

Thyreotropin Releasing Hormone (THR)

Autor(en): **Zur Mühlen, Alexander von**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **34 (1978)**

PDF erstellt am: **05.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308159>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Abteilung für klinische Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover

THYREOTROPIN RELEASING HORMONE (TRH)

ALEXANDER VON ZUR MÜHLEN

Die Isolierung und Strukturaufklärung eines Faktors mit TSH-freisetzender Wirkung aus Schafshypothalami (TRH) vor nunmehr fast 10 Jahren durch die Arbeitsgruppe um GUILLEMIN (1) und praktisch gleichzeitig durch SCHALLY et al. (2) an anderem Ausgangsmaterial bestätigt, repräsentiert einen Markstein in den modernen Biowissenschaften mit vielfältigen Auswirkungen auf zahlreiche Fachgebiete. In der Kürze der Zeit ist es nicht möglich, auch nur einen Abriss von dem zu geben, was seither zu diesem Thema an Wissensstoff akkumuliert wurde. Für uns als klinisch tätige Aerzte z.B. ist von besonderer Wichtigkeit, dass es mit Hilfe von synthetischem TRH möglich wurde, Schilddrüsenfunktionsstörungen sicher, schnell und ohne wesentliche Belastung des Patienten zu diagnostizieren (Dauer eines TRH-Testes: 30 Minuten; Dauer eines herkömmlichen ^{131}J -Zweiphasen-Testes: 24 Stunden (3)). Ich möchte mich hier jedoch nicht mit den medizinischen Aspekten befassen, sondern lediglich einige neuere Erkenntnisse zu Biosynthese, Metabolismus und Wirkungsweise zusammenfassend darstellen.

Zur Struktur des Moleküls: Bei der Analyse im Magnetresonanz-Spektrometer zeigte sich als energie-ärmste Form eine "hairpin turn"-Konfiguration mit sechs Winkeln verschiedener Energie, die durch zwei spezifische Wasserstoffbindungen stabilisiert wird (4). Das Pyroglutamamat dürfte für die biologische Wirkung von entscheidender Bedeutung sein.

Mit Hilfe spezifischer radioimmunologischer Nachweisverfahren konnten interessante Studien auf dem Gebiet der Vergleichenden Endokrinologie durchgeführt werden. TRH wurde nicht nur im Hypothalamus, sondern auch in anderen Hirnregionen (z.B. Grosshirnrinde) aller untersuchter Vertebraten bis hinunter zum primitiven Chordaten Amphioxus (Lanzettfischen) gefunden, wobei auffälligerweise z.B. die niedere Vertebraten-Spezies Lamprey über keine TSH-produzierenden Zellen verfügt. Auch ist bei diesen Tieren der Hypothalamus durch nicht vaskularisiertes Bindegewebe vom Hypophysenvorderlappen getrennt (5). Dies mag ein Hinweis dafür sein, dass TRH seine Rolle als TSH-ausschüttendes Hormon in

Abb. 1.

Brain Region	TRH pg/mg
Mediane eminence	387,5 ± 21,2
Preoptic area	92,7 ± 9,8
Residual hypothalamus	125,3 ± 7,4
Cerebral cortex	0,3 ± 0,02
Posterior pituitary	167,8 ± 15
Amygdala	6,1 ± 1,9
Hippocampus (dorsal)	4,8 ± 0,4
Olfactory tubercle + anterior olfactory nucleus	21,8 ± 3,5
Pineal gland	4,2 ± 0,1

Distribution of TRH in rat brain (10)

der Phylogenese erst relativ spät übernommen hat und zunächst als Neurotransmitter-ähnliche Substanz angelegt war. Der relativ hohe TRH-Gehalt des Lobus olfactorius etwa bei Ratten, Küken, Schlangen und Forellen deutet auf seine mögliche Beteiligung beim Riechvorgang hin. Darüber hinaus enthält die Froschhaut (*rana pipiens*) grosse Mengen TRH, zumal an den pigmentierten Stellen (109 ng/mg Protein) (6). Auch in der Ratten-Plazenta wurde kürzlich, unabhängig von der Blutversorgung, immunologisch definiertes, biologisch aktives TRH nachgewiesen (155 ng/mg) (7), was durchaus zu den sonstigen Lokalisationen passt, wenn man davon ausgeht, dass die Plazenta von neuroectodermalem Ursprung ist (8).

Zur Lokalisation von TRH im Säugerhirn: Bei der Ratte ist das Tripeptid an drei separaten Regionen konzentriert: in der Eminentia mediana, im dorsomedialen Hypothalamus und mehr diffus in der Area praeoptica im Bereich der Stria terminalis. Wahrscheinlich sind der dorso-mediale Hypothalamus und die Area praeoptica Zonen der TRH-Bildung, von wo aus ein neuronaler Transport zur Eminentia mediana stattfindet (9, 10) (Abb. 1). Bei Ueberprüfung der subzellulären TRH-Verteilung finden sich hohe Konzentrationen in den synaptosomalen Fraktionen und speziell in den synaptischen Vesikeln der Nervenendigungen - wie nach dem etablierten Konzept der Neurosekretion nicht anders zu erwarten (11).

