

Kortikotropin Salıveren Faktör ve Klinikte Kullanımı

Miyase Bayraklar

Hipotalamusun hipofiz bezinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olduğu 1948'de Harris ve ark. (10) tarafından öne sürülmüştü. Sonraki yıllarda Saffran ve ark (23) hipotalamusun hipofiz-adrenal eksen üzerinde etkili olduğunu ve CRF'ün varlığını göstermişlerdir. 1981'de Vale ve ark. (33) yaptıkları çalışmalarla sığır CRF'ünün yapısını tanımlamışlardır. CRF, 41 aminoasitli bir peptiddir. Shibahara (27) insan ve sığır CRF'ünün yapılarını karşılaştırarak; insan CRF'ünün sığırinkinden 7. aminoasitte farklı olduğunu, buna karşılık sıçan CRF'ünün kimyasal yapı olarak insan CRF'ü ile aynı olduğunu göstermiştir.

CRF'ün hipofizden ACTH ve beta-endorfin salgılanmasını kontrol ederek özellikle strese cevapta anahtar bir rol oynadığı bilinmektedir. CRF, diğer nöropeptidler gibi santral sinir sisteminde geniş bir yayılım gösterir. Swanson ve ark. (32) araştırmalarının sonuçlarında beyindeki immünoaktif CRF nöronal yapılarını fonksiyonlarına göre 3 ayrı gruba bölmüşlerdir.

1. Hipotalamo-infundibuler sistem: Esas olarak hipotalamik paraventriküler nukleustan median emine dek uzanır. ACTH salgılanmasının kontrolünden sorumludur.

2. Bazal telensefalon, hipotalamus ve beyin sapındaki subkortikal hücre gruplarından köken alanlar: Bunlar inen ve çıkan yollarla bir kısım otonomik fonksiyonun düzenlenmesinden sorumludurlar.

3. Serebral korteksde bulunanlar: CRF'ün santral sinir sistemindeki yayılım şekilleri ile davranış, kalb hızı, kan basıncı, kan glukoz seviyeleri, adrenal medulla hormonları ve glukagon üzerindeki etkileri de göz önüne alınırsa birçok farmakolojik aktiviteye sahip olduğu görülür.

"Radioimmunoassay, high performance liquid chromatography" gibi yöntemlerin geliştirilmesi ile CRF yada CRF benzeri aktiviteye sahip peptidler santral sinir sistemi yanısıra birçok periferel doku ve organda da gösterilmişlerdir. Pankreasta CRF benzeri immünoaktiviteye sahip peptidler glukagon salgıla-

yan hücrelerde bulunmuştur (19). Mide ve ince barsak epitel hücrelerinde, insan plasentasında, adrenal bezde, posterior ve anterior hipofizde, periferel kanda da benzer aktivite gösterilmiştir (28,11). Ayrıca ektoptik ACTH yapan tümörlerde, adrenal medulla tümörlerinde, pankreas adacık tümörlerinde, bronşial küçük hücreli tümörlerde, bronş karsinoidinde CRF biyoaktivitesi saptanmıştır (36,29,30). CRF'ün bu geniş yayılımına rağmen periferel dokularda gösterilen yoğunluk çok düşüktür ve buralarda ki fizyolojik rolleride iyi bilinmemektedir.

