

Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

Το κινητικό (απαγωγό) νευρικό σύστημα αποτελείται από δύο συνιστώσες: το σωματικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Τα δύο αυτά συστήματα παρουσιάζουν πολλές διαφορές μεταξύ τους και διακρίνονται κυρίως από τους τύπους των οργάνων τα οποία νευρώνουν και από το είδος των λειτουργιών που ρυθμίζουν.

Το **σωματικό νευρικό σύστημα** είναι ένα εκούσιο κινητικό σύστημα υπό συνειδητό έλεγχο. Η καθεμία από τις οδούς του αποτελείται από έναν μονήρη κινητικό νευρώνα και τις σκελετικές μυϊκές ίνες που νευρώνει. Το κυτταρικό σώμα του κινητικού νευρώνα βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), είτε στο στέλεχος του εγκεφάλου είτε στον νωτιαίο μυελό, και ο άξονάς (νευράξονας) του σχηματίζει σύναψη απευθείας με τον σκελετικό μυ που αποτελεί το όργανο στο οποίο ασκεί τη δράση του. Ο νευροδιαβιβαστής ακετυλοχολίνη (ACh) απελευθερώνεται από τα προσυναπτικά άκρα (τελικές νευρικές απολήξεις) των κινητικών νευρώνων και ενεργοποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς που βρίσκονται στις τελικές κινητικές πλάκες των σκελετικών μυών. Ένα δυναμικό ενέργειας στον κινητικό νευρώνα θα προκαλέσει ένα δυναμικό ενέργειας στη μυϊκή ίνα, το οποίο θα προκαλέσει τη σύσπασή της. (Για την πληρέστερη ανάλυση του σωματικού νευρικού συστήματος ανατρέξτε στο Κεφάλαιο 1.)

Το **αυτόνομο νευρικό σύστημα** είναι ένα ακούσιο σύστημα που ελέγχει και ρυθμίζει τις λειτουργίες κυρίως των σπλαχνικών οργάνων. Η κάθε οδός του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελείται από δύο νευρώνες: ένα προγαγγλιακό και έναν μεταγαγγλιακό νευρώνα. Το κυτταρικό σώμα του κάθε προγαγγλιακού νευρώνα βρίσκεται στο ΚΝΣ. Οι άξονες των προγαγγλιακών νευρώνων συνάπτονται με τα κυτταρικά σώματα των μεταγαγγλιακών νευρώνων σε κάποιο από τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος που βρίσκονται εκτός του ΚΝΣ. Οι άξονες των μεταγαγγλιακών νευρώνων ακολούθως πορεύονται προς την περιφέρεια, όπου σχηματίζουν συνάψεις με τα όργανα-στόχους όπως: η καρδιά, τα βρογχιόλια, ο λείος μυϊκός χιτώνας των αγγείων, ο γαστρεντερικός σωλήνας, η ουροδόχος κύστη και τα γεννητικά όργανα. Όλοι οι προγαγγλιακοί νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος απελευθερώνουν ACh. Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες απελευθερώνουν είτε ACh, είτε νορεπινεφρίνη, είτε σε κάποιες περιπτώσεις νευροπεπτίδια.

Η Οργάνωση και τα Γενικά Χαρακτηριστικά του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος σελ.55

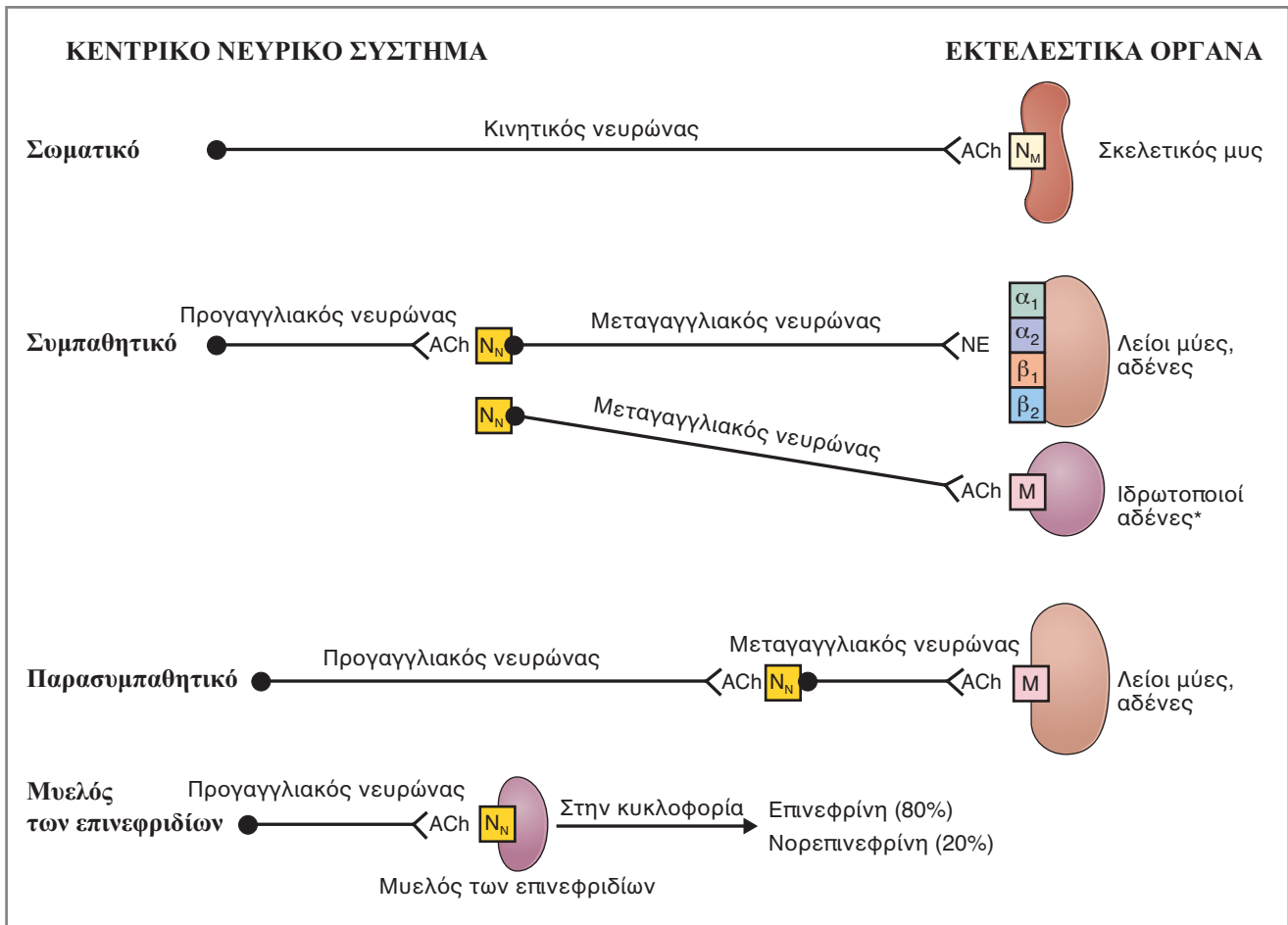
Οι Υποδοχείς του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος σελ. 68

Περίληψη σελ. 76

Ερωτήσεις Αυτοαξιολόγησης σελ. 77

Η Οργάνωση και τα Γενικά Χαρακτηριστικά του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα παρουσιάζει δύο κύριες υποδιαιρέσεις: το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, τα οποία συχνά λειτουργούν συμπληρωματικά για τη ρύθμιση της λειτουργίας των διαφόρων οργανικών συστημάτων. Μία τρίτη υποδιάρθρωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, το εντερικό νευρικό σύστημα, βρίσκεται εντο-



Εικόνα 2-1. Η οργάνωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το σωματικό νευρικό σύστημα παρατίθεται για σύγκριση. ACh = Ακετυλοχολίνη, M = Μουσκαρινικός υποδοχέας, N = Νικοτινικός υποδοχέας, NE = Νορεπινεφρίνη. *Οι ιδρωτοποιοί αδένες φέρουν συμπαθητική χολινεργική νευρώση.

πισμένο σε πλέγματα στο τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα. (Το εντερικό νευρικό σύστημα παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 8.)

Η οργάνωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος παρουσιάζεται στην Εικόνα 2-1 και στον συμπληρωματικό Πίνακα 2-1. Στην εικόνα περιλαμβάνονται το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και για σύγκριση περιλαμβάνεται επίσης και το σωματικό νευρικό σύστημα.

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Οι όροι συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα αποτελούν καθαρά ανατομικούς όρους και αναφέρονται στην ανατομική προέλευση των προγαγγλιακών νευρώνων στο ΚΝΣ (βλ. Πίνακα 2-1). Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του **συμπαθητικού** βρίσκονται στη θωρακοσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του **παρασυμπαθητικού** βρίσκονται στο στέλεχος του εγκεφάλου και στην ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού.

Οι όροι αδρενεργικός και χολινεργικός χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τους νευρώνες και των δύο υποδιαιρέσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σύμφωνα με τον νευροδιαβιβαστή που συνθέτουν και απελευθερώνουν. Οι **αδρενεργικοί** νευρώνες απελευθερώνουν **νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη)** και οι υποδοχείς της νορεπινεφρίνης στα όργανα που δέχονται νευρώση από τους νευρώνες αυτούς καλούνται **αδρενεργικοί υποδοχείς**. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται από τη νορεπινεφρίνη, η οποία απελευθερώνεται από τους αδρενεργικούς νευρώνες, ή από την επινεφρίνη (αδρεναλίνη), η οποία εκκρίνεται στην κυκλοφορία από το μυελό των επινεφριδίων. Οι **χολινεργικοί** νευρώνες απελευθερώνουν **ACh**, και οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης καλούνται **χολινεργικοί υποδοχείς**. [Ένας τρίτος όρος, οι **μη-αδρενεργικοί, μη-χολινεργικοί νευρώνες**, περιγράφει μερικούς μεταγαγγλιακούς παρασυμπαθητικούς νευρώνες του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίοι απελευθερώνουν πεπτίδια (π.χ. ουσία P) ή άλλες ουσίες [π.χ. μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide – NO)] ως νευροδιαβιβαστή αντί για την ACh.]

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-1 Η Οργάνωση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Χαρακτηριστικά	Συμπαθητικό	Παρασυμπαθητικό	Σωματικό*
Προέλευση των προγαγγλιακών νευρώνων	Νωτιαίος μυελός: επίπεδα Θ1-Ο3 (θωρακοσφυϊκό)	Πυρήνες των ΕΣ III, VII, IX και X. Νωτιαίος μυελός: επίπεδα Ι2-Ι4 (κρανιοϊερό)	—
Θέση των αυτόνομων γαγγλίων	Παρασπονδυλικά και προσπονδυλικά	Μέσα ή κοντά στα εκτελεστικά όργανα	—
Μήκος των προγαγγλιακών νευραξόνων	Βραχύ	Μακρό	—
Μήκος των μεταγαγγλιακών νευραξόνων	Μακρό	Βραχύ	—
Εκτελεστικά όργανα	Λείος μυϊκός ιστός, μυοκάρδιο, αδένες	Λείος μυϊκός ιστός, μυοκάρδιο, αδένες	Σκελετικοί μύες
Συνάψεις με τα εκτελεστικά όργανα	Διάχυτες, διακλαδιζόμενες: οι υποδοχείς δεν βρίσκονται συγκεντρωμένοι σε μία θέση	Διάχυτες, διακλαδιζόμενες: οι υποδοχείς δεν βρίσκονται συγκεντρωμένοι σε μία θέση	Διακριτές, οργανωμένες: Οι υποδοχείς ACh εντοπίζονται στην τελική κινητική πλάκα
Νευροδιαβιβαστές και τύποι υποδοχέων στα γάγγλια	ACh / νικοτινικοί υποδοχείς	ACh / νικοτινικοί υποδοχείς	—
Νευροδιαβιβαστές στα εκτελεστικά όργανα	Νορεπινεφρίνη (με εξαίρεση τους ιδρωτοποιούς αδένες)	ACh	ACh
Τύποι υποδοχέων στα εκτελεστικά όργανα	α_1 , α_2 , β_1 , β_2	Μουσκαρινικοί	Νικοτινικοί

ACh = Ακετυλοχολίνη, ΕΣ = Εγκεφαλικές Συζυγίες

*Το σωματικό νευρικό σύστημα συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση με το αυτόνομο.

Ανακεφαλαιώνοντας, όλοι οι προγαγγλιακοί νευρώνες, είτε ανήκουν στο συμπαθητικό είτε στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, απελευθερώνουν ACh, και συνεπώς καλούνται χολινεργικοί. Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες ενδέχεται να είναι αδρενεργικοί (απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη) ή χολινεργικοί (απελευθερώνουν ACh). Οι περισσότεροι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του παρασυμπαθητικού είναι χολινεργικοί. Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού ενδέχεται να είναι είτε αδρενεργικοί είτε χολινεργικοί.

ΟΙ ΣΥΝΑΨΕΙΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι συνάψεις μεταξύ των μεταγαγγλιακών αυτόνομων νευρώνων και των ιστών-στόχων (**neuroeffector junctions**) είναι ανάλογες των νευρομυϊκών συνάψεων του σωματικού νευρικού συστήματος. Υπάρχουν, ωστόσο, κάποιες δομικές και λειτουργικές διαφορές σε σχέση με τη νευρομυϊκή σύναψη. (1) Η νευρομυϊκή σύναψη (που περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 1) παρουσιάζει μία διακριτή διάταξη, όπου ο ιστός-στόχος, δηλαδή ο σκελετικός μυϊκός ιστός, νευρώνεται από έναν μονήρη κινητικό νευρώνα. Σε αντί-

θεση, στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες νευρώνουν τους ιστούς-στόχους διαμέσου **διάχυτα** διακλαδιζόμενων δικτύων. Σχηματισμοί σε μορφή κομβίων ή κισμών (varicosities), επενδύουν αυτούς τους κλαδούς και είναι οι θέσεις σύνθεσης, αποθήκευσης και απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών. Τα κομβία αυτά λοιπόν είναι ανάλογα των νευρικών προσυναπτικών άκρων της νευρομυϊκής σύναψης. (2) Παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη των διακλαδιζόμενων δικτύων διαφορετικών μεταγαγγλιακών νευρώνων, ώστε ο ιστός στόχος να λαμβάνει νύρωση από πολλαπλούς μεταγαγγλιακούς νευρώνες. (3) Στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, οι μετασυναπτικοί υποδοχείς είναι ευρέως κατανεμημένοι στους ιστούς-στόχους και δεν υπάρχει κάποια εξειδικευμένη περιοχή υποδοχέων ανάλογη με αυτή της τελικής κινητικής πλάκας των σκελετικών μυών.

ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η συνολική λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συνίσταται στην **προετοιμασία του οργανισμού για δραστηριότητα**. Στην ακραία του μορφή, εάν

ένα άτομο εκτεθεί σε μία έντονη στρεσογόνο κατάσταση, έχουμε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος η οποία είναι γνωστή και ως αντίδραση «μάχης ή φυγής». Η απάντηση αυτή περιλαμβάνει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την αύξηση της ροής του αίματος στους ασκούμενους μυς, την αύξηση του ρυθμού του μεταβολισμού, την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και την ενίσχυση της νοητικής δραστηριότητας και εγρήγορσης. Αν και σπάνια ενεργοποιείται πλήρως αυτή η απάντηση, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εργάζεται συνεχώς, τροποποιώντας τη λειτουργία πολλών οργάνων συστημάτων όπως η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία, το γαστρεντερικό, οι βρόγχοι και οι ιδρωτοποιοί αδένες.

Στην Εικόνα 2-2 παρουσιάζεται η οργάνωση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σχέση με τον νωτιαίο μυελό, τα συμπαθητικά γάγγλια και τα εκτελεστικά όργανα στην περιφέρεια. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού ξεκινούν από τους πυρήνες της θωρακοοσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού, αποχωρίζονται από τον νωτιαίο μυελό στα σημεία των πρόσθιων κινητικών ριζών και των λευκών αναστομωτικών κλάδων, και κατευθύνονται προς τα παρασπονδυλικά γάγγλια της συμπαθητικής αλυσού ή προς μία σειρά προσπονδυλικών γαγγλίων. Συνεπώς, μία κατηγορία προγαγγλιακών νευρώνων συνάπτεται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες των παρασπονδυλικών γαγγλίων (π.χ. του άνω αυχενικού γαγγλίου) εντός της **συμπαθητικής αλυσού**. Οι συνάψεις αυτές μπορούν να βρίσκονται στα γάγγλια του ίδιου επιπέδου της αλυσού. Άλλες προγαγγλιακές ίνες μπορεί να ακολουθούν κρνιακή ή ουραία πορεία και να νευρώνουν γάγγλια σε υψηλότερα ή χαμηλότερα επίπεδα της συμπαθητικής αλυσού, επιτρέποντας έτσι συνάψεις σε πολλαπλά γάγγλια (σύμφωνα με τις διάχυτες επιδράσεις του συμπαθητικού συστήματος). Η άλλη κατηγορία των προγαγγλιακών νευρώνων διέρχεται διά της συμπαθητικής αλυσού χωρίς να σχηματίζει συνάψεις και συνάπτεται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες στα **προσπονδυλικά γάγγλια** (κοιλιακό, άνω και κάτω μεσεντέριο) παρέχοντας νευρώση σε σπλαχνικά όργανα, αδένες και στο εντερικό νευρικό σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα. Στα γάγγλια, οι προγαγγλιακοί συνάπτονται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες, οι οποίοι πορεύονται προς την περιφέρεια όπου νευρώνουν τα διάφορα εκτελεστικά όργανα (ιστούς-στόχους).

