

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Band: 128 (1986)

Artikel: Wachstumshormon und insulinähnlicher Wachstumsfaktor beim Hund : klinische und experimentelle Untersuchungen

Autor: Eigenmann, J.E.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-588508>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 19.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Schweiz. Arch. Tierheilk. 128, 57–78, 1986

Aus dem Department of Clinical Studies (Philadelphia)
der School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia PA

Wachstumshormon und insulinähnlicher Wachstumsfaktor beim Hund: Klinische und experimentelle Untersuchungen

von J. E. Eigenmann¹

Wachstumshormon (WH) ist ein einkettiges Polypeptid hypophysären Ursprungs. Bei den meisten Spezies, einschliesslich dem Hund, hat es ein Molekulargewicht von ungefähr 22000 Daltons [58]. Unter Anwendung von analytischen und präparativen Techniken konnte gezeigt werden, dass Wachstumshormon wie üblicherweise extrahiert aus der Hypophyse, keine einzelne Substanz jedoch vielmehr eine Mischung von Varianten, die in den Aminosäuresequenzen, post-translationalen Modifikationen und Fragmenten differieren, ist [2]. Im Gegensatz zu andern Hypophysenhormonen, ist die Wirkung von Wachstumshormon nicht auf ein einzelnes Zielorgan beschränkt und das Hormon besitzt diametral entgegengesetzte intrinsische anabole und katabole Wirkungen (Abb. 1). Seine katabole Aktivität (erhöhte Lipolyse und herabgesetzter Glukosetransport verursacht durch Insulinresistenz) wird durch das Peptid direkt verursacht. Heutzutage wird generell angenommen, dass die anabolen Effekte von WH durch insulinähnliche Wachstumsfaktoren oder Somatomedine vermittelt werden [7]. Im normalen Tier führt ein Anstieg der Plasmainsulinkonzentration zu einem akuten Anstieg des Glukosetransportes im Fettgewebe. Beim hypophysektomierten WH-armen Tier jedoch, erfolgt maximaler Glukosetransport und der Glukosetransport bei solchen Tieren ist unempfindlich auf die Wirkung von Insulin. WH-Verabreichung in diesem Tiermodell korrigiert den Glukosetransport zurück zum Normalstatus. Wachstumshormon dämmt den Glukosetransport normalerweise ein und der Glukosetransport kann akut verändert werden durch Insulin. Deshalb muss Insulin einen WH-kontrollierten, Glukosetransport limitierenden Faktor kontrollieren. Der Glukosetransport-limitierende Faktor könnte die Hoch-Affinität Ca^{2+} -ATPase-Aktivität, die normalerweise in Fettzellen gefunden wird, sein. Insulin erniedrigt und WH erhöht die Ca^{2+} -ATPase-Aktivität. Zusätzlicherweise wird vermutet, dass die Hoch-Affinität- Ca^{2+} -ATPase von isolierten Fettzellen, welche intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel reguliert, miteinbezogen sein könnte in frühe metabolische Schritte, beeinflusst durch Insulin. Das letztere Konzept ist im Einklang mit dem Befund, dass übermässiges WH Insulinresistenz distal vom Insulinrezeptor verursacht, indem es einen oder mehrere intrazelluläre Prozesse, welche in die Insulinwirkung miteinbezogen sind, reguliert [38, 44, 47–50, 60, 62]. Die Regulation der WH-Sekretion ist komplex. Der Hypothalamus wirkt vorzugsweise stimulierend auf die WH-Sekretion, währenddessen Zerstörung des Hypothalamus beim Menschen zum WH-Mangel führt. Hält man sich die WH-Spiegel, die während des Tages und der

¹ Adresse: Prof. Dr. J. E. Eigenmann, School of Veterinary Medicine, 3850 Spruce Street, Philadelphia, PA 19194, USA

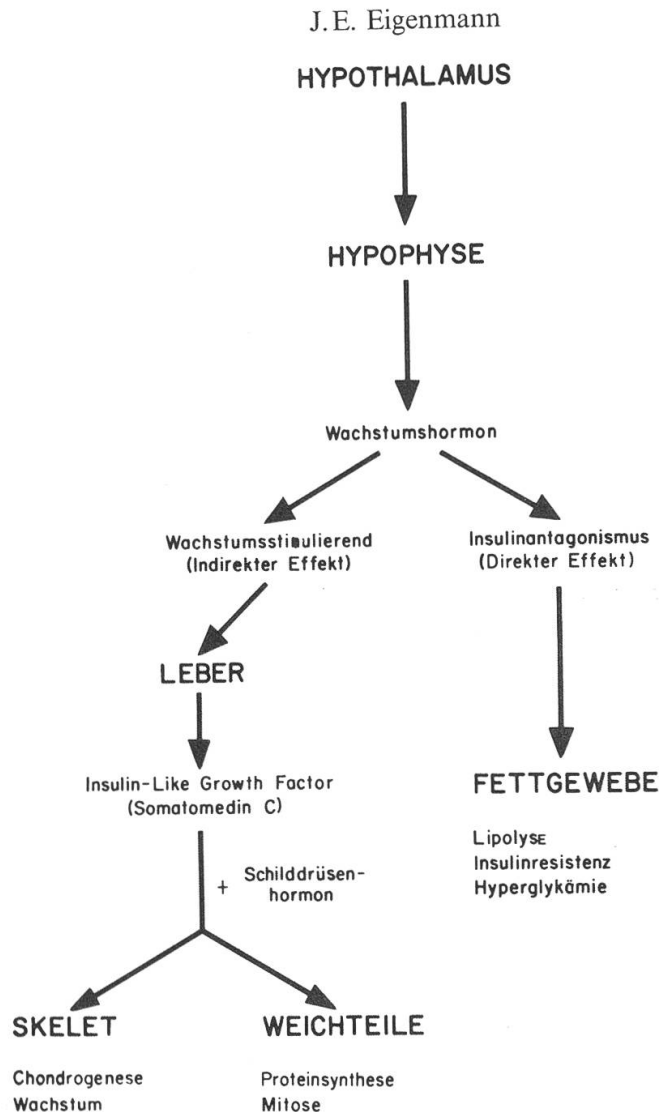


Abb. 1 Die Hauptwirkungen des Wachstumshormons (WH) sind dargestellt. Die direkten, diabetogenen (katabolen) Wirkungen sind auf der rechten Seite der Abbildung wiedergegeben. Die indirekten Wirkungen des WH sind auf der linken Seite wiedergegeben. Es kann angenommen werden, dass die indirekten Wirkungen des WH durch insulinähnliche Wachstumsfaktoren vermittelt werden.

Nacht vorkommen, vor Augen, gibt es eine Variation in den Plasma-WH-Spiegeln beim Menschen und beim Hund. Das Profil der Ausschüttungen und deren Nichtunterdrückbarkeit durch potentielle metabolische Regulatoren der WH-Sekretion lassen vermuten, dass die diurnale Variation resultiert aus primärer Aktivierung der WH-Sekretion durch neurale Mechanismen.

Die WH-Sekretion wird durch ein Zweiersystem, zusammengesetzt aus hypothalamisch-hypophysiotropen Hormonen, gesteuert. Eines inhibitorisch und das zweite stimulatorisch. Die Tatsache, dass beim Menschen manche pharmakologische Stimuli die WH-Sekretion beeinflussen, führte zu eingehenden Untersuchungen betreffend Monoamine, im Speziellen Norepinephrin, Dopamin und Serotonin. Substanzen oder Situationen, die WH-Sekretion hervorrufen schliessen ein: Hypoglykämie, Aminosäu-

ren, Peptide, Monoamine (Levodopa, Dopamin-Agonisten), α -adrenerge Substanzen wie Epinephrine oder Clonidine, Serotonin-Vorläufer und Melatonin. Die Situation ist leicht verschieden beim Hund. Beim Hund sind Hypoglykämie und Aminosäuren sehr schwache und unzuverlässige Stimuli der WH-Sekretion, währenddessen Dopamin oder α -adrenerge Substanzen wie Clonidine potente Stimulatoren der WH-Sekretion sind [12, 31, 35, 40, 51, 55, 63]. Beträchtliche Bedeutung hat ein seit langem vermuteter hypothalamischer WH-Releasing-Faktor (GRF = Growth Hormone Releasing Factor) erhalten. Kürzlich wurde ein Peptid mit potenter intrinsischer WH-Releasing-Aktivität aus Pankreastumoren von zwei Patienten, die an Akromegalie litten, isoliert. Diese Patienten litten nicht an primärer WH-Überproduktion aber an primärer GRF-Überproduktion. Dieses Peptid wird deshalb hp (human pancreatic) GRF benannt. In beiden Reporten waren die WH-freisetzenden Effekte von hp GRF hochspezifisch *in vivo* und *in vitro* [27, 43]. Es ist sehr wahrscheinlich, dass α -adrenerge Substanzen oder α -adrenerge Impulse vom ZNS WH-Sekretion induzieren, indem sie die hypothalamische GRF-Sekretion erhöhen, weil diese Substanzen nicht direkt auf die Hypophyse wirken. Zusätzlicherweise kann hp GRF bei einigen Patienten, die an isoliertem WH-Mangel (diagnostiziert durch eine ausbleibende WH-Sekretion während Hypoglykämie- oder Clonidineverabreichung) leiden, WH-Sekretion provozieren [4]. Wenn hp GRF Hunden in ähnlicher Dosierung wie beim Menschen intravenös verabreicht wird, tritt ein dramatischer WH-Anstieg auf. (*Eigenmann*, nicht veröffentlicht). Die biologische Wirkung von hp GRF ist deshalb speziesunspezifisch. Das hypothalamische System, das die hypophysäre WH-Sekretion hemmt, ist repräsentiert durch Somatostatin, das auch GIF (Growth Hormone inhibiting factor) oder SRIF (Somatotropin release inhibiting factor) genannt wird. Beim Hund inhibiert Somatostatin den WH-Anstieg wie dies normalerweise durch L-Dopa-Verabreichung hervorgerufen wird [31].