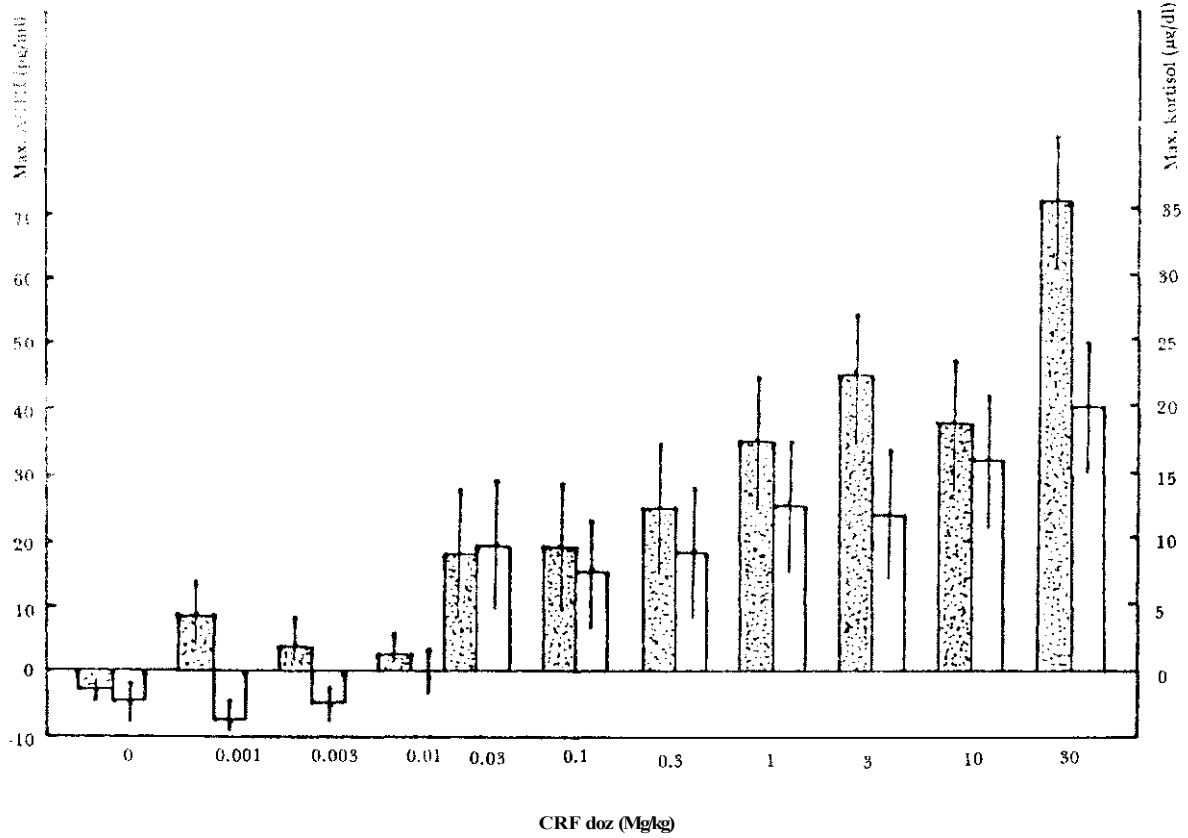
CRF'ün esas fonksiyonu ACTH salgılanmasının düzenlenmesidir. ACTH salgılanmasında arjinin, vasopressin, oksitosin, anjiotensin II, vazoaaktif intestinal polipeptid, epinefrin ve nor epinefrinin de azda olsa etkileri vardır ve CRF'ün ACTH salgılayıcı etkisini artırma yönünde etki yaparlar (20).

CRF'ün Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri

Stresin steroid sekresyonu ve fertilité üzerinde etkili olduğu bilindiğine göre CRF'ün LH (luteinizing hormon) salgılanmasını etkilemesi beklenen bir sonuçtur. CRF, plazma LH seviyesini düşürür. Gonarileri ve adrenalleri çıkarılmış sıçanlarda CRF'ün LH seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (21). CRF'ün LH'u hangi yolla etkilediği tam açıklığa kavuşamamıştır. FSH (follicle stimulating hormone) üzerinde belli bir etkisi bulunamamıştır.

CRF, beyin hücre kültürlerinde GH(growth hormone) salgılanmasını uyarmaktadır (18). CRF'ün GH aktivitesinin düzenlenmesinde dolaylı bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Santral olarak "GH releasing factor" (GRF) salgılanmasını baskılayarak GH ritmik artışlarını kaldırmak suretiyle etki yaptığı sanılmaktadır.

PRL (prolactin) üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır. Sağlam sıçanlarda 7 günlük CRF verilmesi sonunda PRL salgılanmasında belirgin bir azalma görülmüştür (22).



Şekil 1. Farklı CRF dozlarına plazma kortizol ve ACTH 1 vapları.

