

Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential

Prof. Dr. Christian Wüster

unter Mitarbeit von

Prof. Dr. Bruno Allolio, Dr. Martin Bidlingmaier, Prof. Dr. Georg Brabant,
Prof. Dr. Jürgen H. Brämwig, Dr. Frank Callies, Prof. Dr. Rainer Dietz,
Dr. Constanze Goebel, Priv.-Doz. Dr. Friedrich Jockenhövel,
Dr. Dr. Marc Heinrichs, Prof. Dr. Volker Hesse,
Priv.-Doz. Dr. Peter Herbert Kann, Prof. Dr. Wieland Kiess, Dr. J. Klammt,
Priv.-Doz. Dr. J. Kratzsch, Prof. Dr. Klaus Mann, Prof. Dr. Otto Mehl,
Prof. Dr. Heiner Mönig, Priv.-Doz. Dr. Klaus Mohnike,
Prof. Dr. Karl-Josef Osterziel, Priv.-Doz. Dr. Carl-Joachim Partsch,
Dr. Stephan Petersenn, Priv.-Doz. Dr. Roland Pfäffle, Dr. Gabriele Pfeifer,
Dr. J. Preinfalk, Dr. K. Raile, Prof. Dr. Michael B. Ranke, Dr. A. Schmidt,
Dr. Florian Schütz, Prof. Dr. Wolfgang G. Sippell, Prof. Dr. Günter K. Stalla,
Priv.-Doz. Dr. Christian J. Strasburger, Priv.-Doz. Dr. Burkhard Tönshoff,
Prof. Dr. A. von zur Mühlen, Priv.-Doz. Dr. Dr. Hartmut A. Wollmann,
Dr. Zida Wu



Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Wüster, Christian:

Wachstumshormon (hGH) - Pathophysiologie und therapeutisches Potential/Christian Wüster.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2001

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-4568-8

© 2001 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Ziel dieses Buches ist es, Fragen zu stellen und zu versuchen, Antworten zu den fundamentalen Wachstumshormon-assoziierten Problemen zu finden.

Fast 100 Jahre ist es her, da beschrieb Gilford 1903 “ateliotische oder “unfertige” Zwerge, die wir retrospektiv als GH defizient ansehen. Erdheim (1916) verband die klinische Symptomatik mit einer “Defizienz der Hypophyse”, nachdem Simmonds bereits 1914 gezeigt hatte, dass “völliger Schwund des Hypophysenvorderlappens beim Menschen einen unaufhaltsamen zum Tode führenden schweren kachektischen Zustand zur Folge haben kann” (Simmonds M., Dtsch. Med. Wschr. 1914: 322). 1921 entdeckten dann Long und Evans (Anat. Rec. 1921, 21: 62) das Wachstumshormon als erstes der Hypophysenhormone, indem sie durch Injektion eines schwach alkalischen Vorderlappenextraktes eine Wachstumsförderung bei der Ratte erzielten. Den Anstoß zur Erforschung der Physiologie der Hypophyse hatte die Entdeckung der Akromegalie durch Pierre Marie bereits 1886, der diese Erkrankung allerdings auf einen Unterfunktionszustand der Hypophyse zurückgeführt hatte. Ein Jahr später erfolgte die Zuordnung zu einer Überfunktion durch Minkowski. 1928 konnten Putman, Benedict und Teel (Amer. J. Path 4: 545;1928) eine Akromegalie durch Behandlung von Hunden mit Hypophysenextrakt erzeugen.

Die Einordnung von GH als stoffwechselaktives und nicht nur wachstumssteigerndes Hormon bereitete schon immer Schwierigkeiten, obwohl bereits A. Jores in seinem Lehrbuch über die endokrinen Störungen im Handbuch der Neurologie 1937 (Springer-Verlag Berlin) auf S. 271 schreibt “Ich habe es mit zu der Gruppe der Stoffwechselhormone gestellt, da Stoffwechselvorgänge mit dem Wachstum eng verbunden sind”. Genauso richtig war auch seine Feststellung zur Therapie: “Die Therapie mit Hypophysenhormon ist immer eine Therapie auf lange Sicht. Es ist nicht möglich, eine hypophysäre Wachstumsstörung, eine Magersucht oder hypophysäre Kachexie innerhalb von 14 Tagen bis 3 Wochen zu heilen, es sind immer Monate bis Jahre erforderlich.... Wachstumsstörungen sollten auch immer parenteral behandelt werden.” Die Prinzipien der Therapie mit Wachstumshormon waren also offensichtlich schon zu Beginn des Zweiten Weltkrieges bekannt, jedoch wurde erst 1958 von Raben die erste erfolgreiche Behandlung eines Kindes mit aus Hypophysen extrahiertem GH publiziert.

