

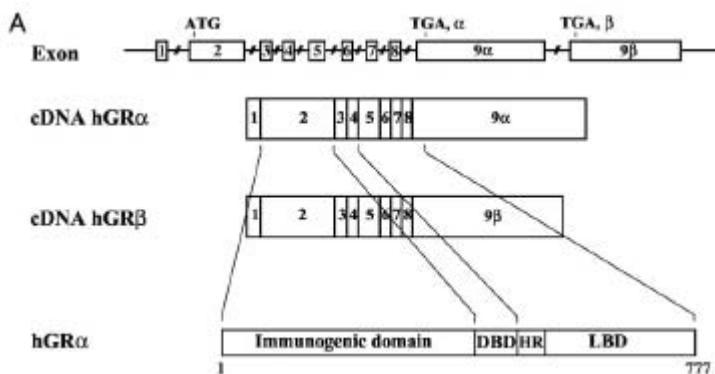
Στο κεφάλαιο αυτό επιχειρείται να καταδειχθεί πώς ο μυελός των επινεφριδίων με προέλευση από το νευροεξώδερμα και ο φλοιός των επινεφριδίων, που κατάγεται από το μεσόδερμα, οργανώνονται τελικώς, παρά τη διαφορετική τους εμβρυϊκή καταγωγή, σε έναν λειτουργικώς ενιαίο αδένα. Σε λειτουργική συγχορεία με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα συνιστούν μια ενιαία μονάδα παραγωγής νευρικών, χυμικών (ορμονικών) σημάτων, το συμπαθητικό σύστημα, με σκοπό τη συντήρηση της ομοιόστασης σε κατάσταση ηρεμίας και την ενεργοποίηση κατάλληλων κυτταρικών διεργασιών, σε απάντηση στρεσογόνων ερεθισμάτων.

1. Ανατομία του επινεφριδίου: σύζευξη της εκκριτικής λειτουργίας του φλοιού και του μυελού

1.1 Αγγείωση και ιστική δομή: μορφολογική βάση της συμπαγνίας του φλοιού και του μυελού των επινεφριδίων

Στον φυσιολογικό ενήλικο άνθρωπο κάθε ένα από τα δύο επινεφρίδια ζυγίζει περίπου 4 γρ. Διαθέτουν μία πολύ εκτεταμένη αγγείωση, η αιμάτωσή τους είναι από τις μεγαλύτερες σε σύγκριση με άλλους ιστούς. Πολλαπλοί αρτηριακοί κλάδοι από τις κάτω φρενικές αρτηρίες, την αορτή, τις νεφρικές ακόμη και από πλευρικές αρτηρίες, συγκλίνουν και διατιτραίνουν σε πολλαπλά σημεία την κάψα του φλοιού, διακλαδίζονται αμέσως σε μικρότερες αρτηρίες, ενώ άλλοι κλάδοι εισέρχονται κατευθείαν στο φλοιό. Έτσι σχηματίζεται ένα εκτεταμένο αρτηριακό δίκτυο στην κάψα και στο φλοιό αμέσως κάτω από την κάψα, το καψικό-υποκαψικό αρτηριακό πλέγμα (εικ. 1). Από το πλέγμα αυτό ξεκινούν μικρές αρτηρίες που αιματώνουν το φλοιό. Η σπειροειδής και η δικτυωτή ζώνη αρδεύονται από ένα πυκνό δίκτυο τριχοειδών, ενώ την ενδιάμεση στηλιδωτή ζώνη διατρέχουν αρτηρίδια, με σπανιότερες κάθετες διακλαδώσεις μεταξύ τους. Όλο το αρτηριακό αίμα του φλοιού συλλέγεται από μικρές φλέβες στο μυελό, που ενώνονται για να σχηματίσουν την κεντρική επινεφριδική φλέβα. Έτσι, στη φλέβα αυτή συλλέγεται αίμα τόσο από τον φλοιό όσο και από το μυελό (εικ. 1). Από το καψικό-υποκαψικό πλέγμα ξεκινούν επίσης και οι μυελικές αρτηρίες. Οι αρτηρίες αυτές διαπερνούν τον φλοιό χωρίς διακλαδώσεις. Στο μυελό σχηματίζουν ένα πλούσιο δίκτυο από μικρές αρτηρίες και τριχοειδή, τα οποία εκβάλλουν στις μικρές μυελικές φλέβες ή συνδέονται με το δίκτυο των τριχοειδών της

δικτυωτής ζώνης (εικ. 1). Τοιουτοτρόπως, ο μυελός δέχεται αρτηριακό αίμα κατευθείαν από το καφικό-υποκαφικό πιλέγμα (το μικρότερο κλάσμα) και από το φλοιό (το μεγαλύτερο κλάσμα, τουλάχιστον σε συνθήκες διέγερσης)¹. Η ποσότητα του αίματος που διέρχεται από το μυελό (πειράματα με σκύλους σε ηρεμία)² είναι περίπου πέντε φορές μεγαλύτερη (ανά μονάδα μάζας) από εκείνη του φλοιού. Όμως, επειδή ο μυελός αποτελεί μόνον περίπου το 10% της μάζας του συνολικού επινεφριδικού αδένα, η ποσότητα αίματος που διαπερνά όλο τον αδένα είναι μόνον λίγο μεγαλύτερη από εκείνη του φλοιού.



