

Φυσιολογία μυελού και επινεφριδίων - Βιοσύνθεση κατεχολαμινών

Παναγιώτης Γ. Ζαγαρέλης¹ και Κωνσταντίνος Ι. Μαυρουδής²

¹ Ειδικεύομενος Ενδοκρινολόγος, Β' Τμήμα Ενδοκρινολογίας – Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α “ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ”, ² Διευθυντής Ενδοκρινολογίας – Διαβήτη και Μεταβολισμού “ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ”

Εισαγωγή

Τα επινεφριδία, δύο μικροί τριγωνικοί αμφοτερόπλευροι αδένες, συνολικού βάρους 8-10 g βρίσκονται οπισθοπεριτοναϊκά επικαθήμενοι στους άνω πόλους των νεφρών, και αποτελούνται από το φλοιό (~85%) και το μυελό (~15%), που διαφέρουν σημαντικά από εμβρυολογική, ιστολογική και λειτουργική άποψη.

Ο φλοιός των επινεφριδίων έχει μεσοδερμική προέλευση και διακρίνεται ιστολογικά, από έξω προς τα μέσα, σε τρεις ζώνες, στη σπειροειδή (zona glomeruloza), στη στηλιδωτή (zona fasciculata) και στη δικτυωτή (zona reticularis). Από το φλοιό εκκρίνονται στεροειδείς ορμόνες που έχουν κοινό γνώρισμα το σκελετό του κυκλοπεντανοπερυδροφαινανθρενίου.

Ο μυελός των επινεφριδίων προέρχεται από τα εξωδερματικά κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας όπου μεταναστεύουν εκατέρωθεν του νευρικού σωλήνα προς τη ραχιαία αιορτή τοποθετούμενα οπισθοπλάγια αυτής, την πέμπτη περίπου εβδομάδα ανάπτυξης. Τα περισσότερα απ' αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν μία αμφοτερόπλευρη αλυσίδα συμπαθητικών γαγγλίων, και κάποια άλλα, οι φαιοχρωμιοφίλοβλάστες, διεισδύουν στο αναπτυσσόμενο επινεφριδιακό βλάστημα σχηματίζοντας τον μυελό. Τα τελευταία αυτά κύτταρα αντιστοιχούν σε μεταγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες, χωρίς να αποκτούν νευρικές αποφυάδες, αλλά με ειδική νευροεκκριτική ικανότητα. Κατά συνέπεια πρόκειται για ένα περιφερικό συμπαθητικό γάγγλιο που δέχεται ώσεις από προγαγγλιακούς νευρώνες μέσω σπλαγχνικών νεύρων.

Φυσιολογία του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελείται από το παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικοαδρενεργικό. Οι νευροδιαβιβαστές του παρασυμπαθητικού είναι κυρίως η ακετυλοχολίνη και του συμπαθητικοαδρενεργικού είναι η νορεπινεφρίνη στις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων και στο Κ.Ν.Σ, και η επινεφρίνη από το μυελό επινεφριδίων. Η ντοπαμίνη, ένας ακόμα νευροδιβιβαστής του

Κ.Ν.Σ, εκκρίνεται επίσης από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις.

Δομή και οργάνωση του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος

Τα γάγγλια του συμπαθητικού και ο μυελός επινεφριδίων προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία, όπου τα συμπαθητικόγόνια μετατρέπονται σε νευροβλάστες απ' όπου προέρχονται τα παρασπονδυλικά και προαορτικά γαγγλιακά κύτταρα. Οι συμπαθητικοί προγαγγλιακοί άξονες προέρχονται κυρίως από το θωρακοοσφυικό νωτιαίο μυελό, και αυτοί με την σειρά τους συνάπτονται με νευράξονες προερχόμενους από τη γέφυρα και τον υποθάλαμο. Κατά συνέπεια, το λιμπικό σύστημα και ο φλοιός ρυθμίζουν τη συμπαθητική δραστηριότητα.

Οι προγαγγλιακοί νευρώνες συνάπτονται με τα γαγγλιακά κύτταρα των παρασπονδυλικών και προαορτικών γαγγλίων καθώς και των λαγονίων και των ανωτέρων και κατωτέρων μεσεντερικών γαγγλίων. Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες απ' αυτά τα γάγγλια νευρώνουν τα σπλαγχνικά όργανα, οι δε κατώτεροι θωρακικοί και οσφυικοί επιπλέον νευρώνουν απ' ευθείας το μυελό των επινεφριδίων.

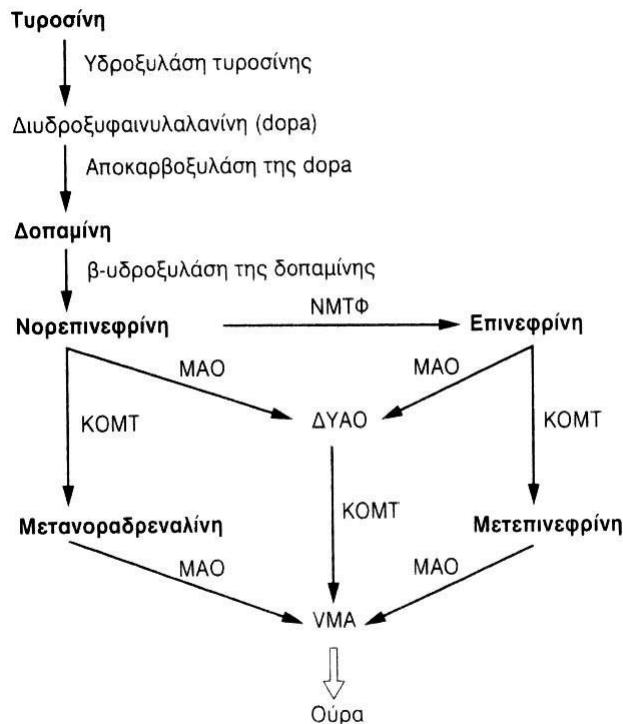
Ο νευροδιαβιβαστής των γαγγλιακών συνάψεων και των κυττάρων του μυελό είναι η ακετυλοχολίνη. Σε άλλους ιστούς, η μεταγαγγλιακή συμπαθητική νεύρωση μπορεί να είναι χολινεργική, νοραδρενεργική ή και τα δύο.

Κατεχολαμίνες

Βιοσύνθεση

Στα θηλαστικά η επινεφρίνη συντίθεται κυρίως στο μυελό, ενώ η νορεπινεφρίνη βρίσκεται στο μυελό, στο ΚΝΣ, και στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις. Η ντοπαμίνη (πρόδρομος της νορεπινεφρίνης) απαντάται στο μυελό, στους νοραδρενεργικούς νευρώνες, στον εγκέφαλο, στα συμπαθητικά γάγγλια (εξειδικευμένοι διάμεσοι νευρώνες), και στο καρωτιδικό σωμάτιο.

Αρχικά η τυροσίνη των τροφών (ή η προεχόμενη από μετατροπή της φαινολαλανίνης στο ήπαρ) μεταφέρεται ενεργητικά στους νευρώνες και τα χρωμαφινικά κύτταρα, και μετατρέπεται με τη δράση της υδροξυλάσης της τυροσίνης σε διυδροξυφαινυλαλανίνη (dopa). (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Βιοσύνθεση κατεχολαμινών

Η υδροξυλάση της τυροσίνης, που ρυθμίζει τη σύνθεση, ενεργοποιείται από την ακετυλοχολίνη (νικοτινικοί χολινεργικοί νευρώνες), και αναστέλλεται από ποικιλία παραγόντων, όπως η άλφα-μεθυλμετατυροσίνη. Η τελευταία είναι χρήσιμη και κλινικά στο κακόηθες φαιοχρωμοκύτωμα (λόγω αναστολής σύνθεσης περίσσειας κατεχολαμινών μέσω ενζυμικού block).

Η dopa εν συνεχεία μετατρέπεται στην ντοπαμίνη με το ένζυμο αποκαρβοξυλάση το οποίο βρίσκεται σε όλους τους ιστούς και κυρίως στο ήπαρ, νεφρά, εγκέφαλο. Αναστολείς του ενζύμου, όπως η μεθυλ-ντόπια, προκαλούν την παραγωγή α-μεθυλνορεπινεφρίνης με αντιπερτασική δράση. Η μετατροπή της ντοπαμίνης σε νορεπινεφρίνη καταλύεται από τη β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, αποκλειστικά στο νευρικό ιστό. Το ένζυμο ενσωματώνεται στα αποθηκευτικά κοκκία των κατεχολαμινών, των οποίων οι μεμβράνες περιέχουν και ATPάση, κυτόχρωμα P561, και ρεδουκτάση του P561:NADH. Η β-υδροξυλάση της τυροσίνης από τα κοκκία απελευθερώνεται κατά την έκριση νοραδρεναλίνης ενώ διάφοροι αναστολείς της δράσης της (δισουλφουραμικό οξύ) δεν έχουν κλινική σημασία.

Η N-μεθυλίωση της νορεπινεφρίνης σε επινεφρίνη καταλύεται από το ένζυμο N- μεθυλτρανσφεράση της φαινυλεθανολαμίνης (PNMT), χρησιμοποιώντας μία S-αδενοσυλμεθειονίνη ως δότη μεθυλομάδας. Το ένζυμο απαντάται κυρίως στο μυελό, όπου επάγεται από τα γλυκοκορτικοειδή, και σε λίγους νευρώνες στο ΚΝΣ. Μετά τον σχηματισμό της η νορεπινεφρίνη εξέρχεται των κοκκίων και εν συνεχεία επαναπροσλαμβάνεται πάλι από διαφορετικά κοκκία. Το ένζυμο PNMT βρίσκεται επίσης στο πάγκρεας, πνεύμονες και νεφρά, όπου συμβάλλει στην παραγωγή της μισής ποσότητας επινεφρίνης των ούρων.

Η βιοσύνθεση κατεχολαμινών βρίσκεται σε σύζευξη με την έκκρισή τους και οι αποθήκες τους στις νευρικές απολήξεις παραμένουν σχετικά αμετάβλητες, ακόμα και στη μέγιστη διέγερση. Η παρατεταμένη υπογλυκαιμία μπορεί να αδειάσει τις αποθήκες, όμως επάγει την ενεργοποίηση της υδροξυλάση της τυροσίνης και κατά συνέπεια τη σύνθεση κατεχολαμινών.

Αποθήκευση και έκκριση

Η μεταφορά των κατεχολαμινών στα κοκκία για αποθήκευση γίνεται με δύο μεταφορείς (μυοοαμίνες) με υψηλή ειδίκευση αναλόγως του υποστρώματος. Υπάρχει υψηλού βαθμού δυναμική ισορροπία των αποθηκευμένων κατεχολαμινών με το περιβάλλον κυττόπλασμα. Οι κατεχολαμίνες μοιράζονται το όξινο περιβάλλον του στρώματος των κοκκίων με το ATP, ασβέστιο, μαγνήσιο, τα νευροπεπτίδια και τις πρωτεΐνες, όπως οι χρωμογρανίνες. Η διάσπαρτη παρουσία χρωμογρανίνης σε διάφορους ενδοκρινικούς ιστούς έχει οδηγήσει στη μέτρησή τους στο πλάσμα ως χρήσιμο αν και μη ειδικό δείκτη νευροενδοκρινικών όγκων, όπως το φαιοχρωμοκύττωμα. Ο λόγος κατεχολαμινών/ATP είναι πολύ υψηλότερος σε κοκκία φαιοχρωμοκυττώματος (φυσιολογικά 4/1). Η εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης περιέχει β-υδροξυλάση της τυροσίνης και ATPάση, η οποία διευκολύνει την πρόσληψη και αναστέλλει την έκκριση κατεχολαμινών, ενώ αναστέλλεται από την ρεσερπίνη. Τα κοκκία περιέχουν επίσης και άλλα ενεργά πεπτίδια, όπως αδρενομυελίνη, ACTH, VIP και εγκεφαλίνες τα οποία είναι ενεργά και ρυθμιστικά της έκκρισης κατεχολαμινών. Οι κατεχολαμίνες αποθηκεύονται σε διάφορους τύπους κοκκίων, που διαφέρουν σε μέγεθος και σύσταση στρώματος πεπτιδίων και έχουν περιγραφεί δύο πληθυσμούς χρωμαφινικών κυττάρων με μορφολογικώς διαφορετικά χαρακτηριστικά.

Τα περισσότερα φαιοχρωμοκυττώματα εκκρίνουν και επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, περίπου 1/3 αποκλειστικά παράγει νορεπινεφρίνη, και σε πολύ μικρότερο ποσοστό αποκλειστικά παράγεται και εκκρίνεται μόνο επινεφρίνη. Η διαδικασία της εξωκύττωσης ενεργοποιείται από την είσοδο ιόντων ασβεστίου, όπου

στους νευρώνες γίνεται μέσω νευρικής διέγερσης και εκπόλωσης της μεμβράνης, και στα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού μέσω απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης από τα σπλαγχνικά νεύρα. Η μεγάλη διακύμανση μεταξύ του δυναμικού μεμβράνης, του υποδοχέα, της G-πρωτεΐνης και του δεύτερου αγγελιοφόρου για τη διάνοιξη διαύλων ιόντων ασβεστίου επιφέρει διαφόρους βαθμούς έλεγχο της εξωκύττωσης από τα ιόντα ασβεστίου. Επιπλέον μια ποικιλία πεπτιδίων, νευροδιαβιβαστών και χυμικών παραγόντων αποτελούν παράγοντες ρυθμισης ή τροποποίησης της απελευθέρωσης κατεχολαμινών. Οι μηχανισμοί πού ρυθμίζουν την απελευθέρωση είναι στενά συνδεδεμένοι με την επαγωγή ενζύμων για τη σύνθεση, ούτως ώστε να υπάρχει ισοζύγιο.

Πρόσληψη και μεταβολισμός

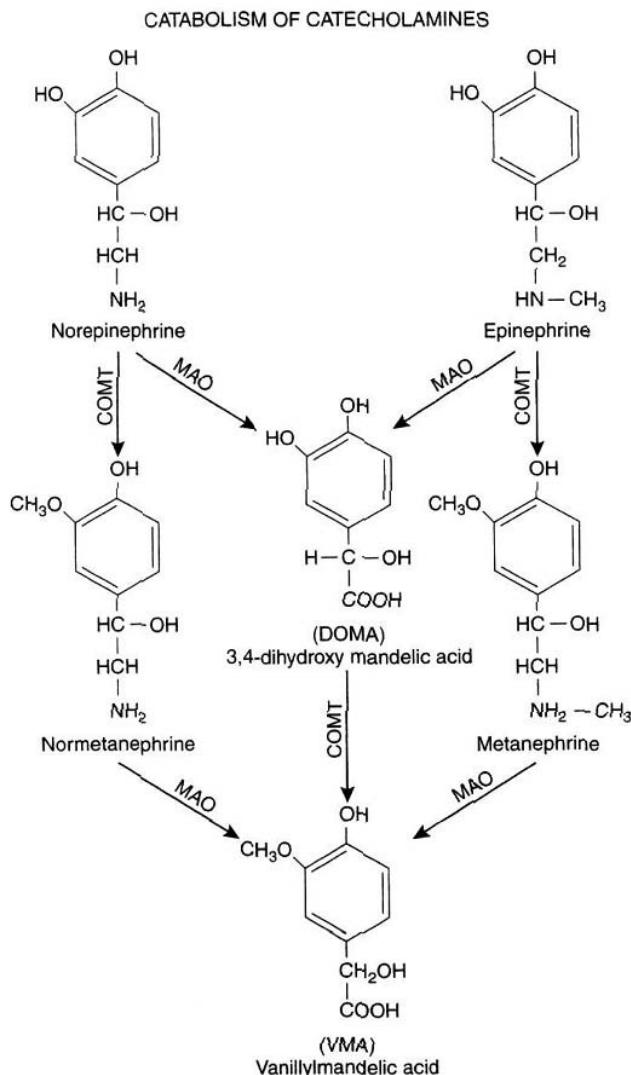
Επειδή τα ένζυμα για το μεταβολισμό των κατεχολαμινών βρίσκονται ενδοκυτταρίως, ο κύριος μηχανισμός αδρανοποίησης των εξωκυταρρίων ευρισκομένων κατεχολαμινών είναι η επαναπρόσληψή τους με ενεργητική μεταφορά.

Η επαναπρόσληψη διευκολύνεται από μεταφορείς που ανήκουν σε δύο οικογένειες με νευρωνική και εξωνευρωνική κατανομή. Ο νευρωνικός μεταφορέας της νορεπινεφρίνης επάγει την αναστολή της συμπαθητικού νευρωνικής μετάδοσης, ενώ οι εξωνευρωνικοί μεταφορείς περιορίζουν τη διάχυση του σήματος και καθαίρουν τις κατεχολαμίνες της περιφέρειας. Από την νορεπινεφρίνη των συμπαθητικών νεύρων το 90% επαναπροσλαμβάνεται από νευρωνικές απολήξεις, 5% από εξωνευρωνική πρόσληψη και 5% διαφεύγει στην κυκλοφορία.

Αντιθέτως, για την κυκλοφορούσα επινεφρίνη, που προέρχεται απ' ευθείας από τα επινεφρίδια, το 90% απομακρύνεται με εξωνευρωνική διαδικασία, κυρίως μέσω ήπατος. Η παρουσία αυτών των ισχυρώς ενεργοποιημένων μεταφορέων προκαλεί ταχεία κάθαρση κατεχολαμινών, με χρόνο ημίσειας ζωής λιγότερο των 2 λεπτών. Ο μεταβολισμός καταλύεται από μία σειρά ενζύμων όπου παράγεται μία ποικιλία μεταβολιτών (Σχήμα 2).

Η απαμίνωση των κατεχολαμινών από τη μονοαμινοοξειδάση (MAO) παράγει ενδιάμεσους μεταβολίτες αλδεϋδης οι οποίοι μεταβολίζονται περαιτέρω είτε σε απαμινομένα οξέα είτε σε απαμινομένες αλκοόλες. Τα ενδιάμεσα προϊόντα αλδεϋδης από την ντοπαμίνη αποτελούν καλό υπόστρωμα για τη δεϋδρογενάση της αλδεϋδης, ενώ τα παραγόμενα από την αδρεναλίνη-νοραδρεναλίνη αποτελούν υπόστρωμα για τη ρεδουκτάση αλδεϋδης ή αλδοζών. Κατά συνέπεια η επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη απαμινούνται σε 3,4-διυδροξυφενυλογλυκόλη (DHPA). Η κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT) καταλύει την Ο-μεθυλώση της ντοπαμίνης σε μεθοξυτραμίνη, της νορεπινεφρίνης σε νορμετανεφρίνη

και της επινεφρίνης σε μετανεφρίνη. Η COMT δεν βρίσκεται στους κατεχολαμινοπαραγωγούς νευρώνες, που περιέχουν αποκλειστικά MAO, αλλά βρίσκεται μαζί με τη MAO σε πολλούς εξωνευρωνικούς ιστούς. Η ισομορφή της COMT που συνδέεται με τη μεμβράνη και έχει υψηλή συγγένεια για τις κατεχολαμίνες είναι ιδιαιτέρως άφθονη σε χρωμαφινικά και κύτταρα φαιοχρωμοκυτώματος. Επομένως εξ αιτίας των διαφορών στην ενζυμική έκφραση, οι κατεχολαμίνες των νευρώνων, του μυελού επινεφριδίων ή του φαιοχρωμοκυτώματος ακολουθούν διάφορα νευρωνικά και εξωνευρωνικά μονοπάτια μεταβολισμού. Η νευρωνική οδός είναι ποσοτικά πολύ σημαντικότερη της εξωνευρωνικής για το μεταβολισμό της νορεπινεφρίνης των συμπαθητικών νεύρων, κι' αυτό διότι η περισσότερη νορεπινεφρίνη των συμπαθητικών νεύρων καθαίρεται με νευρωνική απ' ότι με εξωνευρωνική πρόσληψη. Επομένως η περισσότερη νορεπινεφρίνη του σώματος μεταβολίζεται αρχικά σε DHPG κυρίως με απαμίνωση ενδονευρωνικά μετά την έξodo από τα αποθηκευτικά κοκκία ή μετά από έκκριση και επαναπρόσληψη. Η DHPG περαιτέρω υφίσταται Ο-μεθυλίωση από την COMT, εξωνευρωνικά, σε 3-μεθοξυ-4-υδροξυφενυλογλυκόλη (MHPG), ένα μεταβολίτη που παράγεται σε μικρότερο βαθμό με απαμίνωση νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης. Συγκρινόμενη με την DHPG, η νορμετανεφρίνη και η μετανεφρίνη παράγονται σε μικρά ποσά και μόνο εξωνευρωνικά, ενώ τη μόνη μεγάλη πηγή αποτελούν τα χρωμαφινικά κύτταρα, όπου συμβάλλουν στην παραγωγή >90% της κυκλοφορούσης μετανεφρίνης και στο 24-40% της κυκλοφορούσης νορεπινεφρίνης. Στα επινεφρίδια, η νορμετανεφρίνη και η μετανεφρίνη παράγονται, όπως η DHPG, στα συμπαθητικά νεύρα, από την νορεπινεφρίνη και την επινεφρίνη των κοκκίων. Το παραγόμενο MHPG από την DHPG και τις επινεφρίνες μεταβολίζεται σε βανιλιλμανδελικό οξύ (VMA) με τα ένζυμα αλκοολική και αλδεϋδική δευδρογενάση κυρίως στο ήπαρ (περίπου 90% του παραγόμενου VMA). Με εξαίρεση το συζευγμένων προϊόντων. Το VMA και τα γλυκουρονικά και θειικά συζευγμένα προϊόντα του MHPG αποτελούν τα κύρια τελικά προϊόντα μεταβολισμού των κατεχολαμινών. Το HVA και τα συζευγμένα του αποτελούν τα κύρια μεταβολικά προϊόντα μεταβολισμού ντοπαμίνης. Αυτά τα τελικά προϊόντα και τα συζευγμένα τους αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα, κατά συνέπεια η κάθαρσή τους είναι αργή και οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα είναι υψηλές σχετικά με των πρόδρομών τους αμινών.



Σχήμα 2. Καταβολισμός κατεχολαμνών

Αδρενεργικοί υποδοχείς

Οι α1 αδρενεργικοί υποδοχείς είναι μετασυναπτικοί, και βρίσκονται στις λείες μυικές ίνες. Η διέγερσή τους προκαλεί αγγειοσύσπαση, αύξηση αρτηριακής πίεσης, μυδρίαση, χάλαση εντέρου και σύσπαση μήτρας. Ο κλασικός α1 αγωνιστής είναι η φαινυλεφρίνη, και ο κλασικός ανταγωνιστής η πραζοσίνη. (Σχήμα 3).

Μερικοί α2 υποδοχείς βρίσκονται προσυναπτικά και αναστέλλουν την έκκριση της νορεπινεφρίνης, ενώ άλλοι στις λείες μυικές ίνες των αγγείων είναι μετασυναπτικοί και εξωσυναπτικοί και η διέγερσή τους προκαλεί αγγειοσύσπαση. Κλασικοί α2 αγωνιστές είναι η κλονιδίνη και η μεθυλντόπα, όπου αναστέλλουν τη συμπαθητική δραστηριότητα στον εγκέφαλο μειώνοντας την αρτηριακή πίεση. Η ιοχυπίνη, κλασικός α2 ανταγωνιστής οδηγεί σε αύξηση νοραδρεναλίνης πλάσματος και σε εγρήγορση του Κ.Ν.Σ.

Οι β1 αδρενεγικοί υποδοχείς έχουν διάφορες δράσεις, για παράδειγμα στην καρδιά προκαλούν θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση, στο λιπώδη ιστό λιπόλυση και αύξηση έκκρισης ρενίνης νεφρών. Κλασικός β1 αγωνιστής είναι η δοβουνταμίδη, και εκλεκτικοί β1 η μετοπρολόλη και η ατενολόλη. Οι β2 υποδοχείς, όταν διεγερθούν προκαλούν βρογχοδιαστολή, αγγειοσύσπαση, γλυκονεογένεση, χάλαση των λείων μυικών ινών του εντέρου και της μήτρας. Τυπικοί β2 αγωνιστές είναι η μεταπροτερενόλη, η αλβουτερόλη, η τερβουταλίνη και η ισοαιθαρίνη.

Η προπρανολόλη, η ναδολόλη και η τιμολόλη είναι ανταγωνιστές των β1 και β2 υποδοχέων. Παρόλο που η ντοπαμίνη έχει ασθενή αδρενεργική δράση, υπάρχουν και ειδικοί ντοπαμινεργικοί υποδοχείς. Οι D1 βρίσκονται κυρίως στα στεφανιαία, στους νεφρούς, στα μεσεντέρια και εγκεφαλικά αγγεία, όπου προκαλούν αγγειοδιαστολή, διούρηση και νατριούρηση. Χαμηλές δόσεις ντοπαμίνης χρησιμοποιούνται θεραπευτικά, ενώ σε υψηλότερες διεγείρονται και οι β1 και α υποδοχείς προκαλώντας αγγειοσύσπαση και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι D2 υποδοχείς είναι προσυναπτικοί στις συμπαθητικές απολήξεις και βρίσκονται στα συμπαθητικά γάγγλια, όπου η διέγερσή τους αναστέλλει την γαγγλιονική μετάδοση, ενώ δρώντας κεντρικώς προκαλούν έμετο και αναστέλλουν την έκκριση προλακτίνης. Η βρωμοκρυπτίνη, η απομορφίνη και η λεργκοτρίλη είναι ειδικοί D2 αγωνιστές, ενώ η δομπεριδόνη δρα ανταγωνιστικά.

Επί υψηλών επιπέδων κατεχολαμινών η απεναισθητοποίηση γίνεται με δύο τρόπους 1) με εσωτερίκευση των υποδοχέων μειώνοντας τον αριθμό τους στην επιφάνεια των κυττάρων, και 2) μείωση της συνδετικότητας των κατεχολαμινών με τον υποδοχέα. Αυτή η λεγόμενη down-regulation κατάσταση των υποδοχέων εξηγεί μερικώς, γιατί επί φαιοχρωμοκυτώματος ενίστε η υπέρταση είναι ήπια παρόλη την υψηλή κατεχολαμιναιμία.

Receptor Agonists		Antagonists	Tissue	Responses
α_1^{2*}	Epi \geq NE > > Iso Phenylephrine	Prazosin	Vascular smooth muscle Genitourinary smooth muscle	Contraction Contraction
			Liver [†]	Glycogenolysis; gluconeogenesis
			Intestinal smooth muscle	Hyperpolarization and relaxation
			Heart	Increased contractile force; arrhythmias
α_2^{2*}	Epi \geq NE > > Iso Clonidine	Yohimbine	Pancreatic islets (β cells) Platelets Nerve terminals	Decreased insulin secretion Aggregation Decreased release of NE
			Vascular smooth muscle	Contraction
β_1	Iso > Epi = NE Dobutamine	Metoprolol CGP 20712A	Heart	Increased force and rate of contraction and AV nodal conduction velocity
			Juxtaglomerular cells	Increased renin secretion
β_2	Iso > Epi > > NE Terbutaline	ICI 118551	Smooth muscle (vascular, bronchial, gastrointestinal, and genitourinary)	Relaxation
			Skeletal muscle	Glycogenolysis; uptake of K ⁺
			Liver [†]	Glycogenolysis; gluconeogenesis
$\beta_3^{4†}$	Iso = NE > Epi BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A	Adipose tissue	Lipolysis

Σχήμα 3. Αδρενεργικοί υποδοχείς. Αγωνιστές – Ανταγωνιστές των υποδοχέων, εντόπιση, δράση.

Δράσεις κατεχολαμινών

Οι κατεχολαμίνες επιδρούν σε κάθε ιστό του σώματος και η έκκρισή τους από τις συμπαθητικές απολήξεις ή το μυελό επινεφριδίων έχει σημαντικές ρυθμιστικές επιδράσεις και προσαρμόζει το σώμα από λεπτό σε λεπτό σε ανάπαυση και σε stress. Η απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τις συμπαθητικές απολήξεις και της επινεφρίνης από το μυελό επινεφριδίων μπορεί να είναι είτε διάχυτη και γενικευμένη στο σώμα, είτε τοπική σε συγκεκριμένο όργανο.

Οι κατεχολαμίνες αυξάνουν τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση, τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την καρδιακή αγωγμότητα. Προκαλούν σύσπιαση των περισσοτέρων αγγείων και χάλαση της τραχείας και του βρογχικού δένδρου και αυξάνουν ή μειώνουν τις βρογχικές εκκρίσεις και μειώνουν την κινητικότητα, τον τόνο και τις εκκρίσεις του εντέρου. Διεγείρουν την έκκριση

ρενίνης και χαλαρώνουν τη χοληδόχο κύστη.

Το συμπαθητικονευρικό και το σύστημα του μυελού των επινεφριδίων ρυθμίζονται ξεχωριστά σε διαφορετικά stress. Επιπλέον οι δύο κατεχολαμίνες έχουν διαφορετικό αποτέλεσμα σε α και β υποδοχείς και έτσι η αδρεναλίνη έχει εντονότερα αποτελέσματα στους β2 υποδοχείς απ' ότι η νοραδρεναλίνη. (Σχήμα 4).

Εξαιτίας των διαφορών, η επινεφρίνη ασκεί τη δράση της σε διαφορετικό πληθυσμό υποδοχέων από τη νοραδρεναλίνη. Η επινεφρίνη προκαλεί μέσω β2 υποδοχέων αγγειοδιαστολή στους σκελετικούς μυς, ενώ η νορεπινεφρίνη αγγειοσύσπαση μέσω των α-1 υποδοχέων, και θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση μέσω β-1 καρδιακών υποδοχέων. Σε φυσιολογικές συνθήκες η αδρεναλίνη έχει σημαντικότερο μεταβολικό απ' ότι αιμοδυναμικό ρόλο. Οι μεταβολικές επιδράσεις της αφορούν σε υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, θερμογένεση, υποκαλιαιμία και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου. Εφίδρωση των παλαμών και άλλων περιοχών συχνά αναφέρεται ως αδρενεργική εφίδρωση μέσω α-υποδοχέων των αποκρινών αδένων, οι οποίοι απαντούν και σε χολινεργική διέγερση. Οι κατεχολαμίνες αναστέλλουν την κινητικότητα του εντέρου και προκαλούν έως και υποδυναμικό ειλεό (ψευδοαπόφραξη). Επιπλέον στα περισσότερα ενδοκρινή όργανα διεγίρουν την έκκριση προσχηματισμένων ορμονών, ενώ η β-αδρενεργική διέγερση επάγει και την παραγωγή τους.

Effect	Epinephrine	Norepinephrine
Cardiac		
Heart rate	+	+
Stroke volume	++	++
Cardiac output	+++	0, -
Arrhythmias	++++	++++
Coronary blood flow	++	++
Blood pressure		
Systolic arterial	+++	+++
Mean arterial	+	++
Diastolic arterial	+0, -	++
Mean pulmonary	++	++
Peripheral circulation		
Total peripheral resistance	-	++
Cerebral blood flow	+	0, -
Muscle blood flow	+++	0, -
Cutaneous blood flow	--	--
Renal blood flow	-	-
Splanchnic blood flow	+++	0, +
Metabolic effects		
Oxygen consumption	++	0, +
Blood glucose	+++	0, +
Blood lactic acid	+++	0, +
Eosinopenic response	+	0
Central nervous system		
Respiration	+	+
Subjective sensations	+	+

Σχήμα 4. Δράσεις κατεχολαμνών

Βιβλιογραφία

Alan Goldrien: Adrenal Medulla. In Basic and Clinical Endocrinology, Francis Greenspan and David Gardner, 6th ed, Lange 2000, pp 399-411.

Young J B, Landsberg L: Catecholamines and the adrenal medulla. In Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, Saunders 1998, pp 665-728.

Robert G. Dluhy, Jennifer E. Lawrence, and Gordon H. Williams: Endocrine Hypertension. In Williams Textbook of Endocrinology Philadelphia, Saunders 2003, pp 552-586.

Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonist, in Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, New York, McGraw-Hill 1996.

Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K: Understanding catecholamines metabolism for biochemical diagnosis of pheochromocytoma. In Rev. Endocr Metab Disord 2001;2:297-311.

Eisenhofer G et al: Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytomas in von Hippel-Lindau disease and MEN 2. N Engl J Med 1999; 340:1872.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

1) Η αδρεναλίνη

- α) Παράγεται από τη νοραδρεναλίνη με τη δράση του ενζύμου PNMT.
- β) Η παραγωγή της επάγεται από υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών.
- γ) Εισέρχεται στα χρωμαφινικά κοκκία.
- δ) Το α) και γ)
- ε) Όλα τα παραπάνω.

2) Από τις κατεχολαμίνες

- α) Η αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη είναι νευροδιαβιβαστές στο Κ.Ν.Σ.
- β) Η αδρεναλίνη σε περιορισμένες θέσεις και η ναραδρεναλίν σε περισσότερες.
- γ) Το 90% της νοραδρεναλίνης των συμπαθητικών απολήξεων επαναπροσλαμβάνεται, ενώ το 90% της αδρεναλίνης των επινεφριδίων μεταβολίζεται μέσω ήπατος.
- δ) Όλα τα παραπάνω.

3) Στην επαναπρόσληψη των κατεχολαμινών

- α) Αυτή γίνεται από μεταφορείς που κατανέμονται νευρωνικά και εξωνευρωνικά.
- β) Οι νευρωνικοί μεταφορείς της νοραδρεναλίνης επάγουν την αναστολή της συμπαθητικού νευρωνικής μετάδοσης.
- γ) Οι εξωνευρωνικοί μεταφορείς περιορίζουν τη διάχυση του σήματος και καθαίρουν τις κατεχολαμίνες της περιφέρειας.
- δ) Από τη νοραδρεναλίνη των συμπαθητικών νεύρων επαναπροσλαμβάνεται από τους νευρώνες το 10%.
- ε) Τα α), β), γ)
- στ) Όλα τα παραπάνω.

4) Η νδροξυνλάση της τυροσίνης

- α) Ενεργοποιείται από την ακετυλοχολίνη.
- β) Αναστέλλεται από την αλφαμεθυλμετατυροσίνη.
- γ) Ενεργοποιείται από την παρατεταμένη υπογλυκαιμία.
- δ) Το α) και γ)
- ε) Όλα τα παραπάνω.

5) Η ντοπαμίνη

- α) Είναι νευροδιαβιβαστής στο Κ.Ν.Σ και νατριοδιουρητικός παράγων στους νεφρούς.
- β) Απαντάται στο μυελό των επινεφριδίων, σε νοραδρενεργικούς νευρώνες και σε διάμεσον των νευρώνες των συμπαθητικών γαγγλίων.
- γ) Απαντάται στο καρωτιδικό σωμάτιο.
- δ) Το Β και γ)
- ε) Όλα τα παραπάνω.

6) Οι αΙ αδρενεργικοί νποδοχείς

- α) Είναι μετασυναπτικοί στις λείες μυικές ίνες.
- β) Η διέγερσή τους προκαλεί αγγειοσύσπαση και αγγειοδιαστολή, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μύση και σύσπαση του εντέρου.
- γ) Διεγέρονται από τη φαινυλεφρίνη.
- δ) Το Α και γ)
- ε) Όλα τα παραπάνω.

7) Φυσιολογικά η αδρεναλίνη

- α) Έχει σημαντικότερο μεταβολικό απ' ότι αιμοδυναμικό ρόλο.
- β) Προκαλεί υπεργλυκαιμία, θερμογένεση και αύξηση κατανάλωσης οξυγόνου.
- γ) Προκαλεί υπερλιπιδαιμία και υποκαλιαιμία
- δ) Τα Α και β)
- ε) Όλα τα παραπάνω.

8) Τα κοκκία των κυττάρων των μυελού των επινεφριδίων

- α) Περιέχουν και πεπτίδια, όπως αδρενομυελίνη, ACTH, VIP και εγκεφαλίνες, που είναι ενεργά και ρυθμίζουν την έκκριση των κατεχολαμινών,
- β) Δεν διαφέρουν σε μέγεθος και σύσταση πεπτιδίων στρώματος,
- γ) Περιέχουν κατεχολαμίνες και ATP σε λόγο φυσιολογικά περίπου 1 προς 5 αντίστοιχα.
- δ) Όλα τα παραπάνω,
- ε) Τίποτα από τα παραπάνω.

9) Οι δύο κατεχολαμίνες

- α) Έχουν το ίδιο αποτέλεσμα σε α και β υποδοχείς κυττάρων,
- β) Προκαλούν σύσπαση της τραχείας και του βρογχικού δένδρου, και αυξάνουν τον τόνο, την κινητικότητα και τις εκκρίσεις του εντέρου,
- γ) Αυξάνουν την έκκριση ρενίνης και διεγείρουν τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης.
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω.

10) Επί φαινοχρωμοκυττώματος,

- α) Παράγεται συνήθως αποκλειστικά αδρεναλίνη,
- β) Η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων των κατεχολαμινών γίνεται με εσωτερίκενσή τους, ή με μείωση της πρόσδεσής τους με αυτές.
- γ) Παρατηρείται πάντα έντονη υπέρταση,
- δ) Η ισομορφή της ΜΑΟ, που συνδέεται στη μεμβράνη των χρωμαφινικών κυττάρων είναι ιδιαιτέρως άφθονη.
- ε) Το Β και δ)

*Σωστές απαντήσεις κατά σειρά
ε, δ, ε, ε, ε, δ, ε, α, δ, β*