Der Herausgeber ist den Mitautoren dankbar, dass sie ihre speziellen Kenntnisse auf der Basis eigener wissenschaftlicher Arbeiten und klinischer Erfahrung zum jeweiligen Thema in den Dienst dieses Buches gestellt haben. Weiter gilt der besondere Dank dem UNI-MED Verlag sowie Frau Gabriele Schleith und Frau Gabriele Holz-Grötschnig, Novo Nordisk Pharma GmbH Mainz, für Ihren Einsatz bei den editorialen Arbeiten. Ein besonderer Dank gilt weiterhin den Familien aller Autoren, die wie immer viel Geduld, Einfühlungsvermögen und Unterstützung den Schreibenden gegeben haben, ohne die solche Extra-Arbeiten nicht zu bewältigen gewesen wären. Ich hoffe, dass diese viele Mühe schlussendlich zu Folgendem führen könnte:

- Bessere Lehre für Studenten und der Förderung der endokrinologischen Ausbildung an Universitäten
- Praktischer Leitfaden für klinisch tätige Ärzte zur Verbreitung des Wissens über Wachstumshormon-assoziierte Erkrankungen und deren Therapiemöglichkeiten
- State-of-the-art Wissensvermittlung für den erfahrenen Therapeuten
- Verbesserung der ärztlichen Versorgung und Therapie von Patienten mit GH-assoziierten Erkrankungen
- Vermeidung und Warnung vor dem Missbrauch einer so hochpotenten und wertvollen Substanz wie GH

Klein- und Großwuchs bzw. allgemeine Abweichungen von der Norm haben uns Menschen schon immer betroffen gemacht und die Erkrankten in Außenseiterpositionen der Gesellschaft gerückt. Bei den Riesen und Akromegalen sind reale Figuren wie Echnathon und Goliath in führenden Positionen erwähnens-

wert, die Riesen der Märchen erschreckten und wurden ausgesondert. Bei den Zwergen spielt vor allem die assoziierte Komik und Drolligkeit bzw. das Puppenhafte eine Rolle, andererseits waren diese Menschen häufig wichtige Berater von "Führenden". Auch wenn die bekannte Korrelation zwischen Körperhöhe und amerikanischer Präsidentschaft viele Eltern anregt, ihre scheinbar zu kleinen Kinder größer machen zu wollen, so ist doch schussendlich immer die innere Größe entscheidend, ob wir in der Lage sind, in Harmonie unseren Lebensbogen zu spannen. Ob dies Wachstumshormon-assoziiert ist, bleibt wohl eine der vielen offenen Fragen, die dieses Buch nicht beantworten kann.

Mainz, im April 2001

Christian Wüster

Autoren

Prof. Dr. Bruno Allolio
Abteilung für Endokrinologie
Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str.2
97080 Würzburg
Kap. 17.

Dr. Martin Bidlingmaier
Medizinische Klinik Innenstadt der LMU
Ziemssenstr. 1
80336 München
Kap. 19.

Prof. Dr. Georg Brabant
Abteilung Klinische Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover
Kap. 5.

Prof. Dr. Jürgen H. Brämwig
Universitäts-Kinderklinik
Albert Schweitzer-Strasse 33
48129 Münster
Kap. 10.

Dr. Frank Callies
Abteilung für Endokrinologie
Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider-Str.2
97080 Würzburg
Kap. 17.

Prof. Dr. Rainer Dietz
Charité/Franz-Volhard-Klinik
Humboldt Universität zu Berlin
Wiltbergstraße 50
13125 Berlin
Kap. 16.

Dr. Constanze Goebel
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Innere Medizin/Endokrinologie und Klinische Chemie
Kraepelinstr. 10
80804 München
Kap. 15.

Priv.-Doz. Dr. Friedrich Jockenhövel
Klinik II und Poliklinik
Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50931 Köln
Kap. 18.

Dr. Dr. Marc Heinrichs
Novo Nordisk Pharma GmbH
Abteilung Marketing Wachstumshormon
Brucknerstr. 1
55127 Mainz
Kap. 20.

Prof. Dr. Volker Hesse
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Lindenholz des Krankenhauses Lichtenberg
Gotlindestr. 2 - 20
10365 Berlin
Kap. 4.

Priv.-Doz. Dr. Peter Herbert Kann
Klinik und Poliklinik Innere Medizin
Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1
55101 Mainz
Kap. 14.

Prof. Dr. Wieland Kiess
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche
Universität Leipzig
Oststr. 21-25
04317 Leipzig
Kap. 2.

Dr. J. Klammt
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche
Universität Leipzig
Oststr. 21-25
04317 Leipzig
Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. J. Kratzsch
Institut für Klinische Chemie
und Pathobiochemie und Molekulare Medizin
Liebigstr. 27
04103 Leipzig
Kap. 2.

Prof. Dr. Klaus Mann
Abteilung für Endokrinologie
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Kap. 13.

Prof. Dr. Otto Mehls
Sektion Pädiatrische Nephrologie
Universitätskinderklinik
Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg
Kap. 7.

Prof. Dr. Heiner Mönig
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Arbeitsgruppe Endokrinologie/Diabetologie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Schittenhelmstr. 12
24105 Kiel
Kap. 11.

Priv.-Doz. Dr. Klaus Mohnike
Otto-von-Guericke-Universität,
Universitätsklinikum Magdeburg
Medizinische Fakultät
Zentrum für Kinderheilkunde
Wiener Straße 17-19
39112 Magdeburg
Kap. 9.

Prof. Dr. Karl-Josef Osterziel
Charité/Franz-Volhard-Klinik
Humboldt Universität zu Berlin
Wiltbergstraße 50
13125 Berlin
Kap. 16.