Insulinähnliche Wachstumsfaktoren

Zwei separate Forschungszweige, initial als nicht verwandt wahrgenommen, haben konvergiert um das heutige Feld der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren oder Somatomedine zu bilden. In der einen Serie von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass WH wohl *in vivo* Aktivität ausübt, aber wenn mit Chondrozyten zusammengegeben *in vitro* keine biologische Aktivität aufweist. In der Gegenwart von Serum jedoch, war Knorpel hochgradig empfindlich auf einen WH-abhängigen Serumfaktor (Sulfation Factor) später umbenannt zu Somatomedin [7]. Dieser Faktor zirkuliert normalerweise im Blut, verschwindet nach Hypophysektomie (WH-Mangel) erscheint aber wieder nach WH-Verabreichung. Eine zweite wichtigere Reihe von Beobachtungen, die enorm zum Verständnis auf diesem Gebiet beigetragen haben, stammt von der Untersuchung einer Serumfraktion, deren insulinähnliche Aktivität, wie gemessen an der Glukoseaufnahme im Fettgewebe, durch Antikörper nicht gehemmt werden konnte. Vor der Aera des Radioimmunoassays, der Hormone und andere Substanzen anhand des Grades der Verdrängung der markierten Substanz von einem Antikörper misst, konnte Insulin nur biologisch gemessen werden. Insulin ist ja bekannterweise das Hormon, das für akute metabolische Prozesse wie Glukoseaufnahme, Ionen- und Aminosäuretransport verant-

wortlich ist. Es ist deshalb eines der zwei wichtigen anabolen Hormone. Wie wir sehen werden, ist das zweite Hormon, das für den Anabolismus verantwortlich ist, die oben beschriebene im Serum zirkulierende insulinähnliche Substanz. Dieses Hormon wurde in den Laboratorien von *Prof. E. R. Froesch* und *Prof. R. E. Humbel* an der Universität Zürich entdeckt, gereinigt und charakterisiert [26]. Fünf Faktoren oder Gruppen von Faktoren, die den Kriterien der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren gerecht werden, sind soweit gefunden worden: die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren I und II [41] (auch IGF I und II benannt; IGF = Insulinlike growth factor), Somatomedin A [34], Somatomedin C [56] und die Multiplication Stimulating Activity [39]. Die IGF's waren die ersten, die gereinigt und aminosäuren-sequenziert wurden [41, 42]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Somatomedin C identisch mit IGF I ist [28]. IGF II ist wahrscheinlich ähnlich wie oder enthalten in Somatomedin A [61]. Die Haupteigenschaften der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren schliessen ein: 1) einkettige, säurelösliche Polypeptide mit einem Molekulargewicht von 5000 bis 10000, 2) schwache in vitro insulinähnliche Aktivität im Fettgewebe, 3) Stimulation der Sulfataufnahme durch Knorpel in vitro, 4) Stimulation der Nukleinsäuren-, Protein- und Glykogensynthese in Kalvariazellen, 5) Preferentielle Erhöhung der Myoblastendifferenzierung in Hühnerembryozellen, 6) Interaktion mit Zellmembranrezeptoren spezifisch für insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ein gewisser Grad von Interaktion mit Insulinrezeptoren. Zusätzlich und im Gegensatz zu anderen Peptidhormonen wird IGF, ähnlich wie Steroide, Schilddrüsenhormon und Vitamin D von einer Gruppe von Serumträgerproteinen gebunden. Der IGF hat deshalb eine unverhältnismässig lange Serumhalbwertszeit von ca. 4 Stunden bei der Ratte. Dies ist im Gegensatz zu Insulin, welches eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten besitzt. Die lange Halbwertszeit fällt auch mit der Rolle des IGF, nämlich der eines Wachstumsstimulators, zusammen. Es kann heute angenommen werden, dass sich die beiden Hormone Insulin und der IGF punkto biologischer Wirkung komplementieren: Insulin ist verantwortlich für die Akutregulation, der IGF für die Langzeitregulation von anabolen Prozessen. Dies ist auch absolut zu erwarten, gleicht doch der IGF dem Insulin sehr. Der IGF weist, chemisch gesehen, ungefähr 50% Homologie mit Insulin oder besser Proinsulin auf: 50% der Aminosäuren der beiden Hormone sind identisch und in identischer Position. Es wird deshalb angenommen, wie es übrigens für andere Hormone gezeigt worden ist, dass Insulin und der IGF durch Genduplikation eines Vorläufergens, das für eine Ursubstanz kodierte, entstanden ist. Es ist auch interessant zu beobachten, dass um zum Beispiel mit IGF einen Insulineffekt zu erzielen, man eine 50- bis 100fach höhere Konzentration an IGF als Insulin benötigt. Will man mit Insulin einen Wachstumseffekt in vitro erzielen, z. B. bei Fibroblasten, benötigt man eine 50- bis 100fach höhere Konzentration an Insulin als IGF [25, 31, 41, 42, 45, 46] (Abb. 2). IGF-Spiegel sind erhöht beim akromegalen Menschen. Akromegale sind Patienten, die während des Erwachsenenalters einen WH-Überschuss aufweisen und deshalb Wachstum vor allem an den Akren (Hände, Gesicht und Füsse) aufweisen. Tiefe IGF-Werte werden bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion gefunden. Die Wachstumshormonabhängigkeit des IGF II wird erst deutlich, wenn WH-Spiegel deutlich unter normal fallen [36, 61]. Der Grund für diese divergierende Regulation ist nicht deutlich. Es ist wahrscheinlich, dass IGF II eine Rolle im

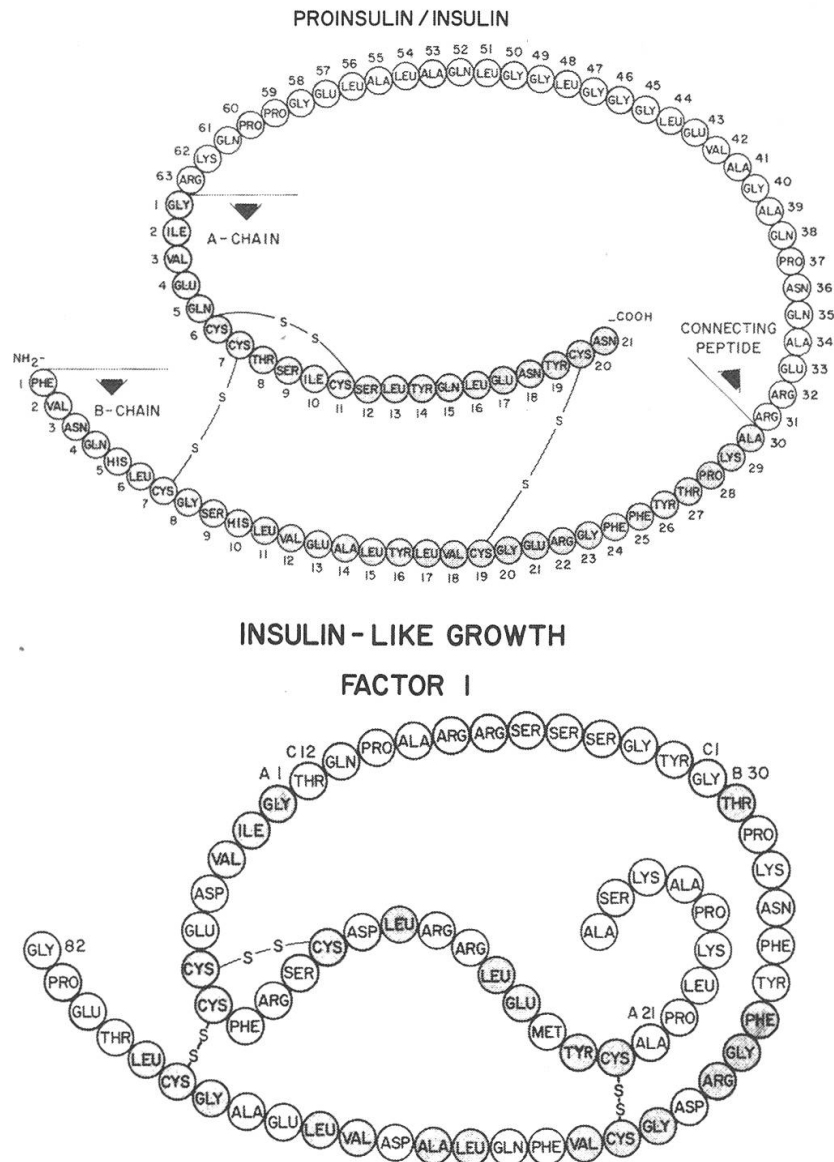


Abb. 2 Schematische Darstellung von Proinsulin/Insulin (bovines, oben) und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor I (Mensch, unten). Insulin, das biologisch aktive Molekül, entsteht durch Abspaltung des C-Peptides (= Connecting Peptide). Kreise bedeuten Aminosäuren und schwarze, gefüllte Kreise unten bezeichnen Aminosäurenidentität mit dem menschlichen Insulin. Es ist auch auffallend, dass beide Moleküle gleichermaßen 3 Disulfidbrücken (2 zwischenkettige (A + B) und 1 innerkettige) aufweisen.

Foetalleben spielt, währenddessen im Adultleben IGF I eine deutliche Rolle zu spielen scheint [1]. Die Regulation von IGF I scheint multifaktorieller Regelung unterworfen zu sein [1]. So scheinen beide, Insulin und Prolaktin, zur Regulation der IGF's beizutragen [1, 5, 8, 37]. Neuere Studien haben gezeigt, dass zum mindesten der IGF I in der Leber unter dem Einfluss von WH synthetisiert und prompt in die Zirkulation abgegeben wird [52]. Wenn wir der alten Frage, ob nun IGF, WH oder beide in vivo-Wachstum stimulieren, nachgehen, taucht ein Problem in der Beweisführung auf. Obwohl kurze

Körpergrösse (Zwergwuchs) mit tiefen und Akromegalie mit hohen IGF-Werten verbunden ist, kann keine eindeutige Stellungnahme bezogen werden, weil das WH gleichzeitig und in gleicher Richtung ändert. Ein gewisser Durchbruch wurde kürzlich erzielt: wird IGF hypophysectomierten Ratten konstant verabreicht, stellt sich Wachstum ein, ähnlich wie es durch WH-Verabreichung erzielt wird [51]. Dies unterstützt die ursprüngliche Hypothese, dass die Wirkung von WH durch insulinähnliche Wachstumsfaktoren vermittelt wird.

Der folgende Teil dieser Arbeit ist eine Übersicht über WH-Störungen beim Hund und über den insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor beim Hund, soweit es zum allgemeinen Verständnis beiträgt.

WH-Überschuss

In diesem Abschnitt werden die klinischen Folgen von WH-Überschuss wie Diabetes mellitus und Akromegalie abgehandelt. Der Diabetes mellitus (DM) ist eine eher häufige endokrine Erkrankung des Hundes und kommt ca. einmal pro Hundert Spitalpatienten vor. Wenn man sich DM vor Augen hält, muss man sich klar darüber sein, dass DM nur ein Symptom, nicht aber eine einzelne Krankheit darstellt. Hyperglykämie wird nämlich durch eine Anzahl verschiedener Faktoren erzeugt. So unterscheiden wir den primären oder idiopathischen und den sekundären DM. Beim primären DM des Menschen handelt es sich um den DM des Jungen und den DM des Alten. In der Regel tritt der DM des Jungen im Gefolge eines Infektes mit einer Immunkomponente auf. Der DM des Alten ist in der Regel vergesellschaftet mit und zum Teil verursacht durch Fettleibigkeit. Beim sekundären DM handelt es sich um DM, der im Gefolge einer deutlich definierten diabetogenen Noxe wie WH oder Glukokortikoide auftritt. WH ist ein potentes diabetogenes Hormon. Wenn wir Faktoren, die spontan-vorkommenden DM beim Hund präzipitieren, untersuchen, fällt folgendes auf: Die Erkrankung erfolgt häufig bei weiblichen Tieren höheren Alters und manifestiert sich während der Corpus-luteum-Phase (Dioestrus), wenn die Progesteronsynthese maximal ist [33]. Der Mechanismus, der zu DM während dieser Zeit führt, wurde erst kürzlich deutlich. Man muss sich gleichfalls vor Augen halten, dass Hunde während des Dioestrus, im Gegensatz zu andern Spezies, einen ungefähr gleich hohen Anstieg der Progesteron-Spiegel aufweisen, ungeachtet der Tatsache, ob sie nun trächtig sind oder nicht. In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass einige der Hunde, welchen über längere Zeit pharmakologische Dosen von Chlormadinonazetat, einem Progestagen, verabreicht wurden, DM und akromegale Symptome entwickelten [6, 24, 29, 53, 59]. Diese Befunde zeigten uns die Möglichkeit, dass DM bei diesen Hunden durch Progestagen-induzierten WH-Überschuss hervorgerufen sein könnte. Wir haben diese Idee weitergesponnen und auf den oben erwähnten spontanverlaufenden DM beim Hund anzuwenden versucht. Die Tatsache, dass DM bei der Hündin während des Dioestrus oder nach der Läufigkeit auftritt, hat schon verschiedenen Leuten Kopfzerbrechen bereitet. So ist vor Jahren Frau Dr. Hannelore Jost in Zürich diesem Problem nachgegangen und hat dabei einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Diabetes und ovarieller Funktion gefunden. Sie hat nämlich zeigen können, dass Kastration in gewissen Fällen den DM zum Verschwinden bringt.