Τα χαρακτηριστικά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που συζητούνται στις επόμενες ενότητες περιγράφονται στον Πίνακα 2-1 και παρουσιάζονται στην Εικόνα 2-2.

Η Προέλευση των Προγαγγλιακών Νευρώνων

Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προέρχονται από τους πυρήνες της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού και ιδιαίτερα από το πρώτο θωρακικό έως το τρίτο οσφυϊκό επίπεδο (Θ₁-Ο₃). Για αυτό το λόγο το συμπαθητικό σύστημα

αναφέρεται και ως **θωρακοοσφυϊκό**.

Γενικά, η προέλευση των προγαγγλιακών νευρώνων από τα συγκεκριμένα επίπεδα του νωτιαίου μυελού συνάδει ανατομικά με την κατανομή τους στην περιφέρεια. Έτσι, οι συμπαθητικές οδοί προς τα όργανα του θώρακα (π.χ. καρδιά) περιλαμβάνουν προγαγγλιακούς νευρώνες που προέρχονται από την ανώτερη θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού. Οι συμπαθητικές οδοί προς τα όργανα της πύελου (π.χ. παχύ έντερο, γεννητικά όργανα) περιλαμβάνουν προγαγγλιακές ίνες που προέρχονται από την οσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού. Τα αιμοφόρα αγγεία, οι θερμορρυθμιστικοί ιδρωτοποιοί αδένες και οι ορθωτήρες μύες των τριχών του δέρματος δέχονται νευρώση από προγαγγλιακές ίνες που συνάπτονται με πολλαπλούς μεταγαγγλιακούς νευρώνες άνωθεν και κάτωθεν της συμπαθητικής αλυσού, αντανακλώντας την ευρεία κατανομή τους στον οργανισμό.

Η Θέση των Γαγγλίων του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Τα γάγγλια του συμπαθητικού νευρικού συστήματος βρίσκονται **κοντά στον νωτιαίο μυελό**, ανήκοντας είτε στα παρασπονδυλικά γάγγλια (γνωστά ως συμπαθητική αλυσού) ή στα προσπονδυλικά γάγγλια. Η ανατομική τους θέση είναι λογική. Το ανώτερο αυχενικό γάγγλιο προβάλλει σε όργανα της κεφαλής, όπως οι οφθαλμοί και οι σιελογόνοι αδένες. Το κοιλιακό γάγγλιο προβάλλει στο στόμαχο και το λεπτό έντερο. Το άνω μεσεντέριο γάγγλιο προβάλλει στο λεπτό και το παχύ έντερο, και το κάτω μεσεντέριο γάγγλιο προβάλλει στο κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου, τον πρωκτό, την ουροδόχο κύστη και τα γεννητικά όργανα.

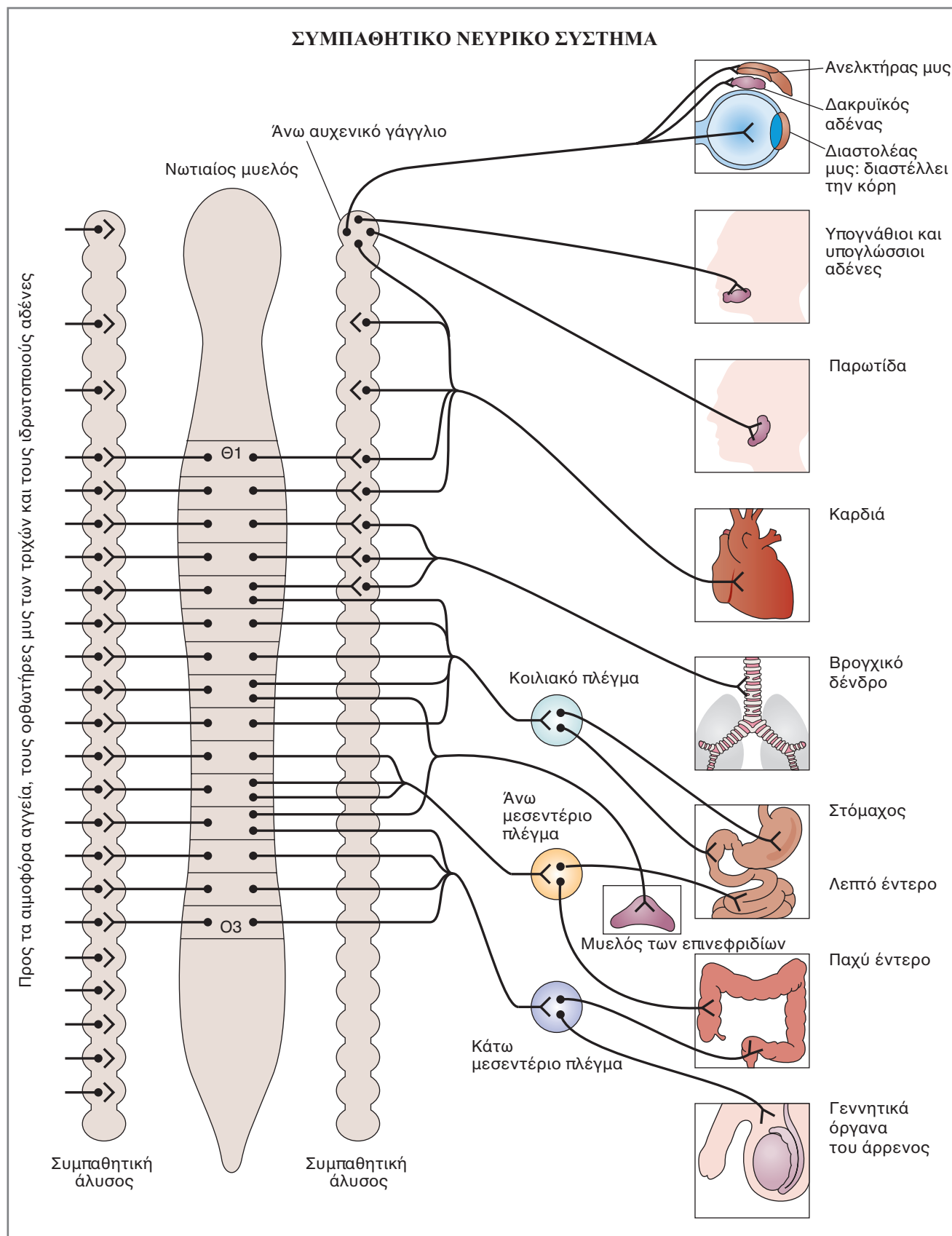
Ο μυελός των επινεφριδίων αποτελεί απλώς ένα εξειδικευμένο συμπαθητικό γάγγλιο, του οποίου οι προγαγγλιακοί νευρώνες προέρχονται από τη θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού (Θ5-Θ9), διέρχονται διά της συμπαθητικής αλυσού και το κοιλιακό γάγγλιο χωρίς συνάψεις, και διαμέσου του μείζονος σπλαχνικού νεύρου φθάνουν στο επινεφρίδιο.

Το Μήκος των Προγαγγλιακών και Μεταγαγγλιακών Αξόνων

Δεδομένου ότι τα συμπαθητικά γάγγλια βρίσκονται κοντά στον νωτιαίο μυελό, οι προγαγγλιακοί νευράξονες παρουσιάζουν βραχύ μήκος και οι νευράξονες των μεταγαγγλιακών νευρώνων είναι επιμήκεις (έτσι ώστε να είναι δυνατό να φτάσουν μέχρι τα εκτελεστικά όργανα που νευρώνουν).

Οι Νευροδιαβιβαστές και οι Τύποι των Υποδοχέων

Οι **προγαγγλιακοί νευρώνες** του συμπαθητικού είναι πάντοτε **χολινεργικοί**. Απελευθερώνουν ACh, η οποία αλληλεπιδρά με τους νικοτινικούς υποδοχείς (N_N) των κυτταρικών σωμάτων των μεταγαγγλιακών νευρώνων. Οι



Εικόνα 2-2. Η νεύρωση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες προέρχονται από τη θωρακική και οσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού (Θ1-Ο3).

μεταγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού είναι αδρενεργικοί, εκτός από εκείνους που νευρώνουν τους ιδρωτοποιούς αδένες (οι οποίοι είναι χολινεργικοί). Τα όργανα που δέχονται νευρώση από τους συμπαθητικούς αδρενεργικούς νευρώνες παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους τύπους αδρενεργικών υποδοχέων: α_1 , α_2 , β_1 ή β_2 . Οι θερμορρυθμιστικοί ιδρωτοποιοί αδένες νευρώνονται από χολινεργικούς νευρώνες που διαθέτουν μουςκαρινικούς υποδοχείς ACh.

Τα Κομβία των Αδρενεργικών Νευρώνων

Όπως περιγράφηκε ωρίτερα, τα **συμπαθητικά μεταγαγγλιακά αδρενεργικά νεύρα** απελευθερώνουν νευροδιαβιβαστές στα εκτελεστικά όργανα (π.χ. λείος μυϊκός ιστός των αγγείων). Τα **κομβία** των συμπαθητικών αδρενεργικών νευρώνων περιέχουν κλασικούς νευροδιαβιβαστές (νορεπινεφρίνη) καθώς και μη κλασικούς νευροδιαβιβαστές (ATP τριφωσφορική αδενοσίνη και νευροπεπτίδιο Y). Ο κλασικός νευροδιαβιβαστής **νορεπινεφρίνη** συντίθεται από την τυροσίνη στα κομβία των μεταγαγγλιακών ινών (βλ. Εικόνα 1-18) και αποθηκεύεται σε **μικρά κυστίδια πυκνού πυρήνα**, έτοιμος προς απελευθέρωση. Τα κυστίδια πυκνού πυρήνα περιέχουν επίσης β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, η οποία καταλύει τη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νορεπινεφρίνη (το τελικό βήμα στην οδό της σύνθεσής της) και ATP. Το ATP συνεπώς «συνεντοπίζεται» με τη νορεπινεφρίνη. Μία ξεχωριστή ομάδα **μεγάλων κυστιδίων πυκνού πυρήνα** περιέχει το **νευροπεπτίδιο Y**.

Όταν διεγείρονται οι συμπαθητικοί μεταγαγγλιακοί αδρενεργικοί νευρώνες, απελευθερώνεται νορεπινεφρίνη και ATP από τα μικρά κυστίδια πυκνού πυρήνα. Τόσο η νορεπινεφρίνη όσο και η ATP, οι οποίες αποτελούν νευροδιαβιβαστές της σύναψης με το εκτελεστικό όργανο, δεσμεύονται και ενεργοποιούν τους αντίστοιχους υποδοχείς στον ιστό-στόχο (π.χ. λείος μυϊκός ιστός των αγγείων). Στην πραγματικότητα η ATP δρα πρώτη, δεσμεύεται στους πουργεργικούς υποδοχείς των ιστών-στόχων και προκαλεί μια βιολογική απάντηση (π.χ. τη σύσπαση του λείου μυϊκού ιστού των αγγείων). Η δράση της νορεπινεφρίνης εκδηλώνεται μετά από αυτή της ATP. Η νορεπινεφρίνη δεσμεύεται στους υποδοχείς της στον ιστό-στόχο (π.χ. α_1 αδρενεργικοί υποδοχείς στον μυϊκό χιτώνα των αγγείων) και προκαλεί μία δεύτερη και πιο παρατεταμένη σύσπαση.

Τελικά με πιο έντονη ή πιο συχνή διέγερση, τα μεγάλα κυστίδια πυκνού πυρήνα απελευθερώνουν νευροπεπτίδιο Y, το οποίο δεσμεύεται στους υποδοχείς του στον ιστό-στόχο, προκαλώντας μία τρίτη, βραδύτερη φάση σύσπασης.

Ο Μυελός των Επινεφριδίων

Ο μυελός των επινεφριδίων αποτελεί ένα εξειδικευμένο γάγγλιο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα κυτταρικά σώματα των προγαγγλιακών νευρώνων εντοπίζο-

νται στη θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού. Οι άξονες αυτών των προγαγγλιακών νευρώνων κατευθύνονται διαμέσου του μείζονος σπλαχνικού νεύρου στο μυελό των επινεφριδίων, όπου συνάπτονται με τα **χρωμαφινικά (χρωμόφιλα) κύτταρα (chromaffin cells)** και απελευθερώνουν ACh, η οποία ενεργοποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς. Όταν ενεργοποιηθούν, τα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων εκκρίνουν κατεχολαμίνες (επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη) στη συστηματική κυκλοφορία. Σε αντίθεση με τους συμπαθητικούς μεταγαγγλιακούς νευρώνες, οι οποίοι απελευθερώνουν μόνο νορεπινεφρίνη, ο μυελός των επινεφριδίων εκκρίνει κυρίως **επινεφρίνη** (80%) καθώς και μία μικρή ποσότητα **νορεπινεφρίνης** (20%). Ο λόγος της διαφοράς αυτής είναι η παρουσία της **N-μεθυλοτρανσφεράσης της φαινυλ-θανολαμίνης (PNMT)** στο μυελό των επινεφριδίων, αλλά όχι στους συμπαθητικούς μεταγαγγλιακούς αδρενεργικούς νευρώνες (βλ. Εικόνα 1-18). Η PNMT καταλύει τη μετατροπή της νορεπινεφρίνης σε επινεφρίνη, ένα βήμα που απαιτεί την παρουσία κορτιζόλης, που προέρχεται από τον γειτονικό **φλοιό** των επινεφριδίων. Η κορτιζόλη παρέχεται στο μυελό των επινεφριδίων από τη φλεβική εκροή του φλοιού των επινεφριδίων.

Ένας όγκος του μυελού των επινεφριδίων, το **φαιοχρωμοκύτωμα**, μπορεί να βρίσκεται εντός ή κοντά στο μυελό των επινεφριδίων ή σε απομακρυσμένη (έκτοπη) θέση στο σώμα (Πλαίσιο 2-1). Αντίθετα με τον φυσιολογικό μυελό των επινεφριδίων, ο οποίος εκκρίνει κυρίως επινεφρίνη, το φαιοχρωμοκύτωμα εκκρίνει κυρίως **νορεπινεφρίνη**. Η εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι ότι το φαιοχρωμοκύτωμα βρίσκεται μακριά από το φλοιό των επινεφριδίων και έτσι δεν έρχεται σε επαφή με την κορτιζόλη, η οποία είναι απαραίτητη για τη δράση της PNMT.

Η Αντίδραση Μάχης ή Φυγής

Ο οργανισμός απαντά στο φόβο, το ακραίο στρες και την έντονη άσκηση με μία μαζική, συντονισμένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, που περιλαμβάνει και το μυελό των επινεφριδίων. Η ενεργοποίηση της αντίδρασης μάχης ή φυγής διασφαλίζει ότι το σώμα μπορεί να αντιδράσει κατάλληλα σε μία στρεσογόνο κατάσταση, όπως για παράδειγμα μία δύσκολη εξέταση, φυγή από ένα φλεγόμενο σπίτι ή μάχη με κάποιο επιτιθέμενο. Η απάντηση περιλαμβάνει την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης, την ανακατανομή της ροής του αίματος από το δέρμα, τους νεφρούς, και την περιοχή των σπλάχνων προς τους σκελετικούς μύς, την αύξηση του αερισμού διαμέσου της βρογχοδιαστολής, τη μείωση της κινητικότητας και των εκκρίσεων του γαστρεντερικού, τη μείωση του χρόνου πήξης του αίματος και την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος μέσω μείωσης της έκκρισης ινσουλίνης.

ΠΛΑΙΣΙΟ 2-1 Κλινική Φυσιολογία: Το Φαιοχρωμοκύτωμα

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Μία γυναίκα 48 ετών επισκέπτεται τον ιατρό της αναφέροντας ότι παρουσιάζει «κρίσεις πανικού». Αναφέρει ότι παρουσιάζει ταχυκαρδία και ότι μπορεί να αισθανθεί (ή ακόμα και να δει) τους παλμούς της καρδιάς της στο στήθος της. Επίσης αναφέρει κεφαλαλγίες με σφύζοντα χαρακτήρα, ψυχρά άκρα, αίσθημα ψύχους, διαταραχές της όρασης, ναυτία και έμετο. Στο ιατρείο, η αρτηριακή της πίεση ανευρίσκεται σημαντικά αυξημένη (230/125). Εισήχθη στο νοσοκομείο για διερεύνηση της υπέρτασής της.

