

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. B. Reichart

**Auswirkungen des Immunsuppressivums Sirolimus (Rapamune[®])
auf den Hormonhaushalt bei männlichen Herztransplantierten.**

Eine klinische Studie im Hinblick auf hormonelle Veränderungen von Patienten die, nach einer Herztransplantation, mit dem Immunsuppressivum Sirolimus behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten die, nach einer Herztransplantation, mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden.

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Johann Gerstorfer

aus

Hallein

2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Reincke

Prof. Dr. med. A. Wollenberg

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: _____

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen

Prüfung: 18. Oktober 2007

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichte der Herztransplantation

1.2 Indikationsstellung und Kontraindikationen der Herztransplantation

1.2.1 Indikationsstellung

1.2.2 Kontraindikationen

1.3 Immunsuppression

1.3.1 Geschichte der Immunsuppression

1.3.2 Übersicht über Wirkmechanismen der Immunsuppressiva

1.3.3 Sirolimus

1.3.3.1 Allgemeines

1.3.3.2 Beschreibung

1.3.3.3 Wirkungsmechanismus

1.3.3.4 Unerwünschte Wirkungen

1.3.3.5 Dosierung

1.4 Sexual- und hypophysäre Hormone

1.4.1 Testosteron

1.4.1.1 Allgemeines

1.4.1.2 Synthese und Sekretion des Testosteron

1.4.1.3 Wirkungen des Testosterons

1.4.1.4 Höhe des Serum-Testosteron-Spiegels

1.4.2 Luteinisierendes Hormon (LH)

1.4.2.1 Allgemeines

1.4.2.2 Synthese und Sekretion von LH

1.4.2.3 Wirkungen von LH

1.4.2.4 Höhe des Serum-Spiegels von LH

1.4.2.5 Bedeutung eines erhöhten LH-Spiegels

- 1.4.3 Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)
 - 1.4.3.1 Allgemeines
 - 1.4.3.2 Synthese und Sekretion von FSH
 - 1.4.3.3 Wirkungen von FSH
 - 1.4.3.4 Höhe des Serum-Spiegels von FSH
 - 1.4.3.5 Interpretation eines erhöhten FSH-Spiegels

- 1.4.4 SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin)
 - 1.4.4.1 Allgemeines
 - 1.4.4.2 Synthese und Sekretion von SHBG
 - 1.4.4.3 Höhe des Serum-Spiegels von SHBG

1.5 Hypophysärer Regelkreis

1.6 Fragestellung

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patienten

2.2 Methodik

2.3 Statistik

3. ERGEBNISSE

3.1 Patienten

3.2 Ergebnisse hinsichtlich des Hormonhaushalts

3.3 Ergebnisse nach Aufteilung in die einzelnen Immunsuppressionsschemata

4. DISKUSSION

4.1 Studiendesign

4.2 Kurze Übersicht über die Ergebnisse

4.3 Zusammenfassung

4.4 Ausblick

5. LITERATUR

6. DANKSAGUNG

7. LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

Die **Herztransplantation (HTX)**, die in den frühen 70er Jahren chirurgisch noch eine schwierige Operation darstellte, ist heute ein Routineverfahren zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Es handelt sich um eine Operation, die dem geübten Herzchirurgen in der Regel nur noch wenig abverlangt⁷⁶. Tatsächlich wurden bis zum Jahre 1999 etwa 45.000 Herzen weltweit transplantiert und in jedem Jahr kommen etwa 2.500 neue Transplantationen hinzu^{43,41}.

Laut dem Register der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantationen beträgt die durchschnittliche Ein-Jahres-Überlebensrate bei Herztransplantierten im Jahr 2004 etwa 85%. In einzelnen Zentren liegt sie sogar noch darüber. Nach 3 Jahren sind noch über 75% der Patienten am Leben und nach 5 Jahren noch etwa 70%^{41,66}. Damit gilt die Herztransplantation als anerkanntes therapeutisches Verfahren zur Therapie von Krankheitsbildern, die mit einer schweren Herzinsuffizienz einhergehen.

Das Augenmerk der heutigen Herztransplanteure gilt also nicht mehr primär der chirurgischen Machbarkeit einer Transplantation, sondern der Sicherung des Transplantats und der Aufrechterhaltung der Funktion des neuen Herzens im Empfänger über einen möglichst langen Zeitraum. Die Immunsuppressiva der neuesten Generation haben wesentlich dazu beigetragen, sowohl die Überlebenszeit der Transplantate und damit der herztransplantierten Empfänger zu verlängern, als auch die unerwünschten Nebenwirkungen der älteren Immunsuppressiva zu verringern.

Dennoch stellt sich auch bei diesen neuen Immunsuppressiva immer wieder die Frage nach eben diesen unerwünschten Nebenwirkungen, die im klinischen Alltag von den Patienten berichtet werden und deren Lebensqualität beeinträchtigen.

Eine potentielle Nebenwirkung einer immunsuppressiven Therapie ist die Veränderung des männlichen Hormonhaushaltes.

Dieser Effekt ist in der gesamten Transplantationschirurgie nicht neu, allerdings fielen bei klinischen Nachuntersuchungen in unserem Patientengut auf, dass einige männliche herztransplantierte Patienten über Veränderungen Ihrer vita sexualis klagten. Einige Patienten beschrieben etwa erektile Dysfunktion oder sexuelle

Inappetenz. Auffällig war in unserem Patientengut eine Häufung dieser Berichte bei der Umstellung der unmittelbar postoperativen Immunsuppression auf das Immunsuppressivum Sirolimus oder dem Wechsel der Präparate von einem Immunsuppressivum auf das Medikament Sirolimus.

Diese klinische Auffälligkeit wird in der Produktmonographie von Sirolimus bereits beschrieben, zudem wird in der Arbeit von Berehri et al auf eine Oligospermie bei der Langzeiteinnahme von Sirolimus hingewiesen⁴.

Die Häufung der Fälle mit sexueller Funktionsstörung und die o.g. Quellen führten uns zu der Frage, ob bei herztransplantierten Patienten, die mit Sirolimus behandelt werden, ein solcher Effekt nachweisbar und messbar ist.

1.1 Geschichte der Herztransplantation

Noch vor einem Jahrhundert bezeichnete der berühmte deutsche Chirurg *Billroth* die Chirurgie am Herzen als eine „Prostitution der chirurgischen Kunst“ und eine „chirurgische Frivolität“⁷⁵. Das Herz galt lange Jahre als absolutes Tabugebiet für Chirurgen. Dies änderte sich erst im Jahre 1896 als der Frankfurter Chirurg *Rehn* eine Stichverletzung am Herzen erfolgreich durch eine Naht versorgen konnte und dies veröffentlichte⁶⁵.

Nach diesem Tabubruch begannen nun Chirurgen diese „Terra incognita“ zu erforschen. Die Operation am Herzen wurde zum Ziel vielfacher Forschungen. Es wurden immer mehr Verfahren zur Versorgung von Verletzungen am Herzen und immer neuere Methoden entwickelt, um hier überhaupt Operationen durchführen zu können.

Um die Jahrhundertwende begannen die ersten Überlegungen, das Herz eines Individuums in den Körper eines anderen Lebewesens zu verpflanzen. Die ersten Versuche einer heterotopen Herztransplantation führten bereits im Jahre 1905 *Guthrie* und *Carell*¹⁰ durch. Sie schlossen das Herz eines Hundes an die Halsgefäße eines anderen Hundes an. Ihre Intention war allerdings nicht die Transplantation eines Herzens, sondern vielmehr das Üben von Gefäßnähten am lebenden Objekt.

1933 führte *Mann* bereits tierexperimentelle Herztransplantationen durch und konnte ein Überleben seiner Versuchstiere von bis zu 8 Tagen erreichen¹⁹. Er beobachtete in diesem Zeitraum bereits das Phänomen der Organabstoßung.

Erst die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine Anfang der 50er Jahre bahnte den Weg zur orthotopen Herztransplantation¹⁹. Etwa 55 Jahre nach Guthrie und Carell wurde im Jahr 1960 eine experimentelle orthotope Herztransplantation von *Lower* und *Shumway*⁵⁸ an einem Hund durchgeführt. Sie entwickelten die auch heute noch weit verbreitete Implantationstechnik: Dabei werden die hinteren Anteile der Vorhöfe des Empfängers belassen und das Spenderherz wird atrial an die Vorhöfe des Empfängers anastomosiert. Die Arteria pulmonalis und die Aorta werden oberhalb der Klappenebene eingenäht⁵⁸.

Den ersten Versuch, einem Menschen ein Herz zu transplantieren, führte *Hardy*³² 1964 durch. Er implantierte einem 64-jährigen Empfänger ein Schimpansenherz. Der Empfänger verstarb bereits kurz nach der Transplantation im Operationssaal, da das zu kleine Transplantat den Kreislauf des Empfängers nicht aufrechterhalten konnte³².

Am 3. Dezember des Jahres 1967 schließlich gelang dem Südafrikaner *Christiaan Barnard* – erstmals klinisch erfolgreich – eine orthotope Herztransplantation³. Dabei wurde dem 53 Jahre alten Lebensmittelhändler Louis Washkansky, der an einer schweren Koronarinsuffizienz litt, das Herz der 24 Jahre alten Denise Davall transplantiert, die bei einem Autounfall ums Leben kam^{3,16}. Die Operation war primär erfolgreich, allerdings verstarb Washkansky schon 18 Tage später an einer nicht beherrschbaren Pneumonie¹⁶. Nichts desto trotz stellte diese Transplantation einen Meilenstein in der Geschichte der Medizin dar.

Die erste Herztransplantation in Europa wurde am 27.4.1968 von Cabrol in Paris ausgeführt⁸. In Deutschland gelang den Chirurgen Sebening, Klinner und Zenker im Jahre 1969 am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München die erste erfolgreiche Herztransplantation⁷⁵.

In den folgenden Jahren stieg die Zahl der transplantierten Herzen weiter an ebenso wie die Überlebenszeit der Transplantate und damit auch der des Empfängers eines neuen Herzens¹⁶. Nicht zuletzt ist dies den moderneren Immunsuppressiva und der Entwicklung der Myokardbiopsie durch *Caves*¹¹ zu verdanken. Die Myokardbiopsie

erlaubt eine genaue Diagnose einer Abstoßungsreaktion und ermöglicht eine adäquate Behandlung.

Jahr	Durchgeführt von	Ereignis
1905	Carrel/Guthrie	Erste Herztransplantation an Hunden
1933	Mann/Priestly	Tierexperimentelle heterotope Herztransplantationen, Beobachtung einer Abstoßungsreaktion
1960	Lower/Shumway	Experimentelle Herztransplantationen mit Verfeinerung der Operationsmethode.
1964	Hardy et al.	Erste orthotope xenogene Herztransplantation
1967	Barnard	Erste orthotope homologe Herztransplantation beim Menschen
1968	Cabrol et al.	Erste orthotope homologe Herztransplantation beim Menschen in Europa (Paris)
1969	Sebening/Klinner	Erste orthotope homologe Herztransplantation beim Menschen in Deutschland (München)

Tab. 1.1: Übersicht über die Geschichte der Herztransplantation (nach 66, 19, 39)

1.2 Indikationsstellung und Kontraindikationen der Herztransplantation

1.2.1 Indikationsstellung

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die eine Herztransplantation erforderlich machen. Etwa 91% der Patienten müssen wegen einer Kardiomyopathie transplantiert werden. Bei 46% der Patienten liegt eine ischämisch bedingte Kardiomyopathie vor. Weitere 45% leiden an einer dilatativen Kardiomyopathie.

Bei 4% der Herztransplantierten liegen schwerwiegende langandauernde Defekte der Herzklappen zugrunde, wie etwa die Mitralsuffizienz oder die Aortenstenose. Weitere 5% der Patienten leiden an kongenitalen Schäden des Herzens oder wurden bereits transplantiert und müssen aufgrund von chronischer Abstoßung oder aus anderen Gründen retransplantiert werden. Nur 1% der Patienten wird aus sonstigen Gründen, z.B. infolge eines schweren Traumas, einer Hämolyse, einer Amyloidose oder aufgrund von Herztumoren, transplantiert^{19,41}.

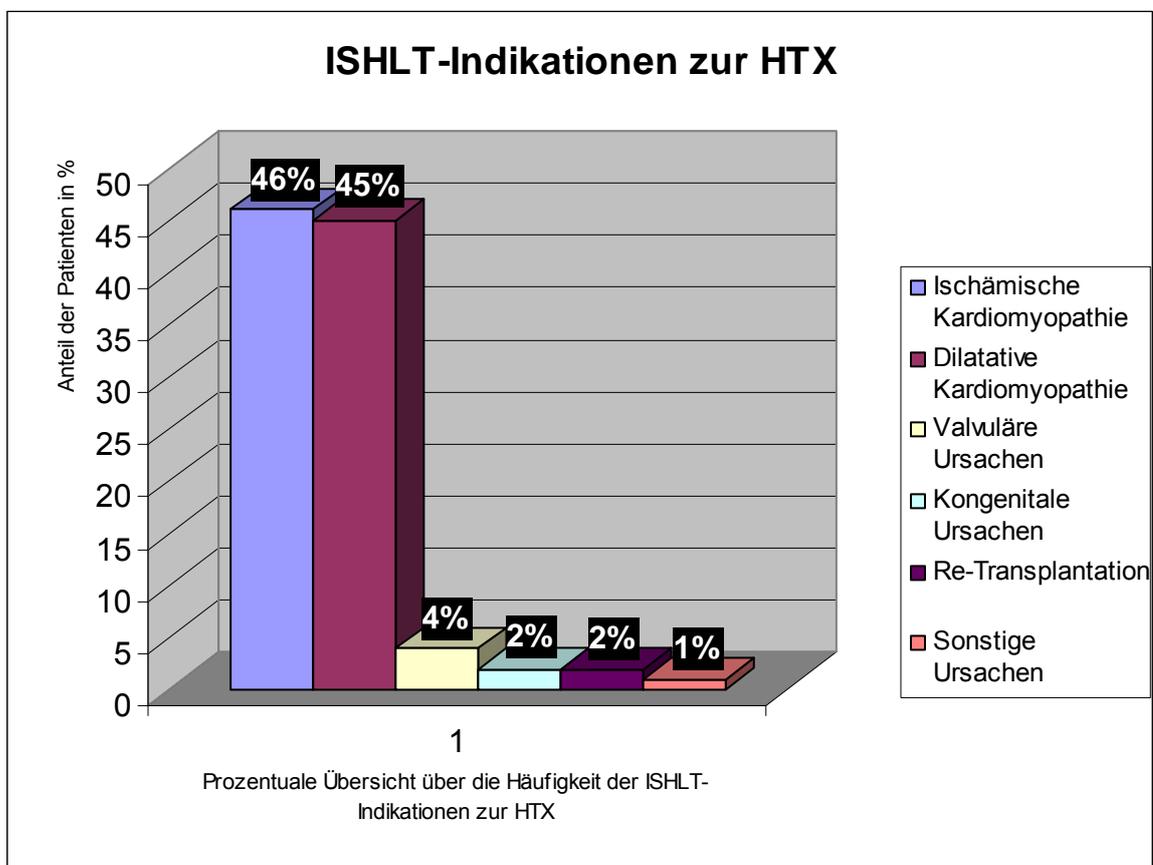


Abb. 1.1: ISHLT-Indikationen der Herztransplantation (HTX) mit prozentualer Verteilung der Erkrankungen, die zu einer HTX führen.

Die Herztransplantation verfolgt zwei primäre Ziele: Das erste Ziel ist das Überleben eines schwer und irreversibel kardial erkrankten Patienten, der ohne eine Transplantation innerhalb kürzester Zeit versterben würde. Zum zweiten soll diesem schwer erkrankten Patienten nach der Transplantation eine gute Lebensqualität zurückgegeben werden.

Die Indikation zur Herztransplantation sollte gestellt werden, wenn nach maximaler Ausschöpfung konservativer Therapieoptionen die Lebenserwartung des Patienten die Erfolgsaussichten einer Herztransplantation unterschreitet.