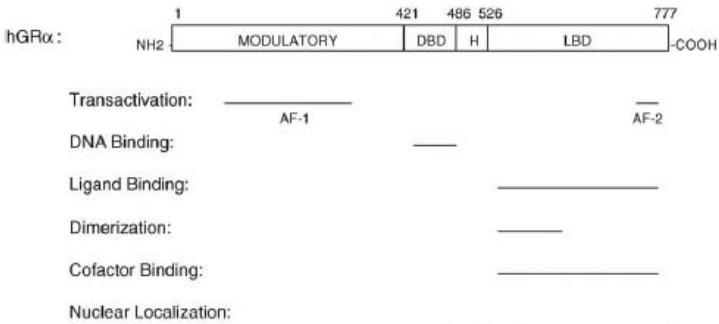
Εικόνα 1: Σχηματική παράσταση της αγγείωσης των επινεφριδίων

Η επιφάνεια στη φλοιομυελική ένωση δεν είναι λεία, φλοιός και μυελός συνυφαίνονται με περίπλοκο τρόπο. Σχηματισμοί χρωμιόφιλων κυττάρων που εισβάλλουν στο φλοιό διαπιστώθηκαν σε διάφορα θηλαστικά και στον άνθρωπο.³ Σχοινοειδείς προεκτάσεις του μυελού, δίκην δακτύλων εκτείνονται διαμέσου του φλοιού μέχρι την κάψα. Τα κύτταρα αυτών των «μυελικών ακτίνων» δεν διαφέρουν από εκείνα του κυρίως μυελού (μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο).⁴ Επιπλέον, μεγαλύτερα και μικρότερα νησίδια χρωμιόφιλων κυττάρων εντοπίζονται στις τρεις ζώνες του φλοιού ενώ και ο φλοιός επεκτείνεται με προσεκβολές στο μυελό. Η ανάμειξη φλοιού και μυελού, όπως παρουσιάζεται παραπάνω, καθώς και η παρατήρηση ότι γειτονικά χρωμιόφιλα κύτταρα και κύτταρα του φλοιού συνεφάπτονται ακόμη και με κυτταροπλασματικές προσεκβολές, θεωρούνται ως το μορφολογικό υπόστρωμα των λειτουργικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των δύο κυτταρικών τύπων.^{3,4,5} Περαιτέρω ένδειξη για λειτουργικές αλληλεπιδράσεις αποτελεί το γεγονός ότι τα κολποειδή του φλοιού και του μυελού έχουν την ίδια υφή (οι αυλοί τους είναι μεγάλοι, το τοίχωμά τους είναι πολύ λεπτό, συγκροτείται μόνον από το ενδοθήλιο και τη βασική μεμβράνη) και στις

φλοιομυελικές επιφάνειες επαφής αναστομώνονται μεταξύ τους σαν ένα είδος πυλαίου συστήματος.¹ (εικ. 1). Αυτός ο τύπος συνένωσης δύο αγγειακών συστημάτων υποδηλώνει δυνατότητα μεταφοράς ουσιών από το μυελό στο φλοιό και αντιστρόφως.

1.2. Ρύθμιση της εκκριτικής λειτουργίας διαμέσου νευρικών σημάτων

Από τους πυρήνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που εντοπίζονται κυρίως στη μεσοπλάγια δέσμη του θωρακικού τμήματος του νωτιαίου μυελού, ξεκινούν χολινεργικές προγαγγλιακές ίνες οι οποίες είτε διαπερνούν τα στελεχιαία γάγγλια της πλάγιας σπονδυλικής αλυσίδας και τα κοιλιακά, καταλήγοντας διαμέσου των διαφόρων κλάδων του κοιλιακού πλέγματος στο μυελό, είτε συνάπτονται στα στελεχιαία και στα κοιλιακά γάγγλια (εικ. 2).

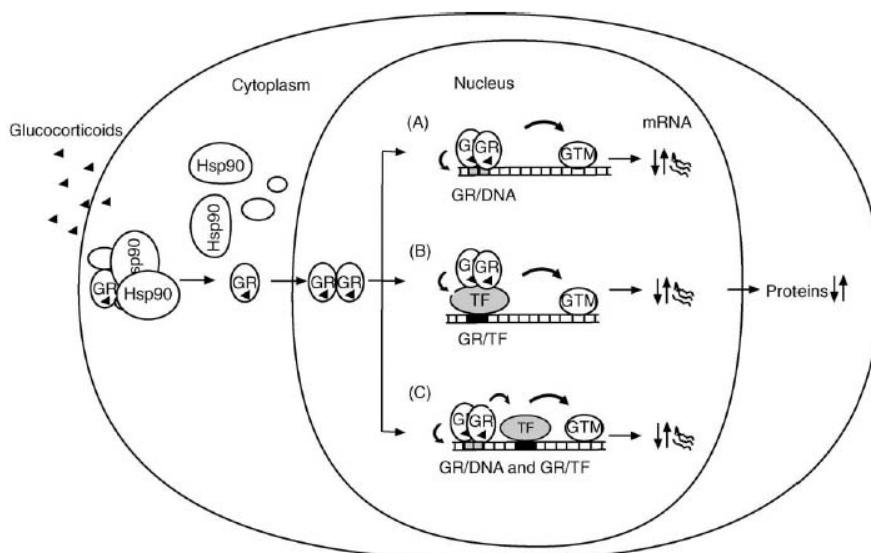


Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση των οδών που συμμετέχουν στην ρύθμιση της εκκριτικής λειτουργίας του φλοιού και του μυελού των επινεφριδίων. OC οπικό χίασμα, PVN παρακοιλιακός πνηγήνας, SCN υπερχιασματικός πνηγήνας, LC υπομέλας τόπος, ILC μεσοπλάγια δέσμη, PG προγαγγλιακές ίνες, PPG γάγγλια της πλάγιας σπονδυλικής αλυσίδας και κοιλιακά γάγγλια, DRG γάγγλια οπισθίων ριζών, POG μετάγαγγλιακές ίνες, M μυελός, C φλοιός, S αισθητικές ίνες.