Priv.-Doz. Dr. Carl-Joachim Partsch
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Pädiatrische Endokrinologie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Kap. 11.

Dr. Stephan Petersenn
Abteilung für Endokrinologie
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Kap. 13.

Priv.-Doz. Dr. Roland Pfäffle
Rheinisch-Westfälische-Technische Hochschule
Aachen
Kinderklinik
Pädiatrische Endokrinologie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Kap. 1.

Dr. Gabriele Pfeifer
Novo Nordisk Pharma GmbH
Abteilung Marketing Wachstumshormon
Brucknerstr. 1
55127 Mainz
Kap. 20.

Dr. J. Preinfalk
Abteilung Klinische Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover
Kap. 5.

Dr. K. Raile
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und
Jugendliche
Universität Leipzig
Oststr. 21-25
04317 Leipzig
Kap. 2.

Prof. Dr. Michael B. Ranke
Universitäts-Kinderklinik
Sektion Pädiatrische Endokrinologie
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Kap. 6.

Dr. A. Schmidt
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und
Jugendliche
Universität Leipzig
Oststr. 21-25
04317 Leipzig
Kap. 2.

Dr. Florian Schütz
Universitätsfrauenklinik Heidelberg
Voßstraße 9
60115 Heidelberg
Kap. 3.

Prof. Dr. Wolfgang G. Sippell
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Pädiatrische Endokrinologie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Kap. 11.

Prof. Dr. Günter K. Stalla
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Innere Medizin/Endokrinologie und Klinische
Chemie
Kraepelinstr. 10
80804 München
Kap. 15.

Priv.-Doz. Dr. Christian J. Strasburger
Medizinische Klinik Innenstadt der LMU
Ziemssenstr. 1
80336 München
Kap. 19.

Priv.-Doz. Dr. Burkhard Tönshoff
Sektion Pädiatrische Nephrologie
Universitätskinderklinik
Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg
Kap. 7.

Prof. Dr. A. von zur Mühlen
Abteilung Klinische Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover
Kap. 5.

Priv.-Doz. Dr. Dr. Hartmut A. Wollmann
Universitäts-Kinderklinik Tübingen
Zentrum für Wachstumsforschung
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Kap. 8.

Dr. Zida Wu
Medizinische Klinik Innenstadt der LMU
Ziemssenstr. 1
80336 München
Kap. 19.

Prof. Dr. Christian Wüster
Apl. Prof. für Endokrinologie der Univ. Heidelberg
Medical Advisor Wachstumshormon
Novo Nordisk Pharma GmbH
Brucknerstr. 1
55127 Mainz
Kap. 12.

Inhaltsverzeichnis

1.	Physiologische Regulation der GH-Sekretion (R. Pfäffle)	15
1.1.	Einleitung	15
1.2.	Die Entwicklung des hypothalamisch-hypophysären GH-Regelkreises	15
1.3.	Faktoren des "inneren" hypothalamisch-hypophysären Regelkreises	16
1.4.	Modulierende Faktoren des Regelkreises	17
2.	Physiologische Wirkungen von GH/IGF-1 (W. Kiess, J. Klammt, K. Raile A. Schmidt, J. Kratzsch)	21
2.1.	Einleitung	21
2.2.	Biologische Wirkung von Wachstumshormon	22
2.3.	Signalübertragung des Wachstumshormons	23
2.4.	Biologische Wirkung von Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor-1	23
2.5.	Signalübertragung der IGFs	24
2.6.	Transgene Tiermodelle und knock out-Mausmodelle	25
2.7.	Befunde von Experimenten mit dem Cre/loxP System	26
2.8.	Schlussfolgerungen	26
3.	Diagnostische Tests bei V.a. GH-Mangel (F. Schütz)	29
3.1.	Bestimmungsmethoden von GH, IGF-1, IGFBP-3	29
3.2.	Durchführung und Interpretation von GH-Stimulationstests	30
3.3.	Testunterschiede bei Pädiatern und Internisten	33
3.4.	Intraoperative Bestimmung von GH bei akromegalen Patienten	34
4.	Diagnostik und klinische Zeichen von GH-Mangel im Kindesalter (GHD-CO) (V. Hesse)	36
4.1.	Einleitung	36
4.2.	Klinisches Bild	37
4.3.	Diagnostik	38
5.	Diagnostik und klinische Zeichen von GH-Mangel im Erwachsenenalter (GHD-A) (J. Preinfalk, A. von zur Mühlen, G. Brabant)	43
5.1.	Ursachen des GH-Mangels im Erwachsenenalter	43
5.2.	Diagnostik eines GH-Mangels beim Erwachsenen	43
5.3.	Veränderungen bei GH-Mangel im Erwachsenenalter	44
6.	GH-Therapie beim GH-Mangel im Kindesalter (M. B. Ranke)	49
6.1.	Indikation und Behandlungsziele	49
6.2.	GH-Applikation	50
6.3.	GH-Dosis	50
6.4.	Individualisierte Therapie	51
6.5.	Therapiemonitoring	52

