

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Störungen der Fertilität und des Glukosestoffwechsels bei
pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation:
Erfahrungen eines Transplantationszentrums**

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

vorgelegt von
Denisa Cighi
aus
Temeswar
2021

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichtersteller: Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Michael Weis
PD Dr. Jan-Michael Abicht

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Sarah Ulrich

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herztransplantation	1
1.1.1	Allgemein / Fragestellung	1
1.1.2	Geschichte der Herztransplantation.....	2
1.1.3	Indikationen	5
1.1.4	Kontraindikationen	6
1.1.5	Listung durch Eurotransplant[32, 33].....	7
1.1.6	Immunsuppression.....	9
1.2	Hypothalame-Hypophysäre Gonaden-Achse.....	12
1.2.1	GnRH.....	12
1.2.2	Gonadotropine	13
1.2.3	Sexualhormone	15
1.2.4	SHBG	21
1.2.5	AMH.....	22
1.2.6	Inhibin B.....	23
1.2.7	Rückkoppelungsmechanismus	25
1.2.8	IGF-1 und IGFBP-3.....	26
1.3	Pubertät	27
2	Material und Methoden	30
2.1	Patienten.....	30
2.2	Methoden	33
2.2.1	Körperliche und sexuelle Reife	33
2.2.2	Fertilität und Glukosestoffwechsel.....	34
2.2.3	Statistik.....	37

3	Ergebnisse	38
3.1	Patienteneigenschaften.....	38
3.2	Hormonelle Eigenschaften.....	42
3.3	Glukosestoffwechsel	52
4	Diskussion.....	56
4.1	Körpermaße	57
4.2	Pubertätsstatus	59
4.3	Hormoneller Status	61
4.4	Glukosestoffwechsel.....	66
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturverzeichnis	75
7	Abkürzungsverzeichnis	91
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	92
9	Danksagungen.....	95

1 Einleitung

1.1 Herztransplantation

1.1.1 Allgemein / Fragestellung

Während eine pädiatrische Herztransplantation in den späten 60ern bzw. Anfang 70er Jahren nur an einzelnen Zentren durchgeführt wurde, berichtete die *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) alleine im Jahre 2015 von über 684 pädiatrischen Herztransplantationen an 120 Zentren. Damit ist die Transplantationsrate vom Jahre 2000 bis zum Jahr 2015 um über 65% gestiegen. Hinzu kommt, dass immer mehr Zentren über 10 Transplantationen pro Jahr durchführen. Doch nicht nur die Anzahl der Transplantationen nimmt zu, auch die Überlebenszeit der Patienten steigt an. Zwischen 1982 und 1989 lag das mediane Überleben der herztransplantierten Kinder bei 9,8 Jahren, von 1990-2003 bereits bei 14,5 Jahren und 2019 bei über 18 Jahren[1-3].

Dies ist zu großen Teilen der sich stetig verbessernden immunsuppressiven Therapie zuzuschreiben, die eine Abstoßung des transplantierten Organs gezielter verhindern und im Gegensatz zu älteren Wirkstoffen zu deutlich weniger Nebenwirkungen führen soll. Durch das verlängerte Überleben ergeben sich allerdings neue Fragen. Welche langfristigen Auswirkungen haben die Transplantation bzw. die Immunsuppression auf den Körper heranwachsender Kinder? Wird der Hormonhaushalt maßgeblich verändert, der Eintritt in die Pubertät verzögert oder die Fertilität sogar beeinträchtigt? Bei Erwachsenen wurde eine Fertilitätseinschränkung nach Herztransplantation ja bereits mehrfach beschrieben[4-6], Daten zu pädiatrischen Patienten existieren jedoch kaum. Als weiteren wichtigen Punkt stellt sich außerdem die Frage, welche Veränderungen der Glukosehaushalt erfährt. Der Posttransplantationsdiabetes ist eine häufig auftretende

und ernsthafte Komplikation solider Organtransplantationen und tritt bei Kindern im Rahmen der Herztransplantation vor allem in den ersten 5 Jahren nach Transplantation auf. Da es zu weitreichenden Langzeitfolgen im Rahmen dieser dem Diabetes mellitus Typ II sehr ähnlichen Diabetesform kommen kann, ist die Frage, ob ein gezieltes und wiederholtes Screening veränderter Glukoseparameter für alle herztransplantierten Kinder verpflichtend sein sollte, durchaus berechtigt.

1.1.2 Geschichte der Herztransplantation

Die allerersten aufgezeichneten experimentellen Versuche einer Herztransplantation stammen von *Carrel* und *Guthrie* 1905. Sie transplantierten ein Hundeherz heterotop in den Nacken eines anderen Hundes[7]. Weitere tierexperimentelle Transplantationen wurden einige Jahre später (1933) auch von *Mann* durchgeführt, dessen Tiere bis zu 8 Tage überlebten[8].

Erst 1964 wagte *James Hardy* am Medical Center der University of Mississippi den ersten Versuch einer Herztransplantation beim Menschen. Gesetzliche Vorschriften machten zu diesem Zeitpunkt eine Verwendung eines menschlichen Herzens erst nach vollständigem Sistieren der Herzaktivität möglich. Der Hirntod galt noch nicht als Todeszeichen. Er transplantierte also dem 68-jährigen Boyd Rush, als dessen Gesundheitszustand sich drastisch verschlechterte und kein menschliches Herz zur Verfügung stand, ein Schimpansenherz. Allerdings verstarb dieser nur 90 Minuten später, da das Herz aufgrund seiner geringen Größe das Herzzeitvolumen nicht aufrechterhalten konnte[9]

Die meisten Erkenntnisse, die man zu dieser Zeit besaß, beruhten auf Arbeiten von *Norman Shumway*[10] von der University of Stanford und *Richard Lower* in Virginia[11]. Sie erarbeiteten eine Implantationstechnik, die noch heute häufig angewendet wird: Dabei wird das kranke Herz bis auf die dorsalen Anteile der Atrien

entfernt und die Vorhöfe des Spenderherzens daran anastomosiert. Oberhalb der Klappenebene werden dann Aorta und Arteria pulmonalis eingenäht[12].

Die allererste erfolgreiche, orthotope Herztransplantation vollbrachte allerdings *Christiaan Neethling Barnard* in der Nacht vom 2.-3. Dezember 1967 am Groote Schuur Hospital in Kapstadt[13]. Dem damals 54-jährigen Lebensmittelhändler namens Louis Washkansky, der an einer schweren Koronarinsuffizienz litt, wurde das Herz der 24-jährigen Denise Davall transplantiert, die aufgrund eines Autounfalles als Hirntod erklärt wurde[14]. Trotz erfolgreicher Transplantation verstarb Washkansky am 18. postoperativen Tag an einer Lungenentzündung[15]. Barnard schrieb mit dieser Operation jedoch Geschichte und setzte neue Maßstäbe in der Welt der Herzchirurgie. Er führte 1971 sogar als weltweit dritter Chirurg nach Versuchen von Denton Cooley[16] und C. Walton Lillehei seine erste Herz-Lungen-Transplantation durch[17].

Nur drei Tage nach Barnard führte *Adrian Kantrowitz* am Maimonides Hospital in Brooklyn, New York, die weltweit erste Herztransplantation in den USA und gleichzeitig die erste an einem Kind durch[18], in Europa war es im April 1968 Christian Cabrol in Paris[19], in Deutschland 1969 Sebening und Kliner in München[20].

Weitere wichtige Schritte in der Geschichte der Herztransplantation stellten sowohl die Entwicklung der Myokardbiopsie durch Caves[21], die die Diagnostik einer Abstoßungsreaktion revolutionierte, als auch die sich stetig verbessernde immunsuppressive Therapie dar: Mit der Entdeckung von *6-Mercaptopurin* durch *Schwartz* und *Dameshek* 1959 bzw. mit der Entdeckung des besser verträglicheren *Azathioprin*s durch *Calne*, *Elion*, *Hitchings* und *Murray* konnte neben den bereits zur Unterdrückung der Immunreaktion verwendeten Glukokortikoiden eine weitere Therapiemöglichkeit angeboten werden[22]. Ursprünglich hatte man versucht Immunreaktionen unter Verwendung von Röntgenstrahlung und anderen nicht selektiven Reagenzien wie Benzene und Toluene zu verhindern, welche jedoch

schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich brachten. Anschließend kamen die Entdeckung eines Antilymphozytenserums, das *Barnards* zweiter Patient Philip Blaiberg erstmalig nach Herztransplantation erhielt und ihm eine Überlebenszeit von 19 Monaten ab Transplantation schenkte[15, 22], die Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung von Cyclosporin A 1976[23] und jene von Tacrolimus 1984 hinzu[24, 25].

Nachdem *Rood* 1967 den bedeutenden Einfluss der HLA-Übereinstimmung für das Transplantat- und Patientenüberleben entdeckte[26], gründete er die erste internationale Organisation für Organaustausch - *Eurotransplant*[27], die als Vermittlungsstelle für Organe fungiert. In Deutschland koordiniert die *Deutsche Stiftung für Organspende* (DSO) seit 1984 die Organspende.

1.1.3 Indikationen

Die häufigste Diagnose, die bei Kindern zu einer Herztransplantation führt, ist laut den ausgewerteten Daten der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) die Dilatative Kardiomyopathie. In absteigender Häufigkeit folgen die kongenitalen Herzfehler, sonstige Indikationen und eine Retransplantation. Eine Ausnahme stellt die Altersklasse der Unter-1-jährigen dar. Hier ist der kongenitale Herzfehler mit 55% die häufigste Indikation zur Herztransplantation, während die Retransplantation mit 0,3% eher selten Grund zur Transplantation darstellt. Allgemein betrachtet steigt der prozentuelle Anteil der dilatativen Kardiomyopathien in höherem Alter an, während der Anteil an kongenitalen Herzfehlern sinkt. Die Rate an Retransplantationen steigt ebenfalls mit dem Alter[2, 28].

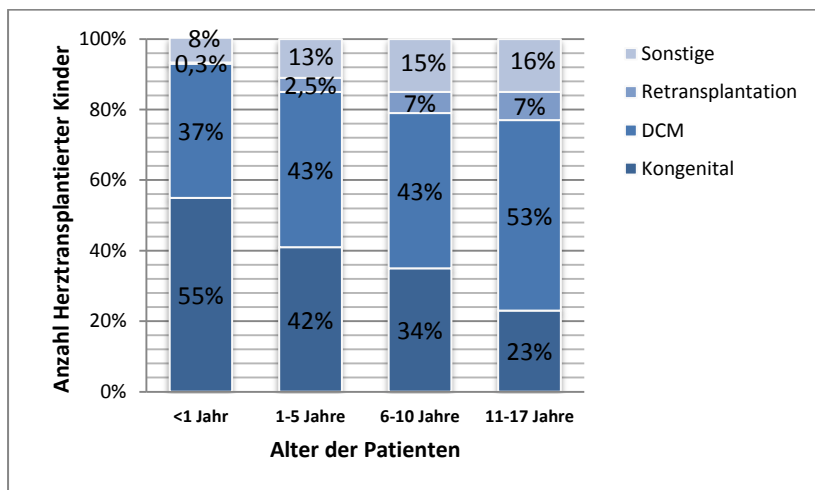


Abbildung 1: Prozentuelle Verteilung der Diagnosen von HTx-Empfängern in Altersklassen (Daten der ISHLT von Januar 2009 - Juni 2017)

1.1.4 Kontraindikationen

1.1.4.1 Absolute Kontraindikationen[29-31]

- Floride Infektionen
- Aktuelle Malignität
- Non-Compliance
- Drogenabusus
- Therapie-refraktärer Pulmonalarterieller Widerstand
- Lebenszeit verkürzende Konditionen
- Aktueller oder nicht-behandelter Lungeninfarkt
- Therapieerfolg-einschränkende psychiatrische Erkrankung
- Systemische Erkrankung, die wahrscheinlich das post-transplantäre Überleben einschränkt
- Aktive peptische Ulcera mit frischer Blutung
- Schwere Zerebrovaskuläre Erkrankung
- Demenz
- Mentale Retardierung

1.1.4.2 Relative Kontraindikationen[30]

- Irreversible Niereninsuffizienz (GFR: $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (Ausschluss Nierenerkrankung empfohlen)
- Malignom in der Anamnese (Abhängig von der Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens)
- Symptomatische periphere Gefäßerkrankung (abhängig von Ausprägung und Möglichkeit der Intervention)
- Adipositas mit einem Body-Mass-Index $>35 \text{ kg/m}^2$ (Gewichtsreduktion vor Listung empfohlen)
- Diabetes mit Endorgan-Schaden (außer der Nicht-proliferativen Retinopathie) oder persistierende unzureichende Blutzuckereinstellung ($\text{HbA1c} \geq 7,5\%$)
- Aktiver Nikotinabusus
- Mangelnde soziale Unterstützung, die eine ambulante Betreuung insuffizient machen

1.1.5 Listung durch Eurotransplant[32, 33]

Alle Patienten – Erwachsene und Kinder - werden mit einem Patientenprofil, das allgemeine und medizinische Informationen des Patienten beinhaltet in die zentrale Computer-Datenbank der Organisation *Eurotransplant* aufgenommen und gelangen somit in Deutschland auf die internationale Warteliste. Ist ein Spender verfügbar, werden durch regionale Labore die Blutgruppe des Spenders und Gewebscharakteristiken bestimmt. Informationen des Spenders und des Spenderorgans werden anschließend ebenfalls in die Datenbank eingegeben. Ein Computer generiert dann anhand eines komplexen Algorithmus eine sogenannte „Match-List“ für das Spenderorgan. Bei dieser Berechnung werden vor allem der erwartete Erfolg und die Dringlichkeit aber auch die Wartezeit und eine Balance im Austausch von Organen zwischen den Ländern mitbeachtet.

Die Dringlichkeit einer Herztransplantation wird in mehrere Stufen eingeteilt.

In Deutschland gelten: High Urgent (international) (HU), Approved Combined Organ (ACO), Transplantable (T), Not transplantable (NT).

Im Gegensatz zu anderen Ländern besitzt Deutschland keinen nationalen HU-Status, alle Anträge für einen HU-Status werden von einem unabhängigen Team von Revisoren anhand definierter Einschlusskriterien („HU Inclusion Criteria“) beurteilt.

Der ACO-Status kann für Patienten, die eine Multi-Organ-Transplantation benötigen (außer Herz-Nieren-Tx, Herz/Lunge-Nieren-Tx), beantragt werden. Dabei entscheidet ein für das jeweilig andere Organ zuständiges Eurotransplant Komitee über den Erhalt des ACO-Status. Der T-Status gilt für Patienten mit elektiver Transplantation, die weder den HU- noch den ACO-Status erhalten haben. Für nicht transplantable Patienten (NT-Status) wird keine Wartezeit angerechnet.

„Pediatric Status“: Patienten unter 16 Jahren oder Patienten, die vorweisen können, dass sie sich noch im Wachstum befinden (anhand Beurteilung eines Röntgenbildes der

linken Hand durch einen Radiologen oder einen Endokrinologen), erhalten den internationalen HU-Status. Ist der Patient über 16 Jahre alt oder kann kein Wachstum mehr vorweisen, verliert er automatisch den „Pediatric Status“. Erfüllt er dann auch nicht die HU-Einschlusskriterien verliert er auch den HU-Status.

HU-Einschlusskriterien:

HU-Patienten sind Patienten, die auf die Intensivstation des Transplantations-zentrums aufgenommen wurden und, auf die alle Kriterien von a), b) oder c) zutreffen.

a) Inotropische Therapie:

- Swan-Ganz-Katheter:

- $CI < 2.2 \text{ l/min/m}^2$ UND $SVO_2 < 55 \%$ UND $PC \geq 10 \text{ mmHg}$

- Inotropische Therapie für mind. 48h:

- Dobutamin $> 7.5 \mu\text{g/kg/min}$ oder äquivalente Inotropika ODER
- Milrinon $> 0.5 \mu\text{g/kg/min}$ or äquivalenter PDE-Inhibitor

- Zeichen eines beginnenden sekundären Organversagens:

- $Na < 136 \text{ mmol/l}$ ODER
- Kreatininanstieg trotz klinischer Behandlung ODER
- Anstieg der Tansaminasen ODER
- Zeichen eines neurologischen Defizites

b) Komplikationen bei Assist device:

- Ausfall eines implantierten Apparates, welcher nur durch Auswechslung des Systems zu bahndeln ist ODER
- Infektion eines implantierten Kunstherzsystems mit positiver Blutkultur oder Nachweis einer anderen Infektion an dem implantierten Kunstherzsystem ODER
- wiederholte zerebrale Ereignisse, die durch das Kunstherzsystem bedingt sind

c) Besondere Fälle:

- akute Retransplantation aufgrund eines Transplantatversagens innerhalb einer Woche nach Transplantation

Ist ein Kind mit „Pediatric Status“ hospitalisiert, wird dieses unter den Erwachsenen mit HU-Status höher gereiht. Jene, die nicht hospitalisiert sind, reihen sich nach Wartezeit unter die Erwachsenen mit HU-Status ein.

1.1.6 Immunsuppression

1.1.6.1 Calcineurin-Inhibitoren

Cyclosporin A, ein zyklisches Polypeptid produziert aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum gams*, bindet in T-Zellen an das zytosolische Immunophilin Cyclophilin. Dieser Komplex hemmt Calcineurin, wodurch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors *NF-AT* (nuclear factor activating T-Cell) und folgend die Interleukin-2-Genexpression bzw. -Bildung schon im Zellkern verhindert wird. Interleukin-2 zählt zu den Lymphokinen und ist eines der wichtigsten zur Aktivierung von T-Lymphozyten, welche durch die Calcineurinhemmung also ausbleibt[34]. Zu den Nebenwirkungen gehören unter anderem die Nephro- und Neurotoxizität, die Hypertension und eine diabetogene Wirkung, seltener treten Gingivahyperplasie, Hirsutismus oder Hypertrichose auf. Außerdem besteht ein erhöhtes Infekt- und Malignomrisiko[35].

Tacrolimus (FK506), ein Makrolid ebenfalls aus der Gruppe der Calcineurin-inhibitoren, wirkt dem Cyclosporin A sehr ähnlich, allerdings 10-100 Mal so potent. Es bindet in T-Zellen an das zytosolische Immunophilin FK-BP-12, und hemmt damit Calcineurin. Die Aktivierung der T-Lymphozyten wird ebenfalls gehemmt[36]. Weitere Effekte sind die Modulation von Zellaktivitäten wie die NO-Synthase-, Phosphatase I- und cAMP-abhängige Proteinkinase-Aktivierung und die Induktion von Apoptose. Des Weiteren hemmt Tacrolimus auch die Transkription und Aktivierung von Interleukin-3, IL-4, IL-5, Interferon- γ , GM-CSF, Tumor Nekrose Factor- α und Protoonkogenen wie c-myc und c-rel, welche allesamt an der frühen T-Zell-Aktivierung beteiligt sind [37]. Das Nebenwirkungsprofil ist jenem des Cyclosporin A sehr ähnlich[35], sowohl Neuro- und Nephrotoxizität, wie auch Diabetes mellitus, Hypertension und gastrointestinale Nebenwirkungen können auftreten.

Besonders zu erwähnen ist der vormals bezeichnete *New Onset Diabetes after Transplantation* (NODAT) – jetzt Posttransplantationsdiabetes, eine ernstzunehmende Komplikation assoziiert u.a. mit Calcineurin-Inhibitor-Therapie[38, 39], und das Risiko an einem *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder* (PTLD) zu erkranken.

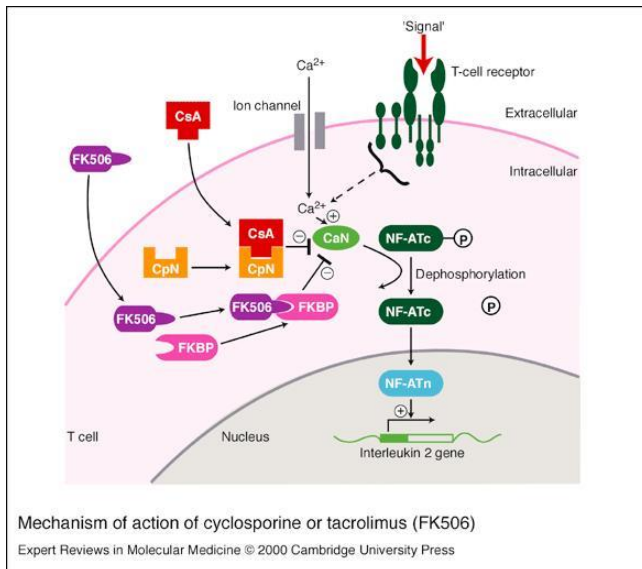


Abbildung 2: Wirkungsweise von Cyclosporin A und Tacrolimus

1.1.6.3 mTOR-Inhibitoren

Sirolimus und *Everolimus* blockieren die Proliferation von hämatopoetischen und auch nicht-hämatopoetischen Zellen wie T-Zellen, B-Zellen und Gefäßmuskelzellen über den IL-2-Rezeptor-vermittelten Signalweg. Sie binden wie Tacrolimus an das Immunophilin FK-BP12 und hemmen durch Inhibition der Serin/Threoninkinase *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) die mTOR-abhängigen Signal-transduktionswege (z.B.: p70s6-Kinase), was eine Progression des Zellzyklus von der G1-Phase in die S-Phase verhindert und somit die Proliferation von B- und T-Zellen unterdrückt[35, 40-42]

1.1.6.4 Antimetabolite

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wirkt nach Umwandlung in Mycophenolsäure über die nicht-kompetitive, reversible Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Sie ist essentiell für die de-novo-Synthese von Guanosin-Nukleotiden, welche wiederum wichtige DNA-Bausteine für unter anderem Lymphozyten darstellen. Sich teilende Lymphozyten können dadurch die S-Phase des Zellzyklus nicht verlassen. Andere Zellen besitzen einen Wiederverwertungs-stoffwechsel für Purinbasen, wodurch diese von der zytostatischen Wirkung des MMF weniger betroffen sind[43].

Azathioprin aus der Gruppe der Purinantagonisten, wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin umgewandelt. Dieses wird durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) und weitere Enzyme in 6-Thioguaninnukleotide verstoffwechselt, welche als falsche DNA-Bausteine fungieren und die de-novo-Purinsynthese hemmen. Dies unterdrückt vor allem die zelluläre Immunantwort[35].

1.1.6.5 Glukokortikoide

Glukokortikoide besitzen sowohl antiinflammatorische wie auch immunsuppressive Wirkungen. Sie hemmen unter anderem den Transkriptionsfaktor *NFκB* und damit die Synthese zahlreicher Interleukine wie IL-1 und IL-2 oder jene des Makrophagen-MIF (*migration inhibitory factor*). Dies führt zu einer eingeschränkten B-Zell- und T-Zell-Funktion bzw. zu einer verminderten humoralen wie auch zellulären Immunantwort[35].

1.2 Hypothalamus-Hypophysäre Gonaden-Achse

Hypothalamus und *Hypophyse* steuern gemeinsam eine Vielzahl hormoneller Prozesse. Im Rahmen des Hypothalamus-Hypophysären Regelkreises schüttet der Hypothalamus verschiedene *Releasing- und Release-Inhibiting-Hormone* aus, welche die Freisetzung weiterer Hormone aus der Hypophyse (z.B. TSH, STH, ACTH etc.) beeinflussen. Hypophysenhormone wirken dann entweder auf endokrine Drüsen (z.B. Schilddrüse, Nebennierenrinde), um wiederum mit eigenen Hormonen auf periphere Organe Einfluss zu nehmen (z.B. T3/T4 aus der Schilddrüse), oder haben direkte Effekte auf Zellen des Körpers[44, 45].

1.2.1 GnRH

Die Funktion und Ausschüttung sowohl männlicher als auch weiblicher Sexualhormone unterliegen ebenfalls mehreren Regulationskreisen. Das aus zehn Aminosäuren bestehende *Gonadotropin-releasing-Hormone* (GnRH)[46] wird durch hypothalamische Neurone pulsatil alle 90-120 min.[47, 48] an das Kapillarbett der Eminentia mediana im oberen Infundibulum der Hypophyse abgegeben, um mit dem Blut anschließend in ein zweites Kapillarbett im Hypophysenvorderlappen zu gelangen[45, 49]. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Neurotransmitter an der Regulation der GnRH-Produktion und -Ausschüttung beteiligt sind wie z.B. GABA, Neuropeptid Y, Substanz P, endogene Opiate wie Endorphine, CRH, Galanin, Dopamin und Noradrenalin[50], Kisspeptin[51], aber auch Interleukine wie Interleukin-1.

Im HVL werden dann weitere Hormone wie das *Luteinisierendes Hormon* (LH) und das *Follikel-Stimulierende-Hormon* (FSH) von den basophilen Zellen sezerniert[49]. Die regelmäßige und pulsatile Stimulation der Zellen des HVL ist ausschlaggebend für eine physiologische Gonadotropinausschüttung.

Gonadotropine stimulieren die Bildung sowohl männlicher als auch weiblicher Sexualhormone, die jeweils von beiden Geschlechtern jedoch in unterschiedlichem Ausmaß gebildet werden.

1.2.2 Gonadotropine

Luteinisierendes Hormon (LH) und *Follikel-stimulierendes Hormon* (FSH) sind Glykoproteine aus der Familie der *TGFbeta*, die vom HVL sezerniert werden. Sie bestehen aus einer α - und einer β -Untereinheit, wobei sie sich in der β -Untereinheit unterscheiden[52]. FSH bindet beim Mann an Rezeptoren der Sertolizellen[53], während sich LH-Rezeptoren sowohl auf Leydig-Zellen[54], als auch auf sich differenzierenden männlichen Keimzellen befinden[54, 55]. Bei der Frau wirken LH und FSH im Ovar auf die weiblichen Keimzellen - vom Primordialfollikel bis hin zum Corpus luteum (siehe Abbildung 3).