Zur Beurteilung der Indikation zur Herztransplantation werden – auf Empfehlung der Bundesärztekammer⁶¹ – folgende Prognoseparameter herangezogen:

- Schwerste Herzinsuffizienz mit Ruhedyspnoe (terminale Herzinsuffizienz NYHA IV)
- Rezidivierende Links- oder Rechtsherzdekompensationen
- Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) > 75 mm
- Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) > 65 mm
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 20%
- Herzindex (HI) < 2 l/min/m²
- Maximale Sauerstoffaufnahme (V_{O_2} max.) < 10–14 ml/kg/min
- Komplexe ventrikuläre Arrhythmien
- Serum-Natrium-Spiegel < 135 mmol/l
- Zentralvenöser Druck dauerhaft > 15 mmHg
- Herz-Thorax-Quotient > 0,55

Zusätzlich zu den von der Bundesärztekammer empfohlenen Prognoseparametern wurde von einigen Zentren die Bedeutung des hohen **NT-BNP** (N-terminal B-type natriuretic peptide) auf die erhöhte Mortalität bei einer Herzinsuffizienz nachgewiesen⁶⁹, so ist bei einem NT-BNP über 5.000 pg/ml die Mortalität signifikant erhöht.

Auch eine Erhöhung von Interleukin 6 scheint die Spontanprognose herzinsuffizienter Patienten deutlich negativ zu beeinflussen³¹.

Die Indikationsstellung zur Herztransplantation erfolgt somit zu einem sehr großen Anteil über die Klinik des Patienten sowie über laborchemische und technische Untersuchungsergebnisse.

Da eine sehr große Nachfrage nach Spenderorganen, aber nur ein sehr geringes Angebot an geeigneten Organen besteht, stellt sich die Frage nach der Leistung der potentiellen Empfänger. Je länger ein Patient auf ein neues Organ warten muss, umso mehr wird der individuelle Nutzen der Operation relativiert. Dies liegt daran, dass Patienten, die innerhalb 6 Monaten nach Aufnahme in eine Warteliste noch nicht transplantiert waren, nach diesem Zeitraum eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 83% aufweisen⁷⁸. Aus diesem Grund müssen alle potentiellen Transplantationskandidaten regelmäßig nachuntersucht werden. Damit wird vermieden, dass Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Herztransplantation überleben, sie aber aufgrund des guten Ansprechens anderer Therapieoptionen nicht mehr benötigen, trotzdem transplantiert werden. Dadurch wird die Indikation bei jeder Untersuchung neu gestellt oder der Patient von der Liste genommen⁷⁸.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist das Alter der Transplantatempfänger. Noch vor ca. 20 Jahren galt ein Alter von 50 Jahren als Obergrenze für eine Herztransplantation. Im Jahr 2004 hingegen stellt die Gruppe der 50–64-Jährigen den größten Anteil der Transplantatempfänger⁴¹ dar (s. Abb. 1.2). Sogar jenseits des 65. Lebensjahres können heute Patienten transplantiert werden, wenn sie die Indikationen erfüllen³⁹.

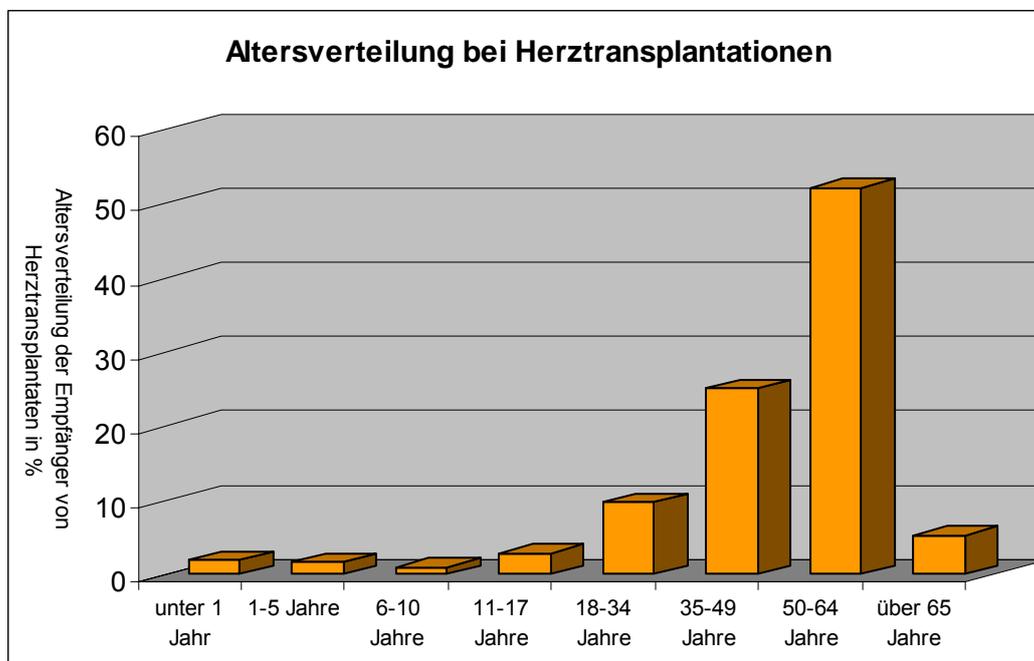


Abb. 1.2: Altersverteilung der Empfänger von Herztransplantaten in Prozent (Jahre 1/1982 bis 6/2002)

1.2.2 Kontraindikationen

Wie allen invasiven Therapieoptionen in der Chirurgie ist auch der Herztransplantation eine Grenze gesetzt. Es gibt bei der Herztransplantation klare Kontraindikationen. Man unterscheidet zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen. Als absolute Kontraindikationen für die Transplantation eines Herzens gelten folgende Punkte⁶³:

- Schwere akute und chronische Infektionen, z.B. HIV oder Zytomegalie, da sich die Symptome der Infektion unter der nötigen Immunsuppression stark verschlechtern können.
- Akutes Magen- oder Duodenalulkus, wegen der imminnten Blutungsgefahr.
- Maligne Grunderkrankung, da sich diese unter der Immunsuppression verschlechtern kann. Die Ausnahme zu dieser absoluten Kontraindikation stellt das kardiale Sarkom dar. Diese maligne Erkrankung kann durch eine HTX geheilt werden.
- Systemerkrankungen mit schlechter Prognose, z.B. Amyloidose.
- Fehlende Compliance des Patienten, da man in einem solchen Fall davon ausgehen kann, dass die Immunsuppressiva nicht korrekt eingenommen werden.
- Schwerer Drogen- oder Alkoholabusus

Ist einer der oben genannten Punkte erfüllt, sollte von einer Transplantation Abstand genommen werden.

Neben den absoluten Kontraindikationen gibt es noch eine Vielzahl von relativen Kontraindikationen. Bei Auftreten einer relativen Kontraindikation, sollte die Indikation zur Transplantation genauestens erwogen werden. Außerdem sollte die Indikationsstellung in kurzen Zeitabständen immer wieder hinterfragt werden.

Zu den relativen Kontraindikationen zählen u.a.⁶³:

- Alter > 65 Jahre, wobei hier das biologische Alter des Patienten berücksichtigt werden sollte.
- Schwerste Osteoporose, da die Osteoporose durch die Immunsuppressiva (v.a. Cortison) deutlich verschlimmert wird.
- Schwer einstellbarer, insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Schwerste Niereninsuffizienz, wobei hier evtl. eine Herz-Nieren-Transplantation erwogen werden kann.
- Akute Lungenembolie vor weniger als 2 Monaten

1.3 Immunsuppression

1.3.1 Geschichte der Immunsuppression

In der frühen Zeit der Herztransplantationen verstarben die meisten Patienten an akuten oder subakuten Abstoßungsreaktionen sowie schweren Infektionen. Die damalige Medizin war nicht in der Lage eine suffiziente und/oder wohldosierte Immunsuppression zu erreichen, die ein Funktionieren der Transplantate längerfristig gewährleisten konnte.

In den 60er Jahren hatten die Transplantationsmediziner nur folgende drei immunsuppressiven Medikamente zur Verfügung: Kortikosteroide, Cyclophosphamid und 6-Mercaptopurin (eine wirksamer Metabolit von Azathioprin).

Auf die Wirkung der Kortikosteroide wurde man mehr zufällig durch klinische Beobachtungen aufmerksam. Man fand heraus, dass bei Nierentransplantationen die Gabe von ACTH in niedrigen Dosen zur Verbesserung der Nierenfunktion beitrug³⁹.

Bei **Cyclophosphamid** handelt es sich um ein 1958 eingeführtes Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien. In der heutigen Medizin wird das Cyclophosphamid bei zahlreichen Malignomen, wie Lymphomen, Mamma-, Bronchial- und Ovarialkarzinomen eingesetzt. Als Immunsuppressivum hat es seinen Stellenwert in der Transplantationsmedizin weitestgehend verloren, da die unerwünschten Nebenwirkungen wie Urotoxizität mit Zystitis und Hämaturie, Erbrechen, Haarausfall und Kardiotoxizität zum Teil erheblich sind²³.

Das **6-Mercaptopurin** wurde im Jahr 1959 von *Schwarz* entdeckt und bereits 1960 im Rahmen einer tierexperimentellen Nierentransplantation erprobt^{9,13,71}. 1963 wurde das Azathioprin erstmals erfolgreich im Rahmen einer Nierentransplantation beim Menschen eingesetzt, wodurch das Überleben deutlich verbessert werden konnte³⁹.

Im Jahre 1965 begann man mit Versuchen an **polyklonalen Antilymphozyten-Antikörpern**³⁹. Diese Antikörper stellten sich jedoch schnell als ungeeignet heraus, da man sie weder in gleichmäßiger Qualität noch spezifisch für Lymphozyten synthetisieren konnte. Außerdem waren die Kosten extrem hoch. Erst mit der

Möglichkeit der Herstellung von monoklonalen Antikörpern in den 70er Jahren, gelang es durch Immortalisierung eines B-Zell-Stammes hochspezifische Antikörper in gleich bleibender Qualität kostengünstig herzustellen. Im Jahre 1985 wurden diese Antikörper dann als Muromonab CD 3 (**OKT3**) erstmals im Rahmen einer Herztransplantation gegen körpereigene T-Zellen eingesetzt³⁹.

Der wirkliche Durchbruch in der Immunsuppression gelang aber Anfang der 70er Jahre. Pharmakologen konnten erstmals Stoffwechselprodukte eines Pilzes aus Norwegen isolieren. Das Stoffwechselprodukt **Cyclosporin A** aus den Fungi imperfecti stellte erstmals eine gut zu dosierende und verträgliche Immunsuppression dar. Cyclosporin A wurde im Jahr 1980 zum ersten Mal in der Herzchirurgie eingesetzt^{1,68}. Ab 1983 wurde Cyclosporin A in Kombination mit Azathioprin und Kortikosteroiden als Standardimmunsuppression in der Herzchirurgie eingeführt^{19,33,38}. In einigen Kliniken ist diese Kombination nach wie vor gebräuchlich.

Mit der nächsten Generation der Immunsuppressiva, den Medikamenten **Mycophenolatmofetil (MMF)**, **Tacrolimus**, **Sirolimus** und **Everolimus** ist die Hoffnung groß, dass die Ergebnisse hinsichtlich des Transplantatüberlebens und der Verträglichkeit nochmals zu verbessern sind.

Jahr	Ereignis
1955	Einführung von ACTH und Kortison in die Nierentransplantation
1958	Einführung des Chemotherapeutikums Cyclophosphamid in die Transplantationsmedizin bei Nierentransplantationen.
1960	Erstmaliger Einsatz von 6-Mercaptopurin im Rahmen einer experimentellen Nierentransplantation bei Hunden
1963	Nachweis der Verbesserung des Überlebens bei nierentransplantierten Patienten durch Azathioprin
1965	Antilymphozyten-Antikörper werden zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantationen eingesetzt
1971	Antilymphozytenserum wird zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen im Rahmen von Herztransplantationen verwendet
1981	Cyclosporin wird im Rahmen einer Herztransplantation erstmals eingesetzt
1982	Erstmaliger Einsatz von monoklonalen Antikörpern bei einer Nierentransplantation
1985	Verwendung von OKT 3 bei einer Herztransplantation
1995	Tacrolimus , ein in seinem Wirkungsmechanismus dem Cyclosporin ähnlicher Wirkstoff, wird erstmals eingesetzt.

1996	Das Mycophenolatmofetil (MMF) wird in Deutschland als Immunsuppressivum zugelassen.
1999	Sirolimus wird als Immunsuppressivum in den USA zugelassen.
2001	Everolimus , ein Derivat von Sirolimus, wird als eines der neuesten Immunsuppressiva im Rahmen von Nierentransplantationen verwendet.

Tab. 1.2: Übersicht über die Entwicklungen im Bereich der Immunsuppressiva (nach 23,39)

1.3.2 Übersicht über Wirkmechanismen der Immunsuppressiva

Sinn und Zweck von Immunsuppressiva ist die Unterdrückung der Immunantwort des Körpers. Nur so ist gewährleistet, dass körperfremde Zellen nicht abgestoßen, d.h. als fremd erkannt und eliminiert werden. Die jeweiligen Immunsuppressiva haben dabei unterschiedliche Wirkmechanismen, also Angriffspunkte an denen sie im Immunsystem ansetzen.

Cyclosporin A ist ein wasserunlösliches zyklisches Peptid aus 11 Aminosäuren, das vom Pilz *Polypocladium inflatum* gebildet wird. Die Einnahme von Cyclosporin hemmt mit hoher Selektivität die Bildung von Lymphokinen. Diese Botenstoffe der Immunzellen induzieren die Aktivierung von T-Lymphozyten. Das wichtigste Lymphokin zur Aktivierung der T-Lymphozyten ist das Interleukin-2. Durch die Bindung von Cyclosporin an das Enzym Cyclophilin wird dessen Aktivität gehemmt²³. Über eine Kaskade an Reaktionen kommt es zur Hemmung weiterer Enzyme, u.a. der Proteinphosphatase Calcineurin. Das Calcineurin ist in erster Linie für die Ausschüttung der Lymphokine verantwortlich. Ist es gehemmt werden keine Lymphokine ausgeschüttet und eine Immunantwort der T-Lymphozyten bleibt aus. Aufgrund dieser Wirkung zählt Cyclosporin zu den Calcineurin-Inhibitoren.

Tacrolimus^{37,64,90}, ein Makrolid, ist ein weiteres Immunsuppressivum aus der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Dieses Medikament bindet an FK-BP 12 und induziert dadurch ebenfalls eine Hemmung des Enzyms Calcineurin und hemmt dadurch die Immunantwort der T-Lymphozyten^{23,37,64,90}.

Neuere Immunsuppressiva wie **Sirolimus** oder **Everolimus** verhindern dagegen über Bindung an das mTOR die Signalgebung über den Interleukin-2-Rezeptor und unterdrücken damit die Proliferation der T-Zellen⁵⁰.

Die Gruppe der DNA-Synthesehemmer, zu denen etwa das **Azathioprin** oder das **Mycophenolatmofetil (MMF)** ^{20,24,49,77} gehören, hemmen unspezifisch (Azathioprin) oder spezifisch (MMF) die Transkription der DNA in Abwehrzellen und unterdrücken damit v.a. die zelluläre Antwort ^{23, 46}. Das MMF ist ein Prodrug des aktiven Stoffes Mycophenolsäure. Dieser aktive Metabolit hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, ein Schlüsselenzym der Purin-Synthese. Die Purine stellen einen Grundstoff der DNA dar. Da die meisten Körperzellen, bis auf die T- und B-Lymphozyten, einen Großteil ihrer Purine in einem „Salvage Pathway“ wieder verwenden können, wirkt das MMF spezifisch auf die Immunzellen. Bei Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase ist den T- und B-Lymphozyten eine DNA-Synthese nicht mehr möglich, weshalb sie in ihrer Funktion beeinträchtigt sind ^{23,46}. Das Azathioprin ist ebenfalls ein Prodrug, das in der Leber zu 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. Auch dieser Metabolit hemmt die Purinsynthese. Zusätzlich dazu stört das 6-Mercaptopurin nach Einbau in die DNA und RNA als falscher Baustein deren Funktionen. Dies betrifft v.a. die Zellen der Immunabwehr. Dieser Einbau erfolgt in allen Körperzellen, weshalb man bei Azathioprin von einem unselektiven DNA-Synthesehemmer spricht.

Die bekannteste Gruppe der Immunsuppressiva sind die **Kortikosteroide**. Neben der entzündungshemmenden Wirkung ist für die immunsuppressive Wirkung v.a. die Hemmung der Freisetzung von Lymphokinen, besonders die der Interleukine 1 und 2, verantwortlich. Angriffspunkt für diese Wirkung ist die NFκB-Bindungsstelle. Bei sehr hohen Dosierungen sinkt durch eine reversible Sequestrierung im Knochenmark die Zahl der zirkulierenden Zellen im Blut. Außerdem verringert sich die Antikörpersynthese der Lymphozyten ^{23,46}.