7.	GH-Therapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation (B. Tönshoff, O. Mehls)	55
7.1.	Gestörtes Längenwachstum bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz	55
7.2.	Pathogenese der Wachstumsstörung bei Kindern mit CNI und unterstützende Maßnahmen.....	56
7.3.	Veränderungen der somatotropen Hormonachse.....	57
7.4.	Rationale und Wirkungsmechanismus einer GH-Therapie	58
7.5.	Wirksamkeit der GH-Therapie und Indikationen.....	58
7.6.	Mögliche Nebenwirkungen	60
7.7.	Praktische Durchführung der Therapie und Monitoring	60
7.8.	Resumée	62
8.	Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) - Natürlicher Verlauf und Wirkungen einer GH-Therapie (H. A. Wollmann)	64
8.1.	Definition.....	64
8.2.	Spontanwachstum.....	64
8.3.	Wachstumsfördernde Behandlung	66
8.4.	Zusammenfassung, Empfehlungen, Fragen.....	70
9.	GH-Therapie bei Achondro-/Hypochondroplasie, Osteogenesis imperfecta, Prader-Willi-Syndrom und Noonan-Syndrom (K. Mohnike)	72
9.1.	Einleitung	72
9.2.	Achondro- und Hypochondroplasie	72
9.3.	Osteogenesis imperfecta (O.i.).....	74
9.4.	Prader-Willi-Syndrom	74
9.5.	Noonan-Syndrom und idiopathischer Kleinwuchs.....	74
9.6.	Schlussfolgerungen.....	75
10.	GH-Therapie bei Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) (J. H. Brämwig)	77
10.1.	Einleitung	77
10.2.	Wachstumshormontherapie.....	78
10.3.	Wachstumshormontherapie in Kombination mit Oxandrolon	79
10.4.	Erwachsenengröße nach abgeschlossener Therapie.....	82
10.5.	Nebenwirkungen der Therapie	83
10.6.	Rückblick und Perspektiven	84
11.	GH-Therapie zwischen Pubertät und Erwachsenenalter (Transition) (H. Mönig, C.-J. Partsch, W. G. Sippell)	88
11.1.	Einleitung	88
11.2.	Behandlung zwischen Pubertätsbeginn und Erwachsenenalter.....	88
11.3.	Fortsetzung der Substitution im Erwachsenenalter.....	89
11.4.	Kooperation an der Schnittstelle zwischen pädiatrischer und internistischer Endokrinologie	92

12.	Wirkungen einer GH-Therapie bei GH-Mangel im Erwachsenenalter (GHD-A) (C. Wüster)	95
12.1.	Historische Aspekte und Häufigkeit der GHD-A (GH deficiency of adult onset)	95
12.2.	Psychische und soziale Wirkungen von GH.	95
12.3.	Effekte auf das Fortpflanzungssystem	96
12.4.	Körperzusammensetzung	96
12.5.	Energie-, Kohlenhydrat- und Lipoprotein-Stoffwechsel	98
12.6.	Muskelkraft und Leistungsfähigkeit	100
12.7.	Kardiovaskuläre Effekte	100
12.8.	Renale Effekte und Effekte auf das Renin-Aldosteron-System.....	100
12.9.	Mortalität	100
12.10.	Effekte auf das Immunsystem	100
12.11.	Knochenstoffwechsel.....	101
12.12.	Praktische Dosierungsempfehlungen und individuelles Ansprechen	105
13.	GH und Hormon-Interaktionen (S. Petersenn, K. Mann)	110
13.1.	Einleitung	110
13.2.	Interaktionen von GH und Schilddrüsenhormon	110
13.3.	Interaktionen von GH und Glukokortikoiden.....	111
13.4.	Interaktionen von GH und Sexualhormonen.....	112
13.5.	Schlussfolgerungen.....	113
14.	GH bei Osteoporosen insbesondere Glukokortikoid-induzierter Osteoporose (P. H. Kann)	117
14.1.	Einleitung	117
14.2.	Osteoporose bei Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz	117
14.3.	Wachstumshormon bei idiopathischer Osteoporose	118
14.4.	Wachstumshormon bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose	120
14.5.	Schlussfolgerungen.....	121
15.	GH bei Katabolie – obsolet oder letzte therapeutische Option? (C. Goebel, G. K. Stalla)	124
15.1.	Einleitung	124
15.2.	Metabolische Phänomene bei "critical illness"	124
15.3.	Therapeutischer Einsatz von Wachstumshormon	125
15.4.	Diskussion.....	128
16.	GH und Herzinsuffizienz (K.-J. Osterziel, R. Dietz)	131
16.1.	Einleitung	131
16.2.	Physiologische Wirkungen von Wachstumshormon (GH).....	131
16.3.	Rezeptoren für GH und IGF-1.....	132
16.4.	Wirkungen von IGF-1 auf Myozyten	133
16.5.	Somatotrophes System bei Herzinsuffizienz	133
16.6.	GH und kardiovaskuläre Effekte	133
16.7.	GH und muskuläre Effekte	134

