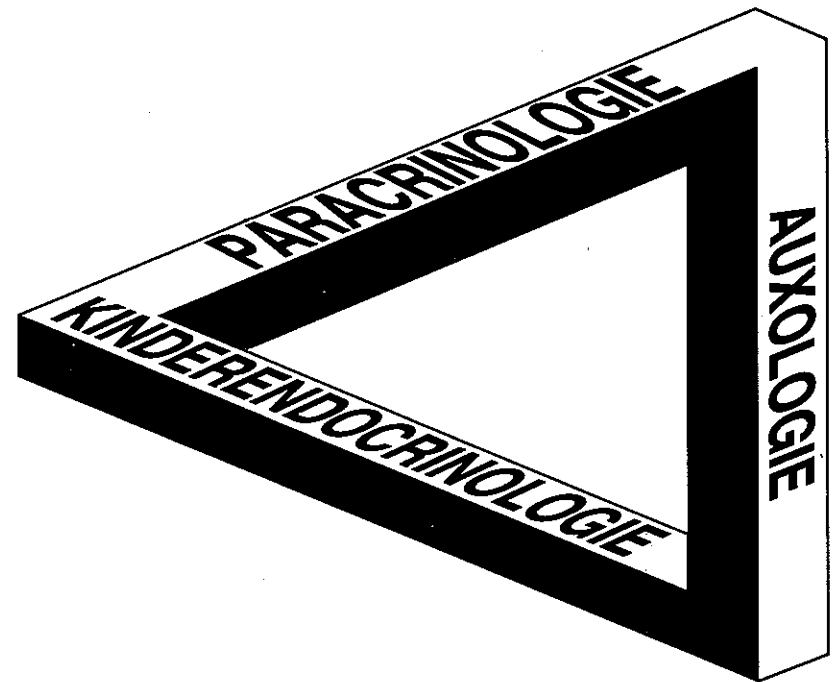


**KINDERENDOCRINOLOGIE
OP HET KRUISTPUNT VAN AUXOLOGIE
EN PARACRINOLOGIE**



**Rede EUR
1994
011**

S.L.S. Drop



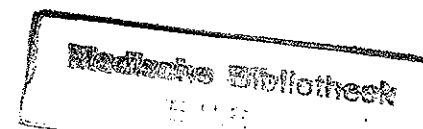
01 9600 0001 3577

Rede 1994:042 ea.1
Rede Eur 1994:011

*KINDERENDOCRINOLOGIE
OP HET KRUI SPUNT VAN AUXOLOGIE
EN PARACRINOLOGIE*

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar vanwege de Sophia Stichting Wetenschappelijk Onderzoek in de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Erasmus Universiteit Rotterdam met leeropdracht Kinderendocrinologie op 9 december 1994 door

S.L.S. Drop



Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

De klinische vraagstelling

In een krantebericht van 13 januari van dit jaar getiteld "*De Reus keert terug naar Rotterdam*"¹ staat de ziektegeschiedenis van Rigardus Rijnhout. Hij werd geboren in 1921 en woonde in het oude westen van Rotterdam. Tot zijn derde groeide hij normaal. Op zijn achtste heeft hij de gestalte van een twaalfjarige en op zijn twaalfde lijkt hij wel 16. Uiteindelijk wordt hij 237,5 cm lang, heeft hij schoenmaat 62 en weegt 230 kg. Zijn lengte veroorzaakt problemen op de technische school. De schoolbanken zijn niet op zijn lengte berekend en de schoolleiding weigert het meubilair aan te passen. Hij verdient wat geld als sandwich-man of als schilder van plafonds of later als attractie op de kermis. Zeer tot zijn verdriet groeit hij uit tot een bezienswaardigheid. Hij zou zelf het liefst onzichtbaar over straat gaan maar iedereen moet wel kijken naar die gigant met handen als kolenschoppen en met zijn imposante kinnebak. Hij vormt een gemakkelijk mikpunt voor pesterijen en plagerijen. Als hij wordt nagezeten en uitgedaagd, zo staat er, moet hij wel eens grommen. Zijn vader, meestal aan zijn zijde, houdt hem tegen, want één slag met zijn handen kan een ander mens kreupel maken. Een rijwielfabrikant had speciaal voor hem een reuze-model fiets vervaardigd, maar na een fietsongeval belandt hij in een rolstoel. Hij wordt ernstig ziek en zelfs blind. Voor het transport naar een academisch ziekenhuis moet een speciale takelauto komen en hij overlijdt op 38-jarige leeftijd in 1959.

Waarom vertel ik U deze ziektegeschiedenis die zoveel jaren later de krant haalde? Waaraan leed deze patiënt en waarom werd hij zo lang?

Deze patiënt leed aan de gevolgen van het van jongs af aan blootgesteld zijn aan hoge concentraties groeihormoon (GH) als gevolg van een gezwell van de hypofyse dat een overmaat aan GH produceerde. Dat is op zichzelf niet zo

bijzonder, onze collega's endocrinologen-internisten zien deze aandoening frequent. Wat deze ziektegeschiedenis bijzonder maakt is dat zich al op zo jonge leeftijd een GH producerende hypofyse-tumor heeft ontwikkeld. In de engelstalige literatuur zijn niet meer dan 25-30 patiënten beschreven.²

De omgekeerde situatie kennen we ook. Extreem kleine gestalte als gevolg van onwerkzaamheid van GH vanaf de geboorte. Dit beeld is in 1966 beschreven door Laron.³

Ook hier betreft het een bijzonder zeldzame aandoening die erfelijk blijkt te zijn. Enige jaren geleden werd in de binnenlanden van Ecuador een aantal verwante families ontdekt waarin GH resistentie voorkomt.⁴ Volwassenen bereiken een uiteindelijke lengte van ongeveer 130 cm. Ook voor patiënten met het Laron syndroom brengt kleine gestalte fysieke onmogelijkheden met zich mee en vormt een belangrijke handicap met psycho-sociale consequenties. Denkt U maar aan het bereiken van de deurbel of liftknop; het besturen van een auto; plagerijen en nagapen; mogelijkheden voor sociale en professionele ontplooiing.

Eind 60-er jaren werd al gepostuleerd dat er een stoornis in de signaal overdracht van GH moest zijn op het niveau van de GH receptor gelegen op de celwand (fig. 1). Nu weten we dat deze hypothese juist is.⁵

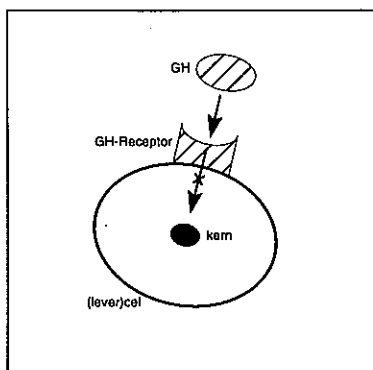


Fig.1 Stoornis van de signaaloverdracht van groeihormoon (GH) op het niveau van de GH-receptor.

Wat leren ons deze extreem zeldzame "experiments of nature" ? Zijn deze beelden genoegzaam verklaard door overmaat, respectievelijk onwerkzaamheid, van GH op de kinderleeftijd? Waarom schiet hier de normale gefaseerde regulatie van de lengtegroei tekort?

Om deze vragen bevredigend te kunnen beantwoorden moeten we meer weten over het werkings- en regulatie mechanisme van GH.

De regulatie van GH en IGF

GH is één van de hormonen die onder sturing van specifieke hersenhormonen, releasing factors genaamd, door de hypofyse periodisch, en met name gedurende de slaap, wordt afgescheiden.

