

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •  
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

## Ein Hormon stellt sich vor: Corticotropin-Releasing Hormon

Luger A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian*

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (4), 36*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# Ein Hormon stellt sich vor: Corticotropin-Releasing Hormon

A. Luger

Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) nimmt eine zentrale Rolle in der Reaktion des Organismus auf eine Bedrohung von außen ein. Es koordiniert die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, des autonomen Nervensystems und des Verhaltens, um ein Individuum optimal auf eine solche Bedrohung einzustellen. CRH ist ein in der Entwicklungsgeschichte in hohem Ausmaß konserviertes 41-Aminosäuren-Peptid, dessen Struktur erst 1981 aufgeklärt wurde. Die Aminosäuren-Sequenzen von Menschen und Ratten sind ident, CRH weist aber auch ein hohes Ausmaß an Homologie mit einer Reihe Peptiden von Nicht-Säugetern auf: Urotensin I, Urocortin 1 sowie Sauvagine.

CRH wird vom paraventriculären Anteil des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus bei physischem und psychischem Stress freigesetzt und erreicht den Hypophysen-Vorderlappen über das hypophysäre Portalsystem. CRH ist aufgrund der Verdünnung vom hypophysären Portalkreislauf in die große Zirkulation im peripheren Blut meist nicht nachweisbar, bei großen Belastungen können aber Konzentrationen knapp oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze gemessen werden. An den kortikotropen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens bewirkt CRH die Freisetzung von ACTH, dieses wiederum stimuliert die Nebennierenrinde zur Produktion von Cortisol. Zusammen mit dem autonomen Nervensystem stellt Cortisol den Organismus auf eine adäquate Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems, des Stoffwechsels und des zentralen Nervensystems auf einen Stressor ein: Es sollen alle Energieressourcen zur Bekämpfung des Angriffs bereitgestellt und das zentrale Nervensystem in Alarmbereitschaft gesetzt werden. Um den Organismus aber vor einer ebenso deletären überschießenden Stressantwort zu schützen und eine adäquate Stressantwort zu gewährleisten, drosseln steigende Cortisol-Konzentrationen über ein negatives Feedback sowohl die hypothalamische CRH-Freisetzung als auch die hypophysäre ACTH-Freisetzung.

Eine erhöhte CRH-Aktivität wurde bei Patienten mit Depression, Angstzuständen, Anorexia nervosa, Substanzabhängigkeiten und manchen Hochleistungssportlern ebenso wie beim posttraumatischen Stresssyndrom beschrieben. Bei letzterem sowie bei Patienten mit Depression wurden im Liquor cerebrospinalis erhöhte CRH-Konzentrationen gemessen. Hier scheint die negative Feedback-Inhibierung durch erhöhte Cortisol-Konzentrationen beeinträchtigt zu sein. Die ACTH-Antwort auf exogen verabreichtes CRH war bei depressiven Patienten vermindert.

Zentrale Verabreichung von CRH induziert angsttypische Verhaltensmuster, die durch gleichzeitige Infusion von CRH-Rezeptor-

(CRH-R-) Antagonisten aufgehoben werden können. Außerhalb des ZNS wurde CRH-Expression sowohl in Zellen des Immunsystems und der Haut, aber auch in Herz, Pankreas, Leber, Milz, Fettgewebe, Lunge, Ovar und Skelettmuskel beschrieben. Die Funktion von CRH in diesen Geweben ist noch nicht geklärt. Während des letzten Trimesters der Schwangerschaft stellen die Plazenta und fetale Membranen die Quelle der exponentiell ansteigenden CRH-Konzentrationen dar.

CRH entfaltet seine Wirkung über 2 Subtypen von CRH-Rezeptoren, CRH-R1 und CRH-R2, wobei für letzteren wiederum 3 verschiedene Isoformen beschrieben sind. CRH-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie sind in sehr unterschiedlicher Ausprägung neben dem Hypothalamus und der Hypophyse auch im Thalamus, dem limbischen System, dem frontalen Kortex, den Basalganglien sowie dem Kleinhirn und Hirnstamm und Plexus choroideus nachzuweisen. Die Aktivierung der Hypophysen-Nebennieren-Achse erfolgt über CRH-R1. Der CRH-R2- $\alpha$  ist jene Isoform, die hauptsächlich im peripheren Gewebe wie Haut, Lunge, Nieren, Skelettmuskel und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen worden ist. CRH-Knock-out (KO) und CRH-R1-KO-Mäuse weisen erniedrigte Glukokortikoid- und (inadäquat) normale ACTH-Konzentrationen auf, weiters eine verminderte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch Stress, eine Atrophie des Nebennierenmarks und verminderte Ängstlichkeit.

Aufgrund der offenbar zentralen Rolle einer Überaktivität von CRH bei Depression und Angstzuständen sind sowohl peptidische als auch nicht-peptidische Liganden des CRH-Rezeptors entwickelt worden, die sich zum Teil im Stadium der klinischen Prüfung befinden. Bei einigen Substanzen wurde die klinische Erprobung aber aufgrund von gravierenden Nebenwirkungen eingestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CRH eine zentrale Rolle bei der Stressantwort spielt. Übermäßige Beanspruchung der Stressantwort führt zu bleibenden Fehlfunktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ebenso wie zu einer Beeinträchtigung kognitiver und emotionaler Funktionen. CRH-R-Antagonisten werden seit geraumer Zeit hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei der Therapie von Depression und Angststörungen geprüft und es ist anzunehmen, dass sie Eingang in das therapeutische Armamentarium dieser Erkrankungen finden werden.

## Literatur:

1. Maier C, Kotzmann H, Luger A. CRH-Receptors and their ligands. In: Gaillard R (ed). The ACTH Axis. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Kluwer Academic Publishers, Boston-Dordrecht-New York-London, 2003; 65–83.
2. Schulkin J. Evolutionary conservation of glucocorticoids and corticotropin releasing hormone: behavioral and physiological adaptations. Brain Res 2011; 1392: 27–46.
3. Korsoi A, Baram TZ. The central corticotropin releasing factor system during develop-

ment and adulthood. Eur J Pharmacol 2008; 583: 204–14.

4. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety – evidence from clinical studies with CRH receptor antagonists. Eur J Pharmacol 2008; 583: 350–7.

5. Bonfiglio JJ, Inda C, Refojo D, et al. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular mechanisms involved. Neuroendocrinology 2011; 94: 12–20.

## Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

anton.luger@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)