17.	GH-Substitution in der Somatopause – Lifestyle oder Anti-Aging? (F. Callies, B. Allolio)	137
17.1.	Einleitung	137
17.2.	Ergebnisse kontrollierter Studien mit rhGH	137
17.3.	Schlussfolgerung	140
18.	Nebenwirkungsprofil von GH (F. Jockenhövel)	142
18.1.	Einleitung	142
18.2.	Klinisches Bild von Patienten mit endogenem Wachstumshormonexzess (Akromegalie) ..	142
18.3.	Nebenwirkungen von GH bei GH-defizienten Erwachsenen	143
18.4.	Nebenwirkungen von GH bei Einsatz in der Somatopause	145
18.5.	Einfluss von Wachstumshormon und IGF-I auf die Karzinogenese	145
19.	GH im Sport – Missbrauch und Gefahren (M. Bidlingmaier, C. J. Strasburger, Z. Wu)	149
19.1.	Potentieller Nutzen von GH als Dopingmittel	149
19.2.	Risiken der Anwendung von GH zur Leistungsförderung	151
19.3.	Mögliche Verfahren zum Nachweis von Doping mit GH	151
20.	Applikationsformen von GH (G. Pfeifer, M. Heinrichs)	155
20.1.	Degradierung von Proteinen	157
20.2.	Stabilität von Proteinen	158
20.3.	Stabilität von Wachstumshormon	158
20.4.	Guidelines für die Durchführung von Stabilitätsuntersuchungen	160
20.5.	Stabilität von Norditropin® SimpleXx®	161
20.6.	Zukünftige Applikationsformen von Peptidhormonen	161
	Index	164

1. Physiologische Regulation der GH-Sekretion

Gentransduktion, Rezeptoraffinität, Beeinflussung der hypophysären und extra-hypophysären GH-Sekretion

Zusammenfassung

- Außer GHRH und SRIF regulieren noch eine ganze Reihe weiterer Faktoren die endogene GH-Produktion und –Sekretion, was pathophysiologisch bei Erkrankungen mit GH-Mangel oder –Exzess erhebliche Bedeutung hat
- Der GHRH-Rezeptor als auch GH selbst werden durch hypophysäre Transkriptionsfaktoren wie PIT1 (POU1F1) in ihrer Expression stimuliert
- Eine Reihe embryonaler Transkriptionsfaktoren wie PIT1, PROP1, HESX1 und LHX3 sind an der Differenzierung des hypothalamisch-hypophysären GH-Regulationssystems beteiligt
- Das GHRH-R- und das GH-Gen selbst weisen vereinzelt strukturelle Defekte auf, die für einen familiären GH-Mangel verantwortlich sind und die Extremform eines isolierten GH-Mangels in einem klinisch weiten Spektrum unterschiedlich stark ausgeprägter GH-Mangelzustände darstellen
- Verschiedene Neurotransmitter und Hormone regulieren direkt oder indirekt die GH-Sekretion via GHRH/SRIF

1.1. Einleitung

Die hypophysäre Sekretion von Wachstumshormon (GH) ist zum einen von einer ausreichenden Produktion des Hormons in der Hypophyse zum anderen von einer intakten Regulation seiner Sekretion abhängig. Beide Vorgänge unterliegen Regelkreisen, die nicht erst im adulten Organismus eng miteinander verknüpft sind, sondern schon embryonal gemeinsame Differenzierungsschritte erfahren.

Die Klassifizierung eines GH-Mangels in hypothalamische und hypophysäre Ausfälle ist zwar anhand der Analyse der hypophysären GH-Sekretion auf eine Stimulation mit GHRH möglich, sie er-

laubt alleine jedoch selten eine exakte ätiologische Zuordnung. Obwohl eine direkte klinische Konsequenz für den Einsatz einer Wachstumshormonsubstitution aus einer ätiologischen Zuordnung nicht erfolgt, werden differentialdiagnostische Überlegungen in Zukunft bei der Diagnostik des GH-Mangels oder -Exzesses eine zunehmend größere Rolle spielen, insbesondere wenn alternative therapeutische Ansätze wie beispielsweise GH-Sekretagoga angewandt werden sollen.

1.2. Die Entwicklung des hypothalamisch-hypophysären GH-Regelkreises

Die Hypophyse entspringt embryonal zwei unterschiedlichen Anlagen. Die Rathke-Tasche ist als eine Ausstülpung des oralen Ektoderms Ursprung der Adenohypophyse, während die Neurohypophyse aus dem neuralen Ektoderm, das heißt dem Boden des Frontalhirns, entsteht. Die Adenohypophyse macht etwa $\frac{3}{4}$ der Masse der Hypophyse aus und vollbringt vor allem in Bezug auf das Wachstumshormon bei dem heranwachsenden Organismus eine beträchtliche Syntheseleistung. Die etwa nur 500 mg wiegende Organ synthetisiert etwa 1 bis 3 mg GH innerhalb von 24 Stunden (1).

In den letzten 25 Jahren gab es erhebliche Fortschritte auf dem Weg der Identifizierung und Charakterisierung der Faktoren, die zum einen die effektive Synthese von GH bedingen (GH, Pit-1, Zn-15) (2-4), und zum anderen seine komplexe pulsatile Sekretion steuern (GHRH, Somatostatin, GHRH-Rezeptor) (5-7).