Σε ένα δείγμα ούρων 24ώρου βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα μετανεφρίνης, νορμετανεφρίνης και 3-μεθοξυ-4-υδροξυμανδελικού οξέος (VMA). Μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτίων υπέρτασης, ο ιατρός συμπέρανε ότι η ασθενής πάσχει από έναν όγκο του μυελού των επινεφριδίων, που καλείται φαιοχρωμοκύτωμα. Η αξονική τομογραφία κοιλίας ανέδειξε μία μάζα 3,5 cm στο μυελό του δεξιού επινεφριδίου. Στην ασθενή χορηγήθηκε ένας α₁ αποκλειστής και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση. Η ασθενής ανέρρωσε πλήρως και η αρτηριακή της πίεση επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ τα συμπτώματά της υποχώρησαν.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Η ασθενής πάσχει από φαιοχρωμοκύτωμα, έναν όγκο των χρωμαφινικών κυττάρων του μυελού των επινεφριδίων. Ο όγκος εκκρίνει μεγάλες ποσότητες νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης, οι οποίες προκαλούν όλα τα συμπτώματα που παρουσιάζει η ασθενής και έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των μεταβολιτών των κατεχολαμινών στα ούρα. Σε αντίθεση με τον φυσιολογικό μυελό των επινεφριδίων που εκκρίνει κυρίως επινεφρίνη, το φαιοχρωμοκύτωμα παράγει κυρίως νορεπινεφρίνη.

Τα συμπτώματα της ασθενούς μπορούν να εξηγηθούν με βάση τις φυσιολογικές δράσεις των κατεχολαμινών. Τα αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης θα δράσουν, διαμέσου της κυκλοφορίας, σε όλους τους

ιστούς που διαθέτουν αδρενεργικούς υποδοχείς και θα τους ενεργοποιήσουν. Τα κύρια ενοχλήματα της γυναίκας προέρχονται από το καρδιαγγειακό σύστημα: αντίληψη της καρδιακής ώσης, ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ψυχρά άκρα. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να γίνουν κατανοητά λαμβάνοντας υπόψη τις λειτουργίες των αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά και στα αγγεία. Τα αυξημένα ποσά των κατεχολαμινών στην κυκλοφορία ενεργοποιούν τους β₁ υποδοχείς της καρδιάς, αυξάνοντας την καρδιακή συχνότητα και τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου. Η ενεργοποίηση των α₁ υποδοχέων στον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων προκαλεί αγγειοσυσπασση, η οποία εκδηλώνεται με τα ψυχρά άκρα. Ωστόσο η ασθενής αισθανόταν να ζεσταίνεται, καθώς η αγγειοσυσπασση αυτή περιόριζε την αποβολή θερμότητας. Η ακραία αύξηση της αρτηριακής της πίεσης οφειλόταν στο συνδυασμό της αύξησης της καρδιακής συχνότητας, την αύξηση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου και του βαθμού της σύσπασης (της αντίστασης) των αιμοφόρων αγγείων. Η κεφαλαλγία αποτελούσε συνέπεια της αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Τα υπόλοιπα συμπτώματα της ασθενούς μπορούν να εξηγηθούν από την ενεργοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων άλλων οργάνων συστημάτων, όπως του γαστρεντερικού –με συνέπεια το αίσθημα της ναυτίας και των εμέτων– και των οφθαλμών – με συνέπεια τις διαταραχές της όρασης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Η θεραπεία της ασθενούς περιλάμβανε την εντόπιση και την εκτομή του όγκου, αφαιρώντας έτσι την πηγή της αύξησης των κατεχολαμινών. Εναλλακτικά, εάν ο όγκος δεν είχε αφαιρεθεί, η ασθενής θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί συντηρητικά, με φαρμακευτική αγωγή που θα περιελάμβανε α₁ αποκλειστές (π.χ. φαινοξυβενζαμίνη ή πραζοσίνη) και β₁ αποκλειστές (π.χ. προπρανολόλη) για την αναστολή της δράσης των ενδογενών κατεχολαμινών στο επίπεδο των υποδοχέων.

ΤΟ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

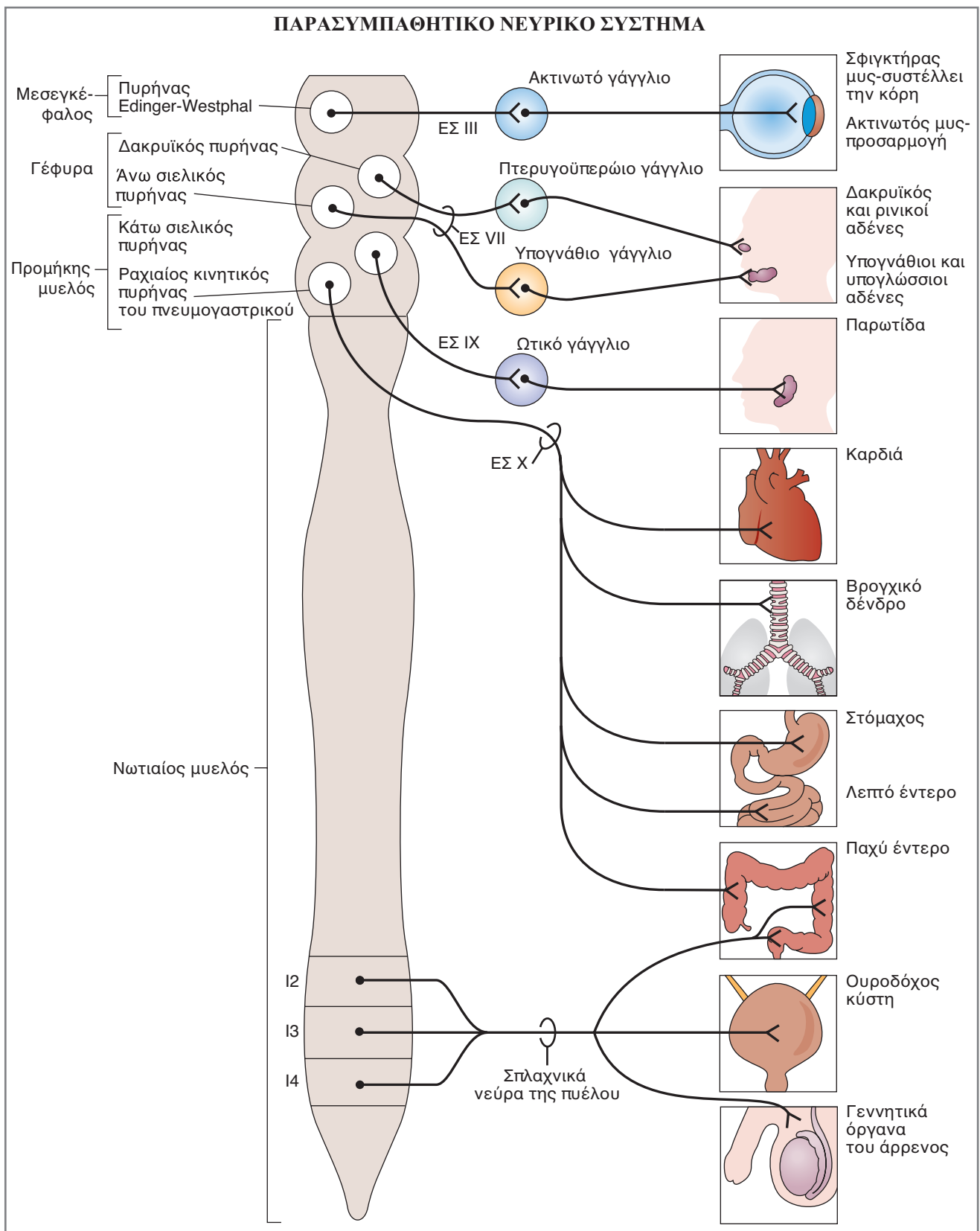
Η συνολική λειτουργία του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι επανορθωτική, για τη διατήρηση της ενέργειας. Η Εικόνα 2-3 απεικονίζει την οργάνωση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος σε σχέση με το ΚΝΣ (το στέλεχος του εγκεφάλου και τον νωτιαίο μυελό), τα παρασυμπαθητικά γάγγλια και τα εκτελεστικά όργανα. Τα κυτταρικά σώματα των προγαγγλιακών νευρώνων του παρασυμπαθητικού συστήματος βρίσκονται είτε στο στέλεχος του εγκεφάλου (μεσεγκέφαλος, γέφυρα και προμήκης μυελός) είτε στην ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού. Οι άξονες των προγαγγλιακών νευρώνων κατευθύνονται προς μία σειρά γαγγλίων τα οποία βρίσκονται πλησίον ή

εντός των εκτελεστικών οργάνων.

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά του παρασυμπαθητικού συστήματος παρατίθενται και αντιπαραβάλλονται με τα αντίστοιχα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (βλ. Πίνακα 2-1 και Εικόνα 2-3).

Η Προέλευση των Προγαγγλιακών Νευρώνων

Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του παρασυμπαθητικού σκέλους του αυτόνομου νευρικού συστήματος προέρχονται από τις εγκεφαλικές συζυγίες (ΕΣ) ΙΙΙ, VII, IX και X ή την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού, από τα τμήματα Ι2 έως Ι4. Για το λόγο αυτό το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα καλείται και **κρανιοϊερό**. Όπως και στο συμπαθητικό



Εικόνα 2-3. Η νεύρωση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες προέρχονται από τους πυρήνες του στελέχους του εγκεφάλου (μεσεγκέφαλος, γέφυρα, προμήκης μυελός) και από την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού (12-14). ΕΣ = Εγκεφαλική Συζυγία

σύστημα, η προέλευση των προγαγγλιακών νευρώνων στο ΚΝΣ είναι συμβατή με την προβολή τους στα εκτελεστικά όργανα της περιφέρειας. Για παράδειγμα, η παρασυμπαθητική νεύρωση των μυών του οφθαλμού προέρχεται από τον πυρήνα Edinger-Westphal στον μεσεγκέφαλο και ακολουθεί πορεία προς την περιφέρεια διαμέσου της ΕΣ ΙΙΙ, η παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς, των βρογχιολίων και του γαστρεντερικού συστήματος προέρχεται από πυρήνες του προμήκους μυελού και ακολουθεί πορεία προς την περιφέρεια διαμέσου της ΕΣ Χ (πνευμονογαστρικό νεύρο), ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση των οργάνων του ουροποιογεννητικού συστήματος προέρχεται από την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού και ακολουθεί πορεία προς την περιφέρεια διαμέσου των πυελικών νευρώνων.

Η Εντόπιση των Γαγγλίων του Αυτονόμου

Σε αντίθεση με τα συμπαθητικά γάγγλια, τα οποία βρίσκονται κοντά στο ΚΝΣ, τα γάγγλια του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος βρίσκονται **κοντά, επί ή εντός των εκτελεστικών οργάνων** (π.χ. ακτινωτό, [οφθαλμικό], πετρυγούπεριό, υπογνάθιο, ωτικό γάγγλιο).

Το Μήκος των Προγαγγλιακών και Μεταγαγγλιακών Αξόνων

Το σχετικό μήκος των προγαγγλιακών και μεταγαγγλιακών αξόνων του παρασυμπαθητικού συστήματος παρουσιάζει εικόνα αντίστροφη με τα αντίστοιχα μήκη στο συμπαθητικό σύστημα. Αυτή η αντίθεση αντανακλά τη θέση των γαγγλίων. Τα παρασυμπαθητικά γάγγλια βρίσκονται πλησίον ή εντός των εκτελεστικών οργάνων και συνεπώς οι προγαγγλιακοί νευρώνες διαθέτουν άξονες μεγάλου μήκους, ενώ οι άξονες των μεταγαγγλιακών νευρώνων είναι βραχύτεροι.

Οι Νευροδιαβιβαστές και οι Τύποι των Υποδοχέων

Όπως και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, όλοι οι **προγαγγλιακοί νευρώνες** είναι **χολινεργικοί** και εκκρίνουν ACh, η οποία αλληλεπιδρά με τους νικοτινικούς υποδοχείς (N_N) στα κυτταρικά σώματα των μεταγαγγλιακών νευρώνων. Οι περισσότεροι **μεταγαγγλιακοί νευρώνες** του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι επίσης **χολινεργικοί**. Οι υποδοχείς της ACh στα εκτελεστικά όργανα είναι, στην πλειοψηφία τους, μουςκαρινικοί και όχι νικοτινικοί υποδοχείς. Έτσι, η ACh που απελευθερώνεται από τους προγαγγλιακούς νευρώνες του παρασυμπαθητικού συστήματος διεγείρει νικοτινικούς υποδοχείς, ενώ η ACh που απελευθερώνεται από τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες ενεργοποιεί μουςκαρινικούς υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί και οι λειτουργίες τους διακρίνονται με βάση τους φαρμακευτικούς παράγοντες που τους ενεργοποιούν ή τους αναστέλλουν (Πίνακας 2-2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-2 Αρχέτυποι Αγωνιστές και Ανταγωνιστές των Υποδοχέων του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Υποδοχέας	Αγωνιστές	Ανταγωνιστές (Αποκλειστές)
Αδρενεργικοί Υποδοχείς		
α_1	Νορεπινεφρίνη Φαινυλεφρίνη	Φαινοξυβενζαμίνη Πραζοσίνη
α_2	Κλονιδίνη	Υοχιμβίνη
β_1	Νορεπινεφρίνη Επινεφρίνη Ισοπροτερενόλη Δοβουταμίνη	Προπρανολόλη Μετοπρολόλη
β_2	Επινεφρίνη Νορεπινεφρίνη Ισοπροτερενόλη Αλβουτερόλη	Προπρανολόλη Βουτοξαμίνη
Χολινεργικοί Υποδοχείς		
Νικοτινικοί	ACh Νικοτίνη	Κουράριο (αναστέλλει τους N_M υποδοχείς της νευρομυϊκής σύναψης) Εξαμεθώνιο (αναστέλλει τους γαγγλιονικούς N_N υποδοχείς)
Μουςκαρινικοί	ACh Μουςκαρίνη	Ατροπίνη

ACh = Ακετυλοχολίνη. N_M , νικοτινικός υποδοχέας στην τελική κινητική πλάκα. N_N , νικοτινικός υποδοχέας στα γάγγλια.

Τα Κομβία του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, οι **παρασυμπαθητικές μεταγαγγλιακές χολινεργικές νευρικές ίνες** απελευθερώνουν τους νευροδιαβιβαστές τους από κομβία που βρίσκονται κοντά στους ιστούς-στόχους (π.χ. ο λείος μυϊκός ιστός). Τα παρασυμπαθητικά χολινεργικά **κομβία** απελευθερώνουν και τους κλασικούς (ACh) και μη κλασικούς νευροδιαβιβαστές [π.χ. αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), μονοξειδίο του αζώτου (NO)]. Ο κλασικός νευροδιαβιβαστής, η **ACh**, συντίθεται στα κομβία από χολίνη και ακετυλοσυνένζυμο Α (βλ. Εικόνα 1-17) και αποθηκεύεται σε **μικρά διαυγή κυστίδια**. Ένας ξεχωριστός τύπος κυστιδίων, τα **μεγάλα κυστίδια πυκνού πυρήνα**, περιέχουν πεπτίδια όπως το **VIP**. Τέλος, τα κομβία περιέχουν συνθέταση του μονοξειδίου του αζώτου και συνθέτουν **NO** όταν είναι απαραίτητο.

Όταν διεγείρονται οι παρασυμπαθητικοί μεταγαγγλιακοί χολινεργικοί νευρώνες απελευθερώνουν ACh από τα κομβία

τους, η οποία δεσμεύεται στους μουςκαρινικούς υποδοχείς στους ιστούς-στόχους και κατευθύνει τη φυσιολογική τους δράση. Με έντονη και υψηλής συχνότητας διέγερση, τα μεγάλα κυστίδια πυκνού πυρήνα απελευθερώνουν τα πεπτίδια τους (π.χ. VIP), τα οποία συνδέονται στους υποδοχείς των ιστών-στόχων ενισχύοντας τη δράση της ACh.

Η ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Ο Πίνακας 2-3 χρησιμεύει ως αναφορά για την περιγραφή του ελέγχου που ασκεί το αυτόνομο νευρικό σύστημα στα διάφορα συστήματα οργάνων. Ο πίνακας αυτός παραθέτει τη συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση των κύριων συστημάτων οργάνων και τους τύπους των υποδοχέων που βρίσκονται σε αυτούς τους ιστούς. Ο Πίνακας 2-3 μπορεί να αξιοποιηθεί ευκολότερα εάν αντιμετωπισθεί ως ένα σύνολο επαναλαμβανόμενων θεμάτων παρά ως μία τυχαία λίστα ενεργειών και υποδοχέων.