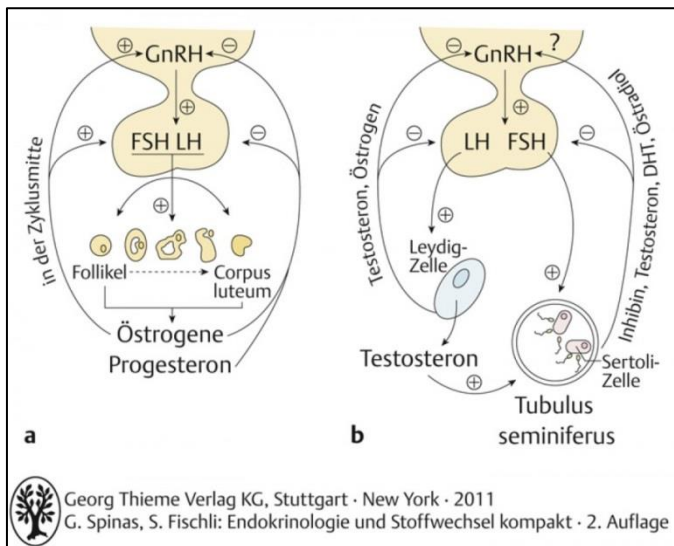


Abbildung 3: Wirkung von LH und FSH bei der Frau(a) bzw. beim Mann(b)

Die wichtigste Aufgabe des FSH ist die Proliferation von Sertolizellen, die wiederum für die Anzahl der Keimzellen in den Tubuli seminiferi contorti verantwortlich sind[56]. In Studien konnte gezeigt werden, dass fehlendes FSH zu kleineren Hoden und einer geringeren Keimzellanzahl führt ohne die Fertilität einzuschränken[57, 58]. Bei der Frau führt FSH zur Reifung der Follikel im Ovar und über die Aromataseproduktion zur Umwandlung von Androgenen zu den Östrogenen Östradiol und Östron[59, 60]. Fehlt FSH in Frauen, wird die Follikulogenese noch vor der Formation von Antralfollikel gestoppt und es besteht Sterilität[57, 58].

LH wirkt sich beim Mann positiv auf die Leydigzellproliferation und –maturation aus und stimuliert dort die Testosteronproduktion[54]. Bei der Frau fördert LH die Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperbildung[61, 62]. Außerdem stimuliert es indirekt die Östradiolproduktion, indem es die Androgensynthese in den Thekazellen fördert[63], welche dann durch das Enzym Aromatase in den Granulosazellen zu Östrogen umgewandelt werden. Ein gezieltes Ausschalten des LH-Rezeptors führte in einer Studie von *Lei et al*[54] bei Männern zu stark verminderten Testosteronlevel, bei Frauen zu verminderten Progesteron- und Östradiolspiegel und bei beiden Geschlechtern zu unterentwickelten inneren und äußeren Geschlechtsorganen. Eine Testosteronersatztherapie bei Männern führte zur Wiederherstellung der Spermatogenese.

LH, FSH und Inhibin B (siehe unten) sind in den ersten 3 Lebensjahren nachweisbar. Alle drei Hormone sinken anschließend ab, bleiben bis zur Pubertät niedrig bis nicht nachweisbar, um dann mit der Pubertät wieder anzusteigen. Dabei erreichen die Inhibin B- und FSH-Konzentrationen im Tannerstadium III ihre Höchstwerte[64].

1.2.3 Sexualhormone

Sexualhormone gehören zur Gruppe der Steroidhormone. Alle Steroidhormone haben einen gemeinsamen Ausgangsstoff – das Cholesterin. Hormonproduzierende Zellen speichern Cholesterin in Form von Cholesterinester. Im Rahmen der Hormonbiosynthese wird in den Mitochondrien der entsprechenden Zellen eine Cholesterinesterase durch eine Proteinkinase A phosphoryliert bzw. aktiviert, welche Cholesterin aus Cholesterinester freisetzt. Anschließend wird Cholesterin mithilfe einer 20,22-Cholesterindesmolase, ein Cytochrom P450-Enzym, an der inneren Mitochondrienmembran zu *Pregnenolon* gespalten, einem Hormon aus dem schlussendlich alle Steroidhormone wie z.B. Progesteron, Aldosteron und Cortisol in den entsprechenden Zellen gebildet werden können.

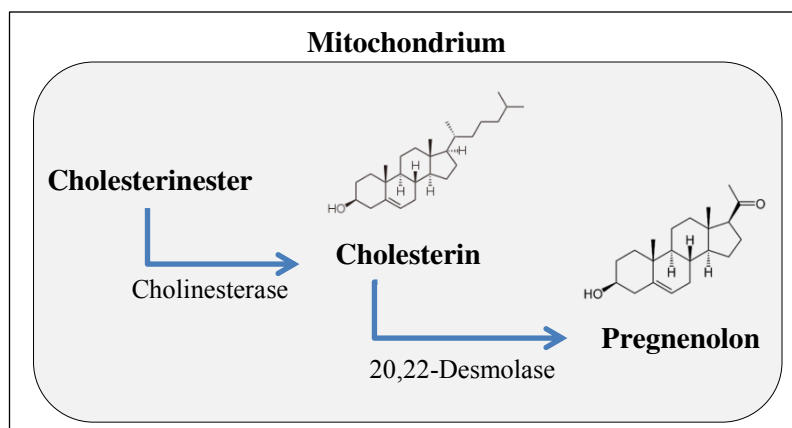


Abbildung 4: Erste Schritte der Steroidhormonbiosynthese

1.2.3.1 Testosteron

Testosteron[65] gehört zur Gruppe der männlichen Sexualhormone, den Androgenen. Es hat eine virilisierende Wirkung und ist essenziell für...

- die sexuelle Differenzierung der inneren und äußeren Genitalien während der fetalen Entwicklung
- das Wachstum, die Entwicklung und die Funktion männlicher Geschlechtsorgane
- die Spermatogenese
- die Achsel- und Schambehaarung
- die Erythropoetinsynthese
- das Knorpel- und Knochenwachstum, Knochengeometrie
- den Stimmbruch
- die Libido und die männlichen Verhaltensweisen

Unter dem Einfluss von LH aus der Hypophyse wird es beim Mann zu 95% von Leydigzellen im Hoden produziert, während nur geringe Mengen durch ACTH-Bindung an membranäre Rezeptoren auch in der Nebennierenrinde synthetisiert werden[65]. Auch Frauen weisen Androgene auf, allerdings in geringeren Mengen. Bei der Synthese setzt eine 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase *Pregnenolon* zu *Progesteron* um. Dieses wird durch eine 17α -Hydroxylase hydroxyliert und anschließend durch eine $17,20$ -Lyase/Desmolase zu *Androstendion* synthetisiert. Zuallerletzt entsteht mittels 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase aus Androstendion *Testosteron*[66, 67].

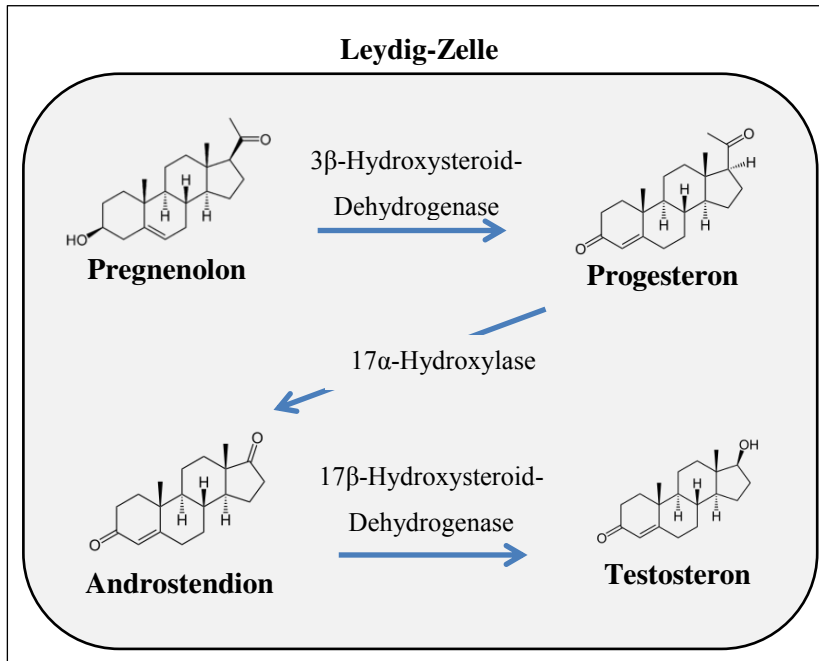


Abbildung 5: Biochemische Schritte der Testosteronsynthese

Steroidhormone sind lipophil und membrangängig. Das bedeutet, dass jene nach Produktion aus der Zelle ins Blut diffundieren und dort an Plasmaproteine gebunden weitertransportiert werden. Dabei wird Testosteron zu etwa 50% an Albumin und 44% an SHBG gebunden. Der freie Testosteronanteil beträgt nur ca. 2%[68]. Nur der freie Anteil ist biologisch aktiv.

Testosteron wirkt zum Teil direkt auf Zielzellen (z.B. im ZNS) oder auch, nach Umwandlung in die eigentlich aktive Form *5- α -Dihydrotestosteron* durch Reduktion in Position 5, z.B. an Prostata und Samenblase oder auf Talgdrüsen und Haarzellen[67].

Während in der vorpubertären Zeit kaum Testosteron gebildet wird, nimmt die Produktion mit Beginn der Pubertät zu und steigt bis zum etwa 30. Lebensjahr an, um anschließend wieder kontinuierlich abzunehmen[69].

1.2.3.2 Östradiol

Östradiol[63] gehört zur Gruppe der Östrogene, der weiblichen Sexualhormone. Sie werden bei der Frau hauptsächlich in den Granulosazellen des Ovars, teilweise aber auch in der Nebennierenrinde, in geringem Maß in Muskel-, Fett- und Nervenzellen und beim Mann in geringeren Mengen im Hoden gebildet.

Aus *Pregnenolon* wird durch eine 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase *Progesteron* und über eine 17- α -Hydroxylase und 17,20-Lyase *Androstendion*. Nach Transport von *Androstendion* in die Theka interna-Zelle wird dieses teilweise durch die 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu *Testosteron* und z. T zu *Östron* umgewandelt. Das *Testosteron* wird nun mithilfe einer Aromatase über Spaltung einer CH₂-OH-Seitenkette und Aromatisierung am Ring A zu *Östradiol*[66, 67].

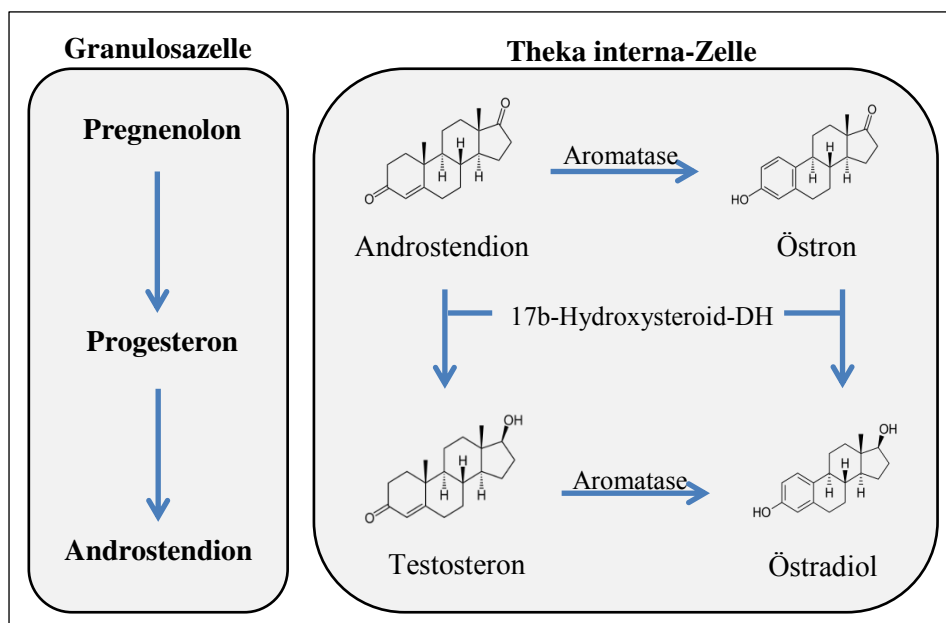


Abbildung 6: Biochemische Schritte der Östrogensynthese

Östrogene werden zu ca. 38% an *Sexualhormon-bindendes Globulin* (SHBG) und zu ca. 60% an Albumin gebunden im Blut transportiert[68] und diffundieren durch die Zellmembran der Zielzelle, binden an intrazelluläre Rezeptoren, fungieren im Rezeptor-liganden-Komplex als Transkriptionsfaktoren und aktivieren Response-Gene. Über diesen Weg[67, 70]...

- fördern sie die Ausbildung bzw. Entwicklung von Geschlechtsorganen und -merkmalen (Brustdrüsenwachstum, Fettverteilung)
- unterstützen die Follikelreifung
- stimulieren das Wachstum der Uterusschleimhaut und der Milchdrüsengänge der Brustdrüsen
- mindern die Viskosität des Zervixschleimes zur Begünstigung der Spermienpenetration
- fördern die Abschilferung glykogenreicher Epithelzellen der Vagina zur Aufrechterhaltung des sauren Scheidenmilieus über die Döderleinbakterien
- beeinflussen die Blutgerinnung
- steigern die Bildung von HDL und senken LDL
- stimulieren Proteinaufbau und Lipolyse
- fördern Knochenmineralisierung und –wachstum, endostale Knochenapposition und fördern den Epiphysenfugenschluss

Östrogenspiegel sind vorpubertär niedrig und steigen mit der Pubertät an und sinken mit zunehmendem Alter analog dem Testosteron ab.

1.2.3.3 Androstendion

Androstendion gehört zur Gruppe der Sexualhormone und ist eine Vorstufe von Testosteron und Östradiol[66]. Es wird bei der Frau zur Hälfte in der Zona reticularis der Nebennierenrinde und zur Hälfte im Ovar[71], beim Mann hauptsächlich im Hoden[72] und jeweils aus Cholesterin gebildet. Im Ovar wird es in den Thekazellen produziert und kann anschließend über eine Aromatase in den Granulosazellen zu Östron oder über eine 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu Testosteron umgewandelt werden[66, 67]. Da Androstendion ACTH-abhängig produziert wird, ist die Konzentration somit in den frühen Morgenstunden am Höchsten und am späten Abend am niedrigsten[73]. Bei der Frau ist die Konzentration auch zyklusabhängig und zum LH-Peak am höchsten[71]. Androstendion zirkuliert nur schwach an das Transportprotein SHBG gebunden[68]. Neben der Funktion als Sexualhormon-

Vorstufe, besitzt es auch eigenständige Wirkungen, indem es zum Teil direkt an Östrogenrezeptoren[74] oder als partieller Agonist/partieller Antagonist an Androgenrezeptoren bindet[75].

1.2.3.4 DHEA-S

Dehydroepiandrosterion-Sulfat(DHEA-S), ein Metabolit des endogenen Steroidhormons DHEA, fungiert hauptsächlich als Vorstufe der Sexualhormone Testosteron und Östradiol und wird ebenfalls aus Cholesterin gebildet[66]. Nur vom Menschen oder höheren Primaten[76] und hauptsächlich in der Zona reticularis der Nebennierenrinde gebildet[71], beginnt mit der erstmaligen Hormonausschüttung die sogenannte Adrenarche[77]. Das Hormon zirkuliert hauptsächlich ungebunden[68], wird von z.B. den Gonaden, dem Gehirn, der Leber, etc. aufgenommen und zum Teil zu verschiedenen biologisch aktiven Hormonen wie Testosteron und Östrogen verstoffwechselt. Es besitzt allerdings auch eigenständige Wirkungen: Zum Beispiel fördert es das pubertäre Wachstum der Schambehaarung.

Studien ergaben außerdem neurobiologische Effekte wie z.B. im Rahmen der Neuroprotektion[78-80], des Neuritenwachstum[81], der Neurogenese[82], der Apoptose[83], der Katecholaminsynthese und -sekretion, außerdem weist es anti-oxidative[84], antiinflammatorische und anti-glukokortikoide Effekte auf. Weiterhin wirkt es sich durch Minderung kardiovaskulärer Risikofaktoren positiv auf Herz und Kreislaufsystem[85] und über eine erhöhte Insulinsensitivität und über die Senkung von Triglyceriden und Lipoproteinen positiv auf den Stoffwechsel aus[86]. Dem Hormon wird auch eine psychisch stabilisierende Wirkung nachgesagt. Positive Auswirkungen konnten auf Lebensqualität, Depression, Angst, zwischenmenschliches Feingefühl, sexuelle Funktion und Libido gezeigt werden, wenn auch nicht immer statistisch signifikant [87, 88].

Die DHEA-S-Konzentration ist am ersten Lebenstag hoch und fällt v.a. im ersten Lebensmonat stark, anschließend langsam und kontinuierlich ab. Erst in der vorpubertären Zeit ab dem ca. 7. Lebensjahr steigt DHEA-S alters- und Tanner-Stadien-abhängig wieder an[89] und erreicht im Alter zwischen 20 und 30 Jahren seinen

Höhepunkt. Anschließend fällt es stetig bis zur siebten Lebensdekade auf ein Siebtel des Maximums bei Männern und ein Fünftel bei Frauen ab[90]. Es unterliegt keiner Tagesrhythmik, im Gegensatz zu DHEA, das der zirkadianen Rhythmik des Cortisols folgt[91], und besitzt eine geringere Abbaurrate als DHEA, wodurch es sich zur Hormonbestimmung gut eignet.

1.2.4 SHBG

Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), bindet vor allem Testosteron und Östradiol. Beide Hormone liegen nur zu geringem Anteil ungebunden im Blut vor und sind nur dann biologisch aktiv. Somit reguliert SHBG die Bioaktivität von Sexualhormonen. Zu größtem Teil sind diese an SHBG, Albumin oder Testosteron sogar an Kortikosteroid-bindendes Globulin gebunden. Testosteron bindet doppelt so stark an SHBG wie Östradiol und Östradiol bindet doppelt so stark an Albumin wie Testosteron. Östrogene erhöhen die SHBG-Konzentration, während Androgene jene senken.[92]

SHBG wird vor allem in der Leber aber auch im Gehirn, Uterus, Placenta und Testes gebildet. Die Konzentration ist in der Kindheit hoch und fällt in der Pubertät bei Mädchen nur gering, bei Jungen deutlich ab[92, 93]. Es konnte gezeigt werden, dass sich SHBG-Konzentration einerseits und BMI bzw. Insulinkonzentration andererseits indirekt proportional verhalten[94]. Konditionen, die mit erhöhten Androgenspiegeln oder Insulinspiegeln wie z.B. bei der Insulinresistenz einhergehen, führen zu erniedrigtem SHBG und vermehrt freien Sexualhormonen[95]. Bei Männern korreliert die SHBG-Konzentration mit HDL-Cholesterin-Spiegel[94]. Hyperglykämie führt zu Monosaccharid-induzierter Lipogenese, die wiederum zu reduzierter SHBG-Produktion in der Leber führt[96].

1.2.5 AMH

Das *Anti-Müller-Hormon (AMH)*, ein 140 Kilodalton (kDa) schweres, homodimeres Glykoprotein aus der Familie der *Transforming Growth Factors β* (TGF β), ist ein wichtiges Hormon der Geschlechtsdifferenzierung. Es ist essentiell für die Rückbildung der Müllergänge, die Anlagen weiblicher innerer Geschlechtsorgane, während der ca. 8.-9. Woche der männlichen Embryonal- bzw. Fetal-entwicklung[97]. Bei Jungen wird die AMH-Produktion in der frühen Fetalzeit durch *SOX9*-Gene getriggert und durch *SFI* und *WTI* verstärkt, später stimuliert FSH die Produktion[98] in den Sertolizellen männlicher Gonaden[99, 100]. Ab der 10. Woche verlieren die Müller-Gänge dann ihre Sensitivität gegenüber AMH[101]. Mädchen weisen keine fetale AMH-Produktion auf. In der ersten Woche nach Geburt ist die AMH-Konzentration bei Jungen niedrig, um anschließend aufgrund der FSH-getriggerten Sertolizellproliferation innerhalb des ersten Monats rapide bis zu einem Peak nach ca. 2-3 Jahren anzusteigen. Dann fällt die Konzentration bis zur Pubertät auf ein niedrigeres Plateau und während der Pubertät weiter auf ein noch geringeres Level[102]. Weiterer Grund für den anfänglichen Anstieg sind fehlende Androgenrezeptoren auf Sertolizellen fetaler und neonataler Gonaden[103], während in der Kindheit und Pubertät sowohl Testosteron als auch Androgenrezeptoren ansteigen und AMH hierdurch unterdrückt wird[104]. Herrscht ein Mangel an Testosteron, wird die Hemmung des AMH aufgehoben, FSH steigt durch fehlendes Feedback an und AMH wird doppelt stimuliert. Bei Mädchen differenzieren sich die Müllergänge in der Embryonal- bzw. Fetalzeit durch fehlendes AMH weiter aus, während die Wolff'schen Gänge, die Anlagen männlicher innerer Geschlechtsorgane, unter fehlendem Testosteron verkümmern. Die AMH-Level steigen postnatal durch Produktion in den Granulosazellen des Ovars[105] linear an, erreichen ca. ab dem 8. Lebensjahr eine Plateauphase und fallen schließlich im frühen Erwachsenenalter kontinuierlich ab[106].

Basales und FSH-stimuliertes AMH kann zur Bestimmung der funktionellen Reserve männlicher Gonaden genutzt werden[107-109], da das Potential des Hodens Spermien wie auch AMH zu produzieren jeweils von der Sertolizellfunktion abhängt. Außerdem könnte seminales AMH als prädiktiver Marker für ein Therapie-ansprechen in der Gonadotropintherapie bei Hypogonadotropen Hypogonadismus fungieren[110]. Bei Frauen korreliert die Anzahl der Antralfollikel des weiblichen Ovars mit der AMH-Konzentration. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass AMH einen hervorragenden Marker für die ovarielle Reserve darstellt[106, 111] und eventuell sogar Vorhersagen zu dem erwarteten Zeitpunkt des Eintrittes in die Menopause[112], eine Prognose einer exzessiven Antwort auf ovarielle Hyperstimulation im Rahmen einer In-Vitro-Fertilisation[113] bzw. Prognose zur ovariellen Reserve nach einer Chemo- und/oder Radiotherapie im Rahmen von Tumoren noch vor Therapiebeginn[114] bzw. auch danach zulassen könnte.

1.2.6 Inhibin B

Mc Cullagh beobachtete 1932 eine hemmende Wirkung wässriger Hodenextrakte auf die Hypophysenhypertrophie nach Kastration von Ratten. Er nannte das vermutlich ursächliche Hormon erstmals „Inhibin“[115]. Erst 1974 konnten im Rahmen einer experimentellen Studie die Sertolizellen als Produktionsort eines hemmenden Stoffes auf die FSH-Produktion in der Hypophyse identifiziert werden[116]. *Robertson et al* gelang es dann 1985 erstmals Inhibin aus boviner Follikelflüssigkeit zu isolieren[117].

Inhibine sind heterodimere Polypeptid-Hormone bestehend aus einer α und einer β -A- oder β -B-Untereinheit, das dem Inhibin A oder Inhibin B entspricht[118], und gehören der *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) –Familie an. Nur die α - β -Struktur ist biologisch aktiv, freie α -Untereinheiten nicht.

Inhibin B wird von den Granulosazellen der Frau[119, 120] bzw. von den Sertolizellen des Mannes[120, 121] sezerniert und hemmt die FSH-Ausschüttung in der Hypophyse,

während es selbst durch FSH stimuliert wird[122, 123]. Es nimmt eine wichtige Rolle in der Follikulo- und Spermatogenese ein.

Während Inhibin B in vorpubertären Mädchen nicht nachweisbar ist, steigt die Konzentration in Tannerstadium II stark an und ist im Tannerstadium III am höchsten, um dann wieder abzufallen, während FSH-Konzentrationen erstmals ansteigen[124]. Die allgemein niedrigeren Inhibin-B-Konzentrationen in späten Pubertätsstadien und im Erwachsenenalter steigen am Luteal-Follikulären Übergang an und erreichen den Höhenpunkt während der Follikelphase. Gleichzeitig sinkt an dieser Stelle der FSH-Spiegel, was eine wichtige Voraussetzung für eine mono-follikuläre Ovulation darstellt[124-129]. Ein bis zwei Tage nach dem LH-Peak zeigt sich ein weiterer, allerdings durchaus niedrigerer Höhepunkt der Inhibin B-Konzentration[124, 127].

Da Inhibin in den Sertolizellen des Mannes bzw. in den Granulosazellen der Frau gebildet wird, ist dessen Produktion abhängig von der Existenz und Funktionsfähigkeit der Sertolizellen, die außerdem für die Spermiogenese zuständig sind, bzw. der Granulosazellen, die Teil der höher entwickelten Follikel darstellen. Dieses Wissen macht man sich z.B. in der Diagnostik der Azoospermie beim Mann zu Nutze[130], die mit erniedrigten Inhibin-B-Werten einhergeht, bzw. in der Unterscheidung zwischen Versagen der Gonaden oder Obstruktion des Gangsystems[131]. Inhibin B-Konzentrationen waren bei Männern mit Hypogonadotropen Hypogonadismus, infertilen Männern mit erhöhten FSH-Werten, Männern mit Klinefelter-Syndrom und orchidektomierte Männern signifikant erniedrigt[132]. Weiterhin nutzt man Inhibin im Tumormanagement, wie z.B. im Follow-up von bestimmten Granulosazelltumoren[133] oder anderen Tumoren des Ovars[134] bzw. als Marker für eine Einschränkung der Gonadenfunktion nach gonadotoxischer Chemotherapie.

Es konnte gezeigt werden, dass Inhibine in der assistierten Reproduktionstherapie eine wichtige Prädiktorrolle für die ovarielle Reserve einnehmen. In einer Studie von *Seifer et al* gingen niedrigere Inhibin B-Konzentrationen am Tag 3 mit einer niedrigeren

Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreich induzierte Schwangerschaft einher[135]. Auch in der Diagnostik bzw. Therapie des Polyzystischen Ovar-Syndroms wird es eingesetzt, da man erhöhte Werte bei Frauen mit nicht-ovulatorischem PCO-Syndrom feststellen konnte[136] und sich das Risiko eines Hyperstimulationssyndroms im Rahmen einer IVF bei initial erhöhten Inhibin-B-Werten als ebenfalls erhöht erwies[137].

1.2.7 Rückkoppelungsmechanismus

Östradiol und das im Corpus luteum des Ovar gebildete Progesteron, hemmen die GnRH-Ausschüttung auf Ebene des Hypothalamus. Östradiol hemmt außerdem die LH/FSH-Ausschüttung, Progesteron hauptsächlich die LH-Ausschüttung.

Ausnahme: In der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus übersteigen die Östrogene eine bestimmte Konzentration im Blut und es kommt plötzlich zu einer kurzzeitigen positiven Rückkoppelung auf Hypothalamus und Hypophyse. Das im Hoden und Ovar produzierte Inhibin hemmt die FSH-Ausschüttung im HVL. Testosteron und Dihydrotestosteron hemmen die LH- und GnRH-Ausschüttung[67].