Wir haben weibliche Hunde mit entweder Glukoseintoleranz allein oder Glukoseintoleranz und Akromegalie untersucht, um die Beziehung zu Progesteron/Progestagenen abzuklären. Eine Anzahl der untersuchten Hunde entwickelte die Erkrankung während des Dioestrus, währenddessen andere Tiere erkrankten während sie mit Medroxyprogesteronazetat (MPA) behandelt wurden. MPA ist ein Progestagen und wird zur Läufigkeitsunterdrückung/Trächtigkeitsverhütung angewendet. Bei allen Hunden wurde ein erhöhter Nüchternblutzuckerspiegel und interessanterweise auch ein Hyperinsulinismus gefunden. Glukosetoleranzteste waren pathologisch bei allen Tieren. Im weiteren konnte bei allen Tieren auch eine drastische Erhöhung der WH-Konzentrationen gefunden werden. Die Plasmakonzentrationen von Glukose, Insulin und WH waren, wenn verglichen mit Kontrolltieren, deutlich erhöht. Wurden die betroffenen Tiere MPA-Entzug und/oder Ovariohysterektomie unterworfen, erfolgte eine Normalisierung der WH-Werte und eine deutliche Verbesserung der Glukosetoleranz (Abb. 3).

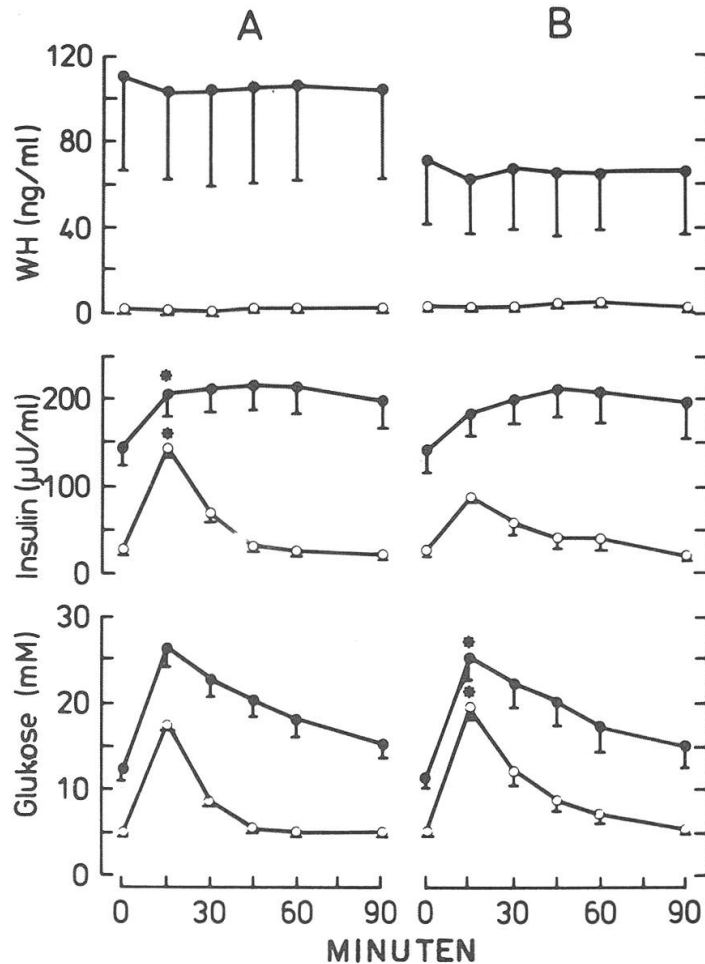


Abb. 3A Plasma-Konzentrationen von Glukose, Insulin und WH vor (=0 min) und während eines intravenösen Glukosetoleranztestes bei 21 Hunden mit Symptomen von Diabetes mellitus oder Akromegalie (●—●), ○—○ = Befunde bei 20 normalen Hunden.

Abb. 3B Plasmaglukose, Insulin und WH-Spiegel vor (=0 min) und während eines Glukosetoleranztestes bei 14 Hunden während WH-Anstieg (●—●) und wiederum, nachdem WH-Spiegel absanken nach Ovariohysterektomie (○—○).

Weichteilveränderungen, die mit der Akromegalie zusammenhängen, waren ebenfalls reversibel nach MPA-Entzug und/oder Ovariohysterektomie, wenn die WH-Spiegel sich normalisiert hatten (Abb. 4). Bei 5 Hunden, welche den Diabetes während des Dioestrus entwickelt hatten und bei welchen eine Spontanreduktion der Progesteronspiegel beobachtet werden konnte, wurde eine gleichzeitige Reduktion der WH-Spiegel festgestellt (Abb. 5). WH, gemessen während verschiedenen Trächtigkeitsstufen bei 45 trächtigen Hunden, war nur in einem Falle deutlich erhöht. Die Ergebnisse zeigen, dass Diabetes/Akromegalie bei den untersuchten Hunden durch Progesteron/MPA-induzierte WH-Erhöhung verursacht wurde. Schliesslich muss man annehmen, dass die WH-Achse (= WH-Produzierendes/Regulierendes System), die normalerweise nicht deutlich empfindlich auf Progestagene ist, bei gewissen Hunden paradoxerweise durch Progestagene oder physiologische Progesteronspiegel kontrolliert zu werden beginnt

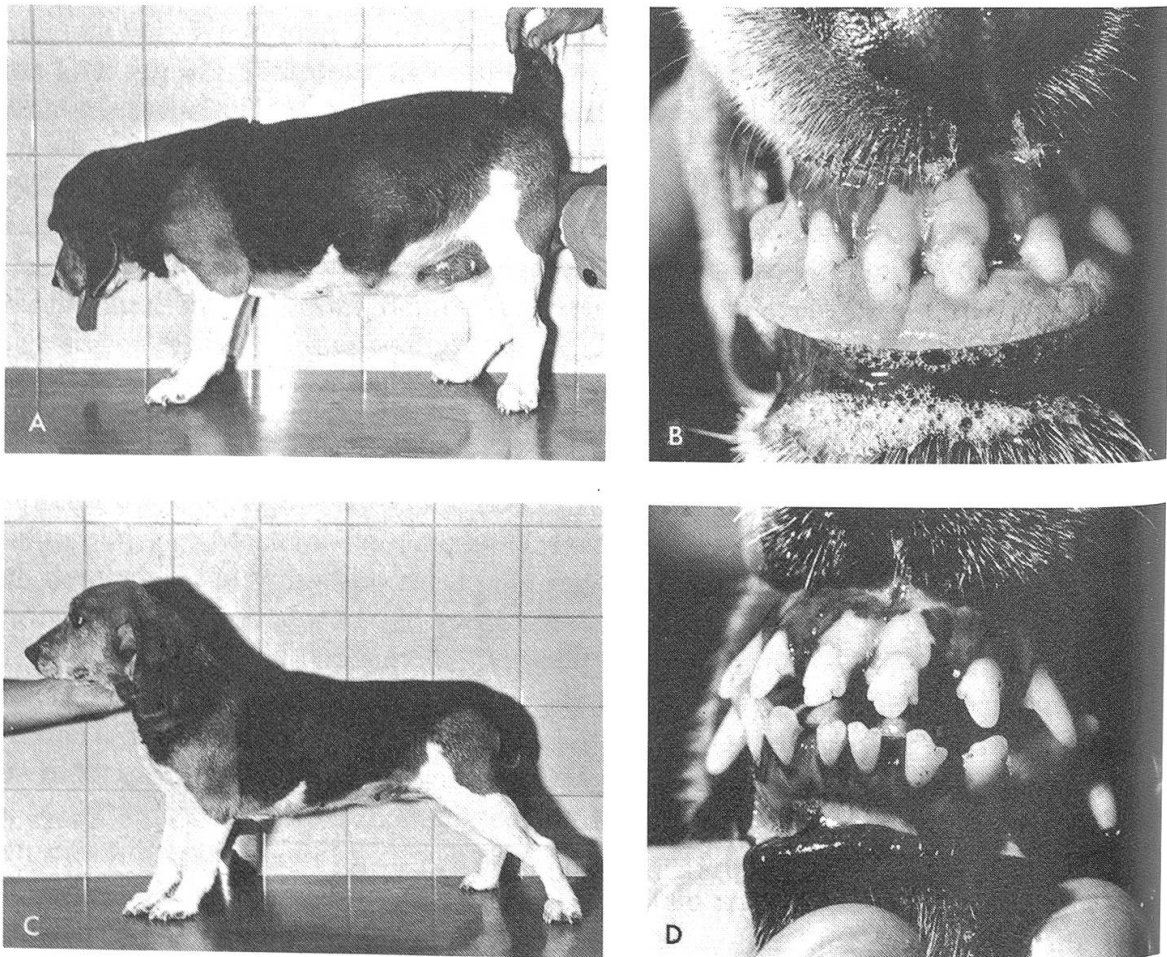


Abb. 4 Abbildung eines Hundes mit Akromegalie und Diabetes mellitus während einer natürlichen Progesteronphase (Dioestrus). Plasma-Konzentrationen von: Glukose = 280 mg%, WH = 453 ng/ml, Insulin = 351 μ U/ml. Obere Reihe: Vor Ovariohysterektomie; untere Reihe, 3 Monate nach Ovariohysterektomie. Merke: Weichteile (Zunge, Kopf, Abdomen) in der oberen Reihe und Zurückgehen der Weichteile in der unteren Reihe.