GH komt in de bloedbaan en oefent vervolgens een groeibevorderende d.w.z. celdeling bevorderende werking uit. Voor een gedeelte is dit effect direct, zoals op kraakbeen. Het belangrijkste gedeelte van de werkzaamheid verloopt evenwel via een tussenstof die nu IGF wordt genoemd oftewel Insulin-like Growth Factor, zo genoemd omdat het qua structuur en werkzaamheid sterk lijkt op insuline.⁶ Was het maar zo simpel: het groeihormoon uit de hypofyse bestuurt de IGF productie in de lever en IGF oefent zijn groeibevordering uit via de bloedbaan. Dit past in het kader van de klassieke endocriene gedachte, dat een hormoon uitgescheiden door een klier via de bloedbaan wordt getransporteerd naar het orgaan waar het werkzaam zal zijn, zoals bot en spier. IGF vervult een belangrijke mediërende rol ten aanzien van GH. Hieruit volgt dat wanneer we het werkingsmechanisme van IGF begrijpen we ook het mechanisme van werkzaamheid van GH beter zullen begrijpen. Dit kan weer belangrijke diagnostische en therapeutische consequenties hebben. Maar daarover later.

Wat is IGF?

IGF-I en -II, onderling ook sterk verwant, behoren tot een familie van groeifactoren, met heel duidelijke structurele en functionele overeenkomst met insuline. IGF-I en -II zijn eiwithormonen die hun signaal overbrengen via specifieke celwand receptoren. Ik beperk mij tot de vaststelling dat er in ieder geval één receptor is, die qua structuur sterk gelijkert op de insuline receptor en die een specifieke voorkeur heeft voor IGF-I boven IGF-II en slechts een geringe voorkeur heeft voor insuline zelf.⁷ Door middel van allerlei celkweek modellen

is gebleken dat IGF's de celgroei, d.w.z. celvermeerdering door celdeling, bevorderen.⁸ Bovendien wordt de overleving van cellen bevorderd doordat de zgn. geprogrammeerde celdood ook wel apoptosis genoemd door IGF's wordt vermindert.^{9,10} De IGF's worden in de lever onder invloed van GH gemaakt, maar daarnaast in vrijwel alle weefsels die het menselijk lichaam telt. Vandaar dat men naast een endocriene functie ook een paracriene functie van de IGF's postuleert, d.w.z. het IGF geproduceerd door de ene cel beïnvloedt de groei van zijn naburige cel.¹¹ Een zeer geschematiseerde weergave treft U aan in figuur 2.

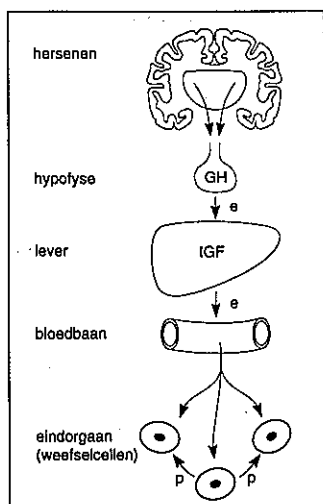


Fig.2 Geschematiseerde weergave van endocriene (e) en paracriene (p) regulatie van GH en IGF.

Zijn IGF-I en -II echt belangrijk voor de groei vóór en na de geboorte?

IGF-I en -II en hun receptor worden al aangetroffen in het 2-8 cellig stadium dus het aller-aller eerste celdelingsstadium van een embryo. Al in dat meest vroege stadium heeft toevoeging van insuline en IGF effect op eiwit synthese.^{12,13} Een wel heel overtuigend bewijs is het volgende: U weet wellicht dat een gen een stukje van het erfelijk materiaal is dat gelegen is op chromosomen dat opgeslagen ligt in iedere celkern en dat bestaat uit DNA dat de code bevat voor de boodschapper, het mRNA, dat op zijn beurt zorg draagt

voor de vertaling naar eiwitten. Deze eiwitten hebben vervolgens een biologisch effect. Dankzij ingenieuze genetische manipulatie is het tegenwoordig mogelijk in het laboratorium muizen te creëren waarin een specifiek gen onwerkzaam is gemaakt. Recentelijk zijn muizen gemaakt waarin het gen voor IGF-I, IGF-II en de IGF-I receptor onwerkzaam is gemaakt.^{14,15,16} Er werden geen aanleg of differentiatie stoornissen aangetroffen. Wel bleek de

spier- en huidontwikkeling verminderd. De muizen die het IGF-I of het IGF-II gen misten waren bij de geboorte maar 60% van normaal in gewicht en bleken meestal niet levensvatbaar. Slechts enkele werden wel volwassen, maar bereikten een lengte beduidend kleiner dan gezonde muizen. Het geboortegewicht van muizen geboren zonder het IGF-I en IGF-II gen was nog sterker verminderd tot 30% van normaal. Muizen zonder IGF-I receptor waren bij de geboorte niet levensvatbaar en hun gewicht was maar 45% van normaal.

Dus we mogen concluderen dat IGF-I en -II en de IGF-I receptor een belangrijke rol spelen bij de pre- en postnatale groei.

IGFBP's

Tot dusver heb ik U verteld dat de GH afhankelijke regulatie van de groei bepaald wordt door de mate en het patroon van de GH secretie uit de hypofyse en de IGF productie in de lever en vrijwel alle weefsels in het lichaam, die op hun beurt op verschillende wijze aan beïnvloeding onderhevig zijn via allerlei regulatorische stappen in de aanmaak (synthese) en functionaliteit van de GH receptor, van IGF en van de IGF receptor. Dit betekent al een héél complex systeem met op centraal en perifeer niveau, d.w.z. op het niveau van de hersenen en op het niveau van de weefsels, gelegenheid tot fijn-regulatie. Maar een belangrijk gegeven heb ik U tot nu toe onthouden: IGF-I en -II komen in de circulatie namelijk niet in vrije en dus werkzame vorm voor, maar in een vorm gebonden aan specifieke IGF bindende proteïnen (eiwitten): de IGFBP's.¹⁷ In de afgelopen jaren is de kennis omtrent de IGFBP's explosief toegenomen.¹⁸ We weten nu dat er een familie van 6 structureel verwante eiwitten bestaat.¹⁹ De opbouw en samenstelling van deze 6 bindende eiwitten, alsook hun genstructuur, vertonen een sterke mate van overeenkomst. Ook in allerlei diersoorten, zoals de rat en muis, blijkt dat al deze structurele aspecten in belangrijke mate bewaard zijn gebleven. Dat betekent dus dat deze genen in de loop van de evolutie goed geconserveerd zijn en dit zou kunnen duiden op een belangrijke fysiologische betekenis. Bovendien stelt ons dit gegeven in staat bij de muis en de rat onderzoek te doen met implicaties voor de situatie

bij de mens.

Ik zei U al dat de genetische code die opgeslagen ligt in het DNA op de chromosomen via specifieke boodschappers mRNA wordt vertaald op het moment dat een gen actief is. Dit mRNA kan met specifieke kleuringstechnieken zichtbaar gemaakt worden.

Als voorbeeld het werk van Alwin Schuller die in ons laboratorium aantoonde dat net als IGF-I en IGF-II in muizen voor de geboorte boodschapper activiteit voor de verschillende IGFBP genen in vele organen en celtypen actief is. IGFBP-1 is alleen herkenbaar in de lever, IGFBP-2, IGFBP-4 en IGFBP-5 zijn in wisselende mate in verschillende organen aantoonbaar. IGFBP-3 en IGFBP-6 konden voor de geboorte niet aangetoond worden; na de geboorte wel.²⁰

Wat is de biologische betekenis van deze IGFBP's?