Klinikte CRF'ün Kullanılması

CRF ile ilgili olarak yapılan klinik çalışmalara başlangıçta yan etkileri iyi bilinmediğinden insanlarda küçük dozlarla başlanmıştır. Dozlar hastanın klinik ve hormonal durumu her defasında ayrıntılı olarak incelenerek artırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre eşik doz 0.01-0.03 mikrogram/kg, en yüksek doz 30 mikrogram/kg'dır (17). Normal kişilerde CRF'e ACTH ve kortizol cevapları değerlendirildiğinde, 3 mikrogram/kg üstündeki dozlarda kortizol ve ACTH cevapları birbirleri ile uyumlu iken 30 mikrogram/kg'dan daha yüksek dozlarda kortizol cevabının önemli bir değişiklik göstermediği ACTH cevabının oldukça fazla olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 1).

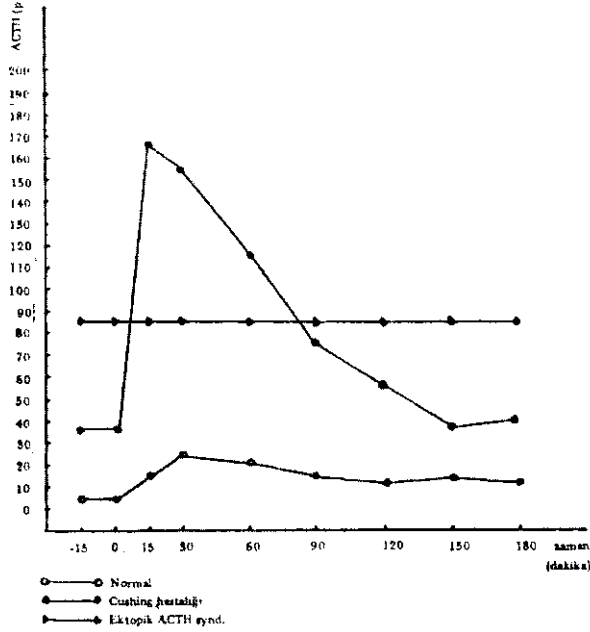
CRF, normal kişilere 30 mikrogram/kg altındaki dozlarda intravenöz verildiğinde 2.dakikada ACTH yükselmeğe başlar. 10-15 dakikada en yüksek seviyeye ulaşır. Kortizolun yükselmeğe başlaması ise 10 dakikadan sonradır ve 30-60 dakikada en yüksek seviyesini bulur (5).

CRF'e ACTH ve kortizol cevapları günün değişik saatlerinde farklılık gösterir mi? Watanabe ve ark. (35) normal kişilerde sabah 09 ve akşam 17 de CRF'e ACTH ve kortizol cevaplarını çalışmışlardır. İstatistik

olarak sabah ve akşam cevaplarında önemli bir fark bulamamışlardır. Önceki benzer çalışma sonuçlarında bu çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (4,17). Bu nedenle günün herhangi bir saatinde yapılacak test sonuçları farklı olmayacaktır.

CRF etki süresi oldukça uzundur. En yüksek dozdan (30 mikrogram/kg) sonra serum ACTH ve kortizol seviyeleri 7-10 saat kadar yüksek kalmıştır. Bu dozdan sonraki 2. saatte ikinci bir ACTH yükselmesi olduğu görülmüştür. Kortizolde ise bu şekilde ikinci bir yükselme saptanamamıştır. Bu uzun etkiden dolayı CRF, insan CRF'ünden 5 kat daha etkili görülmektedir. CRF kullanıldıktan sonra ertesi sabah ACTH ve kortizol seviyeleri yüksek bulunmuştur.

ACTH, propiomelanokortinden köken alır. Bu aynı zamanda beta-endorfin, gama-lipotropin, beta-lipotropin kaynağıdır. Bu peptidler bazal ve uyarılmış ACTH salgılanması salgılanırlar. 30 mikrogram/kg CRF verildikten sonra bu peptidler 5. dakikada artmağa başlarlar, 10-15 dakikada en yüksek seviyeye ulaşırlar. 90. dakikaya doğru düşmeğe başlarlar. 2. saatte ACTH gibi ikinci bir yükselme gösterirler (12).



Şekil 2. Cushing hastalıklı ve ektopik ACTH synd'lu hastalarda CRF'ye (1 ng/kg dozda) ACTH cevabı.