Einen völlig anderen Ansatz bietet die Gabe von **polyklonalen Antikörpern** oder von **OKT3**. Diese führen zu einer direkten Elimination von Lymphozyten und schalten somit den wichtigsten Träger der zellulären Abwehr aus. Da das OKT3 zur Induktion von malignen Tumoren führt, wird es kaum noch verwendet ^{23, 46}.

Weitere Stoffe zur Unterdrückung der Immunabwehr sind die **monoklonalen Antikörper** Basiliximab und Daclizumab, die über eine Blockade des Interleukin-2-Rezeptors eine Proliferation aktivierter T-Zellen verhindern.

1.3.3 Sirolimus

1.3.3.1 Allgemeines

Sirolimus ist ein neueres Immunsuppressivum^{25,73}. Es wurde im Jahr 1999 von der FDA (Federal Drug Association, USA) als Immunsuppressivum^{51,73} zugelassen und wird unter dem Namen Rapamune[®] weltweit vertrieben. Am 13. März 2001 hat der Ausschuss für Arzneispezialitäten der Europäischen Arzneimittel-Behörde EMA die Zulassung in der Europäischen Union erteilt.

1.3.3.2 Beschreibung

Sirolimus, das früher als Rapamycin^{62,72,87} bezeichnet wurde, ist ein makrozyklisches Lakton^{12,25,73,85} (s. Abb. 1.3). Entdeckt wurde die Substanz, die von der Pilzart *Streptomyces hygroscopicus* synthetisiert wird, in einer Bodenprobe, die eine Expedition im Jahr 1972 von den Osterinseln^{25,73} mitbrachte. Der Handelsname Rapamune[®] ist darauf zurück zu führen, dass die Einheimischen der Osterinsel ihre Insel Rapa Nui nennen und die Endung „-mun“ ein Immunsuppressivum vermuten lässt.

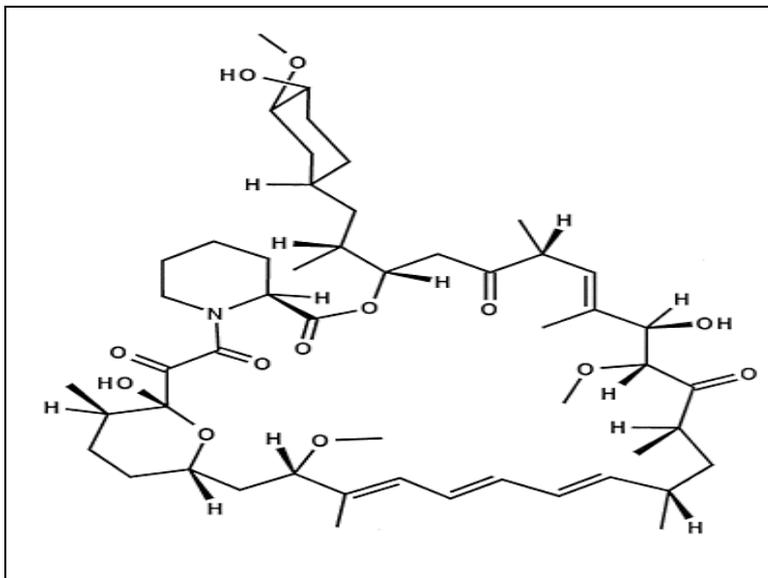


Abb. 1.3: Molekulare Struktur von Rapamycin⁷³.

Anfangs wurde nur die starke **antimykotische Wirkung** des Sirolimus erkannt^{12,51,73,85}, weswegen es zuerst als Antimykotikum eingesetzt werden sollte. Im weiteren Verlauf der Forschungen stellte man fest, dass Rapamune auch ein sehr wirksames **Immunsuppressivum** und ein **Chemotherapeutikum** ist^{12,25,73,85}. Bereits in den achtziger Jahren wurde es im Rahmen von tierexperimentellen Herz- und Nierentransplantationen als Immunsuppressivum erfolgreich eingesetzt^{22,60}. Bis zur Anwendung in der Humanmedizin dauerte es aber noch mehr als ein Jahrzehnt.

Die Verwendung von Sirolimus als Basis-Immunsuppressivum anstelle der Calcineurin-Inhibitoren ist möglich^{44,48}. Sowohl die Patienten-Überlebensraten als auch die Abstoßungsraten sind mit einer auf Cyclosporin oder anderen Calcineurin-inhibitoren basierenden Therapie vergleichbar^{40,44}. In klinischen Studien hat sich bestätigt, dass Sirolimus in der Verhinderung von Abstoßungsreaktionen so effektiv wie Cyclosporin ist, allerdings ohne dessen nierenschädigende Wirkungen zu entwickeln^{17,29,44,48,59}.

1.3.3.3 Wirkungsmechanismus

Das strukturell eng mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus verwandte Sirolimus hemmt die T-Zell-Aktivierung durch Blockade der Calcium-abhängigen und Calcium-unabhängigen intrazellulären Signaltransduktion^{12,22,25,44,73,85}.

Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem des Cyclosporins und des Tacrolimus, die in die frühe Phase der T-Zell-Aktivierung eingreifen und das Calcineurin, eine Serin-Threonin-Phosphatase, blockieren. Sirolimus inhibiert dagegen den Übergang von der G1- zur S-Phase des Zellzyklus und unterdrückt auf diesem Weg die Interleukin-gesteuerte T-Zell-Proliferation. Tacrolimus und Sirolimus greifen jedoch am gleichen intrazellulären Zielmolekül an, dem FKBP12-Protein, während Cyclosporin intrazellulär am Cyclophyllin P ansetzt. Der FKBP12-Sirolimus-Komplex hemmt die Aktivierung des "mammalian target of rapamycine" (mTOR); diese Kinase ist essenziell für die Progression des Zellzyklus. In der Folge werden mehrere spezifische Signaltransduktionswege blockiert, was letztlich zur erwünschten Hemmung der Lymphozytenaktivierung führt^{12,22,25,44,73,85}.

über diesen Weg in die Adenohypophyse gelangt⁵⁴. Dort bindet es an spezifische Rezeptoren, was die LH-Freisetzung aus den Zellen des HVL stimuliert.

Die Freisetzung erfolgt nicht kontinuierlich, sondern stoßweise im Intervall von etwa 90–120 Minuten, also ca. 8–14 Stöße pro Tag⁸⁶. Bei häufigerer Stimulation der Hypophyse durch GnRH wird die LH-Ausschüttung gehemmt. Die LH-Freisetzung ist eng mit dem Serum-Spiegel des Testosteron verbunden: Ist dieser Spiegel hoch, kommt es zu einer negativen Rückkopplung über das GnRH, d.h. es wird weniger GnRH im Hypothalamus freigesetzt. Dadurch wird auch weniger LH aus der Hypophyse ausgeschüttet und der Abstand zwischen den LH-Stößen vergrößert sich. Bei niedrigem Testosteron kehrt sich dieser Effekt um. Es wird mehr GnRH aus dem Hypothalamus in die begleitenden Kapillarplexus abgegeben. Dies führt zu einer höheren LH-Ausschüttung, weil der Abstand zwischen den Stößen geringer wird⁵⁴.

1.4.2.3 Wirkungen von LH

Der Hauptwirkort des LH ist die Leydig-Zelle des Hodens. Hier bindet das LH an spezifische Membranrezeptoren und initiiert die Testosteronbiosynthese im Hoden. Damit ist das LH über die Produktion von Testosteron indirekt für die Spermatogenese verantwortlich. Das gebildete Testosteron erhält beim fertilen Mann die Spermatogenese aufrecht, indem es auf die Spermatozyten I. Ordnung wirkt. Diese können sich erst unter Testosteroneinfluss mitotisch und meiotisch teilen. Der Effekt der Testosteronsynthese ist an höheren Serumspiegeln des Hormons zu messen.^{81,82}

1.4.2.4 Höhe des Serum-Spiegels von LH

Die Höhe des Serum-Spiegels von LH wird mittels Immunoessays oder kompetitiven und immunometrischen Verfahren bestimmt und liegt beim erwachsenen fertilen Mann bei 2,0–10,0 IU/l⁸².

Erhöhte Konzentrationen von LH im Serum findet man vor allem bei Männern in höherem Lebensalter oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Aber auch bei infertilen Männern mit beeinträchtigter Hodenfunktion oder bei Patienten mit Leydig-

1.3.3.4 Unerwünschte Wirkungen

Das Medikament Sirolimus weist eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf, wobei hier die Immunsuppression mit **Leukopenie** und **erhöhter Infektanfälligkeit** von größter Bedeutung sind. Deshalb ist eines der häufigsten Probleme der Patienten, die mit Rapamune behandelt werden, die Bekämpfung von bakteriellen oder mykotischen Infektionen. Es kann im Rahmen dieser Infektionen z.T. zu schweren septischen Verläufen kommen.

Es kann zu schweren **Störungen im Lipidhaushalt** mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie kommen. Daher sollten Patienten, die über längere Zeit hinweg Sirolimus einnehmen, immer mit Statinen behandelt werden ⁸⁹.

Weitere Nebenwirkung sind **Diarrhoen** und **abdominelle Beschwerden**, die einige Patienten nach Einnahme von Sirolimus beklagen. Diese können mit einer massiven **Beeinträchtigung der Leberfunktion** einhergehen, weshalb die Leberparameter in den laborchemischen Untersuchungen gründlich überwacht werden sollten. Daneben sollten auch regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden, da die regelmäßige Einnahme des Medikamentes zu **Veränderungen des Blutbildes** (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) führen kann ⁸⁵.

Häufig finden sich auch **Hauterscheinungen** wie Akne oder Entzündungen im Bereich der Haarfollikel, die allerdings potentiell reversibel sind ²⁵.

Einige Patienten beklagen zudem **Glieder- und Gelenkschmerzen**. Es kommt in seltenen Fällen zu **EKG-Veränderungen** mit tachykarden Zuständen. Außerdem sind Ödeme und Ergussbildung im Bereich der Pleura beschrieben ^{25,59}.

Ebenfalls erwiesen ist das erhöhte Risiko für einen plötzlichen **Verschluss von Gefäßen** wie z.B. Thrombosen, Lungenembolie, Schlaganfall oder Herzinfarkt. Das Risiko wird durch erhebliches Übergewicht, Rauchen, Venenschwäche (Neigung zu Krampfadern), Bluthochdruck und Störungen des Fettstoffwechsels oder der Blutgerinnung erhöht ²⁵.

Eine **Erhöhung oder Verringerung der Malignomraten** bei mit Sirolimus behandelten Patienten wird noch kontrovers diskutiert. Eine antiproliferative Wirkung auf Tumorzellen konnte bereits bestätigt werden ³⁰.

Zudem gibt es Hinweise auf eine **beeinträchtigte Spermatogenese** bei mit Sirolimus behandelten Patienten⁴. Bei Patienten trat unter der Sirolimuseinnahme **Azoospermie** auf. Dies erklärt sich am ehesten mit einem Absinken des Testosteronspiegels.

Der zugrundeliegende Mechanismus, der zum Absinken von Testosteron, zur Abnahme von Gewicht und Größe der Hoden sowie der damit verbundenen Abnahme von lebenden Spermazellen führt, scheint auf die Hemmung der Proteinkinase-Aktivität von mTOR zurück zu gehen. Die Hemmung dieser Kinase wird durch einen Komplex verursacht, der aus Sirolimus und dem FK506-bindenden Protein 12 besteht. Speziell die Aktivität der p70S6-kinase wird durch Sirolimus erheblich gehemmt⁴⁰. Das Keimzell-Wachstum, die Meiose und auch die Apoptose werden durch das Stammzellfaktor/C-kit-System über einen Rapamycin-sensitiven PI3-Kinase/AKT/p60s6/cyclin-D3-Stoffwechselfad reguliert²¹. Eine Hemmung der Bindung des PI3 an das c-kit führt zu männlicher Unfruchtbarkeit⁶.

Ferner wurde in einer präklinischen Studie die verminderte Zeugungsfähigkeit durch Sirolimus bei Ratten festgestellt. Es zeigte sich, dass bei männlichen Ratten die regelmäßigen Sirolimus-Dosen ausgesetzt waren, sowohl das Gewicht als auch die Größe der Hoden durch tubuläre Atrophie stark abnahmen. In Spermioogrammen der Ratten konnte eine verminderte Zahl an befruchtungsfähigen lebenden Spermien festgestellt werden¹².

Es gibt Stoffe, die dieses Enzymsystem aktivieren, z.B. Rifampicin (Tuberkulose therapie), Johanniskraut (bei Depressionen) oder Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin (zur Therapie von Epilepsien) sowie Efavirenz und Nevirapin (HIV-Therapie). Werden diese Medikamente verabreicht, wird Sirolimus verstärkt abgebaut und verliert dadurch an Wirksamkeit²⁵.

Andere Stoffe wiederum blockieren das Enzymsystem. Infolge dessen wird Sirolimus langsamer abgebaut und wirkt stärker und länger. Solche Enzyblockierer sind u.a. die Antimykotika Cyclosporin, Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol, die Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin, die Virostatika Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir und Ritonavir (antivirale Therapie bei HIV) und die Antihypertensiva Diltiazem, Nifedipin und

Verapamil. Aber auch Grapefruitsaft (s. Tab 1.3) führt zu einer Hemmung des Enzymsystems^{23,25,46}.

Lebendimpfstoffe sollten nicht angewendet werden. Totimpfstoffe können an Wirksamkeit verlieren.

Unter Umständen kann die Wirkung von oralen Kontrazeptiva vermindert sein^{23,25,46}.

-	Verminderung des Abbaus von Sirolimus	+	Verstärkung des Abbaus von Sirolimus
	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclosporin • Fluconazol • Ketoconazol • Itraconazol • Voriconazol • Clarithromycin • Erythromycin • Telithromycin • Amprenavir • Indinavir • Nelfinavir • Ritonavir • Diltiazem • Nicardipin • Verapamil • Grapefruitsaft 		<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicin • Johanniskraut • Phenobarbital • Carbamazepin • Phenytoin • Efavirenz • Nevirapin

Tab. 1.3: Medikamente, die die Wirkung von Sirolimus abschwächen (-) oder verstärken (+).

1.3.3.5 Dosierung

Laut Produktinformationen sollte die Initialdosis 6 mg Sirolimus betragen, anschließend 1 x täglich 2 mg (in Kombinationstherapie) Die entsprechende Dosis wird per os eingenommen, in der Kombinationstherapie 4 Stunden nach der Gabe des Kombinationsimmunsuppressivums. Im Vollblut sollen Talspiegel von 4–12 ng/ml erreicht werden. Die Blutspiegel müssen unbedingt im Sinne eines therapeutischen Drug-Monitorings überwacht werden. In der Erhaltungstherapie bei Sirolimus-Monotherapie sollten Talspiegel von 12–20 ng/ml erreicht werden²⁵.

In der Herzchirurgischen Poliklinik des Klinikums Großhadern der Universität München wird Sirolimus in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF, Cellcept®) oder Tacrolimus (Prograf®) verabreicht. Dabei wird die Dosis anhand des Sirolimus-

Talspiegels festgelegt. Für die Bestimmung des Talspiegels wird dem Patienten morgens vor der Einnahme der Immunsuppressiva venös Blut entnommen. Aus dieser Blutprobe wird die Nüchternkonzentration der jeweiligen Immunsuppressiva ermittelt.

Der erwünschte Talspiegel liegt bei der Kombination von Sirolimus und Mycophenolat Mofetil zwischen 9–12 ng/ml.

Bei einer Kombinationstherapie mit Tacrolimus (Prograf®) wird ein Sirolimus-Tagespiegel zwischen 6–8 ng/ml angestrebt, wobei der Tacrolimus-Spiegel ebenfalls zwischen 6–8 ng/ml liegen sollte. Bei diesen, im Vergleich zur Kombination Sirolimus/MMF, niedrigeren Spiegeln wird der Synergismus der immunsuppressiven Wirkung beider Medikamente beachtet⁵⁹.

1.4 Sexual- und hypophysäre Hormone

1.4.1 Testosteron

1.4.1.1 Allgemeines

Testosteron ist ein **Androgen**, d.h. ein männliches Sexualhormon^{55,79}. Der Begriff Androgene beschreibt alle Steroidhormone, welche in der Lage sind die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale des Mannes zu fördern⁸⁰. Auch Frauen verfügen über geringe Mengen von Androgenen¹⁵.

Man unterscheidet 5 Hauptklassen der Steroidhormone: Gestagene, Glucokortikoide, Mineralokortikoide, Androgene und Östrogene. Alle Steroidhormone leiten sich vom Cholesterin ab, das die Grundstruktur der Steroidhormone darstellt^{79,80}.