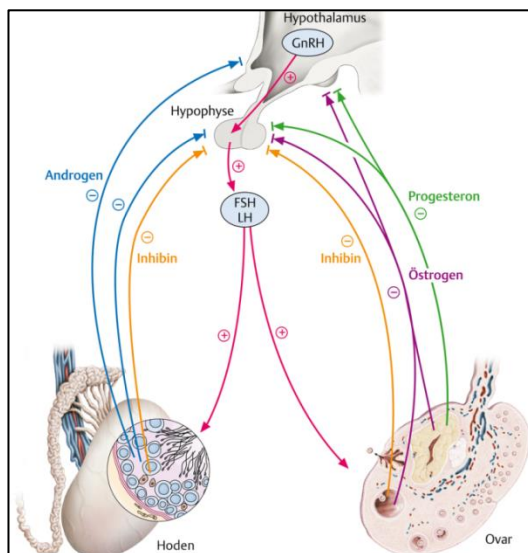


Abbildung 7: Hormonelles Feedback-System (aus Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012)

1.2.8 IGF-1 und IGFBP-3

1978 entdeckten *Rinderknecht* und *Humbel* die strukturelle Ähnlichkeit des IGF-1 mit Proinsulin, die für die Namensgebung ausschlaggebend war. *Insulin-like growth factor I* besteht aus einer Polypeptidkette mit drei intramolekularen Disulfidbrücken und umfasst 70 Aminosäurereste[138]. Generell zirkuliert es an IGFBP-3 und einer 85 kilodalton säurelabilen Untereinheit (ALS) gebunden in einem 150 kilodalton schweren tertiären Komplex[139]. Die Bindung an IGFBP-3 oder auch andere Bindeproteine reguliert sowohl Halbwertszeit als auch Aktivität von IGF-1, während die Serumlevel beider Hormone mehreren Einflüssen, wie Alter, sexuelle Entwicklung, Ernährung, Leber- und Nierenfunktion etc. unterliegen[140]. IGF-1 wird in der Leber gebildet und ist wie auch IGFBP-3 bei gesunden Kindern GH-abhängig[141]. Im Rahmen von GH-Mangel zeigen sich auch IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen bei Kindern vermindert[142], bei Akromegalie erhöht[143]. IGF-1 bindet hauptsächlich an den IGF-1-Rezeptor, zu deutlich geringerem Ausmaß auch an den Insulin-Rezeptor[144], und stimuliert Zellproliferation und -differenzierung bzw. hemmt Apoptose. Der IGF-1-Rezeptor ist auf zahlreichen Zelloberflächen wie z.B. auf Muskel-, Knochen-, Leber-, Nieren-, Nerven- und Hautzellen vertreten. IGF-1 ist unter anderem ein wichtiger Faktor für das Knochenwachstum und -dichte[145, 146]. IGF-1 ist allerdings auch direkt an der Granulosazellproliferation beteiligt. FSH induziert die Produktion von Proteasen, die IGF-1 durch eine Abspaltung von dem IGF-Bindeprotein aktivieren und stimuliert die Proliferation von Granulosazellen[147].

Die IGF-1-Konzentration steigt sowohl bei Jungen als auch Mädchen von Geburt bis zu einem pubertären Peak im Alter von ca. 15 Jahren an und sinkt anschließend lebenslang ab. Diesen Peak erreichen Mädchen in Anbetracht der Entwicklung nach Tanner-Stadien etwas früher[148]. IGFBP-3-Konzentrationen steigen beinahe linear von Geburt bis ins späte Pubertätsalter an, um im Erwachsenenalter wieder zu sinken. Alter, Geschlecht, Größe, BMI und die pubertäre Reife sind Einflussfaktoren auf die IGFBP-3-Konzentrationen[149].

1.3 Pubertät

Pubertät bezeichnet den Entwicklungsschritt eines Menschen, der zur sexuellen Reife und Fortpflanzungsfähigkeit führt. Dabei spielt das hypothalamische Hormon *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) eine entscheidende Rolle[150]. Jungen schütten bereits in den ersten 6 Monaten und Mädchen in den ersten 2 Jahren GnRH im Rahmen der sog. Minipubertät aus [151]. LH und FSH werden für diese Zeit im Blut messbar, um anschließend mit dem Abklingen der GnRH-Ausschüttung durch ein Überwiegen inhibitorischer Faktoren wieder abzusinken [150]. Ca. zwei Jahre vor Pubertätsbeginn reifen dann die Nebennieren und Hormone wie DHEA und DHEA-S werden im Rahmen der sogenannten Adrenarche ausgeschüttet. Nach 1-2 Jahren produzieren diese auch Androstendion.

Der eigentliche Pubertätsbeginn (bei Mädchen zwischen 8 und 10 Jahren, bei Jungen zwischen 9-11 Jahren) wird durch ein Zusammenspiel verminderter exzitatorischer und vermehrter inhibitorischer Impulse bzw. durch die Ausschüttung glialer Faktoren wie TGF- α und Prostaglandin angestoßen[152] Auch Kisspeptine sind bekannterweise maßgeblich daran beteiligt[51, 153]. Die dadurch resultierende pulsatile Ausschüttung des GnRH durch hypothalamische Zellen führt zunächst zu vor allem nächtlicher Ausschüttungen von FSH und ein Jahr später zusätzlich auch von LH[150]. Darunter steigen die Testosteron- bzw. Östrogenkonzentrationen im Blut, welche die Spermatogenese bzw. Follikelbildung anstoßen. Als klinisches Zeichen des Eintritts in die Pubertät ist der Beginn des Brustwachstums bei Mädchen (Übergang von Tannerstadium B1 zu B2) bzw. der Beginn des Hodenwachstums bei Jungen auf $>3\text{ml}$ Volumen und $>24\text{mm}$ Länge (Übergang Tannerstadium G1 zu G2) zu verzeichnen. Das Wachstum der Schambehaarung wird nicht als Kriterium herangezogen, da mit der Adrenarche das Haarwachstum unabhängig von der HHG-Achse initiiert werden kann. Im Laufe der Pubertät wird die GnRH und die LH- bzw. FSH-Ausschüttung regelmäßiger[150]. Dadurch kann es zum Eisprung kommen und zum Eintritt in die Menarche. Durchschnittlich dauert die Pubertät 3,5 Jahre an[154]. Allerdings variiert

der Zeitpunkt des Pubertätsbeginnes innerhalb verschiedener ethnischer Gruppen, wie Studien in den U.S.A. [155-157] und in anderen Ländern[158] gezeigt haben.

Unter Pubertas tarda versteht man das Ausbleiben körperlicher und sexueller Reifung 2-2,5 Standardabweichungen (SD, *standard deviation*) jenseits des Mittelwertes in der Normalpopulation bzw. jenseits 13,5 Jahren bei Mädchen und 14 Jahren bei Jungen. Hauptursachen sind die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV), der hypogonadotrope oder hypergonadotrope Hypogonadismus[154, 159].

Normvariante	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
Hypogonadotroper Hypogonadismus	<ul style="list-style-type: none"> • ZNS-Abnormitäten <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumore <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraniopharyngeome, Germinome, Optikusgliome, Astrozytom, Hypophysentumor ○ Kongenitale Malformationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefäßanomalien, Hirnfehlbildungen ○ Erworben <ul style="list-style-type: none"> ▪ ZNS-Infektionen, Chemotherapie, SHT, Schädelbestrahlung • Isolierter Gonadotropinmangel <ul style="list-style-type: none"> ○ Kallmann-Syndrom ○ LHRH-Rezeptor-Mutation ○ Hypogonadotroper Hypogonadismus mit angeborener Nebennierenhypoplasie ○ Isolierter LH-/FSH-Mangel ○ etc. • Gonadotropinmangel im Rahmen von Syndromen <ul style="list-style-type: none"> ○ Prader-Willi-, Laurence-Moon-, Bardet-Biedl-Syndrom • Funktioneller Gonadotropinmangel <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere chronische Erkrankung, Essstörung, andere Endokrinopathien (Hypothyreose), Leistungssport
Hypergonadotroper Hypogonadismus	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosomenanomalien • Aromatasemangel • Störung der Gonadenfunktion

Tabelle 1: Ursachen für Entwicklungsverzögerungen[160]

Die häufigste Ursache, die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV), hat einen genetischen Einflussfaktor [161, 162]. Patienten mit KEV haben außerdem eine positive Familienanamnese für verspätete Pubertät [163, 164]. Im Rahmen der KEV sind perzentilenparalleles Wachstum (wenn auch unterhalb der errechneten Zielgröße), retardiertes Knochenalter, regelrechte endokrinologische Basalwerte, aber ein verspäteter Pubertätsbeginn zu beobachten[154].

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es konnten insgesamt 47 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, von denen je ein Patient eine kombinierte Herz-Lungen- und eine kombinierte Herz-Nieren-Transplantation erhielten. Bei zwei Patienten wurde eine Blutgruppen-inkompatible Herztransplantation durchgeführt. Weitere zwei der Patienten mussten in der Vergangenheit retransplantiert werden. Häufigste Ursache für eine Herz-transplantation war eine *Dilatative Kardiomyopathie* (57,4%).

Alle Patienten wurden im Rahmen der Routineuntersuchung in der Transplantationsambulanz der kinderkardiologischen Abteilung des Klinikum Großhadern untersucht. Es wurden Mädchen ab einem Alter von 9 Jahren und Jungen ab 10 Jahren in die Studie aufgenommen.

26 der Patienten waren männlich, 21 waren weiblich. Das mittlere Alter bei Untersuchung betrug 16,84 Jahre (9,1 – 28,9 Jahre). Das mittlere Transplantations-alter lag bei 8,5 Jahren (0,04 – 8,66 Jahre), die Transplantation lag durchschnittlich $8,34 \pm 5,67$ Jahre zurück.

Die Patienten wurden nach standardisiertem Protokoll der LMU München therapiert. In den ersten Monaten nach Transplantation sieht dieses eine Therapie mit Methylprednisolon vor, das nach vorgegebenem Schema ausgeschlichen wird und nach Möglichkeit nach etwa drei Monaten beendet wird.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten alle Patienten eine kombinierte, immunsuppressive Therapie. 25 Patienten (53,2%) erhielten Tacrolimus in Kombination mit Everolimus, 14 Patienten (29,8%) nahmen Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil ein, vier Patienten (8,5%) bekamen Everolimus und Mycophenolat-Mofetil verschrieben und vier weitere (8,5%) wurden mit anderen Immunsuppressiva therapiert. Weitere Information sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Immunsuppression	Anzahl der Patienten n	Anzahl der Patienten in Prozent %
Tacrolimus + Everolimus	25	53,19
Tacrolimus + Mycophenolat-Mofetil	14	29,78
Everolimus + Mycophenolat-Mofetil	4	8,51
Tacrolimus + Azathioprin	1	2,12
Sirolimus + Methotrexat	1	2,12
Cyclosporin A + Everolimus	1	2,12
Cyclosporin A + Mycophenolat-Mofetil	1	2,12

Tabelle 2: Immunsuppression zum Zeitpunkt der Untersuchung

Die Dosierungen der einzelnen Immunsuppressiva richteten sich nach Höhe der Zielspiegel, die abhängig von der Zeit seit Transplantation angestrebt wurden. Hierzu eine Übersicht in Tabelle 3.

<u>Tacrolimus in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil</u>		
Tacrolimus Serumkonzentration in ng/ml		
0 – 3 Monate	12 – 15 ohne Induktion 10 – 12 mit Induktion	
4 – 6 Monate	10 – 12	
7 – 12 Monate	8 – 10	
13 -24 Monate	6 – 8	
> 24 Monate	5 – 8	
<u>Tacrolimus (FK) in Kombination mit Everolimus (Eve)</u>		
Tacrolimus und Everolimus Serumkonzentration in ng/ml		
4 – 6 Monate	FK 6 – 8	Eve 6 – 8
7 – 12 Monate	FK 5 – 8	Eve 5 – 7
13 – 24 Monate	FK 4 – 6	Eve 4 – 6
> 24 Monate	FK 3 – 5	Eve 3 – 5

<u>Cyclosporin A (CyA) in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil</u>		
Cyclosporin A Serumkonzentration in ng/ml		
1 – 3 Monate	CyA 250 – 300	
3 – 6 Monate	CyA 150 – 200	
7 – 9 Monate	CyA 100 – 150	
10 - 12 Monate	CyA 75 – 100	
> 12 Monate	CyA 75 – 100	
<u>Cyclosporin A (CyA) in Kombination mit Everolimus (Eve)</u>		
Cyclosporin A und Everolimus Serumkonzentration in ng/ml		
4 – 12 Monate	CyA s.o.	Eve 5 – 8
> 12 Monate	CyA s.o.	Eve 3– 5

Tabelle 3: Zielspiegel in Abhängigkeit von Kombinationspräparat und Zeit seit Transplantation in ng/ml*

*Induktion ist eine fakultative Zusatztherapie mit einmaliger Gabe von Basiliximab bei Patienten mit Nierenfunktion- oder Leberfunktionseinschränkungen. Der monoklonale Antikörper macht zu Beginn niedrigere Tacrolimus-Spiegel erforderlich.

Mycophenolat-Mofetil wurde nach Leukozytenzahl dosiert.

Falls eine Therapie mit **Azathioprin** notwendig war, erhielten die Patienten 1-2mg/kg/d p.o. oder i.v. in 2 Einzeldosen. Eine Spiegelkontrolle ist nicht notwendig. Vielmehr wird die Dosis abhängig von den Leukozyten angepasst.

Als Nebendiagnosen waren *Posttransplantationsdiabetes*, *Post Transplantation Lymphoproliferative Disease* (PTLD), arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und andere zu finden. Sechs Patienten erhielten eine Therapie mit Insulin oder einem oralen Antidiabetikum.

2.2 Methoden

Die Patienten wurden sowohl zu körperlicher und sexueller Reife als auch zu Fertilität und Glukosestoffwechsel untersucht und befragt.

2.2.1 Körperliche und sexuelle Reife

Die Körpergrößen der Patienten wurden gemessen und nach den Referenzen von Prader in Standardabweichungen umgerechnet. Die elterlichen Körpergrößen wurden erfragt, um nach Berechnung mit der Formel für Zielgrößen nach Tanner (Tanner JM: Use and abuse of growth standards; in Falkner F, Tanner JM (eds): Human Growth, ed 2. New York, Plenum Press, 1986, vol 3, pp 95–109.) die Zielgrößen und mittels Berechnung nach Prader die Standardabweichungen für Körpergröße der Eltern und die familiäre Körpergröße zu erhalten.

Des Weiteren wurde der Pubertätsstatus mittels **Tanner-Klassifikation** ermittelt.

Entwicklung der Schambehaarung bei Mädchen und Jungen	
Ph1	Kindliche Verhältnisse, keine Schambehaarung
Ph2	Wenige, leicht pigmentierte Haare an Labien/Peniswurzel
Ph3	Dunklere, kräftige, gekräuselte Haare über Symphyse hinaus
Ph4	Ähnlich wie Erwachsene ohne Übergang auf Oberschenkel
Ph5	Wie bei Erwachsenen auf Oberschenkel übergehend
Ph6	Weiterreichende Behaarung in Richtung Nabel auf Linea alba (in 80% bei Männern/10% bei Frauen)

Brustentwicklung bei Mädchen	
B1	Kindliche Verhältnisse, lediglich Erhebung der <u>Brustwarze</u>
B2	<u>Brustdrüse</u> vergrößert, Vorwölbung des Warzenvorhofs, Durchmesser Areola etwas größer
B3	Weitere Brustdrüsenvergrößerung, Volumen Drüsenkörper größer als Areola
B4	Zweite Vorwölbung über Drüsenkörper durch <u>Brustwarze</u> und Areola
B5	Voll entwickelte Brust mit kontinuierlichem Übergang von Drüsenkörper zu Areola und prominenter <u>Mamille</u>

Genitalstadien bei Jungen	
G1	Hoden, Skrotum und Penis wie in Kindheit
G2	Hodenvolumen ca. 4ml, Skrotum größer, Penis unverändert
G3	Hodenvolumen und Skrotum größer, Penis länger
G4	Hodenvolumen ca. 12ml, Skrotum dunkler pigmentiert, Penis länger und dicker
G5	Hoden, Skrotum und Penis in Größe und Aussehen wie beim Erwachsenen

Die Mädchen und jungen Frauen wurden zu Menarche, Zeitpunkt der letzten Menstruation, Zyklusunregelmäßigkeiten und Kontrazeptiva befragt.

2.2.2 Fertilität und Glukosestoffwechsel

Außerdem erfolgten im Rahmen der Routineuntersuchung Messungen von Fertilitäts- und Glukoseparametern. Die Blutabnahme erfolgte ca. zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens nüchtern und vor der Einnahme von Immunsuppressiva, um falsch hohe Glukosewerte zu vermeiden und Hormone, die einer zirkadianen Ausschüttung unterliegen, mit Normwerten vergleichen zu können.

Die Serumkonzentrationen von **LH**, **FSH**, **Östradiol**, **Testosteron**, **SHBG**, **AMH**, **DHEA-S** und **Insulin** wurden mittels *Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay* bestimmt (Elecsys 2010 LH[®], FSH[®], Estradiol III[®], Testosterone II[®], SHBG[®], AMH[®], Insulin[®]; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Mittels *Kompetitivem Enzym-Immuno-Assay* wurden die Serumkonzentrationen von **Androstendion** ermittelt (Androstenedione ELISA[®]; IBL International, Hamburg, Germany).

Für die Bestimmung der Serum-**Inhibin-B**-Konzentrationen, wurde ein *Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay* angewendet (Inhibin B Gen II ELISA[®], Beckman Coulter, Webster, Texas, USA).

Die Serumkonzentration von **IGF-1** und **IGFBP-3** wurden mittels *Enzym-markiertem Chemilumineszenz-Immuno-Assay* ermittelt (Immulite IGF-I[®], IGFBP-3[®]; Siemens, Llanberis, Caernarfon, UK)

Die **HbA1c**-Testungen erfolgten mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-Analyse)(Variant II[™] Hemoglobin A1c Program Reorder Pack; BioRad, München, Deutschland)

Mithilfe der *Hexokinase-Methode* konnten die Serum-**Glucose**-Konzentrationen gemessen werden (AU 5800 Glucose; Beckman Coulter, Brea, Kalifornien, USA).

Für die Bestimmung des **HOMA**(*Homeostasis Model Assessment*)–**Index** wurde folgende Formel angewendet: $\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$.

Die Referenzwerte wurden folgenden Quellen entnommen:

Referenzwerte		
Parameter	Quelle	Quellenart
LH,FSH	<i>Reference interval study for children and randomly selected adults, Elecsys® Fertility Tests- Roche Diagnostics</i>	Herstellerinformation
Östradiol	<i>Reference ranges for Adults and Children 2008 Preanalytical considerations –Roche Diagnostics</i>	Herstellerinformation
Testosteron	<i>Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters</i> von H.Stolecke[165]	Buch
AMH	<i>Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 turner syndrome patients</i> von Hagen et al[106] und <i>Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism</i> von Grinspon et al[166]	Publikation
DHEA-S	Eigene Studienergebnisse von Roche Diagnostics	Herstellerinformation
Androstendion	Empfohlene Referenzwerte von IBL International	Herstellerinformation
Inhibin B	<i>Serum Inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys</i> von Andersson et al[167] und <i>Serum Inhibin A und Inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women</i> von Sehested et al[124]	Publikation
IGF-1, IGFBP-3	Empfohlene Referenzwerte von Siemens Immulite	Herstellerinformation
Nüchtern-Glukose	Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft	Empfehlung der DDG[168]
HbA1c	Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft	Empfehlung der DDG[168]
HOMA	<i>Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents</i> von Allard et al.[169]	Publikation
Insulin	Prä- oder Postpubertierende Kinder: 2-10 µU/ml Pubertierende Kinder: 2-24 µU/ml	Herstellerinformation/ Referenzbereich des Kliniklabor

Tabelle 4: Referenzwerte der gemessenen Parameter

2.2.3 Statistik

Für das Sammeln der Daten wurde Microsoft Excel 2010 eingesetzt, mit dem auch einige der Diagramme und Graphiken erstellt wurden. Zur statistischen Auswertung wurde die Software IBM SPSS Statistics 22 eingesetzt, ihr entstammen weitere Graphiken.

Um die Normalverteilung der Daten einzuschätzen, wurden jeweils der Kolmogorow-Smirnow- und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt und die jeweiligen Q-Q-Diagramme bewertet. Fand sich keine Normalverteilung der Daten, wurden nichtparametrische Test angewandt: Korrelationen wurden mittels der Spearman-Korrelationsanalyse und Gruppenvergleiche mit dem Mann-Whitney-U-Test zur Beurteilung unabhängiger Stichproben berechnet. Zeigten sich die Daten normalverteilt, wurde zur Errechnung von Korrelationen der Pearson-Korrelationskoeffizient und für Gruppenvergleiche der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Untergruppen-Vergleiche wurden mithilfe der linearen Regressionsanalyse berechnet.

Für die durchgeführten Tests wurden folgende Signifikanzniveaus festgelegt:

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

Manche Werte wurden mit dem Mittel \pm der Standardabweichung oder mit dem Bereich in Form von (Minimum – Maximum) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patienteneigenschaften

Bezüglich der Körpergröße konnte eine mittlere Standardabweichung von $-0,28$ SD $[(-4,08) - (+3,46)]$ und eine mittlere familiäre Standardabweichung von $0,009$ SD $[(-1,71) - (+1,87)]$ errechnet werden. Die mittlere SD der Mädchen zeigte sich im Tannerstadium I signifikant kleiner als im Tannerstadium V ($p=0,00011$) und signifikant kleiner als die mittlere SD der Jungen im Tannerstadium I ($p=0,008$). Die Werte der Jungen unterschieden sich in den Tannerstadien nicht signifikant.

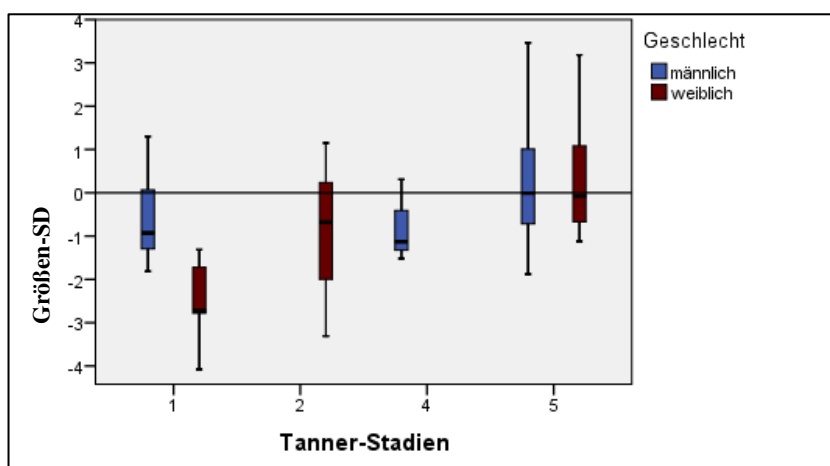


Abbildung 8: Standardabweichung der Körpergröße in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Unter den 28 unter-18-jährigen Patienten befanden sich bei Untersuchung 12 (42,86%) in Anbetracht des Körpergewichtes und 7 (25,00%) in Anbetracht der Körpergröße auf bzw. unterhalb der 3. Perzentile. Bezüglich sowohl Größe als auch Gewicht waren diese auffälligen Patienten signifikant jünger zum Zeitpunkt der Untersuchung ($p=0,004$) bzw. ($p=0,001$) als auch bei Transplantation ($p=0,037$) bzw. $p=0,09$). Es bestand allerdings keine Korrelation von Größe und Zeit seit Tx im Gesamtkollektiv ($p=0,448$). So befanden sich 7 Patienten (3 männlich, 4 weiblich), deren Körpergewicht auf bzw. unter der 3. Perzentile lag, und 5 Patienten, deren Körpergröße auf bzw. unter der 3. Perzentile lag, im Tannerstadium I.