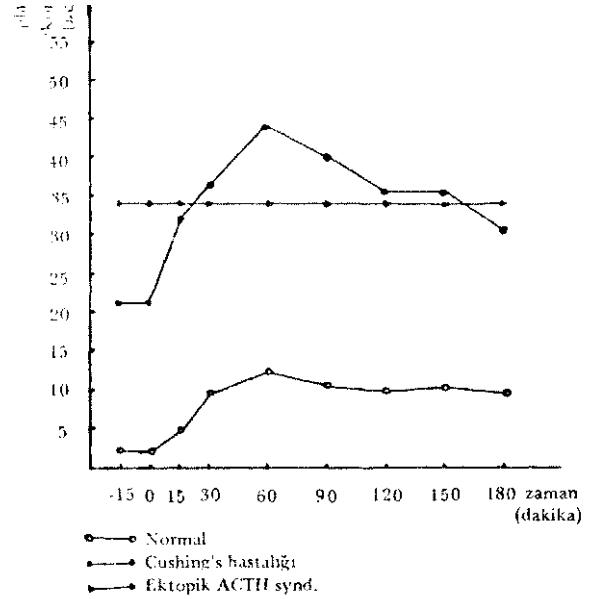
Yan Etkileri

1 mikrogram/kg altındaki dozlarda hiç bir yan etki rapor edilmemiştir. Daha yüksek dozlarda yüzde sıcaklık hissi, yüz, boyun ve göğüs üst kısmında kızarıklık gözlenmiştir. Bu kızarıklık hali 4 saatten uzun sürebilir. 5 mikrogram/kg dozda kalb hızı hafif artabilir, kan basıncı genellikle değişmez (25).

CRF Stimülasyon Testi ve Kullandım,

Test amacıyla CRF 1 mikrogram/kg yada kabaca 100 mikrogram intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde sabah 08 de verilir. 0,15 30,60,90,120,180 dakikalarda kan alınarak ACTH ve kortizol seviyeleri ölçülür. Normalde ACTH için 15-30 dakikada, kortizol için 60 dakikada en yüksek cevap gözlenir.

Cushing sendromu ayırıcı tanısında CRF stimülasyon testi: Cushing sendromu hipofiz, adrenal, ekto pik kökenli olabilir. Hipofiz kökenlide bazal ACTH seviyesi normal veya hafif yüksek, kortizol seviyesi yüksektir. CRF uyarılımından sonra ACTH seviyesinde normallerle karşılaştırıldığında daha fazla bir yükselme görülür. ACTH yükselmesine bağlı olarak kortizol yükselmeside fazla olacaktır. Buna karşılık ekto pik ACTH sonucu gelişen Cushing sendromu vakalarında bazal ACTH ve kortizol seviyesi daha yüksek olmasına rağmen CRF verildikten sonra ne ACTH ne de kortizolde artma gözlenmez (4,3,14) (Şekil 2- 3)). Ekto pik ACTH sendromlu hastalarda CRF'e cevap olmaması ACTH salgılayan tümörün CRF için hedef organ olmamasına bağlıdır. Bu hastalarda hipo-

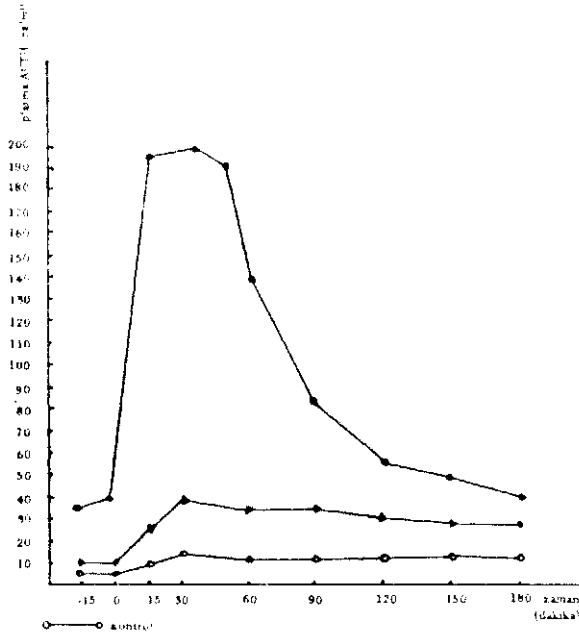


Şekil 3. Cushing hastalıklı ve ektopik ACTH synd'lu hastalarda CRF'ye (ijLig/kg dozda) plazma kortizol cevabı.

