifestem Diabetes mellitus, sollte unabhängig davon, ob dieser nun vor oder nach Transplantation aufgetreten ist, schrittweise eine Reduktion der Steroiddosis praktiziert werden (Marchetti et al. 2004). Bei nierentransplantierten Patienten verbesserte die Reduktion der Steroiddosis signifikant die Glukosetoleranz während des ersten Jahres nach Transplantation (Hjelmsaeth et al. 2001). Hohe Steroiddosen in den ersten drei Monaten nach Transplantation stehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines New-onset Diabetes mellitus bei herztransplantierten Patienten in Verbindung (Depczynski et al. 2000). Deshalb sollte insbesondere bei Patienten, die bereits vor der Transplantation eine pathologische Glukosetoleranz zeigten, schrittweise eine Reduktion der Steroiddosis erfolgen, wobei keinesfalls das Risiko einer Transplantat-Abstoßung eingegangen werden darf (Davidson et al. 2003). Bei transplantierten Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz oder manifestem Diabetes mellitus sollte außerdem eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie, eventuell mit Substituion von Tacrolimus durch Cyclosporin A in Erwägung gezogen werden. Alternativ hierzu könnte eine Dosisreduktion des Calcineurin-Inhibitors bei zusätzlicher Gabe von Azathioprin oder Mycophenolat mofetil erfolgen (Wyzgal et al. 2003, Marchetti et al. 2004, Bouchta et al. 2005).

#### 6.4.6 Neoplasien unter Immunsuppression

Die Manifestation bösartiger Neubildungen nach Organtransplantationen infolge immunsuppressiver Therapie ist eine in der Transplantationsmedizin bereits seit langer Zeit gefürchtete Komplikation. Der Zusammenhang zwischen Transplantation, Immunsuppression und neuauftretenden Malignomen wurde bereits Mitte der Achtziger Jahre beschrieben (Cole et al. 1985, Penn et al. 1988, Penn et al. 1990). Neben der Transplantat-Vaskulopathie stellen bösartige Neubildungen den wichtigsten limitierenden Faktor im Hinblick auf die Überlebenszeit nach Herztransplantation dar. Bezüglich der Inzidenz bösartiger Neubildungen offenbaren sich erhebliche Unterschiede im Vergleich nieren- und herztransplantierte Patienten. Im Gegensatz zu nierentransplantierten Patienten weisen Herztransplantierte ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung eines Malignoms auf, was mit dem Einsatz höherer Dosen, insbesondere zur Abwendung einer drohenden akuten Abstoßung des Transplantats, sowie der vor allem bei Herztransplantierten bevorzugten Kombination mehrerer verschiedener immunsuppressiver Substanzen zusammenhängen mag (Ippoliti et al. 2005). Bezüglich der Inzidenz von Malignomen nach Herztransplantation werden in der Literatur unterschiedlichste Zahlen genannt, welche sich jedoch allesamt zwischen 1,0 % und 16,0 % bewegen (Couetil et al. 1990, Olivari et al. 1990, Dresdale et al. 1993, Mihalov et al. 1996). Angaben der Cincinnati Transplant Tumor Registry zufolge liegt die Inzidenz von Malignomen nach Herztransplantation bei ungefähr 5,0 bis 6,0 %, was ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa hundertfach höheres Risiko bedeutet (Penn et al. 1993, Penn et al. 1994). Die relevantesten Störvariablen im Hinblick auf das Zustandekommen dieser Zahlen sind in der Variabilität der immunsuppressiven Therapie, der Auswahl, Kombination und Dosierung der immunsuppressiven Substanzen zu suchen. Erwähnenswert ist zudem, dass manche Studien ausschließlich Neoplasien mit hoher Letalitätsrate berücksichtigen und beispielsweise kutane Neoplasien nicht miteinschließen (Ippoliti et al. 2005). Anhand einer Studie aus dem Jahre 2000 konnte beispielsweise gezeigt werden, dass in einem Kollektiv von 252 herztransplantierten bzw. 228 nierentransplantierten Patienten fünf Jahre nach Transplantation allein die Inzidenz von kutanen Neoplasien 16 % bzw. 7 % betrug. Fünf weitere Jahre später waren 33 % der

Herztransplantierten bzw. 17 % der Nierentransplantierten an einer kutanen Neoplasie erkrankt (Fortina et al. 2000).

In der vorliegenden Studie betrug die Inzidenz aller bösartigen Neubildungen drei Jahre nach Transplantation 4,9 % und nach fünf Jahren 27,0 % im Gesamtkollektiv. In der Cyclosporin-Gruppe waren nach drei Jahren 4,7 %, nach fünf Jahren 31,8 % der Patienten an einem Malignom erkrankt, in der Tacrolimus-Gruppe waren es nach drei Jahren 5,4 %, nach fünf Jahren 16,2 %.

Die Inzidenz kutaner Neoplasien im Gesamtkollektiv betrug nach drei Jahren 4,1 %, nach fünf Jahren 12,3 %. In der Cyclosporin-Gruppe waren nach drei Jahren 4,7 %, nach fünf Jahren 16,5 % der Patienten an einer kutanen Neoplasie erkrankt, in der Tacrolimus-Gruppe waren es nach drei Jahren 2,7 % und nach fünf Jahren ebenfalls 2,7 %.

Diese Zahlen weisen eindrucksvoll auf kanzerogene Effekte der immunsuppressiven Therapie hin. Außerdem scheint Cyclosporin A die Entstehung von bösartigen Neubildungen auf lange Sicht stärker zu fördern als Tacrolimus. Allerdings sollten diese Ergebnisse wegen der unterschiedlichen Patientenzahlen in den beiden Gruppen und aufgrund der großen Variabilität hinsichtlich der Kombination und Dosierung verschiedenster immunsupprimierender Einzelsubstanzen mit Vorsicht betrachtet werden.

Das Risiko, nach Transplantation an einem Malignom zu erkranken, nimmt mit dem Alter immer weiter zu (Rickenbacher et al. 1997). Aufgrund der Variabilität der immunsuppressiven Therapie hinsichtlich Auswahl, Kombination und Dosierung der Immunsuppressiva ist es schlecht möglich, den Beitrag jeder einzelnen Substanz zur Entstehung der Neoplasie exakt zu bestimmen. Generell führt Immunsuppression auf zweierlei Wegen zur Entwicklung von Neoplasien - einerseits durch Beeinträchtigung des körpereigenen Immunsystems, andererseits mittels direkter onkogener Effekte (Pouteil-Noble et al. 1998).

Studien zufolge besteht bezüglich der Inzidenz von bösartigen Neubildungen nach Organtransplantation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus (Weisner et al. 1998, Penn et al. 2000). Die kanzerogene Wirkung von Calcineurin-Inhibitoren scheint im Vergleich zu Azathioprin höchstens gleich stark (Penn et al. 1996, Jensen et al. 1999), wenn nicht sogar in geringerem Maße ausgeprägt zu sein (Sheil et al. 1991, Gruber et al. 1994, Hiesse et al. 1997). Experimentelle Studien in vitro und in vivo legen nahe, dass

Calcineurin-Inhibitoren auf einem direkten, nicht-immunologischen Weg über eine erhöhte Produktion von TGF-beta (transforming growth factor beta) das Tumorstadium fördern. Dies könnte einen potentiellen Mechanismus darstellen, der es Tumorzellen ermöglicht, dem Immunsystem auszuweichen. Auf diese Weise könnten Calcineurin-Inhibitoren über einen Mechanismus, der nicht mit ihrer immunsuppressiven Eigenschaft zusammenhängt, das Wachstum von bereits existierenden Tumoren beschleunigen (Hojo et al. 1999). Diese direkte kanzerogene Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren ist jedoch noch nicht hinreichend belegt und stellt einen Ansatz für zukünftige Studien dar. Weiterhin ist dennoch anzunehmen, dass vor allem die immunsupprimierende Eigenschaft der Calcineurin-Inhibitoren für deren Kanzerogenität verantwortlich ist (Vial et al. 2003).