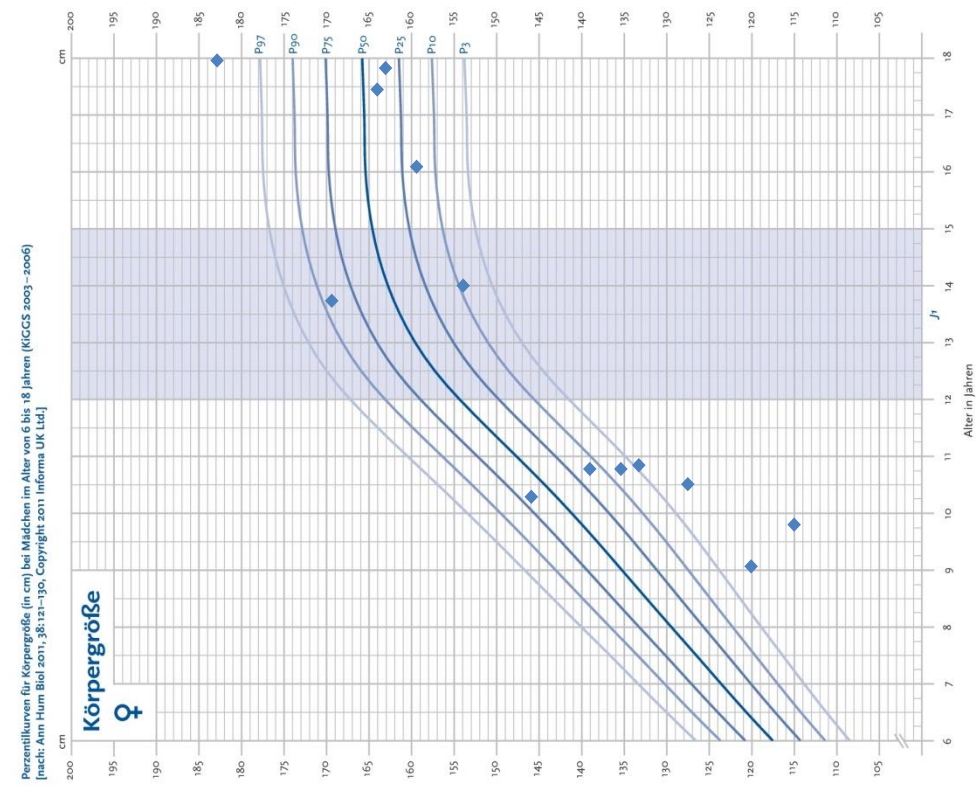


Abbildung 9: Perzentilkurven der Körpergrößen weiblicher Patienten

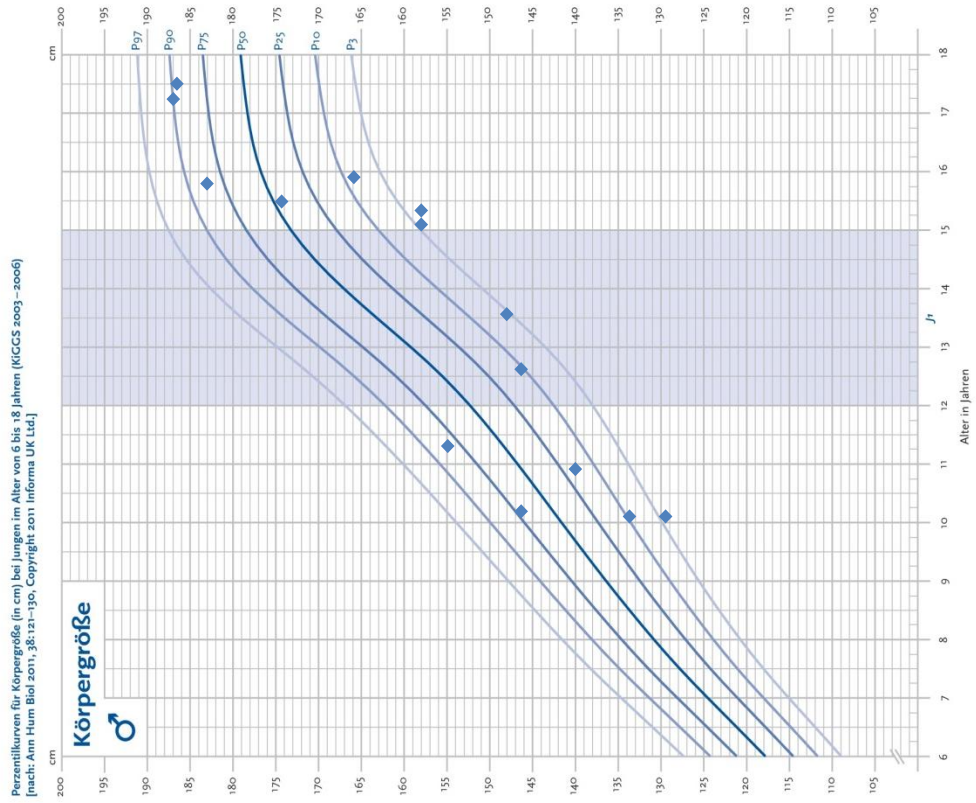


Abbildung 10: Perzentilkurven der Körpergrößen männlicher Patienten

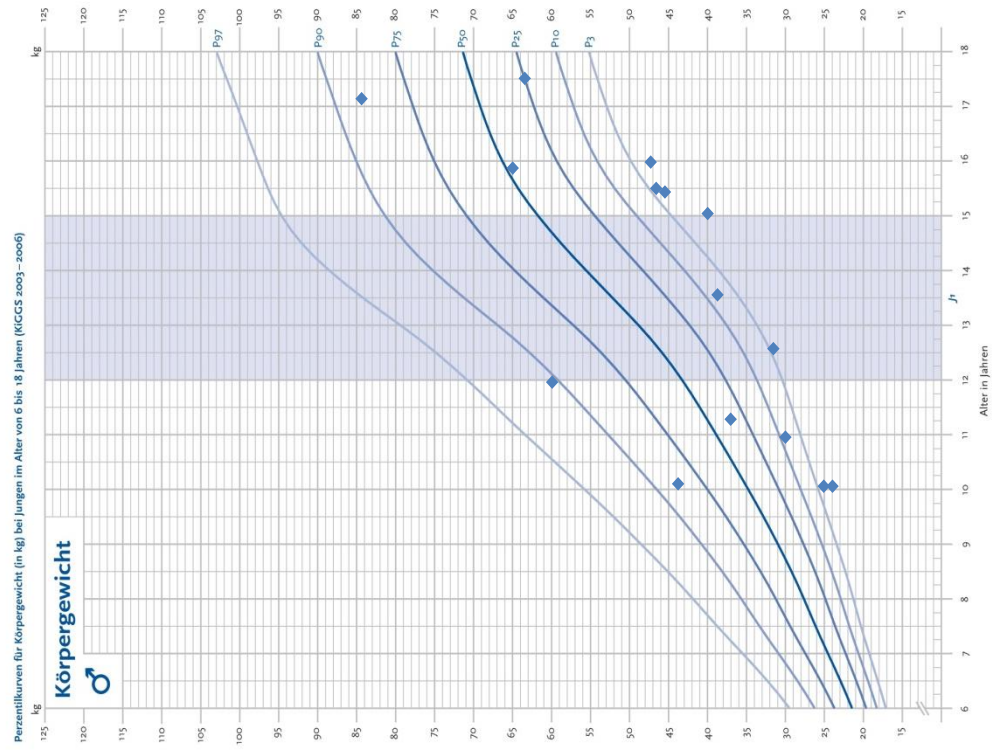


Abbildung 11: Perzentilkurven der Körpergewichte männlicher Patienten

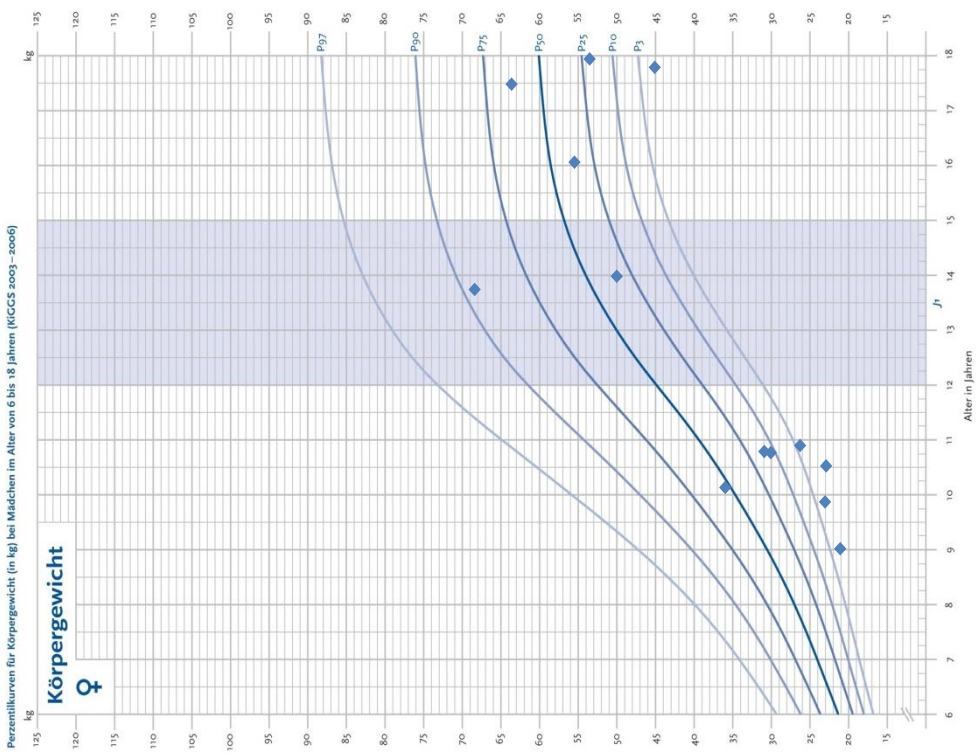


Abbildung 12: Perzentilkurven der Körpergewichte weiblicher Patienten

10 Patienten (21,28%) wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung einen präpubertären Status auf. Die vorpubertären Mädchen waren im Mittel 10,10 Jahre (9,09 – 10,82 Jahre), die Jungen 11,04 Jahre (10,15 – 12,63 Jahre) alt. 37 Weitere (78,72%) waren pubertär oder postpubertär, darunter die Mädchen im Mittel 18,65 Jahre (10,75 – 28,93 Jahre), die Jungen 18,45 Jahre (10,22 – 28,27 Jahre) alt.

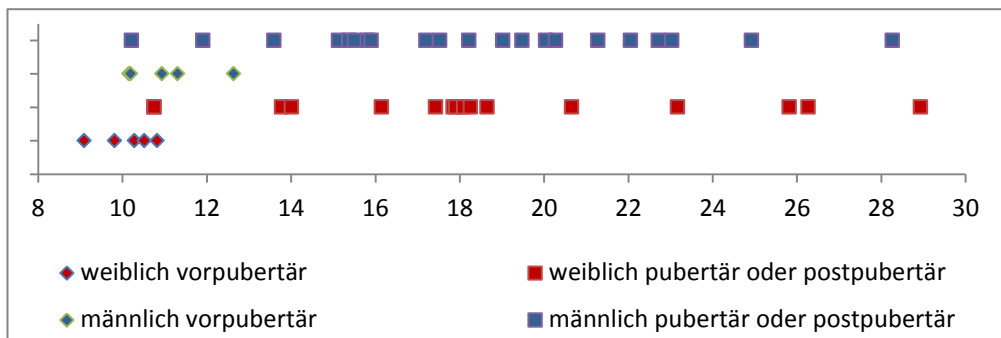


Abbildung 13: Pubertätsstatus bei Untersuchung [Alter in Jahre] in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das mittlere Menarchealter lag bei $13,12 \pm 2,36$ Jahren. Von 13 menstruierenden Mädchen oder Frauen berichteten 10 von einer Oligomenorrhoe. Vier Patientinnen verwendeten hormonelle Kontrazeptiva.

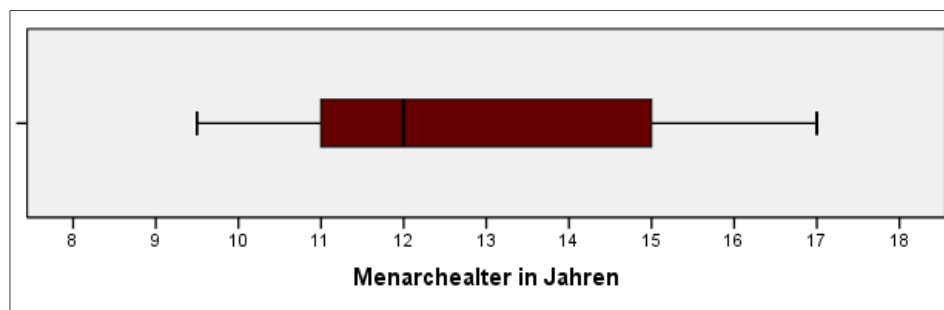


Abbildung 14: Menarchealter der Patientinnen

Patienten ohne eine Tacrolimus-Therapie (n=07) waren signifikant länger transplantiert ($p=0,011$) und tendenziell jünger bei Transplantation ($p=0,057$), aber nicht signifikant jünger bei Untersuchung ($p=0,454$). Geschlechtsunterschiede im Zeitpunkt der Transplantation waren nicht festzustellen ($p=0,932$).

3.2 Hormonelle Eigenschaften

Die *LH-Messungen* ergaben bei 9 Patienten (18,6%) erhöhte Werte (7 männlich, 2 weiblich). Acht Patienten waren im Tannerstadium V, einer im Tannerstadium I. Bei Jungen im Tannerstadium I/II lag der Median bei 0,60 mIU/ml, bei Mädchen bei 0,75 mIU/ml. Bei Jungen im Tannerstadium IV/V lag der Median bei 6,40 mIU/ml, bei Mädchen bei 8,20 mIU/ml. Es war kein signifikanter Unterschied im Geschlecht im jeweiligen Tannerstadium festzustellen ($p=0,917$ bzw. $p= 0,274$). Unter den Mädchen korrelierte LH mit Insulin ($r=0,46$; $p=0,034$).

LH [mU/ml]	Jungen				Mädchen			
	n	Median	Mean	SD	n	Median	Mean	SD
Tanner 1/2	7	0,60	1,00	1,13	8	0,75	1,56	1,91
Tanner 4/5	14	6,40	6,95	3,35	13	8,20	9,36	5,18

Tabelle 5: LH-Werte männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Tannerstadium

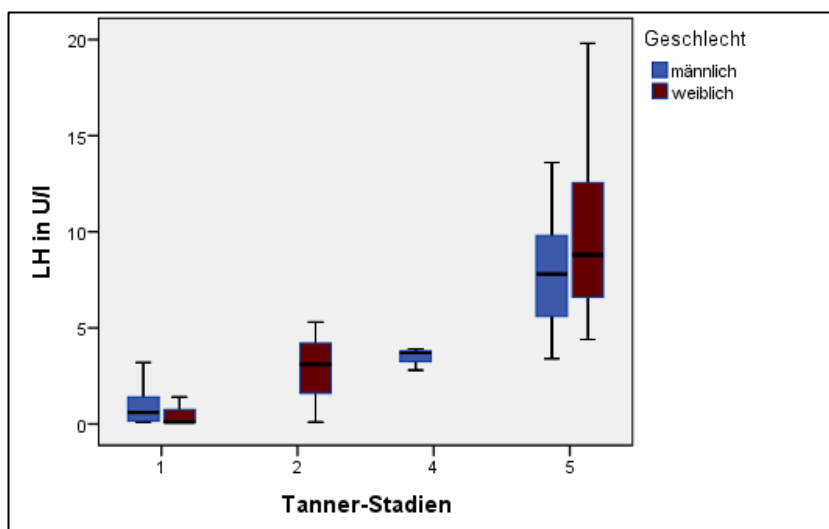


Abbildung 15: LH-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Bei 9 Patienten (20,45%) (4 männlich, 5 weiblich) fielen die Messungen von *FSH* erhöht aus, vier davon befanden sich im Tannerstadium V, drei im Tannerstadium I. Im Tannerstadium IV/V betrug der Mittelwert der Jungen $6,59 \pm 4,25$ mIU/ml, der der Mädchen $7,29 \pm 5,73$ mIU/ml. Im Tannerstadium I/II lag der Mittelwert der Jungen bei $2,24 \pm 2,19$ mIU/ml, der der Mädchen bei $6,95 \pm 5,94$ mIU/ml. Im Tannerstadium I waren bei Jungen signifikant niedrigere Werte messbar als bei Mädchen ($p=0,012$).

FSH [mIU/ml]	Jungen				Mädchen			
	n	Median	Mean	SD	n	Median	Mean	SD
Tanner 1/2	7	1,80	2,24	2,19	8	4,95	6,95	5,94
Tanner 4/5	14	7,85	6,59	4,25	13	6,10	7,29	5,73

Tabelle 6: : FSH-Werte männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Tannerstadium

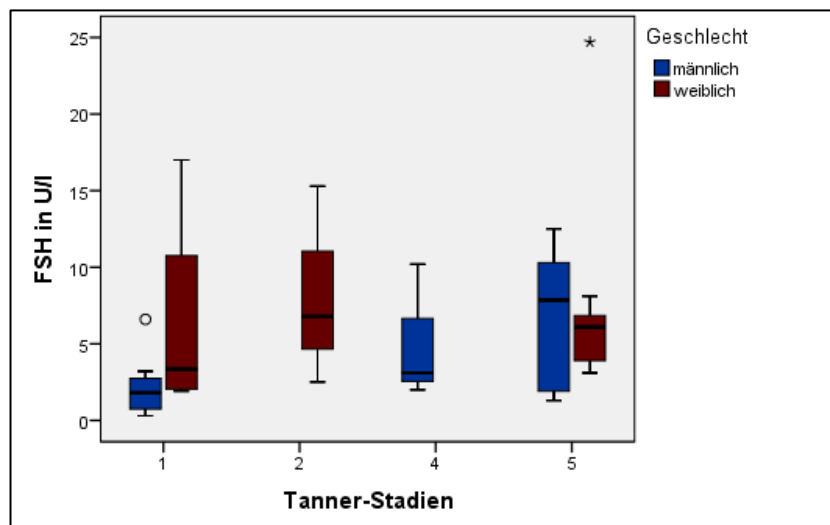


Abbildung 16: FSH-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Bei den Jungen lag der Testosteronwert eines Patienten im Tannerstadium V unterhalb des Normbereiches. Bei vier Mädchen (19%) fanden sich erniedrigte Östradiol-Werte, drei davon in Tannerstadium V, alle älter als 16 Jahre und zwei unter Hormonersatztherapie. Im Tannerstadium IV/V lag der Testosteronwert der Jungen im Mittel bei $4,49 \pm 2,23$ ng/ml und der Östradiolwert der Mädchen bei $65,89 \pm 72,07$ pg/ml.

Testosteron [ng/ml]	Jungen				Östradiol [pg/ml]	Mädchen			
	n	Median	Mean	SD		n	Median	Mean	SD
Tanner 1/2	7	0,10	0,23	0,26	Tanner 1/2	8	5,50	20,93	28,12
Tanner 4/5	15	3,90	4,49	2,23	Tanner 4/5	13	47,50	65,89	72,07

Tabelle 7: Testosteron- und Östradiolwerte in Abhängigkeit vom Tannerstadium

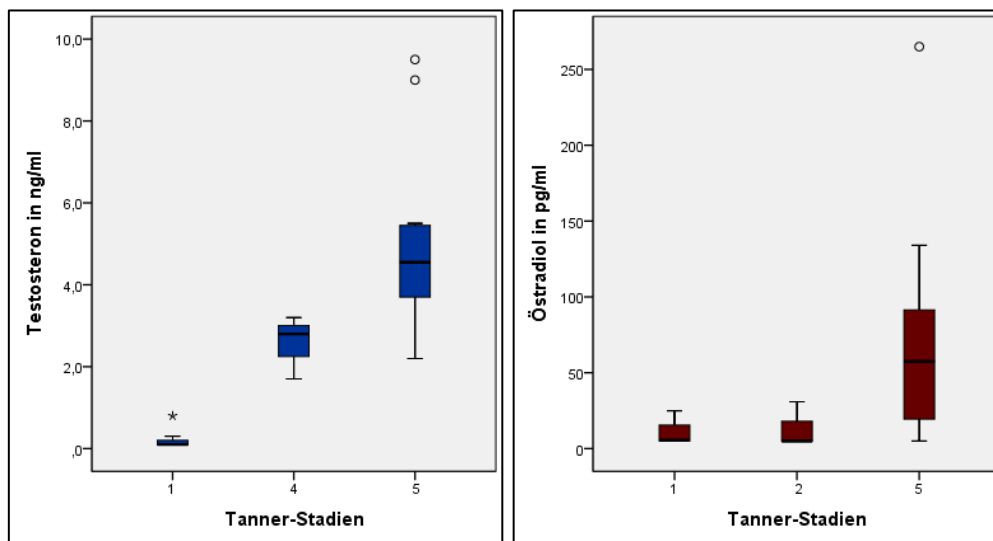


Abbildung 17: Testosteron- bzw. Östradiolwerte in Abhängigkeit des Tannerstadiums

Insgesamt waren in 6 Fällen erhöhte Androstendionwerte (3 männlich, 3 weiblich) messbar. Alle Patienten befanden sich im Tannerstadium V. Je höher das Tannerstadium, desto höher die Werte beider Geschlechter (männlich: $r=0,562$; $p=0,005$) (weiblich: $r=0,664$ $p=0,001$). Im Tannerstadium V waren bei Jungen signifikant höhere Androstendionwerte messbar ($p=0,02$).

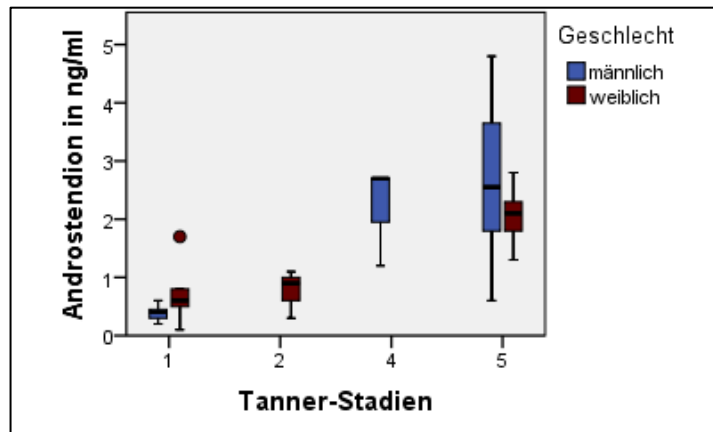


Abbildung 18: Androstendionwerte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Für die SHBG-Werte der Jungen galt: Je jünger bei Untersuchung, desto höher die SHBG-Werte ($r= -0,47$; $p=0,023$). Eine Abnahme der Werte war auch in höheren Tannerstadien zu verzeichnen ($r= -0,417$; $p=0,005$). Im Tannerstadium V waren bei Mädchen, die keine Kontrazeptiva einnahmen, signifikant höhere SHBG-Werte messbar als bei Jungen ($p=0,035$).

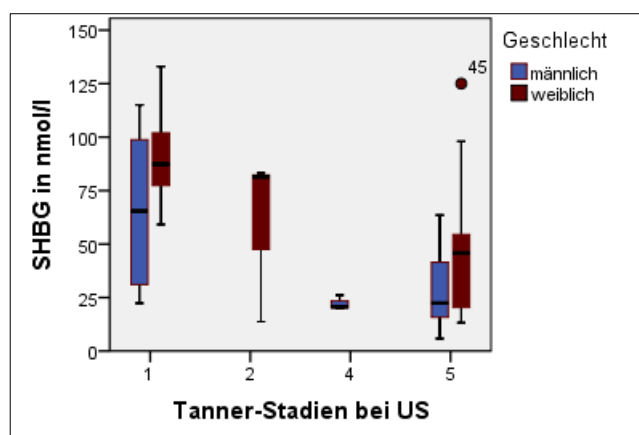


Abbildung 19: SHBG-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Unter den Mädchen wiesen sieben Patienten (33%) (je drei im Tannerstadium I und V, eine im Tannerstadium II) verminderte AMH-Werte auf, wovon drei (14%) sehr stark verminderte AMH-, vier zusätzlich erhöhte FSH- und drei zusätzlich erniedrigte Östradiolwerte aufzeigten. Jene auffälligen Mädchen lagen in vier Fällen in ihrer Größe und im Gewicht deutlich unter der Altersnorm. Die Nüchtern-Glukosewerte lagen in vier Fällen über 90 mg/dl. Drei Mädchen wiesen erhöhte HbA1c-, Insulin-Werte und HOMA-Indices auf. Unter den Jungen zeigten sich in 4 Fällen verminderte AMH-Werte, ein Patient befand sich im Tannerstadium I, drei im Tannerstadium V. Sowohl im Tannerstadium I als auch V wiesen die Jungen signifikant höhere Werte auf $p=0,000091$ bzw. $0,000091$. Drei jener Jungen mit verminderten AMH-Werten (jeweils im Tannerstadium V) wiesen auch verminderte Inhibin B- Werte sowie erhöhte Insulin-Werte und HOMA-Indices auf, zwei zusätzlich erhöhte LH-Werte, Nüchtern-Glukosewerte sowie einer einen erhöhten HbA1c-Wert.

Patient	Mädchen mit sehr stark verminderten AMH			Mädchen mit vermindertem AMH			
	I	II	III	IV	V	VI	VII
AMH[ng/ml]	0,1↓	0,1↓	0,2↓	1,2↓	1,3↓	1,4↓	1,5↓
Alter bei US [Jahre]	17,43	17,85	26,27	18,27	9,09	10,52	10,82
Alter bei Tx [Jahre]	16,67	12,60	9,75	12,61	0,28	0,04	10,23
Jahre seit Tx	0,76	5,24	16,52	5,64	8,81	10,48	0,59
SD Größe	-0,08	-0,24	-3,31↓	1,81	-2,78↓	-2,72↓	-1,72↓
Gewicht [kg]	63,6	45,0↓	44,0	73,0	21,0↓	22,8↓	26,2↓
BMI	24	17↓	21	24	15↓	14↓	15↓
Diabetestherapie	Nein	Nein	Insulin	Nein	Nein	Nein	Nein
Nü-Glukose [mg/dl]	114↑	180↑	97↑	110↑	91↑	80	80
HbA1c [%]	6,1↑	3,7	6,3↑	5,7↑	5,4	5,1	5,6
Insulin [μ U/ml]	36,2↑	24,9↑	6,5	15,7↑	3,6	4,7	5,5
HOMA	10,19↑	11,07↑	1,58	3,84↑	0,81	0,93	1,09
Tacrolimus	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Tannerstadium bei US	V	V	II(?)	V	I	I	I
Kontrazeptiva	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
LH [mIU/ml]	1,3	11,9	5,3	8,2	0,1	0,1	0,1
FSH [mIU/ml]	24,7↑	11,7↑	15,3↑	4,7	17,0↑	2,2	1,9
Östradiol [pg/ml]	5,0↓	11,08↓	5,0	28,0	6,0	5,0	5,0

Androstendion [ng/ml]	1,8	1,4	0,3	1,3	0,1↓	0,8↑	0,6
DHEA-S [µg/dl]	84,0	48,2↓	2,5↓	50,0↓	30,0	64,0	48,0
Inhibin [ng/l]	0,5	.	0,5	72,0	5,0	5,0	28,0
IGF-1 [ng/ml]	596	.	27↓	824,0↑	44,0↓	115,0	487,0↑
IGFBP-3 [µg/ml]	8,4	.	2,3↓	7,0	3,0	7,1	6,4

Tabelle 8: Wertekonstellation jener Mädchen mit verminderten AMH-Werten

Patient	Jungen mit auffälligen Fertilitätsparametern				
	I	II	III	IV	V
AMH[ng/ml]	3,9↓	3,7↓	1,8↓	20,4↓	n.b.
Alter bei US [Jahre]	19	21	28	13	22
Alter bei Tx [Jahre]	17,41	13,75	9,33	4,41	16,91
Jahre seit Tx	1,5	7,5	18,83	9,08	5
SD Größe	-1,00	-0,01	-0,37	-1,39	1,08
Gewicht [kg]	66,1	60	86,5	35,8	60
BMI	22,6	18,9↓	28,1	16,4	18,7↓
Diabetestherapie	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nü-Glukose [mg/dl]	87	103↑	116↑	-	175↑
HbA1c [%]	5,3	5,5	5,9↑	5,6	5,9↑
Insulin [µU/ml]	23,4↑	20,1↑	18,4↑	-	27,2↑
HOMA	5,03↑	5,11↑	5,27↑	-	11,75↑
Tacrolimus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Tannerstadium bei US	V	V	V	I	V
LH [mIU/ml]	-	7,8↑	9,6↑	1,6	9,3↑
FSH [mIU/ml]	-	7,1	9,2	1,2	10,4↑
Testosteron [ng/ml]	-	9,0	4,4	0,8	2,2↓
Androstendion [ng/ml]	-	-	3,9↑	0,4	3,8↑
DHEA-S [µg/dl]	183	450	420	0,7↓	318
Inhibin [ng/l]	82↓	96↓	64↓	286,0	87↓
IGF-1 [ng/ml]	328	217	428	303	360
IGFBP-3 [µg/ml]	5,1	3,7	5,6	4,8	5,3

Tabelle 9: Wertekonstellation jener Jungen mit auffälligen Fertilitätsparametern

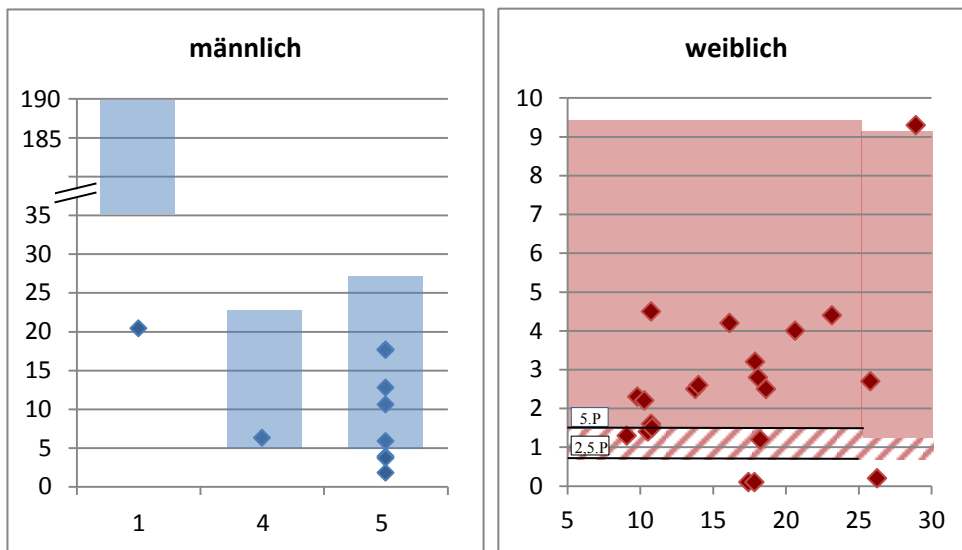


Abbildung 20: AMH-Werte [ng/ml] in Abhängigkeit vom Tannerstadium bei Jungen und vom Alter [Jahre] bei Mädchen

Erniedrigte *DHEA-S-Werte* waren in 13 Fällen (28,3%) (8 männlich, 5 weiblich) und erhöhte Werte in zwei Fällen (4,3%) zu verzeichnen. Mädchen wiesen signifikant niedrigere Werte im Tannerstadium V ($p=0,000304$) auf. Die Werte der Jungen stiegen mit dem Alter an ($p=0,045$), die der Mädchen zeigten einen unregelmäßigen Verlauf.