fiz dokusunda yüksek kortizol nedeniyle basıkda olduğundan CRF'ye cevap vermez. Bu bulgulara rağmen yapılan çalışmalarda Cushing hastalıklı hastaların %5'i CRF'e cevap vermezken, ekto pik ACTH sendromlu hastaların %8'nin CRF'e kısmen cevap verdiği gösterilmiştir.

Adrenal tümör (adenom veya karsinom) sonucu gelişmiş Cushing sendromu vakalarında ise CRF'e ACTH cevabı gene aynı şekilde hipofiz yüksek kortizol ile basıkda olduğundan ne ACTH ne de kortizol cevabı olmayacaktır.

Transsfenoidal hipofiz cerrahisinden sonra CRF stimülasyon testi: Cushing hastalıklı hastaların transsfenoidal hipofiz cerrahisi yoluyla tedavisinden önce ve sonra değişik stres durumlarına (hipoglisemi, cerrahi stres gibi) cevapda ACTH salgılaya yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir (34). Bu tip uyarılarda hipotalamusun ve hipofizin fonksiyonel durumunu incelemek güvenli değildir. CRF, hipofizin kortikotrop hücrelerinde doğrudan uyarı yaptığından cerrahi sonrası hipofizin kortikotrop hücrelerini CRF ile değerlendirmek en doğrusudur (Şekil 4-5). Cerrahi sonrası Cushing hastalıklı hastalarda birkaç ay süreli hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde hipofonksiyon olur. Her hasta bu süre boyunca yerine koyma tedavisi gerektirir (8). Bu hastalar ACTH infüzyonuna normal kortizol cevabı gösterdiklerinden bozukluğun hipofiz veya hipotalamusta veya her ikisinde birden olması muhtemeldir. Bu hastalarda 24 saat glukokortikoid yerine koyma tedavisi kesildikten sonra CRF verildi-



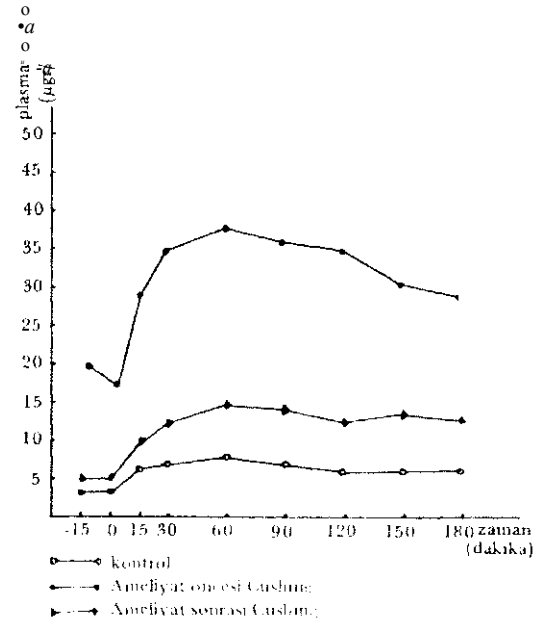
Şekil 4. Cushing hastalıklı hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası CRF'ye plazma ACTU cevabı.

ğinde görülmüştür ki; hem ACTH hem de kortizol uyarılabilmektedir (4). Hipofiz bezin CRF'e cevap vermesi cerrahi sonrası yetmezlikde esas sorumlu olan yerin hipotalamus olduğunu düşündürmektedir.