De hypothese is dat zij de biologische beschikbaarheid (bioavailability) van de IGF's bepalen.²¹ Zo vormt IGFBP-3 met IGF en nog een derde eiwit in de bloedbaan een zo groot moleculair complex dat het overgrote deel van het IGF in gebonden vorm de bloedbaan niet verlaten kan.²² Het IGFBP-3 fungeert dus als carrier proteïne oftewel drager eiwit om IGF van de plaats van productie naar plaats van bestemming te brengen volgens de klassieke endocriene gedachte. In gebonden vorm is het IGF niet werkzaam en dat is maar goed ook, want als alle IGF's in bloedbaan in vrije- en actieve vorm aanwezig zou zijn, zou dat niet met het leven verenigbaar zijn als gevolg van zoveel insuline-achtige activiteit dat het bloedsuikergehalte onmeetbaar laag zou worden.²³ De overige IGFBP's hebben alle een vergelijkbare relatief kleine moleculair grootte en kunnen wel de bloedbaan-weefsel barrière passeren, ook in de allerkleinste bloedvatjes en op deze wijze bij de cellen van de weefsels komen.¹⁸ Daar komt nog bij dat de aantrekkingskracht of affiniteit van de verschillende IGFBP's voor de IGF's in dezelfde orde van grootte liggen als de affiniteit die de IGF receptor voor de IGF's heeft.²¹ Dus U kunt zich voorstellen dat er een spanningsveld, een competitie oftewel een driehoeksrelatie bestaat tussen IGF, de IGFBP's en de IGF receptor (zie fig.3).

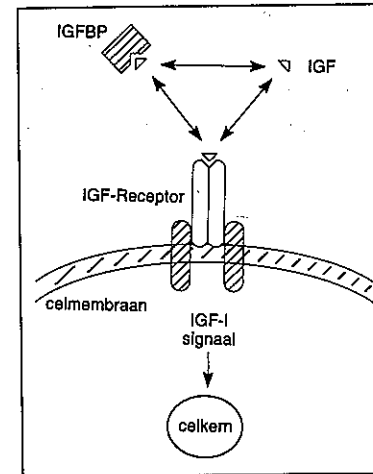


Fig.3 Geschematiseerde weergave van de driehoeksrelatie tussen IGF, de IGF-receptor en IGFBP.

Is de affiniteit van IGFBP voor IGF groter, dan is er minder IGF beschikbaar voor de IGF receptor en zal IGFBP dus een remmend effect hebben op biologische activiteit van IGF. De omgekeerde situatie, die dus resulteert in stimulatie van het IGF effect, is ook denkbaar. Door vele onderzoekers zijn beide mogelijkheden, remming en stimulatie, inmiddels in allerlei celweekmodellen in vitro, alsook in vivo aangetoond.²⁵⁻³⁰

Conover heeft recentelijk aanwijzingen gevonden voor een heel delicaat samenspel van IGF-I en IGF-II en IGFBP-3 en -4³¹: in menselijke fibroblasten, dat zijn bindweefselcellen die gemakkelijk in het laboratorium te kweken zijn, heeft zij vastgesteld dat fibroblasten IGFBP-3 en IGFBP-4 maken. Beide remmen de biologische activiteit van IGF-I, omdat hun bindingsaffiniteit groter is dan van de IGF receptor. Toevoegen van IGF-II had een specifieke afbraak (proteolyse) van IGFBP-4 tot gevolg. Dus één remmende factor minder. Aangezien IGFBP-3 een net iets sterkere affiniteit heeft voor IGF-II dan voor IGF-I, wordt IGF-I verdrongen van IGFBP-3 en dus is er niet alleen minder inhibitie, maar ook meer IGF-I beschikbaar voor de receptor. Het eindresultaat is dus een potentiëring van IGF-I door IGF-II: een fraai voorbeeld van paracriene regulatie.

Lopen alle functies van de IGFBP's via beïnvloeding van de interactie van de IGF's en de IGF receptor?

Mogelijk niet. In de laatste jaren wordt de relatie tussen structuur en functie van de IGFBP's geleidelijk aan duidelijker. Het voert te ver daar nu in detail op in te gaan. De geïnteresseerde lezer wordt verwezen naar een aantal recente artikelen en overzichten.³¹⁻³⁷ Eén van de grote openstaande vragen voor de toekomst luidt:

Welke betekenis hebben de IGFBP's: geheel los van IGF binding. Dus los van driehoeksrelatie met IGF en IGF receptors?

Maar hoe staat het in levende lijve, in vivo?

Onderzoek bij mens en dier

Tot op heden is er bij de mens geen ziekte of syndroom bekend dat volledig is terug te voeren op ontbreken van of overmaat aan IGFBP. Collega Hokken-Koelega heeft in haar studie van kinderen met ernstige groeivertraging op basis van chronische nierinsufficiëntie gevonden dat GH en IGF bloedspiegels normaal of gering verlaagd waren, maar dat IGFBP-1 en -3 zeer sterk verhoogd waren. GH behandeling had een blijvend groeiversnellend effect waarbij IGF-I steeg en met name IGFBP-1 daalde, zodat gepostuleerd werd dat de verhouding IGF/IGFBP veranderde ten gunste van meer beschikbaar IGF.^{38,39} Wij zijn druk doende om in samenwerking met de afdelingen Celbiologie en Genetica (EUR) en de afdeling Pathologie (EUR) een aantal genetisch gemanipuleerde proefdiermodellen tot ontwikkeling te brengen, enerzijds muizen, bij welke na de geboorte het gen van één van de IGFBP wordt aangezet tot overproductie, anderzijds muizen bij welke juist het gen van één van de IGFBP's wordt uitgeschakeld. Op deze wijze hopen wij vele vragen, die nu nog onbeantwoord zijn ten aanzien van de biologische functies van de IGFBP, te kunnen beantwoorden zoals:

Wat is hun functie voor de geboorte? Wat er na? Zijn hun functies overlapend of heeft ieder een specifieke taak? Wat is hun rol bij GH of IGF behandeling? Kun je een of meer IGFBP's missen?

Een a priori niet onaannemelijke gedachte, aangezien de natuur het begrip 'redundancy', overvloedigheid zo niet overtoelligheid, wel degelijk kent.⁴⁰ Met deze vragen houden Han van Neck, postdoc molecuulair-bioloog, Marjolein van Kleffens, biologe-onderzoeker, en Dicky Lindenbergh, Cora Groffen en Ilóna de Jong, technisch analytisch medewerkers, zich in het laboratorium al geruime tijd bezig.

Ik keer weer even terug naar de 2 patiënten waarover ik U in het begin van mijn voordracht sprak. Het lijkt alsof het delicate fine-tuning systeem bij hen geen effect gehad heeft: de natuur is blijkbaar niet berekend op een dusdanig onfysiologische jarenlange massale GH uitstoot, noch is de natuur in staat volledige hormoon resistentie op het niveau van de receptor te doorbreken of te omzeilen.

De vraag is dan in hoeverre de mens bovengenoemde processen ten positieve kan beïnvloeden.

Het antwoord luidt dat heden ten dage de reus al op jonge leeftijd met geavanceerde microneurochirurgische operatietechnieken geholpen zou zijn, waarmee de bron van de GH overproductie zou zijn weggenomen en waardoor hij zijn excessieve lengte zeker niet gehaald zou hebben. Voor de GH resistente kinderen die nog in de groei zijn en bij wie de groeischijven nog niet gesloten zijn is er hoop, omdat behandeling met biosynthetisch recombinant IGF een groeibevorderend effect blijkt te hebben.⁴ Maar nu loop ik vooruit op de loop der dingen.