Azathioprin wird maßgeblich mit der Entstehung von dysplastischen keratotischen Läsionen im Sinne von Präkanzerosen in Verbindung gebracht und es ist in erster Linie ein direkter kanzerogener Mechanismus anzunehmen (Taylor et al. 1992). Diese Vermutung wird durch die Erkenntnis gestützt, dass transplantierte Patienten mit kutanen Neoplasien im Vergleich zu transplantierten Patienten, die nicht an einer Form von Hautkrebs erkrankt waren, signifikant höhere Konzentrationen des aktiven Azathioprin-Metaboliten 6-Thioguanin in ihren Erythrozyten aufwiesen (Lennard et al. 1985). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass transplantierte Patienten, bei denen Azathioprin zusätzlicher Bestandteil ihrer immunsuppressiven Therapie ist, in kürzerer Zeit eine bösartige Neubildung entwickeln, als solche transplantierte Patienten, welche kein Azathioprin erhalten (Hiesse et al. 1997).

Mycophenolat mofetil reduziert die Expression von Adhäsionsmolekülen, vermindert die Einwanderung von Leukozyten in das Transplantat und schwächt die Fähigkeit von Tumorzellen zur Adhäsion an Endothelzellen (Leckel et al. 2003). Im Vergleich zu Azathioprin zeigt Mycophenolat mofetil eine geringere Inzidenz von bösartigen Neubildungen (Triemer et al. 2000). Allerdings wurde von Keay et al. über einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mycophenolat mofetil als Bestandteil der immunsuppressiven Medikation und der Entwicklung von post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) berichtet (Keay et al. 1999). Obgleich Mycophenolat mofetil einigen Studien zufolge in nur geringem Maße zur Entwicklung bösartiger Neubildungen nach Transplantation beizutragen scheint, so ist jedoch bislang nur sehr wenig über seine kanzerogenen Effekte bekannt (Guba et al. 2004, Keogh et al. 2005).

Wie in der Literatur sowie auch anhand der vorliegenden Studie deutlich wird, sollte in Anbetracht der hohen Inzidenz maligner Erkrankungen nach Herztransplantation die Einführung regelmäßiger onkologischer Untersuchungen im Rahmen des Monitorings herztransplanteder Patienten zur Krebsvorsorge und frühzeitigen Erkennung bösartiger Neubildungen in Erwägung gezogen werden. Von elementarer Bedeutung ist außerdem die behutsame Modifizierung der immunsuppressiven Medikation, welche zum einen über eine entsprechende Dosisreduktion einzelner Substanzen und zum anderen über die Substitution bestimmter Medikamente erfolgen kann.



## 7. Zusammenfassung

**Einleitung:** Im Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München werden herztransplantierte Patienten im Rahmen der nachsorglichen Betreuung in regelmäßigen Abständen sonographisch untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, bei einem dort regelmäßig betreuten Patientengut Infektionen, Neoplasien und andere unerwünschte Wirkungen der Immunsuppression wie vor allem die anhand der routinemäßigen Abdominalsonographien erhobenen pathologischen Befunde und morphologischen Organveränderungen deskriptiv zu dokumentieren. Dadurch soll ein Eindruck von der klinischen Relevanz der routinemäßigen Abdominalsonographie als Screening-Methode in der Nachsorge bei herztransplantierten Patienten zur frühzeitigen Erfassung pathologischer Befunde infolge immunsuppressiver Medikation geschaffen werden.

**Methode:** Das Patientengut der vorliegenden Studie bestand ausschließlich aus herztransplantierten Patienten, die zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung eine immunsuppressive Medikation erhielten und zwar als Kombination aus den immunsuppressiven Substanzen Cyclosporin A oder Tacrolimus, Azathioprin, Mycophenolat mofetil und Prednisolon. Insgesamt handelte es sich um 122 Patienten, die im Zeitraum von 1983 bis 1999 ein Spenderherz erhalten haben und von denen 85 Cyclosporin und 37 Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum bekamen. Dazu wurden die pathologischen Befunde des Gesamtkollektivs ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre nach Herztransplantation des jeweiligen Patienten graphisch dargestellt. Zusätzlich zu den pathologisch-morphologischen sonographischen Befunden sollten auch die Häufigkeitsverteilungen der Neoplasien, opportunistischen Infektionen, das Neuauftreten von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie das Auftreten einer transitorischen ischämischen Attacke nach Herztransplantation dokumentiert werden. Abgesehen von den Häufigkeitsverteilungen im Gesamtkollektiv sollten auch die Häufigkeitsverteilungen in der Cyclosporin-Gruppe und der Tacrolimus-Gruppe angegeben werden. Von einem Vergleich dieser beiden Gruppen mit

Signifikanzberechnungen sollte jedoch aufgrund mannigfaltiger Einflussgrößen abgesehen werden (s. Punkt 4.2).

### **Ergebnisse:**

Fünf Jahre nach Transplantation ergaben sich im Gesamtkollektiv unter anderem folgende Befunde:

- 38,5 % Cholelithiasis
- 9,0 % Cholezystitis
- 21,3 % Hepatomegalie
- 51,6 % Echogenitätserhöhung der Leber (Fettleber)
- 36,1 % Größenabnahmen der Nieren
- 86,9 % Echogenitätserhöhung der Nieren
- 76,2 % Verminderung der Parenchyembreite der Nieren
- 77,0 % Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention
- 9,8 % Niereninsuffizienz im präterminalen bzw. terminalen Stadium
- 17,2 % sekundärer Hyperparathyreoidismus
- 27,0 % Osteoporose
- 19,7 % Pankreaslipomatose
- 23,8 % Splenomegalie
- 38,5 % Aortensklerose
- 27,0 % maligne Entartungen
- 52,5 % opportunistische Infektionen
- 70,5 % Neuauftreten von arterieller Hypertonie
- 65,6 % Neuauftreten von Hyperlipidämie
- 16,4 % Neuauftreten der koronaren Herzkrankheit (KHK)
- 18,0 % Neuauftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)
- 5,7 % Erstmanifestation einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)

Abb. 46: Alle Ergebnisse der Studie in Prozentzahlen:

Diagnose	Gesamtkollektiv nach „x“ Jahren			Cyclosporin-Gruppe nach „x“ Jahren			Tacrolimus-Gruppe nach „x“ Jahren		
	1	3	5	1	3	5	1	3	5
	Gallenblase: Konkremente (Cholelithiasis)	7,4	28,7	38,5	8,2	32,9	41,2	5,4	18,9
Gallenblase: Gallengrieß (Sludge)	1,6	5,7	9,0	2,4	5,9	9,4	0,0	5,4	8,1
Gallenblase: Hydrops	0,0	0,8	1,6	0,0	1,2	2,4	0,0	0,0	0,0
Gallenblase: Polypen	0,0	1,6	3,3	0,0	2,4	3,5	0,0	0,0	2,7
Gallenblase: Neoplasien	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Gallenblase: Cholezystitis	1,6	5,7	9,0	1,2	5,9	9,4	2,7	5,4	8,1
Gallenblase: Cholezystektomie	1,6	4,9	9,8	1,2	4,7	10,6	2,7	5,4	8,1
Leber: Hepatomegalie	6,6	15,6	21,3	7,1	16,5	25,9	5,4	13,5	10,8
Leber: Echogenitätserhöhung (Fettleber)	4,9	23,8	51,6	3,5	24,7	57,6	8,1	21,6	37,8
Leber: Periphere Gefäßrarefizierung	9,8	39,3	52,5	10,6	41,1	54,1	8,1	35,1	48,6
Leber: Venenstauung	1,6	8,2	14,8	2,4	10,6	18,8	0,0	2,7	5,4
Leber: Zysten	0,0	2,5	5,7	0,0	3,5	7,1	0,0	0,0	2,7
Leber: hepatozelluläres Karzinom	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0
Leber: Aszites	0,0	1,6	8,2	0,0	2,4	11,8	0,0	0,0	0,0
Leber: Zirrhose	0,0	1,6	4,1	0,0	2,4	5,9	0,0	0,0	0,0
Niere: Größenzunahme	0,0	1,6	4,1	0,0	2,4	4,7	0,0	0,0	2,7
Niere: Größenabnahme	9,0	26,2	36,1	9,4	28,2	37,6	8,1	21,6	32,4
Niere: Echogenitätserhöhung	14,8	52,5	86,9	16,5	54,1	91,8	10,8	48,6	75,7
Niere: Verminderung der Parenchyembreite	18,0	56,6	76,2	18,8	57,6	80,0	16,2	54,1	67,6
Niere: renkulierte Oberfläche	1,6	10,7	23,8	2,4	12,9	25,9	0,0	5,4	18,9
Niere: Stauung des Nierenkelchsystems	0,8	4,1	11,5	1,2	4,7	14,1	0,0	2,7	5,4
Niere: Konkremente (Nephrolithiasis)	0,0	4,1	9,0	0,0	5,9	11,8	0,0	0,0	2,7
Niere: Zysten	4,9	15,6	43,4	4,7	16,5	49,4	5,4	13,5	29,7
Niere: Nierenzell-Karzinom	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7

Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention	16,4	36,1	77,0	18,8	38,8	81,2	10,8	29,7	67,6
Niereninsuffizienz im terminalen Stadium	0,0	0,8	9,8	0,0	1,2	12,9	0,0	0,0	2,7
Renale Anämie	8,2	22,1	50,0	9,4	22,3	50,6	5,4	21,6	48,6
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	1,6	6,6	17,2	2,4	7,1	21,2	0,0	5,4	8,1
Osteoporose	0,0	7,4	27,0	0,0	8,2	31,8	0,0	5,4	16,2
Pankreas: Lipomatose des Pankreas	3,3	11,5	19,7	4,7	15,3	22,4	0,0	2,7	13,5
Pankreas: Pankreatitis	0,0	1,6	4,9	0,0	1,2	5,9	0,0	2,7	2,7
Milz: Splenomegalie	4,1	13,1	23,8	5,9	14,1	25,9	0,0	10,8	18,9
Milz: Infarkt	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0
Aorta: Sklerose	4,9	20,5	38,5	4,7	20,0	42,4	5,4	21,6	29,7
Aorta: Aneurysmen	0,0	0,8	4,1	0,0	1,2	4,7	0,0	0,0	2,7
Häufigkeit maligner Erkrankungen	1,6	4,9	27,0	1,2	4,7	31,8	2,7	5,4	16,2
Häufigkeit kutaner Neoplasien	1,6	4,1	12,3	1,2	4,7	16,5	2,7	2,7	2,7
Häufigkeit maligner Lymphome	0,0	0,8	4,9	0,0	1,2	7,1	0,0	0,0	0,0
Häufigkeit von Prostata-Karzinomen	0,0	0,0	4,1	0,0	0,0	3,5	0,0	2,7	5,4
Häufigkeit von Colon-Karzinomen	0,0	0,0	3,3	0,0	0,0	3,5	0,0	0,0	2,7
Häufigkeit von Urothel-Karzinomen der Harnblase	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0
Häufigkeit von Infektionen durch opportunistische Erreger	6,6	13,9	52,5	5,9	14,1	56,5	8,1	13,5	43,2
Häufigkeit von Pneumonien durch opportunistische Erreger	2,5	7,4	17,2	2,4	7,1	20,0	2,7	8,1	10,8
Häufigkeit der CMV-Pneumonie	1,6	3,3	5,7	1,2	3,5	7,1	2,7	2,7	2,7
Häufigkeit von Herpes zoster	2,5	5,7	13,9	2,4	5,9	15,3	2,7	5,4	10,8
Häufigkeit von Toxoplasmose	0,0	0,0	2,5	0,0	0,0	2,4	0,0	0,0	2,7
Häufigkeit der chronisch rezidivierenden Gingivitis	0,0	0,8	7,4	0,0	1,2	9,4	0,0	0,0	2,7
Neu aufgetretener Diabetes mellitus	0,0	1,6	9,8	0,0	0,0	7,1	0,0	5,4	16,2
Neu aufgetretene arterielle Hypertonie	2,5	15,6	70,5	2,4	16,5	72,9	2,7	13,5	64,9
Neu aufgetretene Hyperlipidämie	9,0	25,4	65,6	9,4	25,9	68,2	8,1	24,3	59,5
Neuaufgetretene Hyperurikämie	5,9	10,7	23,8	3,5	9,4	23,5	5,4	13,5	24,3

Neuaufreten der koronaren Herzkrankheit (KHK)	0,8	4,9	16,4	1,2	5,9	17,6	0,0	2,7	13,5
Neuaufreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)	0,0	5,7	18,0	0,0	5,9	18,8	0,0	5,4	16,2
Erstmanifestation einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)	0,0	0,8	5,7	0,0	1,2	7,1	0,0	0,0	2,7

**Schlussfolgerung:** In Anbetracht der Häufigkeit der anhand serieller Sonographien frühzeitig erfassbaren pathologisch-morphologischen Veränderungen der Abdominalorgane ist zu schließen, dass die in regelmäßigen zeitlichen Intervallen durchgeführte Sonographie, eine kostengünstige und nicht-invasive Untersuchung, fester Bestandteil der nachsorglichen Betreuung (herz-) transplantierten Patienten sein sollte. Die möglichst frühzeitige Detektion pathologisch-morphologischer Veränderungen der Abdominalorgane ermöglicht dem behandelnden Arzt, rasch entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, um eine weitere Verschlechterung der krankhaften Befunde zu verhindern bzw. wenigstens zu verzögern. So kann beispielsweise nach sonographischer Erfassung einer pathologisch verringerten Parenchybreite der Nieren, die mit der Nephrotoxizität des verabreichten Calcineurin-Inhibitors Cyclosporin oder Tacrolimus im Zusammenhang stehen kann, das nicht nephrotoxische Mycophenolat mofetil (eventuell im Austausch gegen Azathioprin) in die immunsuppressive Kombinationstherapie integriert werden, was eine schrittweise Reduzierung der Erhaltungsdosis des nephrotoxischen Calcineurin-Inhibitors ermöglicht.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S.: Immune responses to tissue transplants. In: Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders, 335-337, 1994
- Allison A.C., Eugui E.M.: Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug. Clin. Transplant. 7: 96-112, 1993
- Allison A.C., Eugui E.M., Kowalski W.J., Muller C.J., Waters R.V.: Mycophenolic acid and Brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. Transplant. Proc. 25: 67-70, 1993
- Angermann C.E., Störk S., Costard-Jäckle A., Dengler T.J., Siebert U., Tenderich G., Rahmel A., Schwartz E.R., Nägele H., Wagner F.M., Haaff B., Pethig K.: Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients – the improved multicenter study. European Heart Journal, 25: 1626-1634, 2004
- Azuma H., Tilney N.L.: Chronic graft rejection. Curr Opin Immunol 6: 770-776, 1994
- Benhamou P.Y., Penfornis A. et al.: Natural history, prognosis and management of transplantation-induced diabetes mellitus. Diabetes Metab, 28: 166-175, 2002
- Beveridge T.: Clinical Development of Cyclosporine. Transplantation Proceedings. Vol. 24, No. 4, Suppl. 2: 64-66, 1992
- Billingham R., Brent L., Medawar P.: Quantitative studies on tissue transplantation immunity III. Actively acquired tolerance. Proc R Soc Lond (Biol), 238: 357-415, 1996
- Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U., Stahelin H.: Biological effects of cyclosporin A, a new anti-lymphocytic agent. Agents and Actions; 6: 468-475, 1976
- Borel J.F.: Pharmacology of cyclosporine. Pharmacol. Rev. 41: 239-312, 1989
- Borel J.F.: History of the discovery of cyclosporine and of its early pharmacological development. Wien Klin Wochenschr 114: 433, 2002
- Bouchta N.B., Ghisdal L., Abramowicz D., Broeders N., et al.: Conversion from tacrolimus to cyclosporine is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. Transplantation Proceedings, Vol. 37, Issue 4: 1857-1860, 2005