Adrenal Yetmezlikte CRF Stimülasyon Testi

Primer adrenal yetmezlikli hastalarda bazal ACTH seviyeleri yüksek, kortizol seviyeleri ise düşüktür. CRF ile ACTH seviyeleri yükseldiği halde kortizol seviyelerinde bir değişiklik olmaz. Sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda ise bazal ACTH ve kortizol seviyeleri düşüktür. CRF'e kortizol cevabı gene yoktur veya minimal cevap gözlenir. CRF'e ACTH cevabı ise iki ayrı şekilde olur. Bir kısım hastalarda normal cevap varken, geri kalanında ACTH salınımında tam bir yetmezlik vardır. Bu farklı cevabı CRF farklı klirensleri ile açıklamak mümkün değildir. Çünkü plazmadan kaybolma hızlarında bir farklılık gösterilememiştir (24). CRF'e cevap vermeyen hastalarda genellikle hipofiz hastalık klinik bulguları vardır. Buna karşılık CRF'e normale yakın cevap verenlerde hipotalamik bir köken düşünülmektedir.

Adrenal yetmezliğin sık nedenlerinden biri de glukokortikoidlerin uzun süre kullanımı sonucu hipofiz ve adrenal bezlerde oluşan baskılanma ve atrofidir. Bu tip hastalarda CRF'e kortizol ve ACTH cevabı araştırılırsa cevabın belirgin olarak azaldığı görülür (26). Hem ACTH hem kortizol cevapları alman glukokortikoid dozları ile oranlıdır. Alınan doz ne kadar fazla ise cevap da o oranda az, olmaktadır. En yüksek seviyeye ulaşma için geçen süre artmaktadır.



Şekil 5. Cushing hastalıklı hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası CRF'ye plazma kortizol cevabı.

Buna karşılık yerine koyma tedavisinde az dozda ilaç alınmışsa ilaç kesildiğinde cevap normal bulunur. Bu, hastalarda belirgin bir baskılanmanın olmadığını destekler.

Nelson Sendromunda CRF Stimülasyon Testi

Cushing hastalığı için bilateral adrenaektomi yapılan hastaların bir kısmında bir süre sonra yüksek ACTH seviyeleri ve pigmentasyon artımı ile karakterize hipofiz kökenli bir tümör gösterilir (16). Bu hastalarda CRF, ACTH'u oldukça iyi uyarır. Uyarılma derecesi tümör büyüklüğü arttıkça artar (16).

Psikiyatride CRF

Çeşitli psikiyatrik hastalıklarda (depresyon, obsesif-kompulsif hastalık, alkolizm gibi) hiperkortizolizm vardır. Çoğu kez bu durum yalancı bir Cushing sendromu olarak adlandırılır. CRF'ün bu psikiyatrik hastalıklardaki yerini tanımlamak enteresandır. CRF, hipotalamus yanısıra beyinde de geniş bir dağılım gösterdiğine göre ACTH'u uyarıcı etkisinden başka etkileri de olması beklenir. Sempatik sinir sisteminde ve davranış üzerinde ki etkileri daha çok hayvanlarda çalışılmıştır. Maymunlara intraserebroventriküler CRF verildiğinde, hayvanlar sessizce uzanıp yatma, pasifleşme gibi depresyon bulguları göstermişlerdir (13). CRF'ün yaptığı bu davranış bozukluğu hipofiz ve adrenal bezin aktivasyonu ile beraberdir. Bu bulgular, hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez aktivasyonu ile beraber depresyon olan hastalarda, CRF'ün depresyon davranışlarından sorumlu olup olmayacağını akla ge-

tirmektedir. Bu tip depresyondaki hastalarda CRF'e ACTH cevabı daha belirginken, kortizol cevabı daha azdır. Bu nedenle CRF'e ACTH cevabını değerlendirmek bu hastalarda daha doğrudur (9).

Manik hastalarda ise CRF'e ACTH cevabı normal kişilerdekinden farklı değildir. Depresyondaki hastalarda CRF'e cevabın azalma nedeni kesin bilinmemektedir. Belki de bu hastalarda devamlı olan hafif kortizol yüksekliği cevabı etkiliyor, olabilir.

Depresyondaki hastalarda genellikle anoreksia, libido azalması, hiper veya hipoaktivite bulunabilir. İntraserebroventriküler olarak fareye CRF verildiğinde görülmüştür ki, hipofiz-adrenal eksen uyarılması yamsıra iştahsızlık, seksüel aktivitede azalma aktivite değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Bu da depresyondaki kişilerdeki tabloya benzer (31). Bu bulgular göz önüne alınırsa CRF'ün depresyon oluşumundaki etkisi ve hiperkortizolizm ile giden diğer psikiatrik hastalıklardaki yeri tartışılabilir.

