Die Physiologie des Wachstums

Arlan L. Rosenbloom

Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine,
Gainesville, Fla., USA

Schlüsselwörter

Menschliches Wachstum · Fetus · Säuglings- und Kleinkindalter · Adoleszenz · Ernährung · IGF-1 (insulin-like growth factor-1) · Wachstumshormon (growth hormone, GH) · Differenzierung der Hypophyse · GH-Resistenz

Zusammenfassung

Das menschliche Wachstum ist ein dynamischer und komplexer Prozess, der mit der Befruchtung der Eizelle beginnt und mit der Verschmelzung der Epiphyse mit der Metaphyse der langen Knochen, die das Ende der Adoleszenz kennzeichnet, abgeschlossen ist. Das Wachstum erfolgt in Phasen mit ausgeprägten Merkmalen der massgeblichen Einflüsse von u.a. genetischen, umwelt- und ernährungsbedingten sowie hormonellen Faktoren und Mustern. Am drastischsten ist das Wachstum vor der Geburt, einer Phase, in der eine unübertroffene Wachstumsgeschwindigkeit erreicht wird. Das pränatale Wachstum wird in erster Linie von der Grösse und dem Ernährungsstatus der Mutter und nur geringfügig von den Erbanlagen der Eltern beeinflusst. Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors, IGFs) und Insulin spielen hierbei im Gegensatz zum Schilddrüsenhormon und Wachstumshormon (growth hormone, GH) eine entscheidende Rolle. Im Säuglingsalter ändert sich die Wachstumsrate rapide von 20 cm/Jahr in den ersten Lebensmonaten auf 10–12 cm/Jahr im Alter von 1 Jahr. Diese Wachstumsphase wird stark von den Erbanlagen beeinflusst und es erfolgt häufig eine Anpassung an eine entsprechende Perzentile. Ferner hängt diese Wachstumsphase von der normalen Sekretion und Wirkung des Schilddrüsen- und des Wachstumshormons ab (d.h. davon, dass die IGF-1-Synthese in der Leber stimuliert und die Differenzierung der Knorpelzellen (Chondrozyten) und die lokale IGF-1-Sekretion unterstützt werden). Im zweiten Lebensjahr beträgt das Wachstum durchschnittlich 10–13 cm/Jahr, im dritten Lebensjahr 7,5–10 cm/Jahr und danach liegt es stabil bei 5–6 cm/Jahr, wobei die Wachstumsrate auch weiterhin von der normalen Sekretion und Wirkung des Schilddrüsen- und des

Wachstumshormons abhängt. Die nachlassende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, die mit einem langsamen Anstieg der Produktion von Geschlechtshormonen einhergeht, kennzeichnet das Einsetzen der Adoleszenz, die mit einem Wachstumsschub verbunden ist, der sich aus der zusätzlich zum sprunghaften Anstieg des Geschlechtshormons stattfindenden Steigerung der Insulin-, Wachstumshormon- und IGF-1-Produktion ergibt. Die Einflüsse der Umwelt auf das Wachstum spiegeln sich in den säkularen Trends der letzten 150 Jahre wider. Unzählige Genprodukte, die auf die Wachstumsfuge wirken, wurden identifiziert. Das Verständnis des bei den Wachstumsprozessen komplexen Zusammenspiels von Genetik, Umwelt und Hormonmilieu wird durch die Beschreibung der an der Differenzierung der Hypophyse beteiligten Faktoren und ihrer genetischen Steuerung sowie durch die Identifizierung der Gene, die mehrere Schritte der wichtigsten Hormonwirkungen steuern, vertieft.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Definition und Naturgeschichte des menschlichen Wachstums

Die Physiologie des menschlichen Wachstums umfasst einen dynamischen Zeitraum von der Teilung der Zygote bis zum Abschluss der Adoleszenz, der durch das Ende des Wachstums der langen Knochen gekennzeichnet ist. Das Längenwachstum beruht auf der Knochenanlage. Die Chondrozyten in der Knorpelplatte bzw. Wachstumsfuge vermehren und vergrössern sich und werden in Knochen umgebaut, wobei die distalen Bereiche der Epiphyse mit den zentralen Bereichen der Metaphyse verschmelzen. Dieser komplexe Prozess wird von je nach Wachstumsphase verschiedenen, genetischen, ernährungs- und umweltbedingten sowie hormonellen Faktoren beeinflusst. Bezüglich der Wachstumsphasen unterscheidet man das vorgeburtliche Wachstum, das Wachstum im Säuglingsalter, das Wachstum in der Kindheit und das Wachstum in der Adoleszenz.

Vorgeburtliches Wachstum

Die Entwicklung von der mikroskopisch kleinen Zygote zu einem 51 cm grossen Neugeborenen stellt die drastischste Phase des Wachstums dar. Nach Abschluss der Organogenese im ersten Schwangerschaftstrimester steigt die Wachstumsgeschwindigkeit im zweiten Trimester schnell bis zu einer Spitzengeschwindigkeit von 2,5 cm/Woche. Am stärksten wird das Wachstum des Feten von der Körpergrösse und dem Ernährungsstatus der Mutter beeinflusst. Genetische Faktoren dagegen wirken sich, mit Ausnahme von vererbten oder neuen Mutationen, die sich auf das Skelettwachstum auswirken, wie z.B. die Achondroplasie, bzw. Mutationen, welche die wichtigsten hormonellen Mechanismen beeinträchtigen, nur geringfügig auf das Wachstum des Feten aus [1, 2]. Das endokrine Milieu im Uterus besteht aus einem komplexen Zusammenspiel der fetalen, plazentaren und mütterlichen Substrate, der Prekursoren und der Hormone, die sich auf das Wachstum auswirken, zu denen, abgesehen von den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors, IGFs), u.a. die Insulinproduktion des Feten als Reaktion auf die mütterliche Glykämie, das humane Plazenta-Laktogen und die Geschlechtssteroiden zählen. Sowohl IGF-1 als auch IGF-2 sind für das fetale Wachstum von entscheidender Bedeutung und werden intrauterin unabhängig vom Wachstumshormon (growth hormone, GH) gebildet. Während das Schilddrüsenhormon für das Wachstum nach der Geburt von absolut elementarer Bedeutung ist, wirkt sich das Fehlen dieses Hormons, z.B. bei einer angeborenen, fehlerhaften Anlage der Schilddrüse oder Athyreose, nicht auf das Wachstum des Feten aus. Die bei männlichen Feten ungefähr in der 10. Schwangerschaftswoche einsetzende Bildung von Testosteron ist für die Differenzierung der männlichen Genitalien von wesentlicher Bedeutung. Diese «Mini-Adoleszenz», die durch einen erhöhten Testosteronspiegel um den Geburtstermin gekennzeichnet ist, fördert das Peniswachstum und liefert eine Erklärung für die Beobachtung, dass männliche Neugeborene etwas mehr mager, dafür aber etwas weniger fette Körpermasse aufweisen als weibliche Neugeborene und im Durchschnitt 0,9 cm länger und 150 g schwerer sind [3].

Wachstum im Säuglingsalter

Im Säuglingsalter ändert sich die Wachstumsrate rasant. Nach der Geburt passt sich die bis dato hauptsächlich durch mütterliche Faktoren bestimmte Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings an die genetischen Erbanlagen an. Zwar ermöglichen der durchschnittliche SDS-Score bzw. die durchschnittlichen Längenperzentile der Eltern unter Umständen eine Schätzung der aufgrund dieser Erbanlagen zu erwartenden Körperhöhe, diese ist aber nur dann zuverlässig, wenn die Körperhöhen der Eltern tatsächlich gemessen werden und das Wachstum der Eltern nicht durch Faktoren in der Kindheit behindert wurde. Das Längenwachstum ist kein kontinuierlicher Prozess, wie von den auf Querschnittsdaten beruhenden, geglätteten Wachstumskurven impliziert, sondern eher ein

schrittweiser Prozess, eine Tatsache, die im Säuglingsalter besonders deutlich hervortritt [4]. Im ersten Lebensjahr sinkt die Wachstumsgeschwindigkeit von 20 cm/Jahr in den ersten Lebensmonaten auf 10–12 cm/Jahr im Alter von einem Jahr. Bis zu diesem Alter nimmt die Körperlänge des Säuglings um 50% zu und sein Körpergewicht verdreifacht sich. Der Einfluss der genetischen Erbanlagen der Eltern zeigt sich in einer Veränderung des Wachstumsmusters, die bei ungefähr zwei Dritteln der gesunden Säuglinge in den ersten 6 bis 18 Lebensmonaten eintritt, wobei die Veränderungen in etwa gleich nach oben und unten verteilt sind.

Die Wirkung der «Mini-Adoleszenz» auf den männlichen Feten hält in den ersten 3 bis 6 Monaten nach der Geburt an, so dass die männlichen Säuglinge in dieser Zeit schneller wachsen als die weiblichen. Ging man früher davon aus, dass das Wachstum in den ersten sechs Lebensmonaten unabhängig vom Wachstumshormon erfolgt, so weiss man inzwischen, dass ein Mangel an Wachstumshormon (growth hormone deficiency, GHD) sowie ein GH-Rezeptormangel einen schweren IGF-1-Mangel zur Folge haben und sich somit von Anfang an auf das postnatale Wachstum auswirken [6].