- Brewin T.B., Cole M.P., Jones C.T.A.: Mycophenolic acid (NSC-129185): preliminary clinical trials. *Cancer Chemother. Rep.* 56, 83-87, 1972
- Burdman E.A., Andoh T.F., Yu L.: Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*, 23: 465, 2003
- Busauschina A., Schnuelle P., van der Woude F.J.: Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings*, Vol. 36, Issue 2, Suppl. 1: 229-233, 2004
- Busuttill R.W., Mc Diarmid S., Klintmalm G.B., Goldstein R., Miller C.M., Schwartz M., Shaw B.W., Roberts J.P., Hebert M.F., et al.: The U.S. Multi Center FK 506 Liver Study Group: A comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *New Engl. J. of Medicine*, 331: 1110-1115, 1994
- Campistol J.M., Inigo P., Jimenez W. et al.: Losartan decreases plasma levels of TGF- $\beta$ 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int*, 56: 714, 1999
- Carter S.B., Franklin T.J., Jones D.F., Leonard B.J., Mills S.D., Turner R.W., Turner W.B.: Mycophenolic acid: an anti-cancer compound with unusual properties. *Nature* 223, 848, 1969
- Chijiwa K., Tanaka M.: Polypoid lesions of the gallbladder. Indications of carcinoma and outcome after surgery for malignant polypoid lesion. *Int Surg*, 79: 106-109, 1994
- Cole W., et al.: The increase in immunosuppression and its role in the development of malignant lesions. *J Surg Oncol*, 30: 139-144, 1985
- Conger J.D., Kim G.E., Robinette J.B.: Effects on AngII, ETa and TxA2 receptor antagonists on cyclosporine A renal vasoconstriction. *Am J Physiol*, 36: 443, 1994
- Couetil G.P., Mc Goldrick J.P., Wallwork J., et al.: Malignant tumors after heart transplantation. *J Heart Transplant*, 9: 622-626, 1990
- Crabtree G.: *Science* 243: 355-361, 1989
- Cremer J, Strüber M., Wagenbreth I., Nischelsky J., Demertzis S., Graeter T., Abraham C., Haverich A.: Progression of steroid-associated osteoporosis after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.*, 67: 110-113, 1999
- Darlametsos I.E., Varonos D.D.: Role of prostanoids and endothelins in the prevention of cyclosporine-induced nephrotoxicity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 64: 231, 2001

- Davidson J., Wilkinson A., Dantal J., et al.: New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation*, 75: 3-24, 2003
- De Mattos A.M., Olyaei A.J., Bennet W.M.: Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation. *Am J Kidney Dis*, 28: 631-667, 1996
- Depczynski B., Daly B., Campbell L.V. et al.: Predicting occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med*, 17: 15-19, 2000
- Diehl A.K.: Epidemiology of gallbladder cancer. A synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst*, 65: 1209-1214, 1980
- Diehl A.K.: Gallstone size and risk of gallbladder cancer. *JAMA*, 250: 2323-2326, 1983
- Dresdale A.R., Lutz S., Drost C., Levine T.B., Fenn N., et al.: Prospective evaluation of malignant neoplasms in cardiac transplant recipients uniformly treated with prophylactic antilymphocyte globulin. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 106: 1202–1207, 1993
- European FK 506 Multicentre Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus to cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet*, 344: 423-428, 1994
- Falkenhain M.E., Cosio F.G., Sedmak D.D.: Progressive injury in kidneys from heart and liver transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation*, 62: 364-370, 1996
- Felkel T.O., Smith A.L., Reichenspurner H.C., LaFleur B., Lutz J.F., Kanter K.R., Gravanis M.B., Johnston T.S.: Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from steroid therapy. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol. 21: 530-539, 2002
- Fellström B.: Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings*, Vol. 36, Issue 2, Suppl. 1: 220-223, 2004
- Fisher G., Wittmann-Liebold B., Lang K., Kiefhaber T., Schmid F.X. et al.: Cyclophilin and peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase are probably identical proteins. *Nature*, 337: 476-478, 1989



- Fisher N.C., Nightingale P.G., Gunson B.K., Lipkin G.W., Neuberger J.M.: Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*, 66: 59-66, 1998
- Flanagan W.M., Corthesy B., Bram R.J., Crabree G.R. et al.: Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK 506 and cyclosporin A. *Nature*, 352: 903-907, 1991
- Florey H.W., Gilliver K., Jennings M.A.: Mycophenolic acid: an antibiotic from *Penicillium brevicompactum*. *Lancet* 1, 46-49, 1946
- Floyd A., Pedersen L., Nielsen G.L. et al.: Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 98, Issue 6: 1305-1308, 2003
- Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke S, Neumann H.G.: Entstehung und Behandlung von Tumoren, Immunsuppressiva. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich 1993
- Fortina A.B., Caforio A., Piaserico S., Alaibac M., Tona F., et al.: Skin cancer in heart transplant recipients: Frequency and risk factor analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 19: 249-255, 2000
- Friedman J., Weissman I.: Two cytoplasmic candidates for immunophilin action are revealed by affinity for a new cyclophilin: one in the presence and one in the absence of CsA. *Cell*, 66: 799-806, 1991
- Fung J.J., Alessiani M., Abu-Elmagd K., Todo S., Skapiro R., Tzakis A., van Thiel D., Armitage J., Jain A., Mc Cauley J., Selby R., Starzl T.E.: Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplantation proceedings*, Vol. 23, No. 6: 3105-3108, 1991
- Furth R.van: Human monocytes and cytokines. *Res immunol*, 149: 719-720, 1998
- Gambino A.: Challenges in Heart Transplantation: Now and the Future. *Transplantation Proceedings* 35: 3069-3071, 2003
- Gaston R., Deierhoe M., Ayres I.: HLA matching in renal transplantation. *N Engl J Med*, 332: 752-753, 1995
- Gosio B.: Ricerche batteriologiche e chimiche sulle alterazioni del mais; contributo alleteriologica della pellagra. *Ig. Sanita Pubblica*, Ann. 7, 825, 1896