Οι Συνεργικές Λειτουργίες του Συμπαθητικού και του Παρασυμπαθητικού Συστήματος

Τα περισσότερα όργανα παρουσιάζουν τόσο συμπαθητική όσο και παρασυμπαθητική νεύρωση. Η νεύρωση από τα δύο συστήματα λειτουργεί συνεργικά και αντίστροφα ώστε να παράγει **συντονισμένες απαντήσεις**. Για παράδειγμα, η καρδιά παρουσιάζει και συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση, οι οποίες λειτουργούν αντίστροφα για τη ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας και της ταχύτητας αγωγής. Ο λείος μυϊκός χιτώνας του γαστρεντερικού συστήματος και της κύστης παρουσιάζουν επίσης νεύρωση και από το συμπαθητικό (που προκαλεί χάλαση) και από το παρασυμπαθητικό (που προκαλεί σύσπαση). Το ίδιο συμβαίνει και με τους σφιγκτήρες του γαστρεντερικού συστήματος και της ουροδόχου κύστης, με τη διαφορά ότι εδώ το συμπαθητικό προκαλεί σύσπαση και το παρασυμπαθητικό προκαλεί χάλαση. Ο διαστολέας μυς της ίριδας είναι υπεύθυνος για τη διαστολή της κόρης (μυδρίαση) και δέχεται συμπαθητική νεύρωση, ενώ ο σφιγκτήρας μυς της ίριδας είναι υπεύθυνος για τη συστολή της κόρης (μύση) και δέχεται παρασυμπαθητική νεύρωση. Στο παράδειγμα αυτό των μυών του ματιού, διαφορετικοί μύες ελέγχουν το μέγεθος της κόρης, αλλά στο *σύνολό* τους οι επιδράσεις του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι συνεργικές. Στα γεννητικά όργανα του άρρενος, η συμπαθητική δραστηριότητα ελέγχει την εκσπερμάτιση και η παρασυμπαθητική δραστηριότητα ελέγχει τη στύση, με αποτέλεσμα οι δύο αυτές επιδράσεις να ελέγχουν τη σεξουαλική λειτουργία στον άνδρα.

Η έκκριση σάλιου είναι ασυνήθιστη επειδή διεγείρεται τόσο από την παρασυμπαθητική όσο και από τη συμπαθητική δραστηριότητα (που φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με την ιδέα της αμοιβαιότητας). Ωστόσο το παρασυμ-

παθητικό νευρικό σύστημα διεγείρει την παραγωγή του υδατικού συστατικού του σάλιου, ενώ το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διεγείρει την παραγωγή του ενζυμικού συστατικού. Έτσι, στην περίπτωση του σάλιου, η αυτόνομη ρύθμιση είναι συμπληρωματική.

Τα τρία πιο κάτω παραδείγματα καθιστούν εμφανέστερη την αμοιβαιότητα και τη συνεργασία του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος.

Ο ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΣ

Η αυτόνομη νεύρωση του **φλεβόκομβου (ΦΚ)** στην καρδιά αποτελεί ένα εξαιρετικό παράδειγμα του συντονισμένου ελέγχου της λειτουργίας. Ο φλεβόκομβος αποτελεί τον φυσιολογικό βηματοδότη της καρδιάς και ο ρυθμός της εκπόλωσης του καθορίζει την καρδιακή συχνότητα. Ο ΦΚ δέχεται τόσο συμπαθητική όσο και παρασυμπαθητική νεύρωση, οι οποίες λειτουργούν αντίστροφα για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Συνεπώς, η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, ενώ η αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα. Οι αντίστροφες αυτές λειτουργίες μπορούν να παρουσιαστούν ως ακολούθως: Εάν υπάρξει μία μείωση στην αρτηριακή πίεση, τα αγγειοκινητικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους ανταποκρίνονται σε αυτή τη μείωση και προκαλούν, ταυτόχρονα, την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και τη μείωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού συστήματος στον ΦΚ. Η καθεμία από αυτές τις δράσεις καθοδηγείται και συντονίζεται από το αγγειοκινητικό κέντρο του στελέχους του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Οι επιδράσεις του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος δεν ανταγωνίζονται η μία την άλλη, αλλά ενεργούν συνεργικά για την αύξηση της καρδιακής συχνότητας (η οποία συντελεί στην αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης).

Η ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ

Η **ουροδόχος κύστη** αποτελεί ένα ακόμα παράδειγμα της αντίστροφης νεύρωσης από τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Εικόνα 2-4). Στους ενήλικες, η **ούρηση** ή η κένωση της κύστης υπόκειται σε βουλευτικό έλεγχο διότι ο έξω σφιγκτήρας αποτελεί σκελετικό μυ. Ωστόσο, το αντανακλαστικό της ούρησης ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το αντανακλαστικό λειτουργεί όταν γίνεται αισθητή η πληρότητα της κύστης. Ο εξωστήρας μυς της ουροδόχου κύστης, όπως και ο έσω σφιγκτήρας της, αποτελούν λείους μυς και ο καθένας τους δέχεται τόσο συμπαθητική όσο και παρασυμπαθητική νεύρωση. Η συμπαθητική νεύρωση του εξωστήρα μυ και του έσω σφιγκτήρα προέρχεται από την οσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού (επίπεδα O1- O3), ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση προέρχεται από την ιερή μοίρα του νωτιαίου

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-3 Οι Επιδράσεις του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος στη Λειτουργία των Οργανικών Συστημάτων

Όργανο	Συμπαθητικό		Παρασυμπαθητικό	
	Ενέργεια	Υποδοχέας	Ενέργεια	Υποδοχέας
Καρδιά				
ΦΚ, καρδιακή συχνότητα	↑	β_1	↓	M
ΚΚ αγωγή	↑	β_1	↓	M
Συσπαστικότητα	↑	β_1	↓ (μόνο στους κόλπους)	M
Λείος Μυϊκός Χιτώνας των Αγγείων				
Δέρμα, σπλάχνα	Σύσπαση	α_1		
Σκελετικοί μύες	Χάλαση	β_2		
Σκελετικοί μύες	Σύσπαση	α_1		
Ενδοθήλιο			Παράγει EDRF	M
Βρογχίδια	Διαστολή	β_2	Συστολή	M
Γαστρεντερικός Σωλήνας				
Λείος μυϊκός ιστός, τοίχωμα	Χάλαση	α_2, β_2	Σύσπαση	M
Λείος μυϊκός ιστός, σφιγκτήρες	Σύσπαση	α_1	Χάλαση	M
Έκκριση σιέλου	↑	β_1	↑	M
Έκκριση γαστρικού οξέος			↑	M
Παγκρεατικές εκκρίσεις			↑	M
Ουροδόχος Κύστη				
Τοίχωμα, εξωστήρας μυς	Χάλαση	β_2	Σύσπαση	M
Σφιγκτήρας	Σύσπαση	α_1	Χάλαση	M
Γεννητικά όργανα του άρρενος	Εκσπερμάτιση	α	Στύση	M (NO)
Οφθαλμός				
Ακτινωτός μυς της ίριδας	Διαστολή της κόρης (μυδρίαση)	α_1		
Σφιγκτήρας μυς της ίριδας			Συστολή της κόρης (μύση)	M
Ακτινωτός μυς	Χάλαση (μακρινή όραση)	β	Σύσπαση (εγγύς όραση)	M
Δέρμα				
Ιδρωτοποιοί αδένες, θερμορρύθμιση	↑	M*		
Ιδρωτοποιοί αδένες, στρες	↑	α		
Ορθωτήρες μύες των τριχών	Σύσπαση	α		
Δακρυϊκοί αδένες			Έκκριση	M
Ήπαρ	Γλυκονεογένεση, γλυκογονόλυση	α, β_2		
Λιπώδης ιστός	Λιπόλυση	β_1		
Νεφρός	Έκκριση ρενίνης	β_1		

*Χολινεργικοί νευρώνες του συμπαθητικού

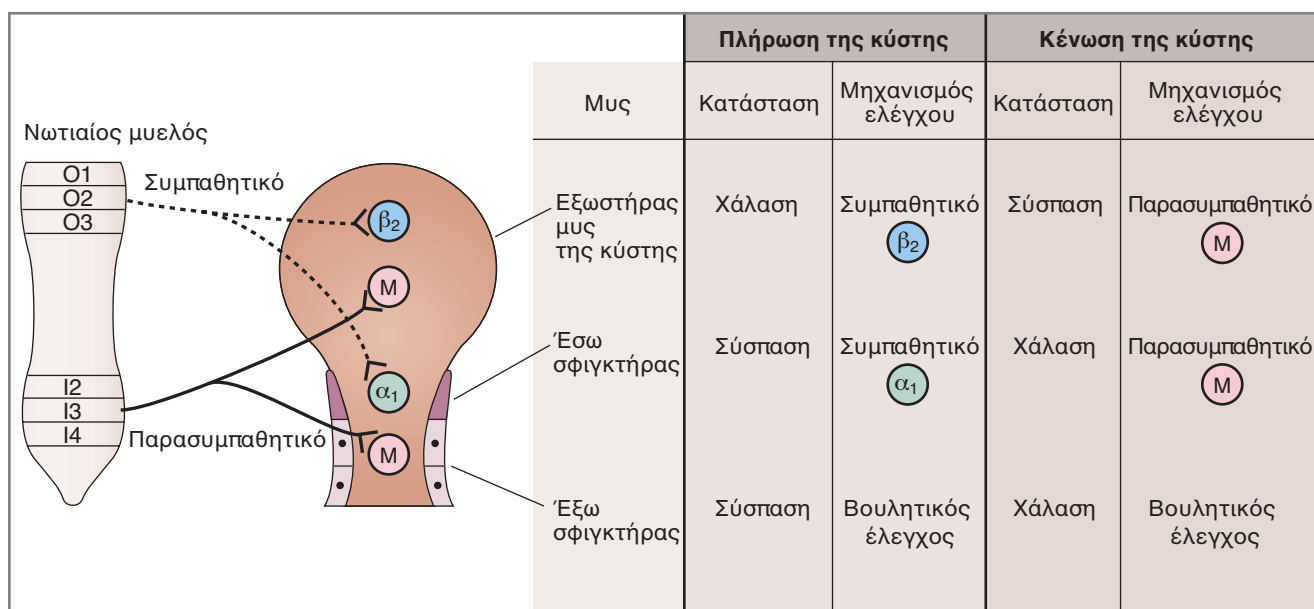
ΦΚ = Φλεβόκομβος,

EDRF = προερχόμενος από το ενδοθήλιο παράγοντας χάλασης (endothelium derived relaxing factor),

ΚΚ = κολποκοιλιακή,

M = μουςκαρινικός υποδοχέας

NO = μονοξείδιο του αζώτου



Εικόνα 2-4. Ο αυτόνομος έλεγχος της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης. Κατά την πλήρωση της κύστης υπερσχύει ο έλεγχος του συμπαθητικού, προκαλώντας χάλαση του εξωστήρα μυός της ουροδόχου κύστης και σύσπαση του έσω σφιγκτήρα. Κατά τη διάρκεια της ούρησης, υπερσχύει ο έλεγχος του παρασυμπαθητικού, προκαλώντας σύσπαση του εξωστήρα μυός της κύστης και χάλαση του έσω σφιγκτήρα. Οι διακεκομμένες γραμμές παριστάνουν τη συμπαθητική νευρώση ενώ οι συνεχείς γραμμές παριστάνουν τη παρασυμπαθητική νευρώση. α_1 = αδρενεργικός υποδοχέας του έσω σφιγκτήρα, β_2 = αδρενεργικός υποδοχέας του εξωστήρα μυός, O2-O3 = τα επίπεδα της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού, M = μουσκαρινικός υποδοχέας του εξωστήρα μυός και του έσω σφιγκτήρα, I2-I4 = τα επίπεδα της ιερής μοίρας του νωτιαίου μυελού.

ου μυελού (επίπεδα I2-I4).

Κατά την **πλήρωση της κύστης** με ούρα, υπερσχύει ο έλεγχος από το **συμπαθητικό**. Η συμπαθητική δραστηριότητα προκαλεί τη χάλαση του εξωστήρα μυ, διαμέσου β_2 υποδοχέων, και σύσπαση του έσω σφιγκτήρα, διαμέσου α_1 υποδοχέων. Ο έξω σφιγκτήρας συσπάται ταυτόχρονα διαμέσου ενεργητικής δράσης την οποία το άτομο διδάσκεται. Όταν το μυϊκό τοίχωμα χαλαρώνει και οι σφιγκτήρες συσπώνται, καθίσταται δυνατή η πλήρωση της κύστης με ούρα.

Όταν η **κύστη είναι πλήρης**, η πληρότητά της γίνεται αισθητή από μηχανοϋποδοχείς του τοιχώματός της, και προσαγωγές νευρικές ίνες μεταφέρουν την πληροφορία αυτή στον νωτιαίο μυελό και ακολούθως στο στέλεχος του εγκεφάλου. Το αντανακλαστικό της ούρησης συντονίζεται από κέντρα του μεσεγκεφάλου και υπερσχύει ο έλεγχος του **παρασυμπαθητικού**. Η δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού προκαλεί τη σύσπαση του εξωστήρα μυ (προκειμένου να αυξηθεί η πίεση και να εξωθηθούν τα ούρα) και τη χάλαση του έσω σφιγκτήρα. Ταυτόχρονα, ο έξω σφιγκτήρας χαλαρώνει με εκούσια δράση.

Εμφανώς, οι δράσεις του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στις δομές της ουροδόχου κύστης είναι αντίθετες, αλλά συντονισμένες μεταξύ τους: Οι δράσεις του συμπαθητικού κυριαρχούν κατά την πλήρωση της κύστης και οι δράσεις του παρασυμπαθητικού κυριαρχούν κατά την κένωσή της.

Η ΚΟΡΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Το **μέγεθος της κόρης** του οφθαλμού βρίσκεται υπό τον έλεγχο δύο μυών της ίριδας: το μέγεθος της κόρης ελέγχεται αμοιβαία από δύο μυς της ίριδας: τον διαστολέα της κόρης (ακτινωτό) μυ και τον σφιγκτήρα μυ της κόρης.

Ο **μυς που διαστέλλει την κόρη** ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διαμέσου α_1 υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών προκαλεί **σύσπαση** του ακτινωτού μυός, με επακόλουθη τη **διαστολή** της κόρης, δηλαδή μυδρίαση. Ο **μυς που προκαλεί τη συστολή της κόρης** ελέγχεται από το παρασυμπαθητικό σύστημα διαμέσου μουσκαρινικών υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των μουσκαρινικών υποδοχέων προκαλεί τη **σύσπαση** του σφιγκτήρα μυός, με αποτέλεσμα τη **συστολή** της κόρης, δηλαδή τη μύση.

Για παράδειγμα, στο **αντανακλαστικό της κόρης** το φως που προσπίπτει στον αμφιβληστροειδή, διαμέσου μίας σειράς συνδέσεων στο ΚΝΣ, ενεργοποιεί τις προαγγλιακές ίνες του παρασυμπαθητικού συστήματος στον πυρήνα Edinger-Westphal και οδηγεί σε σύσπαση του σφιγκτήρα μυός και συστολή της κόρης. Στην **απάντηση προσαρμολογής**, μια θολή εικόνα στον αμφιβληστροειδή είναι το ερέθισμα που ενεργοποιεί τους παρασυμπαθητικούς προαγγλιακούς νευρώνες στους πυρήνες Edinger-Westphal και οδηγεί στη σύσπαση του σφιγκτήρα μυ προκαλώντας μύση. Ταυτόχρονα, συσπάται ο ακτινωτός μυς, προκα-

ΠΛΑΙΣΙΟ 2-2 Κλινική Φυσιολογία: Σύνδρομο Horner

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Πρόκειται για ένα άνδρα ηλικίας 66 ετών που υπέστη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στη δεξιά πλευρά του εγκεφάλου του. Εμφανίζει τώρα βλεφαρόπτωση του δεξιού βλεφάρου, συστολή (μύση) της δεξιάς κόρης και αδυναμία εφίδρωσης στο δεξιό ημιμόριο του προσώπου του (ανιδρωσία). Ο θεράπων ιατρός του προγραμματίζει μια δοκιμασία με οφθαλμικές σταγόνες κοκαΐνης. Μετά από ενστάλαξη διαλύματος κοκαΐνης 10% στον αριστερό οφθαλμό παρατηρείται διαστολή της κόρης (μυδρίαση). Ωστόσο, μετά από ενστάλαξη του διαλύματος κοκαΐνης στο δεξιό οφθαλμό, δεν προκαλεί διαστολή της κόρης.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Ο άνδρας αυτός παρουσιάζει μια τυπική περίπτωση συνδρόμου Horner, δευτεροπαθούς αιτιολογίας λόγω του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου του. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από απώλεια της συμπαθητικής νεύρωσης της προσβεβλημένης πλευράς του προσώπου. Έτσι, η απώλεια της συμπαθητικής νεύρωσης του λείου μυός που

ανυψώνει το δεξιό βλέφαρο προκαλεί σύστοιχα βλεφαρόπτωση. Η απώλεια της συμπαθητικής νεύρωσης του δεξιού διαστολέα της κόρης οδηγεί σε συστολή της σύστοιχης κόρης. Παράλληλα, η απώλεια της συμπαθητικής νεύρωσης της δεξιάς πλευράς του προσώπου προκαλεί σύστοιχη ανιδρωσία.

Μετά από ενστάλαξη των σταγόνων κοκαΐνης στον αριστερό οφθαλμό (στην υγιή πλευρά) η κοκαΐνη προκάλεσε την αναστολή της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης από τα συμπαθητικά νεύρα που νευρώνουν το διαστολέα της κόρης. Τα αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης στις αδρενεργικές αυτές συνάψεις προκαλούν σύσπαση του διαστολέα μυός της κόρης, οδηγώντας σε παρατεταμένη μυδρίαση. Μετά από ενστάλαξη των σταγόνων κοκαΐνης στο δεξιό οφθαλμό δεν παρατηρήθηκε μυδρίαση, επειδή οι συνάψεις αυτές περιείχαν χαμηλότερα επίπεδα νορεπινεφρίνης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Το σύνδρομο Horner θεραπεύεται αντιμετωπίζοντας την υποκείμενη αιτία.