Wachstum im Kindesalter

Im 2. Lebensjahr beträgt die Wachstumsgeschwindigkeit durchschnittlich 10–13 cm/Jahr und im 3. Lebensjahr 7,5–10 cm/Jahr. Danach, d.h. ab einem Alter von 3 Jahren bis zur Pubertät, verläuft das Wachstum stabil mit einer Wachstumsrate von 5–6 cm/Jahr, wobei sich das Wachstum allerdings in der Zeit vor dem Wachstumsschub in der Pubertät verlangsamt und dann nur 2 cm/Jahr betragen kann. Eine solche Verlangsamung wird insbesondere bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung beobachtet und geht häufig mit einer im Stimulationstest verminderten GH-Reaktion, der Fehldiagnose eines GHD und einer nicht indizierten Behandlung mit rekombinantem humanem GH einher. Während des Wachstums im Kindesalter verändern sich auch die Körperproportionen rapide, die Beine wachsen schneller als der Rumpf und sowohl der Rumpf als auch die Beine wachsen im Verhältnis zur Gesamtkörperlänge viel schneller als der Kopf. Der Oberkörper/Unterkörper-Quotient (der bei gestreckten Beinen von der Oberkante der Schambeinfuge bis zum Boden bzw. bis zum Ende der Messlatte gemessen wird) beträgt bei Geburt 1,7, im Alter von 2 Jahren 1,4, und erreicht im Alter von 10 Jahren den Wert 1,0 [3].

Wachstum in der Adoleszenz

In einem entsprechenden biologischen Alter, das sich in der Knochenreife zeigt, lässt die im Kindesalter normale Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse nach und führt zu einem langsamen Anstieg der Konzentration der Geschlechtshormone, welche die Pubertät auslösen. Obwohl die Pubertät bei Mädchen, die durch das Reifungsstadium 2 der Brust (Brustknospe) gekennzeichnet ist, durchschnittlich nur 6 Monate früher einsetzt als bei Jungen, bei denen der Beginn

der Pubertät durch die Vergrößerung der Hoden signalisiert wird, erfolgt der Wachstumsschub in der Pubertät bei Mädchen zwei Jahre früher als bei Jungen. Damit setzt der Wachstumsschub in der Pubertät beim weiblichen Geschlecht zu einem frühen Zeitpunkt und beim männlichen Geschlecht zu einem späten Zeitpunkt der Pubertätsentwicklung ein. Dieses Timing, das den Jungen einen längeren Zeitraum für das langsame Wachstum einräumt, sowie die wachstumsfördernden Wirkungen des Testosterons erklären zum Teil, warum Jungen im Erwachsenenalter grösser sind als Mädchen. Der Wachstumsschub in der Pubertät zeichnet für über 20% der Erwachsenenengröße verantwortlich und die Knochenmasse verdoppelt sich. Das Wachstum ist abgeschlossen, wenn sich die Epiphysenfugen unter dem Einfluss von Östrogen schliessen, das entweder von den Eierstöcken bzw. bei Jungen durch Aromatisierung von Testosteron gebildet wird. Abgesehen von den Geschlechtshormonen werden auch starke Zunahmen an Insulin, Wachstumshormon und IGF-1 verzeichnet, die zusammen mit einer normalen Schilddrüsenfunktion stark zum Wachstum in der Adoleszenz beitragen und für den Wachstumsschub in der Pubertät von entscheidender Bedeutung sind [7].

Umweltbedingte Faktoren des Wachstums

In den 150 Jahren vor Mitte des 20. Jahrhunderts wurde in den Industrienationen, in denen diesbezügliche Daten vorliegen, bezüglich der körperlichen Entwicklung und der Erwachsenenengröße ein säkularer Trend beobachtet. Vor 150 Jahren erreichten Männer ihre Zielgrösse im Durchschnitt erst im Alter von 23 Jahren, während sie heute ihre Zielgrösse bereits mit 17 Jahren erlangen. Das mittlere Alter bei Einsetzen der Menarche sank im gleichen Zeitraum von 17 auf 12,5 Jahre. Die einleuchtendsten Erklärungen für dieses Phänomen sind eine bessere Ernährung und eine niedrigere Inzidenz und kürzere Dauer der Erkrankungen im Kindesalter sowie die damit einhergehenden positiven Wirkungen auf die GH-IGF-1-Achse. Dieser säkulare Trend scheint sich im Laufe der letzten 50 Jahre verlangsamt zu haben [3]. Die Mangelernährung ist in einem Grossteil der Welt nach wie vor die häufigste Ursache für Kleinwuchs. Andererseits führt die mit Adipositas einhergehende Überernährung zwar zu einer Steigerung der Wachstumsrate, beschleunigt die Knochenreifung und hat bei Mädchen möglicherweise ein früheres Einsetzen der Pubertät zur Folge, wird aber im Gegensatz zu den permanenten Wirkungen der langfristigen Mangelernährung oder der chronischen Erkrankungen im Kindesalter normalerweise nicht mit einer Auswirkung auf die Erwachsenenengröße assoziiert [7].

Bemerkenswert ist, dass die Wachstumsunterschiede bei Vorschulkindern stärker von sozioökonomischen als von ethnischen oder genetischen Faktoren beeinflusst werden [8]. Die Feststellung, dass die Körperhöhen von 7-jährigen Jungen, die aus Familien der oberen sozioökonomischen Schichten aus acht verschiedenen Ländern stammten, äusserst ähnlich wa-

ren und der 50. Perzentile in den USA entsprachen, erbrachte den Nachweis, dass die Grössenunterschiede zwischen ethnischen oder geographischen Gruppen eher auf umweltbedingte als auf genetische Faktoren zurückzuführen sind [9].

Genetische Steuerung des Wachstums

Man schätzt, dass bei gleichen ernährungsbedingten und sozioökonomischen Faktoren 70–90% der Erwachsenenengröße genetisch bestimmt sind. Abgesehen von den genetischen Faktoren, die sich auf die Bildung von Insulin, Schilddrüsenhormon, Geschlechtshormonen, die Reaktion auf diese Hormone und die GH-IGF-1-Achse auswirken (nachfolgend im Abschnitt «Hormonelle Steuerung des Wachstums» näher erläutert), erkennt man zunehmend, dass das Wachstum über die Expression diverser, auf die Wachstumsfuge wirkender Gene auch einer umfassenden genetischen Steuerung unterliegt.

Die Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (fibroblast growth factors, FGFs) interagieren mit diversen FGF-Rezeptoren und regulieren so das Wachstum und die Entwicklung der enchondral angelegten Knochen sowie das Längenwachstum und die Fusion der langen Knochen. Das Gen für den FGF-Rezeptor 2 (FGFR2) wird von den am frühesten angelegten Chondrozyten exprimiert und induziert die Expression des Transkriptionsfaktors SOX9, der für die Differenzierung der Chondrozyten und für die Entwicklung der männlichen Genitalien benötigt wird. FGFR3 stimuliert die Proliferation unreifer Zellen und begrenzt die Teilung der proliferierenden Chondrozyten. Gain-of-Function-Mutationen des FGFR3 werden mit Achondroplasie assoziiert [7]. Die prähypertrophen Chondrozyten produzieren ein Protein, das als Indian-hedgehog bezeichnet wird und die Proliferation und Differenzierung der Chondrozyten und Osteoblasten sowie den Prozess der Knochenbildung koordiniert. Dieses Protein reguliert sich über die Steuerung des parathormonähnlichen Proteins (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) selbst und Gain-of-Function- oder Loss-of-Function-Mutationen des PTHrP führen zu einer spezifischen Chondroplasie, die mit Wachstumsverzögerung (Stunting) einhergeht.

Das SHOX-Gen befindet sich auf der pseudo-autosomalen Region der kurzen Arme der X- und Y-Chromosomen und unterliegt bei gesunden Frauen nicht der X-Inaktivierung. Der Kleinwuchs bei Frauen, bei denen die pseudo-autosomale Region auf einem X-Chromosom fehlt, d.h. bei Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom, wird auf die Notwendigkeit beider SHOX-Allele zurückgeführt. Loss-of-Function-Mutationen in einem SHOX-Allel bzw. die isolierte Deletion eines SHOX-Allels wurden bei kleinwüchsigen Kindern beschrieben, bei denen keine weiteren Gründe für Kleinwuchs vorlagen sowie bei Kindern mit Léri-Weill-Syndrom (Dyschondrosteose). Sind beide Allele betroffen, so führt dies zu einer anderen Form der Knochenmissbildung, nämlich zur mesomelen Dysplasie Typ Langer. Mädchen mit Triple-X-Syndrom dagegen werden sehr

gross, da sie zu viele SHOX-Allele aufweisen, und dies erklärt möglicherweise warum andere Syndrome mit überzähligen Geschlechtschromosomen mit Grosswuchs einhergehen. Grosswuchs wurde ausserdem mit Mutationen des Melanocortin-4-Rezeptors sowie mit der Catecholamin-O-Methyltransferase, die sich auf den Östrogenstoffwechsel auswirkt, in Verbindung gebracht. Das Hemmprotein 2 der Zytokinsignalvermittlung (SOCS2) bindet sich an den GH-Rezeptor und hemmt dadurch die GH-Signalvermittlung. Bei Knockout-Mäusen, bei denen das SOCS2-Protein ausgeschaltet wurde, kam es zu einem übermässigen Wachstum. Eine Überexpression von SOCS2 kann jedoch ebenfalls übermässiges Wachstum zur Folge haben, und dies lässt auf eine Art Doppelwirkung schliessen, die bei diversen Genprodukten zutage tritt [7].