TRH-Rezeptoren lassen sich in allen Teilen des Rattenhirns, mit Ausnahme des Cerebellums, nachweisen. Die Affinität und Spezifität dieser Rezeptoren ist mit der von Hypophysenmembranen vergleichbar. Entsprechend existieren auch zwei differente Komponenten mit verschiedenen Affinitätskonstanten (Hypophyse: Kd1: 2µM; Kd2: 50nM; Gehirn: Kd1: 5µM; Kd2: 50nM). Die Verteilung hochaffiner Membran-Rezeptoren im Gehirn folgt in etwa dem TRH-Gehalt in den einzelnen Regionen, auch wenn keine strenge Korrelation zwischen absoluter TRH-Konzentration und der Anzahl der Bindungsstellen besteht (12) (Abb. 2).

Während TRH und TRH-Rezeptoren im Gehirn weit verbreitet sind, findet die durch Puro-

Abb. 2

Region (N)		high-affinity binding		low-affinity binding	
		Kd(nM)	No. of sites (Fmole/mg protein)	Kd(μM)	No. of sites (Pmole/mg protein)
Cerebral cortex	(7)	47±5	110 ± 13	30	± 2
Hypothalamus	(2)	52	190	46	
Hippocampus	(1)	36	150	39	
Midbrain	(1)	32	100	34	
Corpus striatum	(1)	38	60	35	
Pons-medulla oblongata	(1)	27	40	7	
Cerebellum	(2)	nd	nd	7	

nd: none detected

Regional distribution of (³H) TRH binding in rat brain (12)

Abb. 3

Pituitary action	some extrapituitary effects
TSH release	<u>behavioural effects</u>
PRL release	spontaneous motor activity (rat) (23)
	rotation behaviour (rat) (24)
GH release (acromegaly, mental depression, anorexia nervosa, uraemia)	<u>effect on body temperature</u> hyperthermia (rat; reversed by bombesin (25))
	<u>effect on satiety</u> suppression of food and water intake (rat) (26)
	<u>effect on sleep</u> inhibition of sleep and sleep-related GH release (man) (27)
	<u>interaction with chemically induced sedation or intoxication</u> antagonization of pentobarbital or ethanol narcosis (rodents) (28, 29)
	antagonization of strychnine toxicity (30)
	increase of acute toxicity of various drugs (e.g. nomifesine, chlorpromazine, methylphenidate, atropine etc.) (31)
	<u>effect on blood cells</u> effects on the activity of some enzymes of leucocytes and erythrocytes (32)

mycin und RNase nicht hemmbare, wohl aber ATP-abhängige Biosynthese des Tripeptids mit Hilfe eines speziellen Enzymes wohl im wesentlichen im Hypothalamus statt. Diese "TRH-Synthetase" ist ein nicht-ribosomales, lösliches Enzym, dessen Aktivität offenbar durch Inkubation mit Thyroxin gesteigert werden kann (13, 14).

Der Abbau von TRH erfolgt enzymatisch wahrscheinlich mit Hilfe einer unspezifischen Deamidase und einer TRH-spezifischen Pyrrolidoncarboxylpeptidase. Die Aktivität der letzteren kann durch Trijodthyronin gesteigert werden. Wenn TRH mit Serum inkubiert wird,

lässt sich als primäres Spaltprodukt His-Pro-NH₂ nachweisen. Bei Inkubation mit Hypothalamus- und Hypophysenhomogenaten der Ratte werden als Abbauprodukte His-Pro-NH₂, Deamido-TRH und Prolinamid gefunden (15). Im Kaninchenhirn gelang der Nachweis einer spezifischen Peptidase von hoher Aktivität in der löslichen, zytoplasmatischen Fraktion mit maximaler Konzentration in Thalamus und Cerebellum, zumal bei weiblichen Tieren (16).

Befassen wir uns jetzt mit einigen Aspekten der TRH-Wirkung und in diesem Zusammenhang zunächst mit den Effekten auf das eigentliche Erfolgsorgan, den Hypophysenvorderlappen. In elektrophysiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es nach intrakarotischer TRH-Applikation bei PTU-vorbehandelten Ratten neben anderen Veränderungen zu einer schnellen Depolarisation der Membranen verschiedener Zellen des Hypophysenvorderlappens kommt (17). Diese Veränderungen der Membranparameter erfolgten innerhalb von ca. 4 Minuten in guter Parallelität zur TSH-Freisetzung mit Maximum nach 5 Minuten. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich somit gut in die Stimulus-Sekretion-Kupplungshypothese von DOUGLAS (18) einordnen. Auch typische ultrastrukturelle Veränderungen zeigen sich unter der Wirkung von TRH in vivo und in vitro: es kommt selektiv in den thyrotrophen und laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens zu einer Vergrößerung des rauen endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates mit Formation neuer sekretorischer Granula als Substrat für die TRH-Neusynthese sowie eine erhöhte Emeiocyteose als morphologischer Beleg für die gesteigerte TRH-Freisetzung (19 - 21). In diesem Zusammenhang eine neuere interessante Beobachtung: bei der Ratte vollzieht sich die fetale TSH-Sekretion aus der Hypophyse offenbar unabhängig sowohl von der mütterlichen als auch der fetalen hypothalamischen Kontrolle (22). Eventuell ist hier die bereits früher erwähnte placentare TRH-Bildung von ausschlaggebender Bedeutung (7).