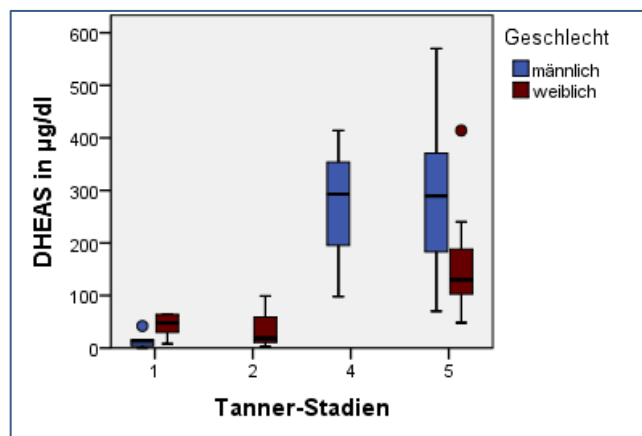


Abbildung 21: DHEA-S-Werte in Abhängigkeit von Tannerstadium und Geschlecht

Die Inhibin-B-Werte erwiesen sich bei 7 Patienten (15,2 %) als erniedrigt. Alle 7 Patienten waren männlich, darunter sechs im Tannerstadium V, einer im Tannerstadium IV. Der Inhibin-B-Mittelwert der Jungen im Tannerstadium V betrug $115,73 \pm 63,40$ ng/l, der der Mädchen $57,45 \pm 79,75$ ng/ml. Die Jungen wiesen im Tannerstadium I ($p=0,000056$) und V ($p=0,000239$) signifikant höhere Werte auf als Mädchen.

15 von 22 (68,18%) gemessenen Werten weiblicher Patientinnen lagen im unteren Drittel der Referenzbereiche. Bei den Jungen im Tannerstadium V lagen 12 von 15 (80%) Inhibin-B-Werten im unteren Drittel der Referenzwerte oder darunter. Von den 7 Jungen mit erniedrigten Inhibin B-Werten wiesen 3 erhöhte LH-/FSH-Werte und einer erhöhte LH- und FSH-Werte sowie zusätzlich einen erniedrigten Testosteronwert auf.

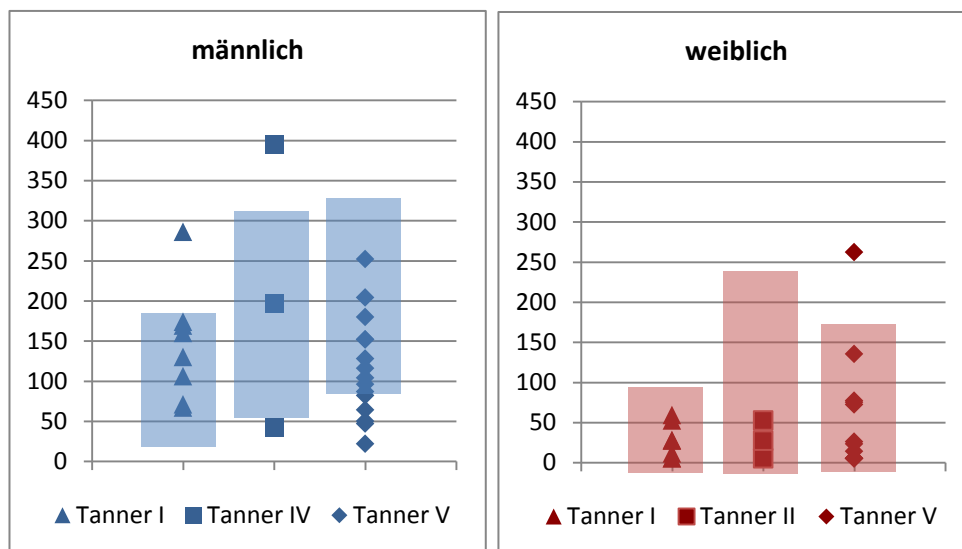


Abbildung 22: Inhibin B in ng/l im Vergleich zur Normalbevölkerung in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Die Inhibin-B-Werte beider Geschlechter korrelierten positiv mit AMH ($r=0,68$; $p=0,000026$). Je höher der Inhibin B-Wert bei den Mädchen, desto höher der AMH-Wert ($r=0,48$; $p=0,033$).

Betrachtet man Mädchen mit erniedrigtem Östradiol- und Jungen mit erniedrigten Testosteron- und beide Geschlechter mit jeweils erhöhten LH- und FSH-Werten einer Gruppe zugehörig, wiesen jene im Vergleich zu den restlichen Patienten höhere Nü-
Glukosewerte bei US ($p=0,024$) auf.

Die IGF-1-Werte lagen im Mittel bei $405,09 \pm 264,37$ ng/ml. Die höchsten Werte waren im Tannerstadium IV messbar mit Werten im Mittel bei $863,00 \pm 558,64$ ng/ml. Geschlechtsunterschiede im Tannerstadium I oder V waren nicht feststellbar ($p=0,714$ bzw. $p=0,927$).

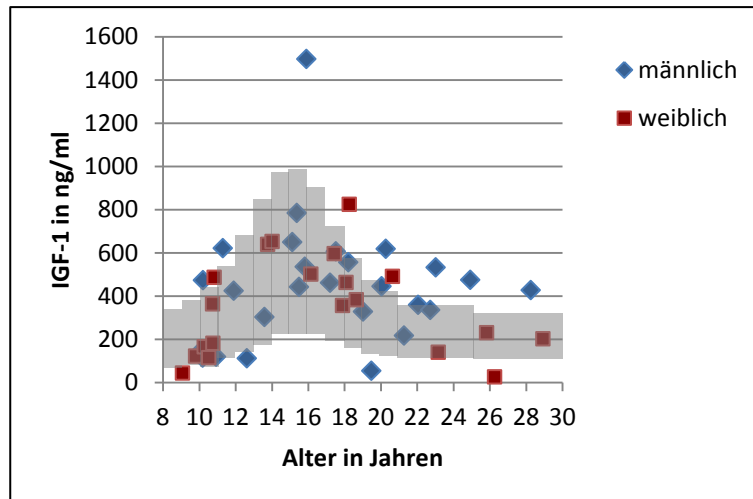


Abbildung 23: IGF-1 in Abhängigkeit von Alter [Jahre] und Geschlecht

Im Mittel betragen die gemessenen IGFBP-3-Werte $5,99 \pm 1,75$ µg/ml. Sie unterschieden sich im Tannerstadium I oder V nicht signifikant im Geschlecht. ($p=0,693$ bzw. $p=0,169$).

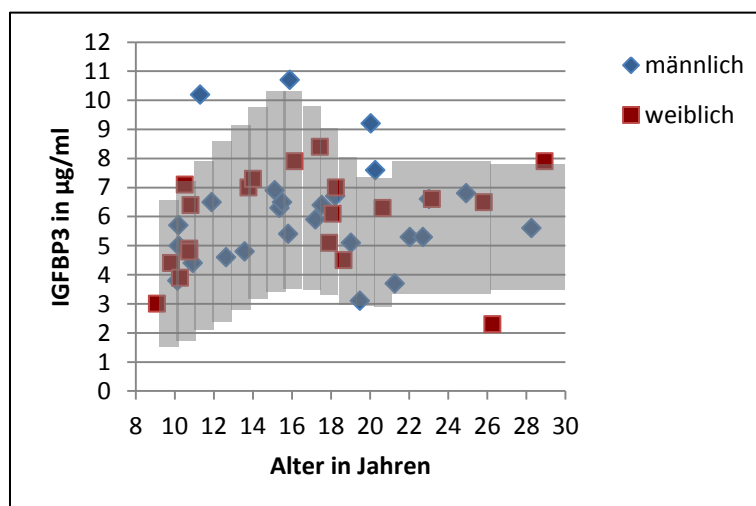


Abbildung 24: IGFBP-3 in Abhängigkeit von Alter [Jahre] und Geschlecht

3.3 Glukosestoffwechsel

Die *Nüchtern-Glukosewerte* betragen im Mittel bei 46 Patienten $98,41 \pm 23,31$ mg/dl. Bei 11 Patienten (23,4%) konnten Werte zwischen 100 – 126 mg/dl, bei 4 Patienten (8,5%) Werte >126 mg/dl gemessen werden. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern oder den Tannerstadien vor. Die 15 Patienten (34%) mit Nü-Glukosewerte >100 mg/dl wiesen tendenziell höhere durchschnittliche HbA1c- ($p=0,065$) und durchschnittliche Nüchtern-Glukose-Werte ($p=0,001$) in den zwei Jahren vor Untersuchung, signifikant höhere Insulin- ($p=0,051$) und höhere HOMA-Indices ($p=0,009$) auf. Es lag keine Korrelation mit dem BMI ($p=0,182$), dem Körpergewicht ($p=0,337$) der Patienten, dem Alter bei US ($p=0,25$) und Transplantation ($p=0,431$) oder der Zeit seit Tx ($p=0,955$) vor.

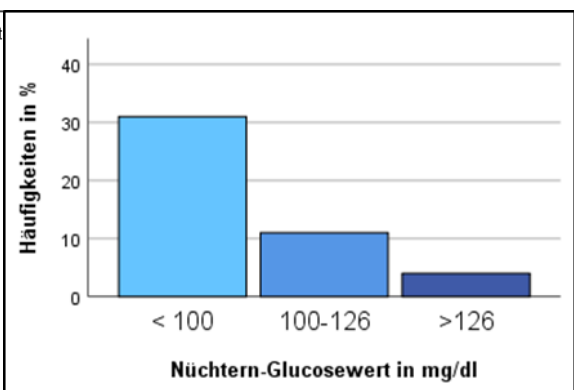
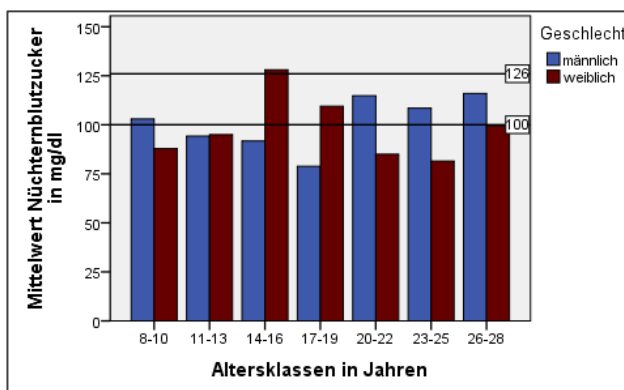


Abbildung 26: Mittelwerte der Nü-Glukosewerte [mg/dl] nach Altersklassen & Geschlecht

Abbildung 25: Häufigkeiten der Nü-Glukosewerte

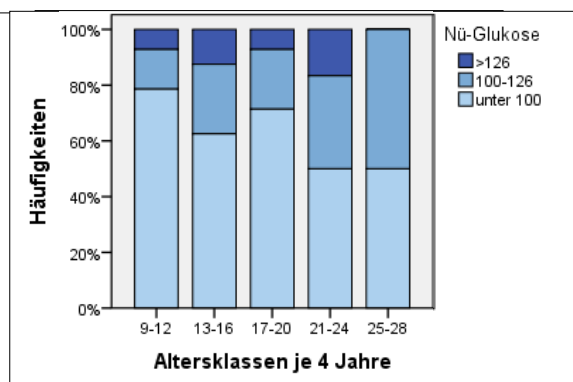
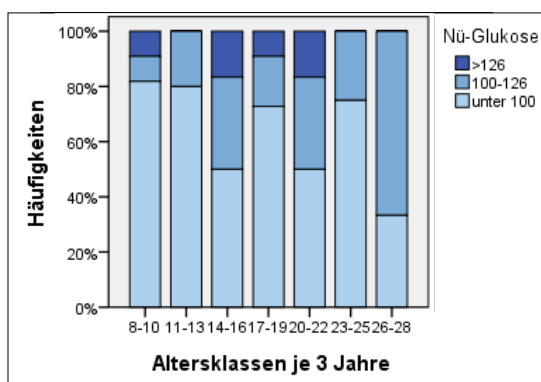


Abbildung 28: Häufigkeiten der Nü-Glukosewerte [mg/dl] der jeweiligen Altersklasse

Abbildung 27: Häufigkeiten der Nü-Glukosewerte [mg/dl] der jeweiligen Altersklasse

Der *HbA1c* lag durchschnittlich bei 5,53%, der kleinste Wert betrug 3,7% (Zustand nach Transfusion in Folge einer Massenblutung), der größte 8,3%. 12 Patienten (27,3%) wiesen einen *HbA1c*-Wert von $\geq 5,7\%$ auf, 3 davon (6,8%) einen *HbA1c* von $\geq 6,5\%$ auf. Die *HbA1c*-Werte der unterschiedlichen Geschlechter und Tannerstadien unterschieden sich nicht. Patienten mit einem *HbA1c* $\geq 5,7\%$ hatten signifikant niedrigere Tacrolimus-Dosen in mg zum Zeitpunkt der Untersuchung ($p=0,045$), wie auch niedrigere durchschnittliche Dosen pro Kilogramm Körpergewicht in den letzten 2 Jahren ($p=0,048$). Die *HbA1c*-Werte korrelierten nicht mit dem Alter bei US bzw. Tx oder mit der Zeit seit Tx.

Mädchen mit einem *HbA1c*-Wert von $\geq 5,7\%$ hatten signifikant niedrigere SHBG- ($p=0,023$), aber keine signifikant niedrigeren AMH-Werte ($p=0,169$).

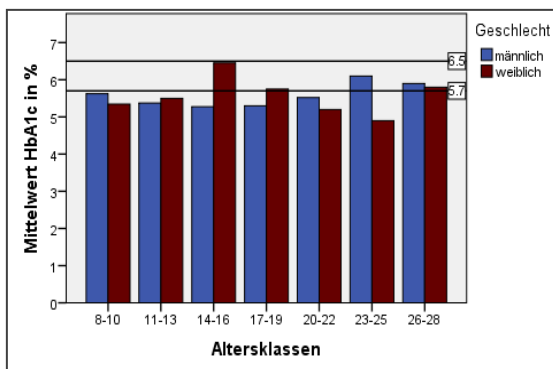


Abbildung 30: HbA1c-Mittelwerte der Altersklassen nach Geschlecht

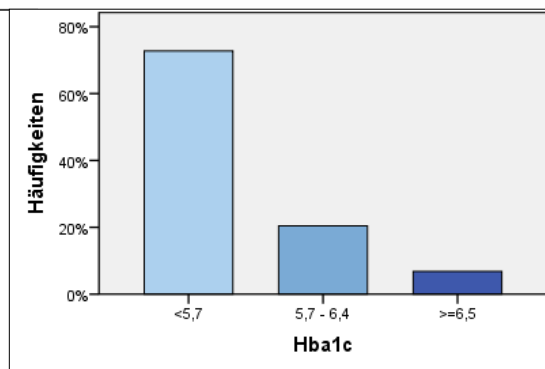


Abbildung 29: Häufigkeiten der HbA1c-Werte [%]

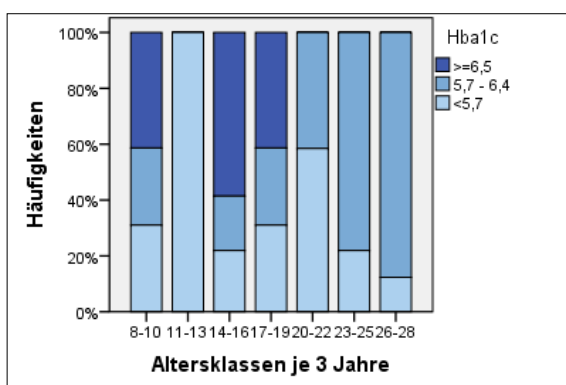


Abbildung 32: Häufigkeiten der HbA1c-Werte [%] in den jeweiligen Altersklassen

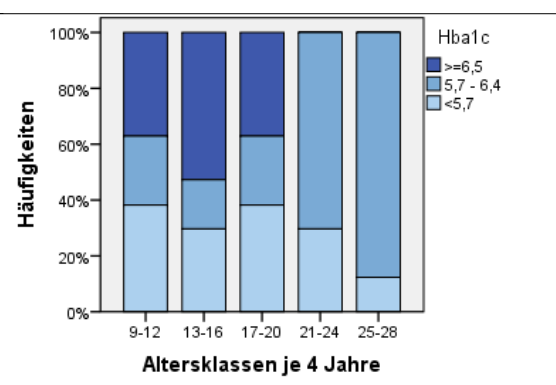


Abbildung 31: Häufigkeiten der HbA1c-Werte [%] in den jeweiligen Altersklassen

20 Patienten (45,5%) (13 Jungen, 7 Mädchen) wiesen erhöhte *Insulin-Werte* auf, davon befanden sich 16 im Tannerstadium V. Bei 6 Patienten (13,6%) wurden sogar Insulin-Werte $>24\mu\text{U/ml}$ gemessen, 5 davon befanden sich im Tannerstadium V. Der Mittelwert betrug $13,86 \pm 11,19 \mu\text{U/ml}$. Im Tannerstadium V lag der Mittelwert bei $15,73 \pm 10,76$, unter den Mädchen im Tannerstadium V sogar $18,42 \pm 13,20 \mu\text{U/ml}$. Es war kein signifikanter Unterschied im Geschlecht festzustellen ($p=0,647$). Die Mädchen wiesen allerdings signifikant höhere Insulinwerte im Tannerstadium V als im Tannerstadium I ($p=0,018$) oder II ($p=0,049$) auf. Patienten mit erhöhten Insulinwerten waren signifikant größer ($p=0,007$) ohne gleichzeitig älter zu sein ($p=0,212$).

Patienten mit Insulin-Werten $>24\mu\text{U/ml}$ waren signifikant kürzer transplantiert ($p=0,043$) und waren zum Transplantationszeitpunkt signifikant älter ($p=0,043$). Je höher das Gewicht der weiblichen Patienten, desto höher waren die Insulin-Spiegel ($r=0,76$; $p=0,000056$). Das Gewicht der Jungen korrelierte nicht signifikant.

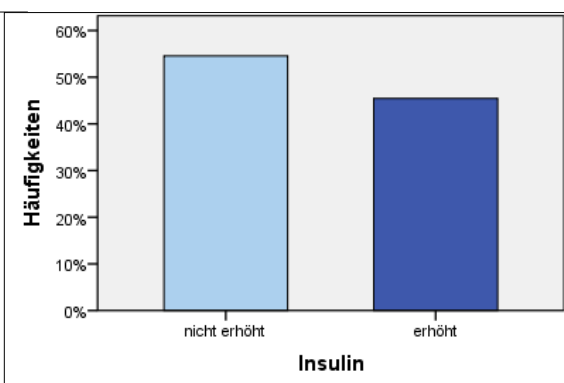
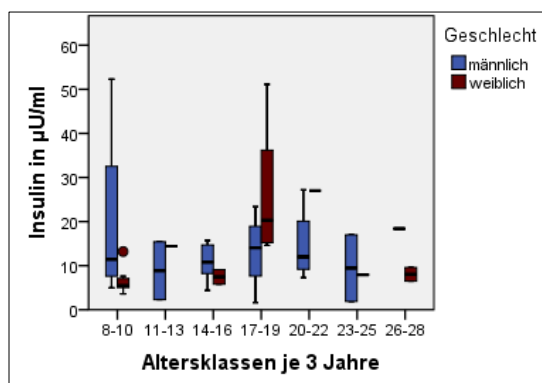


Abbildung 33: Insulin in Abhängigkeit von Altersklasse & Geschlecht

Abbildung 34: Häufigkeiten der Insulinwerte

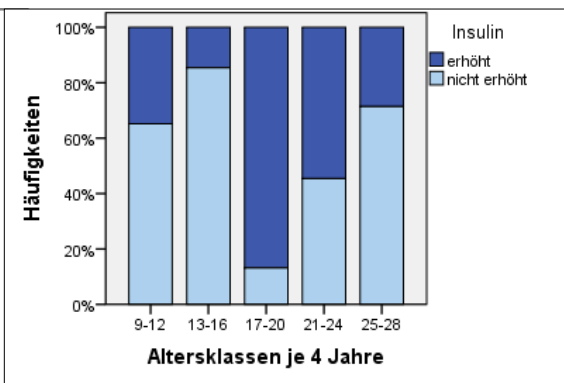
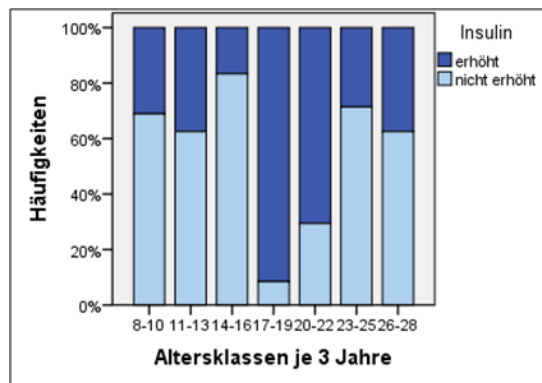


Abbildung 35: Häufigkeiten der Insulinwerte in den jeweiligen Altersklassen

Abbildung 36: Häufigkeiten der Insulinwerte in den jeweiligen Altersklassen

Der *HOMA-Index* lag im Mittel bei $3,53 \pm 3,21$. 19 Patienten (44,2%) (10 männlich, 9 weiblich; 15 im Tannerstadium V, 4 im Tannerstadium I) lagen mit ihrem HOMA-Index über der Norm. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Tx ($r=0,38$; $p=0,013$) bzw. je kürzer die Zeit seit Tx ($r= -0,31$; $p=0,04$) und je höher das Gewicht ($r=0,45$; $p=0,002$), desto höhere HOMA-Indices waren festzustellen. Die HOMA-Indices unterschieden sich nicht im Geschlecht, jedoch bei den Mädchen zwischen Tannerstadium I und V ($p=0,04$).

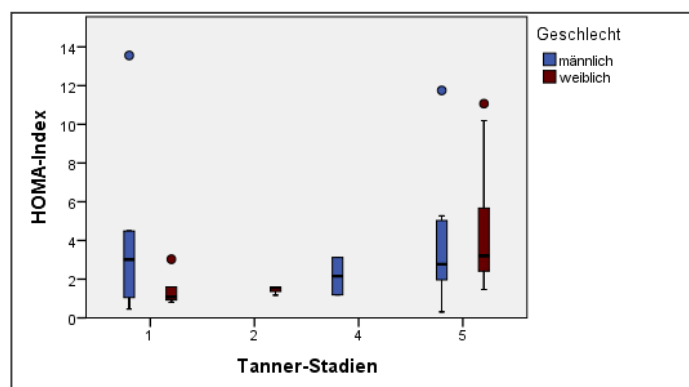


Abbildung 37: HOMA-Index in Abhängigkeit von Tannerstadium und Geschlecht

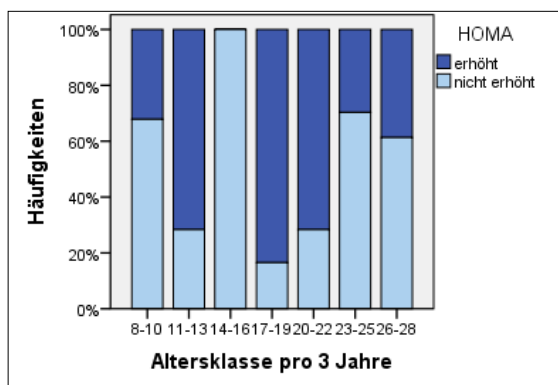


Abbildung 38: Häufigkeiten der HOMA-Indices in Abhängigkeit von Alter & Geschlecht

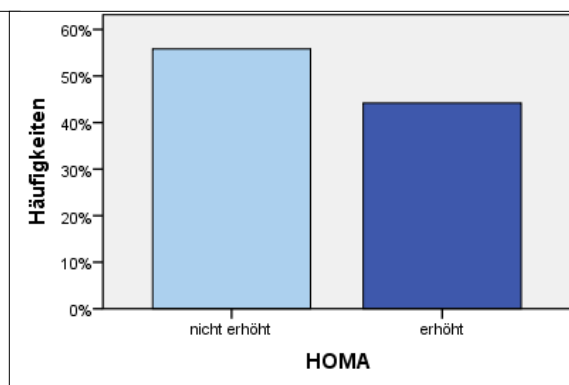


Abbildung 39: Häufigkeiten der Homa-Indices

4 Diskussion

Mit der verlängerten Überlebenszeit dank neuer Therapiekonzepte und der steigenden Anzahl durchgeführter Herztransplantationen ergeben sich neue Herausforderungen für die betreuenden Ärzte. Herztransplantierte Kinder durchlaufen hormonell sensitive Phasen wie die Pubertät unter konstantem Einfluss verschiedener Immunsuppressiva. Während sie einerseits für das Transplantat- und Patientenüberleben unumgänglich sind, bringen sie bekannterweise doch zahlreiche Nebenwirkungen mit sich. Unsere Aufgabe ist es diese neuen Nebenwirkungen zu erkennen, zu verstehen und nach Möglichkeit mittels präventiven Maßnahmen zu vermeiden. Denn neben dem Patientenüberleben rückt nun auch die Lebensqualität des heranwachsenden Herztransplantierten immer weiter in den Fokus. Dazu gehören sowohl eine ungestörte Fertilitätsentwicklung als auch das Ausbleiben von Langzeitfolgen wie die diabetischer Stoffwechselstörungen.