Unlängst wurde erkannt, dass das C-Typ natriuretische Peptid (CNP) ebenfalls als Regulator des Knochenwachstums wirkt. Eine homozygote Loss-of-Function-Mutation des CNP-Rezeptors B verursacht die als akromesomale Dysplasie Typ Maroteaux bezeichnete Skelettdysplasie. Es stellte sich heraus, dass heterozygote Träger dieser Mutation signifikant kleiner sind als Menschen ohne diese Mutation und man schätzt, dass bei ca. 3% der Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs eine solche heterozygote Mutation vorliegen könnte.

Hormonelle Steuerung des Wachstums

Wichtige Komponenten in den diversen Wachstumsphasen sind, wie bereits erwähnt, das Insulin, das Schilddrüsenhormon und die Geschlechtshormone. Ein intrauteriner Insulinmangel führt zu Leprechaunismus, einem mit schweren Wachstumsstörungen verbundenen Syndrom. Das Schilddrüsenhormon wirkt sich, wie bereits erwähnt, nicht auf das intrauterine Wachstum aus, ist aber später entscheidend für die Differenzierung und Proliferation der Chondrozyten und deren Fähigkeit, auf Wachstumsfaktoren zu reagieren. Es gibt diverse angeborene oder genetische Defekte, die sich auf die Embryogenese und die Wanderung der Schilddrüse, die Bildung des schilddrüsenstimulierenden Hormons (thyroid-stimulating hormone, TSH), den TSH-Rezeptor sowie die Produktion des Schilddrüsenhormons und dessen Umwandlung in aktives Trijodthyronin auswirken. Eine infolge einer autoimmunen Thyreoiditis erworbene Schilddrüsenunterfunktion kann ferner das Wachstum eines Kindes vollständig stoppen. Die Geschlechtshormone wirken sich über den Östrogenrezeptor auf die Knochenreife aus; die Mutationen dieses Rezeptors bzw. der Aromatase, welche die Umwandlung von Testosteron in Östrogen steuern, führen zu einem anhaltenden Knochenwachstum.

Dieses Kapitel befasst sich im Weiteren schwerpunktmässig mit der Embryologie, der funktionellen Anatomie, der Genetik und der Biochemie der GH-IGF-1-Achse. Störungen entlang der GH-IGF-1-Achse vor dem IGF-1-Rezeptor führen zu einem IGF-1-Mangel und können angeboren oder erworben

sein. Ein angeborener GHD wird mit morphologischen Defekten des zentralen Nervensystems, des Hypothalamus oder der Hypophyse in Verbindung gebracht. Ein IGF-1-Mangel bzw. eine IGF-1-Resistenz ist möglicherweise eine Folge von Gendefekten, die mit kritischen Faktoren in der embryologischen Entwicklung der Hypophyse bzw. der Stimulationskaskade von der GH-Freisetzung aus dem Hypothalamus bis zum Abschluss der IGF-Wirkung auf das Wachstum einhergehen. Die erworbenen Anomalien, die sich auf die GH-IGF-Achse auswirken, reichen von einer durch Traumata, Tumoren, Infektionen und Autoimmunerkrankungen oder Bestrahlung ausgelösten Schädigung der Hypothalamus-Hypophysen-Region bis zu einem breiten Spektrum chronischer kataboler Erkrankungen.

Die Embryologie der Hypophyse

Die Differenzierung der Hypophyse im Embryo erfolgt als Reaktion auf Transkriptionsfaktoren, die in einer präzisen Reihenfolge auftreten und wieder verschwinden. In der dritten Schwangerschaftswoche entwickelt sich beim Embryo das Stomodaeum, die Ausbuchtung des Ektoderms vor der Rachenmembran (Buccopharyngealmembran). In dieser Ausbuchtung, die auch als Rathke-Tasche bezeichnet wird und normalerweise von der Mundhöhle getrennt ist, bildet sich die Adenohypophyse (der Hypophysenvorderlappen, HVL) der Hirnanhangsdrüse. Eine Ausstülpung des Diencephalons führt dann zur Neurohypophyse der Hypophyse. In seltenen Fällen entsteht aus der primitiven Mundhöhle, aus der sich die Hypophyse bildet, eine zusätzliche funktionale Adenohypophyse im Pharynx [11]. Die Sekretion der Hypophysenhormone lässt sich bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche im Feten nachweisen und einige dieser Hormone können bereits in der 8. Schwangerschaftswoche in der Hypophyse festgestellt werden [12].

Zur Differenzierung der primären Anlage der Hypophyse bedarf es einer Kaskade von Faktoren, die in entscheidenden zeitlichen und räumlichen Beziehungen zueinander exprimiert werden müssen. Dazu zählen die extrazellulären signalgebenden Faktoren aus dem benachbarten Diencephalon, welche die Entwicklung der vorderen Hypophyse aus dem oralen Ektoderm initiieren sowie die Transkriptionsfaktoren, welche die Differenzierung und Spezifizierung der Hypophysenzellen steuern. Mutationen, die zu kongenitalen Defekten führen, die sich negativ auf die Synthese des Wachstumshormons und anderer Hypophysenhormone auswirken, wurden bei mehreren Transkriptionsfaktoren mit Homeodomäne festgestellt, welche die embryologische Entwicklung der vorderen Hypophyse steuern [13]. Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der Mutationen beim Menschen, die zu einem isolierten GHD oder einem Mangel an diversen Hypophysenhormonen führen und der Merkmale, die damit einhergehen.

Das HESX1-Gen (ein in embryonalen Stammzellen exprimiertes Homöobox-Gen) ist wichtig für die Entwicklung des Sehnervs und der vorderen Hypophyse. Es hemmt die vom PROP1-Gen vermittelten Genwirkungen und vermittelt die

Tabelle 1. Mutationen, die zu einem isolierten Mangel an Wachstumshormon (IGHD) oder einem Mangel an mehreren Hypophysenhormonen (MPHD) führen

Gene	Hormonmangel	Anatomie der Hypophyse	Sonstige Anomalien	Erbgang
HESX1	IGHD bis MPHD	AH-Hypoplasie, ektopische NH, fehlendes Infundibulum	Septo-optische Dysplasie, fehlendes Corpus callosum	Rezessiv dominant
LHX3	GH, TSH, LH, FSH, PRL	Kleine, normale oder vergrösserte AH	Kurzer Hals und kurze Halswirbelsäule mit eingeschränkter Beweglichkeit in einigen Familien	Rezessiv
LHX4	GH, TSH, ACTH	Kleine AH, ektopische NH	Anomalien des Cerebellum	Dominant
SOX3	IGHD bis MPHD	AH-Hypoplasie, ektopisches NH, fehlendes Infundibulum	Mentale Retardation	X-chromosomal
GLI2	MPHD	AH-Hypoplasie	Holoprosencephalie, mehrere Mittelliniendefekte	Dominant
PITX2	Beim Menschen unbekannt	(Hypoplasie und MPHD bei Mäusen)	Rieger-Syndrom (siehe Text)	Dominant
PROP1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, $\pm$ ACTH	Kleine, normale oder vergrösserte AH	–	Rezessiv
PIT1 (POU1F1)	GH, PRL, TSH	Normale oder hypoplastische AH	–	Rezessiv, dominant
GHRH-Rezeptor	IGHD	Hypoplastische AH	Kleine Kopfgrösse in einer Population	Rezessiv
GH1	IGHD, einige Mutationen mit MPHD	Hypoplastische oder normale AH	Die meisten IGHD-IA entwickeln Antikörper bei GH-Behandlung, Agammaglobulinaemie bei einigen IGHD III	Rezessiv, dominant, X-chromosomal

AH = Adenohypophyse; NH = neurohypophyse.

Entwicklung des Vorderhirns [14]. Das HESX1-Gen wird auch als Rpx- oder Rathke-Pouch-Homeobox-Gen bezeichnet. Einige der beschriebenen Mutationen sind für eine kleine Untergruppe von Fällen der septo-optischen Dysplasie mit diversen Defiziten an Wachstumshormon und anderen Hypophysenhormonen verantwortlich [15].

Das PITX2-Gen ist ein sogenanntes «paired-like» Homöobox-Gen, das in der fetalen und ausgereiften Hypophyse exprimiert wird und von dem man annimmt, dass es kurz nach der Ausbildung der Rathke-Tasche für die Entwicklung der Hypophyse notwendig ist. Es sind mindestens acht Mutationen des PITX2-Gens bekannt, die zum Rieger-Syndrom führen, das mit Defekten wie Anomalien der vorderen Augenkammer, Zahnfehlbildung, einem hervorstehenden Bauchnabel und mentaler Retardation einhergeht. Ob das Syndrom auch mit einem Mangel an Hypophysenhormonen einhergeht, ist bisher jedoch noch nicht bekannt [16].