GH behandeling van primaire en secundaire groeistoornissen

In 1985, inmiddels al bijna 10 jaar geleden, heeft zich binnen de kinderendocrinologie een ware revolutie voorgedaan met de intrede van recombinant GH. Ineens was de spaarzame en naar nu is gebleken in feite onvoldoende GH dosering van GH deficiënte kinderen voorbij en drongen een groot aantal klinische vragen zich op:

*Wat is de optimale dosering van GH toediening voor GH deficiënte kinderen?
Wat is de therapeutische breedte van GH behandeling d.w.z. bij welke dosis treden ongewenste bijwerkingen op?*

U moet zich bedenken dat GH behandeling in principe gedurende vele jaren aan een opgroeiend kind gegeven wordt.

Zijn er patiënten met vormen van kleine gestalte niet op basis van GH deficiëntie, die baat zouden kunnen hebben van een al dan niet suprafysiologische dosering GH? zoals bijv. meisjes met het syndroom van Turner, bij kinderen met Intra-Uteriene Groei Retardatie? of bij kinderen met manifeste groeivertraging op basis van ernstige en chronische aandoeningen, zoals chronische nierinsufficiëntie, of na behandeling van ernstige aandoeningen zoals leukemie?

Collega de Muinck Keizer heeft een gecontroleerde 'dose response' studie uitgevoerd bij in totaal 40 kinderen met GH deficiëntie.^{41,42} Hierbij kwam naar voren dat de gangbare fysiologisch geachte dosering van 2 IE/m² lichaamsoppervlak per dag in het eerste jaar van behandeling tot een fraaie inhaalgroei leidt en dat een dubbele dosis (4 IE) tot een hernieuwde versnelling aanleiding geeft bij die kinderen, die al enige jaren met een lagere dosis behandeld werden. Van belang is op te merken dat ook bij de hogere dosis geen ongewenste bijwerkingen werden gezien. De mate van inhaalgroei was mede afhankelijk van de leeftijd bij start van behandeling en de mate van GH deficiëntie.

Het is wel bekend dat na het eerste jaar van GH behandeling het groeiversnelend effect afneemt. Derhalve is arts-onderzoeker van Teunenbroek ook in de vorm van een multicenter studie bij in totaal 70 meisjes met het syndroom van Turner nagegaan of jaarlijks ophogen van de GH dosis dit 'waning' effect tegengegaan kan worden en aldus beduidend hogere eindlengtes bereikt kunnen worden. U moet weten dat zonder behandeling momenteel in Nederland meisjes met het syndroom van Turner gemiddeld een lengte bereiken van

147 cm, terwijl de gemiddelde lengte van de nederlandse vrouw thans 168 cm bedraagt.⁴³ Deze lange termijn studie, die nu in zijn 4e jaar is heeft tot dusver aangetoond dat na drie jaar behandelen de toename van de groeisnelheidscore afneemt, maar het minst bij een dosis van 8 IE/m²/dag.⁴⁴ Ik noemde U al de studie van collega Hokken-Koelega betreffende GH behandeling van ernstig groeivertraagde kinderen met chronische nierinsufficiëntie en na niertransplantatie. Zij toonde aan dat een dramatische en blijvende inhaalgroei kan worden bereikt bij deze kinderen.^{38,39} Dit is opmerkelijk en zelfs verbaazingwekkend aangezien deze kinderen niet GH deficiënt zijn. Blijkbaar kunnen nog niet nader gekarakteriseerde remmende factoren met GH behandeling overwonnen worden.

Stoornissen van de puberteitsregulatie

Ten aanzien van de voorspelling van de uiteindelijke effecten van GH behandeling bestaat een grote mate van onzekerheid die onder andere wordt veroorzaakt door de ongewisheid van het tijdstip waarop de puberteit optreedt en de mate van groeiversnelling die hiermee gepaard gaat.

Dit laat zich als volgt nader illustreren: een heel bijzondere situatie doet zich voor bij kinderen die op jonge leeftijd, d.w.z. vóór het 3e levensjaar, uit landen zoals Sri Lanka, Indonesië, Columbia in Nederland geadopteerd zijn. Collega Oostdijk, werkzaam in het Academisch Ziekenhuis in Leiden heeft retrospectief het groeibelooop van inmiddels volgroeide adoptiekinderen geanalyseerd.⁴⁵ Zij vond dat bij een aanzienlijk aantal het volgende patroon waarneembaar was: bij binnenkomst in Nederland bevindt de lengte zich duidelijk onder het nederlandse gemiddelde. Tot 6 à 9-jarige leeftijd vindt aanvankelijk een inhaalgroei plaats, de lengtegroei stabiliseert zich echter niet, maar wordt gevolgd door een relatief vroege puberteitsontwikkeling, waardoor de aanvankelijke lengtewinst teloor gaat en de uiteindelijke lengte weer verder beneden het nederlandse gemiddelde uitkomt. Dit roept onmiddellijk de vraag op:

Zou het zinvol zijn om de puberteit uit te stellen?

Dat is tegenwoordig medicamenteus goed mogelijk met zgn. LHRH analogen. Dit zijn pharmaca die op hypofysair niveau de afgifte afremmen van de gonotrofinen, de stuurhormonen van de geslachtsklieren. Met deze behandeling is nu ruime ervaring opgedaan bij kinderen met pubertas praecox, d.w.z. kinderen die manifest te vroeg een puberteitsontwikkeling doormaken.⁴⁶ Op grond van deze preliminaire gegevens heeft collega Oostdijk een prospectieve studie ontworpen bij geadopteerde kinderen met vroege puberteitsontwikkeling, waarbij we hopen antwoord te krijgen op de vraag in hoeverre de natuur zich laat beïnvloeden door enerzijds puberteitsremming en anderzijds groeistimulatie met GH en aldus op de vraag of een wezenlijke lengte toename te bereiken valt. Dit zou belangrijke implicaties kunnen hebben voor om andere redenen ernstig groei gecompromitteerde patiënten.

Met de omgekeerde situatie, namelijk de natuurlijke groei van gezonde constitutioneel lange jongens en meisjes ten tijde van de puberteit afremmen, of beter gezegd vroegtijdig beëindigen, is in de laatste 30 jaar in Noord- en West Europa veel ervaring opgedaan. In Nederland werd deze behandeling in de 60- en 70-er jaren door Visser en van den Brande geïntroduceerd.⁴⁷ De behandeling bestaat uit het geven van suprafysiologische doses mannelijk hormoon aan jongens en vrouwelijk hormoon aan meisjes aan het begin van de puberteit, ten einde een versnelde uitrijping van de skeletkernontwikkeling te bewerkstelligen, waardoor minder lengtegroei kan optreden. In het kader van het project van arts-onderzoeker de Waal werden uiteindelijk 154 jongens en 247 meisjes, die i.v.m. lange lengte op onze polikliniek werden gezien, in de periode 1968-1985 teruggeroepen en nu als volledig uitgegroeide volwassenen opnieuw gemeten. Tevens werd een uitgebreide vragenlijst afgenomen. Ik volsta hier met de voorlopige conclusie dat, afhankelijk van de mate van botmaturing, aan het begin van behandeling hier uitgedrukt als botleeftijd, inderdaad een reductie van eindlengte ten opzichte van de voorspelde eindlengte bij jongens en meisjes werd bereikt. Ernstige ongewenste bijwerkingen werden overigens niet vastgesteld.^{48,49}

Uit deze verschillende voorbeelden uit het kinderendocrinologisch onderzoek dat ik U tot dusver heb gegeven, kunt U zich voorstellen dat onze studies inhoudelijk volledig passen in de doelstellingen van de zojuist door de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen erkende Rotterdams/Leidse onderzoeksschool "Pathofysiologie van Groei en Differentiatie".