λώντας την αύξηση της καμπυλότητας του φακού καθώς και της διαθλαστικής του ικανότητας.

Υπάρχουν μερικές αξιοσημείωτες εξαιρέσεις στην αμοιβαία και αντίστροφη νεύρωση από τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αρκετά όργανα παρουσιάζουν **μόνο συμπαθητική νεύρωση**: οι ιδρωτοποιοί αδένες, ο λείος μυϊκός χιτώνας των αγγείων, οι ορθωτήρες μύες των τριχών στο δέρμα, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός και ο νεφρός.

Ο Συντονισμός της Λειτουργίας των Οργάνων

Ο συντονισμός της λειτουργίας εντός των οργανικών συστημάτων, όπως ενορχηστρώνεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, είναι ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο της φυσιολογίας. (Πλαίσια 2.2 και 2.3).

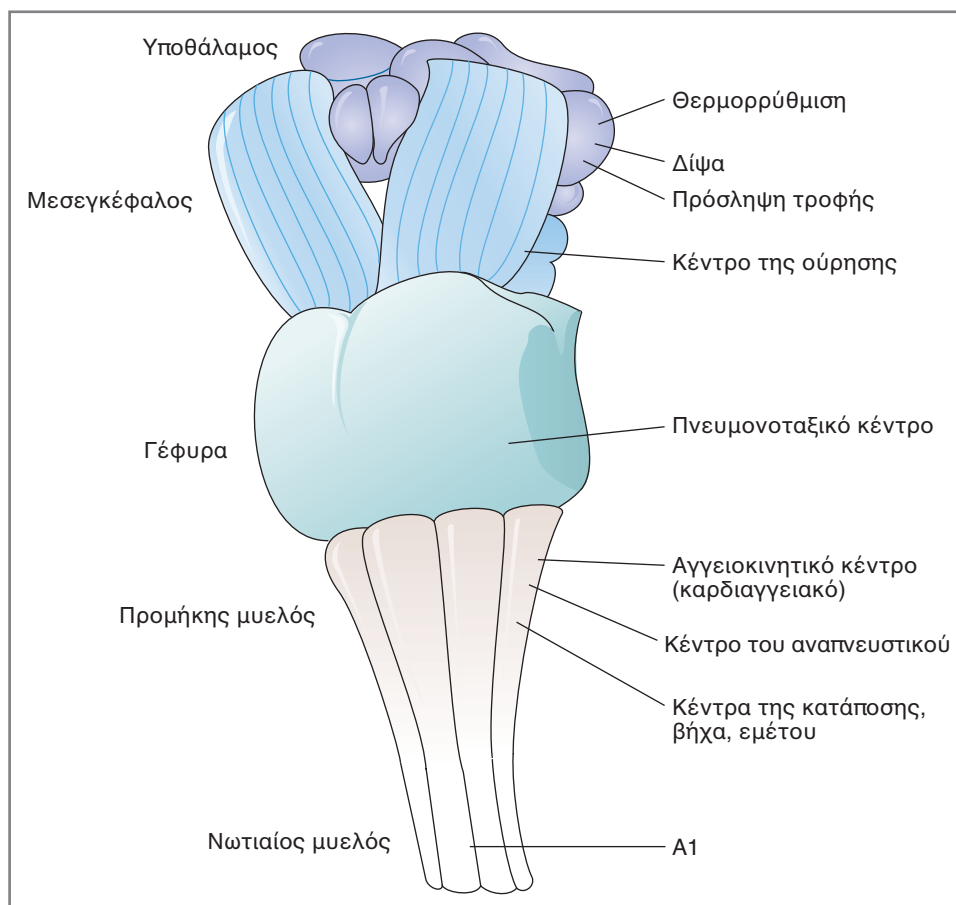
Ο έλεγχος από το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι ξεκάθαρος, για παράδειγμα, όταν εξετάζεται η λειτουργία της **ουροδόχου κύστης**. Στο όργανο αυτό απαιτείται συντονισμός της δραστηριότητας του εξωστήρα μυ του τοιχώματος της κύστης και των σφιγκτήρων (βλ. Εικόνα 2-4). Συνεπώς η συμπαθητική δραστηριότητα κυριαρχεί κατά την πλήρωση της κύστης, προκειμένου να επιτευχθεί η χάλαση του τοιχώματος της κύστης και ταυτόχρονα η σύσπαση του έσω σφιγκτήρα. Η κύστη δύναται να πληρωθεί με ούρα λόγω της χάλασης του τοιχώματος και του κλειστού σφιγκτήρα. Κατά τη διάρκεια της ούρησης επικρατεί η παρασυμπαθητική δραστηριότητα, προκαλώντας τη σύσπαση του τοιχώματος της κύστης και ταυτόχρονα τη χάλαση του σφιγκτήρα.

Με την ίδια λογική λειτουργεί το αυτόνομο σύστημα και στον **γαστρεντερικό σωλήνα**: Η σύσπαση του τοιχώμα-

τος του γαστρεντερικού σωλήνα συνοδεύεται από τη χάλαση των σφιγκτήρων (παρασυμπαθητικό) επιτρέποντας την προώθηση του περιεχομένου. Αντίθετα η χάλαση του τοιχώματός του συνοδεύεται από σύσπαση των σφιγκτήρων (συμπαθητικό) και το συνδυασμένο αποτέλεσμα των δύο αυτών ενεργειών είναι η επιβράδυνση ή η παύση της προώθησης του περιεχομένου του.

Τύποι Υποδοχέων

Όπως φαίνεται και από την ανασκόπηση του Πίνακα 2-3 είναι δυνατό να διατυπωθούν ορισμένες γενικεύσεις σχετικά με τους τύπους των υποδοχέων και το μηχανισμό της δράσης τους. Οι γενικεύσεις αυτές είναι οι ακόλουθες: (1) Στο παρασυμπαθητικό σύστημα τα εκτελεστικά όργανα φέρουν μόνο μουσκαρινικούς υποδοχείς. (2) Στο συμπαθητικό σύστημα υπάρχουν πολλαπλοί τύποι υποδοχέων στα εκτελεστικά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων τύπων των αδρενεργικών υποδοχέων (α_1 , α_2 , β_1 , β_2), ενώ στους ιστούς που δέχονται συμπαθητική χολινεργική νεύρωση οι υποδοχείς είναι μουσκαρινικοί. (3) Μεταξύ των αδρενεργικών υποδοχέων του συμπαθητικού, ο τύπος του υποδοχέα σχετίζεται με το είδος της λειτουργίας. Οι α_1 υποδοχείς προκαλούν τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, των σφιγκτήρων του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος, των ορθωτήρων μυών των τριχών και του ακτινωτού μυός της ίριδας. Οι β_1 υποδοχείς εμπλέκονται σε μεταβολικές λειτουργίες όπως της γλυκονεογένεσης, της λιπώδους, της έκκρισης ρενίνης, καθώς και σε όλες τις λειτουργίες της καρδιάς. Οι β_2 υποδοχείς προκαλούν τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των



Εικόνα 2-5. Τα κέντρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον υποθάλαμο και το στέλεχος του εγκεφάλου. A1= Πρώτο τμήμα της αυχενικής μοίρας του νωπιαίου μυελού.

βρογχολίων, του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης και του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα.

ΤΑ ΚΕΝΤΡΑ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Τα κέντρα του υποθαλάμου και του στελέχους του εγκεφάλου συντονίζουν τον έλεγχο που ασκεί το αυτόνομο νευρικό σύστημα στις λειτουργίες των διαφόρων οργάνων συστημάτων. Στην Εικόνα 2-5 παρουσιάζεται η θέση των κέντρων αυτών, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη θερμορρύθμιση, τη δίψα, τη λήψη τροφής (κορεσμός), την ούρηση, την αναπνοή και την καρδιαγγειακή (αγγειοκινητική) λειτουργία. Για παράδειγμα, το αγγειοκινητικό κέντρο λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την αρτηριακή πίεση από τους τασεοϋποδοχείς του καρωτιδικού κόλπου και αντιπαραβάλλει τις πληροφορίες αυτές με το προκαθορισμένο σημείο ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Εάν είναι απαραίτητο να γίνουν διορθώσεις, το αγγειοκινητικό κέντρο συντονίζει τις μεταβολές του τόνου τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος στην καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία προκειμένου να επιφέρει τις απαραίτητες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση. Τα ανώτερα αυτά κέντρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος παρουσιάζονται σε διάφορα σημεία του παρόντος

βιβλίου, στα κεφάλαια που αναφέρονται στη λειτουργία του κάθε οργανικού συστήματος.

Οι Υποδοχείς του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, οι υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι παρόντες στη νευρομυϊκή σύζευξη, στα κυτταρικά σώματα των μεταγαγγλιακών νευρώνων και στα εκτελεστικά όργανα. Ο τύπος του υποδοχέα και ο μηχανισμός της δράσης του καθορίζονται από το είδος της βιολογικής απάντησης. Επιπλέον, οι βιολογικές απαντήσεις είναι ειδικές τόσο για το είδος του ιστού όσο και για το είδος του κυττάρου.

Προκειμένου να αντιληφθείτε αυτή την ειδικότητα, συγκρίνετε τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης των β_1 υποδοχέων στον ΦΚ, με τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης των β_1 υποδοχέων στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Τόσο ο ΦΚ όσο και το κοιλιακό μυοκάρδιο αποτελούν ανατομικά στοιχεία της καρδιάς, ενώ οι αδρενεργικοί τους υποδοχείς και οι μηχανισμοί της δράσης τους είναι οι ίδιοι. Ωστόσο η φυσιολογική απάντηση στη διέγερση των υποδοχέων είναι εντελώς διαφορετική. Οι β_1 υποδοχείς στον ΦΚ εί-

ΠΛΑΙΣΙΟ 2-3 Κλινική Φυσιολογία: Σύνδρομο Shy-Drager

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Πρόκειται για έναν άρρενα ασθενή ηλικίας 58 ετών, φαινομενικά υγιή, ο οποίος άρχισε να εμφανίζει ανησυχητικά συμπτώματα. Αρχικά εμφάνιζε διαλειπόντως ανικανότητα, η οποία πρόσφατα έχει γίνει μόνιμη. Επιπρόσθετα, νιώθει τεράστια έπείξη για ούρηση, αλλά δυσκολεύεται να ξεκινήσει να ουρεί. Επί καιρό απέφευγε να επισκεφθεί ιατρό για τα προβλήματα αυτά, αλλά ένα πρωί, λίγο αφού σηκώθηκε από το κρεβάτι, έχασε τις αισθήσεις του. Όταν τελικά προγραμματίσει ένα ραντεβού με το γιατρό του, είχε φτάσει να εμφανίζει ζάλη κάθε πρωί, καθώς και ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, όπως διπλωπία, δυσπεψία, διάρροια και δυσανεξία στη ζέστη.

Ο ασθενής παραπέμπεται σε νευρολόγο, ο οποίος διενεργεί μια οφθαλμική δοκιμασία που περιλαμβάνει την ενστάλαξη μεταχολίνης στο σάκο του επιπεφυκότα. Στον άνδρα αυτό η μεταχολίνη προκάλεσε υπερβολική μύση (συστολή της κόρης λόγω σύσπασης του σφιγκτήρα μυός της κόρης). Δεδομένης της γενικευμένης φύσης των συμπτωμάτων και των αποτελεσμάτων της οφθαλμικής δοκιμασίας, ο νευρολόγος έθεσε τη διάγνωση του συνδρόμου Shy-Drager.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Το σύνδρομο Shy-Drager είναι μια σπάνια, προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος του κεντρικού αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των προγαγγλιακών νευρώνων του έξω διάμεσου πυρήνα του νωτιαίου μυελού, των περιφερικών γαγγλίων του αυτόνομου και των υποθαλαμικών κέντρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Επακόλουθο αυτού είναι η εκσεσημασμένη διαταραχή της λειτουργίας τόσο της συμπαθητικής όσο και της παρασυμπαθητικής μοίρας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Η ανικανότητα, η δυσκολία έναρξης της ούρησης και η δυσανεξία στη ζέστη είναι συμπτώματα που εξηγούνται όλα από την ανεπάρκεια του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Η σεξουαλική λειτουργία του άρρενος περιλαμβάνει τη στύση (έλεγχος από το παρασυμπαθητικό, μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων) και την εκσπερμάτιση (έλεγχος από το συμπαθητικό, μέσω α₁-υποδοχέων). Ο εξωστήρας μυς της ουροδόχου κύστης αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες που νευρώνονται τόσο από το συμπαθητικό (β₂-υποδοχείς) όσο και από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (μουσκαρινικοί

υποδοχείς). Ο έσω σφιγκτήρας της ουροδόχου κύστης αποτελείται επίσης από λείο μυϊκό ιστό που διαθέτει συμπαθητική (α₁-υποδοχείς) και παρασυμπαθητική νευρώση (μουσκαρινικοί υποδοχείς). Οι ιδρωτοποιοί αδένες που συμμετέχουν στη θερμορρύθμιση ελέγχονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Η υπερβολική οφθαλμική απάντηση στη μεταχολίνη (ένας χολινεργικός αγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων) φαντάζει ίσως αξιοπερίεργη, δεδομένης της διαταραχής της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα αποτελέσματα ωστόσο της δοκιμασίας είναι απόλυτα λογικά: η απώλεια της παρασυμπαθητικής νευρώσης του σφιγκτήρα μυός της κόρης προκαλεί αύξηση της έκφρασης (up-regulation) των χολινεργικών υποδοχέων, οπότε ενισχύεται και η απόκρισή τους σε οποιονδήποτε εξωγενώς χορηγούμενο αγωνιστή τους (υπερευαισθησία λόγω απονεύρωσης).

Ο ασθενής αυτός εμφάνιζε ορθοστατική υπόταση, δηλαδή πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση σε όρθια θέση, λόγω λίμνασης του αίματος στα κάτω άκρα. Στους υγιείς, η αρχική πτώση της αρτηριακής πίεσης πυροδοτεί το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων, με συμμετοχή τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι δύο μοίρες του αυτόνομου νευρικού συστήματος συνεργάζονται προκειμένου να επαναφέρουν την αρτηριακή πίεση στα αρχικά της επίπεδα. Το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων του συγκεκριμένου ασθενή εμφανίζει σημαντική δυσλειτουργία, οπότε το αυτόνομο νευρικό σύστημα αδυνατεί να αποκαταστήσει την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα. Αποτέλεσμα είναι να προκαλείται ζάλη σε όρθια θέση, ή ακόμα και απώλεια αισθήσεων.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Στον ασθενή συστήθηκε να ανυψώνει την κεφαλή του κρεβατιού του στη διάρκεια του ύπνου (ώστε να περιοριστούν οι ορθοστατικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση κατά την έγερση σε όρθια θέση), να φορά κάλτσες συμπίεσης ώστε να αποφευχθεί η λίμναση του αίματος στα κάτω άκρα και να λαμβάνει ένα ανάλογο της αλδοστερόνης ώστε να αυξηθεί ο όγκος αίματός του. Στόχος όλων των παραπάνω μέτρων ήταν η μείωση της ζάλης και τάσης για λιποθυμία κατά την έγερση. Όλα τα μέτρα είναι παρηγορητικά, καθώς δεν υπάρχει καμία οριστική θεραπεία για αυτήν την εντέλει θανατηφόρα εκφυλιστική νόσο.

ναι συζευγμένοι με μηχανισμούς που αυξάνουν το ρυθμό της αυτόματης διαστολικής εκπόλωσης και επομένως και της καρδιακής συχνότητας. Η δέσμευση ενός αγωνιστή (διεγέρτη) των υποδοχέων αυτών όπως η νορεπινεφρίνη αυξάνει την καρδιακή συχνότητα. Ο β₁ υποδοχέας στο κοιλιακό μυοκάρδιο είναι συζευγμένος με μηχανισμούς που αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca²⁺ και επομένως τη συσπαστικότητα. Η δέσμευση ενός αγωνιστή των υποδοχέων αυτών, όπως η νορεπινεφρίνη, αυξάνει τη συσταλτικότητα χωρίς να έχει κάποια άμεση επίδραση

στην καρδιακή συχνότητα.