1.4.1.2 Synthese und Sekretion des Testosteron

Die Produktion von Vorstufen des Testosteron aus Cholesterin findet in den Nebennieren und die Fertigstellung des Testosteron selbst v.a. den Leydig-Zellen des Hodens statt^{15,26,53,55,56,70,80}.

Zu Beginn der Pubertät findet ein Anstieg von Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) im hypophysären-hypothalamischen Regelkreis statt. Es kommt zum Anstieg des luteinisierenden (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH). Die Pubertät beginnt und damit auch die Testosteronproduktion¹⁴.

Den Anstoss für die Produktion des Testosteron gibt das LH. Es wird in der Hypophyse freigesetzt und bindet im Hoden an die Rezeptoren in der Zellmembran der Leydig-Zellen. Die Rezeptorbindung von LH führt zur Aktivierung des Enzyms 20,22-Desmolase in den Mitochondrien der Leydig-Zellen (Umwandlung von Cholesterin in Pregenolon). Bei der Bildung von Testosteron ist die 20,22-Desmolase das Schlüsselenzym²⁶.

Durch weitere oxidative Spaltung aus dem Pregenolon im rauhen endoplasmatischen Retikulum der Zelle durch die Enzyme 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und Δ 4,5-Ketosteroid-Isomerase, entsteht das 17- α -Hydroxyprogesteron. Dabei handelt es sich um eine unmittelbare Vorstufe zum Testosteron, das durch die Einwirkung der Enzyme C17-C20-Lyase und 17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase über die Zwischenstufe Androstendion entsteht^{53,55}.

Die Sekretion des Testosterons erfolgt bei zu niedrigen Serumspiegeln, die eine gesteigerte LH-Ausschüttung aus der Hypophyse zur Folge haben. Zu hohe Testosteronspiegel im Serum führen zu einem sogenannten negativen Feedback auf Hypophyse und Hypothalamus, wodurch der LH-Spiegel sinkt^{15,26,70}. Die Höhe des Testosteronspiegels ist altersabhängig²⁶.

Das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) dient als Trägerprotein für Testosteron auf seinem Weg durch die Blutbahn. Nur 1–2% des Testosterons liegt im Serum frei vor. Etwa 30% werden mit hoher Affinität an SHBG gebunden. Die restliche Menge an Testosteron ist mit niedriger Affinität an Albumin und verschiedene weitere Serumproteine gebunden⁸².

1.4.1.3 Wirkungen des Testosterons

Je nach Alter des Individuums wirkt das Testosteron unterschiedlich auf den männlichen Organismus.

Um Wirkung auszuüben, muss das Hormon zunächst in die Zielzelle gelangen. Man geht davon aus, dass dies überwiegend über Diffusion geschieht. Hierfür muss Testosteron allerdings in freier Form vorliegen. Das mit hoher Affinität an SHBG gebundene Testosteron steht somit kaum zur Verfügung. Als biologische Wirksubstanz kommen lediglich der freie und der locker an Albumin gebundene Anteil zum Tragen.

In der Embryonalphase führt es zu Anlage und Ausprägung der männlichen Geschlechtsorgane wie der Samenleiter, der Prostata, des Penis und der Hoden^{26,27}.

In der Präpubertät des Mannes gibt es keine nennenswerte Produktion von Testosteron. Erst mit der Pubertät und später in den unmittelbar postpubertären Lebensphasen steigt der Testosteronspiegel wieder an und induziert die Spermatogenese. Der steigende Testosteronspiegel führt zu einer Virilisierung des Kindes durch Wachstum von Skrotum und Penis, durch Wachstum der Sekundärbehaarung (Achsel- und Schamhaarbereich) sowie durch Wachstum des Kehlkopfes, wodurch die Stimme tief wird. Im Bereich des Bewegungsapparates treten ein anaboler Effekt auf Muskeln und Knochen sowie der Schluss der Epiphysenfugen auf. Es kommt des Weiteren zu einer Steigerung der Erythropoese und der Talgproduktion der Haut^{26,27}. Bei einigen Männern führt das Testosteron auch zum Ausfall des Haupthaars am Kopf (Alopezia androgenica).

Mit dem Beginn des 30. Lebensjahres beginnt der Testosteronspiegel langsam wieder zu sinken (ca. 1–2% per anno)^{26,70}.

Entwicklungsphasen des Mannes	Wirkungen des Testosterons
Embryonalphase	Anlage der männlichen Geschlechtsorgane
Kindheit	Keine nennenswerte Produktion von Testosteron
Pubertät	Induktion der Spermatogenese Virilisierung Anaboler Effekt auf Muskulatur und Knochen Steigerung der Erythropoese Gelegentliches Auftreten von Alopezie möglich
Senium	Langsames Sinken des Testosteronspiegels

Tab. 1.4: Wirkungen von Testosterons in den Entwicklungsphasen des Mannes.

1.4.1.4 Höhe des Serum-Testosteronspiegels

Der physiologische Serum-Spiegel des Testosterons im Körper eines erwachsenen, fertilen Mannes liegt bei 3,5–8,6 ng/ml (12–30 nmol/l)⁸¹. Bei Kastraten, nicht fertilen Männern, und Heranwachsenden liegt er bei 0,3–1,2 ng/ml (1–4 nmol/l)⁸¹.

Mit Beginn des 30. Lebensjahres beginnt das Testosteron kontinuierlich abzufallen (ca. 1–2% pro Jahr). Zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr verringert sich der Testosteronspiegel um ca. 30%. Parallel dazu kommt es zu einem Anstieg des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) im gleichen Ausmaß. Daraus resultiert ein Abfall des freien, biologisch aktiven Testosterons (Freier Androgen-Index = FAI)⁸¹.

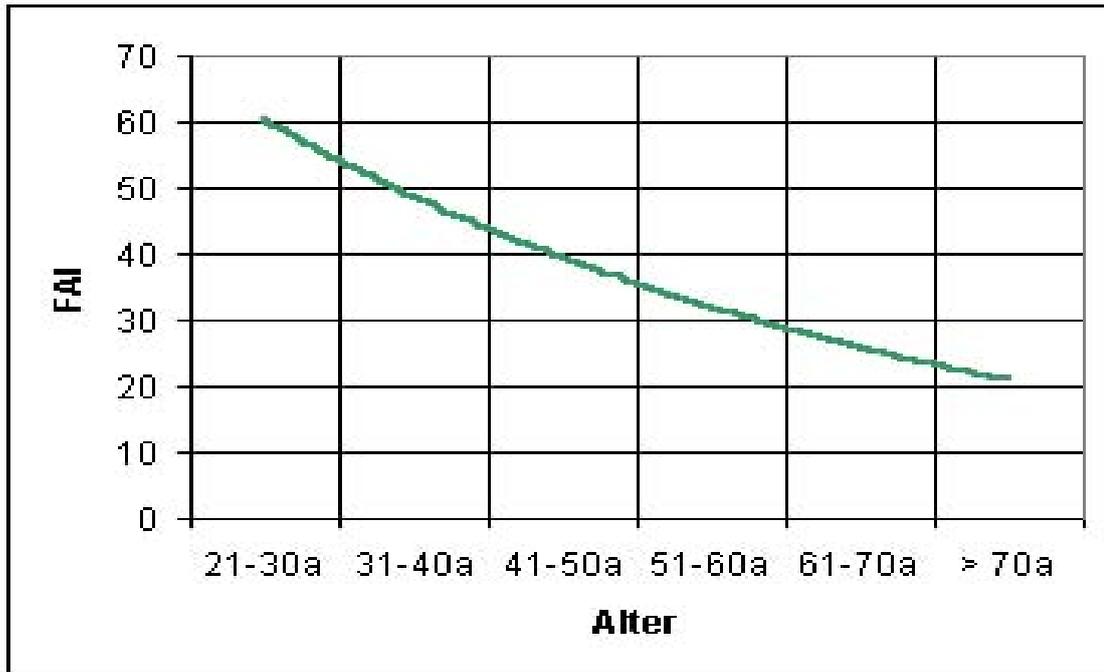


Abb. 1.4: Altersabhängiger Verlauf (Median) des freien Androgen-Index (FAI) bei 300 gesunden Männern.

1.4.2 Luteinisierendes Hormon (LH)

1.4.2.1 Allgemeines

Bei LH handelt es sich um ein Hormon der Gonadotropingruppe. Diese Hormone, zu denen auch das FSH gehört werden im Hypophysenvorderlappen (HVL) gebildet und in die Blutbahn sezerniert. Die Höhe des LH-Spiegels unterliegt dem Einfluss des Gonadotropin-Releasinghormons (GnRH) aus dem Hypothalamus⁸¹.

1.4.2.2 Synthese und Sekretion von LH

LH ist ein Glykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von 18%⁸¹ und hat ein Molekulargewicht von etwa 30 kD. Es besteht aus 2 Polypeptidketten, einer α - und einer β -Untereinheiten. Die α -Untereinheit besteht aus insgesamt 92 Aminosäuren und ist identisch mit der anderer Gonadotropine, z.B. FSH oder TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)⁵⁴. Die alleinige α -Untereinheit verfügt über keine hormonelle Aktivität. Seine biologische Spezifität erhält das LH erst durch die β -Untereinheit. Diese besteht aus 118 Aminosäuren und verfügt isoliert ebenfalls nur über eine geringe hormonelle Aktivität. Die volle Wirkung des Hormons wird erst über die Kombination beider Untereinheiten erzielt⁸².

Syntheseort des LH ist der **Hypophysenvorderlappen (HVL)**, die sog. Adenohypophyse. Das verantwortliche Gen liegt auf dem Chromosom 19. Die Synthese erfolgt im endoplasmatischen Retikulum der **acidophilen** Zellen der Adenohypophyse. Hier werden nach RNA-Mustern die Untereinheiten aus jeweils 92 bzw. 118 Aminosäuren zusammengestellt und über ionische Wechselwirkungen aneinander gebunden⁵⁴.

Für die Synthese und Sekretion des LH und auch des FSH ist das **Gonadotropin-Releasinghormon** verantwortlich. Dabei handelt es sich um ein relativ kleines Hormon mit nur 10 Aminosäuren, das pulsatil aus den Neuronen des **Hypothalamus** in das Kapillarblut der Eminentia mediana¹⁸ abgegeben wird und

Zell-Insuffizienz. Eine weitere Gruppe von Patienten mit erhöhten LH-Werten sind solche, die einer Hochdosis-Chemotherapie infolge einer malignen Grunderkrankung ausgesetzt wurden^{36,47}.

1.4.2.5 Bedeutung eines erhöhten LH-Spiegels

Wichtig bei der Interpretation der LH-Werte ist die Berücksichtigung einer Schwankung der basalen Werte. Dies erklärt sich aus den pulsatilen Schwankungen des Serum-Wertes von LH. Es sollte mittels mehrerer Messungen ein Mittelwert errechnet werden⁸². Bei hohen LH-Werten und niedrigen Testosteron-Werten liegt der Verdacht auf eine Störung der Testosteronbiosynthese in den Leydig-Zellen nahe⁵⁴.

1.4.3 Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)

1.4.3.1 Allgemeines

Das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) ist, in Analogie zum LH, ebenfalls ein Gonadotropin. Es wird ebenfalls in der Adenohypophyse gebildet und gelangt wie das LH über den die Hypophyse umgebenden Kapillarplexus, die Eminentia mediana, in die Blutbahn. Verantwortlich für die Ausschüttung von FSH ist auch hier das GnRH aus dem Hypothalamus^{54,82}.

1.4.3.2 Synthese und Sekretion von FSH

FSH ist ebenfalls ein Glykoprotein und besteht aus insgesamt 207 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 29 kiloDalton (kD). Auch das FSH ist aus 2 Untereinheiten aufgebaut: eine α -Untereinheit mit 92 Aminosäuren und eine β -Untereinheit mit 115 Aminosäuren, die für die Wirkung des Hormons verantwortlichen sind⁸². Ebenso wie beim LH haben die Untereinheiten alleine keine wesentliche Hormonwirkung. Sie können nur im Verbund über ionische Wechselwirkungen einen zellulären Effekt auslösen.

Auch beim FSH liegt der Syntheseort in der Adenohypophyse. Hier wird FSH im endoplasmatischen Retikulum der basophilen Zellen gebildet⁵⁴.

Für die Synthese und Sekretion ist das GnRH verantwortlich. FSH wird pulsatil ausgeschüttet, allerdings sind die Schwankungen der Serum-Konzentration nicht so ausgeprägt wie beim LH. FSH wird aus der Hypophyse direkt in die Eminentia mediana abgegeben und gelangt auf diesem Weg in den Blutkreislauf und damit an die entsprechenden Zielorgane, im Falle des Mannes an die Sertoli-Zellen im Hoden⁵⁴.

Die Ausschüttung des FSH ist ebenso, wenn auch in viel geringerem Maße als LH, mit der Höhe des Testosteronspiegels verbunden. Auch bei diesem Hormon kommt es zu einer negativen Rückkopplung bei hohen Testosteronspiegeln und zu einer positiven Rückkopplung bei niedrigen Spiegel⁵⁴. Allerdings gibt es Anzeichen dafür,

dass das in den Sertoli-Zellen des Hodens gebildete Protein Inhibin¹⁸ der eigentliche Hemmer der FSH-Sekretion in der Hypophyse ist. Über Inhibin scheint der Großteil der negativen Rückkopplung getriggert zu werden.

1.4.3.3 Wirkungen von FSH

Erfolgsorgan des FSH sind beim Mann die Sertoli-Zellen des Hodens. Sie liegen in den Tubuli seminiferi des Hodens. Die Hauptaufgaben dieser Zellen sind die Ernährung der heranwachsenden Spermatozoen, die Phagozytose von beschädigten Spermatozyten, die Produktion von Proteinen, die in das Lumen des Samenleiters abgegeben werden können, und die Absonderung der kalium- und bikarbonatreichen, alkalischen Flüssigkeit, die für die Spermienbewegung von entscheidender Bedeutung ist^{54,82}. Ebenso sind diese Zellen in der Lage Androgene in Östrogene umzuwandeln. Schließlich wird hier noch Inhibin gebildet, ein Polypeptid, das für die negative Rückkopplung zur Hypophyse verantwortlich ist⁵⁴.

Unter dem Einfluss von FSH wird die Spermatogenese initiiert. Nur wenn die Sertoli-Zellen mit FSH versorgt sind, können sie ihre vielfältigen Aufgaben im Rahmen der Spermatogenese erfüllen.

1.4.3.4 Höhe des Serum-Spiegels von FSH

Die Bestimmung des Serum-Spiegels wird analog zu LH mittels Immunoessays oder kompetitiven und immunometrischen Verfahren bestimmt und liegt beim erwachsenen fertilen Mann bei 1,0-7,0 IU/l^{81, 42}. Im Gegensatz zu LH unterliegt das FSH nur geringen Schwankungen im Tagesverlauf⁴².

1.4.3.5 Interpretation eines erhöhten FSH-Spiegels

FSH weist in der Serumkonzentration nur geringe Schwankungen im Tagesverlauf auf²⁷. Es reagiert sehr empfindlich auf Störungen der Spermatogenese. Die FSH-Bestimmung hat in den letzten Jahren die Anfertigung von Spermioogrammen und die Hodenbiopsie als Marker der Spermatogenese weitgehend ersetzt.

Ein erhöhter FSH-Spiegel bei einem Hodenvolumen von über 6 ml deutet auf eine Störung der primären Spermatogenese hin.

1.4.4 SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin)

1.4.4.1 Allgemeines

Das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) ist ein komplex aufgebautes Glykoprotein. Seine Synthese findet in der Leber statt^{28,34}. SHBG ist für den Transport der Sexualhormone 5 α -Dihydrotestosteron, Testosteron, Androgenstenediol und Estradiol verantwortlich. Etwa 98% der Steriodhormone sind an SHBG gebunden^{28,34}.

1.4.4.2 Synthese und Sekretion von SHBG

SHBG wird an den Ribosomen der Hepatozyten synthetisiert²⁸. Die Syntheseleistung wird im Wesentlichen durch die Serum-Konzentrationen der Steriodhormone im Blut beeinflusst.

Die Produktionsrate wird durch Östrogene gesteigert und durch Androgene gesenkt. Das hat zur Folge, dass bei einer Östrogendominanz die Verfügbarkeit von Testosteron weiter herabgesetzt wird.

Außerdem ist zu bemerken, dass die Affinität von SHBG für Testosteron erheblich größer ist als die für Östrogene oder andere Sexualhormone⁸².