[16, 17]. Der Mechanismus, welcher WH-Spiegel erhöht, bleibt im Dunkeln. Die Störung könnte schon bei Geburt vorliegen oder sich im späteren Leben entwickeln. Es ist möglich, dass die erkrankten Tiere WH-Erhöhung während einer früheren Lebensphase hatten. Die Tatsache jedoch, dass die WH-Werte in einigen Fällen in einem Ausmaße erhöht waren, waren sicher ausreichend, um einen Diabetes früher auszulösen und dass die Tiere aber nicht früher Diabetes entwickelten, lässt vermuten, dass die Krankheit sich erst im späteren Leben einstellt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich vor Augen zu halten, dass Hunde, im Gegensatz zu anderen Spezies, während des Dioestrus gleich hohe Progesteronspiegel entwickeln, ob sie nun trächtig sind oder nicht [6]. Die letztere Tatsache dürfte wahrscheinlich damit zusammenhängen, dass Hunde unfähig zur Progesteronsynthese in der Plazenta sind und deshalb auf eine mehr permanente Progesteronquelle nämlich die der Corpora lutea angewiesen sind. Im weiteren kommt es ja selbst bei der Hündin in fortgeschrittenem Alter nicht zum Erlöschen des Sexualzyklus. Es ist deshalb gut möglich, dass eine solche lebenslange Exposition an «Trächtigkeitsprogesteronspiegel» der Erkrankung zuträglich ist, oder gar die *conditio sine qua non* für die Erkrankung darstellt [13, 14].

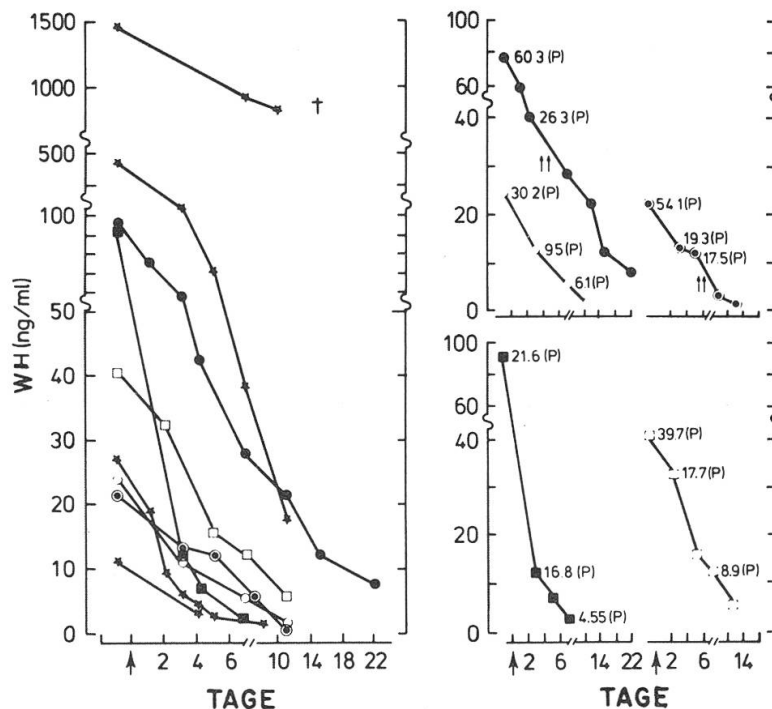


Abb. 5 Zeitverlauf von Plasma-WH-Spiegeln nach Ovariohysterektomie oder spontaner Erniedrigung der Progesteronspiegel (↑) bei 9 Hunden die WH-Überproduktion und Glukoseintoleranz während des Dioestrus aufzeigten (linke Seite). Rechte Seite: Zeitverlauf von Plasma-WH-Spiegeln während Spontanreduktion der Plasmaprogesteronspiegel bei 5 von 9 Hunden der linken Seite. Die korrespondierenden Progesteronkonzentrationen (= (P), in ng/ml) sind in der Abbildung auf der rechten Seite der korrespondierenden WH-Konzentrationen angegeben. ↑↑ = Ovariohysterektomie.



Abb. 6 Normaler erwachsener Deutscher Schäferhund und Schäferhundzwerg.



Abb. 7 Ein erwachsener Hund mit isoliertem WH-Mangel. Beachte: Haarausfall und Pigmentierung der Haut.

Wachstumshormonmangel

Kongenitaler WH-Mangel wird angetroffen als ein genetischer Defekt bei Deutschen Schäferhunden und ist dann vergesellschaftet mit Zwergwuchs. WH-Mangel kann auch auftreten als ein isolierter Defekt beim erwachsenen Tier.

Zwergwuchs beim Deutschen Schäferhund

Diese Hunde haben eine kurze Statur und Hautveränderungen inklusive Hyperpigmentierung, Fehlen von Primär(Schutz-)haar oder Ganzkörperalopezie (Abb. 6). Basale WH-Werte sind tief und ein Ansteigen der WH-Werte nach Clonidineverabreichung bleibt aus (Tab. 1). Bei den Zwergen sind basale Thyroxinspiegel (T4) nur leicht erniedrigt und es erfolgt ein Anstieg dieser Spiegel nach schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH)-Verabreichung. Obwohl der WH-Mangel bei diesen Hunden absolut gesichert ist, gibt es keine Information über den Mangel anderer hypophysärer Hormone bei den Zwergen. Bei den meisten Zwergen, die in der Literatur beschrieben worden sind, wurde eine kolloidgefüllte Zyste im Gebiet der Hypophyse gefunden. Es wurde deshalb vermutet, dass die flüssigkeitsgefüllte Zyste Hypophysendysfunktion erzeugen könnte, indem sie Druck auf die umgebenden Gewebe ausübt. Andererseits weisen manche gesunde erwachsene Hunde Hypophysärzysten auf (bis zu 7%) [15, 19].

WH-Mangel beim erwachsenen Hund

Isolierter WH-Mangel tritt beim erwachsenen Hund auf und führt zu Hautveränderungen wie Hyperpigmentierung, Dünnerwerden und partieller und totaler Alopezie (Abb. 7). Erkrankte Tiere sind meistens junge erwachsene Tiere (< 5 Jahre) und gehören, obwohl nicht ausschliesslich, kleineren Rassen an. Schilddrüsen- und Nebennierenrinden-Studien sind normal. Wenn die WH-Sekretionskapazität getestet wird, haben nicht alle Hunde einen Totalausfall an WH. Einige Hunde leiden an nur unvollkommenem WH-Mangel. Die Hautveränderungen sind reversibel, wenn WH verabreicht wird. WH-Mangel beim erwachsenen Tier kann auch auftreten als Ergebnis eines Hypophysentumors. Wir haben kürzlich einen Fall von WH-Mangel, verursacht durch einen suprasellären Tumor bei einem Hund beschrieben. Dieser Patient litt an Ausfall mehrerer Hypophysenhormone und der Tumor war wahrscheinlich ein Kraniopharyngeom [18, 22].

Tabelle 1 Effekt von Clonidine auf die WH-Sekretion bei Zwergen und normalen Hunden

	Minuten nach Clonidine					
	0	15	30	45	60	90
Zwerge* (ng/ml)	0,48 ± 0,09	0,46 ± 0,05	0,56 ± 0,09	0,47 ± 0,05	0,49 ± 0,07	0,56 ± 0,09
Normale (ng/ml) Hunde	1,5 ± 1,2	29,6 ± 9,6	44,4 ± 13,9	16,5 ± 4,9	10,3 ± 2,9	6,0 ± 2,7

*n = 9. Mean ± SEM

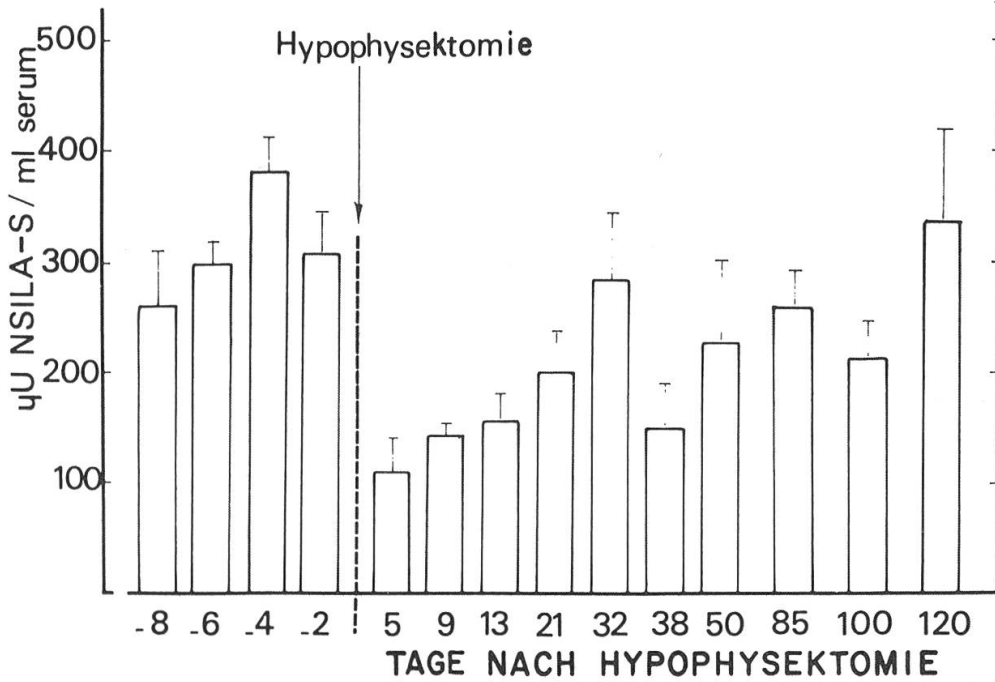


Abb. 8 NSILA-(= Nonsuppressible-insulin-like activity oder IGF)spiegel bei 5 Hunden vor und nach Hypophysektomie (mean ± SEM).

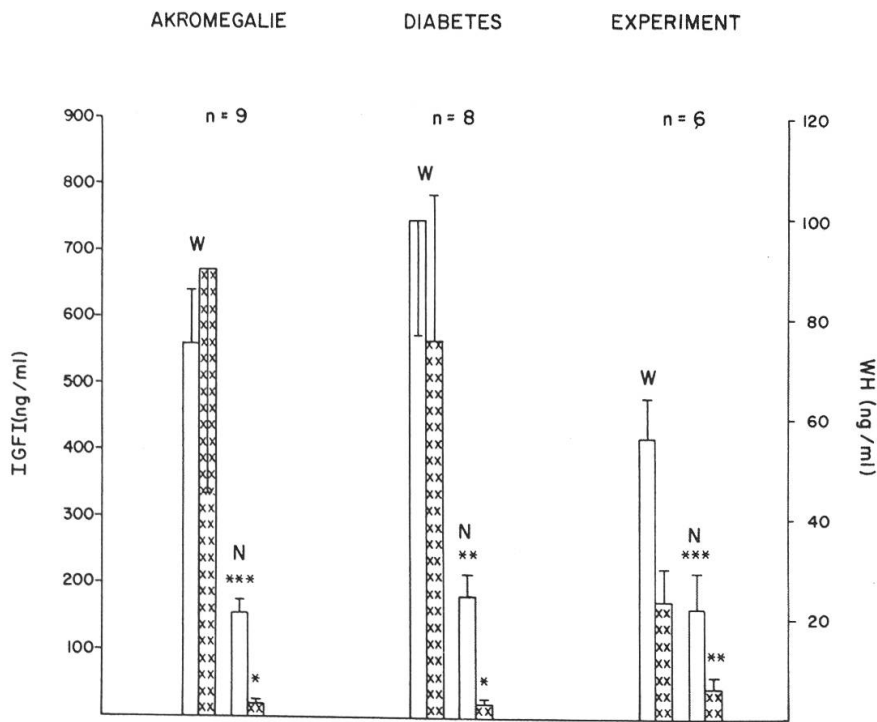


Abb. 9 Plasma-WH- und IGF-Spiegel bei akromegalischen Hunden, Hunden mit WH-Diabetes und experimentell-induzierter WH-Erhöhung während (W) und nach (N) WH-Erhöhung. Nicht gefüllte Säulen = IGF, gefüllte Säulen = WH, * = p < 0.05, ** = p < 0.01, *** = p < 0.001.

Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF I) beim Hund

Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über Plasma-IGF-Spiegel und deren Bedeutung beim Hund.

WH-Abhängigkeit von IGF I

Der IGF wurde früher NSILA (nonsuppressible insulin-like activity) benannt (siehe Einleitung). Nach Hypophysektomie sinkt der IGF deutlich ab (Abb. 8). Mehrere Wochen nach der Hypophysektomie steigt der IGF wieder an [11]. Dieser Befund liess an der WH-Abhängigkeit von IGF beim Hund zweifeln. Es ist jedoch gut vorstellbar, dass ein Teil der Hypophyse wieder nachgewachsen war und dadurch das Wiederanstiegen der IGF-Spiegel, die einige Zeit nach Hypophysektomie beobachtet wurde, erklären lässt. Kleine, irregulär angeordnete Bezirke von Hypophysengewebe wurden während der Obduktion gefunden. In diesem Zusammenhang ist es interessant, eine andere Parallele zu verfolgen: Bei einer Anzahl weiblicher Hunde, die an spontaner Cushing's Krankheit (Nebennierenrinden-Überfunktion, verursacht meistens durch einen ACTH-überproduzierenden Hypophysentumor) litten und deshalb einer Totalhypophysektomie unterworfen wurden, stellten sich Sexualzyklen trotz des obenerwähnten Eingriffes wieder ein [32]. Eine klarere Antwort betreffend die WH-Abhängigkeit von IGF beim Hund wurde aus der Untersuchung von Zwergen, wie sie bei den Deutschen Schäferhunden vorkommen, erhalten. Diese Tiere haben einen eindeutigen WH-Mangel und ihr Plasma-IGF-Spiegel ist extrem tief [19].

Beim Studium von Plasma-IGF-Spiegeln bei Hunden mit WH-Erhöhung (Hunde mit Akromegalie und Hunde mit WH-Diabetes), konnte eine eindeutige Erhöhung der WH-Spiegel nachgewiesen werden. Diese erhöhten Spiegel von IGF I sanken signifikant nach Absinken der WH-Spiegel nach Progestagen-Entzug und/oder Ovariohysterektomie (Abb. 9) [20]. Deshalb scheinen IGF-I-Spiegel beim Hund wie beim Menschen der WH-Kontrolle unterworfen zu sein.

Plasma-IGF-I-Spiegel während Stoffwechseleränderungen

Beim diabetischen, pankreatektomierten, nichtinsulinbehandelten Hund, fallen Plasma-IGF-Spiegel signifikant ab. Diese tiefen Spiegel kehren unter Insulinbehandlung zum Normalwert zurück [10] (Abb. 10). Ebenso fallen die IGF-Spiegel beim fastenden Hund auf extrem tiefe Werte ab und Wiederfüttern führt zur Normalisierung der IGF-Spiegel [23]. Akute Veränderungen wie Hypoglykämie, Hyperglykämie, Aminosäurenbelastung und akute WH-Verabreichung scheinen die Plasma-IGF-Konzentration nicht zu verändern [9].

Wachstumshormon und insulinähnlicher Wachstumsfaktor I bei Hunden verschiedener Grösse

Wie früher besprochen, ist die Frage, ob nun WH, IGF oder beide in die Regulation des Körperwachstums einbezogen sind, nicht ganz geklärt. Rassenreine Hunde bieten eine ungewöhnliche Gelegenheit, in die genetischen und physiologischen Mechanis-

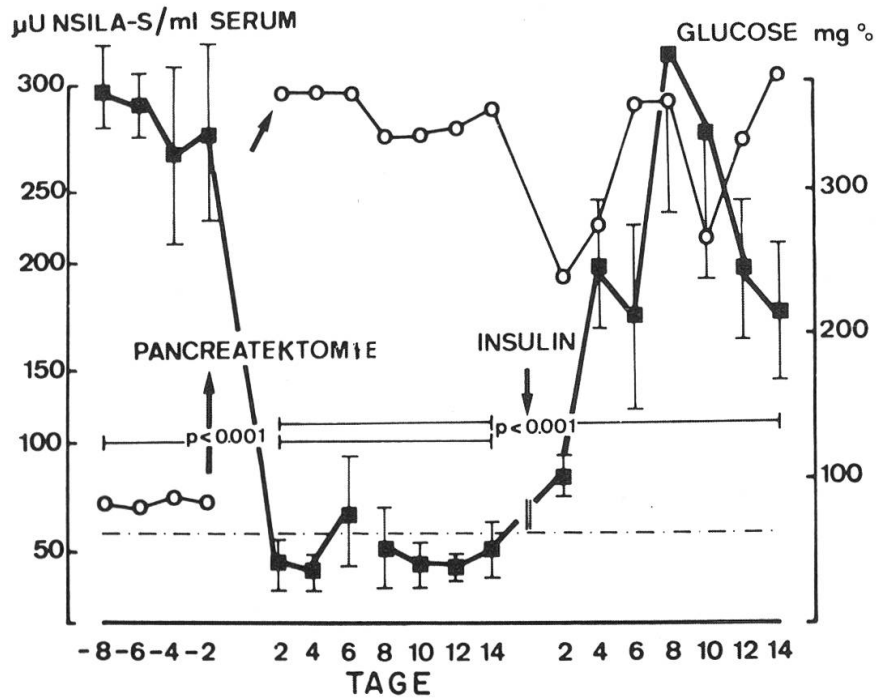


Abb. 10 NSILA-Spiegel (→) (= Nonsuppressible-insulin-like activity, heute IGF) und Blutzuckerkonzentrationen (○—○) bei 5 Hunden vor und nach Pankreatektomie und während Insulintherapie.

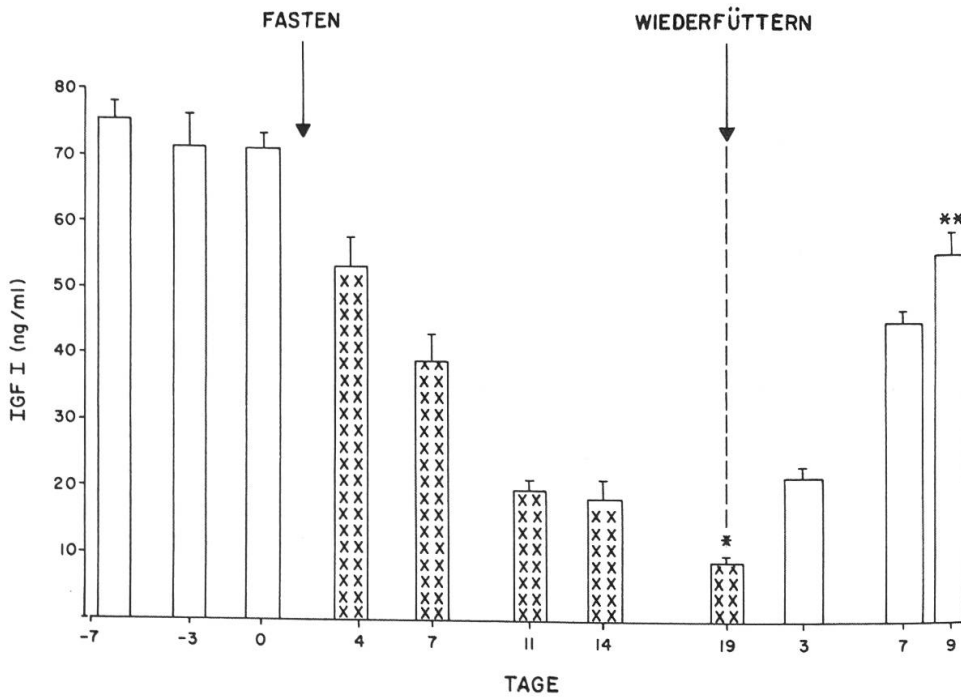


Abb. 11 Mittlere Plasma-IGF-Spiegel vor und während des Fastens und nach Wiederküftung (SEM; n = 7). * = signifikant verschieden ($p < 0.0001$) vom Nullwert; ** = signifikant verschieden vom Fastenwert (Tag 19) ($p < 0.002$). Alle Werte repräsentieren den $\text{mean} \pm \text{SE}$.

men, die in die Kontrolle der Körpergrösse miteinbezogen sind, Einsicht zu gewinnen. In keiner andern Säugetierspezies kann man eine so grossartige Variation in der Körpergrösse feststellen. Riesenrassen wie der Irische Wolfshund oder der Bernhardiner wiegen beinahe 100 kg, währenddessen Zwergassen wie der Chihuahua weniger als 1 kg wiegen können [54]. Diese extremen Variationen sind durch manche Generationen gezielter Züchtung zustande gekommen. Während des Studiums normaler Tiere [20], welche sich in ihrer Körpergrösse unterscheiden, wurde klar, dass ein paralleler Zusammenhang bestand zwischen Körpergrösse und Plasma-IGF-Spiegeln. Die grösste untersuchte Rasse war der Deutsche Schäferhund, welcher die höchsten IGF-Spiegel hatte. Bei kleineren Rassen fiel der IGF-Spiegel konstant ab (Keeshond, – Beagle –, Cocker Spaniel) [20] (Abb. 12). Die Plasma-IGF-Spiegel bei den Deutschen Schäferhunden waren denen ähnlich, wie sie bei erwachsenen Menschen gefunden wurden. In diesem Zusammenhang ist es interessant, den obigen Vergleich zwischen Mensch und Schäferhund durchzuführen, kann doch angenommen werden, dass der Deutsche Schäferhund wahrscheinlich dem Urhund oder Wolf am ähnlichsten kommt. Die obigen Befunde veranlassten uns, den scheinbaren Zusammenhang zwischen Körpergrösse und IGF-I-Spiegeln und den Zusammenhang zwischen Körpergrösse und WH-Sekretionspotential weiter zu untersuchen. Wir untersuchten deshalb genetische Untergruppen verschiedener Grösse einer einzigen Rasse, nämlich die der Pudel. Obwohl die Untergruppen zur selben Rasse gehören, werden die drei Varianten, Königs-, Mittel- und Zwergpudel als 3 separate Gruppen gehalten und gezüchtet. Es kann angenommen werden, dass der Grössenunterschied zwischen ihnen hauptsächlich durch Selektion für Gene, die die Körpergrösse beeinflussen, ohne Einfluss auf die Körperproportionen zu nehmen, verursacht wird. Es konnte somit gezeigt werden, dass Königspudel 6 × die