- Graham R.M.: Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleve. Clin. J. Med.* 61: 308, 1994
- Greten H. et al.: *Innere Medizin. Verstehen – Lernen – Anwenden.* 2005
- Gruber S.A., Gillingham K., Sothorn R.B., Stephanian E., Matas A.J., et al.: De novo cancer in cyclosporine-treated and non cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients. *Clin Transpl*, 8: 388–395, 1994
- Guba M., Craeb C., Jauch K., Geissler E., et al.: Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*, 77: 1777–1782, 2004
- Halloran P.F., Broski A.P., Batiuk T.D., Madrenas J.: The molecular immunology of acute rejection: an overview. *Transplant Immunol*, 1: 3-27, 1993
- Handschumacher R., Harding M., Rice C., Druggs R., Speicher D. et al.: Cyclophilin. A specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 226: 544-547, 1984
- Harding M., Galat A., Uehling D., Schreiber S. et al.: A receptor for the immunosuppressant FK 506 is a cis-trans-peptidyl-prolyl-isomerase. *Nature*, 341: 758-760, 1989
- Hathout E.H., Chinnock R.E., Johnston J.K., et al.: Pediatric post-transplant diabetes: Data from a large cohort of pediatric heart-transplant patients. *Am J Transplant*, 3: 994–998, 2003
- Helderma J.H., Bennett W.M., Cibrik D.M., Kaufman D.B., Klein A., Takemoto S.K.: *Immunosuppression: Practice and Trends.* *American Journal of Transplantation* 3 (Suppl. 4): 41-52, 2003
- Hertz M.I., Taylor D.O., Trulock E.P. et al.: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth official report - 2002. *J Heart Lung Transplant*, 21: 950-970, 2002
- Hiesse C., Rieu P., Kriaa F., et al.: Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc*, 29: 240-242, 1997
- Hiesse C., Rieu P., Kriaa F., et al.: Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc*, 29: 831-834, 1997

- Hjelmessaeth J., Hartmann A., Kofstad J., et al.: Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: The effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant*, 16: 829–835, 2001
- Hoang K., Chen Y., Reaven G., et al.: Diabetes and dyslipidemia: A new model for transplant coronary artery disease. *Circulation*, 97: 2160–2168, 1998
- Hojo M., Morimoto T., Maluccio M., et al.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 397: 530–534, 1999
- Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M., Boucek M.M., Novick R.J.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report – 2001. *J Heart Lung Transplant* 20: 805-815, 2001
- Ippoliti G., Rinaldi M., Pellegrini C., Vigano M., et al.: Incidence of cancer after immunosuppressive treatment for heart transplantation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Vol. 56, Issue 1: 101-113, 2005
- Ishikawa O., Ohhigashi H., Imaoka S., et al.: The difference in malignancy between pedunculated and sessile polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Gastroenterol*, 84: 1386-1390, 1989
- Iwatsuki S., Starzl T.E., Shaw B.W., Yang S.L., Zitelli B.J., Gartner J.C., Malatack J.J.: Longterm use of cyclosporine in liver recipients. Reduction of dosages in the first year to avoid nephrotoxicity. *Transplantation*, 36: 641-643, 1983
- Jain J., Mc Caffrey P.G., Miner Z., Kerppola T.K., Lambert J.N., Verdine G.L., Curran T., Rao A.: The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos. and Jun. *Nature*, 365: 352,355, 1993
- Jensen P., Hansen S., Moller B., et al.: Skin cancer in kidney and heart transplant patients and different longterm immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*, 40: 177–186, 1999
- Jindal R.M., et al.: Posttransplant diabetes mellitus - a review. *Transplantation*, 58: 1289-1298, 1994
- John R., Rajasinghe H.A., Chen J.M., Weinberg A.D., Sinha P., Mancini D.M., Naka Y., Oz M.C., Smith C.R., Rose E.A., Edwards N.M.: Long-Term Outcomes After Cardiac Transplantation: An Experience Based on Different Eras of Immunosuppressive Therapy. *Ann Thorac Surg* 72: 440-449, 2001
- Johnson R.J., Alpers C.E., Yoshimura A. et al.: Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension*, 19: 464, 1992

- Jorgensen T., Jenson K.H.: Polyps in the gallbladder: A prevalence study. *Scand J Gastroenterol*, 25: 281-286, 1990
- Kahan B.D.: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321: 1725-1738, 1989
- Kahan B.D.: Cyclosporine nephrotoxicity: Pathogenesis, prophylaxis, therapy, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 8, 323-331, 1984
- Kalayoglu M., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Sollinger H.W. Pirsch J.I., Hoffmann R.M., Belzer F.O.: State of the Art of Liver Transplantation in the USA. *Transplantation Proceedings*. Vol. 25, No. 4, Suppl. 3: 47, 1993
- Kalayoglu M., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Sollinger H.W. Pirsch J.I., Hoffmann R.M., Belzer F.O.: Surgical Refinements in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. Vol. 25, No. 4, Suppl. 3: 48-49, 1993
- Karow T., Lang-Roth R.: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2004
- Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J. et al.: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 3: 178-185, 2003
- Keay S., Meador T.L., Schofiels K.J., et al.: Increased incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder associated with mycophenolate mofetil in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 67: 218, 1999
- Kelly W.D., Lillehei R.C., Aust J.B., Varco R.L., Leonard A.S., Griffin W.O., Markland C., Herdman R.C., Vernier R.L., Michael A.F., Levitt J: Kidney transplantation: Experiences at the University of Minnesota Hospitals. *Surgery*, Vol. 62, No.4: 704-720, 1967
- Kelly P.A., Burckart G.J., Venkataramanan R.: Tacrolimus: A new immunosuppressive Agent. *Am J. Health Syst. Pharm.*, Vol. 52, 1521-1535, 1995
- Keogh A., et al.: Calcineurin Inhibitors in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23: 202-206, 2004
- Keogh A., et al.: Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*, 79: 45-46, 2005
- Khan Z.R., Neugut A.I., Ahsan H. et al.: Risk factors for biliary tract cancers. *Am J Gastroenterol*, 94: 149-152, 1999

- Khanna A., Plummer M., Bromberek C.: Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 62: 2257, 2002
- Klein J., Takahata N., Ayala F.J.: MHC polymorphism and human origins. *Sci Am*, 269: 78-83, 1993
- Klintmalm G.B.G., Iwatsuki S., Starzl T.E.: Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *The Lancet*, 470-471, 1981
- Klintmalm G.B.G., Goldstein R., Gonwa T., Wiesner R.H., Krom R.A.F., Shaw B.W., Stratter R., Ascher N.L., Roberts J.W., Lake J. et al., U.S. Multicenter FK 506 Liver Study Group: Use of FK 506 for the prevention of recurrent allograft rejection after successful conversion from cyclosporin for refractory rejection. *Transplantation proceedings*. Vol. 25, No. 1: 635-637, 1993
- Kobashigawa J.A. et al.: Controversies in heart and lung transplantation immunosuppression: tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant. Proc.*, 30: 1095-1097, 1998
- Kobashigawa J.A., Miller L., Renlund D., Mentzer R., Alderman E., Bourge R., Constanzo M., Eisen H., Dureau G., Ratkovec H., et al.: A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation*, 66: 507-515, 1998
- Koga A., Watanabe K., Fukuyama T., et al.: Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg*, 123: 26-29, 1988
- Krönke M., Leonard W.J., Depper J.M., Arya S.K., Wong-Staal F., Gallo R.F., Waldmann T.A., Greene W.C.: Cyclosporin A inhibits T-Cell growth factor gene expression at the level of mRNA transcription. *Proc Natl Acad Sci*, 81: 5214-5218, 1984
- Kubo S.H., Naftel D.C., Mills R.M. et al.: Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant* 14: 409-418, 1995
- Kuboto K., Bandai Y., Noie T. et al.: How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laproscopic cholecystectomy? *Surgery*, 117: 481-487, 1995
- Kumano K., Wang G., Endo T., Kuwao S.: FK 506 induced nephrotoxicity in rats. *Transplant. Proc.*, 23: 512-515, 1991