Das LHX3-Gen sammelt sich in der Rathke-Tasche und in der primären Anlage der Hypophyse und man vermutet, dass dieses Gen an der Entstehung und Aufrechterhaltung differenzierter Zelltypen beteiligt ist [17]. Die Mutationen dieses

Transkriptionsfaktors führen zu einem Mangel aller Hypophysenhormone mit Ausnahme des Adrenocorticotropins, und die beobachtete Rigidität der Halswirbelsäule lässt darauf schliessen, dass dieser Transkriptionsfaktor in manchen Familien eine weitere Funktion ausserhalb der Hypophyse entwickelt [18]. Die LHX3- und LHX4-Gene gehören zur Familie der LIM-Homöobox-Gene, die bereits in einem frühen Stadium in der Rathke-Tasche exprimiert werden und deren Expression bis ins Erwachsenenalter anhält. Dies weist auf eine Aufrechterhaltungsfunktion für die Zellen der vorderen Hypophyse hin. In zwei nicht verwandten Familien wurden vier Patienten mit LHX3-Mutationen identifiziert, deren hormoneller Phänotyp dem eines PROP1-Mangels gleicht, wobei bei einem Patienten u.a. eine ausgeprägte Vergrösserung der Hypophyse festgestellt wurde (siehe unten) [18]. Eine Mutation des LHX4-Gens wurde nur in einem Fall berichtet [19].

Der durch drei GLI-Gene vermittelte Sonic-hedgehog-Signalweg wurde in diversen Geweben identifiziert und man vermutet, dass dieser Signalweg in den komplexen Störungen der Hypophysenentwicklung eine Rolle spielt. Die Mutationen des GLI2-Gens werden mit Holoprosencephalie [20] assoziiert. Die

Penetranz der Mutationen ist variabel, wobei alle betroffenen Patienten unter einer Hypophysendysfunktion leiden.

Der X-chromosomal vererbte Hypopituitarismus resultiert aus Duplikationen des Chromosomenabschnitts Xq26–27, auf dem sich das SOX3-Gen befindet, für welches in einem Erbgang eine Polyalanin-Expansion mit X-chromosomal vererbter mentaler Retardation und GHD beschrieben wurde [21–23]. Mutationen, die entweder zu viel oder zu wenig SOX3 zur Folge haben, werden mit einer Hypoplasie des Infundibulums und unterschiedlichen Formen des Hypopituitarismus assoziiert [24].

Das PROP1-Gen (PROphet of Pit-1) unterdrückt die HESX1-Expression und ist für die anfängliche Bestimmung der Zelllinien der Hypophyse, einschliesslich der Gonadotropine und der Zelllinien von Pit-1 erforderlich. Bezüglich des PROP1-Gens wurden mindestens 10 rezessive Mutationen beschrieben, die einen Mangel an GH, Prolactin (PRL), TSH, Gonadotropin und in manchen Familien bzw. mit zunehmendem Alter der Patienten einen Mangel an adrenokortikotrophem Hormon (ACTH) zur Folge haben [25, 26]. Bei Patienten mit Mutationen des PROP1-Gens kann es zu einer Vergrösserung der Hypophyse kommen, die aus dem Zwischenlappen herrührt [27, 28]. Bisher wurden elf rezessive und vier dominante Mutationen berichtet, die sich auf das Pit1-Gen auswirken (derzeit als POU1F1 bezeichnet) und zu einem Mangel an GH, PRL, und TSH führen [13, 25]. Defekte am POU1F1-Gen werden mit unterschiedlichen Formen der Hypophysenhypoplasie in Verbindung gebracht [29].

Auch die Bildung des somatotrophen Hormons (STH) hängt von dem im Hypothalamus gebildeten Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) ab. Eine Mutation des Gens, das für den GHRH-Rezeptor kodiert, führt zu einem schweren Mangel an Wachstumshormon [30–32].

Die funktionelle Anatomie der Adenohypophyse

Die Adenohypophyse erhält vom Hypothalamus Signale, welche die Hormone modulieren und von den Axonen des ventromedialen Hypothalamus und den Axonen des Nucleus infundibularis, die im Portalsystem der Hypophyse enden, übertragen werden. Diese Signale führen bis zur 8. Schwangerschaftswoche zur Bildung von ACTH, bis zur 15. Schwangerschaftswoche zur Bildung von TSH, zwischen der 10. und 11. Schwangerschaftswoche zur Bildung von Somatotropin (GH), bis zur 12. Schwangerschaftswoche zur Bildung von PRL und bis zur 11. Schwangerschaftswoche zur Bildung der Gonadotropine (dem luteinisierenden Hormon (LH) und dem follikelstimulierenden Hormon (FSH)). Mittels histologischer Färbetechniken wurden mindestens drei unterschiedliche hormonproduzierende Zellpopulationen klassifiziert [12]. Bei fünfzig Prozent der Zellen handelt es sich um chromophobe Zellen, 40% wurden als acidophile Zellen charakterisiert und bei den restlichen Zellen handelt es sich um basophile Zellen. Die acidophilen Zellen sezernieren GH oder PRL, während die basophilen Zellen TSH, LH, FSH oder ACTH absondern. Bei einigen basophilen Zellen ist die PAS (Periodic Acid Schiff)-Reak-

tion positiv. Hier handelt es sich um Zellen, die Glykoproteine, LH, FSH oder TSH sezernieren. Es ist zwar bekannt, dass chromophobe Zellen in der Hypophyse von Ratten ACTH bilden, aber welche Rolle diese Zellen in der menschlichen Hypophyse spielen, ist nach wie vor unklar.

Die Hormone der Adenohypophyse wandern über das Portalvenensystem in den Sinus cavernosus, treten von dort in den Körperkreislauf und beeinflussen so letztendlich aus der Ferne ihre Zielorgane. Das TSH fördert das Wachstum der Schilddrüse und damit die Produktion von Thyroxin. Das LH und das FSH stimulieren die Gonadenreife und den Hormonkreislauf. Das GH entfaltet über die Bildung von IGF-1 in der Leber und den Epiphysen eine indirekte Wachstumswirkung, über die Proliferation der Chondrozyten eine direkte Wachstumswirkung und hauptsächlich im Fettgewebe eine direkte Stoffwechselwirkung.

Bei ausgeprägter Hypotonie und Hypoxie kann es zu einer Unterbrechung der normalerweise guten Blutversorgung der Hypophyse kommen, die zum Sheehan-Syndrom, einer Form des Hypopituitarismus, führt, das normalerweise durch protrahierte Hypotension während der Geburt entsteht, ferner aber bei jedem hypovolämischen Schock oder erhöhtem intrakraniellen Druck, wie z.B. beim Hypopituitarismus nach zerebralem Ödem als Komplikation einer diabetischen Ketoazidose, möglich ist [33]. Die internen Karotisarterien versorgen die Gefässe, welche die Hypophyse versorgen. Die Portalgefässe der Hypophyse, die aus den Kapillarbetten in der medianen Eminenz und im Hypophysenstiel, dem Infundibulum, entspringen, versorgen die Adenohypophyse.

Biochemie und Physiologie der GH/IGF-1/IGF-bindenden Proteinachse Das Wachstumshormon

Das menschliche Wachstumshormon ist ein Peptidhormon, das aus einer Einzelkette mit 191-Aminosäuren, zwei Disulphidbrücken und einem Molekulargewicht von 22kDa besteht [35]. Die Freisetzung von GH aus den somatotrophen Zellen der Adenohypophyse wird durch das Gleichgewicht zwischen dem stimulierenden Wachstumshormon-Releasing-Hormon und dem hemmenden Somatostatin aus dem Hypothalamus gesteuert. Dieses Gleichgewicht wird durch neurologische, metabolische und hormonelle Einflussfaktoren reguliert. Zahlreiche Neurotransmitter und Neuropeptide spielen hierbei eine Rolle, u.a. Vasopressin, Kortikotropin-Releasing-Hormon (CHR), Thyreoliberin (thyreotropin-releasing hormone, THR), Neuropeptid Y, Dopamin, Serotonin, Histamin, Noradrenalin (auch Norepinephrin genannt) und Acetylcholin, die entsprechend auf die diversen Umstände, die sich auf die GH-Sekretion auswirken können, wie z.B. Schlaf, Ernährungszustand, Stress und Bewegung, reagieren. Weitere Hormone, u.a. Glukokortikoide, Geschlechtssteroidoide und Thyroxin, wirken sich ebenfalls auf die GH-Sekretion aus. Diese diversen Einflüsse spielen eine wichtige Rolle bei der Bewertung der GH-Sekretion, die auch bei einer normalen Funktion des

Wachstumshormons gestört sein kann. Das GHRH stimuliert die GH-Freisetzung über spezifische GHRH-Rezeptoren. Abgesehen von den bereits erwähnten Defekten der GHRH-Rezeptoren wurden vier autosomal rezessive Störungen, eine autosomal dominante Mutation und eine X-chromosomal vererbte Form des isolierten Wachstumshormonmangels (IGHD) beschrieben. Die meisten Kinder mit einer Mutation des GH1-Gens, die zu einem völligen Fehlen des Wachstumshormons führt, reagieren auf injiziertes rekombinantes humanes GH wie auf ein Fremdprotein und entwickeln nach einigen Monaten der Behandlung eine Resistenz, da sie Antikörper bilden, die das GH inaktivieren.

Inzwischen wurden eine Reihe synthetischer Hexapeptide entwickelt, die als GH-freisetzende Peptide (growth hormone-releasing peptide, GHRP) bezeichnet werden und über ihre Wirkung auf andere Rezeptoren die GH-Freisetzung stimulieren [36, 37]. Ghrelin, der natürlich vorkommende Ligand des GHRP-Rezeptors, wurde isoliert und kloniert [38]. Ghrelin ist unter den Peptiden von Säugetieren einzigartig, da es zur Aktivierung eine posttranslationale Modifizierung erfordert. Diese umfasst die Ergänzung einer geradkettigen Octanylgruppe, die dem N-Terminus eine hydrophobe Eigenschaft vermittelt und dem Molekül dadurch den Eintritt in das Gehirn ermöglicht. Ghrelin bindet sich, ähnlich wie die synthetischen GHRP, mit hoher Affinität und Spezifität an einen ausgeprägten G-Protein-gekoppelten Rezeptor [39]. Ghrelin wird im Gegensatz zu GHRH vor allem im Magenfundus [38], im Hypothalamus, im Herz, in der Lunge und im Fettgewebe synthetisiert und sein Rezeptor ist weiter verbreitet als der von GHRH [40]. Ghrelin induziert die GHRH-Freisetzung, stimuliert synergetisch mit dem GHRH die GH-Freisetzung und entfaltet ferner über seinen Serin-Rest eine breite metabolische Wirkung. Es steigert die Freisetzung von Prolaktin, ACTH, Cortisol und Aldosteron und führt zu einer höheren Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme [41].

Ungefähr 75% des im Blut zirkulierenden GH liegen in der 22 kDa-Form vor. Alternativ führt das Spleissen von Codon 2 zur Deletion von 11 Aminosäuren und zur Bildung eines 20 kDa-Fragments, das für 5–20% des sezernierten Wachstumshormons verantwortlich zeichnet. Zu den weiteren im Blut zirkulierenden Formen zählen u.a. das deaminierte, das N-acetylierte und das oligomere GH. Ungefähr 50% des Wachstumshormons zirkulieren ungebunden, während der Rest hauptsächlich an das GH-bindende Protein (GHBP) gebunden ist. Da sich das GHBP nicht auf die für das Radioimmunoassay (RIA) benötigten Bindungsstellen des GH auswirkt, wird sowohl das gebundene als auch das ungebundene GH gemessen [42].

Das GHBP und der GH-Rezeptor

Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde im Blutserum von Kaninchen sowie in humanem Blutserum ein hochaffines GHBP identifiziert [43]. Unabhängig davon wurde 1987 festgestellt, dass dieses GH-bindende Protein im Blutserum von Patienten mit GH-Resistenz [44, 45] fehlt, die durch

ihre hohe GH-Konzentration im Blutkreislauf bei gleichzeitigem Vorliegen der phänotypischen Merkmale eines schweren Wachstumshormonmangels identifiziert wurden. Nachdem man herausgefunden hatte, dass das im Blutserum von Kaninchen zirkulierende GHBP dem zytosolischen GHBP in der Leber entspricht, wurde humanes GHBP gereinigt, kloniert und sequenziert [46]. Man stellte fest, dass die Struktur des humanen GHBP und die Struktur der extrazellulären hormonbindenden Domäne des membrangebundenen GH-Rezeptors (GHR) identisch sind. Nachfolgend wurde das gesamte humane GHR-Gen auf Chromosom 5 charakterisiert [47]. Der GH-Rezeptor wurde als erster Rezeptor aus einer Familie von Rezeptoren, zu der auch der PRL-Rezeptor sowie diverse Zytokin-Rezeptoren zählen, kloniert. Die Mitglieder dieser Rezeptorfamilie weisen bezüglich der Liganden und Rezeptoren ähnliche Strukturen auf. Dies gilt insbesondere für die Anforderung, dass sich die Liganden an mindestens zwei Rezeptoren oder Rezeptoruntereinheiten binden und mit den an der Signalumwandlung beteiligten Proteinen interagieren müssen, um die Tyrosinkinase zu aktivieren [48].

Beim Menschen ist das GHBP das Produkt der Proteolyse der extrazellulären Domäne des GHR. Dieses Merkmal ermöglicht die Untersuchung des zirkulierenden GHBP als ein Mass für den zellulär gebundenen GHR, der für gewöhnlich mit der GHR-Funktion korreliert. Das GH-Molekül bindet sich an den GHR auf der Zelloberfläche, der mit einem anderen GHR-Molekül dimerisiert, so dass ein GH-Molekül von zwei GHR-Molekülen eingehüllt ist [49]. Der intakte Rezeptor besitzt keine Tyrosinkinaseaktivität, ist aber eng mit JAK2 verbunden, einem Mitglied der JAK (Januskinase)-Familie. JAK2 wird aktiviert, indem sich das GH an das GHR-Dimer bindet, was zur Autophosphorylierung von JAK2 und einer Phosphorylierungskaskade von zellulären Proteinen führt. An dieser Kaskade sind Signalumwandler und Transkriptionsaktivatoren (STAT) beteiligt, welche die Ligandenbindung an die Aktivierung der Genexpression koppeln, sowie mitogenaktivierte Proteinkinasen. Weitere Effektorproteine wurden ebenfalls in diversen Systemen untersucht. Dieser Mechanismus ist typisch für die Familie der GH/PRL/Zytokinrezeptoren [48, 50]. Beim Menschen scheint STAT5b das wichtigste aktivierte zelluläre Protein der GH-GHR-Transduktion zu sein. Bei sechs Patienten aus fünf verschiedenen Familien wurden fünf ausgeprägte homozygote Mutationen beschrieben, die zu schweren Wachstumsstörungen und unterschiedlichen Formen der Immuninkompetenz führen. Dies zeigt, wie wichtig STAT5b für die Zytokinfunktion ist, und dass es eine elementare Rolle bei der GH-GHR-Transduktion spielt [51].

Der humane GHR wird auch in einer verkürzten Form (GHRtr) synthetisiert, bei der der Grossteil der intrazellulären Domäne fehlt. Obwohl die verkürzte Form im Verhältnis zum GHR mit der vollen Länge in einer relativ kleinen Menge vorliegt, weist diese Isoform eine gesteigerte GHBP-Freisetzung auf [52]. Einige Veränderungen der Körperzusammensetzung, die bei einer GHD-Behandlung mit GH beobachtet werden,

hängen möglicherweise mit Änderungen der relativen Expression von GHR und GHRtr zusammen [53].

Bei den ungefähr 250 bekannten Patienten mit GH-Resistenz wurden über 50 verschiedene Mutationen des GHR beschrieben, die zum klinischen Bild eines schweren GHD bei gleichzeitig erhöhten GH-Konzentrationen im Blutserum führen [2, 51]. In dem Bericht über die Charakterisierung des GHR-Gens wurde erstmals ein genetischer Defekt des GHR beschrieben, eine Deletion der Exone 3, 5 und 6 [47]. Die Erkenntnis, dass die Deletion des Exons 3 eine alternative, für die Funktion bedeutungslose Spleissvariante darstellt, löste das Dilemma, eine Erklärung für die Deletion der nicht aufeinanderfolgenden Exone finden zu müssen. Im Gegensatz zur alternativen Spleissvariante, bei der das Exon 3 fehlt, wurde bei einem Patienten mit typischem GHR-Mangel und heterozygoter Nonsense-Mutation in Exon 4 erstmals eine Mutation des Exons 3 beschrieben. Familienstudien lassen darauf schließen, dass eine heterozygote Mutation des Exons 3 bedeutungslos ist. Die Studie wirft ausserdem Fragen zum Ursprung und zur Funktion der Spleissvariante mit Deletion des Exons 3 auf. Vor nicht allzu langer Zeit fand man heraus, dass diese sowohl homozygot als auch heterozygot vorliegende Isoform bei einer 2-jährigen GH-Behandlung kleinwüchsiger Kinder (SGA-Kinder oder Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs) mit einer 1,7- bis 2-fach höheren Wachstumsakzeleration verbunden ist. Abgesehen von der ursprünglichen Deletion der Exone 5 und 6 wurde eine weitere Deletion von Exon 5 beschrieben, ebenso wie zahlreiche Nonsense-, Missense-, Frame-Shift- und Spleissmutationen sowie eine einzigartige Intronmutation, die zur Insertion eines Pseudoexons führt. Ebenfalls beschrieben wurde eine Reihe von Mutationen, bei denen es sich entweder um Polymorphismen oder um Mutationen handelt, die bisher nicht im homozygoten oder gemischt heterozygoten Zustand vorgekommen sind [54].

Diese Punktmutationen, die in homozygotem oder gemischt heterozygotem Zustand zu einer ausgeprägten GH-Resistenz führen, gehen alle mit dem typischen Phänotyp eines ausgeprägten Wachstumshormonmangels einher. Annähernd alle Defekte haben ein völliges Fehlen oder extrem niedrige Konzentrationen von GHBP zur Folge. Bemerkenswert ist die D152H Missense-Mutation, die sich auf die Dimerisationsstelle auswirkt, so dass die extrazelluläre Domäne zwar in normalen Mengen gebildet wird, aber die für die Signalübermittlung und die IGF-1-Bildung erforderliche Dimerisation an der Zelloberfläche ausbleibt. Zwei Defekte im Bereich [G223G] oder innerhalb [R274T] der Transmembrandomäne führen zu extrem hohen GHBP-Konzentrationen. Diese Defekte behindern das normale Spleissen von Exon 8, das die Transmembrandomäne kodiert, wobei das reife GHR-Transkript in ein verkürztes Protein translatiert wird, das die GH-bindende Aktivität behält, jedoch nicht an der Zelloberfläche verankert werden kann.

Wie bereits erwähnt führen alle diese homozygoten und gemischt heterozygoten Defekte, unabhängig davon, ob sie die extrazelluläre Domäne oder die Transmembrandomäne be-

treffen und ob sie mit sehr niedrigen oder nicht nachweisbaren Konzentrationen von GHBP verbunden sind, zu dem für einen schweren GHD typischen Phänotyp. Im Gegensatz dazu ist die heterozygote Intronmutation, die bei einer Mutter und ihrer Tochter festgestellt wurde, die unter einer relativ milden Form der Wachstumsstörung (SDS-Score für die Körperhöhe bei beiden -3,6) leiden, und die dominant-negativ auf die GHR-Bildung wirkt, nicht mit weiteren phänotypischen Merkmalen des GHD verbunden. Diese Spleissmutation im Bereich vor Exon 9 hat zur Folge, dass die intrazelluläre Domäne stark geschwächt ist bzw. fast völlig fehlt. Bei japanischen Geschwistern und ihrer Mutter wurde eine ähnliche heterozygote Punktmutation der Spleissdonorstelle in Intron 9 identifiziert, die verglichen mit einem GH-Rezeptor-Mangel (GHRD) ebenfalls zu einer leichten Wachstumsstörung mit einer eindeutigen, wenngleich milden phänotypischen Ausprägung des GHD führt. Ein Nachweisverfahren mit radioaktiv markierten GH-Bindungen ergab bei kaukasischen Patienten GHBP-Konzentrationen an der Obergrenze des Normbereichs, während ein auf der Immunfunktion von Liganden beruhendes Nachweisverfahren bei japanischen Patienten eine um das Zweifache über der Obergrenze des Normbereichs liegende GHBP-Konzentration nachwies. Eine Transfektion dieser heterozygoten GHR-Mutanten in permanente Zelllinien belegte eine im Vergleich zum Wildtyp-GHR mit der vollen Länge erhöhte GH-Affinität mit stark gesteigerter GHBP-Produktion. Bei der Co-Transfektion mit einem GHR mit der vollen Länge entsteht eine dominant-negative Wirkung, die aus einer Überexpression des GHR-Mutanten und einer Hemmung der GH-induzierten Thyrosinphosphorylierung und Transkriptionsaktivierung resultiert. Bei natürlich vorkommenden verkürzten Isoformen wurde diese dominant-negative Wirkung auch in vitro beobachtet [54].

In einer stark konsanguinen Familie wurde bei zwei Paaren (Cousin/Cousine) mit GH-Resistenz bei nachweisbarem GHBP und ausgeprägtem Kleinwuchs, jedoch ohne die für einen schweren GHD bzw. eine ausgeprägte GH-Resistenz charakteristischen Veränderungen des Gesichts, eine neue Punktmutation in einem Intron entdeckt. Diese Mutation führte zu einer 108-bp Insertion (Pseudoexon) zwischen Exon 6 und Exon 7, die auf eine in-frame Sequenz mit einem Rest von 36 Aminosäuren hinweist. Diese Region spielt bei der Rezeptordimerisation eine entscheidende Rolle.

Der geographisch-ethnische Ursprung der etwa 250 bekannten Fälle mit typischem GHR-Mangel liegt überwiegend im Mittleren Osten, in der Mittelmeerregion und in Südasien. Bei fast 50% der Patienten handelt es sich laut der Originalstudie um Juden aus dem Nahen Osten oder um nachweisliche Nachfahren spanischer Juden, die während der spanischen Inquisition zum Katholizismus übergetreten sind. Letztere stellen die grösste Kohorte ($n > 70$) und die einzige genetisch homogene Gruppe. Abgesehen von einem Probanden weisen alle Mitglieder dieser Kohorte eine E180-Spleissstellenmutation auf, die ferner bei einem jüdischen Patienten marokkanischer

Herkunft festgestellt und vor kurzem auch bei mehreren betroffenen Kindern aus Nordostbrasilien entdeckt wurde, die aus vier Familien stammen, die bisher nicht als verwandt galten [55]. Die meisten anderen Defekte scheinen stark familien-spezifisch zu sein, wobei ein Auftreten in verschiedenen Populationen mit verschiedenen genetischen Hintergründen, das auf «Mutations-Hotspots» (Genorte, an denen vermehrt Mutationen auftreten) hinweist, bisher nur für die R43X-Mutation (die bei nur einem weiteren Patienten aus Ecuador festgestellt wurde), zwei weitere Nonsense-Mutationen (C38X, R217X) sowie die Intron-4-Spleissmutation gemeldet wurde [54].

IGF-1

Der Grossteil der Wachstumswirkung, die dem GH seinen Namen gibt, beruht eigentlich auf einer Wirkung der IGF-1-Produktion [56, 57]. IGF-1 ist ein basisches Peptid, das aus einer Einzelkette mit 70 Aminosäuren besteht, während es sich bei IGF-2 um ein leicht saures Peptid mit 67 Aminosäuren handelt. Die Struktur von IGF-1 und IGF-2 ähnelt der Struktur des Proinsulins, bei der A- und B-Ketten durch Disulfid-Bindungen und ein verbindendes C-Peptid verbunden sind. Im Gegensatz zur posttranslationalen Verarbeitung des Insulins erfolgt jedoch keine Abspaltung des C-Peptids. Bei IGF-1 und IGF-2 sind ungefähr zwei Drittel der möglichen Aminosäurepositionen identisch und die IGF sind zu 50% homolog zu Insulin [58, 59]. Das verbindende C-Peptid besteht im IGF-1-Molekül aus 12 Aminosäuren und im IGF-2-Molekül aus 8 Aminosäuren und ist nicht homolog zu der vergleichbaren Region des Proinsulinmoleküls. Die IGF unterscheiden sich vom Proinsulin ferner durch ihre carboxyterminalen Extensionen. Diese Ähnlichkeiten und Unterschiede bezogen auf das Insulin erklären, warum sich das Insulin an den IGF-1-Rezeptor und die IGF an den Insulinrezeptor binden können, während sich an die IGF-bindenden Proteine (IGFBP) nur die IGF anlagern können.

Die IGF-bindenden Proteine

Das in der Leber gebildete IGF-1, das im Blut zirkuliert, ist fast vollständig an die IGFBP gebunden und nur <1% zirkuliert in seiner ungebundenen Form. Bei den IGFBP handelt es sich um eine Proteinfamilie aus 6 strukturell verwandten Proteinen mit einer hohen Affinität zur Bindung an IGF. Inzwischen wurden mindestens vier weitere Proteine identifiziert, die mit den IGFBP verwandt sind, jedoch eine niedrigere Affinität zu den IGF-Peptiden aufweisen und als IGFBP-related Proteins (IGFBP-rP) bezeichnet werden [60]. Das wichtigste IGF-bindende Protein, IGFBP-3, bindet ungefähr 90% des im Blut zirkulierenden IGF-1 in einem grossen (150–200 kDa) ternären Komplex bestehend aus IGFBP-3, einer säurelabilen Untereinheit (acid labil subunit, ALS) und dem IGF-Molekül. Die ALS und das IGFBP-3 werden als direkte Reaktion auf das Wachstumshormon in der Leber gebildet. Die ALS stabilisiert den IGF-IGFBP3-Komplex, reduziert den Austritt des IGF-1 aus den Blut- oder Lymphgefässen und verlängert dessen Halbwertszeit [61]. Der restliche Teil des gebundenen IGF liegt in

einem 50 kDa-Komplex vor, der hauptsächlich aus IGFBP-1 und IGFBP-2 besteht. Die IGFBP-1-Konzentrationen werden durch den Ernährungsstatus reguliert, der sich in den Insulinkonzentrationen widerspiegelt, wobei die IGFBP-1-Konzentrationen im nüchternen Zustand bei Hypoinsulinämie am höchsten sind. Die Konzentration des IGFBP-2 im Blutkreislauf schwankt weniger stark und wird teilweise durch IGF-1 reguliert; bei Patienten mit IGF-1-Mangel sind die Konzentrationen aufgrund der GH-Resistenz erhöht, steigen aber bei einer IGF-1-Therapie noch weiter an [62].

Die IGFBP regulieren die IGF-Wirkung, indem sie die Speicherung und Freisetzung von IGF-1 im Blutkreislauf steuern, die Bindung des IGF-1 an seinen Rezeptor beeinflussen, die IGF-Speicherung in der extrazellulären Matrix erleichtern und andere unabhängige Wirkungen ausüben. Die IGFBP 1, 2, 4 und 6 verhindern die Bindung des IGF-1 an seinen spezifischen Rezeptor und hemmen so die IGF-Wirkung. Man vermutet, dass durch die Anlagerung des IGFBP-3 an die Zelloberflächen die Bindungsaffinität des IGFBP-3 gesenkt und somit effektiv IGF-1 für den IGF-1-Rezeptor bereitgestellt wird. Das IGFBP-5 verstärkt in diversen Zellen die Wirkungen des IGF-1. Seine Anlagerung an Proteine in der extrazellulären Matrix ermöglicht die Fixierung der IGF und erhöht deren Bindung an Hydroxyapatit. Die so im weichen Gewebe gespeicherten IGF verbessern möglicherweise die Wundheilung. Die IGF-unabhängigen Mechanismen der proliferativen Wirkungen des IGFBP-1 und IGFBP-3 wurden in vitro nachgewiesen und es gibt Berichte über die nukleäre Lokalisierung von IGFBP-3. Abgesehen von der IGFBP-Phosphorylierung und der Zelloberflächenassoziation, die massgeblich für den Einfluss der IGFBP sind, spielt auch die spezifische Proteaseaktivität, insbesondere jene, die sich auf die IGFBP-3 auswirkt, eine wichtige Rolle bei der Regulierung der IGF-Wirkung in den Zielgeweben. Die proteolytische Aktivität ändert möglicherweise die IGF-1-Affinität des bindenden Proteins und dies wiederum führt zur Freisetzung von ungebundenem IGF-1, das sich an den IGF-1-Rezeptor anlagern kann [63].

Die IGF-Rezeptoren

An der IGF-Bindung sind drei strukturell homologe Typen des Insulinrezeptors beteiligt, nämlich der Insulinrezeptor, der IGF-1-Rezeptor und der charakteristische IGF-2/Mannose-6-Phosphat-Rezeptor. Spleissvarianten und atypische Formen kommen zwar vor, gelten aber als physiologisch nicht signifikant, während Insulin-/IGF-1-Hybridrezeptoren überall zu finden und möglicherweise in einigen Geweben die wichtigsten IGF-1-Rezeptoren sind [63].

Beim IGF-1-Rezeptor und beim Insulinrezeptor handelt es sich um Heterotetramere. Diese umfassen zwei α -Untergruppen, welche die Bindungsstellen enthalten und zwei β -Untergruppen, welche eine Transmembrandomäne, eine Bindungsstelle für Adenosintriphosphat (ATP) und eine Tyrosinkinasedomäne mit Signalübertragungssystem enthalten [63]. Der IGF-1-Rezeptor hat eine hohe Bindungsaffinität zu IGF-1 und

Tabelle 2. Metabolische Wirkungen von GH und IGF-1

	GH	IGF-1
GH-Sekretion	–	sinkt
IGF-1-Produktion	steigt	–
IGFBP-1	sinkt	sinkt
IGFBP-2	sinkt	steigt
IGFBP-3	steigt	keine Wirkung
Insulin		
Sekretion	steigt	sinkt
Sensitivität	sinkt	steigt
Glukoseproduktion in der Leber	steigt	sinkt
Glukoseaufnahme durch die Muskeln	sinkt	steigt
Lipolyse	steigt	keine Wirkung ¹
Stickstoffbilanz	steigt	steigt
Proteinsynthese	steigt	steigt

¹ Sinkt bei hohen Dosen.

IGF-2, während die Affinität zu Insulin um das ungefähr Einhundertfache niedriger ist. Zwar weist der Insulinrezeptor eine niedrige Affinität zu IGF-1 auf, aber die molaren Konzentrationen von IGF-1 im Blutkreislauf sind um das Tausendfache höher als die molaren Konzentrationen des Insulins. Somit wäre selbst eine schwache insulinartige Wirkung des IGF-1 möglicherweise wichtiger als die Wirkung des Insulins selbst, gäbe es nicht die IGFBP, welche die Verfügbarkeit und die Aktivität des IGF-1 regulieren. So kann die intravenöse Infusion von rekombinantem humanem IGF-1, insbesondere bei IGFBP-3-Mangel, in der Tat eine Hypoglykämie induzieren [62]. Warum IGF-2 und Mannose-6-Phosphat einen gemeinsamen Rezeptor haben, ist nicht bekannt. Dieser Rezeptor unterscheidet sich vom Typ-1-Rezeptor dadurch, dass er nur zu IGF-2 eine hohe Bindungsaffinität aufweist, während er IGF-1 nur mit niedriger Affinität und Insulin überhaupt nicht bindet [63].

Die Rolle der GH/IGF-1-Achse beim Wachstum

Die Wirkung des Wachstumshormons auf das Wachstum besteht aus mindestens drei Komponenten, deren relative Beiträge Gegenstand laufender Untersuchungen sind. Die bekanntesten Komponenten sind IGF-1, IGFBP-3 und ALS, da sie in der Leber synthetisiert und in den Blutkreislauf sekretiert werden und somit über ihre Konzentrationen im Blutkreislauf gemessen werden können. Die anderen Wirkungen des Wachstumshormons können nicht direkt gemessen werden, lassen sich jedoch aus einer Vielzahl tierexperimenteller und einiger humanexperimenteller Daten ableiten; hierbei handelt es sich um die Differenzierung der Prächondrozyten der Epiphyse und die Verbesserung der lokalen (autokrinen/parokrinen) Bildung von IGF-1, die wiederum die klonale Expansion der differenzierenden Chondrozyten stimuliert [2, 56, 57].

Wie wichtig der IGF-1 für ein normales intrauterines Wachstum beim Menschen ist, wurde bei einem Patienten mit einer

homozygoten teilweisen Deletion des IGF-1-Gens, einem Patienten mit einer Mutation des IGF-1-Gens, die zu einer hohen wirkungslosen IGF-1-Konzentration führte, und zwei Patienten mit Mutationen des IGF-1-Rezeptors nachgewiesen, die alleamt unter schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung litten [2]. Die IGF-1- und IGF-2-Konzentrationen im Nabelschnurserum korrelieren mit dem Geburtsgewicht und sind bei Frühgeborenen, die für die Schwangerschaftsdauer ungewöhnlich gross oder schwer sind (large for gestational age babies, LGA-Babies), signifikant höher als bei Neugeborenen, deren Gewicht und Grösse dem Gestationsalter entspricht [64]. Die intrauterine IGF-1-Synthese jedoch scheint nicht GH-abhängig zu sein, da die meisten Patienten mit einem aufgrund eines GHRH-Defekts, GH-Rezeptor-Mangels oder Mutationen des GH-Gens genetisch bedingtem, schwerem IGF-1-Mangel ein normales oder nur minimal reduziertes intrauterines Wachstum aufweisen. Nach der Geburt nimmt der SDS-Score für die Körperlänge bei diesen Krankheiten jedoch rapide ab und dies belegt, dass die durch das GH stimulierte IGF-1-Synthese unmittelbar für das postnatale Wachstum erforderlich ist [2]. Fehlt das Wachstumshormon, so ist die Wachstumsgeschwindigkeit in der Regel ungefähr halbiert, es wurde jedoch auch über Fälle mit normaler oder gesteigerter Wachstumsgeschwindigkeit berichtet [65]. Dieses Wachstum, das augenscheinlich ohne GH erfolgt, wurde bei Patienten nach Resektion eines Craniopharyngioms, bei septo-optischer Dysplasie, bei adipösen Kindern mit GHD, bei Säuglingen mit GH-Mangel und bei Patienten nach Resektion diverser Tumoren des Zentralnervensystems beschrieben [66]. Eine normale oder höher als normale Wachstumsgeschwindigkeit wird auf Hyperinsulinämie, erhöhte Leptinkonzentrationen oder Hyperprolaktinämie zurückgeführt. Die PRL-Konzentrationen sind jedoch nicht durchgängig erhöht. Adipositas bzw. eine schnelle Gewichtszunahme ist häufig ein gemeinsamer Nenner bei diesen Patienten, die nach Provokation niedrige GH-Konzentrationen sowie niedrige IGF-1-, IGFBP-1- und IGFBP-3-Konzentrationen aufweisen.

Tabelle 2 enthält eine Gegenüberstellung der Wirkungen von GH und IGF-1 auf den Stoffwechsel und das Wachstum. Abgesehen von seinen direkten proteinsparenden Wirkungen und seiner Rolle bei der Synthese und Freisetzung des IGF-1 aus der Leber, stimuliert das GH die autokrine und parakrine Produktion von IGF-1 in anderen Geweben, hauptsächlich den Knochen und Muskeln. Das GH wirkt sich direkt auf die Differenzierung der Prächondrozyten in frühe Chondrozyten aus, die wiederum IGF-1 sekretieren.

Dieses lokale IGF-1 stimuliert die klonale Expansion und Reifung der Chondrozyten und führt zu Wachstum [57]. Man schätzt, dass 20% des normalen Wachstums (d.h. 40% des GH-stimulierten Wachstums) unmittelbar auf die Wirkung des GH auf den reifenden Knochen und die autokrine/parakrine IGF-I-Bildung in diesem Gewebe zurückzuführen sind. Die Behandlungsstudien, die an Kindern mit GHRD im Vergleich zu GHD-Patienten durchgeführt wurden, bekräftigen diese Hypothese [2]. Während der IGF-2 in utero als wichtiger

Wachstumsfaktor gilt, ist seine Rolle im extrauterinen Leben bisher noch unklar; die IGF-2-Konzentrationen im Blutserum entsprechen den IGF-1-Konzentrationen.