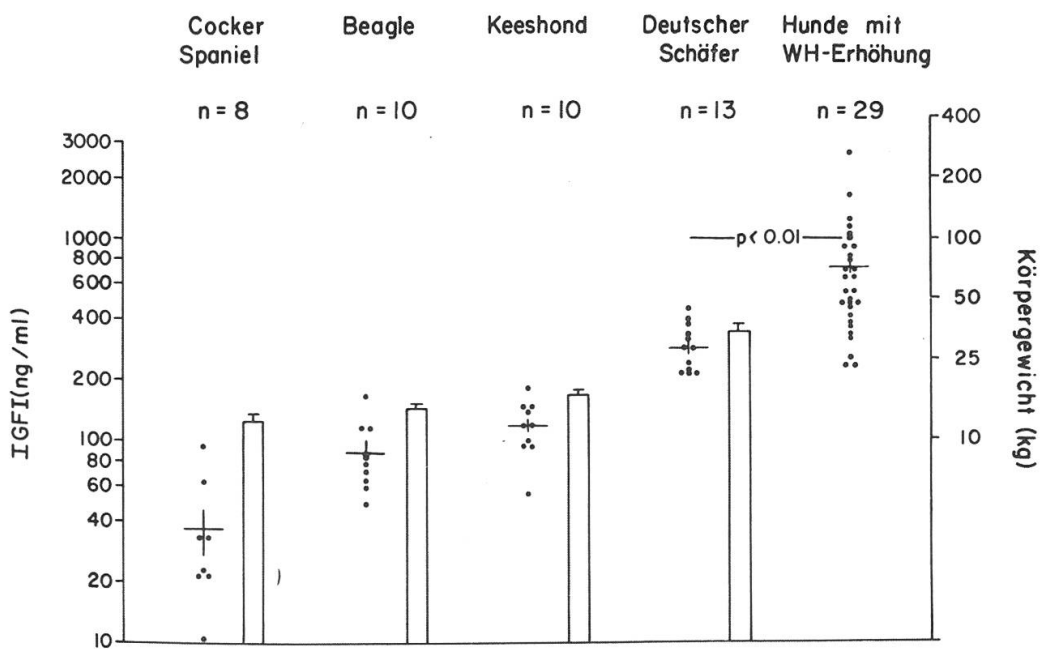


Abb. 12 Plasma IGF-Konzentrationen wie beobachtet bei verschiedenen Hunderassen verschiedener Körpergrösse und bei Hunden mit WH-Erhöhung. + = mean ± SEM. Säulen = mittleres Körpergewicht ± SEM.

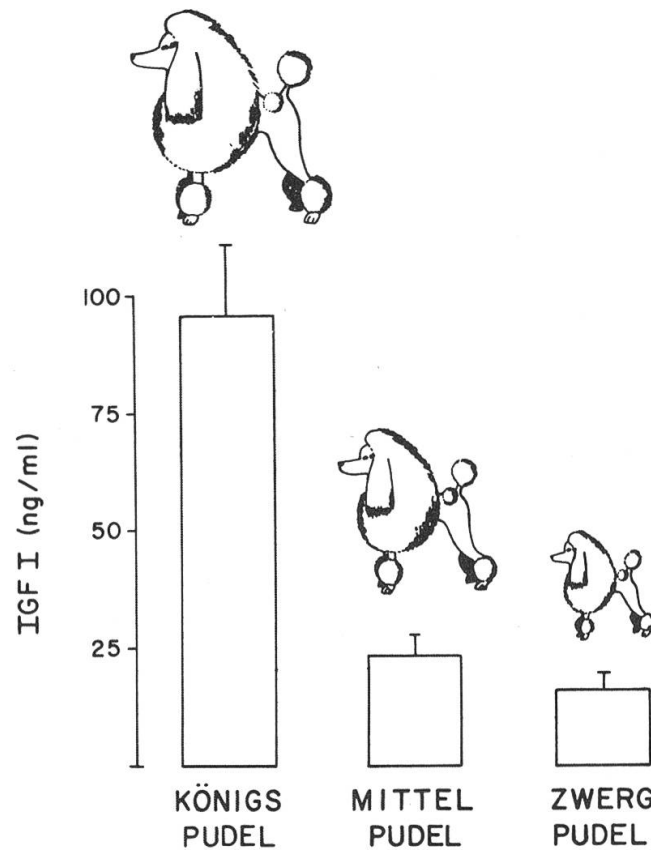


Abb. 13 Mittlere Plasma-Konzentration des Insulinähnlichen Wachstumsfaktor I (IGF I) (Säulen) bei 10 Königs-, 10 Mittel- und 10 Zwergpudeln und ungefähre relative Körpergröße jeder Untergruppe, wiedergegeben oben in der Abbildung (mean \pm SEM).

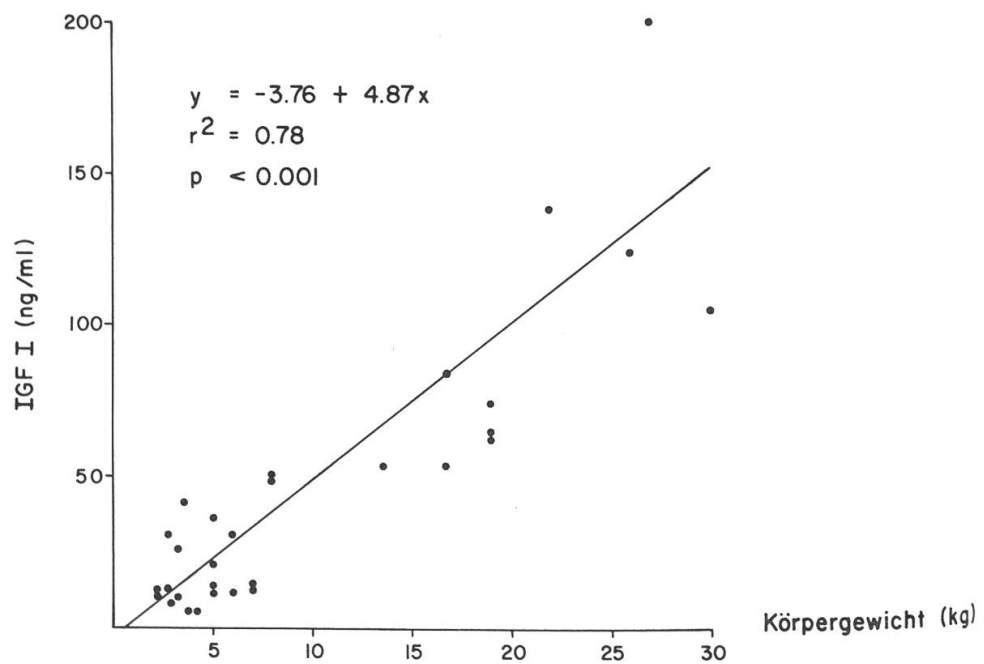


Abb. 14 Lineare Regressionsanalyse der Beziehung von Körpergröße und korrespondierenden, zirkulierenden IGF-I-Spiegeln bei den drei Pudeluntergruppen.

Plasma-IGF-I-Konzentration der Zwergpudel aufweisen (Abb. 13). Die lineare Korrelation zwischen zirkulierenden IGF-I-Spiegeln und Körpergröße war hochsignifikant ($p < 0.001$) (Abb. 14). Interessanterweise sezernierten aber alle Untergruppen ungefähr gleichviel Wachstumshormon, die kleinen sogar mehr als die grossen (Abb. 15). Der letztere Befund dürfte wahrscheinlich mit einem negativen «Feedback» zusammenhängen. Es ist wahrscheinlich, dass zwischen zirkulierendem IGF und der WH-Sekretion ein «Feedback» besteht: Tiefes IGF führt zu gesteigerter WH-Sekretion und hohes IGF zur supprimierten WH-Sekretion. Der Befund, dass die Körpergröße mit den IGF-Spiegeln korreliert, tritt den natürlichen, obwohl indirekten Beweis an, dass es eben IGF und nicht WH-Hormon ist, das den Körper zum Wachsen bringt. Die Untersuchung dieses überaus interessanten Phänomens dürfte einige wichtige Fragen zur Aufklärung bringen. Es stellt sich natürlich die Frage, wieso kleine Pudel weniger IGF produzieren. Es wird dabei an eine Resistenz für WH in der Leber gedacht. Im weiteren

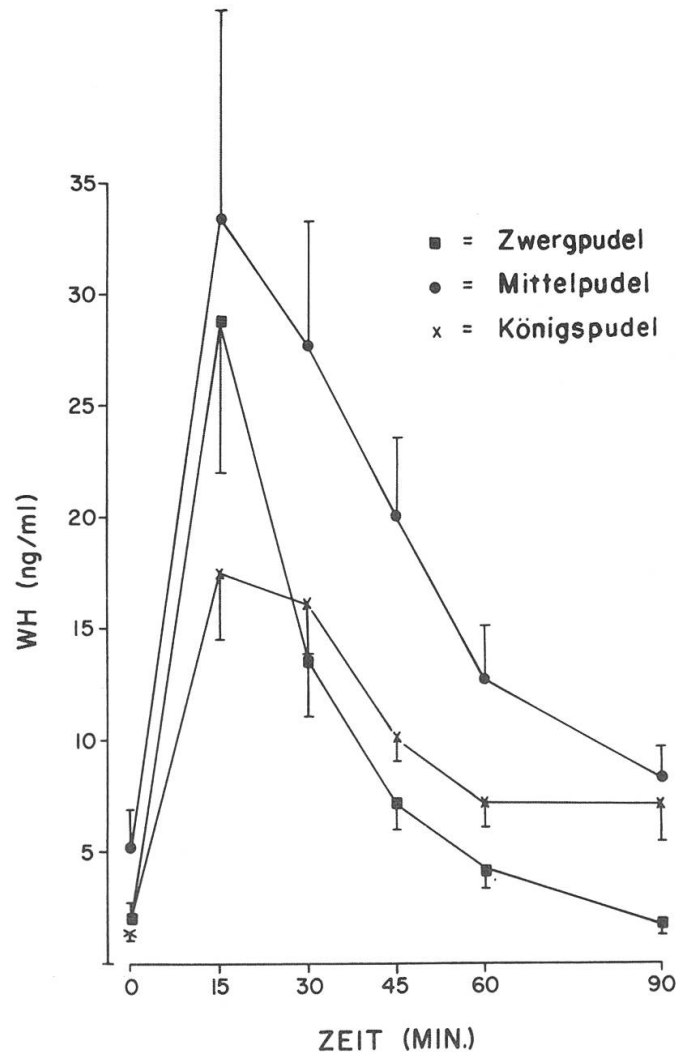


Abb. 15 WH-Sekretion nach intravenöser Verabreichung von Clonidine (Catapres, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) bei 10 Königs- ($\times-\times$), 10 Mittel- ($\bullet-\bullet$) und 10 Zwergpudeln ($\blacksquare-\blacksquare$).

dürfte es auch interessant und wichtig sein, zu erfahren, was mit kleinen Pudeln geschieht, wenn ihnen IGF verabreicht wird. Dieser Faktor wird aller Wahrscheinlichkeit nach einen wichtigen Platz in der Behandlung von einigen Krankheiten, sicher denjenigen mit extremem Katabolismus, einnehmen [21]. Der Wachstumsfaktor dürfte ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen bei Nutztierkrankheiten, speziell denen, die mit gestörtem Stoffwechsel einhergehen.