- Leckel K., Beecken W.D., Jonas D., et al.: The immunosuppressive drug mycophenolate mofetil impairs the adhesion capacity of gastrointestinal tumour cells. *Clin Exp Immunol*, 134: 238–245, 2003
- Lennard L., Thomas S., Harington C.I., Maddocks J.L., et al.: Skin cancer in renal transplant recipients is associated with increased concentrations of 6-thioguanine nucleotide in red blood cells. *Br J Dermatol*, 113: 723–729, 1985
- Levy G.A., Sanjuan F., Grazi G. et al.: Three month interim results of LIS2T a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring in de novo liver transplantation. *Am J Transplant*, 3: 324, 2003
- Liu J., Farmer J.D., Lane W.S., Friedman J., Weissman I., Schreiber S.L.: Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK 506 complexes. *Cell*, 66: 807-815, 1991
- Lui S.L., Ramassar V., Urmson J., Halloran P.F.: Mycophenolate mofetil reduces production of interferon-dependent major histocompatibility complex induction during allograft rejection, probably by limiting clonal expansion. *Transplant. Immunol.* 6: 23-32, 1998
- Lowengels A.B., Walker A.M., Althaus D.P. et al.: Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer. An interracial study. *Int J Epidemiol*, 18: 50-54, 1989
- Majeski J.A.: Polyps of the gallbladder. *J Surg Oncol*, 32: 16-18, 1986
- Marchetti P. et al.: New-onset diabetes after transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol. 23, Issue 5, Suppl. 1: 194-201, 2004
- Marelli S., Laks H., Patel B., et al.: Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant*, 22: 1091-1097, 2003
- Mayer A., Dmitewski J., Squifflet J. et al.: Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the european tacrolimus multicentre renal study group. *Transplantation*, 64: 436–443, 1997
- Mc Kenzie N., Keown P., Stiller C., Kostuk W., Campbell C., Keith F.: Effects of cyclosporine on renal function following orthotopic heart transplantation. *J. Heart Transplant.*, 4: 400-403, 1985
- Mc Keon F. et al.: *Cell*, 66: 823-826, 1991

- Meiser B.M., Überfuhr P., Fuchs A., et al.: Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant*, 17: 782–788, 1998
- Mele T.S., Halloran P.F.: The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology*, 47: 215-245, 2000
- Mihalov M., Gattuso P., Abraham K., Holmes E.W., et al.: Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant*, 10: 248–255, 1996
- Mihatsch M.J., Ryffel B., Gudat F.: The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int, Suppl.* 52: 63, 1995
- Mihatsch M.J., Kyo M., Morozumi K. et al.: The side-effects of cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Nephrol*, 49: 356, 1998
- Montori V.M., Velosa J.A., Basu A. et al.: Posttransplantation diabetes. A systematic review of the literature. *Diabetes Care*, 25: 583-592, 2002
- Morales J.M., Andres A., Rengel M. et al.: Influence of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 16, Suppl. 1: 121, 2001
- Morris P.J.: Cyclosporin A: overview. *Transplantation* 32: 349, 1981
- Morris R.E., Hoyt E.G., Eugui E.M., Allison A.C.: Transplantation and its immunology. Prolongation of rat heart allograft survival by RS-61443. *Surg. Forum*, 7: 337-338, 1989
- Morris R.E., Hoyt E.G., Murphy M.P., Eugui E.M., Allison A.C.: Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition by T- and B-cell purine synthesis. *Transplant. Proc.*, 22: 1659-1662, 1990
- Moutabarrik A., Ishibashi M., Kameoka H. et al.: In vitro FK 506 kidney tubular cell toxicity. *Transplant. Int.* 5, Suppl. 1: 87-92, 1992
- Moutabarrik A., Ishibashi M., Fukunaga M. et al.: FK 506 mechanism of nephrotoxicity: stimulatory effect on endothelin secretion by cultured kidney cells. *Transplant. Int.* 5, Suppl. 1: 93-97, 1992
- Mueller X.M. et al.: Drug Immunosuppression Therapy for Adult Heart Transplantation. Part 1: Immune Response to Allograft and Mechanism of Action of Immunosuppressants. *Ann Thorac Surg* 77: 354-362, 2004

- Murray B.M., Paller M.S., Ferris T.F.: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28: 767, 1985
- Nair R.V., Morris R.E.: Immunosuppression in cardiac transplantation: a new era in immunopharmacology. *Curr Opin Cardio*, 10: 210-217, 1995
- Neuhaus P., Pichlmayr R., Williams R.: Randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK 506 Multicentre Liver Study Group. *The Lancet*, Vol. 344, No. 8920: 423-428, 1994
- Neuhaus P., Blumhardt G., Bechstein W.O., Platz K.P., Jonas S., Mueller A.R., Langrehr J.M., Lokmann R., Schattenfroh N. et al.: Comparison of FK 506- and Cyclosporin-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, Vol. 59, No. 1: 31-40, 1995
- Nitta K., Friedman A.L., Nicastrì A.D. et al.: Granular juxtaglomerular cell hyperplasia caused by cyclosporine. *Transplantation*, 44: 417, 1987
- Olivari M.T., Diekman R.A., Kabo S.H., Braunlin E., et al.: Low incidence of neoplasia in heart and heart-lung transplant recipients receiving triple-drug immunosuppression. *J Heart Transplant*, 9: 618-621, 1990
- Okamoto M., Okamoto H., Kitihara F. et al.: Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol*, 94: 446-450, 1999
- Penn I., Brunson M.E., et al.: Cancer after cyclosporine therapy. *Transplant Proc*, 20: 885-892, 1988
- Penn I., et al.: Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*, 323: 1767-1768, 1990
- Penn I., et al.: Incidence and treatment of neoplasia after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 12: 328-336, 1993
- Penn I., et al.: Occurrence of cancer in immunosuppressed transplant recipients. *Clin Transpl*, 7: 99-109, 1994
- Penn I., et al.: Cancers in cyclosporine-treated versus azathioprine-treated patients. *Transplant Proc*, 28: 876-878, 1996
- Penn I., et al.: Post-transplant malignancy. The role of immunosuppression, *Drug Saf*, 23: 101-113, 2000