Im Kindesalter sind die Konzentrationen von SHBG in etwa gleich groß. Ab dem Beginn der Pubertät ändert sich dies rapide. Männer verfügen über wesentlich höhere SHBG-Serumspiegel als Frauen im gleichen Lebensalter.

1.4.4.3 Höhe des Serum-Spiegels von SHBG

Bei gesunden fertilen Männern beträgt die Serumkonzentration von SHBG zwischen 10-73 nmol/l⁸².

1.5 Hypophysärer Regelkreis

Hypothalamus und Hypophyse sind eine zentrale Schnittstelle im endokrinen System. Beide Teile des Stammhirns bilden eine funktionelle Einheit ^{18,27,52,84}.

Im Bereich des Hypothalamus werden unter dem Einfluss des limbischen Systems, der Formatio reticularis und des Cortex in verschiedenen Kernarealen die Inhibiting- und Releasing-Hormone gebildet. Die komplexen biochemischen Mechanismen nach denen diese Synthese der jeweiligen Hormone gesteuert wird, sind noch nicht abschließend geklärt und unterliegen im Moment einer lebhaften Forschungsarbeit. Allerdings sind bereits einige Faktoren bekannt, die eine Wirkung auf den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis haben. Stress oder Angst führt z.B. zu einer Steigerung der Sekretion von ACTH, Prolaktin und des Wachstumshormons STH in der Hypophyse ^{18,27,52,84}.

Die jeweiligen Inhibiting- und Releasing-Hormone werden im Hypothalamus gebildet und dort bei Bedarf über sekretorische Neurone an das Kapillarblut der A. hypophyseae abgegeben. Die genaue Steuerung der Ausschüttung der Inhibiting- und Releasing-Hormone ist nicht bekannt. Allerdings werden diese Hormone in nahezu exakten Zeitabständen pulsatil ausgeschüttet, z.B. das Gonadotropin-Releasing-Hormon etwa alle 90–120 Minuten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit existiert im Bereich des Stammhirns ein Zeitgeber, der diese Ausschüttung koordiniert. Aus dem Kapillarbett der Hypophyse gelangen die Hormone mit dem Blut zu den Portalgefäßen der Infundibulum-Region der Hypophyse. In diesem Bereich wiederum zweigt sich das Gefäß erneut in ein Kapillarnetz, das sog. Pfortadersystem der Hypophyse, auf. Dieses Kapillarnetz spannt sich im Hypophysenvorderlappen auf, wodurch die Hormone direkt an den Zielort der weiteren hormonproduzierenden Zellen innerhalb der Hypophyse gelangen. In diesen Zellen werden nun durch den Reiz der Inhibiting- und Releasing-Hormone, die hypophysären Hormone, etwa LH, FSH und TSH gebildet. Diese werden direkt an die umgebenden Blutgefäße abgegeben und gelangen über den Blutweg zu Ihren Zielorganen ^{18,27,52,84}.

In den Zielorganen entfaltet jedes hypophysäre Hormon seine spezifische Wirkung. Die meisten dieser Hormone, wie etwa TSH, FSH und LH induzieren die Synthese weiterer Hormone in den Zielorganen, im Falle der o.g. Hormone also das T₃ und T₄ in der Schilddrüse, bei FSH indirekt das Testosteron und bei LH das

Testosteron. Außerdem bewirken sie das Wachstum von Zellen oder deren Spezialisierung in den Erfolgsorganen. So wird unter einem hohen TSH-Spiegel die Schilddrüse wachsen.

Gedrosselt wird die Sekretion über sogenannte negative Feed-back-Mechanismen. Ist der Spiegel des LH oder FSH zu hoch, wird die Ausschüttung von GnRH aus dem Hypothalamus gedrosselt. So kann der enge biologische Spielraum der Hormone eingehalten werden.

1.6 Fragestellung

In Anbetracht der klinischen Untersuchungen an unserer Klinik und den bislang bekannten Nebenwirkungen einer Sirolimus Einnahme, stellt sich nun die Frage: hat Sirolimus (Rapamune®) Auswirkungen auf den männlichen Hormonhaushalt bei herztransplantierten männlichen Patienten?

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patienten

An dieser Studie nahmen 179 herztransplantierte Patienten teil. 132 davon konnten anhand eines matching-Verfahrens in die Studie aufgenommen werden. Von diesen 132 wurden 66 mit **Sirolimus**[®] (Rapamune) behandelt. Die anderen 66 Patienten der Kontrollgruppe wurden mit **anderen Immunsuppressiva** therapiert. Aus den 132 Patienten bildeten wir 66 Paare anhand mehrerer Übereinstimmungsmerkmale. Die beiden gepaarten Gruppen wurden dann miteinander verglichen.

Die Paare wurden die nach folgenden Kriterien gebildet: ihrem Alter, der Zeitspanne des Transplantatüberlebens, dem Datum der Transplantation und dem Serum-Kreatinin-Wert.

Bei der Bildung der Paare wurde für das Alter eine Differenz von maximal einem Jahr festgelegt, dieses Merkmal ist aufgrund des ab dem 30. Lebensjahr sinkenden Testosteronspiegels zu betrachten. Der Unterschied im Zeitpunkt der Transplantation sollte unter 3 Monate betragen, um zu gewährleisten, dass die Einnahmedauer der Immunsuppressiva und die Auswirkungen auf den Körper durch die Transplantation vergleichbar sind. Der Serum-Kreatinin-Wert sollte sich um weniger als 0,3 mg/dl bei den verglichenen Patienten unterscheiden, da, wie oben beschrieben, eine Niereninsuffizienz sich ebenfalls auf den Testosteronspiegel auswirkt.

Die Patienten in der Sirolimus-Gruppe waren im Mittel $47,18 \pm 12,85$ Jahre alt, wobei der älteste Patient 65,7 Jahre und der Jüngste 17,9 Jahre alt war. In der Kontrollgruppe waren die Patienten im Mittel $46,8 \pm 14,46$ Jahre alt, der älteste war 66,7 Jahre und der Jüngste 17,91 Jahre alt.

In der Sirolimus-Gruppe wurden alle Patienten für einen längeren Zeitraum als 3 Monate mit Sirolimus behandelt. 43 Patienten (65%) erhielten eine Kombination aus Sirolimus und Tacrolimus (Prograf[®]), die anderen 23 Patienten (35%) eine Kombination aus Sirolimus und Mycophenolat Mofetil (MMF, Cellcept[®]), s. Tab. 2.1.

Die **Zielkonzentrationen** im Serum in der **Sirolimus**-Gruppe lagen bei 9–12 ng/ml in Kombination mit MMF und bei 6–8 ng/ml in Kombination mit Tacrolimus.

Immunsuppression	Anzahl Patienten	der	Anteil am Gesamtkollektiv in %
Sirolimus/Tacrolimus (Sir/Tac)	43		65
Sirolimus/MMF (Sir/MMF)	23		35
Total	66		100

Tab. 2.1: Übersicht über die Gruppe der Patienten, die mit Sirolimus behandelt wurden. Berücksichtigt wird hierbei auch das begleitende Immunsuppressivum.

In der Kontrollgruppe wurden die Patienten mit auf Calcineurin-Inhibitoren basierender Immunsuppression behandelt.

47 Patienten (71,2%) wurden mit Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil, 8 Patienten (12,1%) mit einer Kombination aus Cyclosporin A (Sandimmun®) und Mycophenolat Mofetil behandelt. Weitere 4 Patienten (6%) erhielten eine Kombination aus Cyclosporin A und Azathioprin (Imurek®), 5 Patienten (7,6%) in dieser Gruppe wurden mit Cyclosporin A und Azathioprin therapiert. Schließlich erhielten 2 Patienten (3%) in dieser Gruppe eine Tacrolimus-Monotherapie. (Siehe dazu auch Tabelle 7)

Immunsuppression	n Anzahl der Patienten in der	%am Gesamtkollektiv
Tacrolimus/MMF	47	71,2
Cyclosporin A/MMF	8	12,1
Tacrolimus/Azathioprin	4	6
Cyclosporin A/Azathioprin	5	7,6
Tacrolimus Monotherapie	2	3,1
Total	66	100

Tab. 2.2: Übersicht über die Gruppe der Patienten, die ohne Sirolimus behandelt wurden. Berücksichtigt wird hierbei die Art der Immunsuppression und die Anzahl der Patienten in %, die an der Studie teilnahmen.

Die erwünschten **Tacrolimus-Spiegel** im Serum betragen in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation 11–15 ng/ml, im 1. Jahr 10–14 ng/ml, im 2. Jahr 9–12 ng/dl, im 3. Jahr 8–10 ng/ml. Danach wurden die Spiegel konstant bei 6–8 ng/ml

gehalten werden. In Kombination mit Sirolimus wurden die Serum-Spiegel auf 6–8 ng/ml eingestellt.

Die **Cyclosporin-A-Zielkonzentrationen** im Serum betragen in den ersten 6 Monaten post transplantationem 250–300 ng/ml, im 1. Jahr 200–250 ng/ml, im 2. Jahr 150–200 ng/ml, bis zum 5. Jahr 100–150 ng/ml und danach 100 ng/dl.

Medikament / Zeit nach Transplantation	Cyclosporin A Serumspiegel in ng/ml	Tacrolimus Serumspiegel in ng/ml
6 Monate nach Transplantation	300–250	15–11
1. Jahr nach Transplantation	250–200	14–10
2. Jahr nach Transplantation	200–150	9–12
3. – 5. Jahr nach Transplantation	150–100	8–10
> 5 Jahre nach Transplantation	80–100	6–8

Tab. 2.8: Soll-Serumspiegel für die Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus in Anbetracht des Zeitpunktes der Transplantation

MMF-Spiegel im Serum wurden ebenfalls stufenweise reduziert, im ersten Jahr 2–4 µg/ml, ab dem zweiten Jahr 1,5–3,5 µg/ml.

Alle 132 Patienten erhielten während der ersten Monate nach der Transplantation zusätzlich Prednison. Das Prednison wurde bei allen Patienten, in ähnlicher Weise, innerhalb der ersten 6 Monate post transplantationem ausgeschlichen.

2.2 Methodik

Von allen 132 Probanden wurde das zu untersuchende Blut zwischen 8.00 bis 9.00 Uhr morgens entnommen, um sicherzustellen, dass die Werte nicht durch den zirkadianen Rhythmus der Ausschüttung der Hypophysenhormone beeinflusst werden.

Die **Serumkonzentrationen des Testosterons** wurden mithilfe eines Immunoassay ermittelt (testosterone coat-a-count[®]; Diagnostic Product Corporation (DPC), Los Angeles, CA, USA). Das SHBG wurde über ein automatisiertes Radioimmunoassay (Immulite SHBG[®]; Diagnostic Product Corporation (DPC), Los Angeles, CA, USA) gemessen.

LH und **FSH** wurden mit einem anderen automatisierten Radioimmunoassay (Elecsys 2010 LH[®], -FSH[®], Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt.

Der **freie Androgenindex (FAI)** und das **Testosteron/LH-Verhältnis** wurden berechnet (FAI = Testosteron/SHBG, wobei beide in nmol/l angegeben werden müssen).

Die **Sirolimus-Spiegel** im Blut wurden mittels einer „liquid chromatography-tandem“ Massenspektrometrie bestimmt⁸⁸.

2.3 Statistik

Die tabellarische Datenerfassung und Erstellung einiger Grafiken erfolgte mit dem Programm Excel 2000. Die statistischen Berechnungen wurden mit der SPSS-Software (SPSS 11.0 for windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Die einzelnen erhobenen Werte werden mit dem Mittel \pm Standardabweichung angegeben. Statistische Signifikanzen wurden anhand des Student-t-Tests für gepaarte Stichproben errechnet. Zusammenhänge bzw. statistische Korrelationen zwischen den untersuchten Parametern wurden mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson errechnet.

Für die durchgeführten Tests wurden folgende Signifikanzniveaus festgelegt:

- $p \leq 0,001$ entspricht einem hochsignifikanten Ergebnis
- $p \leq 0,05$ entspricht einem signifikanten Ergebnis

3. ERGEBNISSE

3.1 Patienten

Insgesamt wurden in der Studie 179 Patienten untersucht. Es konnten aufgrund strikter Kriterien jedoch nur 132 Patienten gematched werden. Die übrigen 47 Patienten konnten nicht nach Alter, Transplantationsdauer, Transplantationsdatum und Serum-Kreatinin einander zugeordnet werden.

Das **Durchschnittsalter** zum Zeitpunkt der Transplantation betrug bei allen, in die Studie aufgenommenen Patienten $46,99 \pm 13,6$ Jahre. Der älteste Patient war 66,9 Jahre, der jüngste 17,9 Jahre alt. In Bezug auf das Alter war die Kontrollgruppe mit $46,8 \pm 14,5$ Jahren der Sirolimus-Gruppe mit $47,2 \pm 12,85$ Jahren vergleichbar (s. Tab. 3.1).

Die **Follow-up-Zeit** nach der Transplantation war bei allen Patienten im Durchschnitt $967,5 \pm 1.127,1$ Tage lang. In der Kontrollgruppe $1.073,1 \pm 1.210,8$ Tage und in der Sirolimus-Gruppe $861,9 \pm 1035,3$ Tage. Die längste Nachuntersuchungsdauer in der Kontrollgruppe betrug 4.440 Tage, die kürzeste 116 Tage. In der Sirolimus-Gruppe lag der längste Follow-up-Zeitraum bei 4.523 Tagen und der kürzeste bei 97 Tagen (s. Tab. 3.1).

Die **Dauer der Sirolimuseinnahme** betrug im Mittel $357,4 \pm 213,7$ Tage, wobei der längste Zeitraum der Einnahme von Sirolimus 876 Tage und der kürzeste 92 Tage betrug.

Das Serum-Kreatinin aller Patienten war im Durchschnitt $1,77 \pm 1,04$ mg/dl, wobei die Werte in einem Bereich zwischen 0,9 und 6,5 mg/dl lagen (s. Tab. 3.1). In der Kontrollgruppe erreichte das Serum-Kreatinin Werte von $1,84 \pm 0,95$ mg/dl, in der Sirolimus-Gruppe von $1,73 \pm 1,13$ mg/dl.

Patientengruppen	Alter zum Transplantationszeit-punkt	Tage nach Herztransplantation zum Zeitpunkt der Studie	Serum-Kreatinin (mg/dl)
Sirolimusgruppe	47,18 ± 12.85	962 ± 1035	1.73 ± 1.13
Kontrollgruppe	46,81 ± 14.46	1073 ± 1210	1.84 ± 0.95
t-test (matched pairs)	p = 0,877	p = 0,484	p = 0,549

Tab. 3.1: Patientenübersicht im Hinblick auf die matching-Kriterien und im t-test

Die Teststatistik zeigte im Hinblick auf den Transplantationszeitpunkt, den Follow-up-Zeitpunkt und das Serum-Kreatinin erwartungsgemäß kein Unterschied (s. Tab.3.1).

3.2 Ergebnisse hinsichtlich des Hormonhaushalts

Bei der Untersuchung der Hormone der jeweiligen Patienten ergaben sich folgende Werte:

In der Sirolimus-Gruppe fanden sich **Testosteron-Werte** von im Mittel 3.86 ± 1.41 ng/ml, in der Kontrollgruppe dagegen 4.55 ± 1.94 ng/ml ($p = 0,025$). Der durchschnittliche **LH-Wert** war, in der Sirolimus-Gruppe, $12,82 \pm 21,19$ mIU/ml und bei den Patienten der Kontrollgruppe $6,2 \pm 5,25$ mIU/ml ($p = 0,015$). Beim **FSH** wurden durchschnittliche Werte von $13,31 \pm 18,40$ mIU/ml respektive $7,32 \pm 5,53$ mIU/ml ($p = 0,015$) nachgewiesen. Das **SHBG** wurde bei beiden Gruppen mit folgenden durchschnittlichen Werten bestimmt: Sirolimus-Gruppe: $31,4 \pm 11,89$ nmol/l und Kontrollgruppe $36,14 \pm 16,97$ nmol/l ($p = 0,081$). Beim **freien Androgenindex (FAI)** konnte $48,32 \pm 20,00$ und $47,66 \pm 20,10$ für die jeweiligen Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,86$), s. Tab. 3.2.