Abbildungen 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 und 15 sind mit Genehmigung der Acta Endocrinologica (Kopenhagen) und Abbildung 7 mit der Genehmigung des Journal of the American Animal Hospital Association wiedergegeben.

Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health, USA, unter Nr. 5-ROI-AM 33751-OIAI unterstützt.

Zusammenfassung

Die Physiologie der Wachstumshormon(WH)-wirkung und -regulation sind beschrieben. WH verhält sich ungewöhnlich, weil es zwei diametral entgegengesetzte Wirkungen aufweist, nämlich eine diabetogene (katabole) und die das Wachstum stimulierende Komponente. Es kann heute angenommen werden, dass die das Wachstum stimulierende Komponente von einem hauptsächlich in der Leber unter dem Einfluss von WH produzierten Wachstumsfaktor vermittelt wird. Dieser Faktor ist der insulinähnliche Wachstumsfaktor, der chemisch und biologisch grosse Ähnlichkeit mit Insulin/Proinsulin hat. Während Insulin für akute Stoffwechselprozesse wie Glukose-, Aminosäuren- und Ionentransport verantwortlich ist, ist der Wachstumsfaktor für Langzeitprozesse wie Wachstum und Erhaltung verantwortlich. Die beiden Hormone sind deshalb komplementäre anabole Hormone. Störungen der Wachstumshormonsekretion beinhalten Überproduktion und Unterproduktion. Beispiele der Überproduktion sind der langbekannte Diabetes mellitus, wie er bei der nichtkastrierten Hündin im Dioestrus auftritt oder die Akromegalie, die entweder zusammen mit dem Diabetes oder getrennt, ebenfalls bei Hündinnen, auftritt. WH-Überproduktion in diesem Falle wird durch Progesteron/Progestagene induziert. Beispiele bei WH-Unterproduktion sind der Zwergwuchs wie er bei Deutschen Schäferhunden auftritt und WH-Mangel wie er sich bei erwachsenen Tieren in Form von Haar ausfall äussert.

Der insulinähnliche Wachstumsfaktor (IGF) scheint beim Hund ähnlich wie beim Menschen reguliert zu sein. Er ist WH- und Insulin-abhängig. Fasten führt zum Absinken und Wiederfüttern zum Ansteigen des IGF. Die Plasmakonzentration des IGF korreliert positiv mit der Körpergrösse. Das wohl schönste Beispiel sind die drei genetisch bestimmten Unterrassen von Pudeln: Königs-, Mittel- und Zwergpudel. Bei diesen 3 Varianten besteht eine deutliche Korrelation zwischen Körpergrösse und Plasma-IGF-Spiegeln währenddessen kleine Pudel sogar mehr WH sezernieren als grosse. Dies darf als natürlich vorkommender Beweis angesehen werden, dass es der IGF und nicht WH ist, was neben andern Faktoren, die Körpergrösse (Wachstum) mitbestimmt.

Résumé

La physiologie des effets et de la régulation de l'hormone de croissance sont décrites. L'hormone de croissance est exceptionnelle; elle a comme actions deux effets complètement opposés: premièrement l'action diabétogénique (catabolique) et deuxièmement l'action qui est responsable pour la croissance (anabolique). Aujourd'hui il est accepté, que l'effet de l'hormone de la croissance en ce qui concerne son action sur la croissance est dû a une deuxième hormone qui est le facteur insulinique de croissance. Ce facteur est synthétisé principalement dans le foie sous l'influence de l'hormone de croissance. Le facteur insulinique ressemble à l'insuline du point de vue chimie et biologie. Cependant que l'insuline est responsable pour des processus métaboliques aigus comme le transport du glucose, des acides amidés et des ions, le facteur insulinique est responsable pour des processus chroniques comme la croissance. En conséquence les deux hormones sont des hormones anaboliques complémentaires.

Des troubles de la sécrétion de l'hormone de croissance sont l'hypersécrétion et l'hyposécrétion. Chez l'hypersécrétion nous démontrons le diabète sucré comme il est observé chez les chiennes non-castrées pendant le stage des corps jaunes ou bien l'acromégalie qui également est diagnostiquée chez des chiennes. Dans ces cas-là l'hypersécrétion de l'hormone de croissance est provoquée par la progestérone ou bien par des progestagènes. Des exemples de l'hyposécrétion de l'hormone de croissance sont le nainisme chez les bergers allemands et le manque de l'hormone de croissance chez des animaux adultes. L'animal adulte souffre d'alopécie. Chez le chien le facteur insulinique paraît être régulé de manière similaire que chez l'homme. Il dépend de l'hormone de croissance et de l'insuline. Jeûner est suivi d'un abaissement des taux de l'IGF et nourrir de nouveau est suivi d'une normalisation du facteur de croissance. Chez le chien, la concentration plasmatique est proportionnel à la taille des animaux. L'exemple le plus merveilleux sont les sous-races comme on les voit chez les caniches. Dans ce cas-là on observe également une corrélation entre la taille et le taux plasmatique de l'IGF. Par contre les petites caniches secrètent plutôt plus d'hormone de croissance que moins que les grandes. Ceci est une preuve offerte par la nature que c'est l'IGF plutôt que l'hormone de croissance qui parmi d'autres hormones influence la taille.

Riassunto

Viene descritta la fisiologia dell'azione e la regolazione dell'ormone della crescita (WH). Il WH si comporta in modo anormale, poichè presenta due azioni diametralmente opposte, e particolarmente una diabetogena (catabolica) ed i componenti stimolanti la crescita. Oggi si può ritenere che i componenti stimolanti la crescita vengono indotti da un fattore di crescita prodotto nel fegato sotto l'influsso del WH. Questo fattore è il fattore della crescita simile all'insulina, il quale ha grandi affinità chimiche e biologiche con l'insulina/proinsulina. Mentre l'insulina è responsabile dei processi acuti di ricambio come trasporto di glucosio, aminoacidi e ioni. Il fattore di crescita è responsabile di processi a lunga scadenza come la crescita ed il mantenimento. I due ormoni sono quindi complementariamente anabolici.

Disturbi nella secrezione dell'ormone della crescita determinano sovra- e sottoproduzione. Esempi della sovrapproduzione sono il diabete mellitus conosciuto da tempo, che appare nel diestro nella cagna non castrata, oppure la acromegalia che appare nella cagna in concomitanza con il diabete o separatamente. La sovrapproduzione di WH in questo caso viene indotta dal progesterone/progestagene. Esempi di sottoproduzione è il nanismo che appare nel pastore tedesco o che si palesa negli animali adulti con la perdita del pelo. Il fattore della crescita simile all'insulina (IGF) sembra che nel cane sia regolato in modo simile che nell'uomo. Esso è dipendente dal WH e dall'insulina. Il digiuno porta ad una diminuzione, il cibo ad una crescita dell'IGF. La concentrazione di IGF nel plasma è in diretta relazione con la grandezza corporea. Il miglior esempio si vede nelle tre sottorazze, geneticamente definite, di barboni: Il barbone reale, medio e nano. In queste 3 varianti esiste una chiara relazione fra grandezza corporea e tasso plasmatico di IGF mentre per contro i barboncini nani producono più WH di quelli di maggior taglia. Questo fatto deve esser interpretato come un esempio naturale del fatto che l'IGF e non il WH, accanto ad altri fattori, influisce sulla taglia (crescita).

Summary

The physiology of the effects and the regulation of growth hormone (GH) are described. GH is exceptional because it exerts two diametrically opposed actions: A diabetogenic, catabolic activity and the growth-promoting (anabolic) activity. It is now widely held, that the growth-promoting activity of GH is mediated by a growth factor mainly produced in the liver under the influence of GH. This factor is the insulin-like growth factor (IGF). IGF shares chemical and biologic features with Insulin/Proinsulin. While Insulin is responsible for acute metabolic processes such as glucose-, amino acid- and Iontransport, IGF appears to be responsible for chronic processes such as growth and maintenance. These two hormones, therefore, are complementary anabolic hormones. Derangements of GH-Secretion include overproduction and underproduction of GH. Examples of overproduction comprise diabetes mellitus (DM) such as it occurs in the intact bitch during dioestrus. DM in this case is caused by progestagen-evoked GH-overproduction. Examples of underproduction are dwarfism as seen in German Shepherds or GH-deficiency in the mature dog causing hair loss.

IGF in the dog appears to be subject to similar regulatory mechanisms as in man. IGF is GH- and Insulindependent; fasting leads to a decrease and refeeding to an increase in IGF-levels. The plasmaconcentration of IGF correlates positively with bodysize. The nicest examples are the genetically determined subgroups of the Poodle breed: The Standard-, Miniature- and Toypoodles. In these three variants of disparate size there is a nice correlation between bodysize and Plasma IGF-concentrations. Yet, the small dogs secrete even more GH than the large dogs. This represents a naturally occurring proof, that it is IGF and not GH which among other factors determines bodysize.