Ο τύπος του υποδοχέα καθορίζει επίσης και ποιος φαρμακολογικός αγωνιστής ή ανταγωνιστής θα τον ενεργοποιήσει ή θα τον αποκλείσει. Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορούν να προβλεφθούν με βάση τις φυσιολογικές αποκρίσεις στη διέγερση των υποδοχέων. Για παράδειγμα, οι β₁ αγωνιστές αναμένεται να προκαλέσουν αύξηση της καρδιακής συχνότητας και αύξηση της συσπαστικότητας, ενώ οι β₁ αποκλειστές προκαλούν τη μείωση της καρδιακής συχνότητας και της συσπαστικότητας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-4 Εντόπιση και Μηχανισμός Δράσης των Υποδοχέων του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Υποδοχέας	Ιστός-Στόχος	Μηχανισμός Δράσης
Αδρενεργικοί υποδοχείς		
α_1	Λείος μυϊκός χιτώνας των αγγείων του δέρματος, των νεφρών και των σπλάχνων Γαστρεντερικός σωλήνας, σφιγκτήρες Σφιγκτήρας της ουροδόχου κύστης Διαστολέας μυς της ίριδας	IP_3 , ↑ ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+}
α_2	Τοίχωμα γαστρεντερικού σωλήνα Προσυναπτικοί αδρενεργικοί νευρώνες	Αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης, ↓ cAMP
β_1	Καρδιά Σιελογόνοι αδένες Λιπώδης ιστός Νεφρός	Ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, ↑ cAMP
β_2	Λείος μυϊκός χιτώνας των αγγείων των σκελετικών μυών Τοίχωμα γαστρεντερικού σωλήνα Τοίχωμα ουροδόχου κύστης Βρογχιόλια	Ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, ↑ cAMP
Χολινεργικοί υποδοχείς		
Νικοτινικοί	Τελική κινητική πλάκα στους σκελετικούς μυς (N_M) Μεταγαγγλιακοί νευρώνες ΣΝΣ και ΠΝΣ (N_N) Μυελός των επινεφριδίων (N_N)	Διάνοιξη διαύλων Na^+ και K^+ , → εκπόλωση
Μουσκαρινικοί	Όλα τα εκτελεστικά όργανα του ΠΣΝ Ιδρωτοποιοί αδένες, ΣΝΣ	IP_3 , ↑ ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} (M_1, M_3, M_5) ↓ αδενυλικής κυκλάσης, ↓ cAMP (M_2, M_4)

cAMP = κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, IP_3 = 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη, ΠΣΝ = παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, ΣΝΣ = συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Ο Πίνακας 2-4 παρουσιάζει τους αδρενεργικούς και χολινεργικούς υποδοχείς, τους ιστούς-στόχους τους και τους μηχανισμούς δράσης τους. Ο Πίνακας 2-2 έχει αντίστοιχη λογική, παρουσιάζοντας τους τύπους των υποδοχέων και τα αρχέτυπα φάρμακα που ενεργοποιούν (**αγωνιστές**) ή αποκλείουν (**ανταγωνιστές ή αποκλειστές**) τους υποδοχείς. Μαζί οι δύο αυτοί πίνακες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αναφορά για την πιο κάτω συζήτηση σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης των υποδοχέων. Οι μηχανισμοί αυτοί που περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες δέσμευσης της τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) (G πρωτεΐνες), την αδενυλική κυκλάση, και την 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP_3) παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 9, στο πλαίσιο της περιγραφής των δράσεων των ορμονών.

ΟΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ G

Οι υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνες που δεσμεύουν GTP και για το λόγο αυτό καλούνται **υποδοχείς συνδεδεμένοι με τις G πρωτεΐνες**. Οι συνδεδεμένοι με τις G πρωτεΐνες υποδο-

χείς, συμπεριλαμβανομένων αυτών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αποτελούνται από μία μονήρη πολυπεπτιδική αλυσίδα η οποία διασχίζει την κυτταρική μεμβράνη με εναλλασσόμενες κατευθύνσεις επτά φορές, και για το λόγο αυτό καλούνται διαμεμβρανικοί πρωτεϊνικοί υποδοχείς επταπλής διέλευσης. Το συνδεδεμένο μόριο (π.χ. ACh, νορεπινεφρίνη) συνδέεται στο εξωκυττάριο τμήμα του συνδεδεμένου με G πρωτεΐνης υποδοχέα. Το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα συνδέεται σε μία G πρωτεΐνη.

Οι πρωτεΐνες G αποτελούν **ετεροτριμερή**. Αυτό σημαίνει ότι αποτελούνται από τρεις διαφορετικές υποομάδες: α , β και γ . Η α υποομάδα δεσμεύει είτε διφωσφορική γουανοσίνη (GDP) είτε τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP). Όταν δεσμεύει GDP, τότε η α υποομάδα είναι ανενεργή, ενώ όταν δεσμεύει GTP είναι ενεργή. Συνεπώς η δραστηριότητα της G πρωτεΐνης καθορίζεται από την α υποομάδα της και η πρωτεΐνη G εναλλάσσεται μεταξύ ενεργού και αδρανούς κατάστασης, ανάλογα με το εάν είναι συνδεδεμένη με GTP ή GDP. Για παράδειγμα, όταν η G πρωτεΐνη απελευθερώνει GDP και συνδέει GTP, η κατάσταση της μεταβάλλεται από αδρανή σε ενεργή. Όταν η GTP μετα-

τρέπεται σε GDP διαμέσου της ενδογενούς δραστηριότητας GTPάσης της G πρωτεΐνης, τότε περνάει από την ενεργή στην αδρανή κατάσταση.

Οι G πρωτεΐνες συμμετέχουν στη σύζευξη των συνδεδεμένων με τις G πρωτεΐνες υποδοχέων του αυτόνομου νευρικού συστήματος με ένζυμα τα οποία παρουσιάζουν διάφορες βιολογικές δράσεις. Τα ένζυμα αυτά περιλαμβάνουν την αδενυλική κυκλάση και τη φωσφολιπάση C, οι οποίες όταν ενεργοποιηθούν παράγουν ένα δεύτερο αγγελιοφόρο μόριο [κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP) ή IP_3 , αντιστοίχως]. Το δεύτερο αγγελιοφόρο μόριο ακολουθώντας ενισχύει το μήνυμα και προκαλεί την τελική φυσιολογική απόκριση. Σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. σε συγκεκριμένους μουςκαρινικούς υποδοχείς), η πρωτεΐνη G μεταβάλλει άμεσα τη λειτουργία ενός ιοντικού διαύλου χωρίς τη μεσολάβηση ενός δεύτερου αγγελιοφόρου μορίου.

ΟΙ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς ανευρίσκονται στους ιστούς-στόχους του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ενεργοποιούνται από τις κατεχολαμίνες νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη. Η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται από μεταγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η επινεφρίνη εκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων και φτάνει στους ιστούς-στόχους διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς διακρίνονται σε δύο τύπους: τους α και τους β , οι οποίοι διακρίνονται περαιτέρω σε α_1 , α_2 , β_1 , και β_2 υποδοχείς. Ο κάθε τύπος υποδοχέα παρουσιάζει και διαφορετικό μηχανισμό δράσης (με εξαίρεση τους β_1 και β_2 υποδοχείς οι οποίοι παρουσιάζουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης), με αποτέλεσμα την πρόκληση διαφορετικών βιολογικών δράσεων (βλ. Πίνακες 2-3 και 2-4).

Οι α_1 Υποδοχείς

Οι α_1 υποδοχείς ανευρίσκονται στον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων, στις λείες μυϊκές ίνες του δέρματος, στους σκελετικούς μυς, στους σφιγκτήρες του γαστρεντερικού σωλήνα και της ουροδόχου κύστης, καθώς και στον διαστολέα μυ της ίριδας. Η ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων οδηγεί στη **σύσπαση** των ανωτέρω αναφερόμενων ιστών. Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει μια G πρωτεΐνη, γνωστή ως G_q , και **ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C** και απεικονίζεται στην Εικόνα 2-6.

Οι αριθμοί που βρίσκονται σε κύκλους στην εικόνα αντιστοιχούν στα παρακάτω βήματα:

1. Ο α_1 υποδοχέας είναι ενσωματωμένος στην κυτταρική μεμβράνη, όπου συζεύγνυται διαμέσου της G_q πρωτεΐνης με τη φωσφολιπάση C. Στην αδρανή κατάσταση η α_q υπομονάδα της ετερομερούς G_q πρωτεΐνης είναι συνδεδεμένη με GDP.

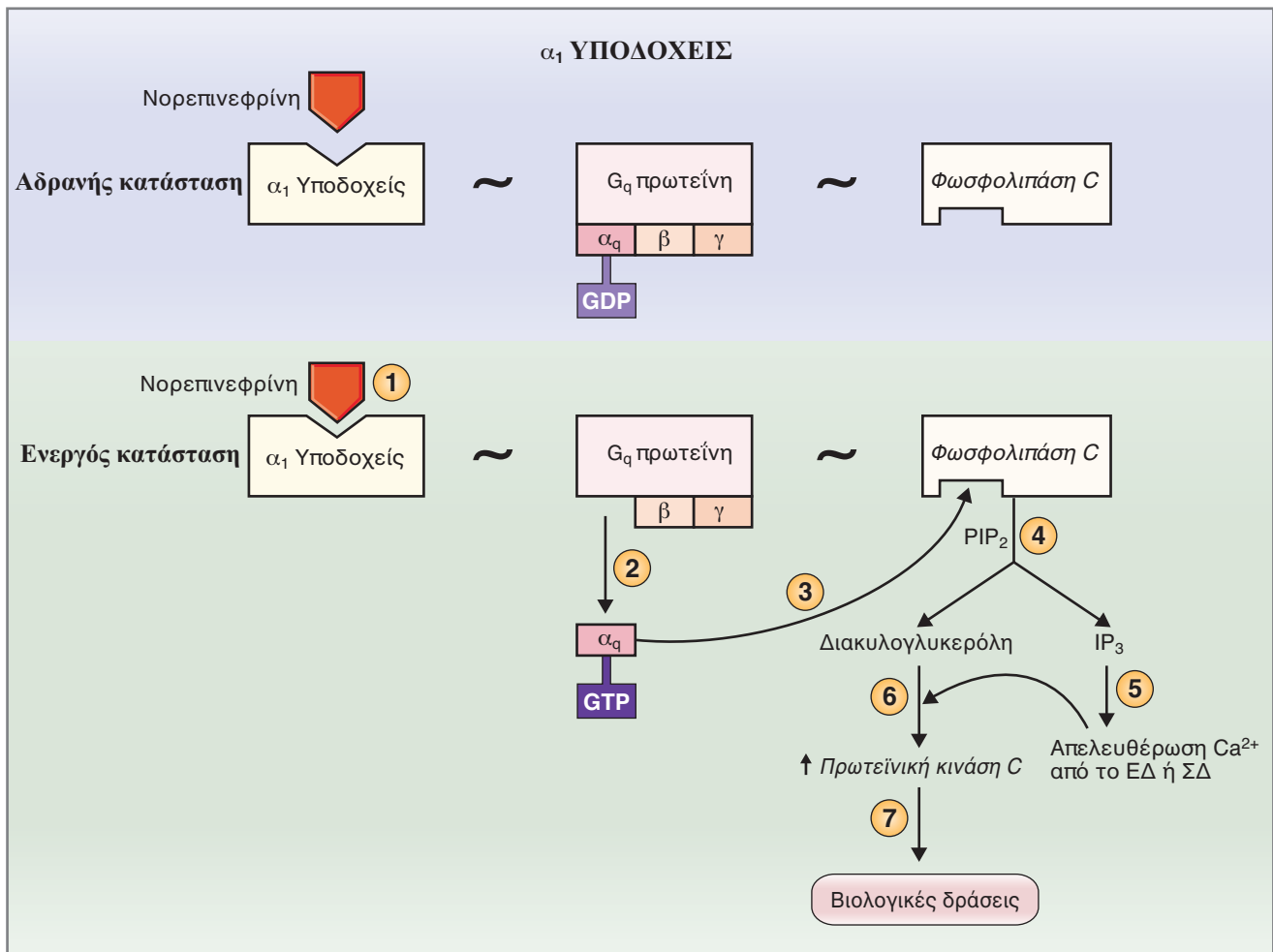
2. Όταν ένας αγωνιστής όπως η νορεπινεφρίνη δεσμεύεται σε έναν α_1 υποδοχέα (Βήμα 1), πραγματοποιείται μία μεταβολή στην α_q υπομονάδα της G_q πρωτεΐνης. Η στερεοχημική αυτή μεταβολή έχει δύο αποτελέσματα (Βήμα 2): Η GDP απελευθερώνεται από την υπομονάδα α_q και αντικαθίσταται με GTP και η υπομονάδα α_q (φέροντας συνδεδεμένη GTP) αποσπάται από την υπολοιπή G_q πρωτεΐνη.
3. Το σύμπλεγμα α_q -GTP μεταναστεύει εντός της κυτταρικής μεμβράνης όπου δεσμεύεται και ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C (Βήμα 3). Η ενδογενής δραστηριότητα GTPάσης μετατρέπει τη GTP ξανά σε GDP και η υπομονάδα α_q επιστρέφει στην αδρανή της μορφή (δεν παρουσιάζεται στην εικόνα).
4. Η ενεργοποιημένη φωσφολιπάση C καταλύει την απελευθέρωση διακυλογλυκερόλης και IP_3 από την 4,5 διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιτόλη (Βήμα 4). Η IP_3 που παράγεται προκαλεί την απελευθέρωση Ca^{2+} από τα ενδοκυττάρια αποθέματα του ενδοπλασματικού ή του σαρκοπλασματικού δικτύου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} (Βήμα 5). Το Ca^{2+} και η διακυλογλυκερόλη ενεργοποιούν μαζί την πρωτεϊνική κινάση C (Βήμα 6), της οποίας η δράση είναι η φωσφορυλίωση πρωτεϊνών. Οι φωσφορυλιωμένες αυτές πρωτεΐνες επιτελούν τις τελικές βιολογικές δράσεις (Βήμα 7), όπως η σύσπαση του λείου μυϊκού ιστού.

Οι α_2 Υποδοχείς

Οι α_2 υποδοχείς είναι ανασταλτικοί και βρίσκονται τόσο προ- όσο και μετασυναπτικά, ενώ απαντώνται λιγότερο συχνά από ό,τι οι α_1 υποδοχείς. Ανευρίσκονται σε προ-συναπτικά αδρενεργικά και χολινεργικά νευρικά άκρα, καθώς και στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι α_2 υποδοχείς περιλαμβάνουν δύο μορφές: τους αυτοϋποδοχείς και τους ετεροϋποδοχείς.

Οι α_2 υποδοχείς στα μεταγαγγλιακά νευρικά άκρα του συμπαθητικού συστήματος καλούνται **αυτοϋποδοχείς**. Στην κατάσταση αυτή, η ενεργοποίηση των α_2 υποδοχέων από τη νορεπινεφρίνη που απελευθερώνεται από τα προ-συναπτικά νευρικά άκρα αναστέλλει την περαιτέρω απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από τις ίδιες νευρικές απολήξεις. Η αρνητική αυτή παλίνδρομος ρύθμιση διατηρεί τα αποθέματα νορεπινεφρίνης σε καταστάσεις υπέρμετρης διέγερσης του συμπαθητικού. Είναι ενδιαφέρον ότι ο μυελός των επινεφριδίων δεν παρουσιάζει α_2 υποδοχείς και συνεπώς δεν υφίσταται αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση. Συνεπώς στο μυελό των επινεφριδίων μπορεί να εξαντληθούν οι κατεχολαμίνες σε περιόδους παρατεταμένου στρες.

Οι α_2 υποδοχείς που βρίσκονται στις μεταγαγγλιακές νευρικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού συστήματος του γαστρεντερικού σωλήνα καλούνται **ετεροϋποδοχείς**. Η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται από συμπαθητικές μεταγαγγλιακές ίνες που συνάπτονται με παρασυμπαθη-



Εικόνα 2-6. Ο μηχανισμός δράσης των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων. Σε αδρανή κατάσταση η υπομονάδα α_q της πρωτεΐνης G_q είναι συνδεδεμένη με GDP. Στην ενεργό κατάσταση, μετά τη σύνδεση νορεπινεφρίνης στον α_1 υποδοχέα, η α_q υπομονάδα συνδέεται με το GTP. Οι α_q , β και γ αποτελούν υπομονάδες της G_q πρωτεΐνης. Οι αριθμοί σε κύκλους αντιστοιχούν στα βήματα που περιγράφονται στο κείμενο. ΕΔ = ενδοπλασματικό δίκτυο, GDP = διφωσφορική γουανοσίνη, GTP = τριφωσφορική γουανοσίνη, PIP_2 = 4,5 διφωσφορική φωσφατιδυλινοσιπόλη, ΣΡ = σαρκοπλασματικό δίκτυο, G_q = G πρωτεΐνη, IP_3 = 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιπόλη.