Meßparameter	Sirolimus-Gruppe (n = 66)	Kontrollgruppe (n = 66)	p
Testosteron (ng/ml)	3,86 ± 1.41	4,55 ± 1.94	0,025
LH (mIU/ml)	12,82 ± 21.19	6,16 ± 5.25	0,015
FSH (mIU/ml)	13,31 ± 18.40	7,32 ± 5.53	0,015
SHBG (nmol/l)	31.40 ± 11.89	36.14 ± 16.97	0.081
FAI (%)	48.32 ± 20,00	47.66 ± 20.10	0.860
Testosterone/LH ratio	0.766 ± 0.60	1.05 ± 0.66	0.013

Tab.3.2: Patientenübersicht im Hinblick auf die getesteten Hormone und die Ergebnisse im t-test.

In der statistischen Analyse zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der Testosteronspiegel und ein signifikanter Anstieg der Hormone LH und FSH in der Sirolimus-Gruppe (s. Abb. 3.1 bis 3.3).

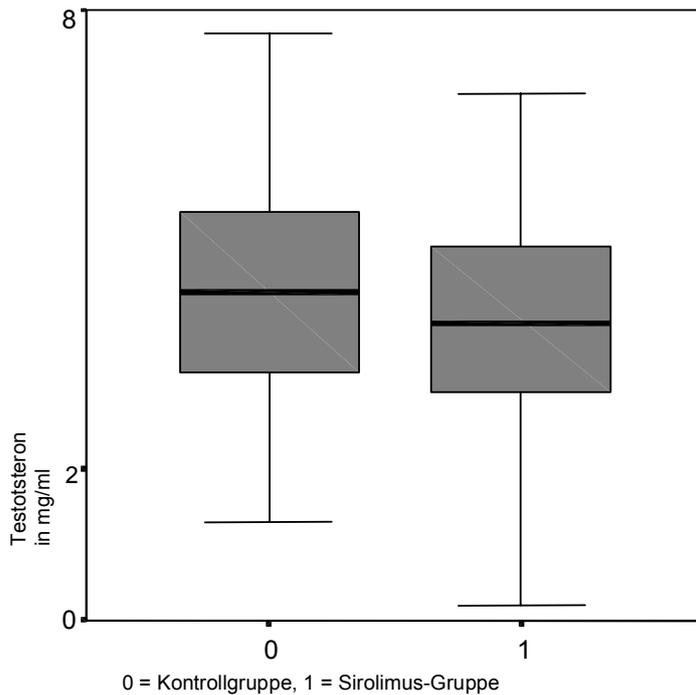


Abb. 3.1: Vergleich der Kontrollgruppe und der Sirolimus-Gruppe in Hinblick auf die Serum-Testosteron-Werte. Die Werte in der Kontrollgruppe sind höher als in der Vergleichspopulation.

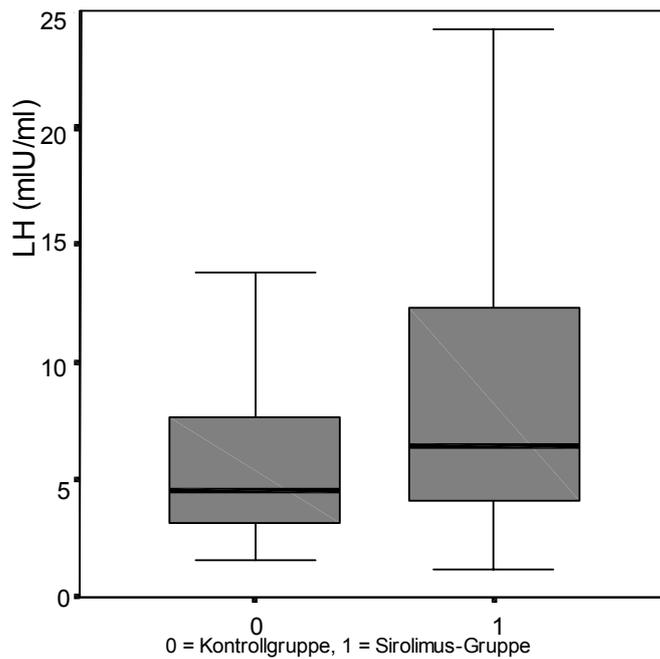


Abb. 3.2: Vergleich der Kontrollgruppe und der Sirolimus-Gruppe im Hinblick auf die Serum-LH-Werte. Die Werte für LH in der Kontrollgruppe sind signifikant niedriger als in der Vergleichspopulation.

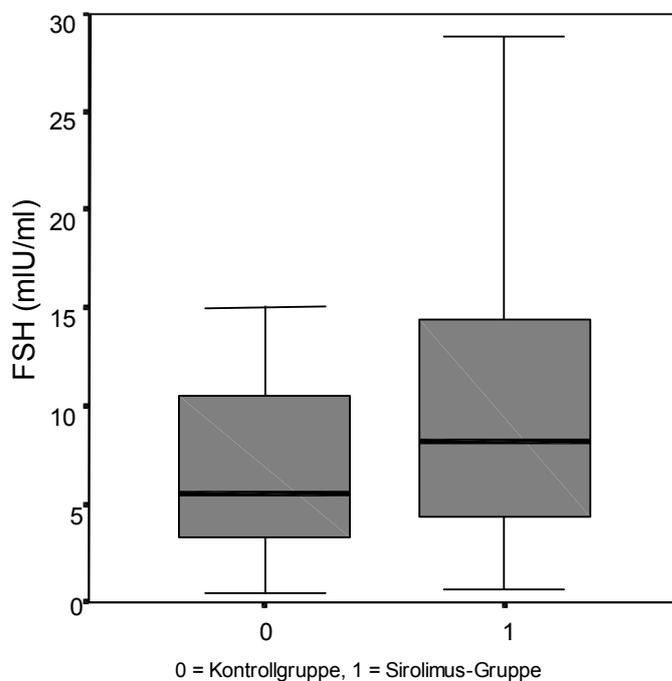


Abb. 3.3: Vergleich der Kontrollgruppe mit der Sirolimus-Gruppe im Hinblick auf die Serum FSH-Werte. Die Werte in der Kontrollgruppe sind signifikant niedriger als in der Vergleichspopulation.

Zudem zeigte sich in der Sirolimus-Gruppe eine signifikante Erniedrigung des Quotienten aus Testosteron und LH (s. Tab. 3.2), der sog. „Testosteron/LH-Ratio“. Diese Ratio stellt einen Marker für die gonadale Funktion dar³⁶. Der Marker war in der Sirolimus-Gruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,013$). Keine signifikanten Unterschiede konnten im Hinblick auf SHBG ($p = 0,081$) und FAI ($p = 0,86$) nachgewiesen werden.

Mittels des **Pearson'schen Korrelationskoeffizienten** (PCC) zeigten sich negative Korrelationen zwischen LH und Testosteron (PCC = $-0,283$; $p = 0,001$), FSH und Testosteron (PCC = $-0,343$; $p < 0,001$) LH und FAI (PCC = $-0,273$; $p = 0,003$) sowie für FSH und FAI (PCC = $-0,403$; $p < 0,001$). Die Dauer der Behandlung mit Sirolimus korrelierte positiv mit den Werten für SHBG (PCC = $0,429$; $p = 0,001$), LH (PCC: $0,249$; $p = 0,041$) sowie FSH (PCC = $0,263$; $p = 0,036$) und negativ mit den Werten für FAI (PCC = $-0,363$; $p = 0,005$).

Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (für LH: PCC = $0,181$ und $p = 0,039$; für FSH: PCC = $0,179$ und $p = 0,045$; für Testosteron: PCC = $-0,223$ und $p = 0,013$), die Anzahl der „Follow-up“-Tage nach der Transplantation (für FSH: PCC= $0,358$ und $p = 0,025$) und der Serum-Kreatinin-Spiegel (für LH: PCC = $0,437$ und $p < 0,001$; für FSH: PCC = $0,358$ und $p < 0,001$; für Testosteron: PCC = $-0,179$ und $p = 0,048$) zeigten die erwarteten Korrelationen der gemessenen Hormone in Anbetracht von Alter, Ausmaß der Niereninsuffizienz und der Langzeitimmunsuppression als potentielle Risikofaktoren eines Testosteron-Defizits.

Die Dosis von Sirolimus zeigte keine signifikanten Korrelationen mit den gemessenen Hormonen, wohingegen die Sirolimus-Talspiegel zum Zeitpunkt der Hormonbestimmung einen signifikanten Einfluss auf die LH- (PCC = $0,347$; $p = 0,005$) und FSH- (PCC = $0,298$; $p = 0,018$) Spiegel hatten.

In der Sirolimus-Gruppe war der Anteil der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten mit 12% deutlich geringer als in der Kontrollgruppe mit 30%. Diabetes mellitus korreliert positiv mit den Spiegeln von SHBG (PCC = $0,208$; $p = 0,036$) und negativ mit FAI (PCC = $-0,295$; $p = 0,003$). Eine Medikation mit Glucokortikoiden (PCC = $-0,202$; $p = 0,05$) und deren Dosierung (PCC = $-0,219$; $p = 0,036$) korrelierte ebenfalls negativ mit FAI.

3.3 Ergebnisse nach Aufteilung in die einzelnen Immunsuppressionsschemata

Die Gruppe der Sirolimus-Patienten wurde für weitere Berechnungen in 2 Untergruppen aufgeteilt. Eine dieser Subgruppen schloss 23 Patienten mit **Sirolimus/MMF-Schema**, die andere 43 Patienten mit einem **Sirolimus/Tacrolimus-Schema** ein. Diese Untergruppierung war nötig, da eine der Gruppen mit einem Calcineurin-Inhibitor, dem Tacrolimus, und die andere mit einem Nicht-Calcineurin-Inhibitor, dem MMF, zusätzlich zum Sirolimus behandelt wurde.

Dabei zeigten sich in der Sirolimus/MMF-Untergruppe signifikant höhere Werte für LH und FSH und zusätzlich war der Testosteron-/LH-Wert signifikant erniedrigt im Vergleich zu der Untergruppe, die mit Sirolimus und Tacrolimus behandelt wurden. Der Durchschnittswert für Testosteron war in der Sirolimus/MMF-Untergruppe niedriger als in der Gruppe der Sirolimus/Tacrolimus-Patienten, allerdings ohne nachweisbare statistische Signifikanz (s. Tab. 3.3).

Die beiden Sirolimus-Untergruppen wurden noch mit den 66 Patienten der Kontrollgruppe verglichen. Die Vergleichsanalyse erfolgte über einen ANOVA-Test zum Vergleich multipler Gruppenmerkmale. Dabei fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Sirolimus-Untergruppen und der Kontrollgruppe im Hinblick auf die Testosteron-, LH- und FSH-Spiegel sowie des Testosteron/LH-Quotienten als Marker der gonadalen Funktion.

In der Gruppe der Sirolimus/MMF-Patienten fanden sich sowohl die niedrigsten Testosteron-Werte ($3,49 \pm 1,48$ ng/ml) als auch die höchsten Werte für LH ($23,07 \pm 33,07$ mIU/ml) und FSH ($21,37 \pm 28,39$). Die Testosterone/LH ratio, als Marker der gonadalen Funktion, war mit $0,41 \pm 0,30$ erniedrigt. Die SHBG-Werte wurden im Mittel mit $32,59 \pm 11,13$ nmol/l gemessen. Der FAI lag bei $43,46 \pm 20,12$ %.

Bei der Gruppe mit Sirolimus/Tacrolimus-Patienten fand sich für Testosteron im Mittel ein Wert von $4,06 \pm 1,34$ ng/ml, für LH ein Wert von $7,46 \pm 6,62$ mIU/ml und für FSH ein Wert von $9,09 \pm 7,35$ mIU/ml. Die Testosteron/LH-Ratio lag bei $0,96 \pm 0,64$. Die SHBG-Werte wurden im Mittel mit $30,72 \pm 12,40$ nmol/l gemessen. Der FAI lag bei $51,01 \pm 19,68$ %.

Bei der Kontrollgruppe (CNI) fand sich für Testosteron im Mittel ein Wert von $4,55 \pm 1,94$ ng/ml, für LH ein Wert von $6,16 \pm 5,25$ mIU/ml und für FSH ein Wert von $7,32 \pm 5,53$ mIU/ml. Die Testosteron/LH-Ratio lag bei $1,0 \pm 0,66$. Die SHBG-Werte wurden im Mittel mit $36,14 \pm 16,97$ nmol/l gemessen. Der FAI lag bei $47,66 \pm 20,11$ %.

Die beiden mit Sirolimus behandelten Untergruppen wurden mittels eines t-tests miteinander verglichen. Dabei zeigten sich folgende Werte: Für Testosteron ($p = 0,779$) und SHBG ($p = 0,502$) keine statistisch signifikanten Werte, bei LH ($p < 0,001$) und FSH ($p < 0,001$) hochsignifikante Werte und bei der Testosterone/LH-Ratio ($p = 0,004$) signifikante Werte zwischen den beiden Gruppen.

Bei der ANOVA wurden die Untergruppen der Sirolimus-Gruppe zusammen mit der Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in Hinblick auf Testosteron ($p = 0,038$) und hochsignifikante Unterschiede in Hinblick auf LH ($p < 0,001$) und FSH ($p < 0,001$) sowie die Testosterone/LH-Ratio ($p < 0,001$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in Hinblick auf die SHBG- ($p = 0,196$) und FAI-Werte ($p = 0,378$).

Meßparameter	Sirolimus / MMF Untergruppe (Sir/MMF) n = 23	Sirolimus/ Tacrolimus Untergruppe (Sir/Tac) n = 43	p (t-test)	Kontroll- gruppe (CNI) n = 66	p (ANOVA)
Testosteron (ng/ml)	3.49 ± 1.48	4.06 ± 1.34	0.779	4.55 ± 1.94	0.038
LH (mIU/ml)	23.07 ± 33.07	7.46 ± 6.62	< 0.001	6.16 ± 5.25	< 0.001
FSH (mIU/ml)	21.37 ± 28.39	9.09 ± 7.35	< 0.001	7.32 ± 5.53	< 0.001
SHBG (nmol/l)	32.59 ± 11.13	30.72 ± 12.40	0.502	36.14 ± 16.97	0.196
FAI (%)	43.46 ± 20.12	51.01 ± 19.68	0.841	47.66 ± 20.11	0.378
testosterone/LH ratio	0.41 ± 0.30	0.96 ± 0.64	0.004	1.05 ± 0.66	< 0.001

Tab.3.3: Patientenübersicht nach Unterteilung der Sirolimus-Gruppe in Hinblick auf das Schema der Immunsuppression und die getesteten Hormone. Außerdem Vergleich mit der Kontrollgruppe, die nicht mit Sirolimus behandelt wurde. Angabe der Ergebnisse im t-test und ANOVA.

15% der Patienten in der Kontrollgruppe (CNI) zeigten Testosteron-Spiegel unter 3 ng/ml (Normwert: 4–10 ng/ml), wohingegen 21% der Sirolimus/Tacrolimus- und 30% der Sirolimus/MMF-Untergruppe mit Werten unter 3 ng/ml aufwiesen.

4. DISKUSSION

4.1 Studiendesign

Es ist unbestritten, dass für Erfolg oder Misserfolg einer Transplantation, insbesondere der Herztransplantation, neben dem chirurgischen Geschick des Operateurs auch die immunsuppressive Therapie von immenser Bedeutung für das Organ- und damit auch das Patientenüberleben ist.

Allerdings sollte angesichts der Vielzahl potentieller Nebenwirkungen der einzelnen immunsuppressiven Medikamente die Immunsuppression unter dem strengen Gesichtspunkt „primum non nocere“ erfolgen. Gerade bei Sirolimus zeigt sich, dass dieses Medikament mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Wirkungen auf den Hormonhaushalt des fertilen Mannes führt.

Um die Zusammenhänge zwischen dem hormonellen Regelkreis und der Einnahme von Sirolimus aufzuzeigen, wurden die Daten von 132, in der herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern herztransplantierten männlichen Patienten ausgewertet. Dabei wurden im Rahmen einer klinischen Studie den jeweiligen Patienten, während der routinemäßigen Kontroll- und Nachuntersuchungen, Blutproben entnommen. In diesen Proben wurden, neben den Spiegeln der Immunsuppressiva, auch die Serum-Spiegel von LH, FSH, SHBG und Testosteron gemessen. Nach Vorliegen der relevanten Daten wurden die jeweiligen Patienten nach folgenden Gesichtspunkten einander zugeteilt:

Um eine, trotz des kleinen Patientenkollektivs, hohe Aussagekraft zu erreichen, war es nötig, dass alle Patienten möglichst gleiche Ausgangsbedingungen haben. Dies bezieht sich v.a. auf das Patientenalter, den Zeitpunkt der Transplantation, den Kreatinin-Spiegel im Serum und die Immunsuppressiva.

Das Patientenalter ist im Hinblick auf den Testosteron-Serumspiegel und die damit verbundenen Schwankungen von LH und FSH von entscheidender Bedeutung, da im Laufe des Lebensalter vom Beginn des 40. Lebensjahrs an der Testosteron-Serumspiegel des Mannes kontinuierlich sinkt.

Der Zeitpunkt der Transplantation und die seitdem verstrichene Zeit sind wichtig hinsichtlich der Dauer der Exposition mit dem Immunsuppressivum: Je länger die Transplantation zurückliegt desto länger dauert die Exposition mit einem Immunsuppressivum an.

Der Kreatinin-Wert ist insofern bedeutend, da mit steigendem Kreatinin-Wert die Testosteron-Werte negativ beeinflusst werden.

Schließlich war die Auswahl des Immunsuppressivums von entscheidender Bedeutung, da es die Grundlage der Studie darstellt. Aus diesen Überlegungen heraus schien es sinnvoll jedem Patienten mit Sirolimus einem Patienten mit einem anderen Immunsuppressionsschema, der das gleiche Lebensalter, die gleiche Dauer der Therapie und die gleichen Kreatinin-Werte hat, zuzuordnen. Diese Zuordnung gelang uns mittels eines Matchings aus unserer Datenbank.

Die Aussagekraft der Studie wird durch viele Faktoren beeinflusst. Trotz der relativ geringen Patientenzahl ($n = 132$) gelang uns ein unseren Vorgaben entsprechendes Matching. Die Aussagekraft der Studie könnte jedoch durch eine erneute Studie mit wesentlich höheren Patientenzahlen noch deutlich untermauert werden.

4.2 Kurze Übersicht über die Ergebnisse

Im Patientenkollektiv zeigten sich in Hinblick auf Alter, Follow-up-Zeitraum und Serum-Kreatinin keine signifikanten Unterschiede zwischen Sirolimus-Gruppe und Kontrollgruppe. Dies ist auf das Matching zurückzuführen. Das Matching ersetzte in dieser Studie die fehlende Randomisierung der Patienten.

Bei der Untersuchung der Hormone ergaben sich folgende Auffälligkeiten: Das Testosteron war in der Kontrollgruppe mit $4,55 \pm 1,94$ ng/ml um durchschnittlich $0,69$ ng/ml höher als in der Sirolimusgruppe ($3,86 \pm 1,41$ ng/ml).

Bei den Werten für LH zeigte sich eine durchschnittliche Erhöhung um $6,62$ mIU/ml bei der Sirolimus-Gruppe ($12,82 \pm 21,19$ mIU/ml) im Gegensatz zur Kontrollgruppe ($6,2 \pm 5,25$ mIU/ml). Das FSH war in der Sirolimus-Gruppe um durchschnittlich $5,99$ mIU/ml erhöht (Sirolimus-Gruppe $13,31 \pm 18,40$ mIU/ml; Kontrollgruppe $7,32 \pm 5,53$ mIU/ml).

Damit konnten signifikante Veränderungen des Testosteron-Spiegels in der Sirolimus-Gruppe ($p = 0,025$) nachgewiesen werden. Der physiologische Testosteron-Spiegel beträgt beim erwachsenen Mann $3,5$ – $8,6$ ng/ml, womit die Patienten der Kontrollgruppe nahezu im normalen Bereich lagen, während die Testosteron-Spiegel der Sirolimus-Gruppe im unteren Grenzbereich oder darunter zu finden waren.

Auch bei der Erhebung und Auswertung der LH- und FSH-Spiegel ergaben sich signifikante Ergebnisse. Das LH war in der Sirolimusgruppe wesentlich höher ($p = 0,015$) als in der Kontrollgruppe. Der physiologische Wert für LH liegt zwischen $2,0$ – $10,0$ mIU/ml und damit lagen nahezu alle Patienten der Sirolimus-Gruppe deutlich über dem physiologischen Wert. Die Werte der Kontrollgruppe hingegen waren fast normal. Bei FSH mit einem Normwert von $1,0$ – $7,0$ mIU/ml zeigte sich wiederum eine signifikante Erhöhung in der Sirolimusgruppe ($p = 0,015$). Auch hier ergab sich keine wesentliche Erhöhung in der Kontrollgruppe.

Als einer der wichtigsten Marker in der Beurteilung des männlichen Hormonhaushaltes gilt die Testosteron/LH-Ratio. Diese war bei den Patienten der Sirolimus-Gruppe mit $0,766 \pm 0,6$, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit $1,05 \pm 0,66$

signifikant ($p = 0,013$) erniedrigt und lag im Durchschnitt unter dem Normwert für dieser Ratio, so dass in den meisten Fällen von einer gonadalen Unterfunktion ausgegangen werden muss.

Mittels der PCC konnten hochsignifikante Korrelationen zwischen LH und Testosteron ($p = 0,001$), zwischen FSH und Testosteron ($p < 0,001$), zwischen FSH und FAI ($p < 0,001$) sowie signifikante Korrelationen zwischen LH und FAI ($p = 0,003$) nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Dauer der Immunsuppression (für FSH $p = 0,025$), des Serum-Kreatinins (für LH $p < 0,001$; für FSH $p < 0,001$) und des Patientenalters (für LH $p = 0,039$; für FSH $p = 0,045$) konnten die erwarteten Korrelationen nachgewiesen werden.

Bezüglich der Dosis von Sirolimus und der mit einer höheren oder niedrigeren Dosis verbundenen Wirkungen auf die gemessenen Hormone zeigten sich keine signifikanten Korrelationen. Allerdings konnte in Hinblick auf die Sirolimus-Talspiegel ein signifikanter Einfluss auf die LH- ($p = 0,005$) und FSH- ($p = 0,018$) Spiegel nachgewiesen werden. Daraus ist zu schließen, dass unabhängig von der Dosisgabe die Wirkung auf den Hormonhaushalt lediglich vom Talspiegel abhängt. Ist dieser hoch wird die gonadale Funktion stärker beeinträchtigt.

Die Patienten in der Studie wurden mit Sirolimus in Kombination mit Tacrolimus ($n = 43$) oder MMF ($n = 23$) behandelt. Dies wurde in der Studie ebenfalls beachtet. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Sirolimus/MMF niedrigere Testosteron-Spiegel ($3,49 \pm 1,48$ ng/ml) gemessen werden konnten als bei Patienten mit Sirolimus/Tacrolimus ($4,06 \pm 1,34$ ng/ml). Allerdings ergaben sich hierbei keine statistischen Signifikanzen ($p = 0,779$) im Vergleich beider Gruppen. Bei der Kontrollgruppe konnte ein durchschnittlicher Testosteronwert von $4,55 \pm 1,94$ ng/ml gemessen werden. Somit hat das zum Sirolimus gegebene Immunsuppressivum keine wesentliche Auswirkung auf den Testosteron-Wert.

Hochsignifikante Ergebnisse zeigten sich bei der Auswertung der LH- und FSH-Spiegel zwischen den beiden Sirolimus-Untergruppen. Die LH-Werte in der Sirolimus/MMF-Untergruppe (Sir/MMF) waren mit $23,07 \pm 33,07$ mIU/ml, im Gegensatz zur Sirolimus/Tacrolimus-Untergruppe (Sir/Tac), mit $7,46 \pm 6,62$ mIU/ml deutlich erhöht ($p < 0,001$).

Gleiches konnte für das FSH (Sir/MMF $21,37 \pm 28,39$ mIU/ml; Sir/Tac $9,09 \pm 7,35$ mIU/ml) mit einem hochsignifikanten Ergebnis ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur Wirkung auf den Testosteron-Wert hat das MMF in Kombination mit Sirolimus eine stärkere immunsuppressive Wirkung auf das Hormonsystem als Tacrolimus in Verbindung mit Sirolimus. Die Kontrollgruppe wies mit $6,16 \pm 5,25$ mIU/ml für LH und $7,32 \pm 5,53$ mIU/ml durchwegs niedrigere Werte für die Hormone LH und FSH auf als die Sirolimus-Gruppe.

Bei der Testosterone/LH-Ratio fand sich bei der Sir/MMF-Gruppe mit $0,41 \pm 0,30$ die niedrigsten Werte. Im Gegensatz dazu zeigten sich fast doppelt so hohe Werte in der Sir/Tac-Gruppe mit $0,96 \pm 0,64$. Somit ergab sich für die Testosteron/LH-Ratio mit $p = 0,004$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Da die Ratio ein Marker der gonadalen Funktion ist, kann man annehmen, dass die Kombination Sir/MMF diese Funktion erheblich mehr beeinträchtigt als die Kombination Sir/Tac. Bei der Kontrollgruppe fand sich eine Testosterone/LH-Ratio von durchschnittlich $1,05 \pm 0,66$.

Mittels des ANOVA-Tests wurden die beiden Untergruppen nochmals mit der Kontrollgruppe verglichen. Dabei ergaben sich in Hinblick auf die LH, FSH und die Testosterone/LH-Ratio hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den 3 Gruppen. Somit ist in unserem Patientenkollektiv aufgezeigt, dass sich die Einnahme von Sirolimus auf den männlichen Hormonhaushalt auswirkt, und zwar dahingehend, dass Patienten mit Sirolimus höhere LH- und FSH- Werte in ihrem Blut aufweisen. Dies kann als erhöhter Bedarf dieser Hormone bei gonadaler Minderfunktion verstanden werden^{27,42,86}. Auch die Testosteron/LH-Ratio ist in den Sirolimus-Untergruppen wesentlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Testosterons im Serum ergab sich eine statistische Signifikanz von $p = 0,038$ zwischen den Gruppen. Demnach ist – dem Trend von LH und FSH folgend – auch das Testosteron bei den mit Sirolimus behandelten Gruppen signifikant niedriger.

4.3 Zusammenfassung

Die durchgeführte Studie zeigt, dass bei männlichen Patienten, die nach einer Herztransplantation mit dem Immunsuppressivum Sirolimus behandelt wurden, ein signifikant niedrigerer Serum-Testosteronspiegel nachweisbar ist als bei Patienten, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Zudem ist eine signifikante Erhöhung der gonadotropen Hormone LH und FSH nachweisbar. Diese Effekte sind abhängig vom jeweiligen Sirolimus-Serumspiegel.

Als weitere allgemeine Risikofaktoren für erniedrigten Testosteronspiegel im Serum und einen Anstieg der Hormone LH und FSH gelten Faktoren wie höheres Lebensalter, Niereninsuffizienz und dauerhafte Einnahme von Immunsuppressiva. Die Erhöhung von LH und FSH resultiert dabei aus dem niedrigen Testosteronspiegel im Serum. Fällt das Testosteron unter einen Normwert, wird über einen Feedback-Mechanismus im hypothalamisch-hypophysären Regelkreis die Ausschüttung von LH und FSH angeregt. Diese Hormone ihrerseits sollen zu einem Anstieg der Testosteron-Produktion in den Leydig-Zellen des Hodens anregen. Sie binden an spezielle Hormonrezeptoren dieser Zellen und führen zu einer Zunahme der Testosteron-Synthese. Der zugrundeliegende Mechanismus wird in Kapitel 1.3 beschrieben.

In Anlehnung an unsere Ergebnisse kann man erkennen, dass Sirolimus die Testosteron-Synthese im Hoden, speziell in den Leydig-Zellen, beeinträchtigt und damit zu einem Anstieg der gonadotropinen Hormone FSH und LH beiträgt.

Darüber hinaus gibt es Studien, die zeigen, dass auch andere Immunsuppressiva wie etwa Cyclosporin oder Tacrolimus sich negativ auf den Testosteronspiegel auswirken, und im Tierversuch mit Ratten konnten verminderte Spermienzahlen festgestellt werden⁷. Bei Tacrolimus wird die Spermienzahl ebenfalls vermindert, allerdings ohne dass ein negativer Effekt auf den Testosteron-Spiegel feststellbar ist⁴⁴. Bei Männern kann auch eine langfristige Kortikoidtherapie zu einem erniedrigten Testosteron-Spiegel führen¹⁴.

Die oben beschriebenen Effekte anderer Immunsuppressiva erklären, dass auch in der Kontrollgruppe immerhin 15% der Patienten einen Serum-Testosteron-Spiegel unter 3 ng/ml, also unter der Norm von 4–10 ng/ml, aufweisen.

Dies zeigt, dass andere Immunsuppressiva, wenn auch in geringerem Umfang, Auswirkungen auf den männlichen Hormonhaushalt haben. Allerdings ist der Anteil dieser Patienten mit 15% wesentlich geringer als in der Sirolimus-Tacrolimus-Gruppe mit 21% oder der Sirolimus-MMF-Gruppe mit 30% Patienten mit erniedrigtem Testosteronspiegel.

Es gibt Anzeichen, dass erniedrigte Testosteron-Werte sich negativ auf das Sexualleben und/oder auch auf die Lebensqualität bei männlichen Patienten auswirken^{2,67}, wobei allerdings die genauen Mechanismen des Hormonhaushaltes noch untersucht werden.

Zusammenfassend ist zu berichten, dass nach den Ergebnissen unserer Studie ein Mangel an freiem Testosteron im Serum und eine Erhöhung der Hormone LH und FSH bei erwachsenen, männlichen Patienten nachweisbar ist, wenn diese über einen längeren Zeitraum mit Sirolimus behandelt wurden. Dieser Effekt ist abhängig vom Sirolimus-Talspiegel und nicht von der Dosis des Immunsuppressivums.

4.4 Ausblick

Die von uns angefertigte Studie gibt Auskunft über die Auswirkungen des Sirolimus auf den Hormonhaushalt bei männlichen Herztransplantierten. Wie sich diese Veränderungen aber auf das tägliche Leben der Patienten, d.h. auf deren Lebensqualität, auswirken könnten, wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. In nachfolgenden Studien sollte aber gerade darauf großer Wert gelegt werden, um dies bei der Entscheidung für oder gegen das Immunsuppressivum Sirolimus zu berücksichtigen. Die Ergebnisse können z.B. mit einem „Quality of Life Score“ erhoben werden. Dabei wird neben den Dingen des täglichen Lebens, wie z.B. Motivation, Leistungsfähigkeit, etc. auch die *vita sexualis* beurteilt. Diese Studien sollten aber mit wesentlich höherer Patientenzahl durchgeführt werden, um eine bessere statistische Aussagekraft zu erreichen.

Auch sollte die Zeugungsfähigkeit der Patienten, etwa mittels Spermogrammen überprüft werden, da insbesondere viele jüngere Patienten mit Sirolimus behandelt werden. Gerade diesen Patienten sollte aber nicht medikamentös die Möglichkeit genommen werden Nachwuchs zu zeugen.

Auch die Bedeutung des Stammzellfaktor/C-kit-Systems ist aber in seiner Bedeutung für die Hormonsynthese im Hoden noch nicht abschließend erforscht. Gerade die Hormonsynthese im Hoden bedarf noch weiterer genauerer molekularbiologischer Untersuchungen bevor eine abschließende Aussage getroffen werden kann.

Sollte sich herausstellen, dass sich das Immunsuppressivum Sirolimus negativ auf die Lebensqualität, die *vita sexualis* und/oder die Zeugungsfähigkeit der Patienten auswirkt, sollten diese ausgiebig darüber aufgeklärt werden. Zudem sollten Ihnen die alternativen Medikamente mit deren Nebenwirkungen aufgezeigt werden.

Aber nicht nur im Hinblick auf den männlichen Hormonhaushalt besteht noch Forschungsbedarf. So ist noch völlig unklar wie sich Sirolimus auf den weiblichen Hormonhaushalt und damit verbunden auf die Lebensqualität weiblicher Herztransplantierte auswirkt. Auch in diesem Fall besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

Zunehmend mehr Kinder werden herztransplantiert. Auch in diesem Falle wäre eine interessante Frage, wie Sirolimus auf den Hormonhaushalt von Heranwachsenden einwirkt. Gerade in Kindesalter und beginnender Pubertät wirken sich Veränderungen des Hormonhaushaltes auf nahezu alle Organsysteme auf. So könnte ein niedriger Testosteronspiegel die Pubertätsentwicklung erheblich verzögern oder gar ganz verdrängen. Auch hier besteht nach unserer Auffassung noch erheblicher Forschungsbedarf.

5. LITERATUR

1. Abendroth D, Broelsch EC, Land W. Cyclosporin in der Transplantationsmedizin. Stuttgart, New York. Thieme Verlag 2001. p149-50.
2. Ahn HS, Park CM, Lee SW. The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male. *BJU Int* 2002; **89**: 526-30.
3. Barnard C: The operation. A human cardiac transplantation: An interim report of the succesful operation performed at the Groote Schuur Hospital, Cape town. *South African Med J* 1967; **41**: 1271.
4. Bererhi L, Flamant M, Martinez F, Karras A, Thervet E, Legendre C. Rapamycin-induced oligospermia, *Transplantat* 2003; **76**: 885-86.
5. Bergmann M; Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *ClinEndocrinol* 1994; **40**: 133-6.
6. Blume-Jensen P, Jiang G, Hyman R et al. Kit-stem cell fctor receptor induced activation of phophatidylinositol 3'-kinase is essential for male fertility. *Nat Genet* 2000; **24**: 157.
7. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 607-15.
8. Cabrol C, Facquet J, Guiraudon G, Fabre JC, Cabrol A, Luciani J, Cappe MH, Berges JP, Dahan P, Milhaud A, Schwarzenberg L, Amiel JL, Jacobs C. Human cardiac transplantation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1969;**62**: 829-37.
9. Calne RY. The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-Mercaptopurine. *Lancet* 1960; **1**: 417.
10. Carell A, C.C. Guthrie: The transplantation of veins and organs. *Am J Med* 1905; **10**:1101.
11. Caves P. Cotarit J, Billingham M, Rider A, Stinson E. Transvenous endomyocardial biopsy – application of a method for diagnosing heart disease. *Postgrad Med J* 1975; **51(595)**: 286-90.
12. Committee for proprietary medical products. European public assessment report (EPAR) – Rapamune. June 2002. Available from: [URL://www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)
13. Cooper DK. Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. *J heart lung transplant* 2001; **20**: 599-610.
14. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trail of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3167-76.
15. Deetjen P, Speckmann EJ, Physiologie, 2. Auflage, Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 1998: p492-95.
16. Die Geschichte der Transplantation. Verfügbar unter www.iop-berlin.de/TX20Geschichte.

17. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaepler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P: RADB253 Study group: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 349, 9(2003), 847-858.
18. Emmert B, Gerstorfer M: *Crashkurs Gynäkologie*, 1. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2005: p23-25.
19. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Springer-Verlag. Berlin; Heidelberg; New York, 2000.
20. European Mycophenolate mofetil Cooperative Study group. Placebo-controlled study of MMF combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; **345**: 1321-5.
21. Feng LX, Ravindranath N, Dym M. Stem cell factor/c-kit up-regulates cyclin D3 and promotes cell cycle progression via the phosphoinositide 3-kinase/p70s6k pathway in spermatogonia. *J Biol Chem* 2000; **275**: 25572.
22. Ferron GM et al. Population pharmacokinetics of sirolimus in kidney transplant patients. *Clin Pharmacother* 1997; **61**: 416-28.
23. Forth, Henschler, Rummel, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2004: p979-81.
24. Fulton B, Markham A. Mycophenolat mofetil: a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996; **51**: 278-98.
25. Gensthaler, BM. Sirolimus. *Pharm Ztg* 2001; **18**: 51.
26. Gerstorfer M, *Crashkurs Physiologie*, 1. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2004: p165-66.
27. Gerstorfer M, *Crashkurs Physiologie*, 1. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2004: p169-71.
28. Gerstorfer M, *Crashkurs Physiologie*, 1. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2004: p167-69.
29. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, Buehse L, Mueller M, Kaczmarek I, Vogeser M, Daebritz S, Ueberfuhr P, Reichart B. Mycophenolate mofetil and sirolimus as a calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *J Heart Lung Transplant* 2004; **23**: 632-8.
30. Guba M, von Breitenbuch P, Steinhauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Anthuber M, Jauch KW, Geissler EK: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; **8**: 128-35.
31. Gwechenberger M, Hülsmann M, Berger R, Graf S, Springer C, Stanek B, Pacher R: Interleukin-6 and b-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart failure. J Heart Lung Transplant* 2004; **7**: 839-44.
32. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, Fabian LW, Labecki TD. Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. *JAMA* 1964; **188**: 1132.

33. Henry ML Cyclosporine and Tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplantation* 1999; **13**: 209-20.
34. Hick A, Hick C: *Physiologie*; 4. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2004: p224-226.
35. Hisatomi A, Fujihira S, Fujimoto Y, Fujii T, Mine Y, Ohara K. Effect of Prograf (FK506) on spermatogenesis in rats. *Toxicology* 1996; **109**: 75-83.
36. Holm M, Rajpert-De Meyts E, Andersson AM, Skakkebaek NE. Leydig cell micronodules are a common finding in testicular biopsies from men with impaired spermatogenesis and are associated with decreased testosterone/LH ratio. *J Pathol* 2003; **199**: 378-86.
37. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant – a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1994; **38**: 501-11.
38. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novich RJ. The Registry of the International Society for heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; **17**: 656-68.
39. Hosenpud JD. *Cardiac transplantation: a manual for health care professionals*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1991. p234-35.
40. Ingle GR et al. Sirolimus: continuing the evolution of transplant immunosuppression: *Ann Pharmacother* 2000; **34**: 1044-55.
41. ISHLT. The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth annual report. 18. 2001.
42. Jaakkola T, Ding YQ, Kellokumpu, Lehtinen P, Valavaara R, Martikainen H, Tapanainen J, Rönöberg L, Huhtaniemi I. The ratios of serum bioactive/immunoreactive LH and FSH in various clinical conditions with increases and decreases gonadotropin secretion: re-evaluation by a highly sensitive immunometric assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**: 1496-505.
43. Jaeger BR, Schirmer J, Thiery J, Meiser BM, Kreuzer E, Reichart B, Seidel D. Coronary risk factor management for the prevention and treatment of graft vessel disease in heart transplant patients. *Thromb Apher* 1999; **3**: 214-8.
44. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. *Lancet* 2000; **356**: 194-202.
45. Kantarci G, Sahin S, Uras AR, Ergin H. Effects of different calcineurin inhibitors on sex hormone levels in transplanted male patients. *Transplant Proc* 2004; **36(1)**: 178-9.
46. Karow, Lang; *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Jahresband 2004*, Verlag T. Karow Pulheim 2004, p 830-36.
47. Kauppila M, Viikari J, Irlaja K, Koskinen P, Remes K. The hypothalamus-pituitary-gonad axis and testicular function in male patients after the treatment for haematological malignancies. *J Intern Med* 1998; **244**: 411-16.
48. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, Macdonald P, Esmore D, Muller D, Faddy S. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004; **110**: 2694-2700.

49. Kobashigawa J et al. A randomized active-controlled trial of Mycophenolat mofetil in heart transplantation recipients. *Transplantation* 1998; **66**: 507-15.
50. Kovarik JM et al. Longitudinal assessment of Everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69**: 48-56.
51. Labor Prof. Schmidt, Dr. Limbach. Sirolimus: ein neues Immunsuppressivum, Juni 2002. Verfügbar unter: www.labor-limbach.de/labor/SpezLabAna2002
52. Lippert. Lehrbuch Anatomie, 5. Auflage, Elsevier-Urban&Fischer Verlag, München, New York, 2004: p322-24.
53. Löffler G, Petrides PE, Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998: p837-44.
54. Löffler G, Petrides PE, Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998: p817-22.
55. Löffler G., Basiswissen Biochemie, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998: p473-75.
56. Löffler G., Basiswissen Biochemie, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998: p475-77.
57. Lower R.R., Dong E, Shumway N: Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery* 1965; **58**:110.
58. Lower R.R., Shumway N: Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1950; **58**: 110.
59. Meiser B, Reichart B, Adamidis I, Ueberfuhr P, Kaczmarek I. First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J Transplant* 2005; **5**: 827-31.
60. Meiser BM, Billingham ME, Morris RE. Effects of cyclosporin, FK506, and rapamycin on graft-vessel disease. *Lancet* 1991; **338**: 1297-98.
61. Meßmer, Jähne, Neuhaus: Was gibt es Neues in der Chirurgie; Jahresband 2005 der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, ecomed Verlag 2005; Kapitel V-2, p 2-3.
62. Moser S. Diplomarbeit: Vergleich zwischen Cyclosporin A und Sirolimus, Januar 2002. Verfügbar unter: www.biorama.ch/meetings.
63. Müller M., Chirurgie für Studium und Praxis 2004/05, Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, 2004: p130-132.
64. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; **59**: 323-89.
65. Rehn L.: Über penetrierende Herzwunden und Herznaht. *Langenbecks Arch Chir* 1897; **55**: 315.
66. Reichart B, Weinhold C, Metzenbauer L, Cardiovascular surgery. Medplan Verlag, München, 1. Auflage 1987, p 11-12.
67. Rhoden EL, Teloken C, Mafessoni R, Souto CA, et al. Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction? *Int J Impot Res* 2002; **14**: 167-71.

68. Roth HJ, Fenner H. Arzneistoffe: Struktur, Bioreaktivität, wirkungsbezogene Eigenschaften. Deutscher Apothekerverlag 2000.
69. Rothenburger S, Wichter T, Schmid C, Stypmann J, Tian T, Berendes E, Etz C, Pioux A, Löher A, Wenzelburger F, Drees G, Hoffmeier A, Breithardt G, Scheld HH: Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and pronostic marker in patients with chronic heart failure. J Heart Lung Transplant 2004; **10**: 1189-97.
70. Schmidt RF, Thews G, Physiologie, 27. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998: p380-82.
71. Schwarz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. Nature 1959; 1682-3.
72. Sehgal SN, Baker H, Vezina C: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. J Antibiot (Tokyo) 1975; **28**: 727.
73. Sehgal SN. Sirolimus: Its discovery, biological proprties and mechanism of action. Transplant Proc 2003; **34** (suppl 3A): 7-14S.
74. Seufferlein T, Rozengurt E. Rapamycin inhibits constitutive p70s6k phophorylation, cell proliferation, and colony formation in small cell lung cancer cells. Cancer Res 1996; **56**: 3895.
75. Siewert JR. Chirurgie. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg; New York 2001, p352.
76. Siewert: Chirurgie, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002: p421-22.
77. Simmons WD, et al. Preliminary risk-benefit assesement of Mycophenolat mofetil in transplantat rejection. Drug safety 1997; **17**: 75-92.
78. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch IH, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Creaser JA, Drinkwater D, Laks H. Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. J Am Coll Cardiol 1991; **18**: 919-25.
79. Stryer L., Biochemistry. Fourth Edition, W.H. Freeman and Company, New York 1995: p739.
80. Stryer L., Biochemistry. Fourth Edition, W.H. Freeman and Company, New York 1995: p742-43.
81. Thomas L: Labor und Diagnose; 5. Auflage; Springer Verlag Berlin; Heidelberg; New York, 1998: p1114-15.
82. Thomas L: Labor und Diagnose; 5. Auflage; Springer Verlag Berlin; Heidelberg; New York, 1998: p1116-18.
83. Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, NAnni G, Favi E, Brescia A, Castagneto M. Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation. Transplant proc. 2005 May; **37**(4): 1915-7.
84. Trepel. Neuroanatomie, 2. Auflage, Urban&Fischer Verlag, München, New York, 1999: 169-79.
85. Vasquez EM: Sirolimus: a new agent for prevention of renal allograft rejection. Am J Health-syst Pharm 2000; **57**: 437-51.
86. Veldhuis JD, Evans WD, Johnson ML, Wills MR, Rogol AD. Physiological properties oft the LH pulse signal: impact of intensive and extended venous sampling

paradigms on its characterization in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **62**: 881-91.

87. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN: Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; **28**:721.
88. Vogeser M. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry—application in the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2003; **41**: 117-26.
89. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003; **107**: 93-7.
90. Winkler M, Christians U. A risk-benefit assessment of Tacrolimus in transplantation. *Drug safety* 1995; **12**: 348-57.

6. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt an dieser Stelle meinem geehrten Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bruno Reichart, der mir die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit an seiner Klinik gegeben hat.

Insbesondere aber gilt mein Dank Herrn Dr. med. Ingo Kaczmarek, der mit Geduld und Akribie meine Arbeit von der Idee zum fertigen Werk begleitet hat, auch hat er die Ergebnisse die in der Dissertation erhoben werden konnten, veröffentlicht.

Zudem möchte ich mich bei Dr. med. J. Groetzner für die Mitentwicklung der Idee zu dieser Arbeit und der Hilfe bei der Veröffentlichung bedanken. Gedankt sei auch Herrn J. Adamidis und Herrn Dr. med. M. Müller für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung sowie Herrn Dr. med. F. Vogeser für die laborchemische Bearbeitung der Proben. Für die Hilfe bei der Literaturrecherche bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. P. Überfuhr ebenso wie für die Korrektur der englischsprachigen Veröffentlichung.

Außerdem sei auch meinem Chef Herrn Prof. Dr. med. J. Roder, für die immerwährende Erinnerung an die wissenschaftliche Arbeit und die stete Motivation diesbezüglich, dankend erwähnt.

Natürlich wäre diese Arbeit ohne die Mithilfe der Patienten der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern niemals möglich gewesen. Diesen zum Teil schwer erkrankten Menschen möchte ich hier nochmals für Ihre Geduld und Bereitschaft zur Mitarbeit danken.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meiner Ehefrau Nicole, die mich während meines Studiums stets begleitet und motiviert hat. Weiters danke ich meinen Eltern, die mir sowohl eine gute schulische als auch eine hervorragende universitäre Ausbildung an der Ludwig-Maximilians-Universität ermöglicht haben.

7. LEBENSLAUF

Michael Johann Gerstorfer

Persönliche Daten

Geburtstag:	22.04.1976
Geburtsort:	Hallein / Österreich
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet

Schulbildung

1982 – 1986	Grundschule Raitenhaslach
1986 – 1987	H.-Stethaimer-Schule Burghausen
1987 – 1996	Aventinus-Gymnasium Burghausen

Zivildienst

1997 – 1998	Rettungsdienst BRK
-------------	--------------------

Hochschulausbildung

1998 – 2000	Vorklinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2000 – 2003	Klinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2003 – 2004	Praktisches Jahr 1. Terial: Anästhesie, Universitätsklinikum Großhadern 2. Terial: Chirurgie und Herzchirurgie Universitätsklinikum Großhadern 3. Terial: Innere Medizin Klinikum Traunstein (akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians- Universität München)
2004	Abschluss des Studiums, an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Weitere Tätigkeiten

02/1998 – 10/1998	Tätigkeit als hauptamtlicher Rettungsanitäter BRK
seit 10/1998	Nebenamtlicher Rettungsanitäter und Ausbilder Rettungsdienst
04/2001 – 05/2004	Transplantationskoordinator bei der <i>Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO)</i>

05/2001 – 03/2002 Co-Assistent in der *Anatomischen Anstalt der Universität München* bei Prof. Dr. Putz und Prof. Dr. Benner

seit 1/2002 freier Mitarbeiter und Autor
Elsevier, Urban & Fischer

Publikationen

seit 2002 Autor der mediscript-Examenskommentare zu den Fächern „Akute Notfälle“ und „Anamnese und Krankenuntersuchung“
Elsevier, Urban & Fischer

seit 2002 Bearbeitung des Kapitels Chirurgie im „Exaplan“
Elsevier, Urban & Fischer

seit 2003 Autor der Examenskommentare für das Fach Chirurgie der Gelben Reihe „mediscript“
Elsevier, Urban & Fischer

2006 Poster: Das Osteoporosekompetenzzentrum in der Peripherie *Bay. Chirurgenkongress*

2006 Poster: Versorgungsstrategie proximaler Humerusfrakturen *Bay. Chirurgenkongress*

Fachbücher

Autor des Buches „Crashkurs: Physiologie des Menschen“
Elsevier, Urban & Fischer 2004

Mitautor des Buches „Crashkurs Gynäkologie“,
Elsevier, Urban & Fischer 2005

Mitautor des Buches „Fälle Chirurgie“,
Elsevier, Urban & Fischer 2006

Autor des Buches „Fälle Anatomie“,
Elsevier, Urban & Fischer 2006

AiP und Assistenzarzt

01.06.–1.10.2004 AiP: *Chirurgische Klinik der Kreiskliniken Altötting/Burghausen* bei Prof. Dr. med. M. Anthuber und Dr. med. W. Wambach

ab 01.10.2004 Assistenzarzt: *Chirurgischen Klinik der Kreiskliniken Altötting/Burghausen* bei Dr. med. W. Wambach und Prof. Dr. med. J.D. Roder

ab 01.07.2006 Notarzt an den Kreiskliniken Altötting-Burghausen
ab 01.11.2006 Zusatzbezeichnung Feuerwehrrarzt und Kreisfeuerwehrrarzt des Landkreises Altötting