Tedavide CRF'ün Yeri

Bir süreden beri hipotalamusta yapılan ve hipo-

fizde spesifik hormonlarının salınımını sağlayan faktörlerin sadece tanıda değil tedavide de yeri olduğu tartışılmaktadır. Örneğin, LPRH (LH salıveren hormon) ile gonadotropin eksikliği durumlarında, kadında ovulasyonun uyarılımmda, erken puberte de, endometriozizde, prostat kanseri gibi durumlarda başarılı sonuçlar alınmıştır (6,15).

CRF'ün tedavideki yeri nedir? Bu soruyu cevaplamak amacıyla uzun süreli CRF kullanımının hipofiz bezini duysuz kılarak Cushing hastalığı, Nelson sendromu gibi ACTH yüksekliği ile giden durumlarda yararlı olup olmayacağı düşünülmüş, fakat yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmamıştır (5).

Sonuç olarak diyebiliriz ki, CRF'ün ACTH'e bağımlı veya bağımsız Cushing sendromlarının ayırıcı tanısında önemli bir yeri vardır. Ayrıca hiperkortizolizm ile giden psikiatrik hastalıklar da hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenindeki bozuklukları göstermede bir tanı kriteri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Britton OR, Koob OF, Rivier J, Vale W: Intraventricular CRF enhances behavioral effects of novelty. *Life Sci.* 31:363-367, 1982.
2. Brown M, Fisher LA: Central nervous system effects of corticotropin-releasing factor in the dog. *Brain Res.* 280:75-79, 1983.
3. Chrousos CP, Oldfield EH, Nieman L: The corticotropin-releasing factor test in Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 311:472-473, 1984.
4. Chrousos GP, Schulte HM, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB, Loriaux DL: The corticotropin-releasing factor stimulation test: An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 310:622-626, 1984.
5. Chrousos GP, Schurmayer TH, Doppman J, Oldfield EU, Schulte HM, Gold PW, Loriaux DL: Clinical applications of corticotropin-releasing factor. *Ann. Int. Med.* 102:344-358, 1985.
6. Comité F, Cutler GB, Rivier J, Vale W, Loriaux DL, Crowley WF: Short term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: a preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 305:1546-1550, 1981.
7. DeBold CR, DeChamey GS, Jackson RV, Sheldon WR, Alexander AN, Island DP, Rivier J, Vale W, Orth DM: Effect of synthetic oCRF: Prolonged duration of action and biphasic response of plasma ACTH and Cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 294-298, 1983.
8. Fitzgerald PA, Aran DC, Findling JW: Cushing's disease transient secondary adrenal insufficiency after selective removal of pituitary microadenomas: Evidence for a pituitary origin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54:413-422, 1982.
9. Gold PW, Kellner C, Chrousos G: Psychiatric implications of basic and clinical studies with corticotropin-releasing factor. *Am. J. Psychiatry.* 141:619-627, 1984.
10. Harris GVV: Neural control of the pituitary gland. *Physiol. Rev.* 28:134-179, 1984.
11. Hashimoto K, Murakami K, Hattari T, Takahara J, Oto Z.: CRF-like immunoreactivity in the posterior pituitary and adrenal medulla. *Endocrinol. Soc. (abstr)* 146: 1983.
12. Jackson DV, DeChamey GS, DeBold CR, Sheldon WR, Alexander AN, Rivier J, Vale W, Orth DN: Synthetic oCRF simultaneous release of proopiomelanocortin peptides in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:740-743, 1984.
13. Kahn Nil: Behavioral effects of oCRF administered to rhesus monkeys. *Fed. Proceedings.* 44:249-253, 1985.
14. Müller OA, Stalle GK, VanWender K: Corticotropin-releasing factor: A new tool for the differential diagnosis of Cushing syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 227-229, 1983.
15. Nilus SJ, Bergquist C, Wide L: Inhibition of ovulation in women by chronic treatment with a stimulatory LRU analogue—a new approach to birth control. *Contraception.* 17:537-544, 1978.