Eine biochemische und funktionelle Analyse der Einzelparameter kann dabei oft nur die Rolle der einzelnen Faktoren in dem funktionierenden hypothalamisch-hypophysären Regelkreis bestimmen. Umgekehrt fällt es jedoch oft schwer, bei einem Defekt der hypophysären GH-Sekretion auf eine genaue Ursache innerhalb dieses Regelkreises zu schließen. Dies liegt vor allem daran, dass sich die Mehrzahl der beteiligten Faktoren nicht alleine auf ihre Rolle als Stell-Größe in dem ausdifferenzierten Regelkreis reduzieren lassen, sondern dass sie eine oft überraschend komplexe Rolle bei der embryonalen Differenzierung der somatotrophen

Zelllinien und deren Verbindung zu übergeordneten hypothalamischen Zentren haben.

Dieses "Doppelleben" hypophysärer Faktoren, die in dem sich entwickelnden und dem ausgereiften Organismus unterschiedliche Aufgaben erfüllen, gewinnt zunehmend an Interesse, da es gelingt, mehr und mehr Defekten der beteiligten Faktoren klinisch unterscheidbare Krankheitsbilder zuzuordnen (8).

1.3. Faktoren des "inneren" hypothalamisch-hypophysären Regelkreises

► Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH)

Die Existenz der ersten, der "klassischen" Regelgröße der hypothalamisch-hypophysären Wachstumshormonsekretion wurde lange postuliert, bevor sie 1982 zunächst in Pankreastumoren nachgewiesen werden konnte (5). Neurone, die GHRH im Hypothalamus produzieren, sind vorzugsweise im N. arcuatus und im ventromedialen Nukleus lokalisiert. Die Axone dieser Zellen projizieren sich in die Eminentia mediana, von wo aus GHRH in den hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf eingeschleust wird (9). Während der Fetalentwicklung hat GHRH vermutlich einen proliferativen Effekt bei der Entwicklung der somatotrophen Zelle (10). Es kann die Entwicklung dieser Zellreihe jedoch nicht initiieren, da seine Expression erst in der 18. Embryonalwoche, also nach dem Auftreten der ersten somatotrophen Zellen, nachweisbar wird (11).

GHRH stimuliert die Funktion der somatotrophen Zelle, indem es über eine vermehrte GH-Gen-Transkription dessen Synthese steigert und damit im Wesentlichen die Menge des für die pulsatile Sekretion zur Verfügung stehenden GH anhebt (12). Somit moduliert GHRH v.a. die Größe des GH-Pulses, der sich im Blut nachweisen lässt.

GHRH wurde eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Mehrzahl idiopathischer GH-Mangelzustände zugeschrieben, da eine Vielzahl von Patienten mit einer unzureichenden GH-Sekretion in einem klassischen Stimulationstest noch eine Stimulierbarkeit auf GHRH aufweist. Bislang ist es uns und anderen Labors jedoch trotz großer Anstrengungen noch nicht gelungen, Mutationen im GHRH Gen als Ursache eines GH-Mangels

nachzuweisen (13). Diese Beobachtung ist wohl weniger darauf zurückzuführen, dass solche Mutationen extrem selten sind, sondern dass ein defektes GHRH vermutlich ein wesentlich komplexeres Krankheitsbild verursacht, als es seine Rolle innerhalb der hypothalamisch-hypophysären Regelkreises widerspiegelt (Abb. 1.1).

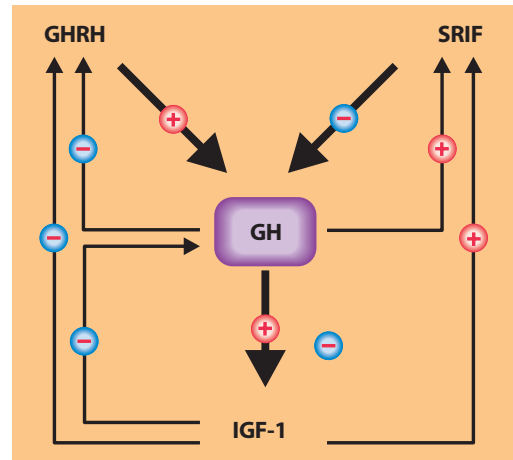


Abb. 1.1: Die Komplexität in der Steuerung der hypophysären GH-Synthese und Sekretion verdeutlicht sich bereits in dieser stark schematisierten Darstellung der Feedback-Schleifen zwischen Peripherie (IGF-1), Hypophyse (GH) und Hypothalamus (GHRH und SRIF). Abgebildet sind die sogenannten "Long- (IGF-1 – GHRH/SRIF) und Short-Loop-Schleifen (GH – GHRH/SRIF)", deren Existenz experimentell nachweisbar ist.

► Somatostatin

Somatostatin (SRIF) wurde bereits 1973 durch Brazeau und Kollegen isoliert und charakterisiert (7). Seine Wirkung liegt in einer Inhibition der spontanen und der GHRH stimulierten GH-Sekretion der somatotrophen Zelle (14). Diese Wirkung entfaltet SRIF nach seiner Sekretion in den hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf direkt an der somatotrophen Zelle, indirekt jedoch auch über direkte axonale Kontakte an der GHRH produzierenden Zelle im N. arcuatus (15). Die Rolle des intermittierenden hypothalamischen SRIF-Tonusabfalls lässt sich jedoch nicht lediglich auf eine Taktgeber-Funktion für der hypophysären GH-Sekretion reduzieren, denn die Dauer und Höhe des SRIF-Tonus entscheidet auch über die Höhe des GH-Anstiegs (16).