Dat betreft ook een studie van arts-onderzoeker Mw. A. Boot en S. de Muinck Keizer-Schrama, die, in samenwerking met de afdelingen Interne Geneeskunde-III (AZR) en Nucleaire Geneeskunde (AZR), het normale beloop van de botmassa bij gezonde kinderen bestuderen. In samenwerking met verschillende subafdelingen van het Sophia Kinderziekenhuis zoals nefrologie, pulmonologie, gastro-enterologie en oncologie wordt tevens de invloed van verschillende chronische- en endocrinologische aandoeningen en van medicatie gebruik, zoals corticosteroiden, op deze ontwikkeling bij kinderen bestudeerd.⁵⁰ Een belangrijke vraag is tevens:

In hoeverre zou GH behandeling een positief effect kunnen hebben op de botmassa en daarmee op de sterkte van het bot, bijvoorbeeld bij GH deficiëntie, maar ook bij GH behandeling bij chronische nierinsufficiëntie?

Tevens is de vraag hogelijk relevant:

In hoeverre zou GH- en wellicht ook IGF behandeling nuttige effecten kunnen hebben, ditmaal niet gericht op de groei, maar gericht op de stofwisseling, het metabolisme, en dat op korte termijn?

Van GH en ook van het inmiddels recombinant verkregen IGF is bekend dat zij beide specifieke en wellicht additief positieve effecten hebben op allerlei metabole processen die ten gunste kunnen worden aangewend om weefsel verval tegen te gaan en beschikbare voedingsstoffen aan te wenden voor weefsel opbouw, oftewel anabolisme. Hier ziet U een directe link tussen groei en voeding.⁵¹⁻⁵³ Klinisch zeer relevant om patiënten na bijv. grote chirurgische ingrepen, waarbij langdurig intraveneuze voeding toegepast moet worden,

sneller te laten aansterken waardoor het genezingsproces versneld wordt, de kans op complicaties minder wordt en zij dus eerder uit het ziekenhuis kunnen worden ontslagen. Wij hopen in het Sophia Kinderziekenhuis binnenkort met een omvangrijk samenwerkingsproject te beginnen om na te gaan of behandeling met groeifactoren zoals GH, kinderen na het doormaken van ernstige ziekten of ingrepen in een snellere dan wel betere genezingsconditie kunnen brengen.

Ik heb U zeer beknopt een overzicht willen geven van enkele basale groeiregulatie mechanismen, waarbij de locale beïnvloeding van cellen of weefsels door ter plekke geproduceerde hormonen een belangrijke rol speelt. We denken momenteel dat de ultieme regulatie van de werkzaamheid van het ver weg door de hypofyse endocrien uitgescheiden GH in belangrijke mate in de weefsels ter plekke van de celwand via paracrine regulatie van de IGF's en IGFBP's verloopt. Het onderzoek in het laboratorium naar deze paracrine mechanismen kruist en heeft direct betrekking op kinderendocrinologisch klinisch patiëntgebonden onderzoek gericht op groei, de auxologie.

Patiëntgebonden onderzoek bij kinderen

Bij de bespreking van deze verschillende klinische studies of 'clinical trials', letterlijk uit het Engels vertaald 'klinische probeersels', ben ik tot nog toe brutoeg over enkele heel belangrijke aspecten heen gestapt:

Kan dat zomaar? Klinisch onderzoek bij kinderen?

Het antwoord luidt natuurlijk onmiddellijk neen, dat kan niet zomaar! In de eerste plaats gaat aan een klinisch trial het nodige vooraf. Tegenwoordig dient volgens bij de wet vastgelegde richtlijnen van 'Good Clinical Practice'⁵⁴ ondermeer (ik citeer) "een weloverwogen, goed gestructureerd en volledig protocol voor te liggen, waarin een heldere motivering van doelstellingen en een duidelijke in de tijd gefaseerd werkplan wordt gegeven, onder vermelding van een op schrift gestelde afbakening van verantwoordelijkheden van

onderzoekers en behandelaars." Ten tweede dienen de medisch-ethische aspecten te worden getoetst door een onafhankelijke Medisch Ethische Commissie die een zorgvuldige afweging maakt van risico's en voordelen voor de betrokken kinderen, mede in het licht van benefits van de uitkomsten van de studie voor al die kinderen die zich in de toekomst in een vergelijkbare situatie zullen kunnen bevinden.^{55,56} In het kader van deze voordracht wil ik graag een ethisch aspect naar voren halen: de waarde van groeibevloeden-de behandeling bij kinderen, zowel groeibevorderend als groeiremmend. Een heel moeilijk meetbare en te quantificeren factor is de beleving van lichaams-lengte. De buitenwereld heeft een speciale perceptie van lengte, met een duidelijke voorkeur voor lang.

In een advertentie voor een organisatie bureau wordt een aantal patiënten met achondroplasie en een lange gezonde man in basketbal tenue afgebeeld. De ondertitel luidt: "The right man in the right place".⁵⁷ Ook al staan deze kleine mensen, die gedysproportioneerd klein zijn als gevolg van een aangeboren botgroeistoornis, achondroplasie genaamd, er lachend bij en zouden zij theoretisch net zo handvaardig met de bal kunnen zijn en dezelfde score kunnen halen als de gezonde lange man, toch is de boodschap van deze advertentie overduidelijk, nl. dat de 'right man' niet klein dient te zijn.

Ten aanzien van studie naar oorzaak en behandeling van de twee extreme voorbeelden die ik U aan het begin van mijn betoog gaf de gigant van 237 cm en de Laron dwerg van 130 cm zult U denk ik weinig moeite hebben. Maar ergens tussen deze twee extremen ontstaat een discutabel grijs gebied. Ik acht het van grote waarde dat verschillende van de zoëven genoemde groeistudies, zowel prospectieve als retrospectieve, vergezeld gaan van psychologische evaluaties. Zo zal Mw. I. van de Reijden-Lakeman volgend jaar een proefschrift verdedigen over de psychologische 'impact' van GH behandeling bij kinderen met intrauteriene groeivertraging. Nadrukkelijk zou ik willen pleiten voor eerst gedegen onderzoek op grond waarvan harde conclusies zijn te trekken ten aanzien van effectiviteit en veiligheid, alsook reikwijdte van een bepaalde behandelingsmethode. Vervolgens kan een

indicatiestelling plaatsvinden, waarbij prioriterende afwegingen, oftewel keuzes, gemaakt moeten kunnen worden. In navolging van een recent editorial in the British Medical Journal getiteld: "Publishing the results of sponsored clinical research; they are public, not private property"⁵⁸ zou ik willen pleiten voor openbaarheid, althans voor toegankelijkheid van gegevens van clinical trials.

Op nationaal niveau zijn wij in Nederland ten aanzien van groei gerelateerd onderzoek al een heel eind op weg. Binnen het Bureau van de Nederlandse Groeistichting is vanuit een ontwikkelings-geneeskundig project de "Landelijke Registratie Groeistoornissen" opgericht, waardoor op landelijk niveau retrospectief en prospectief onderzoek van groeihormoon behandelde kinderen mogelijk is geworden.