τικές μεταγαγγλιακές ίνες. Όταν ενεργοποιούνται από τη νορεπινεφρίνη, αυτοί οι α_2 υποδοχείς προκαλούν την αναστολή της έκκρισης ακετυλοχολίνης από τα παρασυμπαθητικά μεταγαγγλιακά νευρικά άκρα. Με αυτό τον τρόπο το συμπαθητικό νευρικό σύστημα έμμεσα αναστέλλει τη λειτουργία του γαστρεντερικού (δηλαδή αναστέλλοντας ουσιαστικά τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού). Οι μηχανισμοί δράσης των υποδοχέων αυτών περιλαμβάνουν την **αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης**, όπως περιγράφεται στα ακόλουθα βήματα:

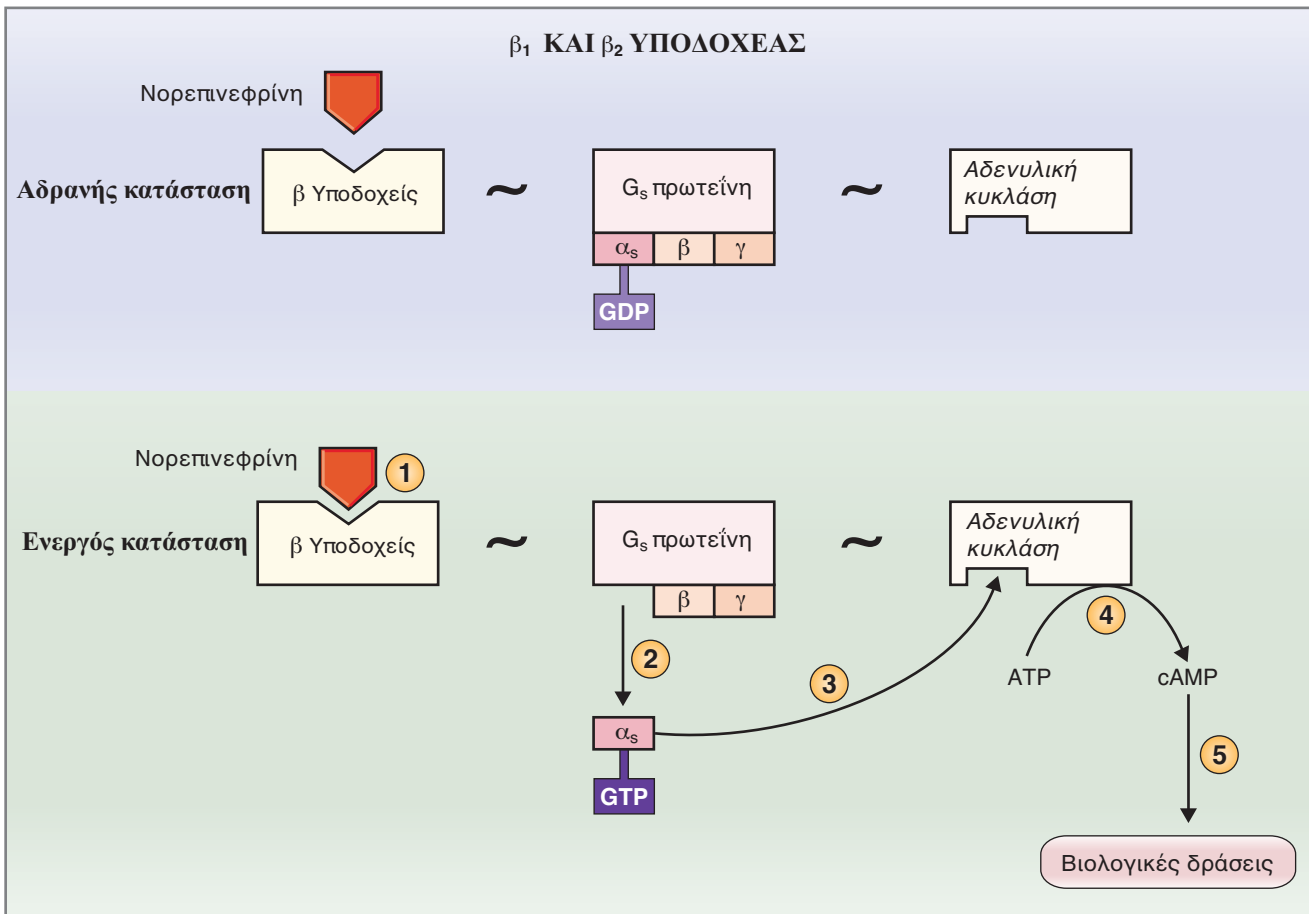
1. Ο αγωνιστής (π.χ. νορεπινεφρίνη) δεσμεύεται στον α_2 υποδοχέα, ο οποίος είναι συζευγμένος με την αδενυλική κυκλάση διαμέσου μίας ανασταλτικής G πρωτεΐνης, της G_i .
2. Όταν δεσμεύεται η νορεπινεφρίνη, η G_i πρωτεΐνη απελευθερώνει GDP και δεσμεύει GTP, με αποτέλεσμα την

απόσπαση της υποομάδας α_i από το σύμπλεγμα της G πρωτεΐνης.

3. Η α_i υποομάδα ακολούθως μεταναστεύει στη μεμβράνη, όπου δεσμεύεται και **αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση**. Ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα του cAMP μειώνονται, προκαλώντας έτσι την τελική βιολογική δράση του υποδοχέα.

Οι β_1 Υποδοχείς

Οι β_1 υποδοχείς έχουν έντονη παρουσία στην καρδιά. Είναι παρόντες στον ΦΚ, στον κολποκοιλιακό κόμβο (ΚΚΚ) και στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Η ενεργοποίηση των β_1 υποδοχέων στους ιστούς αυτούς αυξάνει την καρδιακή συχνότητα στον ΦΚ, αυξάνει την ταχύτητα αγωγής στον ΚΚΚ και αυ-



Εικόνα 2-7. Ο μηχανισμός δράσης των β αδρενεργικών υποδοχέων. Σε αδρανή κατάσταση, η υπομονάδα α_s της πρωτεΐνης G_s συνδέεται με GDP. Στην ενεργό κατάσταση, μετά τη σύνδεση νορεπινεφρίνης στον β υποδοχέα, η υπομονάδα α_s συνδέεται με GTP. Οι β_1 και οι β_2 υποδοχείς παρουσιάζουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Οι αριθμοί σε κύκλους αντιστοιχούν στα βήματα που περιγράφονται στο κείμενο. ATP = τριφωσφορική αδενοσίνη, cAMP = κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, GDP = διφωσφορική γουανοσίνη, GTP = τριφωσφορική γουανοσίνη.

ξάνει τη συσπαστικότητα του κοιλιακού μυοκαρδίου, αντιστοιχώς. Οι β_1 υποδοχείς ανευρίσκονται επίσης στους σιελολογόνους αδένες, στον λιπώδη ιστό, και στο νεφρό (όπου προκαλούν την έκκριση ρενίνης). Ο μηχανισμός της δράσης των β_1 υποδοχέων περιλαμβάνει μία G_s πρωτεΐνη και την **ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης**. Ο μηχανισμός δράσης αυτός απεικονίζεται στην Εικόνα 2-7 και περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια, τα οποία στην εικόνα αντιστοιχούν στους αριθμούς που βρίσκονται σε κύκλους:

1. Όμοια με τους άλλους υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι β_1 υποδοχείς βρίσκονται ενσωματωμένοι στην κυτταρική μεμβράνη. Διαμέσου μίας G_s πρωτεΐνης είναι συζευγμένοι με την αδενυλική κυκλάση. Στην ανενεργό μορφή τους, η α_s υποομάδα της G_s πρωτεΐνης φέρει δεσμευμένη GDP.
2. Όταν ένας αγωνιστής όπως η νορεπινεφρίνη δεσμεύεται στον β_1 υποδοχέα (Βήμα 1), λαμβάνει χώρα μία αλλαγή

της στερεοχημικής δομής της υποομάδας α_s . Η αλλαγή αυτή έχει δύο αποτελέσματα (Βήμα 2): η GDP απελευθερώνεται από την υποομάδα α_s και αντικαθίσταται με GTP. Η ενεργοποιημένη υποομάδα α_s αποσπάται από το σύμπλεγμα της G πρωτεΐνης.

3. Το σύμπλεγμα α_s -GTP μεταναστεύει εντός της κυτταρικής μεμβράνης και δεσμεύεται και ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση (Βήμα 3). Η GTPάση μετατρέπει την GTP ξανά σε GDP και η υποομάδα α_s επιστρέφει στην ανενεργό της μορφή (δεν παρουσιάζεται στην εικόνα).
4. Η ενεργοποιημένη αδενυλική κυκλάση καταλύει τη μετατροπή του ATP σε cAMP, το οποίο λειτουργεί ως δεύτερο αγγελιοφόρο μόριο (Βήμα 4). Η cAMP, διαμέσου βημάτων που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινάσων, προκαλεί την έναρξη των τελικών βιολογικών δράσεων της ενεργοποίησης του υποδοχέα (Βήμα 5). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι

βιολογικές αυτές δράσεις παρουσιάζουν ειδικότητα για τους τύπους των ιστών και τους τύπους των κυττάρων. Όταν οι β_1 υποδοχείς ενεργοποιούνται στον ΦΚ αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα, όταν ενεργοποιούνται στο κοιλιακό μυοκάρδιο αυξάνεται η συσπαστικότητα, όταν ενεργοποιούνται στους σιελογόνους αδένες αυξάνεται η έκκρισή τους και όταν ενεργοποιούνται στο νεφρό αυξάνεται η έκκριση ρενίνης.

Οι β_2 Υποδοχείς

Οι β_2 υποδοχείς ανευρίσκονται στον λείο μυϊκό ιστό των αγγείων των σκελετικών μυών, στα τοιχώματα του γαστρεντερικού σωλήνα και της ουροδόχου κύστης και στα βρογχιόλια. Η ενεργοποίηση των β_2 υποδοχέων στους ιστούς αυτούς οδηγεί σε **χάλαση** ή διαστολή. Οι β_2 υποδοχείς λειτουργούν με μηχανισμό παρόμοιο με αυτό των β_1 υποδοχέων: ενεργοποίηση της G_s πρωτεΐνης, απόσπαση της α_s υπομονάδας, **ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης** και παραγωγή cAMP (βλ. Εικόνα 2-7).

Η Απάντηση των Αδρενεργικών Υποδοχέων στη Νορεπινεφρίνη και Επινεφρίνη

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη απάντηση των α_1 , β_1 , και β_2 αδρενεργικών υποδοχέων στις κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη. Οι διαφορές αυτές εξηγούνται ως ακολούθως (θυμηθείτε ότι η νορεπινεφρίνη είναι η κατεχολαμίνη που εκκρίνεται από τις μεταγαγγλιακές συμπαθητικές αδρενεργικές νευρικές ίνες, ενώ η επινεφρίνη είναι η κύρια κατεχολαμίνη που εκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων): (1) Η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη παρουσιάζουν περίπου την ίδια ισχύ στην επίδρασή τους στους **α_1 υποδοχείς**, με την επινεφρίνη να παρουσιάζει ελαφρώς ισχυρότερη δράση. Ωστόσο, σε σύγκριση με τους β υποδοχείς, οι α_1 υποδοχείς είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητοι στις κατεχολαμίνες. Για την ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών από ό,τι για την ενεργοποίηση των β υποδοχέων. Φυσιολογικά, τόσο υψηλές συγκεντρώσεις κατεχολαμινών επιτυγχάνονται τοπικά μόνο όταν η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται από τις μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες του συμπαθητικού, αλλά όχι όταν οι κατεχολαμίνες απελευθερώνονται από το μυελό των επινεφριδίων. Για παράδειγμα, το ποσό της επινεφρίνης (και της νορεπινεφρίνης) που απελευθερώνεται από το μυελό των επινεφριδίων κατά την αντίδραση μάχης ή φυγής είναι ανεπαρκές για να προκαλέσει την ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων. (2) Η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη είναι ισοδύναμες όσον αφορά τη δράση τους στους β_1 υποδοχείς. Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, οι ποσότητες των κατεχολαμινών που απαιτούνται για τη διέγερση των β_1 υποδοχέων είναι κατά πολύ μικρότερες από τις απαιτούμενες για την ενεργοποίηση των α_1 υποδοχέων. Κατά συνέπεια, η νορεπινεφρίνη που απελευθερώνεται από τις νευρικές ίνες του συμπαθητικού ή η επινεφρίνη που απελευθερώνεται

από το μυελό των επινεφριδίων θα ενεργοποιήσει τους β_1 υποδοχείς. (3) Οι β_2 υποδοχείς ενεργοποιούνται κατά προτίμηση από την επινεφρίνη. Συνεπώς η επινεφρίνη που απελευθερώνεται από το μυελό των επινεφριδίων αναμένεται να ενεργοποιήσει τους **β_2 υποδοχείς**, ενώ η νορεπινεφρίνη που απελευθερώνεται από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις δεν αναμένεται να τους ενεργοποιήσει.

ΟΙ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

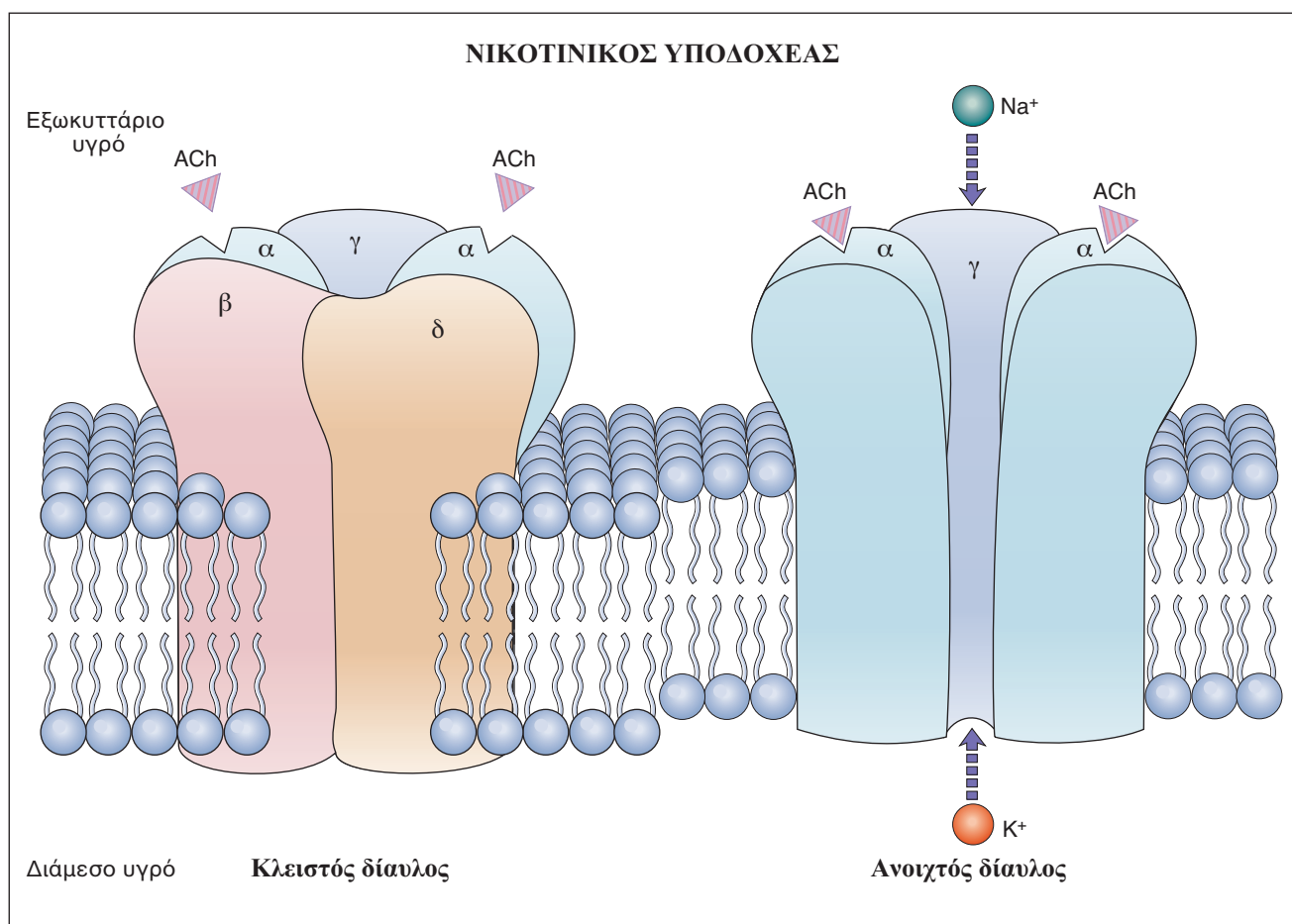
Υπάρχουν δύο τύποι χολινεργικών υποδοχέων: οι νικοτινικοί και οι μουσκαρινικοί. Οι νικοτινικοί υποδοχείς ανευρίσκονται στην τελική κινητική πλάκα, σε όλα τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και στα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς ανευρίσκονται σε όλα τα εκτελεστικά όργανα του παρασυμπαθητικού και σε ορισμένα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Οι Νικοτινικοί Υποδοχείς

Οι νικοτινικοί υποδοχείς ανευρίσκονται σε διάφορες σημαντικές θέσεις: στην τελική κινητική πλάκα των σκελετικών μυών, σε όλους τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και στα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων. Η ACh αποτελεί τον φυσικό αγωνιστή αυτών των υποδοχέων και απελευθερώνεται από τους κινητικούς νευρώνες και όλους τους προγαγγλιακούς νευρώνες.

Η ερώτηση που προκύπτει είναι εάν οι νικοτινικοί υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας είναι όμοιοι με τους νικοτινικούς υποδοχείς των γαγγλίων του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η ερώτηση αυτή μπορεί να απαντηθεί με την εξέταση των δράσεων των φαρμάκων που λειτουργούν ως αγωνιστές ή ως ανταγωνιστές των νικοτινικών υποδοχέων. Οι νικοτινικοί υποδοχείς στις δύο αυτές θέσεις είναι σαφώς όμοιοι: Και οι δύο ενεργοποιούνται από την ACh, νικοτίνη και καρβαχόλη, όπως και οι δύο αναστέλλονται από το **κουράριο** (βλ. Πίνακα 2-2). Ωστόσο, ένας άλλος ανταγωνιστής του νικοτινικού υποδοχέα, το **εξαμεθώνιο**, αναστέλλει τον νικοτινικό υποδοχέα στα γάγγλια, αλλά όχι τον νικοτινικό υποδοχέα στην τελική κινητική πλάκα. Έτσι, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι δύο υποδοχείς είναι παρόμοιοι αλλά όχι πανομοιότυποι. Έτσι, ο νικοτινικός υποδοχέας της τελικής κινητικής πλάκας ονομάζεται N_M , ενώ ο νικοτινικός υποδοχέας των γαγγλίων του αυτόνομου νευρικού συστήματος ονομάζεται N_N . Η φαρμακολογική αυτή διαφοροποίηση καθιστά δυνατή την πρόβλεψη ότι φάρμακα του τύπου του εξαμεθωνίου θα αναστέλλουν τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος αλλά όχι την τελική κινητική πλάκα.