Eine Synthese von SRIF ist an vielen Stellen im zentralen und peripheren Nervensystem nachweisbar, zudem findet es sich in den Inselzellen des Pankreas und an anderen Stellen des Gastrointestinaltraktes. Dieses komplexe Expressionsmuster macht verständlich warum, ähnlich wie bei GHRH, bislang keine Mutationen innerhalb des SRIF bei Fällen eines kindlichen hypophysären Hoch- oder auch Minderwuchs beobachtet werden konnten, da aus einem solchen Defekt vermutlich ein wesentlich komplexeres Krankheitsbild resultieren würde.

► Der GHRH-Rezeptor

Mit der Identifizierung des Rezeptors für GHRH (GHRH-R) gelang es einen Anteil des hypothalamisch-hypophysären Regelkreise zu charakterisieren (6), an dessen Pathologie sich wichtige physiologische Aspekte des gesamten Regulationssystems ableiten lassen (17).

Der humane GHRH-R gehört zur Familie G-Protein gekoppelter Rezeptoren mit sieben transmembranären Regionen. Seine Expression erfolgt sehr selektiv im Hypophysenvorderlappen (18). Sowohl GHRH-R als auch GH selbst werden durch hypophysäre Transkriptionsfaktoren wie PIT1 (POU1F1) in ihrer Expression stimuliert (19, 20). PIT1 übt somit neben seinem direkten Einfluss auf die GH-Synthese und neben seiner zentralen Rolle während der embryonalen Entwicklung der Adenohypophyse, indirekt auch einen Einfluss auf die Regulation der GH-Sekretion aus. Dies unterstreicht seine Schlüsselrolle innerhalb dieses hypothalamisch - hypophysären GH-Regulationskreises und macht die extremen Formen des GH-Mangels bei molekularen Defekten von PIT1 verständlich (21).

GHRH-R Mutationen sind im Tiermodell der little-Maus (22) und inzwischen bei einer Reihe humaner Formen des familiären GH-Mangels beschrieben worden (23-26). Während die ersten dieser Mutationen bei Populationen mit einem hohem Grad an Konsanguinität auf dem Indischen Subkontinent und in Lateinamerika gefunden wurden, machen unsere Untersuchungen an größeren Populationen unterschiedlicher ethnischer Herkunft deutlich, dass diese Defekte, wenn auch selten, weltweit für familiäre Formen eines isolierten GH-Mangels verantwortlich sein können. Zudem finden sich diese Mutationen inner-

halb des gesamten GHRH-R Gens verstreut. Der GH-Mangel dieser Patienten ist begleitet von hypoplastischen Hypophysen, die jedoch strukturell normal angelegt sind. Patienten mit Mutationen, die einen funktionellen Verlust dieses Rezeptors zur Folge haben, zeigen interessanterweise eine noch nachweisbare, jedoch sehr niedrige GH-Sekretion, die ein zudem pulsatile Sekretionsmuster aufweist. Dies wiederum ist ein Hinweis dafür, dass die pulsatile Sekretion Folge eines wechselnden SRIF-Tonus ist, während die absolute Größe des GH-Sekretionspulses an die Integrität der GHRH-Achse mit einem intakten GHRH-R gebunden ist.

Aufgrund seiner strukturellen Verwandtheit mit anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren erscheint die Möglichkeit einer aktivierenden Mutation innerhalb des GHRH-R, ähnlich beispielsweise den aktivierenden LHRH-Rezeptor-Mutationen Testotoxikose, durchaus wahrscheinlich. Solche Mutationen konnten bislang bei einem hypophysärem Hochwuchs noch nicht nachgewiesen, obgleich Gs-Untereinheit Mutationen einen signifikanten Anteil der Ursachen einer Akromegalie ausmachen (27).

1.4. Modulierende Faktoren des Regelkreises

► Neurotransmitter

Neben diesem zentralen Grundgerüst der Peptide, die den zentralen hypothalamisch-hypophysären Regelkreis der GH-Sekretion ausmachen, gibt es eine Vielzahl von Neurotransmittern, welche die hypophysäre GH-Sekretion beeinflussen. Sowohl das cholinerge als auch das adrenerg-, dopaminerge Neurotransmitter-System, zeigen ausgeprägte modulierende Effekte auf die hypothalamisch-hypophysäre GH-Achse (28). Zudem beobachtet man eher zufällig ähnliche Effekte durch Aminosäuren wie Arginin und Ornithin.

Der genaue Ansatzpunkt und Wirkmechanismus der Transmitter im GH-Regulationssystem ist meist jedoch nicht exakt zu klären, da es eine Reihe sehr widersprüchlicher Beobachtungen zu ihren Auswirkungen auf die GH-Sekretion gibt, und zudem die spezieabhängigen Unterschiede erheblich sind. Direkte Rückschlüsse aus gut untersuchten Tiermodellen auf die Pathophysiologie des Menschen fallen deshalb schwer.