Kinderendocrinologie

U heeft wellicht tot nu toe de indruk gekregen dat kinderendocrinologie uitsluitend bestaat uit studie van de groei, de auxologie. De kinderendocrinologie is een vakgebied binnen de kindergeneeskunde dat de normale ontwikkeling en pathofysiologie van het hormonale systeem omvat op de kinderleeftijd. Daartoe behoren ontwikkelingsstoornissen of verworven aandoeningen van de hypofyse, schildklier, bijschildklier, bijnier, of geslachtsklier. Met name zou ik hier willen noemen twee gebieden van topspecialistische academische zorg, waarvoor speciale expertise is opgebouwd: in de eerste plaats stoornissen samenhangend met aanlegstoornissen of tumoren in het hypothalame/hypofysaire gebied of elders in de hersenen.

Een belangrijke meerwaarde van het nieuwe gebouw van het Sophia Kinderziekenhuis is dat nu, onder één dak en tijdens gecombineerde spreekuren, multidisciplinair deze aandoeningen kunnen worden gediagnosticeerd en behandeld door de afdelingen neurochirurgie, neurologie, oncologie, radiodiagnostiek, radiotherapie en endocrinologie.

Al vele jaren worden kinderen met stoornissen in de genitale ontwikkeling door een multidisciplinair team bestaande uit een kinderchirurg, kinderuroloog, kinderendocrinoloog en kinderpsycholoog in het Sophia Kinderziekenhuis in

samenwerking met een klinisch geneticus en dankzij expertise van röntgenoloog/echografist klinisch en poliklinisch behandeld.^{59,60}(zie fig.4) Toegegeven, genen gelegen op de geslachtschromosomen X en Y vervullen een cruciale rol in de bepaling van de route die de geslachtsklierontwikkeling zowel in mannelijke alsook, zoals we sinds heel recent weten, in vrouwelijke richting zal nemen. Er is evenwel véél meer: via een cascade van precies op elkaar aansluitende stappen komt al vroeg in de embryonale ontwikkeling de geslachtsdifferentiatie tot stand. U kunt zich voorstellen dat als in één van die cruciale stappen iets fout gaat dit ernstige gevolgen voor de verdere ontwikkeling kan hebben.

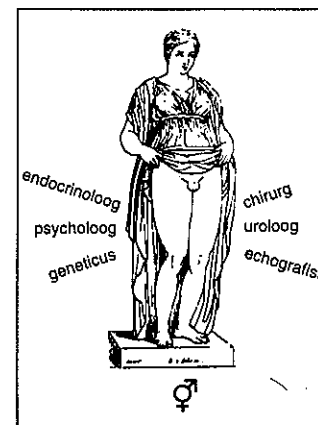


Fig.4 Multidisciplinaire behandeling van kinderen met stoornissen in de genitale ontwikkeling.

Door de afdelingen Pathologie (EUR) en Endocrinologie & Voortplanting (EUR) is in de afgelopen jaren een enorme vooruitgang geboekt in de kennis omtrent een ernstige stoornis in geslachtelijke ontwikkeling die is terug te voeren op een erfelijke stoornis van de mannelijk hormoon receptor.^{61,62}

Deze nieuwe kennis heeft ook een groot aantal vragen opgeroepen, vragen deels zeer basaal, deels met heel praktische klinische consequenties. Om deze vragen te beantwoorden is een samenwerkings-

project van de subafdeling Kinderendocrinologie, de afdelingen Endocrinologie & Voortplanting, Klinische Genetica, Kinderurologie en Andrologie/Interne Geneeskunde III, gesubsidieerd door NWO, gaande en is Mw. A. Boehler als arts-onderzoeker druk doende families, waarin deze zeldzame erfelijke aandoeningen voorkomen, te analyseren. Deze erfelijke geslachtsontwikkelingsstoornis heeft belangrijke psycho-sociale implicaties. Immers, het betreft een beladen aandoening die veelal binnen families geheim wordt gehouden. Daarenboven, wanneer bij een patiënte de aandoening op gen niveau

ontrafeld is, is in principe dragerschapsonderzoek in een familie mogelijk. Dit kan zwaarwegende psychologische implicaties hebben.⁶³ In samenwerking met de afdelingen Kinderpsychiatrie en de afdeling Klinische Genetica/ Medische Psychologie en Psychotherapie is een parallel studie van start gegaan, waarin in meer detail op de psychologische implicaties van dragerschapsonderzoek wordt ingegaan.

Ik kom aan het slot van mijn betoog. Ik heb U laten zien dat het kinderendocrinologisch onderzoek in samenwerking met vele afdelingen, en dat wil dus zeggen met vele mensen, als het ware paracrien, elkaar wederzijds beïnvloedende, plaatsvindt. Allereerst met vele subafdelingen en vele collega's binnen het Sophia Kinderziekenhuis. Ik wil me dan ook een warm pleitbezorger betonen van de 'Clinical Research Unit' (CRU): het tot stand brengen van een 'Clinical Research Unit' als functioneel organisatorische eenheid op verschillende locaties in het Sophia Kinderziekenhuis, waarbinnen multidisciplinair en gecoördineerd door een ervaren kinderarts-onderzoeker, klinische studies kunnen worden verricht, vormt een wezenlijke voorwaarde om in de naaste toekomst klinische studies volgens wettelijke richtlijnen van 'Good Clinical Practice' uit te voeren. Het zal van cruciale betekenis worden bij het verkrijgen van subsidies uit 2e, 3e en 4e geldstroom ten behoeve van klinisch onderzoek. De CRU vormt de basis voor verantwoord en hoogwaardig klinisch onderzoek bij kinderen en is onlosmakelijk verbonden met geavanceerde academische patiëntenzorg.

Samenwerking ook binnen en buiten de medische faculteit van de Erasmus Universiteit. Het kinderendocrinologisch onderzoek dat ik U heb laten zien, zowel het laboratorium- als het klinisch onderzoek, vindt plaats en is alleen maar mogelijk dankzij samenwerking met en binnen het continuüm van de Onderzoeksscholen "Pathofysiologie van Groei en Differentiatie", "Genetica" en "Gezondheidswetenschappen".

Ook dankzij collaboratieve studies binnen Nederland: in het kader van de werkgroep GH, de Sectie Endocrinologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en tezamen met farmaceutische firma's. Maar ook in het

Europa van morgen willen wij graag met kinderendocrinologisch onderzoek participeren, zoals in een zeer binnenkort van start gaande internationaal 'Human Mobility and Capability Programme' van de Europese Gemeenschap, waarin we tezamen met 8 laboratoriumgroepen uit 6 landen participeren.

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Het is goed academisch gebruik om ter afsluiting enkele woorden van dank uit te spreken.

Mijnheer de Rector, leden van het College van Bestuur en van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, leden van de benoemingsadviescommissie.

U allen dank ik dat u mij waardig acht de bijzondere leerstoel kinderendocrinologie te bekleden.

Het bestuur van de Sophia Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek ben ik bijzonder erkentelijk voor het instellen van deze leerstoel.

Hooggeleerde Visser, beste Henk,

In 1978 deed zich de voor mij bijzonder gunstige gelegenheid voor dat ik naar Rotterdam kon komen. Ik ben je bijzonder dankbaar voor de ruimte die je me sindsdien hebt geboden mij te ontplooien. Het is een voorrecht de door jou indertijd in Groningen aangestoken kinderendocrinologische fakkel te mogen verder dragen. Jij werd in 1965 als eerste in Nederland tot lector in de kinderendocrinologie benoemd en thans mag ik één van de twee bijzondere leerstoelen bekleden in Nederland met deze specifieke opdracht.