Um die Auswirkungen verschiedener Immunsuppressiva auf Fertilität und Glukosehaushalt herztransplantiertter Kinder aufzuzeigen, wurden bei 47 Patienten die körperliche bzw. sexuelle Reife, die Fertilität und der Glukosestoffwechsel im Rahmen der Routineuntersuchung in der kinder-kardiologischen Transplantationsambulanz des Klinikums Großhadern untersucht.

4.1 Körpermaße

An der physiologischen Entwicklung des Kindes sind mehrere hormonelle Regulationskreise beteiligt. Dazu gehören sowohl die Hypothalame-Hypophysäre Gonaden-Achse, wie auch eine physiologische Ausschüttung der Wachstums-hormone GH und IGF-1. IGF-1 stimuliert nicht nur direkt das Körperwachstum sondern auch indirekt die Granulosazellproliferation, was wiederum direkten Einfluss auf die Fertilitätsentwicklung der Mädchen nimmt[147].

Um Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf dieses hormonelle System bzw. das Körperwachstum der Patienten aufzuzeigen, wurden bei jedem Patienten Körpergröße und -gewicht gemessen, Körpergrößen der biologischen Eltern erfragt und die jeweiligen Standardabweichungen errechnet. Während die Körpermaße der Patienten objektiven Messdaten entsprachen, handelte es sich bei den erfragten Körpergrößen der Eltern meist um geschätzte Angaben, wodurch sie nur eine eingeschränkte Interpretation zulassen.

Bezüglich der Körpergrößen wichen sowohl mittlere SD als auch mittlere familiäre SD nur geringfügig von der Norm ab. Am stärksten wichen die mittleren SD der Mädchen im Tannerstadium I in den negativen Bereich ab. Fast die Hälfte der präpubertären Patienten lag mit dem Körpergewicht und ein Viertel jener Patienten mit der Körpergröße auf oder unterhalb der 3. Perzentile. Sie waren sowohl jünger bei US als auch bei Tx und befanden sich das Körpergewicht betreffend häufig im Tannerstadium I. Dies vermittelt den Eindruck, dass Patienten, die den Auswirkungen einer Herztransplantation bzw. der Immunsuppressiva erst später im Entwicklungsverlauf ausgesetzt waren, weniger Abweichungen von der Norm aufweisen und umgekehrt.

Es konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden, dass herztransplantierte Kinder häufig in ihrem körperlichen Wachstum nachhinken[170-172]. Beispielsweise lagen in einer Studie von Joffe et al Patienten mit einem Transplantationsalter von unter sechs Jahren ca. in einem Drittel der Fälle sowohl in Größe als auch Gewicht unter der 5.

Perzentile[173]. Laut Studien von Chinnock und Baum[174] waren vor allem das Alter bei Transplantation, die Anzahl an Tagen im Krankenhaus im ersten Jahr posttransplantationem, die Anzahl an therapiebedürftigen Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach Transplantation und die mittlere familiäre Größe für das körperliche Größenwachstum entscheidend. Auch unsere Patienten mit Körpergrößen unter der 3. Perzentile waren bei Transplantation jünger gewesen. Außerdem beobachteten sie, wie auch Au et al [175], insbesondere bei Patienten mit jungem Transplantationsalter und vor allem im ersten Jahr nach Tx ein gutes Aufholwachstum. Dabei soll, wie auch in anderen Studien erwähnt[170, 174, 175], vor allem eine Kortikosteroid-freie Erhaltungstherapie eine große Rolle spielen. In unserer Studie unterschieden sich Patienten mit einer Körpergröße unterhalb von jenen oberhalb der 3. Perzentile allerdings nicht in der verstrichenen Zeit seit Transplantation ($p=0,965$), jedoch befanden sich auch nur einzelne Patienten im ersten Jahr nach Tx. Ein junges Alter bei Transplantation stellte auch bei unserem Kollektiv einen Risikofaktor für Wachstumsretardierung dar, während dies ältere Patienten weniger betraf. Um weitere Aussagen treffen zu können, wäre allerdings ein Follow-up der jungen Patienten notwendig. Außerdem müsste bei nur geringer Fallzahl ein größeres Kollektiv bewertet werden.

Andere Studien konnten kein relevantes Aufholwachstum nach Tx aufzeigen. Darunter jene von Cohen et al, wobei die meisten jener Patienten eine normale Wachstumsrate aufwiesen. Nichtsdestotrotz wiesen Patienten mit einem Transplantationsalter von <7 Jahren eine ausgeprägt verzögerte Knochenreife auf[171]. Auch de Broux et al beobachteten kein relevantes Aufholwachstum. Obwohl einige Kinder bei Transplantation ein retardiertes Knochenalter von über 1 Jahr aufzeigten und/oder sich die Größe betreffend unter der 5. Perzentile befanden, sahen sie im ersten Posttransplantationsjahr eher eine leichte Abnahme des Größen-SD, welcher sich anschließend in weiteren fünf Follow-up-Jahren innerhalb eines SD bewegte[172]. In einer Studie von Peterson et al zeigten unter den herztransplantierten Kindern vor allem jene mit niedrigem Ausgangs-SD eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes

Aufholwachstum, trotzdem sahen auch sie keine signifikanten Ergebnisse bei den unter-11-jährigen Patienten nach sechs Monaten, einem bzw. zwei Jahre(n). Alter bei Tx war im Gegensatz zur bereits oben genannten Studie positiver Einflussfaktor, negativer ebenfalls die Dauer der Kortikosteroid-therapie[176]. Im Allgemeinen lassen sich diese Studien jedoch nur schwer vergleichen, da teils deutlich unterschiedliche Therapieregime angewandt wurden.

Das Gewicht betreffend lagen auch in Studien von Peterson et al[176] und de Broux et al[172] einige Kinder bei Tx zunächst unterhalb der Norm, nahmen dann vor allem in den ersten 6 Monaten bzw. im ersten Jahr nach Tx überdurchschnittlich aber mit Trend zur Normalisierung 6 Monaten bzw. nach 2 Jahren zu. Da sich ein Großteil unserer Patienten bei US nicht mehr in den ersten beiden Posttransplantationsjahren befand, konnten wir dazu keine Aussagen treffen. Nichtsdestotrotz befanden sich bei den unter 18 Jährigen über 40% der Kinder unterhalb der 3.Perzentile und sollten dementsprechend weiterbeobachtet werden, da ein niedriges Körpergewicht, neben einem erhöhten, ein Risikofaktor für Wachstumsstörungen und Stoffwechselveränderungen darstellt.

4.2 Pubertätsstatus

Anhand der körperlichen Untersuchung auf Tannerstadien bzw. der Messungen von LH, FSH, Östradiol und Testosteron konnte der Pubertätsstatus der Patienten festgehalten werden. Die meisten Jungen und Mädchen zeigten bei US eine altersentsprechende Pubertätsentwicklung.

Auch in der Literatur existieren bisher kaum Daten bezüglich der Pubertätsentwicklung herztransplantierten Kinder. De Broux et al[172] konnten in einer longitudinalen Beobachtungsstudie 25 Patienten auf ihren körperlichen und sexuellen Fortschritt untersuchen und beobachteten sowohl einen zeitlich physiologischen Eintritt in die

Pubertät als auch eine normal fortschreitende Pubertätsentwicklung. Die Fallzahlen waren allerdings gering und nicht bei allen Patienten konnte bis Ende der Studie der Pubertätseintritt beobachtet werden.

Als weiterer wichtiger Indikator für den Eintritt in die Pubertät bei Mädchen wurde das Menarchealter erfragt. Das mittlere Menarchealter lag bei $13,12 \pm 2,36$ Jahren, was als physiologisch zu bewerten ist. Da das Menarchealter im Rahmen der Anamnese erfragt wurde, ist allerdings von keinen objektiven Daten auszugehen.

Von 13 menstruierenden Mädchen oder Frauen berichteten 10 von einer Oligomenorrhoe und ein Junge von Erektionsproblemen. Vor allem bei Patienten mit Nierenversagen und schwerster Leberdysfunktion sind Störung der Fertilität und der Menstruation bekannt. Meistens führt jedoch eine Transplantation zu Besserung der Beschwerden bis hin zur Wiederherstellung der Fertilität[177, 178]. In einer Studie von Tauchmanova et al[179] beklagten allerdings 20 Männer auch nach über 15 Monaten nach Nieren-Tx in etwa die Hälfte der Patienten eine Erektile Dysfunktion und ein Drittel eine verminderte Libido. Die Hälfte der 20 teilnehmenden Frauen berichtete ebenfalls von Menstruationsbeschwerden.

In unserer Studie waren Patienten ohne eine Tacrolimus-Therapie signifikant länger transplantiert und tendenziell jünger bei Transplantation, aber nicht signifikant jünger bei Untersuchung. Eine Erklärung dafür könnte ein Umstellen der Therapie nach Auftreten von Nebenwirkungen nach langer Therapiedauer mit Tacrolimus darstellen, wodurch jene Patienten nun andere Immunsuppressiva erhalten.

4.3 Hormoneller Status

Zum Thema der Fertilität bei Organtransplantierten existieren fast ausschließlich Daten zu Erwachsenen. Dabei richten viele Studien ihr Augenmerk auf die angewandte immunsuppressive Therapie. Hier kann nur auf publizierte Daten bei Erwachsenen zurückgegriffen werden.

Bei Patienten mit *Sirolimustherapie* im Vergleich zu jenen ohne beobachteten Autoren niedrigere Testosteronspiegel bei Nierentransplantierten [180, 181], niedrigere Testosteron- bzw. höhere Gonadotropinwerte bei Herz-transplantierten[4] und eine verminderte Spermienzahl, einen verminderten Anteil beweglicher Spermatozoen und eine geringere Rate an gezeugten Schwangerschaften pro 1000 Patientenjahren bei Nierentransplantierten[182].

Besonders ausgeprägte Testosteronverminderungen, LH-Wert-Erhöhungen und ein häufigeres Auftreten von Erektile Dysfunktion sahen Serra et al[5] bei einer Therapie mit *Everolimus*. Sie untersuchten 52 männliche Herztransplantierte, die unterschiedliche Kombinationen an Immunsuppressiva, darunter Cyclosporin A, MMF, Azathioprin und eben Everolimus, erhielten. Allgemein beobachteten sie bei 71% eine ED und bei über einem Drittel der Patienten unabhängig vom Alter verminderte Testosteronwerte und teilweise erhöhte LH-Werte.

Auch führte in einer Studie von Kramer et al[183] eine Immunsuppression mit höherer *Everolimusdosis* zu einer weniger ausgeprägten Normalisierung der Testosteron-, FSH- und LH-Werte nach einer Nierentransplantation im Gegensatz zu einer geringeren Dosis.

Fleischer et al[6] verzeichneten bei 63% von 108 männlichen Herztransplantierten unter Prednisolon- und einer Calcineurin-Therapie (hauptsächlich *Cyclosporin A*) verminderte Testosteronwerte drei Wochen nach Tx, sowie bei etwa 10% nach einem bzw. zwei

Jahr(en) (verglichen mit altersentsprechenden Testosteronwerten). Im ersten Monat nach Tx waren eher niedrige Gonadotropin-Level gemessen worden, nichtsdestotrotz wiesen 14% der Patienten nach zwei Jahren erhöhte Werte auf. Hier hatte CyA im Gegensatz zu Prednisolon keinen negativen Effekt auf die Testosteronwerte.

Auch Burgos et al[184] maßen niedrigere FSH-Spiegel bei nierentransplantierten Männern unter *Cyclosporin*- und Prednisolontherapie im Gegensatz zu Patienten, die mit einem anderen Immunsuppressivum in Kombination mit Prednisolon therapiert wurden.

In unserer Studie dominierte jedoch vor allem eine Therapie mit Tacrolimus. Mehrere Studien konnten vor allem am Mausmodell einen negativen Effekt jener auf die Fertilität beobachten.

Hisatomi et al[185] sahen nach einer zweiwöchigen Tacrolimustherapie von Ratten mit 1 oder 3mg/kg/d eine Abnahme der Spermienzahl und –beweglichkeit und degenerierte Keimzellen im Nebenhoden, ohne histopathologische Veränderungen des Hoden selbst oder einen Einfluss auf die Testosteronproduktion festzustellen. Weiterhin beobachteten sie nach Paarung von therapierten männlichen Ratten mit untherapierten weiblichen Ratten eine Abnahme der Anzahl von lebenden Feten und einen verminderten Implantations-Index der Embryonen.

In einer in-vivo und in-vitro Studie mit ACI und Wistar Ratten sahen Tai et al[186] 1994 keinen unerwünschten Effekt von Tacrolimus auf Funktion und Morphologie von Leydigzellen, auf die Testosteronproduktion oder die LH-Spiegel. Allerdings wurde für die In-Vivo-Studie nur bis zu einem Zeitraum von vier Wochen nach Ende einer zweiwöchigen Therapie beobachtet bzw. in der in-vitro-Beobachtung die Testosteronproduktion nur nach Über-Nacht-Tacrolimus-Therapie und Leydigzellen nach Dreitages-Tacrolimus-Exposition bewertet.

Mit einem längeren Ansatz mit 30- und 60-tägiger Therapiezeit konnten Canegium et al[187] schließlich histopathologische Veränderungen wie veränderte Tubuli seminiferi,

strukturelle Veränderungen der Sertolizellen und eine Abnahme der Keimzellen, Sertolizellen, Spermatozyten und Spermatozoen etc. nachweisen.

Eine weitere Studie[188] verglich die Effekte von Tacrolimus, Cyclosporin und Sirolimus ebenfalls am Mausmodell. Dabei führten die Administration beider letzterer zu einer Abnahme des Hodengewichtes, der Keimzahlen, der Spermatozoen, Spermien und der Spermienmotilität wie auch der Testosteronspiegel. Die Gonadotropinspiegel stiegen an. Histopathologisch kam es zu außerdem zu einer Atrophie der Tubuli seminiferi. All jene Effekte waren auch unter Tacrolimus festzustellen, allerdings in einer deutlich milderen Form, wodurch jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zu der Kontrollgruppe gezeigt werden konnten.

Nur wenige klinische Studien befassten sich bisher mit den Auswirkungen einer Tacrolimustherapie auf die Fertilität des Menschen und ergaben kontroverse Ergebnisse. Dabei sahen Kantarci et al[189] keinen Unterschied zwischen einer Cyclosporin- oder einer Tacrolimustherapie auf LH, FSH und Testosteron nierentransplantierter Männer. Alle Werte lagen im Normbereich.

In der Studie von Tauchmanova et al[179] zeigten sich bei nierentransplantierten Männern mind. 15 Monate nach Transplantation Testosteron vermindert und FSH erhöht. Vor allem Männer mit Cyclosporin und/oder Tacrolimustherapie wiesen signifikant niedrigere Testosteronlevel auf. Zur Kontrollgruppe verglichen zeigten diese Männer ein geringeres Hodenvolumen auf. Einzelne Frauen wurden mit POF (premature ovarian failure) diagnostiziert und wiesen kleinere Ovarienvolumina auf. FSH, LH und Östradiol der Frauen zeigten sehr unterschiedliche Werte auf, waren aber im Mittel ähnlich zur Kontrollgruppe. Aufgrund der kleinen Patientenzahl war eine genauere Beurteilung nach Immunsuppressivum nicht möglich.

Zu pädiatrischen Patienten finden sich jedoch kaum Studien zum Thema der Fertilität. In der Studie von de Broux et al[172] wurden physiologische Anstiege der LH-, FSH-,

Östradiol- und Testosteron-Werte bei Herztransplantierten mit Beginn der Pubertät und eine physiologische Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale beobachtet.

In unserer Studie lagen sowohl die Mediane als auch Mittelwerte der LH- und FSH-Messungen bei Jungen und Mädchen ebenfalls im physiologischen Bereich. Bei Jungen im Tannerstadium IV/V lag der Median der LH-Werte im obersten Normbereich, bei Mädchen in der unteren Hälfte des Normbereiches. Allerdings wiesen auch je 9 Patienten (~10%) erhöhte LH- (hauptsächlich Jungen im Tannerstadium V) und FSH-Werte auf. Bei einem Jungen verzeichneten wir außerdem einen verminderten Testosteronwert und bei vier der Mädchen verminderte Östradiolwerte, wobei zwei davon Kontrazeptiva einnahmen, was für die Verminderung ursächlich sein könnte. Diese Abweichungen könnten auf eine eingeschränkte gonadale bzw. ovarielle Funktion hindeuten. Die Fallzahlen für die jeweiligen Gruppen fielen jedoch sehr klein aus und es wurde bei Mädchen nicht zyklusabhängig gemessen, was die Aussagekraft unter Verwendung jener Werte einschränkt.

Des Weiteren fand sich eine physiologische Beziehung zwischen den Tannerstadien und den Androstendionwerten. Im Tannerstadium V waren die Werte signifikant höher und in sechs Fällen auch über der Norm, allerdings wiesen drei Männer in diesem Tannerstadium außerordentlich hohe Werte auf. In der Studie von Tauchmanova et al fanden sich bei erwachsenen Männern nach Nieren-Tx eher erniedrigte Werte[179].

Die SHBG-Werte fielen mit steigendem Alter bzw. Tannerstadium und lagen bei Mädchen in höheren Tannerstadien signifikant höher, was jeweils der Physiologie entspricht.

Außerdem wiesen einige Patientinnen moderat oder ausgeprägt verminderte AMH-Werte auf, teilweise mit zusätzlicher FSH-Erhöhung oder Östradiol-Verminderung. Dabei entspricht diese Kombination an Laborparametern ebenfalls jener der ovariellen Insuffizienz. Langfristig sind also Fertilitätseinschränkungen bei Frauen denkbar,

allerdings ist eine Schwangerschaft nach Herztransplantation aufgrund der körperlichen Belastung nicht gewünscht, weshalb diese Problematik bisher unzureichend untersucht wurde. Zusätzliche Ultraschalluntersuchungen sind angedacht, um ergänzende Informationen zu erhalten. Generell ist eine gynäkologische Untersuchung jener Patientinnen empfohlen. Jene auffälligen Mädchen lagen außerdem zum Teil in Größe und Gewicht deutlich unter der Altersnorm, was darauf hindeuten könnte, dass es bei diesen Patienten zu einer besonders ausgeprägten Einschränkung der körperlichen Entwicklung gekommen ist, und zeigten zum Teil Erhöhungen der Glukoseparameter, welche wiederum jeweils Auswirkungen der Immunsuppressiven Therapie sein könnten. Physiologischerweise wiesen Jungen signifikant höhere Werte auf als Mädchen, nichtsdestotrotz zeigten auch wenige Jungen verminderte AMH-Werte auf mit teils erniedrigten Inhibin B-Werten sowie ebenfalls teils erhöhten Glucoseparametern.

Weiterhin fielen einige erniedrigte DHEA-S-Werte auf. Ähnliches berichteten bereits de Broux et al[172] in ihrer Studie, die den chronischen Gebrauch an Kortikosteroiden dafür verantwortlich machten, und Tauchmanova et al[179], die bei erwachsenen Männern und Frauen 15 Monate nach Nieren-Tx verminderte DHEA-S-Werte verzeichneten. Eine neue Studie zeigte auch negative Korrelationen zwischen DHEA und Nü-Glukose bzw. HbA1c-Spiegel und eine negative Korrelation zwischen DHEA-S und Nü-Glukose bei Frauen[190].

Jungen wiesen im Tannerstadium I und V signifikant höhere Inhibin-B-Werte auf als Mädchen, was als physiologisch zu werten ist. Jedoch lagen 40% der Jungen im Tannerstadium V im unteren Drittel der Referenzwerte und 40% darunter. Weibliche Patienten lagen zu zwei Drittel im unteren Drittel des Referenzbereiches. Dabei stellt der Inhibin-B-Wert einen wichtiger Evaluationsparameter der Fertilität dar. Er wird unter anderem zur Beurteilung der Spermio-genese des Mannes als auch zur Einschätzung der ovariellen Reserve der Frau eingesetzt. Verminderte Werte könnten

den Verdacht einer gonadale Dysfunktion bzw. einer ovarielle Insuffizienz bekräftigen. Hamdi et al[191] verzeichneten bei nierentransplantierten Erwachsenen vor allem unter Tacrolimustherapie in Kombination mit MMF erniedrigte Inhibin-B-Werte, welche in unserer Studie die am zweithäufigsten angewandte Therapiekombination darstellte. Eine physiologische Beziehung zeigte sich zwischen Höhe der Inhibin B- und AMH-Werten.

Die *IGF1*- und *IGFB-3*-Werte zeigten sich größtenteils normwertig.

4.4 Glukosestoffwechsel

Der Posttransplantationsdiabetes ist eine häufige Komplikation nach solider Organtransplantation, auch bei Kindern[192, 193]. Bei herztransplantierten Erwachsenen fanden sich je nach Studie kumulative Inzidenzen von 15,7% bei einer mittleren Follow-up-Zeit von 27 Monaten bei 97 Patienten[194], 20,3% bei einer mittleren Follow-up-Zeit von 3,3 Jahren und 315 Patienten[195] bzw. 23% nach einjähriger und 37% nach fünfjähriger Follow-up-Zeit[196], etc. Laut Depczynski et al[194] zählen bei erwachsenen Herztransplantierten erhöhte Nüchtern-Glukosewerte über 100mg/dl vor Tx, positive Familienanamnese für Diabetes und eine benötigte Insulintherapie am 2. Tag nach Tx zu den Risikofaktoren. Zu den allgemeinen Risikofaktoren des NODAT werden aber auch Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, genetische Prädisposition, anamnestische Glukoseintoleranz, Adipositas, Metabolisches Syndrom, HCV- und CMV-Infektion, Calcineurininhibitor-, Sirolimus- und Glukokortikoidtherapie etc. gezählt[197].

Zu herztransplantierten Kindern hingegen existieren nur wenige Daten, wie zum Beispiel jene von Sehgal et al[198], die im Rahmen von Follow up-Befragungen unter 2056 in die Studie eingeschlossenen Kindern bei 11% einen NODAT beobachteten. Die Inzidenz lag bei 2.4, 9.0 und 10.4 % nach einem, fünf und zehn Jahren nach Tx. Als

Risikofaktoren wurden neben der Dialyse vor Tx, Afroamerikanischer Rasse und Tx vor dem Jahr 2000, vor allem auch Adipositas, weibliches Geschlecht und höheres Alter bei Tx identifiziert. In unserer Studie lag jedoch weder eine Korrelation der Nüchtern-Glukosewerte mit dem BMI, dem Körpergewicht oder dem Alter bei Transplantation vor, noch unterschieden sich die Nüchtern-Glukosewerte im Geschlecht.

Die ISHLT sprach 2007 von einer kumulativen Prävalenz des NODAT bei herztransplantierten Kindern von 5% nach 5 Jahren und 4,5% nach 10 Jahren[199]. Hathout et al errechnete eine Inzidenz-Rate von 3,6% sieben Jahre nach Tx[200]. Und in der Studie von Paolillo et al[193] entwickelten 13% der untersuchten herztransplantierten Kinder einen Diabetes. Bei letzterer erhielten alle eine auf Tacrolimus-basierende Therapie.

Problematisch zu betrachten sind jedoch die angewandten Diagnosekriterien, die sich häufig nur nach der Notwendigkeit einer Insulin- oder Metformintherapie oder nach der klinischen Diagnose eines Diabetes richteten, anstatt WHO oder ADA-Kriterien[201] heranzuziehen. Im Rahmen unserer Studie erhielten 6 Patienten (13.04%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Diabetes-Therapie, drei davon erhielten eine Insulin-, zwei eine Metformintherapie und einer beides. Allerdings wiesen 54,35% unserer Patienten Nüchtern-Glukosewerte von über 90mg/dl auf, größtenteils zwischen 90 - 126 mg/dl. Die Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz liegt also nochmals deutlich höher und zeugt unter Anbetracht der simultan höheren HbA1c-Werte, tendenziell höheren HOMA-Indices und höheren durchschnittlichen Nüchtern-Glukose- und durchschnittlichen HbA1c-Werten in den zwei Jahren vor Untersuchung von einer deutlich diabetogenen Stoffwechsellage.

Giordano et al[202] sahen unter 12 nierentransplantierten Kindern mit einer mittleren Posttransplantationszeit von 45.6 Monaten zwei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz aber hochnormalen HbA1c-Werten, einen Patienten mit erhöhtem HbA1c-Wert und drei Patienten mit erhöhten HOMA-Indices. Die Nüchtern-Insulin-Werte waren normwertig. Dabei zeigte sich im Gegensatz zu unserer Studie auch eine

positive Korrelation zwischen den Nüchtern-Glukosewerten und der Zeit seit Transplantation. Auch hier handelt es sich allerdings um eine Studie mit äußerst geringen Fallzahlen. Der *HbA1c-Wert* lag in unserer Arbeit bei 27,3% unserer Patienten bei $\geq 5,7\%$, was laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) je nach Höhe einem Prädiabetes oder sogar einem Diabetes entspricht. Jene Patienten hatten niedrigere Tacrolimus-Dosen in mg bei US und niedrigere durchschnittliche Dosen pro kg KG in den letzten 2 Jahren, was sich über eine vorausgegangene Reduktion der Tacrolimus-Dosen als Antwort auf erhöhte Glukoseparameter erklären lassen würde. Nichtsdestotrotz liegen die Werte zum Teil deutlich außerhalb der Norm. Dabei finden sich starke Abweichungen vor allem bei jüngeren Altersklassen, leichte Abweichungen eher bei Älteren. Mädchen mit erhöhten HbA1c-Werten wiesen außerdem erniedrigte SHBG-Werte auf. Studien konnten aufzeigen, dass es über eine Monosaccharid-induzierte Lipogenese zu einer verminderten Produktion von SHBG in der Leber kommt[96, 203], was in diesem Fall jene Werte erklären würde. Im Gegensatz dazu zeigten jene auffälligen Mädchen keine verminderten AMH-Werte, obwohl beispielsweise Nayki et al in ihrer experimentellen Studie bei Ratten mit induziertem Diabetes verminderte Werte im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe beobachteten[204].