Festzuhalten bleibt, dass die meisten Neurotransmitter die somatotrophe Zelle nicht direkt beeinflussen, sondern über die Beeinflussung der GHRH- und SRIF-Tonus wirken. Unbestritten auch ist, dass die Effekte dieser Transmitter bei der Wirkweise klassischer pharmakologischer (Clonidin, Arginin, Glukagon) wie auch physiologischer (Exercise, Schlaf) GH-Stimulationstests eine zentrale Rolle spielen. Inwieweit sie jedoch zur Erklärung protrahierter Formen eines GH-Mangels oder Exzesses herangezogen werden können, bleibt im Angesicht des jetzigen Kenntnisstandes noch unbeantwortet.

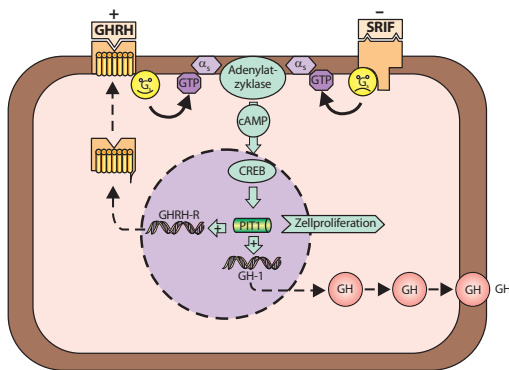


Abb. 1.2: Schematisches Modell, welches die intrazelluläre Steuerung der GH-Synthese durch GHRH und SRIF verdeutlichen soll. GHRH bindet an seinem spezifischen Rezeptor. Der GHRH bindet an seinem spezifischen Rezeptor. Der GHRH-Rezeptor-Komplex aktiviert die alpha-Untereinheit (α_s). Die aktivierte Untereinheit wiederum stimuliert über die Adenylatzyklase den intrazellulären cAMP-Spiegel. Das cAMP-responsive-Element-bindende Protein (CREB) wird hierdurch mittels Phosphorylierung aktiviert, wobei es über Bindung am PIT1-Gen-Promoter, dessen Synthese stimuliert. PIT1 wiederum stimuliert seine Zielgene (neben dem Prolaktin- und TSH- in der somatotrophen Zelle v.a. GH1- und auch GHRH-R-Gen) und damit die GH-Protein-Synthese. Des Weiteren wirkt PIT1 proliferativ auf die somatotrophe Zelle.

► Weitere endokrine Einflüsse

Schilddrüsenhormon stimuliert sowohl die Sekretion als auch die Synthese von GH. Ein Großteil dieses Effekts wird hierbei sogenannten "thyroid hormone response elements" im GH Gen zugeschrieben (29). **Nebennierenrindensteroid**e hingegen scheinen keinen einheitlichen Einfluss auf die GH-Synthese auszuüben (30). Während eine kurzfristige Applikation die basale und GHRH-

stimulierte Sekretion steigert, führt eine Langzeitapplikation bekannterweise zu einer zentralen Suppression der GH-Synthese und Sekretion.

Gonadale Steroide haben ebenfalls einen Einfluss auf GH-Synthese und Sekretion. Diese können für einen großen Teil der geschlechtsspezifischen Unterschiede des GH-Sekretionsmusters verantwortlich gemacht werden können (31). Diese Unterschiede sind jedoch spezieabhängig sehr verschieden stark zu beobachten und beim Menschen vergleichsweise moderat ausgeprägt. Aus der Klinik jedoch bekannt ist der relative GH-Mangel, den man bei Patienten mit Hypogonadismus findet, und die Effektivität des sogenannten "Priming" mit Androgenen oder Östrogenen vor Durchführung eines GH-Stimulationstests. Diese Effekte der Sexualsteroid liegen dabei vermutlich sowohl in ihren Angriffspunkten auf hypothalamischer wie auch auf hypophysärer Ebene begründet (32).

Literatur

1. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K, The Anterior Pituitary, in Textbook of Endocrinology, Wilson JDFoster DW, Editors. 1992, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 201-310.
2. Lipkin SM, Naar AM, Kalla KA, Sack RA, Rosenfeld MG: Identification of a novel zinc finger protein binding a conserved element critical for Pit-1-dependent growth hormone gene expression. *Genes Dev.* 1993;7: 1674-1687.
3. Chen EY, Liao YC, Smith DH, Barrera-Saldana HA, Gelinas RE, Seeburg PH: The human growth hormone locus: nucleotide sequence, biology, and evolution. *Genomics* 1989;4: 479-497.
4. Bodner M, Castrillo JL, Theill LE, Deerinck T, Ellisman M, Karin M: The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox-containing protein. *Cell* 1988;55: 505-518.
5. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982;218: 585-587.
6. Gaylinn BD, Harrison JK, Zysk JR, Lyons CE, Lynch KR, Thorner MO: Molecular cloning and expression of a human anterior pituitary receptor for growth hormone-releasing hormone. *Mol Endocrinol* 1993;7: 77-84.
7. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179: 77-79.