16. Oldfield EH, Sepulte HM, Chrousos CP, Cutler GB, Loriaux DL: Corticotropin-releasing factor stimulates ACTH secretion in Nelson's syndrome. *Acta Endocrinol. (supplj)* 256-265, 1983.
17. Orth DN, Jackson RV, DeCharney GS, DeBold CR, Alexander AN, island DP, Rivier J, Rivier C, Spiess J, Vale W: Effects of synthetic ovine corticotropin-releasing factor: Dose response of plasma adrenocorticotropin and Cortisol. *J.Clin. Invest.* 71:587-595, 1983.
18. Peterfreud RA, Vale W: Ovine corticotropin-releasing factor stimulates somatostatin secretion from cultured rain cells. *Endocrinology* 112: 1275-1278, 1982.
19. Petrusz P, Merchenthaler I, Ordranneau P, Maderdrut JL, Vigh S, Schally AV: CRF-like immunoreactivity in the gastroenteropancreatic endocrine system. *Peptidis* 5:71-78, 1984.
20. Rivier C, Vale W: Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on ACTH secretion in vivo. *Endocrinology.* 113:939-942, 1983.
21. Rivier C, Vale W: Influence of CRF on reproductive functions in the rat. *Endocrinology.* 114:1275-1278, 1984.
22. Rivier C, Vale W: Effects of the long-term administration of CRF on the pituitary gonadal axis. *J.Clin. Invest* 73:587-589, 1984.
23. Saffran M, Schally AV, Bertey BG: Stimulation of the release of corticotropin from adenohypophysis by a neurohypophyseal factor. *Endocrinology.* 57: 439-444, 1955.
24. Schulte HM, Chrousos GP, Booth JI, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB, Loriaux DL: Corticotropin-releasing facian Pharmacokinetics in man. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 58:192-96, 1984.
25. Schurmayer TH, Avgerinos Pi', Gold PW: Human corticotropin-releasing factor in man: Pharmacokinetic properties and dose of plasma ACTH and Cortisol secretion. *J.Uin. Endocrinol.Metab.* 59:1 103-1108, 1984.
26. Schurmayer TH, Tsokos GC, Avgerinos PC: Responsiveness of the pituitary-adrenal axis to corticotropin releasing factorin patients receiving chronic alternate day prednisone therapy. *Clin. Res.* 32:247, 1984.
27. Shibahara S, Morimato Y, Furatari Y: Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. *EMBO J.* 2:775-779, 1983.
28. Shibasaki T, Odaguri E, Shizura K, Ling N: CRF-like activity in human placental extracts. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 55:384-386, 1982,
29. Suda T, Demura H, Demira R, Wakabayashi I, Namura K, Odaguri E, Shizura K: CRF-like activity in ACTH producing tumors. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 44:440-446, 1977.
30. Suda T, Tomori N, Tozawa F, Demura II, Shizura K, Mouri T, Miura Y, Sasara N: Immunoreactive CRF in human hypothalamus, adrenal, lung cancer and pheocromocytoma. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 58:919-924, 1984.
31. Sutton RE, Koob GF, LeMool M, Rivier J, Vale W: Corticotropin releasing factor produces behavioral activation in rats. *Nature.* 297:331-333, 1982.
32. Swanson LV, Sawchenka PE, Rivier J, Vale W: Organization of ovine CRF immunoreactive cells and fibers in the rat brain: An immunohistochemical stud. *Neuroendocrinology.* 36:165-186, 1983.
33. Vale W, Spiess J, Rivier C: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 213:1294-1297, 1981.
34. Van Wender K, Smile RP, Hare S, Farsham II: Pituitary response to stress in Cushing's disease. *Acta Endocrinol.* 67:127-140, 1971.
35. Watanabe T, Tanaka K, Iasegawa M, Miyabe S, Shimizu N: Responses of plasma ACTH and Cortisol to intravenous injection of synthetic oCRF in the morning and early evening in normal human subjects. *Endocrinol. Japp.* 32:771 779, 1985.
36. Wiedemann E, Chang I, Pitts L: CRF-like immunoreactive material in hypothalamic and plasma extracts. *Endocrinol. Soc. (abstr)* 147, 1983.