Medewerkers subafdeling Endocrinologie:

Deze rede zou héél kort geweest zijn zonder Uw aller inbreng. Ik verheug mij op het voortzetten van onze samenwerking. Ik hoop op mijn beurt te kunnen bijdragen aan Uw ontplooiing.

In het bijzonder wil ik mij richten tot mijn collega Dr. S.M.P.F. de Muinck Keizer-Schrama.

Beste Sabine,

Ik besef hoe bijzonder het is, nu alweer bijna 10 jaar, een zo loyale werk- en levenslustige, professioneel clinica als directe collega te hebben.

Graag spreek ik mijn erkentelijkheid uit jegens *Prof. Dick Bootsma*, afdeling Celbiologie en Genetica en *Dr. Ellen Zwarthoff*, afdeling Pathologie die mij nu al weer vele jaren gastvrijheid en expertise hebben geboden, waardoor moleculair-biologisch laboratorium onderzoek gestalte kon krijgen.

Wij zijn de afgelopen jaren bijzonder fortuinlijk geweest in de samenwerking met de afdeling Biostatistiek, EUR. *Collega's T. Stijnen en P. Mulder* hebben zich verdiept in de zeer specifieke problemen ten aanzien van de statistische evaluatie van lengtegroei en hebben vele waardevolle adviezen vooraf, als mede ook ten tijde van de analyse van de vele groeistudies gegeven.

Veel van het onderzoek dat ik vanmiddag besproken heb, zowel het patiënt-gebonden pharmaco-therapeutisch onderzoek, alsook zeer basaal laboratorium onderzoek, is tot stand gekomen dankzij intensieve samenwerking met de *firma Novo-Nordisk Nederland en Denemarken*.

Dames en Heren medewerkers en collega's van het Sophia Kinderziekenhuis. Het prachtige nieuwe multifunctionele gebouw nodigt uit tot verdere verdieping van en inhoud geven aan de multidisciplinaire benadering van het zieke kind dat aan onze zorgen wordt toevertrouwd. Ik hoop hieraan ook een bijdrage te kunnen leveren.

Ik zou mij graag in het bijzonder willen richten tot assistenten en studenten. Het onderscheid patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek is kunstmatig. Het betreft een continuüm. De klinische afdelingen, de polikliniek, de clinical

research unit, het laboratorium, het zijn alle werkplaatsen waar ik U hoop tegen te komen en waar ik met U een elkaar beïnvloedende, paracriene, interactie wil aangaan.

Dit laatste geldt ook met name de collega's kinderartsen in de regio. Met velen van U hebben wij in de loop van de jaren een vruchtbare samenwerking opgebouwd.

Het ambt van hoogleraar behelst het leraarschap, een beroep waarin zowel mijn vader, 40 jaar leraar, als mijn moeder, eerst en altijd verpleegster en op latere leeftijd met overgave en volhardend studiosa in de franse taal, ieder op hun heel eigen manier ons zijn voorgedaan. Ik gedenk hen beiden met eerbied en dankbaarheid.

Alexander, deze les ging over veel studeren, over nog niet weten en over een hoogleraar die maar blijft leren. Dat vind ik leuk. Ik leer van jou en ik verheug mij in jou, zoals ik mij verheug in de kleine mannetjes, Johannes en Joppe.

Petra, dat jij mijn levenspad, of liever gezegd, lessenaar, kruiste is het gelukkigste toeval dat mij kon overkomen. Aan jou is deze rede opgedragen.

Zeer gewaardeerde aanwezigen, ik dank U voor Uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. De reus keert terug naar Rotterdam. NRC Handelsblad d.d. 13-01-1994.
2. Moran A, Asa SL, Kovacs K, Horvath E et al. Gigantism due to pituitary mammosomatotrophy hyperplasia. *N Eng J Med* 1990;323:322-327.
3. Laron Z, Perzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitarism dwarfism with high serum concentration of growth hormone: a new inborn error of metabolism. *J Med Sci* 1966;2:152-155.
4. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Bienvenidos a mi tierra de soledad: from poetry to molecular biology in Southern Ecuador. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;70:695-702.
5. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocrine Reviews* 1994;15:369-390.
6. Van den Brande JVL. Structure of the human insulin-like growth factors: relationship to function. In: *The Insulin-like growth factors*. ed P Shofield. Oxford Medical Publ. 1992, pg. 12-44.
7. Moxham C & Jacobs S. Insulin-like growth factors receptors. In: *The Insulin-like growth factors*. ed P Shofield. Oxford Medical Publ. 1992, pg. 80-109.
8. Cohick WS & Clemmons DR. The Insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol* 1993;55:131-153.
9. Schwartzman RA, Cidlowski JA. Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocrine Reviews* 1993;14:133-151.
10. Rodriguez-Tarduchy G, Collins MKL, Garcia I, Lopez-Rivas A. Insulin-like growth factor inhibits apoptosis in IL-3 dependent hemopoietic cells. *J Immunol* 1992;149:535-540.
11. Jennische E, Isgaard J, Isaksson OGP. Local expression of IGF's during tissue growth and regeneration. In: *The Insulin-like growth factors*. ed P Shofield Oxford Medical Publ. 1992; pg. 221-239.
12. Doherty AS, Temeles GL, Schultz RM. Temporal pattern of IGF-I expression during mouse preimplantation embryogenesis. *Mol Reprod Devel* 1994;37:21-26.
13. Shi CZ, Collins HW, Buettger CW, Garside WT, Manschinsky FM. Insulin family growth factors have specific effects on protein synthesis in preimplantation mouse embryos. *Mol Reprod Devel* 1994;37:398-406.
14. Liu JP, Baker J, Perkins A, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding IGF-I and type 1 IGF-receptor. *Cell* 1993;75:59-72.
15. Baker J, Liu JP, Perkins A, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of IGF's in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
16. Powell-Braxton L, Hopllinghead P, Warurton C, Dowd D, Pitts-Meek S, Dalton D, Gillett N, Stewart TA. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes and Development* 1993;7:2609-2617.
17. Zapf J, Waldvogel M, Froesch ER. Binding of non-suppressible insulin-like activity to human serum: evidence for a carrier protein. *Ann Biochem Biophys* 1975;168:638-645.
18. Drop SLS, Schuller AGP, Lindenbergh-Kortleve DJ, Groffen C, Brinkman A, Zwarthoff EC. Structural aspects of the IGFBP family. *Growth Regulation* 1992;2:69-79.
19. Ballard J, Baxter R, Binoux M, Clemmons DR, Drop SLS, Hintz RL, Rechler M, Schwander J. On the nomenclature of the IGF Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70: 817-818.
20. Schuller AGP, Zwarthoff EC, Drop SLS. Gene expression of the six insulin-like growth factor binding proteins in the mouse conceptus during mid- and late gestation. *Endocrinology* 1993; 132:2544-2550.
21. Clemmons DR. IGF binding proteins; Regulation of cellular actions. *Growth Regulation* 1993;2:80-87.
22. Baxter RC. IGF Binding protein 3 and the acid-labile subunit: formation of the ternary complex in vitro and in vivo. In: *Current directions in IGF research*. Leroith D & Raizada MK ed. *Advances in experimental medicine and biology* 1994;343:237-244.
23. Zapf J, Hauri C, Waldvogel M, Froesch ER. Acute metabolic effects and halve-live of intravenously administered IGF-I and -II in normal and hypox rats. *J Clin Invest* 1986;77:1768-1775.
24. Schuller AGP, Lindenbergh-Kortleve DJ, de Boer WL, Zwarthoff EC, Drop SLS. Localisation of the epitope of a monoclonal antibody against human IGFBP-1, functionally interfering with IGF binding. *Growth Regulation* 1993;3:32-34.
25. Drop SLS, Valiquette G, Guyda HJ, Corvol MT, Posner BJ. Partial purification and characterisation of a binding protein for insulin-like activity (ILAs) in human amniotic fluid: A possible inhibitor of insulin-like activity. *Acta Endocrinol* 1979;90:505-510.
26. Lui L, Brinkman A, Blat C, Harel L. IGFBP-1 an insulin-like growth factor binding protein is a cell growth inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;174:673-679.
27. Elgin RG, Busby WH, Clemmons DR. An IGF binding protein enhances the biologic response to IGF-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3254-3259.
28. DeMellow JSM, Baxter RC. GH dependent IGF binding protein both inhibits and potentiates IGF stimulated DNA synthesis in human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;156:199-224.
29. Conover CA. Potentiation of IGF action by IGF binding protein 3: studies of underlying mechanism. *Endocrinology* 1992;130:3191-3199.

30. Stewart CER, Bates PC, Calder TA, Woodall SM, Pell JM. Potentiation of IGF I activity by an antibody: supportive evidence or enhancement of IGF-I bioavailability in vivo by IGF binding proteins. *Endocrinology* 1994;130:1462-1465.
31. Conover CA, Clarkson JT, Bale LK. IGF-II enhancement of human fibroblast growth via a nonreceptor-mediated mechanism. *Endocrinology* 1994;135:76-82.
32. Jones JI, Gockerman A, Busby WH, Wright G, Clemmons DR. IGFBP-1 stimulates cell migration and binds to the alpha-5-beta-1 integrin by means of its Arg-Gly-Asp sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10553-10557.
33. Jones JI, Busby WH, Wright G, Smith CE, Kimack NM, Clemmons DR. Identification of the sites of phosphorylation in IGFBP-1. *J Biol Chem* 1993;268:1125-1131.
34. Smith EP, Lu L, Chernausk SD, Klein DJ. IGFBP-3 concentration in rat sertoli cell-conditioned medium is regulated by a pathway involving association of IGFBP-3 with cell surface proteoglycans. *Endocrinology* 1994;135:359-364.
35. Durham SK, Kleer MC, Riggs BL, Conover CA. Regulation of IGFBP-4 by a specific IGFBP-4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology. *J Bone Min Res* 1994;9:111-117.
36. Jones JI, Gockerman A, Busby WH, Camacho-Hunier C, Clemmons DR. Extracellular matrix contains IGFBP-5: potentiation of the effects of IGF-I. *J Cell Biol* 1993;121:679-687.
37. Martin JL, Coverley JA, Baxter RC. Regulation of immunoreactive IGFBP-6 in normal and transformed human fibroblasts. *J Biol Chem* 1994;269:11470-11477.
38. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM, Wolff ED, De Jong MCJW, Donckerwolcke RA, Abbad NCB, Bot A, Blum WF, Drop SLS. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585-590.
39. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Ridder MAJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wolff ED, Jong MCJW, Donckerwolcke RA, Groothoff JW, Blum WF, Drop SLS. Growth with growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplantation. *Lancet* 1994;343:1313-1317.
40. Erikson HP. Gene knockouts of c-src, transforming growth factor beta1, and tenascin suggest superfluous, nonfunctional expression of proteins. *J Biol Chem* 1993;120:1079-1081.
41. De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Rikken B, Wijnne HJ, Hokken-Koelega ACS, Wit JM, Bot A, Drop SLS. Dose-response study of biosynthetic human growth hormone in growth-hormone deficient children; effects on auxological and biochemical parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:898-905.
42. De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Rikken B, Hokken-Koelega ACS, Wit JM, Drop SLS, and the Dutch Growth Hormone Working Group. Comparative effect of two doses of growth hormone for growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1994;71:12-18.
43. Rongen-Westerlaken C. Growth and growth hormone therapy in Turner syndrome. Thesis State University Utrecht, 1992.
44. Van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen Th, Drop SLS and the Dutch Working Group on Growth Hormone. Constant vs a two step increase of the growth hormone (GH) dose in Turner syndrome (TS); three year auxological results. *Horm Res* 1994;41:88 (127).
45. Oostdijk W, Yap YN, Doude van Troostwijk M, Gevers EF, Brand ER, Verhulst FC. Drop SLS. Final height and timing of puberty of adopted children in The Netherlands. Aangeboden ter publicatie.
46. Oostdijk W, Schreuder S, Otten BJ, Odink RJH, Rikken B, Drop SLS. Final height (FH) in girls with central precocious puberty (CPP) after long-term treatment (Rx) with a slow-release GnRH-agonist. Aangeboden ter publicatie.
47. Visser HKA, van den Brande JVL. Lange meisjes. Beperking van de uiteindelijke lengte met behulp van oestrogene hormonen. In: *Het Medisch Jaar 1978*, p:216-229. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema 1978.
48. De Waal WJ, Torn M, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Aarsen RSR, Drop SLS. Long-term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. Aangeboden ter publicatie.
49. De Waal WJ, Vreeburg JTM, Bekkering F, de Jong FH, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS, Weber RFA. High testosterone therapy for reduction of final height in constitutionally tall boys: does it influence testicular function in adulthood? Aangeboden ter publicatie.
50. Boot A, Nauta J, Hokken-Koelega ACS, Pols H, de Ridder M, de Muinck Keizer-Schrama S. Renal transplantation: a risk factor for osteoporosis. *Arch Dis Childh* 1995, in press.
51. Clemmons DR. Use of GH and IGF-I in catabolism that is induced by negative energy balance. *Horm Res* 1993;40:62-67.
52. Kupfer SR, Underwood LE, Baxter RC, Clemmons DR. Enhancement of the anabolic effects of GH and IGF-I by the use of both agents simultaneously. *J Clin Invest* 1993;91:391-397.
53. Lieberman SA, Butterfield GE, Harrison D, Hoffman H. Anabolic effects of recombinant IGF-I in cachectic patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:404-410.
54. 'Good Clinical Practice' voor het onderzoek met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap. CIP gegevens koninklijke bibliotheek Den Haag ISBN90-72890-04-3;1993.

55. Gidding SS, Camp D, Flanagan MH, Kowalski JA, Lingl LL, Silverman BL, Langman CB. A policy regarding research in healthy children. *J Pediatr* 1993;123:852-855.
56. Editorial: The ethics of learning from patients. *Lancet* 1994;344:71-72.
57. Advertentie in NRC-Handelsblad d.d. 12 oktober 1991.
58. Herxheimer A. Publishing the results of sponsored clinical research. *Br Med J* 1993;307:1296-1297.
59. Drop SLS, Molenaar JC, Scholtmeijer RJ, Vuzevski V, Rodrigues Pereira R. A practical approach to the clinical evaluation and management of children with ambiguous genitalia. *Z Kinderchir* 1984;39:171-177.
60. Slijper FME, Drop SLS, Molenaar JC, Scholtmeijer RJ. Neonates with abnormal genital development assigned the female sex: Parent counseling. *J Sex Education Therapy* 1994;20:9-17.
61. Trapman J, Klaassen P, Kuiper GGJM, van de Korput JAGM, Faber PW, van Rooij HCJ, Geurts van Kessel A, Voorhorst MM, Mulder E, Brinkmann AO. Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;153: 241-248.
62. Brinkmann AO, Trapman J: Androgen receptor mutants that affect normal growth and development. *Cancer Surveys* 1992;14:95-111.
63. Frets PG. The reproductive decision after genetic counseling. Thesis, Erasmus University Rotterdam, 1990.