Neben den bekannten Wirkungen auf TSH- und Prolaktin-Synthese und -Freisetzung sowie unter bestimmten Bedingungen auch auf die Wachstumshormon-Ausschüttung werden in den letzten Jahren in zunehmendem Masse extrahypophysäre TRH-Effekte beschrieben (Abb. 3), welche sich nur zum Teil durch eine Interferenz mit biogenen Aminen erklären lassen. Es muss allerdings betont werden, dass diese Effekte ausschliesslich nach Applikation pharmakologischer - also völlig "unphysiologischer" - Dosen auftreten. Es liegt, schon auf Grund der zitierten phylogenetischen Studien nahe, TRH in die Reihe der Neurotransmitter-Substanzen einzuordnen. Einige Autoren gehen sogar so weit, von "peptidergen Neuronen" zu sprechen (33), welche ihre Efferenzen sowohl zur Hypophyse als auch zu anderen Regionen des zentralen Nervensystems projizieren. Ob derartige Hypothesen zumindest für den Menschen physiologische Signifikanzen haben, muss noch weiter abgeklärt werden.

1. Burgus, R. et al.: C.R.Acad.Sci. (Paris) 269 (1969), 1870-1873.
2. Schally, A.V. et al.: J.Biol.Chem. 244 (1969), 4077.
3. von zur Mühlen, A. et al.: Dtsch.Med.Wschr. 95 (1970), 2623-2624.
4. Blagdon, D.E. et al.: Proc.Nat.Acad.Sci. 70 (1973), 1166.
5. Jackson, I.M.D., S. Reichlin: Endocrinology 95 (1974), 854-862.
6. Jackson, I.M.D., S. Reichlin: The Endocrine Society, 59th Annual Meeting, 1977, Abstract N° 140.
7. Shambaugh, G.E. et al.: American Thyroid Ass., 53th Meeting, 1977, Abstract N° T-24.
8. Pearse, A.G.E.: Nature 262 (1976), 92.
9. Krulich, L. et al.: Endocrinology 95 (1974), 9-17.
10. Koch, Y. et al.: Febs letters 63 (1976), 295-298.
11. Winokur, A., R.D. Utiger: Excerpta Medica Int.Congr.Ser.N° 361, p. 11, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
12. Burt, D.R., S.H. Snyder: Brain Res. 93 (1975), 309-328.
13. Mitnick, M.A., S. Reichlin: Science 172 (1971), 1241.
14. Mitnick, M.A., S. Reichlin: Endocrinology 91 (1972), 1145.
15. Bauer, K.: Nature 259 (1976), 591-593.
16. Griffiths, E.C. et al.: Brain Res. 105 (1976), 376-380.
17. York, D.H. et al.: Can.J.Physiol.Pharmacol. 53 (1975), 777-786.
18. Douglas, W.W.: Br.J.Pharmacol. 34 (1968), 451-474.
19. Pelletier, G. et al.: Endocrinology 91 (1971), 1355-1371.
20. Pawlikowski, M. et al.: Endokrinologie 66 (1975), 306-312.
21. Durand, N. et al.: Comptes Rendus 169 (1974), 334-338.
22. Tonooka, N., M.A. Greer: The Endocrine Society, 59th Annual Meeting, 1977, Abstract N° 278.
23. Kulig, B.M.: Neuropharmacology 14 (1975), 489-492.
24. Cohen, M.L. et al.: Brain Res. 96 (1975), 134-137.
25. Brown, M.R. et al.: The Endocrine Society, 59th Annual Meeting, 1977, Abstract N° 279.
26. Vijayan, E. et al.: The Endocrine Society, 59th Annual Meeting, 1977, Abstract N° 141.
27. Chihara, K. et al.: J.Clin.Endocrinol.Metab. 44 (1977), 1094.
28. Prange, A.J. et al.: Life Sci. 14 (1974), 447.
29. Breese, G.R. et al.: Life Sci. 14 (1974), 1053.
30. Brown, M., W. Vale: Endocrinology 96 (1975), 1333.
31. Kruse, H.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 297 (1977), 61-62.
32. Vergnes, H., C. Blum: Enzyme 19 (1975), 272-284.
33. Martin, J.B. et al.: Lancet 7931 (1975), 393-395.

Adresse des Autors: Prof. Dr. A. von zur Mühlen, Abteilung für klinische Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Karl-Wiechert-Allee 9, D-3000 Hannover (BRD).