- Pham S., Kormos R., Hattler B., et al.: J Thorac Cardiovasc Surg 111: 764, 1996
- Pham S., Kormos R., Murali S., et al.: Transplantation Proceedings. 28: 1002, 1996
- Pham S., Kormos R., Hattler B., et al.: A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation. Cardiovasc Surg, 111: 764–772, 1996
- Pichler R.H., Franceschini N., Young B.A. et al.: Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. J Am Soc Nephrol, 6: 1186, 1995
- Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H. et al.: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation, 63: 977, 1997
- Pouteil-Noble C., et al.: Immunosuppressive treatments. In: S. Euvrard, J. Kanitakis and A. Claudy, Editors, Skin diseases after organ transplantation, Libbey Eurotext, Paris 175–182, 1998
- Pouteil-Noble C., Hemdawy A., Villar E., Boissonnat P., Sebbag L.: Chronic renal failure and end-stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation. Transplantation Proceedings, Vol. 37, Issue 2: 1352-1354, 2005
- Puschett J.B., Greenberg A., Holley J., Mc Cauley J.: The spectrum of cyclosporin nephrotoxicity. Am. J. Nephrol., 10: 296-309, 1990
- Radermacher J., Meiners M., Bramlage C., Kliem V., Behrend M., Schlitt H.J., Pichlmayr R., Koch K.M., Brunkhorst R.: Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients with cyclosporin A versus FK 506. Transpl. Int., 11: 3-10, Springer Verlag, 1998
- Ramirez C., Olmo A., O'Valle F. et al.: Role of intrarenal endothelin 1, endothelin 3, and angiotensin II expression in chronic cyclosporine A nephrotoxicity in rats. Exp Nephrol, 8: 161, 2000
- Reichart B., Meiser B., Vigano M., et al.: J Heart Lung Transplant 17: 775, 1998
- Reichart B., Meiser B., Vigano M., et al.: European Multicentre tacrolimus (FK506) heart pilot study: One-year results - european tacrolimus multicentre heart study group. J Heart Lung Transplant, 17: 775–781, 1998
- Reichart B., Meiser B., Vigano M., et al.: J Heart Lung Transplant 20: 249, 2001

- Reisaeter A.V., Hartmann A. et al.: Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc*, 33: 8-18, 2001
- Rickenbacher P.R., Lewis N.P., Valentine H.A., Luikart H., et al.: Heart transplantation in patients over 54 years of age. Mortality, morbidity and quality of life. *Eur Heart J*, 18: 870–878, 1997
- Ryffel B., Weber E., Mihatsch M.J.: Nephrotoxicity of immunosuppressants in rats: comparison of macrolids with cyclosporin. *Exp. Nephrol.*, 2: 324-333, 1994
- Schnülle P., van der Woude F.J.: Mycophenolat mofetil im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva. *Der Internist*, 39: 879-886, Springer Verlag, 1998
- Schreiber S.: Chemistry and biology of the immunophilines and their immunosuppressive ligands. *Science*, 251: 283-289, 1991
- Schreiber S. and Crabtree G.: The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506. *Immunology Today*, 13: 136-140, 1992
- Segawa K., Ariwasa T., Niwa Y, et al.: Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: Ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol*, 87: 630-633, 1992
- Sheil A., Disney A.P., Mathew T.H., Amiss N., et al.: Cancer development in cadaveric donor renal allograft recipients treated with azathioprine (AZA) or cyclosporine (CyA) or AZA/CyA. *Transplant Proc*, 23: 1111–1112, 1991
- Sheth S., Bedford A., Chopra S., et al.: Primary Gallbladder Cancer: Recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol*, 95: 1402-1410, 2000
- Shihab F.S., Bennett W.M., Tanner A.M. et al.: Angiotensin II blockade decreases TGF- $\beta$ 1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int*, 52: 660, 1997
- Shihab F.S., Andoh T.F., Tanner A.M., Yi H., Bennett W.M. et al.: Expression of apoptosis regulatory genes in chronic cyclosporine nephrotoxicity favors apoptosis. *Kidney International*, Vol. 56: 2147-2159, 1999
- Shihab F.S., Bennett W.M., Isaac J. et al.: Angiotensin II regulation of vascular endothelial growth factor and receptors Flt-1 KDR/Flk-1 in cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney International*, Vol. 62, Issue 2: 422, 2002
- Shinkai H., Kimura W., Muto T.: Surgical indications for small polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg*, 175: 114-117, 1998

- Shukla V.K., Khandelwal C., Roy S.K. et al.: Primary carcinoma of the gallbladder. A review of a 16-year period at the University Hospital. *J Surg Oncol*, 28: 32-35, 1985
- Siekierka J., Wiederrecht G., Grenlich H., Boulton D., Hung H., Cryan J., Hodges P., Sigal N.: The cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK 506 is both a ubiquitous and highly conserved peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase. *J Biol Chem*, 265: 21011-21015, 1990
- Sigal N. and Dumont F.J.: Cyclosporin A, FK 506 and rapamycin: Pharmacological probes of lymphocyte signal transduction. *Ann Rev Immunol*, 10: 519-562, 1992
- Sintchak M.D., Fleming M.A., Futer O., Raybuck S.A., Chambers S.P., Caron P.R., Murcko M.A., Wilson K.P.: Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell*, 85: 921-930, 1996
- Slowinski T., Subkowski T., Diehr P. et al.: Interaction of the endothelin system and calcineurin inhibitors after kidney transplantation. *Clin Sci (Lond)*, 103, Suppl. 48: 396, 2002
- Sollinger H.W., Eugui E.M., Allison A.C.: RS-61443: mechanism of action, experimental and early clinical results. *Clin Transplant*. 5: 523-526, 1991
- Sollinger H.W., Belzer F.O., Deierhoi M.H., Diethelm A.G., Gonwa T.A., Kaufman R.S., Klintmalm G.B., Mc Diarmid S.V., Roberts J., Rosenthal J.T., Tomlanovich S.J.: RS-61443 (mycophenolate mofetil). A multicenter study for refractory kidney transplant rejection. *Ann. Surg.* 216: 513-519, 1992
- Sollinger H.W., Belzer F.O., Deierhoi M.H., Diethelm A.G., Kaufman R.S.: RS-61443 – a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation*, 53: 428-432, 1992
- Spencer C.M., Goa K.L., Gillis J.C. et al.: Tacrolimus, an update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs*, Vol. 54, 6: 925-975, 1997
- Starzl T.E., Klintmalm G.B.G., Porter K.A., Iwatsuki S., Schröter G.P.J.: Liver transplantation with use of cyclosporine A and prednisone. *N Engl J Med*, 305: 266-269, 1981

- Starzl T.E., Klintmalm G.B.G., Weil R. et al.: Cyclosporin A and steroid therapy in sixty-six cadaver kidney recipients. *Surg Gynecol Obstet* 153: 486, 1981
- Starzl T.E. et al.: FK 506 versus Cyclosporine. *Transplant. Proc.* Vol. 25, No. 1, 511-512, 1993
- Starzl T.E. et al.: The Ascension of Clinical Organ Transplantation. *Transplantation Proceedings* 31: 43-45, 1999
- Suzuki S., Kimura T., Ando K.: Antitumor activity of mycophenolic acid. *J Antibiot.* 22, 297-302, 1969
- Takahashi N., Hayano T., Suzuki M.: *Nature*, 337: 473-475, 1989
- Taylor A., Shuster S., et al.: Skin cancer after renal transplantation: the casual role of azathioprine. *Acta Dermatol Venerol*, 72: 115–119, 1992
- Taylor D., Barr M., Radovancevic B. et al.: *J Heart Lung Transplant* 18: 336, 1999
- Taylor D.O., Barr M., Radovancevic B., et al.: A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: Decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*, 18: 336-345, 1999
- Taylor D.O., Edwards L.B., Mohacsi P.J. et al.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Heart Transplant Report – 2003. *J Heart Lung Transplant* 22: 616-624, 2003
- Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M., Trulock E.P., Keck B.M., Hertz M.I.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Official Adult Heart Transplant Report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 23: 796-803, 2004
- Teebken O.E., Struber M., Harringer W., et al.: Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil vs cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. *Transplant Proc*, 34: 1265–1268, 2002
- Thomas S.E., Andoh T.F., Pichler R.H. et al.: Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney International*, Vol. 53, Issue 4: 897, 1998
- Triemer H.L., Pearson T.C., Odom K.L., Larsen C.P., et al.: Analysis of a single-center experience with mycophenolate mofetil based immunosuppression in renal transplantation. *Clin Transpl*, 14: 413–420, 2000