Negative Auswirkungen einer Therapie mit Tacrolimus auf den Glukosehaushalt insbesondere auf die Insulinsekretion und –sensitivität wurden bereits mehrfach beschrieben. Calcineurin-Inhibitoren führen auf Grund einer verminderten Anzahl von Glukosetransporter Typ 4 (GLUT-4) auf der Zelloberfläche von Adipozyten zu einer verminderten Aufnahme von Glukosemolekülen in Zellen [205]. Weiterhin reduziert Tacrolimus die Glukokinaseaktivität in den pankreatischen Inselzellen, was dann die Insulinausschüttung unterdrückt[206] und es fügt pankreatischen Inselzellen auch direkten Schaden in Form von Anschwellen des Zytoplasma, Vakuloisierung und veränderter Insulinfärbung zu[207].

In unserer Studie beobachteten wir in 45,5% der Fälle erhöhte Insulinwerte. Die meisten befanden sich im Tannerstadium V. Die Abweichungen scheinen also vor allem ältere Patienten zu betreffen, auch wenn das Alter mit den Insulinwerten nicht signifikant korrelierte. Neben der physiologischen Insulinresistenz während der Pubertät und der Anwendung von Kortikosteroiden könnte also auch der Einsatz der Tacrolimus-Therapie hierfür ursächlich sein. Patienten mit erhöhten Werten waren signifikant größer, was sich über die wachstumsstimulierende Wirkung des Insulins erklären lassen würde, und waren kürzer transplantiert, was wahrscheinlich dem vermehrten Einsatz von Kortikosteroiden zuzuschreiben ist. Zusätzlich waren jene auffälligen Patienten älter bei Transplantation und bestätigen somit im weitesten Sinne erneut das Alter bei Tx in der Rolle als Risikofaktor für einen NODAT. Das Gewicht der Mädchen korrelierte im Gegensatz zu den Jungen mit den Insulin-Werten.

Vincenti et al[208] verglichen die Auswirkungen unterschiedlicher immunsuppressiver Therapien miteinander, nämlich jene von Tacrolimus und CyA. Die nierentransplantierten Patienten wiesen nach sechs Monaten innerhalb der CyA-Gruppe in 26% und innerhalb der Tacrolimus-Gruppe in 33,6% der Fälle eine gestörte Glukosetoleranz oder einen NODAT auf. Außerdem benötigten Patienten der CyA-Gruppe zu diesem Zeitpunkt seltener eine Diabetestherapie, seltener eine Kombinationstherapie aus Insulin und oraler Antidiabetika, niedrigere HbA1c-Werte und eine im geringeren Ausmaß beeinträchtigte Insulinsekretion. Auch zeigten mehr diabetische Patienten der CyA-Gruppe nach 6-monatiger Diabetes-Therapie eine verbesserte Stoffwechsellage als jene der Tacrolimus-Gruppe. Durch die geringen Fallzahlen jener Patienten ohne eine Tacrolimustherapie (n=07), ist ein derartiger Immunsuppressiva-Vergleich im Rahmen unserer Studie allerdings nicht möglich. Auch zeigen Daten von Patienten nach Leber-Tx, dass jene Patienten mit geringeren Tacrolimus-Dosen seltener einen NODAT entwickelten[209].

Der HOMA-Index lag bei 37,2% der Patienten über der Norm. Ob der HOMA-Index als Risikofaktor für das Entwickeln eines NODAT gelten kann, wird kontrovers diskutiert[210, 211]. Wohl ist er jedoch zu unspezifisch, um wirklich für die Entwicklung eines NODAT gefährdete Patienten zu erkennen. Im Gegensatz zu den Glukose- und HbA1c-Messungen, waren Patienten mit erhöhten Werten ähnlich wie bei Patienten mit erhöhten Insulinwerten ebenfalls älter bei Tx, kürzer transplantiert und schwerer.

Welche Auswirkungen ein NODAT für den Körper haben kann, untersuchten unter anderem Cosio et al[212], die bei 490 nierentransplantierten Erwachsenen nach einem Jahr nach Tx 33% eine gestörte Glukosetoleranz und 13% einen NODAT beobachteten. Sie sahen nach einer mittleren Beobachtungszeit von 40 ± 14 Monate bei 12% kardiovaskuläre Ereignisse, sowohl kardialer wie auch peripherer Natur. Diese kardialen und peripheren Gefäßerkrankungen kamen signifikant häufiger bei Patienten mit Nüchtern-Glukosewerten über 100mg/dl vor. Auch andere Autoren berichteten von erhöhter Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Komplikationen [39, 213] und auch von vermindertem Transplantat- und Patienten-überleben[39, 214]. Trotzdem sind die Auswirkungen eines Diabetes auf die Gefäße des Transplantates und das Überleben umstritten und die bisherige Datenlage insbesondere die intravaskulären Daten betreffend nicht ausreichend. In einer Studie mit 773 adulten Herztransplantierten hatten Patienten mit und ohne Diabetes bei Transplantation ähnliche Inzidenzen einer Transplantat-Vaskulopathie 10 Jahre nach Tx. Nichtsdestotrotz wurde für jene Patienten mit DM ein kürzeres Langzeitüberleben errechnet (40% vs 58%; log rank=0.025)[215]. Eine andere Studie berichtete von einem verminderten TCAD-freien Überleben 4 Jahre postoperativ, aber vergleichbarem 5-Jahres-Überleben und ähnlicher Freiheit von Abstoßungsreaktionen vier Jahre postoperativ[216]. Im Gegensatz dazu sollen jedoch Infektionen und sogar Sepsis häufiger vorkommen[216, 217].

Da der NODAT dem Diabetes mellitus Typ II sehr ähnlich ist, lohnt es sich auch den Auswirkungen eines DM auf sexuelle Funktion und Fertilität Beachtung zu schenken. Unter den Männern mit DM ist ein häufiges Auftreten erektiler Dysfunktion mehrfach beschrieben worden[218-220], unter anderem auch bei Herztransplantierten[5]. Im Tiermodell konnte mehrfach ein deutlicher Zusammenhang zwischen DM und gestörter Fertilität nachgewiesen werden[221-224], die Daten zu männlichen Patienten fallen teilweise unterschiedlich aus, nichtsdestotrotz berichten einige Studien von eingeschränkter Fertilität[225-229]. Auch Frauen berichten von diversen sexuellen Dysfunktionen[230] und von menstrualen Irregularitäten [231], wobei letztere hauptsächlich im Rahmen des in jüngeren Jahren häufiger auftretenden DM Typ I beschrieben wurden[232-234].

Dabei könnten zum Teil die pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen des PCO-Syndroms Erklärungen liefern. Die Hyperinsulinämie im Rahmen einer auftretenden Insulinresistenz fördert bei jenen Patienten die Androgensynthese im Ovar und in der Nebenniere, wodurch es zu einer lokalen Hyperandrogenämie und schließlich zu einer ausbleibenden Ovulation und Oligomenorrhoe kommen kann. Auch führt eine Hyperinsulinämie zu einer Reduktion von SHBG[235, 236], vermehrt freien Sexualhormonen und damit Störungen des hormonellen Gleichgewichtes und es könnte direkten Einfluss auf die HPG-Achse und die Gonadotropinausschüttung nehmen[237]. Aber auch umgekehrt, haben Studien ein höheres Risiko für das Auftreten von DM Typ II bei Patientinnen mit menstrualen Abnormitäten [238] oder Infertilität[239] beobachtet.

Da sich also sowohl ein gestörter Glukosehaushalt auf die Fertilität, wie auch eine gestörte Fertilität auf den Glukosehaushalt negativ auswirken können und es zu weitreichenden Langzeitfolgen kommen kann, welche die Gesundheit und Lebensqualität erheblich einschränken, sind regelmäßige Untersuchungen jener beiden Systeme angezeigt. In Anlehnung an die bereits etablierten Nachsorgeprotokolle nach onkologischen Erkrankungen könnten ähnliche Protokolle für transplantierte Patienten

eingeführt werden. Dadurch, dass in unserer Studie keine zyklusabhängigen Testungen der Fertilitätsparameter bei Mädchen möglich waren, sollte dies, um gemessene Werte besser interpretieren zu können, dringend in weiteren Studien erfolgen. Außerdem müssten jene Patienten mit abweichenden Fertilitätsparametern prospektiv weiterbeobachtet werden und über ein Einleiten weiterer therapeutischer Maßnahmen diskutiert werden. Ein häufiges Auftreten von Oligomenorrhoe könnte bei einer zyklusabhängigen Blutentnahme jedoch einen erschwerenden Faktor darstellen. Den Glukosehaushalt betreffend präsentierten sich außerordentlich viele Patienten mit zum Teil sehr eindrücklichen Abweichungen, sodass unbedingt präventive Screenings im Rahmen der Routine-Untersuchungen durchgeführt werden sollten. Vor allem das Einführen regelmäßiger Oraler Glukose-Toleranz-Tests, sogar bereits vor Transplantation[240], könnte laut Studien[241, 242] helfen, um einen gestörten Glukosemetabolismus früh aufzudecken. Infolgedessen können antidiabetische Therapien zeitlich nahe eingesetzt werden, um das Auftreten späterer Langzeitfolgen zu verhindern. Davon könnte nicht nur der Patient sondern auch das deutsche Gesundheitssystem langfristig profitieren, wenn man bedenkt, dass laut Gesundheitsbericht der Deutscher Diabetes Gesellschaft im Jahre 2017 in Deutschland über 6 Mio. Menschen zu den Diabetikern zählen und der Diabetes und seine Folgen dem deutschen Gesundheitssystem jährlich Kosten von über 35 Mill. Euro verursachen[243].

5 Zusammenfassung

Mit verlängertem Transplantat- und Patientenüberleben dank neuer Therapiekonzepte, gewinnen neue Themen in der Betreuung herztransplantierte Kinder zunehmend an Wichtigkeit. Führen die Auswirkungen einer Herztransplantation bzw. einer immunsuppressiven Therapie zu einer gestörten Pubertäts- und Fertilitätsentwicklung oder zur Entwicklung diabetischer Nebenwirkungen und somit zu Einschränkungen der Lebensqualität jener Patienten? Um Antworten zu erhalten, untersuchten wir im Rahmen der Routineuntersuchung in der kinder-kardiologischen Transplantationsambulanz des Klinikum Großhadern die körperliche bzw. sexuelle Reife, die Fertilität und den Glukosestoffwechsel von 47 Patienten.

Während die mittlere Größen-SD der Patienten nur geringfügig von der Norm abwich, präsentierten sich, wie auch in anderen Studien, vor allem jüngere und jünger transplantierte Patienten in ihrem körperlichen Wachstum als eingeschränkt. Jene Patienten waren gleichzeitig auch früher der Transplantation und somit der Immunsuppression ausgesetzt worden. Besonders das Gewicht aber auch die Größe betreffend lagen einige Patienten des Tannerstadium 1 auf oder unterhalb der 3. Perzentile und sollten weiterbeobachtet werden, da auch ein niedriges Körpergewicht ein Risikofaktor für Wachstums- und Stoffwechselstörungen darstellt und unklar ist, ob im Verlauf eine Normalisierung von Körpergewicht und –größe erreicht werden kann. Die meisten Patienten zeigten nach Tx eine altersentsprechende Pubertätsentwicklung. Nichtsdestotrotz beklagten viele Patientinnen Menstruationsbeschwerden und ein Patient eine erektile Dysfunktion, wodurch eine zyklusabhängige Messung von Fertilitätsparametern bei Mädchen nicht möglich war. Die Fertilitätsparameter FSH, LH, Östradiol, Testosteron und AMH deuteten bei einigen wenigen Patienten (ca.10%) auf eine gestörte Fertilität hin. Einzelne jener auffälligen Mädchen zeigten zusätzlich Einschränkungen des körperlichen Wachstums und gestörte Parameter des Glukosehaushaltes, wodurch von einer besonders ausgeprägten Einschränkung der physiologischen Entwicklung auszugehen ist. Weitere gynäkologische Untersuchungen

sind indiziert. Auch der Inhibin B-Wert, der mittlerweile als geeigneter Parameter zur Beurteilung der Fertilität beschrieben worden ist, zeigte sich bei einem Großteil der Patienten niedrig-normal oder vermindert. Anders als in anderen Studien beschrieben, verzeichneten wir bei vor allem älteren Patienten teils erhöhte Androstendionwerte. Die DHEA-S Werte hingegen zeigten sich in Konformität zu anderen Studien zum Teil vermindert. Hauptsächlich physiologische Werte fanden sich bei den Messungen von IGF-1 und IGFBP-3.

Den Glukosehaushalt betreffend erhielten bereits sechs Patienten bei US eine Diabetestherapie in Form von Insulin oder Metformin. Nichtsdestotrotz verzeichneten wir bei einem Großteil der Patienten teils eindruckliche Normabweichungen. Dabei wiesen unter den Patienten mit Glukosewerten über 90 mg/dl, die meisten eine gestörte Glukosetoleranz auf. Bei einigen wenigen Patienten waren diabetische Werte zu messen. Die HbA1c-, Insulin- und HOMA-Werte zeigten ebenfalls einige Patienten mit prädiabetischen oder sogar diabetischen Stoffwechsellagen auf. Dabei zeigten sich die veränderten Insulinwerte als erhöht im Sinne einer Insulinresistenz und sind wahrscheinlich Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie mit vor allem Tacrolimus. Da Fertilität- und Glukosehaushalt zwei zusammenhängende Systeme darstellen, die sich negativ aufeinander auswirken können, sind regelmäßige Untersuchungen beider indiziert. In unserer Studie waren keine zyklusabhängigen Testungen der Fertilitätsparameter bei Mädchen möglich. Außerdem müssten jene Patienten mit abweichenden Fertilitätsparametern prospektiv weiterbeobachtet werden und über ein Einleiten weiterer therapeutischer Maßnahmen diskutiert werden. Den Glukosehaushalt betreffend sollten unbedingt präventive Screenings im Rahmen der Routine-Untersuchungen durchgeführt werden. Vor allem das Einführen regelmäßiger Oraler Glukose-Toleranz-Tests, sogar bereits vor Transplantation, könnte helfen einen gestörten Glukosemetabolismus früh aufzudecken und antidiabetische Therapien zeitnahe einzusetzen, um das Auftreten späterer Langzeitfolgen zu verhindern.

6 Literaturverzeichnis

1. Rossano, J.W., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Heart Transplantation Report*; 2014; 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2017. **36**(10): p. 1060-1069.
2. Rossano, J.W., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant*. *J Heart Lung Transplant*, 2016. **35**(10): p. 1185-1195.
3. Rossano, J.W., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report*; 2013; 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2019. **38**(10): p. 1028-1041.
4. Kaczmarek, I., et al., *Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(7): p. 1084-8.
5. Serra, E., et al., *High prevalence of male hypogonadism and sexual dysfunction in long-term clinically stable heart transplantation recipients*. *Int J Cardiol*, 2012. **155**(3): p. 476-7.
6. Fleischer, J., et al., *Serum testosterone levels after cardiac transplantation*. *Transplantation*, 2008. **85**(6): p. 834-9.
7. Cooper, D.K., *Experimental development of cardiac transplantation*. *Br Med J*, 1968. **4**(5624): p. 174-81.
8. Mann, F.C., et al., *Transplantation of the intact mammalian heart*. *Archives of Surgery*, 1933. **26**(2): p. 219-224.
9. Hardy, J.D. and C.M. Chavez, *The first heart transplant in man. Developmental animal investigations with analysis of the 1964 case in the light of current clinical experience*. *Am J Cardiol*, 1968. **22**(6): p. 772-81.
10. Cooley, D.A., *Norman E. Shumway*. *Texas Heart Institute Journal*, 2006. **33**(1): p. 1-2.
11. Lower, R.R., et al., *Experiences in heart transplantation. Technic, physiology and rejection*. *Am J Cardiol*, 1968. **22**(6): p. 766-71.
12. Schmid, C., S. Hirt, and H.H. Scheld, *Leitfaden Herztransplantation*. 2009: p. p. 72-5.
13. Barnard, C.N., *The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town*. *S Afr Med J*, 1967. **41**(48): p. 1271-4.
14. Cooper, D.K., *Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2001. **20**(6): p. 599-610.

15. Barnard, C.N., *Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Grootte Schuur Hospital, Cape Town.* Am J Cardiol, 1968. **22**(4): p. 584-96.
16. Cooley, D.A., et al., *Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease.* Ann Thorac Surg, 1969. **8**(1): p. 30-46.
17. Barnard, C.N. and D.K. Cooper, *Clinical transplantation of the heart: a review of 13 years' personal experience.* J R Soc Med, 1981. **74**(9): p. 670-4.
18. Kantrowitz, A., et al., *Transplantation of the heart in an infant and an adult.* Am J Cardiol, 1968. **22**(6): p. 782-90.
19. Cabrol, C., *Human heart transplantation.* Am J Cardiol, 1968. **22**(6): p. 833-7.
20. Sebening, F., et al., *[Report on the transplantation of a human heart].* Dtsch Med Wochenschr, 1969. **94**(17): p. 883-9.
21. Caves, P., et al., *Transvenous endomyocardial biopsy--application of a method for diagnosing heart disease.* Postgrad Med J, 1975. **51**(595): p. 286-90.
22. Schmid, C., J.D. Schmitto, and H.H. Scheld, *Herztransplantation in Deutschland: Ein geschichtlicher Überblick.* 2003, Berlin Heidelberg: Springer Verlag. p. 25-27, 40.
23. Borel, J.F., et al., *Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent.* 1976. Agents Actions, 1994. **43**(3-4): p. 179-86.
24. Kino, T., et al., *FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro.* J Antibiot (Tokyo), 1987. **40**(9): p. 1256-65.
25. Land, W.G., *Immunsuppressive Therapie.* 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 274.
26. Jansen, J., *Jon Van Rood: pioneer at the crossroad of human leukocyte antigens and transplantation.* Transfus Med Rev, 2007. **21**(2): p. 159-63.
27. Langer, R.M., B. Cohen, and A. Rahmel, *History of eurotransplant.* Transplant Proc, 2012. **44**(7): p. 2130-1.
28. Rossano, J.W., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first pediatric heart transplantation report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation.* The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2018. **37**(10): p. 1184-1195.
29. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-200.
30. Mehra, M.R., et al., *The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update.* J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(1): p. 1-23.
31. Schweiger, M., et al., *Pediatric heart transplantation.* J Thorac Dis, 2015. **7**(3): p. 552-9.

32. Eurotransplant. *Allocation*. 05.05.2017]; Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=allocation>.
33. Eurotransplant.org. *Eurotransplant Manual - Chapter 6 ET Thoracic Allocation System (EThAS)*. 3.7:[Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H6+ETThAS+-++March+24%2C+20161.pdf>.
34. Dunn, C.J., et al., *Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)I in organ transplantation*. *Drugs*, 2001. **61**(13): p. 1957-2016.
35. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2011, Thomas Karow: Köln. p. 870-76.
36. Scott, L.J., et al., *Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation*. *Drugs*, 2003. **63**(12): p. 1247-97.
37. Thomson, A.W., C.A. Bonham, and A. Zeevi, *Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms*. *Ther Drug Monit*, 1995. **17**(6): p. 584-91.
38. First, M.R., et al., *New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials*. *Transplantation*, 2013. **96**(1): p. 58-64.
39. Kasiske, B.L., et al., *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. *Am J Transplant*, 2003. **3**(2): p. 178-85.
40. Chapman, T.M. and C.M. Perry, *Everolimus*. *Drugs*, 2004. **64**(8): p. 861-72; discussion 873-4.
41. Eisen, H.J., et al., *Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(9): p. 847-58.
42. Sehgal, S.N., *Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action*. *Transplant Proc*, 2003. **35**(3 Suppl): p. 7s-14s.
43. Bardsley-Elliot, A., S. Noble, and R.H. Foster, *Mycophenolate mofetil: a review of its use in the management of solid organ transplantation*. *BioDrugs*, 1999. **12**(5): p. 363-410.
44. Rassow, J., et al., *Biochemie*. 2. ed. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. p. 583.
45. Schmidt, R.F. and F. Lang, *Physiologie des Menschen*. 30. ed. 2007, Heidelberg: Springer Verlag. p. 480-502.
46. Schally, A.V., et al., *Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones*. *Science*, 1971. **173**(4001): p. 1036-8.
47. Carmel, P.W., S. Araki, and M. Ferin, *Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)*. *Endocrinology*, 1976. **99**(1): p. 243-8.

48. Levine, J.E. and V.D. Ramirez, *Luteinizing hormone-releasing hormone release during the rat estrous cycle and after ovariectomy, as estimated with push-pull cannulae*. *Endocrinology*, 1982. **111**(5): p. 1439-48.
49. Trepel, M., *Neuroanatomie*. 4. ed. 2008, München: Elsevier GmbH. p. 208-210.
50. Dudas, B. and I. Merchenthaler, *Three-dimensional representation of the neurotransmitter systems of the human hypothalamus: inputs of the gonadotrophin hormone-releasing hormone neuronal system*. *J Neuroendocrinol*, 2006. **18**(2): p. 79-95.
51. Messenger, S., et al., *Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(5): p. 1761-6.
52. Pierce, J.G. and T.F. Parsons, *Glycoprotein hormones: structure and function*. *Annu Rev Biochem*, 1981. **50**: p. 465-95.
53. Rannikki, A.S., F.P. Zhang, and I.T. Huhtaniemi, *Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in the rat testis and ovary*. *Mol Cell Endocrinol*, 1995. **107**(2): p. 199-208.
54. Lei, Z.M., et al., *Targeted disruption of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor gene*. *Mol Endocrinol*, 2001. **15**(1): p. 184-200.
55. Eblen, A., et al., *The presence of functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human sperm*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(6): p. 2643-8.
56. Singh, J. and D.J. Handelsman, *The effects of recombinant FSH on testosterone-induced spermatogenesis in gonadotrophin-deficient (hpg) mice*. *J Androl*, 1996. **17**(4): p. 382-93.
57. Kumar, T.R., et al., *Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility*. *Nat Genet*, 1997. **15**(2): p. 201-4.
58. Dierich, A., et al., *Impairing follicle-stimulating hormone (FSH) signaling in vivo: targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(23): p. 13612-7.
59. Ryan, K.J. and Z. Petro, *Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1966. **26**(1): p. 46-52.
60. Ryan, K.J., Z. Petro, and J. Kaiser, *Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and thecal cells*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1968. **28**(3): p. 355-8.
61. Richards, J.S., et al., *Molecular mechanisms of ovulation and luteinization*. *Mol Cell Endocrinol*, 1998. **145**(1-2): p. 47-54.
62. Robker, R.L. and J.S. Richards, *Hormonal control of the cell cycle in ovarian cells: proliferation versus differentiation*. *Biol Reprod*, 1998. **59**(3): p. 476-82.
63. Spinas, G.A. and S. Fischli, *Endokrinologie und Stoffwechsel -kompakt*. 2. ed. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 86.
64. Chada, M., et al., *Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty*. *Physiol Res*, 2003. **52**(3): p. 341-6.

65. Spinas, G.A. and S. Fischli, *Endokrinologie und Stoffwechsel -kompakt*. 2. ed. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 99-101.
66. Rassow, J., et al., *Biochemie*. 2. ed. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. p. 594-95.
67. Schmidt, R.F. and F. Lang, *Physiologie des Menschen*. 30. ed. 2007, Heidelberg: Springer Verlag. p. 504-13.
68. Dunn, J.F., B.C. Nisula, and D. Rodbard, *Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981. **53**(1): p. 58-68.
69. Sizonenko, P.C. and L. Paunier, *Hormonal changes in puberty III: Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975. **41**(5): p. 894-904.
70. Rassow, J., et al., *Biochemie*. 2. ed. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. p. 604-08.
71. Abraham, G.E., *Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974. **39**(2): p. 340-6.
72. Spinas, G.A. and S. Fischli, *Endokrinologie und Stoffwechsel -kompakt*. 2. ed. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 61.
73. Schäffler, A., *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 3. ed. 2015, Berlin Heidelberg: Springer Verlag. p. 120.
74. Miller, K.K., et al., *DHEA metabolites activate estrogen receptors alpha and beta*. *Steroids*, 2013. **78**(1): p. 15-25.
75. Chen, F., et al., *Partial agonist/antagonist properties of androstenedione and 4-androsten-3beta,17beta-diol*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. **91**(4-5): p. 247-57.
76. Cutler, G.B., Jr., et al., *Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates*. *Endocrinology*, 1978. **103**(6): p. 2112-8.
77. Rosenfield, R.L. and W.R. Eberlein, *Plasma 17-ketosteroid levels during adolescence*. *J Pediatr*, 1969. **74**(6): p. 932-6.
78. Fiore, C., et al., *Treatment with the neurosteroid dehydroepiandrosterone promotes recovery of motor behavior after moderate contusive spinal cord injury in the mouse*. *J Neurosci Res*, 2004. **75**(3): p. 391-400.
79. Li, H., et al., *Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces neuronal injury in a rat model of global cerebral ischemia*. *Brain Res*, 2001. **888**(2): p. 263-266.
80. Lapchak, P.A., et al., *Dehydroepiandrosterone sulfate is neuroprotective in a reversible spinal cord ischemia model: possible involvement of GABA(A) receptors*. *Stroke*, 2000. **31**(8): p. 1953-6; discussion 1957.
81. Compagnone, N.A. and S.H. Mellon, *Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(8): p. 4678-83.