Έτοι, από τα γάγγλια αυτά ξεκινούν οι μεταγαγγλιακοί νοραδρενικοί νευροάξονες που διαμέσου των κοιλιακών πλεγμάτων καταλήγουν στο φλοιό (εικ. 2). Οι μεταγαγγλιακές κατεχολαμινεργικές ίνες διαπερνούν την επινεφριδική κάψα, διακλαδίζονται με πολλαπλά κλωνία κατά μήκος των αιμοφόρων αγγείων, κυρίως στη σπειροειδή ζώνη και νευρώνουν τα παρεγχυματικά κύτταρα και τα αγγεία. Σποραδικά κλωνία από αυτό το πλέγμα των νευρικών ινών διεισδύουν στις εσωτερικές ζώνες του φλοιού και περιβάλλουν τα κύτταρα της στηλιδωτής και της δικτυωτής ζώνης. Κατεχολαμινεργικά κοκκία διαπιστώνονται στη στηλιδωτή και στη δικτυωτή ζώνη. Μεταγαγγλιακές νοραδρενεργικές ίνες εισέρχονται επίσης και στο μυελό. Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω, ο μυελός νευρώνεται κυρίως από προγαγγλια-

κές χολινεργικές και ο φλοιός κυρίως από μεταγαγγλιακές νοραδρενεργικές ίνες. Φαίνεται όμως από πειραματικά ευρήματα ότι από τη μεσοπλάγια δέσμη του θωρακικού νωτιαίου μυελού εκκινούν προγαγγλιακοί νευρώνες που απολήγουν στο φλοιό ενώ και στο μυελό απολήγουν όχι μόνο προγαγγλιακές αλλά και μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες (εικ. 2).^{6,7,8,9}

Γενικώς είναι αποδεκτό ότι τα χρωμιόφιλα κύτταρα του μυελού αντιστοιχούν σε τροποποιημένους μεταγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες. Εν τούτοις, στο μυελό των επινεφριδίων βρίσκονται εκτός από τους δύο τύπους κυττάρων, κύτταρα αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης, και γαγγλιακοί νευρώνες (εικ. 3). Υποθέτουν ότι πρόκειται για μεταγαγγλιακούς νευρώνες που νευρώνουν τα χρωμιόφιλα κύτταρα. Άξονές τους προβάλλουν επίσης εντός του φλοιού ή και διελαύνουν κεντρομόλως εντός των σπλαγχνικών νεύρων (εικ. 3). Θεωρείται ότι υπηρετούν ένα σύστημα παλίνδρομης αλληλορύθμισης.¹⁰ Τα εντός του μυελού γάγγλια με τις νευρικές τους αποφυάδες συνιστούν ένα είδος εσωτερικής νεύρωσης του μυελού όσο και του φλοιού και είναι δύο τύπων: τα κύτταρα τύπου I χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστές νοραδρεναλίνη και νευροπεπτίδιο Y (NPY), ενώ τα κύτταρα τύπου II ακετυλοχολίνη και αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP).¹⁰



Εικόνα 3: Σχηματική εικόνα των ενδοεπινεφριδιακών γαγγλιακών νευρώνων. SN σπλαγχνικά νεύρα, M μυελός, GN γαγγλιακοί νευρώνες, C φλοιός

Η πυροδότηση των προγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων στη μεσοπλάγια δέσμη του θωρακικού κυρίως (αλλά και του άνω κοιλιακού) νωτιαίου μυελού που μεταφέρουν νευρικά σήματα στα επινεφρίδια ρυθμίζεται από ένα πολύπλοκο σύστημα ιεραρχικώς δομημένων νευρικών κυκλωμάτων που εντοπίζονται στον εγκέφαλο (κέντρα στον εγκεφαλικό φλοιού και υποφλοιώδη κέντρα). Ανατομικές και λειτουργικές ενδείξεις στηρίζουν μια πολυσυναπτική σύνδεση μεταξύ του εγκεφαλικού φλοιού, υποθαλαμικών κέντρων και των επινεφριδίων (εικ. 2). Στη σύνδεση αυτή συμμετέχουν τμήμα του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου και η μεσοπλάγια δέσμη του νωτιαίου μυελού ως ενδιάμεσοι σταθμοί (εικ. 2). Νευρώνες από τη μέση περιοχή του υπερχιασματικού πυρήνα όπως και από άλλες περιοχές του υποθαλάμου και άλλα υποφλοιώδη κέντρα (μέση προϋπεροπτική περιοχή, τοξειδής πυρήνας, πυρήνας τελικής ταινίας, πρόσθια υποθαλαμική και οπίσθια χιασματική περιοχή, έσω ζώνη του υποθαλάμου, κεντρικό τμήμα του αμυγδαλοειδούς πυρήνα) προβάλλουν σε περιοχές του στελέχους (ρινοκοιλιακή εξωτερική περιοχή, υπομέλας τόπος) και στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου.⁸ (εικ. 2). Από τα κέντρα αυτά και ειδικώς από τις αυτόνομες περιοχές του παρακοιλιακού πυρήνα προβάλλουν νευρώνες που συνάπτονται με περικάρυα στη μεσοπλάγια δέσμη του θωρακικού νωτιαίου μυελού, τα οποία, όπως προαναφέρεται, νευρώνουν τα επινεφρίδια (εικ. 2). Ομοίως από τις αυτόνομες περιοχές του παρακοιλιακού πυρήνα (λειτουργεί και ως μεταλλάκτης νευρικών σημάτων από διάφορα άλλα κέντρα) CRH-νευρώνες προβάλλουν στη μέση προσεκβολή του υποθαλάμου,⁸ εκκρίνουν εκεί στο υποθαλαμικό-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα CRH, ώστε να διεγερθεί η έκκριση ACTH από τα κορτικοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης (εικ. 2).

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η πιο πυκνή κατεχολαμινική νεύρωση διαπιστώνεται στην υποκαψική περιοχή της σπειροειδούς ζώνης. Στις υπόλοιπες ζώνες του επινεφριδικού φλοιού, οι νευρικές ίνες είναι αισθητώς αραιότερες. Οι νευρικές απολήξεις καταλήγουν σε κοντινή απόσταση από αιμοφόρα αγγεία και από τα κύτταρα της στηλιδωτής ζώνης, χωρίς όμως συναπτικές επαφές.^{6,7} Η εμφάνιση των συμπαθητικών νεύρων στον επινεφριδικό φλοιό αντιστοιχεί στην κλασική μορφή νεύρωσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος: μικρός αριθμός νεύρων μπορεί να έχει μία ευρεία επίδραση. Τόσο η ρύθμιση της ροής του αίματος όσο και παρακρινικά σήματα είναι δυνητικοί μηχανισμοί διαμέσου των οποίων μια σχετικώς αραιή τοπική νεύρωση μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία πολλών κυττάρων. Πολλά κύτταρα του φλοιού εφάπτονται με γειτονικά τους κύτταρα μέσω κυτταροπλασματικών προσεκβολών.¹¹ Έτσι, κύτταρα του επινεφριδικού φλοιού που διεγείρονται από νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται από γει-

τονικές νευρικές απολήξεις μπορούν να διεγείρουν παρακρινικώς πολλά άλλα κύτταρα του φλοιού, με τα οποία έχουν σημεία επαφής. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα⁷ δείχνουν ότι για όλες τις κατεχολαμινεργικές ίνες στο φλοιό, η νοραδρεναλίνη είναι ο νευροδιαβιβαστής. Επιπροσθέτως, στα κύτταρα του παρεγχύματος και των τριών ζωνών του επινεφριδικού φλοιού, διαπιστώθηκαν β-αδρενεργικοί υποδοχείς.¹² Οι κατεχολαμινεργικές ίνες του φλοιού έχουν λοιπόν τρόπο να επηρεάζουν τη στεροειδογένεση διαμέσου αυτών των υποδοχέων.

Ο φλοιός και ο μυελός των επινεφριδίων δεν δέχεται από το νωτιαίο μυελό μόνο συμπαθητικά προσαγωγά κινητικά σήματα. Διαθέτει επίσης και συμπαθητικές αισθητικές οδούς προς το νωτιαίο μυελό (εικ. 3), προς περικάρυα που εντοπίζονται στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών Θ3-Ο2.¹³ Επίσης, φαίνεται να υπάρχει και μια αισθητική παρασυμπαθητική (μέσω του πνευμονογαστρικού) νεύρωση των επινεφριδίων με νευρικές απολήξεις, κυρίως στο μυελό. Οι απολήξεις αυτές μοιάζουν με τους τασεοϋποδοχείς του καρωτιδικού κόλπου.¹³ Ίσως καταγράφουν τάνυσμα της κάψας ή των τοιχωμάτων των αγγείων που προκαλείται από αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή από αύξηση της ροής του αίματος (λειτουργία τασεοϋποδοχέων) ή τη συγκέντρωση των κατεχολαμινών και άλλων αγγειοδραστικών πεπτιδίων στο μυελό (λειτουργία χημειοϋποδοχέων). Επίσης, παρασυμπαθητικός κινητικός νευρώνας προβάλλει από τον οπίσθιο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού προς το επινεφρίδιο.¹⁴

2. Διαπλοκή νευρικών και χυμικών ερεθισμάτων: το συμπαθο-επινεφριδικό σύστημα

2.1. Κύριοι μηχανισμοί της ολοκλήρωσης της εκκριτικής λειτουργίας των επινεφριδίων

Οι κύριοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί του συμπαθο-επινεφριδικού συστήματος είναι η από την υποφυσιακή ΑCΤH ελεγχόμενη παραγωγή και έκκριση κορτικοστεροειδών από το φλοιό και η βιοσύνθεση και έκκριση κατεχολαμικών από το μυελό, που ρυθμίζεται από τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Για την ολοκληρωμένη λειτουργία λοιπόν του συστήματος αυτού απαιτείται αρμονική συνέργεια ορμονών, νευρικών σημάτων και κυτταρικών μηχανισμών. Για τη βιοσύνθεση κατεχολαμινών είναι αναγκαίο να υπάρχουν συγχρόνως συμπαθητική νευρική δραστηριότητα και έκκριση γλυκοκορτικοειδών. Η ενεργότητα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, του ενζύμου που μετατρέπει τυροσίνη σε DOPA και προσδιορίζει το ρυθμό σύνθεσης των κατεχολαμινών, ελέγχεται κατά κύριο λόγο από νευρικά σήματα. Η ενεργότητα της δοπαμινικής β-υδροξυλάσης που μετατρέπει δοπαμίνη σε νοραδρεναλίνη ρυθμίζεται

από νευρικά σήματα και από γλυκοκορτικοειδή. Η ενεργότητα της φαινυλικής αιθανολαμινικής N-μεθυλικής τρανσφεράσης, του ενζύμου που καθορίζει το ρυθμό μετατροπής της νοραδρεναλίνης σε αδρεναλίνη υπόκειται κυρίως σε έλεγχο από γλυκοκορτικοειδή.^{15,16} Τα χρωμιόφιλα κύτταρα του επινεφριδικού μυελού αποτελούν, λοιπόν, όργανο- στόχο για τα γλυκοκορτικοειδή που παράγονται και εκκρίνονται από τον επινεφριδικό φλοιό υπό τον έλεγχο της υποφυσιακής ACTH. Η φυσιολογική λειτουργία του μυελού προϋποθέτει να είναι άθικτα τόσο ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφριδικός φλοιός, όσο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Η διέγερση των επινεφριδικών συμπαθητικών νεύρων προάγει τη στεροειδούνθεση στο φλοιό. Σε κατάλληλες πειραματικές διατάξεις, έγχυση κατεχολαμινών ή διέγερση του συμπαθητικού προκάλεσαν σημαντική αύξηση της έκκρισης κορτικοστεροειδών (κορτιζόλης, κορτικοστερόνης, αλδοστερόνης, ανδροστενδιόνης, 11-δεοξυκορτιζόλης).^{5,17,18,19,20} Ως υποκείμενοι μηχανισμοί αναδεικνύονται η εκλεκτική αύξηση της ενεργότητας της 11-β-υδροξυλάσης,¹⁹ η αύξηση της παραγωγής mRNA που κωδικοποιούν τα P450 ένζυμα της στεροειδογένεσης,²¹ η διέγερση β-αδρενεργικών και δοπαμινικών υποδοχέων των κυττάρων του φλοιού, όταν αυξηθεί η συγκέντρωση των κατεχολαμινών στην κυκλοφορία, με συνέπεια την προαγωγή της στεροειδογένεσης και της έκκρισης κορτικοστερειδών.^{7,12}

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα επηρεάζει την ευαισθησία του επινεφριδικού φλοιού στην ACTH. Η διέγερση των σπλαγχνικών νεύρων στους αρουραίους ελαττώνει τη συχνότητα των εκκριτικών αιχμών της κορτικοστερόνης, μειώνοντας την απόκριση του φλοιού στην ACTH.^{22,23} Οι εκκριτικοί ρυθμοί του άξονα υπόφυση-επινεφριδικός φλοιός μπορεί να αλλοιωθούν και από δραστηριότητες του υπερχιασματικού πυρήνα. Νευρώνες από τον πυρήνα αυτόν συνάπτονται εμμέσως με τους συμπαθητικούς νευρώνες στη μεσοπλάγια δέσμη του θωρακικού τμήματος του νωτιαίου μυελού και διαμέσου των σπλαγχνικών ινών μεταφέρουν σήματα στο φλοιό.⁸ Η ενεργοποίηση του δρόμου αυτού μπορεί ίσως να ερμηνεύσει την έλλειψη αντιστοιχίας μεταξύ των εκκριτικών ώσεων της ACTH και της κορτιζόλης που παρατηρείται συχνά σε καταθλιπτικούς ασθενείς όπως και τη μερική αναντιστοιχία που υπάρχει φυσιολογικά μεταξύ των εκκριτικών ώσεων της ACTH και της κορτιζόλης.

Η αφαίρεση του ενός επινεφριδίου συνεπάγεται αντισταθμιστική υπερπλασία του ετερόπλευρου, η οποία διαμεσολαβείται από νευρωνικό δίκτυο που συμπεριλαμβάνει απαγωγά και προσαγωγά σκέλη μεταξύ του μεσοκοιλιακού υποθαλάμου και του επινεφριδικού φλοιού.²⁴ Διέγερση της απαγωγού οδού αυξάνει την

ενεργότητα μιας σερινικής πρωτεάσης στο εναπομέίναν επινεφρίδιο. Αυτή η ειδική πρωτεάση διασπά το Ν-τελικό κλάσμα της προ-γ-μελανοτροπίνης, όταν αυτή φτάσει με την κυκλοφορία από την υπόφυση στον επινεφριδικό φλοιό. Το κλάσμα αυτό είναι ένα ισχυρό μιτογόνο.²⁵ Έτοι, νευρικά σήματα και ορμονική έκκριση φαίνεται να είναι αναγκαία για την αύξηση του φλοιού των επινεφριδίων, υποδεικνύοντας μια άλλη πλευρά νευρικής και ορμονικής αλληλεπίδρασης στη ρύθμιση λειτουργιών του επινεφριδικού φλοιού.

2.2. Ενδοεπινεφριδικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί

Η βιοσύνθεση και η έκκριση ορμονών από το φλοιό και το μυελό των επινεφριδίων μπορεί να τροποποιηθεί σημαντικά από ενδοεπινεφριδικούς χυμικούς και νευρικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο μυελός εκκρίνοντας κατεχολαμίνες και διάφορα άλλα ρυθμιστικά πεπτίδια επιδρά στην λειτουργία των κυττάρων του φλοιού είτε παρακρινικώς είτε μέσω της αγγείωσης του αδένα. Ο παρακρινικός δρόμος υποδεικνύεται μορφολογικά από τη στενή γειτνίαση χρωμιόφιλων κυττάρων με κύτταρα του φλοιού και από την ύπαρξη πολυπληθών κυτταροπλασματικών προσεκβολών των κυττάρων του φλοιού που καταλήγουν με ενδιάμεση σχισμή σε απολήξεις συμπαθητικών ινών. Αδρενεργικές και πεπτιδικές νευρικές ίνες ζεκινούν από το μυελό και διατρέχουν όλο το φλοιό μέχρι την κάψα. Στις νευρικές απολήξεις που βρίσκονται μέσα στο φλοιό και το μυελό καθώς και εντός των χρωμιόφιλων κυττάρων του μυελού έχουν διαπιστωθεί πολλά ρυθμιστικά νευροπεπτίδια: εγκεφαλίνες και πρόδρομες μορφές τους, νευροπεπτίδιο Y,²⁶ αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο, ωκυτοκίνη και αγγειοτενσίνη,²⁷ CRH και ACTH καθώς και οι υποδοχείς τους.²⁸ Υποφυσιακό πεπτίδιο ενεργοποιητής αδενυλικής κυκλάσης,²⁹ αδρενομεδουλίνη (adrenomedullin)³⁰ και παρεγκεφαλίνη (cerebellin)^{31,32} εντοπίζονται επίσης στα χρωμιόφιλα κύτταρα του μυελού. Φαίνεται ότι τα πεπτίδια αυτά ασκούν διεγερτική δράση στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και αδρεναλίνης, οι οποίες στη συνέχεια διεγέρουν, ενδεχομένως παρακρινικώς, την έκκριση αλδοστερόνης.

2.3. Αιμάτωση και εκκριτική λειτουργία

Όπως αναφέρεται πιο πάνω, όλα τα τριχοειδικά αγγεία του επινεφριδικού παρεγχύματος έχουν δομή κολποειδούς. Αυτό σημαίνει ότι το κυκλοφορικό σύστημα στα επινεφρίδια λειτουργεί με χαμηλή πίεση. Στο παρέγχυμα ασκούνται σημαντικά χαμηλότερες πίεσεις από εκείνη της αρτηριακής πίεσης, πράγμα που προϋποθέτει μηχανισμό μειωτήρα πριν από το εσωτερικό των επινεφριδίων. Τέτοιο μηχανισμό μπορούν να προσφέρουν τα αγγεία του καψικού-υπο-

καψικού αρτηριακού πλέγματος. Είναι τα μόνα επινεφριδικά αγγεία με κατάλληλη δομή τοιχώματος, η οποία επιτρέπει μεγάλες αιμοδυναμικές μεταβολές.¹ Η αύξηση της αιμάτωσης κατά τη διέγερση των επινεφριδίων αποτελεί σημαντική συνιστώσα της συνολικής εκκριτικής απάντησης των επινεφριδίων. Αυξημένη αιμάτωση επηρεάζει τόσο την ποσότητα του συστατικού που διεγείρει τα επινεφριδικά κύτταρα όσο και την ποσότητα των εκκριτικών προϊόντων που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Π.χ. ο ρυθμός έκκρισης κορτιζόλης σχετίζεται καλύτερα με το ρυθμό προσφοράς της ACTH παρά με τη συγκέντρωση ACTH στην κυκλοφορία.³³ Μεταβολές της ροής αίματος επηρεάζουν σημαντικά την εκκριτική απάντηση ακόμη και όταν η συγκέντρωση του διεγέρτη στην κυκλοφορία παραμένει σταθερή.

Η επίδραση ACTH αυξάνει σημαντικά τη ροή αίματος στα επινεφρίδια.³⁴ Τη στιγμή που η ACTH διεγείρει την έκκριση κορτικοστεροειδών, συγχρόνως αυξάνει η ροή αίματος σε όλο τον αδένα, η περιεκτικότητα του επινεφριδίου σε αίμα αυξάνει σημαντικά. Αντιθέτως, η λεκτρική διέγερση των σπλαγχνικών νεύρων ή γενικώς διέγερση του συμπαθητικού αυξάνουν εκλεκτικώς την αιμάτωση του μυελού, ενώ η ροή αίματος στο φλοιό παραμένει αμετάβλητη.^{2,35} Μεγάλες αυξήσεις της έκκρισης κατεχολαμινών συνοδεύονται από αυξημένη αιμάτωση του μυελού. Φαίνεται λοιπόν ότι οι νευρικοί μηχανισμοί που αυξάνουν την παραγωγή και την έκκριση κατεχολαμινών, αυξάνουν συγχρόνως και την αιμάτωση του μυελού, ενώ η ροή αίματος στο φλοιό παραμένει αμετάβλητη.

Μεταβολές της αιμάτωσης συνιστούν σημαντικό παράγοντα της συνολικής εκκριτικής λειτουργίας των επινεφριδίων. Η κοινή αγγείωση του μεσοδερμικού φλοιού και του νευροεξωδερμικού μυελού που συνενώνονται σε έναν αδένα καθώς και οι χαρακτηριστικές δομικές επαφές γειτνιαζόντων κυττάρων του φλοιού και του μυελού υποσημαίνουν λειτουργικές αλληλεπιδράσεις. Έτσι γίνεται κατανοητό πώς δύο όργανα με διαφορετική εμβρυογενετική καταγωγή συνυφαίνονται λειτουργικά σε ένα.

Βιβλιογραφία

1. Vinson GP, Pudney JA, Whitehouse BJ, 1985 The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis. *J Endocr* 105:285-294.
2. Faraci FM, Chilian WM, Koudy Williams J, Heistad DD, 1989 Effects of reflex stimuli on blood flow to the adrenal medulla. *Am J Physiol* 257:C590-C596.
3. Bornstein SR, Gonzalez-Hernandez JA, Ehrhart-Bornstein M, Adler G, Scherbaum WA, 1994 Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms cellular basis for important intraadrenal interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 78:225-232.

4. Gallo-Payet N, Pothier P, Isler H, 1987 On the presence of chromatin cells in the adrenal cortex: their possible role in adrenocortical function. *Biochem Cell Biol* 65:588-592.
5. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA, Pfeiffer EF, Holst JJ, 1990 Effects of splanchnic nerve stimulation on the adrenal cortex may be mediated by chromattin cells in a paracrine manner. *Endocrinology* 127:900-906.
6. Kleitman N, Holzwarth MA, 1985 Catecholaminergic innervation of the rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res* 241:139-147.
7. Vizi ES, Orso E, Vinson GP, Szalay KS, 1996 Local fine tuning by noradrenaline and dopamine of steroid release from glomerulosa boosted by ACTH. In: Vinson GP, Anderson DC (eds). Adrenal glands, vascular system and hypertension. *J. Endocrinol Ltd*, Bristol, pp 293-302.
8. Buijs RM, Wortel J, van Heerikhuize JJ, Fenstra MGP, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A, 1999 Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 11:1535-1544.
9. Kesse WK, Parker TL, Coupland RE, 1988 The innervation of the adrenal gland I. The source of pre- and postganglionic nerve fibres to the rat adrenal gland. *J Anat* 157:33-41.
10. Dagerlind A, Pelto-Huikko M, Diez M, Hokfelt T, 1995 Adrenal medullary ganglion neurons project into the splanchnic nerve. *Neuroscience* 69:1019-1023.
11. Friend DS, Gilula NB, 1972 A distinctive cell contact in the rat adrenal cortex. *J Cell Biol* 53:148-163.
12. Shima S, Komoriyama K, Hirai M, Kouyama H, 1984 Studies on cyclic nucleotides in the adrenal gland. XI. Adrenergic regulation of adenylate cyclase activity in the adrenal cortex. *Endocrinology* 114:325-329.
13. Mohamed AA, Parker TL, Coupland RE, 1988 The innervations of the adrenal gland. II. The source of spinal afferent nerve fibres to the guinea-pig adrenal gland. *J Anat* 160:51-58.
14. Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA, 1989 The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J Anat* 163:173-181.
15. Axelrod J, Reisine TD, 1984 Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 224:452-459.
16. Wurtman RJ, Axelrod J, 1966 Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J Biol Chem* 241:2301-2305.
17. Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Gonzalez-Hernandez J, Holst J, Waterman MR, Scherbaum WA, 1995 Sympathoadrenal regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Res* 21:13-24.
18. Engeland WC, Gann DS, 1989 Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dogs. *Neuroendocrinology* 50:124-131.
19. Edwards AV, Jones CT, 1987 The effect of splanchnic nerve stimulation on adrenocortical activity in conscious calves. *J Physiol* 382:385-396.
20. Yamaguchi N, Lamarche L, Briand R, 1991 Simultaneous evaluation of medullary secretory functions of normal and acutely denervated adrenals. *Am J Physiol* 260:R306-R313.
21. Guse-Behling H, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Waterman MR, Scherbaum WA, Adler G, 1992 Regulation of adrenal steroidogenesis by adrenaline: Expression of cytochrome p450 genes. *J Endocrinol* 135:229-237.
22. Jasper MS, Engeland WC, 1994 Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinology* 59:97-109.

23. Jasper MS, Engeland WC, 1997 Splanchnicotomy increases adrenal sensitivity to ACTH in nonstressed rats. *Am J Physiol* 273:E363-368.
24. Dallman MF, 1984 Control of adrenocortical growth in vivo. *Endocr Res* 10:213-242.
25. Bicknell AB, Lomthaisong K, Woods RJ, Hutchinson EG, Bennett HP, Gladwell RT, Lowry PJ, 2001 Characterization of a serine protease that cleaves pro- γ -melanotropin at the adrenal to stimulate growth. *Cell* 105:903-912.
26. Varndell IM, Pollak JM, Allen JM, Terenghi G, Bloom SR, 1984 Neuropeptide tyrosine (NPY) immunoreactivity in norepinephrine-containing cells and nerves of the mammalian adrenal gland. *Endocrinology* 114:1460-1462.
27. Ang VTY, Jenkins JS, 1984 Neurohypophyseal hormones in the adrenal medulla. *J Clin Endocrinol Metab* 58:688-691.
28. Bruhn TO, Engeland WC, Antony ELP, Gann DS, Jackson IMD, 1987 Corticotropin-releasing factor in the dog adrenal medulla is secreted in response to hemorrhage. *Endocrinology* 120:25-33.
29. Neri G, Andreis PG, Prayer-Galetti T, Rossi GP, Malendowicz LK, Nussdorfer GG, 1996 Pituitary adenylate-cyclase activating peptide enhances aldosterone secretion of human adrenal gland. Evidence for an indirect mechanism, probably involving the local release of catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 81:169-173.
30. Andreis PG, Neri G, Prayer-Galetti T, Rossi GP, Gottardo G, Malendowicz LK, Nussdorfer GG, 1997 Effects of adrenomedullin on human adrenal glands: An in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1167-1170.
31. Albertin G, Malendowicz LK, Macchi C, Markowska A, Nussdorfer GG, 2000 Cerebellin stimulates the secretory activity of the rat adrenal gland: in vitro and in vivo studies. *Neuropeptides* 34:7-11.
32. Mazzocchi G, Andreis PG, De Caro R, Aragona F, Gorttardo L, Nussdorfer GG, 1999 Cerebelin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:632-635.
33. Urquart J, 1965 Adrenal blood flow and the adrenocortical response to corticotrophin. *Am J Physiol* 209:1162-1168.
34. Grand JK, Forrest APM, Symington T, 1957 The secretion of cortisol and corticosterone by the human adrenal cortex. *Acta Endocrinol (Copenh)* 26:195-203.
35. Breslow MJ, Jordan DA, Thellman ST, Traystman R, 1987 Neural control of adrenal medullary and cortical blood flow during hemorrhage. *Am J Physiol* 252:H521-H528.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

Ερώτηση 1

- a) Ο φλοιός αρδεύεται με αρτηριακό αίμα μόνον από αρτηρίες που εισέρχονται σ' αυτόν από το καψικό-υποκαψικό πλέγμα, ενώ ο μυελός αρδεύεται μόνον από τις μυελικές αρτηρίες.
- β) Η αιμάτωση του φλοιού και του μυελού είναι ανά μονάδα μάζας πάντοτε η ίδια.
- γ) Τα τριχοειδή του φλοιού και του μυελού στη φλοιομυελική επιφάνεια επαφής αναστομώνονται μεταξύ τους, ώστε ο μυελός να δέχεται τη μεγαλύτερη ποσότητα αρτηριακού αίματος από τον φλοιό.

Ερώτηση 2

- a) Στη φλοιομυελική επιφάνεια επαφής ο φλοιός και ο μυελός διαχωρίζονται πλήρως διαμέσου μιας ενδιάμεσης στοιβάδας τριχοειδών.
- β) Μόνον σχηματισμοί κυττάρων του φλοιού εισέρχονται στο μυελό, ο οποίος δεν αναμειγνύεται με τον φλοιό.
- γ) Φλοιός και μυελός συνυφαίνονται με περίπλοκο τρόπο: μυελικές ακτίνες εισέρχονται στο φλοιό μέχρι και την κάψα, ο φλοιός με προσεκβολές εκτείνεται μέσα στο μυελό.

Ερώτηση 3

- a) Όλες οι νευρικές ίνες που φτάνουν στο μυελό συνάπτονται ενδιαμέσως στα στελεχιαία και τα κοιλιακά γάγγλια.
- β) Ο μυελός νευρώνεται κυρίως από προ- και ο φλοιός από μετα- γαγγλιακές χολινεργικές ίνες.
- γ) Ο μυελός νευρώνεται κυρίως από προγαγγλιακές χολινεργικές και ο φλοιός κυρίως από μεταγαγγλιακές νοραδρενεργικές ίνες.

Ερώτηση 4

Τα συμπαθητικά περικάρδα στη μεσοπλάγια δέσμη των θωρακικού νωτιαίου μυελού:

- α) δέχονται νευρικά σήματα μόνον από τον υπερχιασματικό και τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου
- β) δέχονται σήματα από κέντρα του στελέχους και του παρακοιλιακού πυρήνα, τα οποία συνάπτονται με εγκεφαλικά και υποθαλαμικά κέντα
- γ) δέχονται σήματα από τον παρακοιλιακό πυρήνα και απ' ευθείας από εγκεφαλικά κέντρα.

Ερώτηση 5

- a) Ο φλοιός και ο μυελός δέχονται μόνον συμπαθητικά προσαγωγά κινητικά σήματα.
- β) Στις οπίσθιες ρίζες Θ3-Ο2 εντοπίζονται περικάρυα προσαγωγών νευρώνων προς το φλοιό και το μυελό.
- γ) Η νεύρωση του φλοιού και του μυελού συντελείται αποκλειστικώς μόνον από προσαγωγές κινητικές και απαγωγές αισθητικές συμπαθητικές ίνες.
- δ) Ο φλοιός και ο μυελός νευρώνονται κινητικά και αισθητικά από το συμπαθητικό αλλά και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Ερώτηση 6

- a) Η βιοσύνθεση και η έκκριση κατεχολαμινών στο μυελό ελέγχεται αποκλειστικώς από συμπαθητική νευρική δραστηριότητα.
- β) Η ενζυματική μετατροπή της τυροσίνης σε DOPA στα χρωμιόφιλα κύτταρα του μυελού υπόκειται κυρίως σε έλεγχο από νευρικά σήματα.
- γ) Η ενζυματική μετατροπή της δοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη στο μυελό ρυθμίζεται αποκλειστικά από νευρικά σήματα.

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

γ, γ, γ, δ, β