- Tsuneyama K., Kouda W., Nakanuma Y.: Portal and parenchymal alterations of the liver in idiopathic portal hypertension: A histological and immunochemical study. *Pathol Res Pract*, 198: 597-603, 2002
- Uretsky B.F., Murali S., Reddy P.S. et al.: Development of coronary artery disease in cardiac transplant recipients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 76: 827-834, 1987
- Valantine H., Rickenbacker P., Kemna M., et al.: Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease. *Circulation*, 103: 2144–2152, 2001
- Ventura H.O., Mehra M.R., Smart F.W., Stapleton D.D.: Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *American Heart Journal* 129: 791-798, 1995
- Vial T., Descotes J., et al.: Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology*, 185: 229–240, 2003
- Vincenti F., Jensik S.C., Filo R.S., Miller J., Pirsch J. et al.: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*, 73: 775-782, 2002
- Wee A., The M., Raju G.C.: Clinical importance of p53 protein in gallbladder carcinoma and its precursor lesions. *J Clin Pathol*, 47: 453-456, 1994
- Weil C.: Cyclosporin A: review of results in organ and bone-marrow transplantation in man. *Med Res Rev* 4: 221, 1984
- Weir M.R., Fink J.C. et al.: Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis*, 34: 1-13, 1999
- Weisner R.H., et al.: A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. *Transplantation*, 66: 493-499, 1998
- White D.J.G. et al.: Cyclosporin A, Clinical Pharmacology and Therapeutic Potential. *Drugs* 24: 322-334, 1982
- White D.J.G., Calne R.Y.: The use of Cyclosporin A, immunosuppression in organ grafting. *Immunol Rev* 65: 115, 1982
- Williams R.H., Lively D.H., DeLong D.C.: Mycophenolic acid: antiviral and antitumor properties. *J Antibiot.* 21, 463-464, 1968

- Wistuba I., Sugio K., Hung J., et al.: Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder cancer in Chile. *Cancer Res*, 55: 2511-2515, 1995
- Wonigkeit K.: Immunsuppression bei Organtransplantation. *Der Internist* 1996, 37: 229-239, Springer Verlag 1996
- Woodward R.S., Schnitzler M.A., Baty J. et al.: Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*, 3: 590–598, 2003
- Wyzgal J., Oldakowska-Jedynak U., Paczek L., et al.: Posttransplantation diabetes mellitus under calcineurin inhibitor. *Transplantation Proceedings*, Vol. 35, Issue 6: 2216-2218, 2003
- Yamada K., Sugisaki Y., Suzuki S., Akimoto M., Amemiya H., Yamanaka N. et al.: New morphological changes induced by FK 506 in a short period in the rat kidney and the effect of superoxide dismutase and OKY-046 on them: the relationship of FK 506 nephrotoxicity to lipid peroxidation and change in production of thromboxane A<sub>2</sub> in the kidney. *Transplant Int* 5, Suppl. 1, 564-567, 1992
- Yamaguchi K., Enjoji M.: Gallbladder polyps: Inflammatory, hyperplastic and neoplastic polyps. *Surg Pathol*, 1: 203-213, 1988
- Yamamoto M., Nakajo S., Tahara E.: Endocrine cells and lysozyme immunoreactivity. *Arch Pathol Lab Med*, 110: 920-927, 1986
- Yang H.L., Sun Y.G., Wang Z.: Polypoid lesions of the gallbladder: Diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg*, 79: 227-229, 1992
- Young C.J., Sollinger H.W.: RS-61443: a new immunosuppressive agent. *Transplant. Proc.*, 26: 3144-3146, 1994
- Zatonski W.A., Lowenfels A.B., Boyle P. et al.: Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: A case-control study of the SEARCH program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1132-1138, 1997

## 9. Lebenslauf

### I. Angaben zur Person

- Name: Friedemann Matthias Köpple
- Geburtsdatum: 25. September 1979
- Geburtsort: Heidenheim an der Brenz, Deutschland
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Konfession: evangelisch-lutherisch
- Familienstand: verheiratet, seit 13. Mai 2005 mit Denise Köpple, geb. Fieger, geboren am 3. April 1976
- Eltern:  
Dr. Friedemann Köpple, geboren am 13. November 1950, Allgemeinarzt  
Dr. Christl Köpple, geboren am 1. Mai 1952, Allgemeinärztin
- Geschwister: Bruder Markus Emanuel Köpple, geboren am 12. Mai 1988

### II. Schulbildung

- 1986 – 1990: Grundschule Leipheim
- 1990 – 1999: Dossenberger-Gymnasium Günzburg
- Juni 1999: Abitur (Note 1,4)

### III. Wehrdienst

- Juli – August 1999: Grundausbildung in Dillingen an der Donau
- September 1999: Sanitätslehrgang in Ulm
- Oktober 1999 – Februar 2000: Krankenpflegepraktikum am Bundeswehrkrankenhaus Ulm
- März – April 2000: Sanitätsdienst in der Luitpold-Kaserne in Dillingen

### IV. Studium

- Mai 2000: Immatrikulation an der LMU München im Fach Medizin zum Sommersemester 2000
- April 2002: Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
- April 2003: Bestehen des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- April 2005: Bestehen des 2. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 10. Mai 2006: Bestehen des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
Abschluss des Medizinstudiums mit der Gesamtnote „sehr gut“
- 16. Mai 2006: Erhalt der „Approbation als Arzt“



## 10. Danksagung

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Uwe Schiemann für die vorbildliche Betreuung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen. Als geistiger Vater der Dissertation zeigte Herr PD Dr. Uwe Schiemann zu meiner Freude stets großes Interesse an den Fortschritten meiner Arbeit und trug mit seinen Vorschlägen wesentlich zur qualitativen Verbesserung der Dissertation bei. Jedoch verdient nicht ausschließlich die fachliche Kompetenz meines Betreuers größte Anerkennung. Herr PD Dr. Uwe Schiemann hat als mein Doktorvater in jeder Situation die Interessen seines Doktoranden berücksichtigt. Er hat sich stets als hilfsbereiter Ansprechpartner und wahrhafte Vertrauensperson erwiesen, wofür ich ihm zu allergrößtem Dank verpflichtet bin.

Ebenso gilt mein Dank Herrn PD Dr. Hans-Ullrich Stempfle sowie Frau Dr. Jutta Stief. Sie beide gewährten mir nicht nur Zugang zu den Akten der herztransplantierten Patienten, sondern standen mir auch bei der Datenerhebung als kompetente Ansprechpartner zur Seite.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Dr. Manuela Götzberger für ihre freundliche Unterstützung bei der Auswahl der sonographischen Darstellungen bedanken.

Zu guter Letzt will ich meiner Familie, meiner lieben Frau Denise sowie insbesondere meinen lieben Eltern für ihre Fürsorglichkeit und ihre liebevolle Unterstützung, die sie mir seit Jahr und Tag entgegen bringen, auf das Herzlichste danken.

Deshalb möchte ich diese Dissertation meinen lieben Eltern widmen, Frau Dr. Christl und Herrn Dr. Friedemann Köpple.