82. Karishma, K.K. and J. Herbert, *Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression*. Eur J Neurosci, 2002. **16**(3): p. 445-53.
83. Zhang, L., et al., *Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated derivative (DHEAS) regulate apoptosis during neurogenesis by triggering the Akt signaling pathway in opposing ways*. Brain Res Mol Brain Res, 2002. **98**(1-2): p. 58-66.
84. Bastianetto, S., et al., *Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage*. Brain Res Mol Brain Res, 1999. **66**(1-2): p. 35-41.
85. Barrett-Connor, E., K.T. Khaw, and S.S. Yen, *A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease*. N Engl J Med, 1986. **315**(24): p. 1519-24.
86. Dhatriya, K., M.L. Bigelow, and K.S. Nair, *Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women*. Diabetes, 2005. **54**(3): p. 765-9.
87. Binder, G., et al., *Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1182-90.
88. Alkatib, A.A., et al., *A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(10): p. 3676-81.
89. de Peretti, E. and M.G. Forest, *Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production*. J Clin Endocrinol Metab, 1978. **47**(3): p. 572-7.
90. Orentreich, N., et al., *Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood*. J Clin Endocrinol Metab, 1984. **59**(3): p. 551-5.
91. Rosenfeld, R.S., et al., *24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate*. J Clin Endocrinol Metab, 1975. **40**(5): p. 850-5.
92. Burke, C.W. and D.C. Anderson, *Interrelationships of unbound testosterone and oestradiol in human serum at 37 degrees C, and a biological role for sex-hormone-binding globulin*. J Endocrinol, 1972. **53**(3): p. xxvi-xxvii.
93. Anderson, D.C., *Sex-hormone-binding globulin*. Clin Endocrinol (Oxf), 1974. **3**(1): p. 69-96.
94. Pugeat, M., et al., *Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement*. Horm Res, 1996. **45**(3-5): p. 148-55.
95. Ramsay, J.E., I. Greer, and N. Sattar, *ABC of obesity. Obesity and reproduction*. Bmj, 2006. **333**(7579): p. 1159-62.

96. Selva, D.M., et al., *Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene*. J Clin Invest, 2007. **117**(12): p. 3979-87.
97. Rey, R.A. and R.P. Grinspon, *Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(2): p. 221-38.
98. De Santa Barbara, P., et al., *Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Mullerian hormone gene*. Mol Cell Biol, 1998. **18**(11): p. 6653-65.
99. Blanchard, M.G. and N. Josso, *Source of the anti-Mullerian hormone synthesized by the fetal testis: Mullerian-inhibiting activity of fetal bovine Sertoli cells in tissue culture*. Pediatr Res, 1974. **8**(12): p. 968-71.
100. Tran, D. and N. Josso, *Localization of anti-Mullerian hormone in the rough endoplasmic reticulum of the developing bovine sertoli cell using immunocytochemistry with a monoclonal antibody*. Endocrinology, 1982. **111**(5): p. 1562-7.
101. Taguchi, O., et al., *Timing and irreversibility of Mullerian duct inhibition in the embryonic reproductive tract of the human male*. Dev Biol, 1984. **106**(2): p. 394-8.
102. Grinspon, R.P., et al., *Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Mullerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21*. Int J Androl, 2011. **34**(5 Pt 2): p. e487-98.
103. Rey, R.A., et al., *Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis*. Microsc Res Tech, 2009. **72**(11): p. 787-95.
104. Rey, R., et al., *Anti-mullerian hormone in children with androgen insensitivity*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(4): p. 960-4.
105. Vigier, B., et al., *Production of anti-Mullerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells*. Endocrinology, 1984. **114**(4): p. 1315-20.
106. Hagen, C.P., et al., *Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 5003-10.
107. Rey, R.A., et al., *Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimullerian hormone measurement*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 627-31.
108. Rey, R.A., et al., *Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach*. Andrology, 2013. **1**(1): p. 3-16.
109. Matuszczak, E., et al., *Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads*. Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 128907.
110. Sinisi, A.A., et al., *Seminal anti-Mullerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism*. Hum Reprod, 2008. **23**(5): p. 1029-34.

111. de Vet, A., et al., *Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging*. Fertil Steril, 2002. **77**(2): p. 357-62.
112. Dolleman, M., et al., *The relationship between anti-Mullerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(5): p. 1946-53.
113. Broer, S.L., et al., *Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis*. Fertil Steril, 2013. **100**(2): p. 420-9.e7.
114. Dillon, K.E., et al., *Pretreatment antimullerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy*. Fertil Steril, 2013. **99**(2): p. 477-83.
115. McCullagh, D.R., *DUAL ENDOCRINE ACTIVITY OF THE TESTES*. Science, 1932. **76**(1957): p. 19-20.
116. Setchell, B.P. and F. Jacks, *Inhibin-like activity in rete testis fluid*. J Endocrinol, 1974. **62**(3): p. 675-6.
117. Robertson, D.M., et al., *Isolation of inhibin from bovine follicular fluid*. Biochem Biophys Res Commun, 1985. **126**(1): p. 220-6.
118. Vale, W., et al., *Chemical and biological characterization of the inhibin family of protein hormones*. Recent Prog Horm Res, 1988. **44**: p. 1-34.
119. Erickson, G.F. and A.J. Hsueh, *Secretion of "inhibin" by rat granulosa cells in vitro*. Endocrinology, 1978. **103**(5): p. 1960-3.
120. Cuevas, P., et al., *Immunohistochemical detection of inhibin in the gonad*. Biochem Biophys Res Commun, 1987. **142**(1): p. 23-30.
121. Steinberger, A., *Inhibin production by Sertoli cells in culture*. J Reprod Fertil Suppl, 1979(26): p. 31-45.
122. McLachlan, R.I., et al., *Relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the control of inhibin secretion in normal men*. J Clin Invest, 1988. **82**(3): p. 880-4.
123. Bicsak, T.A., et al., *Hormonal regulation of granulosa cell inhibin biosynthesis*. Endocrinology, 1986. **119**(6): p. 2711-9.
124. Sehested, A., et al., *Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(4): p. 1634-40.
125. Reame, N.E., et al., *Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cycling women*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(9): p. 3302-7.
126. Santoro, N., T. Adel, and J.H. Skurnick, *Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women*. Fertil Steril, 1999. **71**(4): p. 658-62.

127. Groome, N.P., et al., *Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(4): p. 1401-5.
128. Yding Andersen, C., *Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle*. Mol Hum Reprod, 2017. **23**(1): p. 16-24.
129. Yding Andersen, C., *Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle*. Mol Hum Reprod, 2016.
130. von Eckardstein, S., et al., *Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(7): p. 2496-501.
131. Muttukrishna, S., et al., *Serum anti-Mullerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis*. Fertil Steril, 2007. **88**(2): p. 516-8.
132. Anawalt, B.D., et al., *Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(9): p. 3341-5.
133. Farkkila, A., et al., *The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B*. Int J Cancer, 2015. **137**(7): p. 1661-71.
134. Walentowicz, P., et al., *Serum inhibin A and inhibin B levels in epithelial ovarian cancer patients*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90575.
135. Seifer, D.B., et al., *Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome*. Fertil Steril, 1997. **67**(1): p. 110-4.
136. Lockwood, G.M., et al., *Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(5): p. 1730-5.
137. Lockwood, G.M., et al., *Predicting the unpredictable: Inhibin B is prognostic of unexpected over and under response to gonadotrophin stimulation in IVF treatment cycles*. Fertil Steril, 1997. **68**(Supplement 1): p. S90-S91.
138. Rinderknecht, E. and R.E. Humbel, *The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin*. J Biol Chem, 1978. **253**(8): p. 2769-76.
139. Baxter, R.C., *Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor-binding protein complex*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(5): p. 1347-53.
140. Clemmons, D.R. and J.J. Van Wyk, *Factors controlling blood concentration of somatomedin C*. Clin Endocrinol Metab, 1984. **13**(1): p. 113-43.
141. Blum, W.F., et al., *Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(6): p. 1610-6.

142. Smith, W.J., et al., *Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-I for assessing growth hormone status in short children.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(5): p. 1294-9.
143. Juul, A., et al., *The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients.* Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(1): p. 85-93.
144. Hintz, R.L., et al., *Competitive binding of somatomedin to the insulin receptors of adipocytes, chondrocytes, and liver membranes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1972. **69**(8): p. 2351-3.
145. Kanbur, N.O., O. Derman, and E. Kinik, *The relationships between pubertal development, IGF-1 axis, and bone formation in healthy adolescents.* J Bone Miner Metab, 2005. **23**(1): p. 76-83.
146. Yakar, S., et al., *Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density.* J Clin Invest, 2002. **110**(6): p. 771-81.
147. Keck, C., et al., *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie.* 2. ed. 2002, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 156.
148. Bidlingmaier, M., et al., *Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. 1712-21.
149. Juul, A., et al., *Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation.* J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(8): p. 2534-42.
150. Schmidt, R.F. and F. Lang, *Physiologie des Menschen.* 30. ed. 2007, Heidelberg: Springer Verlag. p. 509-13.
151. Villanueva, C. and J. Argente, *Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty?* Horm Res Paediatr, 2014. **82**(4): p. 213-21.
152. Ojeda, S.R., A. Lomniczi, and U.S. Sandau, *Glial-gonadotrophin hormone (GnRH) neurone interactions in the median eminence and the control of GnRH secretion.* J Neuroendocrinol, 2008. **20**(6): p. 732-42.
153. Smith, J.T., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, *Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling.* Reproduction, 2006. **131**(4): p. 623-30.
154. Allolio, B. and H.M. Schulte, *Praktische Endokrinologie.* 2. ed. 2010, München: Elsevier GmbH. p. 107-10.
155. Sun, S.S., et al., *National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children.* Pediatrics, 2002. **110**(5): p. 911-9.
156. Wu, T., P. Mendola, and G.M. Buck, *Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National*

- Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Pediatrics, 2002. **110**(4): p. 752-7.
157. Harlan, W.R., E.A. Harlan, and G.P. Grillo, *Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey*. J Pediatr, 1980. **96**(6): p. 1074-8.
 158. Aksglaede, L., et al., *Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. e932-9.
 159. AWMF-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin and D.G.f. Endokrinologie. *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin(DGKJ): Pubertas tarda und Hypogonadismus*. 01/2011; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-0251_S1_Pubertas_tarda_Hypogonadismus_2011-abgelaufen.pdf.
 160. Richter-Unruh, A., *KAPITEL 12 - Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung/Pubertas tarda*, in *Praktische Endokrinologie (Zweite Ausgabe)*, B. Allolio and H.M. Schulte, Editors. 2010, Urban & Fischer: Munich. p. 107-110.
 161. Gajdos, Z.K., et al., *Genetic determinants of pubertal timing in the general population*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **324**(1-2): p. 21-9.
 162. Wehkalampi, K., et al., *Association of the timing of puberty with a chromosome 2 locus*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4833-9.
 163. Sedlmeyer, I.L., J.N. Hirschhorn, and M.R. Palmert, *Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(12): p. 5581-6.
 164. Wehkalampi, K., et al., *Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 723-8.
 165. Stolecke, H.H., *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3. ed. 1997, Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. p. 601.
 166. Grinspon, R.P., et al., *Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012. **25**(1-2): p. 3-11.
 167. Andersson, A.M., et al., *Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(12): p. 3976-81.
 168. Petersmann, A., et al., *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2019. **14**(S 02): p. S111-S118.
 169. Allard, P., et al., *Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents*. Clin Chem, 2003. **49**(4): p. 644-9.

170. Baum, D., et al., *Pediatric heart transplantation at Stanford: results of a 15-year experience*. Pediatrics, 1991. **88**(2): p. 203-14.
171. Cohen, A., et al., *Growth and skeletal maturation after pediatric cardiac transplantation*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(2): p. 126-35.
172. de Broux, E., et al., *Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation: a 15-year experience at Ste-Justine Hospital*. J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(9): p. 825-33.
173. Joffe, A.R., et al., *Outcomes after heart transplantation in children under six years of age*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(1): p. 174-82.
174. Chinnock, R. and M. Baum, *Somatic growth in infant heart transplant recipients*. Pediatr Transplant, 1998. **2**(1): p. 30-4.
175. Au, J., et al., *Paediatric cardiac transplantation with steroid-sparing maintenance immunosuppression*. Arch Dis Child, 1992. **67**(10): p. 1262-6.
176. Peterson, R.E., et al., *Growth and weight gain of prepubertal children after cardiac transplantation*. Pediatr Transplant, 2008. **12**(4): p. 436-41.
177. Pietrzak, B., et al., *Function of the ovaries in female kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2006. **38**(1): p. 180-3.
178. Madersbacher, S., et al., *The impact of liver transplantation on endocrine status in men*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **44**(4): p. 461-6.
179. Tauchmanova, L., et al., *Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women*. Hum Reprod, 2004. **19**(4): p. 867-73.
180. Fritsche, L., et al., *Testosterone concentrations and sirolimus in male renal transplant patients*. Am J Transplant, 2004. **4**(1): p. 130-1.
181. Tondolo, V., et al., *Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(4): p. 1915-7.
182. Zuber, J., et al., *Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2008. **8**(7): p. 1471-9.
183. Kramer, B.K., et al., *Graft function, cardiovascular risk factors, and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive regimen of everolimus, reduced dose of cyclosporine, and basiliximab*. Transplant Proc, 2005. **37**(3): p. 1601-4.
184. Burgos, F.J., et al., *Effect of kidney transplantation and cyclosporine treatment on male sexual performance and hormonal profile: a prospective study*. Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 227-8.
185. Hisatomi, A., et al., *Effect of Prograf (FK506) on spermatogenesis in rats*. Toxicology, 1996. **109**(2-3): p. 75-83.
186. Tai, J., et al., *Effect of FK506 on rat Leydig cell function--in vivo and in vitro study*. Metabolism, 1994. **43**(5): p. 533-7.
187. Caneguim, B.H., et al., *Structural alterations in the seminiferous tubules of rats treated with immunosuppressor tacrolimus*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 19.

188. Chen, Y., et al., *Long-term impact of immunosuppressants at therapeutic doses on male reproductive system in unilateral nephrectomized rats: a comparative study*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 690382.
189. Kantarci, G., et al., *Effects of different calcineurin inhibitors on sex hormone levels in transplanted male patients*. Transplant Proc, 2004. **36**(1): p. 178-9.
190. Kvasnicková, H., R. Hampl, and K. Vondra, *DHEA, DHEAS and Prolactin Correlate With Glucose Control Parameters in Women of Fertile Age With Type-1 Diabetes Mellitus*. Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca, 2015. **64**: p. S255-S258.
191. Hamdi, S.M., et al., *A prospective study in male recipients of kidney transplantation reveals divergent patterns for inhibin B and testosterone secretions*. Basic Clin Androl, 2014. **24**: p. 11.
192. Greenspan, L.C., et al., *Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis*. Pediatr Nephrol, 2002. **17**(1): p. 1-5.
193. Paolillo, J.A., et al., *Posttransplant diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression*. Transplantation, 2001. **71**(2): p. 252-6.
194. Depczynski, B., et al., *Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants*. Diabet Med, 2000. **17**(1): p. 15-9.
195. Martinez-Dolz, L., et al., *Predictive factors for development of diabetes mellitus post-heart transplant*. Transplant Proc, 2005. **37**(9): p. 4064-6.
196. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(10): p. 1158-1169.
197. Palepu, S. and G.V. Prasad, *New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions*. World J Diabetes, 2015. **6**(3): p. 445-55.
198. Sehgal, S., et al., *New-onset diabetes mellitus after heart transplantation in children - Incidence and risk factors*. Pediatr Transplant, 2016. **20**(7): p. 963-969.
199. Boucek, M.M., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric heart transplantation report--2007*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(8): p. 796-807.
200. Hathout, E.H., et al., *Pediatric post-transplant diabetes: data from a large cohort of pediatric heart-transplant recipients*. Am J Transplant, 2003. **3**(8): p. 994-8.
201. *Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**: p. S4-10.
202. Giordano, M., et al., *A study on glucose metabolism in a small cohort of children and adolescents with kidney transplant*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(4): p. 330-6.

203. Pugeat, M., et al., *Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **316**(1): p. 53-9.
204. Nayki, U., et al., *The Effects of Diabetes Mellitus on Ovarian Injury and Reserve: An Experimental Study*. Gynecol Obstet Invest, 2016. **81**(5): p. 424-9.
205. Pereira, M.J., et al., *Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. E1885-94.
206. Radu, R.G., et al., *Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**(2): p. E365-71.
207. Drachenberg, C.B., et al., *Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation*. Transplantation, 1999. **68**(3): p. 396-402.
208. Vincenti, F., et al., *Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1506-14.
209. Song, J.L., et al., *Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(6): p. 2133-41.
210. Tokodai, K., et al., *Insulin resistance as a risk factor for new-onset diabetes after kidney transplantation*. Transplant Proc, 2014. **46**(2): p. 537-9.
211. Nagaraja, P., et al., *Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation*. Transpl Int, 2013. **26**(3): p. 273-80.
212. Cosio, F.G., et al., *New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation*. Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2415-21.
213. Hjelmestaeth, J., et al., *The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events*. Kidney Int, 2006. **69**(3): p. 588-95.
214. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes*. Kidney Int, 2002. **62**(4): p. 1440-6.
215. Czerny, M., et al., *The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival*. Diabetologia, 2002. **45**(11): p. 1498-508.
216. Marelli, D., et al., *Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(10): p. 1091-7.
217. Lv, C., et al., *New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival*. J Diabetes, 2015. **7**(6): p. 881-90.
218. Malavige, L.S., et al., *Erectile dysfunction among men with diabetes is strongly associated with premature ejaculation and reduced libido*. J Sex Med, 2008. **5**(9): p. 2125-34.
219. Sasaki, H., et al., *Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. **70**(1): p. 81-9.

220. De Berardis, G., et al., *Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked*. Diabetes Care, 2002. **25**(2): p. 284-91.
221. Ballester, J., et al., *Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms*. J Androl, 2004. **25**(5): p. 706-19.
222. Scarano, W.R., et al., *Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-term streptozotocin-induced hyperglycaemia in rats*. Int J Androl, 2006. **29**(4): p. 482-8.
223. Shrilatha, B., *Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the Streptozotocin-diabetic rat*. Int J Androl, 2007. **30**(6): p. 508-18.
224. Seethalakshmi, L., M. Menon, and D. Diamond, *The effect of streptozotocin-induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat*. J Urol, 1987. **138**(1): p. 190-4.
225. Baccetti, B., et al., *Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality*. Hum Reprod, 2002. **17**(10): p. 2673-7.
226. Dinulovic, D. and G. Radonjic, *Diabetes mellitus/male infertility*. Arch Androl, 1990. **25**(3): p. 277-93.
227. Vignon, F., et al., *Comparative study of semen in diabetic and healthy men*. Diabete Metab, 1991. **17**(3): p. 350-4.
228. Garcia-Diez, L.C., et al., *Semen characteristics and diabetes mellitus: significance of insulin in male infertility*. Arch Androl, 1991. **26**(2): p. 119-28.
229. Agbaje, I.M., et al., *Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function*. Hum Reprod, 2007. **22**(7): p. 1871-7.
230. Copeland, K.L., et al., *Diabetes mellitus and sexual function in middle-aged and older women*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(2 Pt 1): p. 331-40.
231. Kjaer, K., et al., *Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(2): p. 524-9.
232. Gaete, X., et al., *Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Fertil Steril, 2010. **94**(5): p. 1822-6.
233. Codner, E., P.M. Merino, and M. Tena-Sempere, *Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(5): p. 568-85.
234. Schroeder, B., et al., *Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents*. J Reprod Med, 2000. **45**(1): p. 1-5.
235. Nestler, J.E., et al., *A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **72**(1): p. 83-9.
236. Pugeat, M., et al., *Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1991. **40**(4-6): p. 841-9.

237. Adashi, E.Y., A.J. Hsueh, and S.S. Yen, *Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells*. *Endocrinology*, 1981. **108**(4): p. 1441-9.
238. Shim, U., et al., *Long menstrual cycle is associated with type 2 diabetes mellitus in korean women*. *Diabetes Metab J*, 2011. **35**(4): p. 384-9.
239. Tobias, D.K., et al., *History of infertility and risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study*. *Diabetologia*, 2015. **58**(4): p. 707-15.
240. Caillard, S., et al., *Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test*. *Transplantation*, 2011. **91**(7): p. 757-64.
241. Sharif, A., R.H. Moore, and K. Baboolal, *The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon*. *Transplantation*, 2006. **82**(12): p. 1667-72.
242. Tokodai, K., et al., *The 5-time point oral glucose tolerance test as a predictor of new-onset diabetes after kidney transplantation*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. **103**(2): p. 298-303.
243. Deutsche Diabetes Gesellschaft and diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, *Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2017*. 2017, Kirchheim + Co GmbH: Mainz.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon	ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
AMH	Anti-Müller-Hormon		
BMI	Body Mass Index	IVF	In-vitro-Fertilisation
bzw.	beziehungsweise	kDa	Kilodalton
ca.	<i>circa</i>	KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat		
CRH	Corticotropin-releasing Hormone	kg	Kilogramm
CyA	Cyclosporin A	KHK	Koronare Herzkrankheit
DHEA	Dehydroepiandrosteron	LH	Luteinisierendes Hormon
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
dl	Deziliter	MMF	Mycophenolat-Mofetil
DM	Diabetes mellitus	mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
DNA	Desoxyribonukleinsäure	NFkB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
Eve	Everolimus	NO	Stickstoffmonoxid
FK	Tacrolimus	NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation
FSH F	follikel-Stimulierende-Hormon	Nü-Glukose	Nüchtern-Glukose
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure	p.o.	<i>per os</i>
GH	Growth Hormone	PCO-Syndrom	Polyzystisches Ovarsyndrom
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormone	s.o.	siehe oben
HDL	High-Density-Lipoprotein	SD	Standardabweichung
HHG-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse	SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
HOMA	Homeostasis Model Assessment	sog.	sogenannt(e)
HTx	Herztransplantation	STH	Somatotropes Hormon
HVL	Hypophysenvorderlappen	TGF	Transforming growth factor
i.v.:	intravenös	TNF	Tumor Nekrose Faktor
IFN	Interferon	TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
IGF-1	Insulin-like Growth Factor	Tx	Transplantation
IGFBP-3	Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3	US	Untersuchung
IL	Interleukin	z.B.	zum Beispiel
		ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuelle Verteilung der Diagnosen von HTx-Empfängern

Abbildung 2: Wirkungsweise von Cyclosporin A und Tacrolimus

Abbildung 3: Wirkung von LH und FSH bei der Frau(a) bzw. beim Mann(b)

Abbildung 4: Erste Schritte der Steroidhormonbiosynthese

Abbildung 5: Biochemische Schritte der Testosteronsynthese

Abbildung 6: Biochemische Schritte der Östrogensynthese

Abbildung 7: Hormonelles Feedback-System (aus Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012)

Abbildung 8: Standardabweichung der Körpergröße in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Abbildung 9: Perzentilenkurven der Körpergrößen weiblicher Patienten

Abbildung 10: Perzentilenkurven der Körpergrößen männlicher Patienten

Abbildung 11: Perzentilenkurven der Körpergewichte männlicher Patienten

Abbildung 12: Perzentilenkurven der Körpergewichte weiblicher Patienten

Abbildung 13: Pubertätsstatus bei Untersuchung [Alter in Jahre] in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abbildung 14: Menarchealter der Patientinnen

Abbildung 15: LH-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Abbildung 16: FSH-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Abbildung 17: Testosteron- bzw. Östradiolwerte in Abhängigkeit des Tannerstadium

Abbildung 18: Androstendionwerte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Abbildung 19: SHBG-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht und Tannerstadium

Abbildung 20: AMH-Werte [ng/ml] in Abhängigkeit vom Tannerstadium bei Jungen und vom Alter [Jahre] bei Mädchen

Abbildung 21: DHEA-S-Werte in Abhängigkeit von Tannerstadium und Geschlecht

Abbildung 22: Inhibin B in ng/l im Vergleich zur Normalbevölkerung in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Abbildung 23: IGF-1 in Abhängigkeit von Alter [Jahre] und Geschlecht
Abbildung 24: IGFBP-3 in Abhängigkeit von Alter [Jahre] und Geschlecht
Abbildung 25: Mittelwerte der Nü-Glukosewerte [mg/dl] nach Altersklassen & Geschlecht
Abbildung 26: Häufigkeiten der Nü-Glukosewerte
Abbildung 27: Häufigkeiten der Nü-Glukosewerte [mg/dl] der jeweiligen Altersklasse
Abbildung 28: Häufigkeiten der Nü-Glukosewerte[mg/dl] der jeweiligen Altersklasse
Abbildung 29: HbA1c-Mittelwerte der Altersklassen nach Geschlecht
Abbildung 30: Häufigkeiten der HbA1c-Werte [%]
Abbildung 31: Häufigkeiten der HbA1c-Werte [%] in den jeweiligen Altersklassen
Abbildung 32: Häufigkeiten der HbA1c-Werte[%] in den jeweiligen Altersklassen
Abbildung 33: Häufigkeiten der Insulinwerte
Abbildung 34: Insulin in Abhängigkeit von Altersklasse & Geschlecht
Abbildung 35: Häufigkeiten der Insulinwerte in den jeweiligen Altersklassen
Abbildung 36: Häufigkeiten der Insulinwerte in den jeweiligen Altersklassen
Abbildung 37: HOMA-Index in Abhängigkeit von Tannerstadium und Geschlecht
Abbildung 38: Häufigkeiten der HOMA-Indices in Abhängigkeit von Alter & Geschlecht
Abbildung 39: Häufigkeiten der Homa-Indices

Tabelle 1: Ursachen für Entwicklungsverzögerungen[158]

Tabelle 2: Immunsuppression zum Zeitpunkt der Untersuchung

Tabelle 3: Zielspiegel in Abhängigkeit von Kombinationspräparat und Zeit seit Transplantation in ng/ml*

Tabelle 4: Referenzwerte der gemessenen Parameter

Tabelle 5: LH-Werte männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Tabelle 6: : FSH-Werte männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Tabelle 7: Testosteron- und Östradiolwerte in Abhängigkeit vom Tannerstadium

Tabelle 8: Wertekonstellation jener Mädchen mit verminderten AMH-Werten

Tabelle 9: Wertekonstellation jener Jungen mit auffälligen Fertilitätsparametern

9 Danksagungen

Mein herzlichster Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. med. Susanne Bechtold-Dalla Pozza, für die unermüdliche Unterstützung und exzellente Betreuung dieser Arbeit, sowohl fachlich als auch menschlich. Ohne den wertvollen, konstruktiven Austausch und die motivierenden Gespräche wäre diese Arbeit in dieser Form nicht realisierbar gewesen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. Robert Dalla-Pozza für die engagierte Unterstützung und Bereitstellung seiner fachlichen Expertise zu diesem Projekt.

Auch danke ich Dr. med. Sarah Ulrich und Dr. med. Alexandra Fuchs für die vielseitige und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Zuletzt bedanke ich mich im Besonderen bei meinen Eltern, welche mir stets motivierend und ermutigend zur Seite standen und mir den nötigen Rückhalt bei dieser Arbeit sowie während des gesamten Studiums boten, der als wichtiger Faktor zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Cighi, Denisa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Störungen der Fertilität und des Glukosestoffwechsels bei pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation: Erfahrungen eines Transplantationszentrums

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.12.2021

Ort, Datum

Denisa Cighi

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand