

## Diagnostik des Wachstumshormonmangels und des Wachstumshormonexzesses (Akromegalie)

### Diagnostics of growth hormone deficiency and excess (acromegaly)

Burkhard L. Herrmann<sup>1</sup>, Klaus Mann<sup>1,2</sup> and Onno E. Janssen<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Clinic for Endocrinology, Center for Internal Medicine, University Clinic Essen, Essen, Germany

<sup>2</sup> Clinic for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Center for Internal Medicine, University Clinic Essen, Essen, Germany

#### Zusammenfassung

Das im Hypophysenvorderlappen synthetisierte und pulsatil sezernierte Wachstumshormon (growth hormone, GH) hat eine Plasma-Halbwertszeit von 19 Minuten. GH wird überwiegend durch sein hypothalamisches Releasinghormon GHRH stimuliert und durch Somatostatin inhibiert. Die wesentliche Funktion des GH ist die Stimulation des vorwiegend in der Leber gebildeten Effektorhormons Insulin-like-Growth-Hormon 1 (IGF-1), über andere Mediatoren hat es noch weitere biologische Wirkungen. IGF-1 ist im Blut an das Bindungsprotein IGFBP-3 und die säurelabile Untereinheit (acid-labile subunit, ALS) gebunden. Die Überprüfung des GH/IGF-1-Systems erfolgt bei Verdacht auf einen GH-Mangel oder einen GH-Exzess (Akromegalie). Der Mangel wird durch den fehlenden Anstieg des GH im Insulinhypoglykämie-Test (Normbereich GH >5 µg/l) und/oder einen GHRH+Arginin-Test (Normbereich GH >9 µg/l) nachgewiesen. Eine Akromegalie mit ihren typischen klinischen Merkmalen wird durch eine fehlende Suppression des GH im oralen Glukosetoleranztest (Normbereich GH <1 µg/l) und einen erhöhten alterskorrigierten IGF-1-Spiegel bestätigt.

**Schlüsselwörter:** Wachstumshormonmangel; Akromegalie; Insulinhypoglykämietest; Glukosetoleranztest; GH; GHRH; IGF-1; IGFBP-3; endokrinologische Funktionsdiagnostik.

\*Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Onno E. Janssen  
Klinik für Endokrinologie (Direktor: Prof. Dr. med. K. Mann),  
Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen,  
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany  
Fax: +49 201 723-5976  
E-mail: onno.janssen@uni-essen.de

#### Abstract

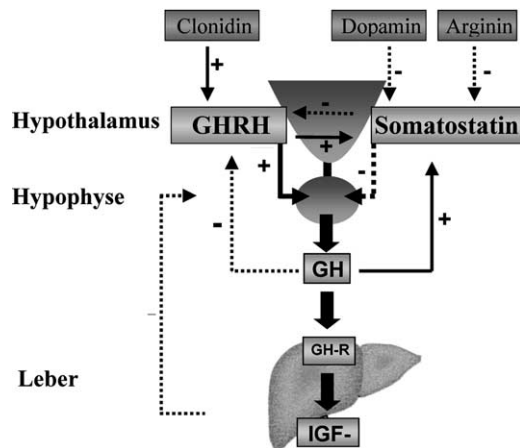
Growth hormone (GH) is synthesized in the anterior lobe of the pituitary gland and has a plasma half-life of 19 minutes. GH-secretion is regulated by hypothalamic releasing hormone (GHRH) stimulation and somatostatin inhibition. The major effect of GH is the stimulation of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) synthesis and secretion by the liver. However, GH also has other biological effects through other mediators. Serum-IGF-1 is bound to IGF binding protein-3 (IGFBP-3) and to acid-labile subunit (ALS). The GH/IGF-1-axis is evaluated when either GH-deficiency (GHD) or GH-excess (acromegaly) are suspected. GHD is confirmed by a diminished GH-response to insulin-induced hypoglycemia (normal range GH >5 µg/l) or to administration of GHRH+arginine (normal range GH >9 µg/l). Acromegaly has distinct clinical signs and is confirmed when GH can not be suppressed below 1 µg/l by an oral glucose tolerance test in combination with elevated IGF-1 levels adjusted for age.

**Keywords:** growth hormone deficiency; acromegaly; insulin-induced hypoglycemia; oral glucose tolerance test; GH; GHRH; IGF-1; IGFBP-3; endocrinological functional diagnostics.

#### Das GH und IGF-1-System

##### Regulation der GH-Sekretion

Das in den somatotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildete Wachstumshormon (growth hormone, GH) ist zum einen von einer ausreichenden Synthese und zum anderen von einer intakten Regulation der Sekretion abhängig (Abbildung 1). Die ca. 500 mg schwere Hypophyse, deren Masse zu 75 % der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) und nur zu 25 % der Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen) zuzuordnen ist, synthetisiert pro Tag etwa 3 mg GH. Die Synthese und Sekretion des GH unterliegen der Stimulation durch das hypothalamische GH-Releasinghormon (GHRH) und der Hemmung durch Somatostatin, welches im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in den



**Abbildung 1** Einflussgrößen und Rückkopplungsmechanismus der hypothalamisch-hypophysären-somatotropen Achse.

pankreatischen D-Zellen der Langerhans'schen Inseln gebildet wird [1, 2].

Ein Defekt der hypophysären GH-Sekretion kann aufgrund des komplexen Regelkreises verschiedene Ursachen haben, so dass ein niedriger oder nicht nachweisbarer GH-Spiegel nicht zwangsläufig auf einen hypophysären Schaden schließen lässt. Neurone, die GHRH im Hypothalamus synthetisieren und sezernieren, sind überwiegend im Nucleus arcuatus und im ventromedialen Nucleus lokalisiert. Die Axone dieser Zellen projizieren sich in die Eminentia mediana, von wo aus GHRH in den hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf fließt. GHRH stimuliert die Funktion der somatotrophen Zelle, indem es über eine vermehrte GH-Gen-Transkription die GH-Synthese steigert und somit die Menge des für die pulsatile Sekretion zur Verfügung stehenden GH anhebt. GHRH moduliert somit die pulsatile Sekretion von GH [3–7].

Der humane GHRH-Rezeptor, der nur im Hypophysenvorderlappen exprimiert wird, gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit den charakteristischen sieben Transmembrandomänen. Der GHRH-Rezeptor und GH werden durch hypophysäre Transkriptionsfaktoren wie PIT-1 (pituitary-1) und PROP-1 (prophet of PIT-1) in ihrer Expression stimuliert. Extreme Formen des angeborenen GH-Mangels können somit durch Mutationen im GH-N-Gen (siehe unten) oder GHRH-Rezeptor-Gen, aber auch durch Mutationen im PIT-1- oder PROP-1-Gen hervorgerufen werden. Die genetisch bedingten Formen, die auch durch Mutationen im IGF-1, GH-Rezeptor und Somatostatin-Rezeptor entstehen können, haben jedoch insgesamt nur einen geringen Anteil an der Ätiologie des GH-Mangels [8–10].

Somatostatin hemmt die spontane und GHRH-vermittelte Sekretion der somatotrophen Zelle, kann die GH-Sekretion jedoch auch indirekt über axonale Kontakte an der GHRH-produzierenden Zelle im Nucleus arcuatus beeinflussen. Sowohl Dauer als auch Höhe des Somatostatin-Tonus reguliert die GH-Sekretion [11–15].

Neben den Peptiden GHRH und Somatostatin beeinflussen Neurotransmitter direkt und indirekt den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis der GH-Sekretion.  $\alpha_2$ -adrenerge Einflüsse, Galanin und GABA stimulieren die GHRH-Sekretion, wohingegen  $\beta_2$ -adrenerge Einflüsse die Somatostatin-Sekretion positiv beeinflussen. Clonidin als  $\alpha_2$ -Agonist kann somit als Testsubstanz zum Nachweis eines GH-Mangels genutzt werden. Dopamin und Arginin, die ebenfalls als Testsubstanzen dienen, hemmen die Somatostatin-Sekretion und steigern physiologischerweise bei intaktem Regelkreis die GH-Sekretion [10, 16, 17].

Neben dem hypophysären Wachstumshormon-Gen GH-N kann GH auch als Genprodukt des plazentaren Wachstumshormon-Gens GH-V gebildet werden. Beide Gene sind auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (17q22-q24) lokalisiert. Das humane Wachstumshormon liegt als zwei Isoformen im Plasma vor. Ca. 90 % entfallen auf die sogenannte 22-K-Isoform und circa 10 % auf die weniger aktive 20-K-Isoform. Die biologische Wirkung des GH wird über den GH-Rezeptor (GHR) vermittelt, dessen Gen auf dem Chromosom 5 liegt. Der zelluläre GHR ist ein Glykoprotein und besteht aus 620 Aminosäuren. Acht potentielle Glykosylierungsstellen des Proteingrundgerüsts sind bekannt. Eine trunkierte Form des GHR, das sogenannte GH-Bindungsprotein (GHP), zirkuliert im Blut. Die Anlagerung eines GH-Moleküls verursacht eine Dimerisierung von zwei GHR-Molekülen, die zur Aktivierung von Janus-ähnlichen Kinasen (JAK-2) und damit zur Autophosphorylierung und Phosphorylierung des GHR an Tyrosin-Resten führt. Durch die Signaltransduktion werden weitere Proteine phosphoryliert, zu denen die MAP-Kinasen, ERK-1- und ERK-2-Kinasen sowie STAT-Kinasen zählen, welche die Transkription von c-fos, egr-1 und junB ermöglichen. Zu letzterer Gruppe gehört auch das IGF-1-Gen, welches zu den rasch durch GH aktivierbaren Genen zählt [10, 18–21].

### Regulation der IGF-1-Sekretion

IGFs (insulin-like-growth factors) sind Polypeptide mit einem Molekulargewicht von ca. 7.5 kDa und weisen eine ca. 40%ige Strukturähnlichkeit mit dem Proinsulin auf. Durch diese Strukturähnlichkeit erklärt sich die frühere Bezeichnung "Somatomedine". Das humane Gen für IGF-1 ist auf dem Chromosom 12 lokalisiert. IGF-1 besteht aus 70 Aminosäuren und weist drei Disulfid-Brücken auf. Das IGF-2, dessen physiologische Bedeutung bislang noch weitgehend unklar ist, besteht aus 67 Aminosäuren und ist auf dem Chromosom 11 lokalisiert. Sogenannte "big-IGF-2-Formen" können durch Tumoren sezerniert werden und induzieren aufgrund der Insulin-ähnlichen Wirkung eine Hypoglykämie [22]. IGF-1 wirkt einerseits als mitogener Faktor und weist andererseits antiapoptotische Wirkung auf. IGF-1 ist sowohl im Plasma als auch im Gewebe überwiegend an Bindungsproteine (IGF-binding protein, IGFBP) gekoppelt [9, 18].

Es existieren derzeit sechs verschiedene IGFBP-Klassen, von denen IGFBP-3 das Hauptbindungsprotein von IGF-1 ist. Durch die Bindung an IGFBP-3 verlängert IGF-1 seine Halbwertszeit. IGF-1-unabhängige Wirkungen von IGFBP-3, die über einen hypothetischen spezifischen IGFBP-3-Rezeptor vermittelt werden sollen, sind beschrieben worden. In Prostata-Tumorzellen verhindert IGFBP-3 die Apoptose [23]. Zusammen mit dem IGFBP-3 bindet IGF-1 an die säurelabile Untereinheit (acid-labile subunit, ALS) [24–26]. Das Gen für den humanen IGF-1-Rezeptor, der als Precursor-Vorstufe aus 1367 Aminosäuren besteht, ist auf dem Chromosom 15 lokalisiert. Der Rezeptor weist Tyrosinkinase-Aktivität auf und ist ein  $\alpha_2\beta_2$ -heterotetrameres Glykoprotein. Die  $\alpha$ -Untereinheiten bilden die IGF-1-Bindungsstelle, während die  $\beta$ -Untereinheiten die intrazelluläre Tyrosinkinase-Aktivität tragen. Die Signaltransduktion des Rezeptors erfolgt über die Aktivierung der MAP-Kinase und PI3-Kinase sowie durch Phosphorylierung von IRS-1 und IRS-4 (insulin receptor substrate, IRS). Der IGF-1-Rezeptor bindet mit hoher Affinität IGF-1, mit geringerer Affinität IGF-2 und mit sehr schwacher Affinität Insulin [27–29].

### Biologische GH-Wirkung / klinische Zeichen des GH-Mangels / GH-Exzess

#### Biologische Wirkung von GH und IGF-1

**GH** und IGF-1 haben überwiegend synergistische und additive metabolische Effekte. GH stimuliert die Lipolyse, Ketogenese, Glukogenese und Proteinsynthese und fördert das longitudinale Knochenwachstum. GH reduziert die Körperfettmasse und steigert die Muskelkraft durch Zunahme der Skelettmuskelfasern. Durch die Insulin-antagonistische Wirkung ist GH Insulinresistenz-fördernd. Einer der wichtigsten GH-Wirkungen kommt der IGF-1-Synthese und -Sekretion zu [30–32].

**IGF-1** hemmt im Gegensatz zu GH die Lipolyse, stimuliert jedoch, wie GH, die Proteinsynthese und fördert das longitudinale Knochenwachstum. IGF-1 supprimiert einerseits die Insulin- und C-Peptid-Sekretion, fördert andererseits jedoch die zelluläre Glukoseaufnahme. Darüber hinaus beeinflusst IGF-1 die Nierenfunktion durch Stimulation der Kreatinin-Clearance, der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses. Weiterhin stimuliert IGF-1 die Erythropoese. Der negative Rückkopplungsmechanismus der GH-IGF-1-Achse zeigt sich in der Fähigkeit der IGF-1-induzierten Suppression der GH-Sekretion [33–37].

#### Klinische Zeichen des GH-Mangels

Klinische Zeichen eines **GH-Mangels im Kindesalter** können eine postnatale Apnoe, ein Microcephalus, ein Ikterus prolongatus und eine Hypoglykämie sein. Klinisch relevante Defizite werden bei den meisten Patienten erst zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr auffällig.



**Abbildung 2** Patientin mit kompletter Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, bei der die adäquate Substitution der gonadotropen, thyreotropen und corticotropen Achse nicht zur restitutio ad integrum führte. Erst die zusätzliche GH-Substitution normalisierte die Muskelkraft und Lebensqualität.

Die Retardierung des Längensalters ist meist stärker ausgeprägt als die des Knochenalters. Eine ausgeprägte Gesamtkörperdysproportion findet sich selten. Die Gesichtslänge ist gegenüber der Gesichtsbreite reduziert ("Puppengesicht"). Das Kopfhaar ist häufig dünn. Im Bereich des Abdomens findet sich oft eine ausgeprägte Adipositasentwicklung. Motorische Entwicklungsverzögerungen entstehen durch die unzureichend entwickelte Muskulatur [38–40].

Klinische Zeichen eines **GH-Mangels im Erwachsenenalter** können eine reduzierte Muskelkraft und Knochenmasse sein (Abbildung 2). Die Zeichen der Insulinresistenz können durch die Abnahme der Fettfreien Masse entstehen. Dies zeigt sich durch eine abdominelle Adipositas und eine Zunahme des viszeralen Fettes. Patienten mit einem GH-Mangel weisen einen erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegel bei erniedrigten HDL-Werten auf. Diese Charakteristika sowie die Beobachtung, dass Patienten mit einem GH-Mangel eine reduzierte NO-Synthese haben, dienen als Erklärung, weshalb Patienten mit einem GH-Mangel eine zwei- bis dreifach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität haben [30–32, 41].

#### Klinische Zeichen des GH-Exzesses (Akromegalie)

Patienten mit Akromegalie (GH-produzierendem Adenom der Hypophyse) fallen durch die klinischen Stigmata der

Weichteilschwellung der oberen und unteren Extremitäten auf, von denen auch der Name des Krankheitsbildes abgeleitet ist (Abbildung 3). Die Orbitae und der Unterkiefer sind hervorstehend. Die Zunge ist vergrößert, die Lippen sind wulstig. Die Patienten berichten neben Kopfschmerzen, Arthralgien und Myalgien über eine vermehrte Schweißneigung. Folgeerkrankungen betreffen das kardiovaskuläre System (Kardiomyopathie, Atherosklerose, Herzrhythmusstörungen) durch die erhöhte Prävalenz eines Bluthochdrucks, einer Dyslipoproteinämie und einer diabetogenen Stoffwechsellage. Die Organomegalie zeigt sich neben der linksventrikulären Hypertrophie des Herzens auch durch eine Hepatomegalie. Patienten mit aktiver Akromegalie neigen zu Kolonpolyphen, Schilddrüsenknoten und Neoplasien (Kolonkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Schilddrüsenkarzinom). Insgesamt haben Patienten mit Akromegalie ein ca. dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko [42–47].

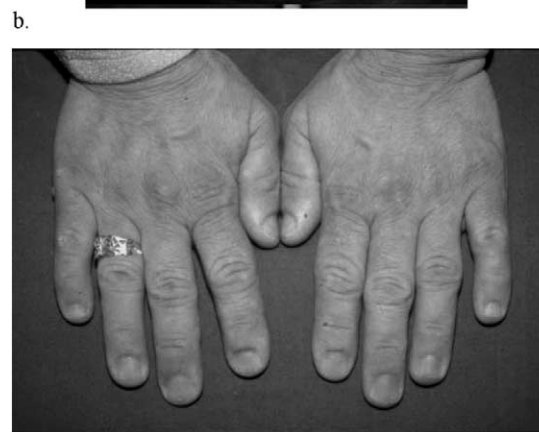
### Diagnostik des GH-Mangels und GH-Exzesses (Akromegalie)

#### Diagnostik des GH-Mangels

Bei Verdacht auf einen GH-Mangel sollte ein Stimulationstest nur dann erfolgen, wenn bei fehlender Stimulation (negativem Stimulationstest) eine GH-Substitution in Frage kommt. Zugelassen ist eine GH-Therapie im Erwachsenenalter nur bei Vorliegen einer hypophysären oder hypothalamischen Störung, die durch einen Hypophysentumor, einen postoperativen Hypophysen-Schaden, eine Bestrahlung oder ein Schädelhirntrauma entstanden ist. Dabei werden bei isoliertem GH-Mangel zwei negative GH-Stimulationstests und bei partieller Hypophyseninsuffizienz ein negativer GH-Stimulationstest gefordert. Darüber hinaus kann die GH-Therapie aufgrund eines kindlichen GH-Mangels nach erneuter Bestätigung des Mangels im Erwachsenenalter wieder aufgenommen werden. Zugelassen ist eine GH-Therapie im Kindesalter bei Vorliegen eines nachgewiesenen GH-Mangels aufgrund einer hypophysären oder hypothalamischen Störung sowie beim Ullrich-Turner-Syndrom, beim Prader-Willi-Syndrom, bei der chronischen Niereninsuffizienz, bei einer intrauterin-bedingten Wachstumsverzögerung oder bei allgemeinem Minderwuchs (small for gestational age) [48, 49].

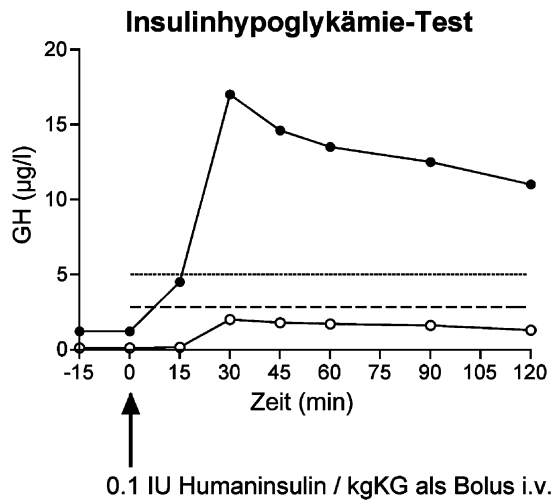
Zum Nachweis eines GH-Mangels (growth hormone deficiency, GHD) ist eine Reihe verschiedener Stimulationstests evaluiert worden. Der fehlende Anstieg des GH kann dabei durch körperlichen Stress, Pyridostigmin, Insulin-induzierte Hypoglykämie, Arginin, Clonidin, L-Dopa, Glukagon, GHRH, Pyridostigmin + körperlichen Stress, Arginin + GHRH und GHRP-6 untersucht werden [39, 50–52].

Der **Insulinhypoglykämie-Test (IHT)** ist nach wie vor der Goldstandard zum Nachweis eines GH-Mangels. Nachteile dieses Testes sind der hohe zeitliche Aufwand



**Abbildung 3** Typisches Erscheinungsbild der Akromegalie mit vergrößerten Gesichtszügen und vergrößerten Händen.

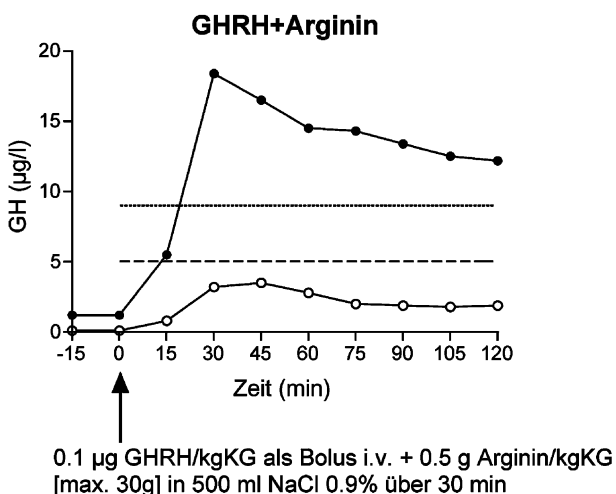
und die Notwendigkeit einer ununterbrochenen ärztlichen Überwachung des Patienten. Der IHT prüft simultan die Stimulierbarkeit des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems und der somatotropen Achse. Zur Vorbereitung muss der Patient im Falle einer Hydrocortisonsubstitution diese 12 Stunden vor Beginn des Tests abbrechen und am Morgen der Durchführung des Tests nüchtern bleiben. Die durch die intravenöse Humaninsulingabe (0,1 IU/kgKG als Bolus, bei Insulinresistenz 0,15 IU/kgKG) künstlich erzeugte Hypoglykämie (Ziel <40 mg/dl im Plasma) kann zu vegetativen (Unruhe, Schwitzen, Tremor, Blässe, Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen) und neuroglykopenischen Symptomen (Kopfschmerzen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Schwindel, Verwirrtheit, Koma) führen. Aus diesem Grund muß der Patient einen intravenösen Zugang haben und für den Notfall muss stets eine 40%-Glukoselösung zur sofortigen Infusion bereitstehen. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Epilepsie und z. B. Herzklappenfehler ist der IHT kontraindiziert. Nach erfolgter



**Abbildung 4** Beispiel von GH-Serumspiegeln während eines Insulinhypoglykämie-Testes bei einem Patienten mit GH-Mangel (○) und bei einem gesunden Probanden (●). Die gepunktete Linie stellt die Grenze eines schwachen GH-Mangels  $\leq 5 \mu\text{g/l}$ , die gestrichelte Linie eines schweren GH-Mangels  $\leq 3 \mu\text{g/l}$  dar.

Hypoglykämie liegt ein schwerer GH-Mangel bei einem maximalen GH-Anstieg  $\leq 3 \mu\text{g/l}$ , ein schwacher GH-Mangel bei  $\leq 5 \mu\text{g/l}$  vor (Abbildung 4) [49].

In den letzten Jahren konnte durch mehrere Arbeiten gezeigt werden, dass der **GHRH+Arginin-Test** dem IHT äquipotent ist (Sensitivität 100 %, Spezifität 98.5 %). Die Wirkung des Arginins beruht auf der Suppression der Somatostatin-Sekretion, die physiologischerweise die GH-Ausschüttung inhibiert. Kontraindikationen sind bei diesem Test nicht bekannt. Es werden  $1 \mu\text{g}$  GHRH/kgKG als Bolus und anschließend  $0,5 \text{ g}$  Arginin/kgKG in  $500 \text{ ml}$  NaCl  $0,9 \%$  über  $30 \text{ Minuten}$  injiziert. Mögliche Nebenwirkungen sind eine Flushsymptomatik und Ge-



**Abbildung 5** Beispiel von GH-Serumspiegeln während eines GHRH+Arginin-Testes bei einem Patienten mit GH-Mangel (○) und bei einem gesunden Probanden (●). Die gepunktete Linie stellt die Grenze eines schwachen GH-Mangels  $\leq 9 \mu\text{g/l}$ , die gestrichelte Linie eines schweren GH-Mangels  $\leq 5 \mu\text{g/l}$  dar.

schmacksstörungen. Ein schwerer Wachstumshormonmangel liegt bei einem maximalen GH-Anstieg  $\leq 5 \mu\text{g/l}$ , eine schwacher Wachstumshormonmangel bei  $\leq 9 \mu\text{g/l}$  vor (Abbildung 5) [51, 53, 54].

Wenngleich der GHRP-6-Test (Growth Hormone Releasing Peptid-6-Test) nicht zuletzt wegen des hohen Preises noch kein Routinetestverfahren zum Nachweis eines GHD ist, so dokumentieren die Spezifität und Sensitivität dieses Testverfahrens eine mögliche Alternative. Der GHRH-Test kann nur eine hypophysäre, nicht aber eine hypothalamische Störung nachweisen und ist durch die große intra- und interindividuelle Variabilität limitiert. Ein weiterer Nachteil sowohl des GHRH als auch des GHRH+Arginin-Tests ist die reduzierte GH-Stimulation bei Adipositas. Freie Fettsäuren inhibieren die GH-Sekretion. Das 24-Stunden-GH-Profil korreliert ebenfalls gut mit dem GH-Peak nach Arginin-Stimulation, ist jedoch zeitaufwendig und wird somit nur noch selten durchgeführt. Der in der Pädiatrie noch angewandte Clonidin-Test wird zum Nachweis eines GHD des Erwachsenen nicht mehr empfohlen. Kaum mehr angewendet werden der Pyridostigmin-, Glucagon- und L-Dopa-Stimulationstest [17, 49, 54, 55].

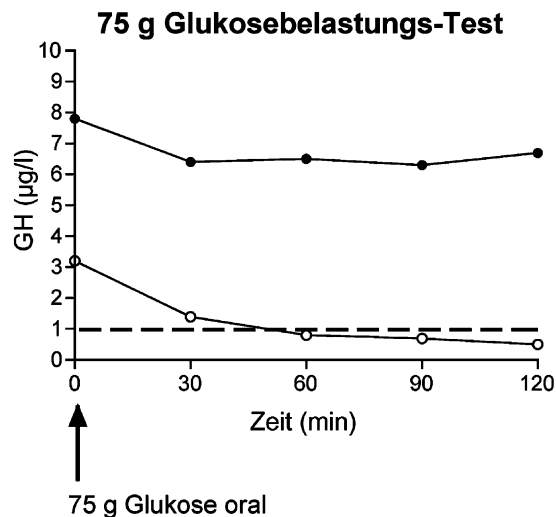
Der isolierte IGF-1 oder GH-Wert gibt allenfalls einen Hinweis auf eine Störung der somatotropen Funktion. Die Spezifität und Sensitivität liegt beim IGF-1 bei 89% respektive 86% und beim Hauptbindungsprotein IGFBP-3 bei 81% respektive 90%. Aufgrund der niedrigen Spezifität (72%) und Sensitivität (72%) ist die Acid-labile Subunit (ALS) beim GHD im Gegensatz zur Akromegalie (Spezifität 86% und Sensitivität 100%) kein geeigneter Parameter [24, 26, 56].

GH unterliegt einem starken pulsatilen Rhythmus, so dass einzelne Basalwerte keinen diagnostischen Nutzen erbringen. Bei Adipositas, Anorexia nervosa, sportlicher Betätigung, erhöhter Körpertemperatur und Diabetes mellitus sind Interferenzen und Störungen der normalen GH-Regulation zu beobachten. Darüber hinaus zeigen Frauen höhere GH-Basalkonzentrationen als Männer [17, 50].

### Diagnostik des GH-Exzesses (Akromegalie)

Im Gegensatz zum Stimulationstest bei Verdacht auf einen GH-Mangel wird der GH-Überschuss durch eine fehlende Suppression nachgewiesen. Der Akromegalie liegt in mehr als 98 % der Fälle ein GH-produzierendes Makro- oder Mikroadenom der Hypophyse zugrunde. Äußerst selten ist eine ektope GHRH-Produktion der Grund [42, 57, 58].

Durch neuere GH- und IGF-1-Assays kann bei einem "Random"-GH-Spiegel  $< 0,4 \mu\text{g/l}$  und einem altersentsprechenden IGF-1-Spiegel eine Akromegalie ausgeschlossen werden. Werden diese Basalspiegel überschritten, muss ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit  $75 \text{ g}$  durchgeführt werden. Dabei wird im Verlauf von zwei Stunden alle  $30 \text{ Minuten}$  GH gemessen. Wenn sich die Serum-GH-Spiegel zu einem beliebigen Zeitpunkt



**Abbildung 6** Beispiel von GH-Serumspiegeln nach Gabe von 75 g Glukose bei einem Patienten mit Akromegalie (●) und bei einem gesunden Probanden (○). Die gestrichelte Linie stellt die GH-Grenze von  $\leq 1 \mu\text{g/l}$  dar, die zum Ausschluss einer Akromegalie gefordert wird.

$\leq 1 \mu\text{g/l}$  supprimieren lassen, kann eine Akromegalie ausgeschlossen werden (Abbildung 6). Alternativ kann ein 24-Stunden-Profil mit entweder stündlicher oder vierstündlicher GH-Bestimmung durchgeführt werden, bei dem basale GH-Spiegel  $< 2,5 \mu\text{g/l}$  mit einem OGTT-supprimierbaren GH-Spiegel unter  $\leq 1 \mu\text{g/l}$  korrelieren und eine Akromegalie ausschließen. Wegen des zeitlichen Aufwandes wird das 24-Stunden-GH-Profil jedoch nur noch selten durchgeführt. Stimulationstests mit TRH, GHRH oder GnRH sowie die Bestimmung von IGFBP-3 oder eine mehrfache GH-Bestimmung liefern keine zusätzlichen Informationen.

Eine fehlende GH-Suppression nach Glukosebelastung ist neben einem paradoxen GH-Anstieg zusammen mit einem erhöhten IGF-1 beweisend für das Vorliegen einer Akromegalie. Falsch positive GH-Verläufe (unzureichende Suppression  $\leq 1 \mu\text{g/l}$ ) können bei Patienten mit Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz und Anorexia nervosa auftreten [59–64].

IGF-1-Serumspiegel zeigen eine Altersabhängigkeit. Beim Heranwachsenden finden sich die höchsten Spiegel, die im Verlauf des Lebens stetig abfallen. IGF-1 liegt im Serum oder Plasma überwiegend in gebundener Form (an IGFBP-3 und ALS gebunden) vor [26]. Katabole Zustände wie bei Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bei Unterernährung führen zu niedrigen IGF-1-Spiegeln. In unserem Labor haben wir unter Verwendung des ersten WHO-Standards mit dem internationalen Referenzreagenz 87/518 vier altersentsprechende IGF-1-Referenzbereiche ermittelt: 182–780  $\mu\text{g/l}$  (16–24 Jahre), 114–492  $\mu\text{g/l}$  (25–39 Jahre), 90–360  $\mu\text{g/l}$  (40–54 Jahre) und 71–290  $\mu\text{g/l}$  ( $> 54$  Jahre). Für GH-Assays wird eine untere Nachweisgrenze von mindestens 0,5  $\mu\text{g/l}$  gefordert. Die Immunfluoreszenz- oder Radioimmunoassays

sollten gegen den seit Anfang 2000 zur Verfügung stehenden WHO-Kalibrator 88/624 geeicht werden [65, 66].

## Literaturverzeichnis

1. Thorner MO, Vance ML, Evans WS, Rogol AD, Rivier J, Vale W, Blizzard RM. Clinical studies with GHRH in man. *Horm Res* 1986;24:91–8.
2. Thorner MO, Vance ML, Hartman ML, Holl RW, Evans WS, Veldhuis JD, et al. Physiological role of somatostatin on growth hormone regulation in humans. *Metabolism* 1990;39(Suppl 2):40–2.
3. Brazeau P, Ling N, Esch F, Bohlen P, Benoit R, Guillemin R. High biological activity of the synthetic replicates of somatostatin-28 and somatostatin-25. *Regul Pept* 1981;1:255–64.
4. Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB, Guillemin R. Growth hormone-releasing factor from ovine and caprine hypothalamus: isolation, sequence analysis and total synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;125:606–14.
5. Gick GG, Zeytin FN, Brazeau P, Ling NC, Esch FS, Bancroft C. Growth hormone-releasing factor regulates growth hormone mRNA in primary cultures of rat pituitary cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:1553–5.
6. Guillemin R, Zeytin F, Ling N, Bohlen P, Esch F, Brazeau P, et al. Growth hormone-releasing factor: chemistry and physiology. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;175:407–13.
7. Thorner MO, Hartman ML, Vance ML, Pezzoli SS, Ampleford EJ. Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:465–8.
8. Petersenn S. Growth hormone secretagogues and ghrelin: an update on physiology and clinical relevance. *Horm Res* 2002;58(Suppl 3):56–61.
9. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev* 1994;15:369–90.
10. Dieguez C, Page MD, Peters JR, Scanlon MF. Growth hormone and its modulation. *J R Coll Physicians Lond* 1988;22:84–91.
11. Frohman LA, Downs TR, Kelijman M, Clarke IJ, Thomas G. Somatostatin secretion and action in the regulation of growth hormone secretion. *Metabolism* 1990;39(Suppl 2):43–5.
12. Hartman ML, Veldhuis JD, Vance ML, Faria AC, Furlanetto RW, Thorner MO. Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1375–84.
13. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB, et al. Somatocromin, the growth hormone releasing factor. *Recent Prog Horm Res* 1984;40:233–99.
14. Wehrenberg WB, Ling N, Brazeau P, Esch F, Bohlen P, Baird A, et al. Somatocromin, growth hormone releasing factor, stimulates secretion of growth hormone in anesthetized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;109:382–7.
15. Brazeau P, Ling N, Esch F, Bohlen P, Mouglin C, Guillemin R. Somatocromin (growth hormone releasing factor) in vitro bioactivity;  $\text{Ca}^{++}$  involvement, cAMP mediated action and additivity of effect with PGE<sub>2</sub>. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;109:588–94.
16. Zeytin FN, Gick GG, Brazeau P, Ling N, McLaughlin M, Bancroft C. Growth hormone (GH)-releasing factor does

- not regulate GH release or GH mRNA levels in GH3 cells. *Endocrinol* 1984;114:2054–9.
17. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G, et al. Diagnosis of GH deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res* 1998;8(Suppl A):55–8.
  18. Jeay S, Sonenshein GE, Kelly PA, Postel-Vinay MC, Baixeras E. Growth hormone exerts antiapoptotic and proliferative effects through two different pathways involving nuclear factor-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase. *Endocrinol* 2001;142:147–56.
  19. Petersenn S, Schulte HM. Structure and function of the growth-hormone-releasing hormone receptor. *Vitam Horm* 2000;59:35–69.
  20. Petersenn S, Rasch AC, Presch S, Beil FU, Schulte HM. Characterization of the human somatostatin receptor type 4 promoter. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:75–83.
  21. Petersenn S, Rasch AC, Heyens M, Schulte HM. Structure and regulation of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. *Mol Endocrinol* 1998;12:233–47.
  22. Herrmann BL, Saller B, Kiess W, Morgenroth K, Drochner K, Schroder T, Mann K. Primary malignant fibrous histiocytoma of the lung: IGF-2 producing tumor induces fasting hypoglycemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:515–8.
  23. Gallaher BW, Hille R, Raile K, Kiess W. Apoptosis: live or die—hard work either way! *Horm Metab Res* 2001;33:511–9.
  24. Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM. Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):100–5.
  25. Maccario M, Aimaretti G, Grottoli S, Gauna C, Tassone F, Corneli G, et al. Effects of 36 hour fasting on GH/IGF-1 axis and metabolic parameters in patients with simple obesity. Comparison with normal subjects and hypopituitary patients with severe GH deficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1233–9.
  26. Morrison KM, Wu Z, Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Findings and theoretical considerations on the usefulness of the acid-labile subunit in the monitoring of acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2001;11(Suppl A):S61–3.
  27. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73–82.
  28. Powell DR, Liu F, Baker B, Lee PD, Belsha CW, Brewer ED, Hintz RL. Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 in chronic renal failure serum. *Pediatr Res* 1993;33:136–43.
  29. Jain S, Golde DW, Bailey R, Geffner ME. Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr Rev* 1998;19:625–46.
  30. Bengtsson BA, Brummer RJ, Eden S, Rosen T, Sjostrom L. Effects of growth hormone on fat mass and fat distribution. *Acta Paediatr Suppl* 1992;383:62–5;discussion 6.
  31. Bengtsson BA, Brummer RJ, Bosaeus I. Growth hormone and body composition. *Horm Res* 1990;33(Suppl 4):19–24.
  32. Bengtsson BA. The consequences of growth hormone deficiency in adults. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128(Suppl 2):2–5.
  33. Wolf SE, Barrow RE, Herndon DN. Growth hormone and IGF-1 therapy in the hypercatabolic patient. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:447–63.
  34. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 1999;22:41–6.
  35. Bucuvalas JC, Horn JA, Carlsson L, Balistreri WF, Chernauek SD. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1477–82.
  36. Rosenfeld RG, Buckway CK. Growth hormone insensitivity syndromes: lessons learned and opportunities missed. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):36–9.
  37. Johannsson AG, Lindh E, Ljunghall S. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and bone: a clinical review. *J Intern Med* 1993;234:553–60.
  38. Growth hormone in the treatment of children with short stature. *Pediatrics* 1983;72:891–4.
  39. Powrie J, Weissberger A, Sonksen P. Growth hormone replacement therapy for growth hormone-deficient adults. *Drugs* 1995;49:656–63.
  40. Anneren G, Tuvemo T, Gustafsson J. Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader-Willi syndromes. *Growth Horm IGF Res* 2000;10(Suppl B):S87–91.
  41. Rosen T, Johannsson G, Johannsson JO, Bengtsson BA. Consequences of growth hormone deficiency in adults and the benefits and risks of recombinant human growth hormone treatment. A review paper. *Horm Res* 1995;43(1–3):93–9.
  42. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966–77.
  43. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137–54.
  44. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2929–34.
  45. Herrmann BL, Brandt-Mainz K, Saller B, Bruch C, Wieneke H, Kugler C, et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with active acromegaly. *Horm Metab Res* 2003;35:183–8.
  46. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Bartel T, Ferdin S, Erbel R, Mann K. Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:595–602.
  47. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagres N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:201–7.
  48. Haeusler G, Frisch H. Growth hormone treatment in Turner's syndrome: short and long-term effects on metabolic parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:247–53.
  49. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:64–76.
  50. Abs R. Update on the diagnosis of GH deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 2003;148(Suppl 2):S3–8.
  51. Aimaretti G, Baffoni C, Bellone S, Di Vito L, Corneli G, Arvat E, et al. Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3693–9.
  52. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356:1137–42.
  53. Schutz F, Wuster C, Heilmann P, Ziegler R, Hadji P. No advantage of the new combined octreotide-GHRH test over established GH-stimulation tests in the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:667–74.

54. Takano K. [Growth hormone releasing factor tolerance test]. *Nippon Rinsho* 1986;44:532–8.
55. Takeda S, Inoue K. [Glucagon-propranolol provocative test]. *Nippon Rinsho* 1997;55 (Suppl 2):225–8.
56. Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003;60:53–60.
57. Melmed S. Acromegaly. *Metabolism* 1996;45(Suppl 1):51–2.
58. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev* 1983;4:271–90.
59. Melmed S, Fagin JA. Acromegaly update – etiology, diagnosis and management. *West J Med* 1987;146:328–36.
60. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054–8.
61. Giustina A, Melmed S. Acromegaly consensus: the next steps. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1913–4.
62. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526–9.
63. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in acromegaly using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-1 and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:417–23.
64. Melmed S. Confusion in clinical laboratory GH and IGF-1 reports. *Pituitary* 1999;2:171–2.
65. Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1312–9.
66. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3808–16.