Die durch das GH ausgelöste direkte Stimulation der Mitose in den Präkursorzellen der Epiphysenknorpel, die GH-Rezeptoren aufweisen, und die Stimulation der lokalen Bildung von IGF-1 führten zu der Hypothese, die autokrine/parakrine Sekretion des IGF-1 sei der entscheidende Faktor für das GH-abhängige Körperwachstum nach der Geburt, und das in der Leber gebildete oder endokrine IGF-1 diene in erster Linie dazu, die GH-Sekretion über ein negatives Feedback zu regulieren [57]. Die Studien, die in der Folge an Mäusen mit selektiver Deletion der in der Leber gebildeten IGF-1-Gene durchgeführt wurden, meldeten keine Beeinflussung des Wachstums [2]. Eine Deletion des ALS-Gens bei Mäusen und die Mutation dieses Gens beim Menschen führt zu sehr niedrigen IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen im Blutkreislauf, verringerte aber das postnatale Wachstum bei Mäusen lediglich um 15% [61]. Ob sich die ALS-Mutationen bei den zwei betroffenen Patienten, von denen einer eine Grösse von $-0,9$ SDS und der andere eine Grösse von $+0,4$ SDS bezogen auf die durchschnittliche Elterngrösse erreichte, auf das Wachstum auswirkte, ist ungewiss [2].

Schlussfolgerung

Während die Untersuchung der Physiologie des Wachstums früher daraus bestand, auxologische Daten zu beobachten und zu bewerten, Dysmorphiesyndrome zu beschreiben und hormonelle Störungen, die mit Wachstumsstörungen oder sehr viel seltener mit übermässigem Wachstum einhergehen, abzuleiten, so ist es inzwischen gelungen, die wachstumsrelevanten Hormone ziemlich genau zu messen, viele weitere Wachstumsfaktoren zu identifizieren, die Steuerung und Regulierung des Knochenwachstums zu entschlüsseln und die molekulare Basis des normalen bzw. gestörten Wachstums zu definieren. Alle diese Errungenschaften wurden in den letzten 50 Jahren erzielt. Angesichts der rapide zunehmenden Möglichkeiten im Bereich der hormonellen und molekularen Untersuchungen sollte es möglich sein, die im Rahmen des Wachstumsprozesses relevanten komplexen genetischen, hormonellen und umweltbedingten Faktoren und ihre Wechselwirkungen weiter zu entschlüsseln.

Literatur

- Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, ed 6. Philadelphia, Saunders, 2005.
- Rosenbloom AL: Recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) and rhIGF-I/rhIGF-binding-protein-3: new growth treatment options? *J Pediatr* 2007;150:7–11.
- Smith DW: Growth and Its Disorders. Philadelphia, Saunders, 1977.
- Lampl M, Veldhuis JD, Johnson ML: Saltation and stasis: a model of human growth. *Science* 1992;258:801–803.
- Smith DW, Truog W, Rogers JE, et al: Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr* 1976;89:225–230.
- Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Pollock BH: Growth in growth hormone insensitivity. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:296–303.
- Root AW, Diamond FB Jr: Overgrowth syndromes: evaluation and management of the child with excessive linear growth; in Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 5. New York, Informa Health Care, 2007, vol 2, pp 163–194.
- Habicht J-P, Martorelli R, Yarborough C, et al: Height and weight standards for pre-school children. *Lancet* 1974;i:1051–1052.
- Martorelli R: Genetics, environment and growth: Issues in the assessment of nutritional status; in Velazquez A, Bourges H (eds): *Genetic Factors in Nutrition*. New York, Academic Press, 1985.
- Olney RC, Bukulmez H, Bartels CF, et al: Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J. Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1229–1232.
- Weber FT, Donnelly WH, Behar RL: Hypopituitarism following extirpation of a pharyngeal pituitary. *Am J Dis Child* 1977;131:525–528.
- Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, ed 3. Los Altos, Lange Medical, 1980, pp 410–420.
- Cohen LE: Genetic regulation of the embryology of the pituitary gland and somatotrophs. *Endocrine* 2000;12:99–106.
- Dattani M, Martinez-Barbera J-P, Thomas PQ: Mutations in the homeobox gene HESX1/HESX1 associated with septo optic dysplasia in human and in mouse. *Nat Genet* 1998;19:125–133.
- Cohen RN, Cohen LE, Botero D, et al: Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4832–4839.
- Cohen LE, Radovick S: Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002;23:431–442.
- Zhadanov AB, Bertuzzi S, Taira M, et al: Expression pattern of the murine LIM class homeobox gene Lhx3 in subsets of neural and neuroendocrine tissues. *Dev Dyn* 1995;202:354–364.
- Netchine I, Sobrier M-L, Krude H, et al: Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182–186.
- Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al: Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001;69:961–968.
- Roessler EYZ, Mullor JL, Casas E, et al: Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13424–13429.
- Solomon NM, Nouri S, Warne GL, et al: Increased gene dosage at Xq26–q27 is associated with X-linked hypopituitarism. *Genomics* 2002;79:553–559.
- Solomon NM, Ross SA, Morgan T, et al: Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3. *J Med Genet* 2004;41:669–678.
- Laumonnier F, Ronce N, Hamel BC, et al: Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* 2002;71:1450–1455.
- Woods KS, Cundall M, Turton J, et al: Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet* 2005;76:833–849.
- Bottnar A, Keller E, Kratzsch J, et al: PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior function including adrenal insufficiency.

- ciency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5256–5265.
- 26 Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, et al: A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5779–5786.
- 27 Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al: Pituitary magnetic resonance imaging in fifteen patients with PROP1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2200–2206.
- 28 Rosenbloom AL, Selman-Almonte A, Brown MR, et al: Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of PROP-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:50–57.
- 29 Turton JP, Reynaud R, Mehta A, et al: Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4762–4770.
- 30 Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G: Phenotypic and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the GH releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4065–4074.
- 31 Murray RA, Maheshwari HG, Russell EJ, Baumann G: Pituitary hypoplasia in patients with a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *Am J Neuroradiol* 2000;21:685–689.
- 32 Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, et al: Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 273–279.
- 33 Keller RJ, Wolfsdorf JJ: Isolated growth hormone deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1987;316:857–859.
- 34 Netter FH: The CIBA Collection of Medical Illustrations. Vol 4: Endocrine System and Selected Metabolic Diseases. Chicago, Donnelley & Sons, 1964, section 1, plate 2.1.
- 35 Lewis UJ, Singh RNP, Tutwiler GH, et al: Human growth hormone: a complex of proteins. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:477–508.
- 36 Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Hong A: On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984;114:1531–1536.
- 37 Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptides, growth hormone (GH) releasing peptide and GH releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology* 1992;130:939–944.
- 38 Kojima M, Hosada H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth hormone releasing acetylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402: 656–660.
- 39 Bowers CY: Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1464–1469.
- 40 Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al: The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:881–887.
- 41 Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, et al: Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56(suppl 6):5–25.
- 42 Postel-Vinay MC, Kelly PA: Growth hormone receptor signalling. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:323–326.
- 43 Ymer SI, Herrington AC: Evidence for the specific binding of growth hormone to a receptor like protein in rabbit serum. *Mol Cell Endocrinol* 1985;41:153–161.
- 44 Daughaday WH, Trivedi B: Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4636–4640.
- 45 Baumann G, Shaw MA, Winter RJ: Absence of plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:814–816.
- 46 Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987;330:537–543.
- 47 Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, et al: Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8083–8087.
- 48 Kelly PA, Nagano M, Sotiropoulos A, et al: Growth hormone-prolactin receptor gene family; in Shiverick KT, Rosenbloom AL (eds): Human Growth Hormone Pharmacology: Basic and Clinical Aspects. Boca Raton, CRC Press, 1995, pp 13–28.
- 49 de Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA: Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 1992;255:306–312.
- 50 Campbell GS: Growth-hormone signal transduction. *J Pediatr* 1997;131:S42–S44.
- 51 Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, et al: Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:134–141.
- 52 Dastot F, Sobrier ML, Duquesnoy P, et al: Alternative spliced forms in the cytoplasmic domain of the human growth hormone (GH) receptor regulate its ability to generate a soluble GH binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10723–10728.
- 53 Fisker S, Kristensen K, Rosenfalck AM, et al: Gene expression of a truncated and the full-length growth hormone (GH) receptor in subcutaneous fat and skeletal muscle in GH-deficient adults: impact of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:792–796.
- 54 Rosenbloom AL, Connor EL: Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis; in Lifshitz F (ed): Pediatric Endocrinology, ed 5. New York, Informa Health Care, 2007, vol 2, pp 65–99.
- 55 de Lima Jorge AA, de Menezes Filho HC, Soares Lins TS, et al: Founder effect of E180-splice mutation in growth hormone receptor gene (GHR) identified in Brazilian patients with GH insensitivity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:384–389.
- 56 van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM: Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003;24:782–801.
- 57 Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J: Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 1987;8:426–438.
- 58 Rinderknecht E, Humbel RE: The amino acid sequence of human insulin like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978;253:2769–2776.
- 59 Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulin like growth factor II. *FEBS Lett* 1978;89:283–287.
- 60 Baxter RG, Binoux MA, Clemmons DR, et al: Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding proteins superfamily. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3213.
- 61 Domene HM, Bengolea SV, Jasper HG, Boisclair YR: Acid-labile subunit deficiency: phenotypic similarities and differences between human and mouse. *J Endocrinol Invest* 2005;28(suppl):43–46.
- 62 Vaccarello MA, Diamond FB Jr, Guevara-Aguirre J, et al: Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant human insulin-like growth factor-I in GH receptor deficiency/Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:273–280.
- 63 Collett-Solberg PF, Cohen P: Genetics, chemistry, and function of the IGF/IGFBP system. *Endocrine* 2000;12:121–136.
- 64 Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, et al: Insulin like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548–1555.
- 65 Geffner ME: The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:649–663.
- 66 Phillip M, Moran O, Lazar L: Growth without growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(suppl 5):1267–1272.