Literatur

- [1] Adams S. O., Nissley S. P., Handwerker S., Rechler M. M.: Developmental patterns of insulin-like growth factors I and II synthesis and regulation in rat fibroblasts. *Nature* 302, 150–152 (1983). – [2] Altszuler N.: Actions of growth hormone on carbohydrate metabolism. In: Greep R. O., Astwood E. B. (eds): *Handbook of Physiology, Section 7, Vol. 6: 233–252*, American Physiologic Society, Washington (1974) – [3] Blundell T. L., Bedarkar S., Rinderknecht E., Humbel R. E.: Insulin-like growth factors: A model for tertiary structure accounting for immunoreactivity and receptorbinding. *Proc Natl Acad Sci USA* 75, 180–184 (1978). – [4] Borges J. L. et al.: Effect of human pancreatic tumor growth hormone releasing factor on growth hormone and somatomedin C levels in patients with idiopathic growth hormone deficiency. *Lancet* 16, 119–124 (1983). – [5] Clemmons D. R., Underwood L. E., Ridgeway E. C., Kliman B., Van Wyk J. O.: Hyperprolactinemia is associated with increased immunoreactive somatomedin C in hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 52, 731–735 (1981). – [6] Concannon P. W., Power M. E., Holder W., Hansel W.: Pregnancy and parturition in the bitch. *Biol Reprod* 16, 517–526 (1977). – [7] Daughaday W. H., Hall K., Raben M. S., Salmon W. D., Van den Brande L. T., Van Wyk J. J.: Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature* 235, 107 (1972). – [8] Daughaday W. H., Phillips L. S., Miller M. C.: The effect of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver. *Endocrinology* 98, 1214–1219 (1976). – [9] Eigenmann J. E., Francke-Mader M., Zapf J., Froesch E. R.: NSILA-S during acute metabolic and endocrine changes in the dog. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 85, 571 (1977). – [10] Eigenmann J. E., Becker M., Kammermann B., Leemann W., Heimann R., Zapf J., Froesch E. R.: Decrease of nonsuppressible insulin-like activity after pancreatectomy and normalization by insulin therapy. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 85, 818–822 (1977). – [11] Eigenmann J. E., Becker M., Kammermann B., Zapf J., Leemann W., Froesch E. R.: The influence of hypophysectomy on NSILA concentrations in the dog: Evidence for partially pituitary-independent regulation. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 86, 498–503 (1977). – [12] Eigenmann J. E., Eigenmann R. Y.: Radioimmunoassay of canine growth hormone. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 98, 514–520 (1981). – [13] Eigenmann J. E., Rijnberk A.: Influence of medroxyprogesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolism. I. Studies in the ovariectomized bitch. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 98, 599–602 (1981). – [14] Eigenmann J. E., Eigenmann R. Y.: Influence of medroxyprogesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolism. II. Studies in the ovariectomized, oestradiol-primed bitch. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 98, 603–608 (1981). – [15] Eigenmann J. E.: Diagnosis and treatment of dwarfism in a German Shepherd dog. *J Amer Anim Hosp Assoc* 17, 798–804 (1981). – [16] Eigenmann J. E.: Diabetes mellitus in elderly female dogs: Recent findings on pathogenesis and clinical implications. *J Amer Anim Hosp Assoc* 17, 805 (1981). – [17] Eigenmann J. E., Eigenmann R. Y., Rijnberk A., Van der Gaag I., Zapf J., Froesch E. R.: Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 104, 167–175 (1983). [18] Eigenmann J. E., Lubberink A. A. M. E., Koeman J. P.: Panhypopituitarism caused by a suprasellar tumor in a dog. *J Amer Anim Hosp Assoc* 19, 377–381 (1983). – [19] Eigenmann J. E., Zanesco S., Arnold U., Froesch E. R.: Growth hormone and insulin-like growth factor I in German Shepherd dwarf dogs. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 105, 289–293 (1984). – [20] Eigenmann J. E., Patterson D. F., Zapf J., Froesch E. R.: Insulin-like growth factor I in the dog: A study in different dog breeds and in dogs with growth hormone elevation. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 105, 294–301 (1984). – [21] Eigenmann J. E., Patterson D. F., Froesch E. R.: Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 106, 448–453 (1984). – [22] Eigenmann J. E., Patterson D. F.:

Growth hormone deficiency in the mature dog. *J Amer Anim Hosp Assoc* 20, 741–746 (1984). – [23] *Eigenmann J. E., DeBruijne J. J., Froesch E. R.*: Insulin-like growth factor I and growth hormone in canine starvation. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 108, 161–166 (1985). – [24] *Foster I.*: Diabetes mellitus: A study of the disease in the dog and cat. In *Kent. J. Small Anim. Pract* 16, 295–315 (1975). – [25] *Froesch E. R.*: From NSILA to IGF: A look back on the major advance and breakthrough. In: *Insulin-like growth factors/somatomedins. Basic chemistry, biology, clinical importance.* Spencer E. M. (ed) W. de Greuter, New York, 13–29 (1983). – [26] *Froesch E. R., Burgi H., Ramseier E. B., Bally P., Labhart A.*: Antibody suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specificity. *J Clin Invest* 42, 1816–1834 (1963). – [27] *Guillemin R., Brazeau P., Bohlen P., Esch F., Ling W., Wehrenberg W. B.*: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 218, 585–587 (1982). – [28] *Klapper D. G., Svoboda M. E., Van Wyk J. J.*: Sequence analysis of somatomedin C: Confirmation of identity with insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 112, 2215–2217 (1983). – [29] *Krook L., Larsson S., Roodney J. R.*: The interrelationship of diabetes mellitus, obesity and pyometra in the dog. *Am J Vet Res* 21, 120 (1960). – [30] *Lewis U. J., Singh R. N. P., Tutwiler G. F., Sigel M. B., Van der Laan E. F., Van der Laan W. P.*: Human growth hormone: A complex of proteins. *Rec Progr Horm Res* 36, 477–507 (1980). – [31] *Lovinger R., Boryczka A. T., Shackelford R., Kaplan S. L., Ganong W. F., Grumbach M. M.*: Effect of synthetic somatotropin release inhibiting factor on the increase in plasma growth hormone elicited by L-Dopa in the dog. *Endocrinology* 95, 943–946 (1974). – [32] *Lubberink A. A. M. E., Rijnberk A.* Hypophysectomy. In: *Kirk R. W.* (ed). *Current Veterinary Therapy V*, 787–789, Saunders, Philadelphia (1974). – [33] *Marmor M., Willeberg P., Glickman L. T., Priester W. A., Cypress R. H., Hurvitz A. I.*: Epizootologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res* 43, 465–470 (1982). – [34] *Marquardt H., Todaro G. J., Henderson L. E., Oroszlan S.*: Purification and primary structure of a polypeptide with multiplication-stimulating activity from rat liver cell cultures. *J Biol Chem* 256, 6859–6865 (1981). – [35] *Martin J. B.*: Neural regulation of growth hormone secretion. *Med Clin North Am* 62, 327–336 (1978). – [36] *Merimee T. J., Zapf J., Froesch E. R.*: Dwarfism in the pygmy: An isolated deficiency of insulin-like growth factor I. *New Engl J Med* 305, 965–968 (1981). – [37] *Phillips L. S., Young H. S.*: Nutrition and somatomedin. II. Serum somatomedin activity and cartilage growth activity in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 25, 516–527 (1976). – [38] *Pierluissi J., Campbell J.*: Metasomatotropic diabetes and its induction: basal insulin secretion and insulin release response to glucose, glucagon, arginine and meals. *Diabetologia* 18, 223–228 (1980). – [39] *Pierson R. W., Temin H. M.*: The partial purification from calf serum of a fraction with multiplication-stimulating activity for chicken fibroblasts in the cell culture and with non-suppressible insulin-like activity. *J Cell Physiol* 79, 319–330 (1972). – [40] *Reichlin S.*: Regulation of somatotrophic hormone secretion. In: *Greep R. O., Astwood E. B.* (eds). *Handbook of physiology, Section 7: Endocrinology, Vol. IV: The pituitary gland and its neuroendocrine control, Part 2.* American Physiological Society, Washington, D. C., 405–447 (1974). – [41] *Rinderknecht E., Humbel R. E.*: The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253, 2769–2776 (1978). – [42] *Rinderknecht E., Humbel R. E.*: Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Letters* 89, 283–286 (1978). – [43] *Rivier J., Spiess J., Thorner M. O., Vale N.*: Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Nature* 300, 276–278 (1982). – [44] *Rosenfeld R. G., Wilson D. M., Dollar L. A., Bennett A., Hintz R. L.*: Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site. *J Clin Endocrinol Metab* 54, 1033–1038 (1982). – [45] *Schmid Ch., Steiner T., Froesch E. R.*: Preferential enhancement of myoblast differentiation by insulin-like growth factor (IGF I and II) in primary cultures of chicken embryonic cells. *FEBS Letters* 161, 117–121 (1983). – [46] *Schmid C., Steiner T., Froesch E. R.*: Insulin-like growth factors stimulate synthesis of nucleic acids and glycogen in cultured calvaria cells. *Calcif Tissue Int* 35, 578–585 (1983). – [47] *Schoenle E., Zapf J., Froesch E. R.*: Effect of insulin on glucose metabolism and glucose transport in fat cells of hormone-treated hypophysectomized rats: Evidence that growth hormone restricts glucose transport. *Endocrinology* 105, 1237–1242 (1979). – [48] *Schoenle E., Froesch E. R.*: In vivo control of the insulin-suppressible high-affinity Ca^{2+} -ATPase of fat cell membranes by growth hormone and its possible involvement in

the regulation of glucose transport. *FEBS Letters* 123: 219–221, 1981. – [49] *Schoenle E., Zapf J., Froesch E. R.*: In vivo control of insulin-sensitive phosphodiesterase in rat adipocytes by growth hormone and its parallelism to glucose transport. *Endocrinology* 109, 561–566 (1981). – [50] *Schoenle E., Zapf J., Froesch E. R.*: Glucose transport in adipocytes and its control by growth hormone in vivo. *Am J Physiol* 242, E368–E372 (1982). – [51] *Schoenle E. J., Zapf J., Humbel R. E., Froesch E. R.*: Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rat. *Nature* 296, 252–253 (1982). – [52] *Schwander J., Hauri C., Zapf J., Froesch E. R.*: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: Dependence on growth hormone status. *Endocrinology* 113, 297–305 (1983) – [53] *Sloan J. M., Oliver I. M.*: Progestagen-induced diabetes in the dog. *Diabetes* 24, 337–344 (1975). – [54] *Stockard C. R.*: The genetic and endocrine basis for differences in form and behavior. In: *Stockard C. R., Anderson O. D., James W. T. (eds)*: The Wistar Institute, Philadelphia (1941). – [55] *Takahashi Y., Ebinhara S., Nakamura Y., Takahashi K.*: A model of human sleep-related growth hormone secretion in dogs: Effects of 3, 6 and 12 hours of forced wakefulness of plasma growth hormone, cortisol, and sleep stages. *Endocrinology* 109, 262–272 (1977). – [56] *Van Wyk J. J., Underwood L. E., Hintz R. L., Clemmons D. R., Voina S. J., Weaver R. P.*: The somatomedins. A family of insulin-like hormones under growth hormone control. *Rec Progr Horm Res* 30, 259 (1974). – [57] *Weiner R. I., Ganong W. F.*: The role of brain monoamines and histamine in the regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol Rev* 58, 905–976 (1978). – [58] *Wilhelmi A. E.*: Canine growth hormone. *Yale J Biol Med* 41, 199–207 (1968). – [59] *Wilkinson S. J.*: Spontaneous diabetes mellitus. *Vet Rec* 72, 548–555 (1960). – [60] *Young F. G.*: Growth and diabetes in normal animals treated with pituitary (anterior lobe) diabetogenic extract. *Biochem J* 39, 515–536 (1945). – [61] *Zapf J., Walter H., Froesch E. R.*: Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. *J Clin Invest* 68, 1321–1330 (1976). – [62] *Zapf J., Waldvogel M., Schoenle E., Froesch E. R.*: Effect of insulin on glucose transport and metabolism in adipose tissue and skeletal muscle of hypophysectomized rats. *FEBS Letters* 135, 199–202 (1981). – [63] *Zimmerman H., Kaplan S. L., Ganong W. F.*: Evidence that the effects of 5-hydroxytryptophan on the secretion of ACTH and growth hormone in dogs are not mediated by central release of serotonin. *Neuroendocrinology* 34, 27–31 (1982).

Manuskripteingang: 30. Juli 1985