Ένα δεύτερο συμπέρασμα μπορεί να εξαχθεί από τους **αναστολείς των γαγγλίων** του τύπου του εξαμεθωνίου. Οι παράγοντες αυτοί θα αναμενόταν να αναστέλλουν



Εικόνα 2-8. Ο μηχανισμός δράσης των νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων. Ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης (ACh) αποτελεί ένα διάυλο ιόντων Na⁺ και K⁺. Ο υποδοχέας αποτελείται από πέντε υπομονάδες: δύο α, μια β, μια δ και μια γ.

τους νικοτινικούς υποδοχείς τόσο στα συμπαθητικά όσο και στα παρασυμπαθητικά γάγγλια, και συνεπώς θα έπρεπε να έχουν ευρείες επιδράσεις πάνω στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ωστόσο, για την πρόβλεψη των ενεργειών των παραγόντων που αποκλείουν τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ένα συγκεκριμένο σύστημα οργάνων, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε εάν κυριαρχεί η δράση του συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού στο σύστημα αυτό. Για παράδειγμα, ο **λείος μυϊκός χιτώννας των αγγείων** δέχεται μόνο συμπαθητική νευρώση, η οποία προκαλεί αγγειοσυσπασξη. Συνεπώς οι αποκλειστές των γαγγλίων του αυτόνομου, προκαλούν χάλαση των αγγειακών λείων μυών και αγγειοδιαστολή. (Λόγω της ιδιότητάς τους αυτής, οι αποκλειστές των γαγγλίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της υπέρτασης). Από την άλλη μεριά, η **σεξουαλική λειτουργία του άρρενος** καταστέλλεται δραματικά με τους αποκλειστές των γαγγλίων του αυτόνομου διότι η ανδρική σεξουαλική δραστηριότητα περιέχει συνιστώσες τόσο από το συμπαθητικό (εκσπερμάτωση) όσο και από το παρασυμπαθητικό (στύση).

Ο **μηχανισμός δράσης** των νικοτινικών υποδοχέων, είτε στην τελική κινητική πλάκα είτε στα γάγγλια, βασίζεται στο γεγονός ότι αυτός ο υποδοχέας ACh αποτελεί επίσης ένα διάυλο για τα ιόντα Na⁺ και K⁺. Όταν ενεργοποιείται ο νικοτινικός υποδοχέας για την ACh, τότε ο διάυλος ανοίγει και τόσο το Na⁺ όσο και το K⁺ ρέουν διαμέσου αυτού σύμφωνα με την ηλεκτροχημική τους κλίση.

Η Εικόνα 2-8 παρουσιάζει τη λειτουργία του νικοτινικού υποδοχέα/διαύλου σε δύο καταστάσεις, ανοικτή και κλειστή. Ο νικοτινικός υποδοχέας αποτελεί μία πρωτεΐνη ενσωματωμένη στην κυτταρική μεμβράνη που αποτελείται από πέντε υπομονάδες: δύο α, μία β, μία δ και μία γ. Οι πέντε αυτές υπομονάδες διαμορφώνουν μία χοάνη γύρω από το στόμιο του κεντρικού πυρήνα. Όταν *δεν υπάρχει ACh δεσμευμένη*, το στόμιο του διαύλου είναι κλειστό. Όταν *δεσμεύεται ACh* σε καθεμία από τις δύο α υπομονάδες συμβαίνει μία στερεοχημική αλλαγή όλων των υπομονάδων με αποτέλεσμα τη διάνοιξη του κεντρικού πυρήνα του διαύλου. Όταν ο πυρήνας του διαύλου διανοίγεται, τότε Na⁺ και K⁺ ρέουν σύμφωνα με την ηλεκτροχημική τους κλίση (Na⁺ εντός του κυττάρου και K⁺ εκτός του κυττάρου), με

ΠΛΑΙΣΙΟ 2-4 Κλινική Φυσιολογία: Η Θεραπεία της Ναυτίας των Ταξιδιωτών με Ανταγωνιστές των Μουσκαρινικών Υποδοχέων

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Μία γυναίκα που προγραμματίζει κρουαζιέρα διάρκειας 10 ημερών ζητάει από τον ιατρό της κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπιση της ναυτίας των ταξιδιωτών. Ο ιατρός της συνταγογραφεί σκοπολαμίνη, ένα φάρμακο που συγγενεύει με την ατροπίνη, και συνιστά τη λήψη του καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού. Μετά τη λήψη του φαρμάκου η γυναίκα δεν αισθάνεται ναυτία ή τάση προς έμετο, όμως παρουσιάζει ξηροστομία, διαστολή των κορών των οφθαλμών (μυδρίαση), αύξηση της καρδιακής συχνότητας (ταχυκαρδία) και δυσκολίες κατά την ούρηση.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ. Η σκοπολαμίνη, όπως και η ατροπίνη, αποκλείει τους χολινεργικούς, μουσκαρινικούς υποδοχείς στους ιστούς στόχους. Πράγματι, είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ναυτίας των ταξιδιωτών, της οποίας η αιτιολογία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των μουσκαρινικών υποδοχέων του αιθουσαίου συστήματος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που

παρουσίασε η γυναίκα με τη λήψη της σκοπολαμίνης μπορούν να εξηγηθούν με βάση τις φυσιολογικές ενέργειες των μουσκαρινικών υποδοχέων στους ιστούς στόχους.

Η *ενεργοποίηση* των μουσκαρινικών υποδοχέων προκαλεί αύξηση της παραγωγής σιέλου, συστολή των κορών των οφθαλμών (μύση), μείωση της καρδιακής συχνότητας (βραδυκαρδία) και σύσπαση της ουροδόχου κύστης κατά την ούρηση (βλ. Πίνακα 2-2). Συνεπώς η *αναστολή* των μουσκαρινικών υποδοχέων με τη σκοπολαμίνη αναμένεται να προκαλέσει συμπτώματα από τη μειωμένη παραγωγή σιέλου (ξηροστομία), διαστολή των κορών (λόγω της άρσης της αντιρρόπησης της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους ακτινωτούς μυς), αύξηση της καρδιακής συχνότητας και επιβράδυνση της κένωσης της ουροδόχου κύστης (λόγω της απώλειας του τόνου των τοιχωμάτων της).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Διακοπή της σκοπολαμίνης.

το κάθε ιόν να επιχειρεί να οδηγήσει το δυναμικό της μεμβράνης προς την κατεύθυνση του δυναμικού ισορροπίας του. Το δυναμικό της μεμβράνης που προκύπτει βρίσκεται κάπου ενδιάμεσα μεταξύ των δυναμικών ισορροπίας του Na^+ και K^+ , γύρω στα 0 mV, τιμή που εκπροσωπεί κατάσταση εκπόλωσης.

Οι Μουσκαρινικοί Υποδοχείς

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς βρίσκονται σε όλα τα εκτελεστικά όργανα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος: στην καρδιά, στον γαστρεντερικό σωλήνα, στα βρογχιόλια, στην ουροδόχο κύστη και στα γεννητικά όργανα του άρρενος. Οι υποδοχείς αυτοί ανευρίσκονται επίσης και σε διάφορα εκτελεστικά όργανα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ειδικότερα στους ιδρωτοποιούς αδένες.

Ορισμένοι μουσκαρινικοί υποδοχείς (π.χ. M_1 , M_3 και M_5), παρουσιάζουν τον ίδιο **μηχανισμό δράσης** όπως οι α_1 αδρενεργικοί υποδοχείς (βλ. Εικόνα 2-6). Στις περιπτώσεις αυτές, η δέσμευση του αγωνιστή (ACh) στον μουσκαρινικό υποδοχέα προκαλεί την απόσπαση της α υπομονάδας της πρωτεΐνης G, την ενεργοποίηση της **φωσφολιπάσης C**, την παραγωγή **IP_3** και διακυλογλυκερόλης. Η IP_3 προκαλεί την απελευθέρωση του αποθηκευμένου Ca^{2+} και η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{2+} από τη διακυλογλυκερόλη προκαλεί την ειδική για τον ιστό βιολογική λειτουργία.

Άλλοι μουσκαρινικοί υποδοχείς δρουν αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση και μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα της cAMP.

Ορισμένοι μουσκαρινικοί υποδοχείς (M_2) επιδρούν στις βιολογικές λειτουργίες μέσω **απευθείας δράσης της πρωτεΐνης G**. Στις περιπτώσεις αυτές δεν συμμετέχει δεύτερο αγγελιοφόρο μόριο. Για παράδειγμα, οι μουσκαρινικοί υποδοχείς στον **ΦΚ**, όταν ενεργοποιούνται από την ACh, προκαλούν την ενεργοποίηση της G_i πρωτεΐνης, και την απόσπαση της α_i υπομονάδας, η οποία δεσμεύεται **απευθείας** στους διαύλους K^+ του ΦΚ. Όταν οι α_i υπομονάδες δεσμεύονται στους διαύλους K^+ , προκαλούν τη διάνοιξή τους, μειώνοντας το ρυθμό της εκπόλωσης στον ΦΚ και την καρδιακή συχνότητα. Στο μηχανισμό αυτόν, δεν υπάρχει ενεργοποίηση ή αναστολή ούτε της αδενυλικής κυκλάσης ούτε της φωσφολιπάσης C, και δεν συμμετέχει δεύτερο αγγελιοφόρο μόριο. Η G_i πρωτεΐνη ενεργεί απευθείας στον ιοντικό διάυλο (Πλαίσιο 2-4).

Περίληψη

- Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελείται από δύο κύριες υποδιαιρέσεις, το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό, οι οποίες λειτουργούν συντονισμένα για τη ρύθμιση των λειτουργιών που δεν υφίστανται βουλητικό έλεγχο. Το συμπαθητικό σύστημα καλείται **θωρακοσφυϊκό** λόγω της προέλευσής του από τις αντίστοιχες μοίρες του νωτιαίου μυελού. Το παρασυμπαθητικό σύστημα καλείται και **κρανιοϊερό** λόγω της προέλευσής του από το στέλεχος του εγκεφάλου και την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού.
- Οι **απαγωγές οδοί** του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν τους **προαγγλιακούς** και **μεταγαγ-**

γλιακούς νευρώνες, οι οποίοι συνάπτονται μεταξύ τους στα αυτόνομα γάγγλια. Οι άξονες των μεταγαγγλιακών νευρώνων ακολούθως πορεύονται στην περιφέρεια όπου νευρώνουν τα εκτελεστικά όργανα. Ο μυελός των επινεφριδίων αποτελεί ένα εξειδικευμένο γάγγλιο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Όταν διεγείρεται, εκκρίνει κατεχολαμίνες στην κυκλοφορία του αίματος.

- Συχνά η συμπαθητική και η παρασυμπαθητική νευρώση των οργάνων ή οργανικών συστημάτων έχει συνεργική δράση. Οι επιδράσεις αυτές συντονίζονται από κέντρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο στέλεχος του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, τα αυτόνομα κέντρα του στελέχους του εγκεφάλου ελέγχουν την καρδιακή συχνότητα τροποποιώντας τις επιδράσεις του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στον ΦΚ.
- Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι είτε αδρενεργικοί είτε χολινεργικοί. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς ενεργοποιούνται από τις κατεχολαμίνες νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη. Οι χολινεργικοί υποδοχείς ενεργοποιούνται από την ACh.
- Οι υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι

συζευγμένοι με πρωτεΐνες G, οι οποίες μπορεί να είναι είτε διεγερτικές (G_s) είτε ανασταλτικές (G_i). Οι πρωτεΐνες G με τη σειρά τους ενεργοποιούν ή αναστέλλουν ένζυμα τα οποία είναι υπεύθυνα για τις τελικές βιολογικές δράσεις.

- Οι μηχανισμοί δράσης των αδρενεργικών υποδοχέων μπορούν να εξηγηθούν ως ακολούθως: οι α_1 υποδοχείς ενεργούν διαμέσου της ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης C και την παραγωγή IP_3 . Οι β_1 και β_2 υποδοχείς λειτουργούν διαμέσου της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης και της παραγωγής cAMP. Οι α_2 υποδοχείς λειτουργούν διαμέσου της αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης.
- Ο μηχανισμός δράσης των χολινεργικών υποδοχέων μπορεί να εξηγηθεί ως ακολούθως: Οι νικοτινικοί υποδοχείς λειτουργούν ως διάλυοι ιόντων Na^+ και K^+ . Πολλοί μουςκαρινικοί υποδοχείς παρουσιάζουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης όπως οι α_1 υποδοχείς, ενώ λίγοι μουςκαρινικοί υποδοχείς λειτουργούν διαμέσου της άμεσης επίδρασης μίας G πρωτεΐνης στη φυσιολογική λειτουργία. Άλλοι πάλι μουςκαρινικοί υποδοχείς δρουν αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση.

Ερωτήσεις Αυτοαξιολόγησης

Απαντήστε την κάθε ερώτηση με μία λέξη, φράση, πρόταση ή αριθμητική λύση. Όταν στην ερώτηση παρέχεται μία λίστα με πιθανές απαντήσεις, τότε μία, περισσότερες από μία ή καμία από τις επιλογές ενδέχεται να είναι σωστή. Οι σωστές απαντήσεις παρέχονται στο τέλος του βιβλίου.

1. Ποια ή ποιες από τις ακόλουθες δράσεις επιτελούνται μέσω των β_2 υποδοχέων: αύξηση της καρδιακής συχνότητας, σύσπαση των σφικτήρων του γαστρεντερικού, σύσπαση του λείου μυϊκού χιτώνα των αγγείων, διαστολή των αεραγωγών, χάλαση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης;
2. Μία γυναίκα που λαμβάνει ατροπίνη για μία διαταραχή του γαστρεντερικού διαπίστωσε ότι οι κόρες των οφθαλμών της είναι σε μυδρίαση. Αυτό συμβαίνει διότι η ατροπίνη αποκλείει τους _____ υποδοχείς του _____ μυός της ίριδας.
3. Ποιο ή ποια από τα ακόλουθα αποτελούν χαρακτηριστικά του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά όχι του συμπαθητικού: τα γάγγλια βρίσκονται εντός ή πλησίον των οργάνων στόχων, οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες φέρουν νικοτινικούς υποδοχείς, δρα σε μουςκαρινικούς υποδοχείς σε ορισμένους ιστούς-στόχους, δρα σε β_1 υποδοχείς σε ορισμένους ιστούς-στό-

συνέχεια

χους, οι προγαγγλιακοί νευρώνες είναι χολινεργικοί;

4. Η προπρανολόλη προκαλεί μείωση της καρδιακής συχνότητας διότι _____ τους _____ υποδοχείς στον φλεβόκομβο.
5. Ποια ή ποιες από τις ακόλουθες δράσεις μεσολαβούνται από το μηχανισμό της αδενυλικής κυκλάσης: η επίδραση του παρασυμπαθητικού συστήματος στην αύξηση των εκκρίσεων στο γαστρεντερικό σύστημα, η επίδραση της επινεφρίνης στην αύξηση της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου, η επίδραση της επινεφρίνης στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η επίδραση της ακετυλοχολίνης στη μείωση της καρδιακής συχνότητας, η πρόκληση βρογχόσπασμου από την ακετυλοχολίνη, η σύσπαση του λείου μυϊκού χιτώνα στα σπλαχνικά αγγεία.
6. Ποιο ένζυμο είναι υπεύθυνο για το γεγονός ότι ο μυελός των επινεφριδίων συνθέτει περισσότερο επινεφρίνη παρά νορεπινεφρίνη;
7. Ένας άνδρας έπασχε από φαιοχρωμοκύτωμα το οποίο προκαλούσε τη σημαντική αύξηση της αρτηριακής του πίεσης. Πριν από την επέμβαση για την εκτομή του όγκου, του χορηγήθηκε λάθος φάρμακο το οποίο προκάλεσε ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής του πίεσης. Αναφέρετε δύο κατηγορίες φαρμάκων που

συνέχεια

μπορεί να του χορηγήθηκαν από λάθος και να προκαλέσαν αυτή την αύξηση.

8. Έστω ένας άνδρας με γεμάτη ουροδόχο κύστη. Για να ουρήσει, οι _____ υποδοχείς προκαλούν _____ του εξωστήρα μυός, ενώ οι _____ υποδοχείς προκαλούν _____ του έσω σφιγκτήρα.
9. Βάλτε στη σωστή σειρά την αλληλουχία των βημάτων που συγκροτούν το μηχανισμό δράσης των α_1 υποδοχέων: η υπομονάδα α_q συνδέεται με το GDP, η υπο-

μονάδα α_q συνδέεται με το GTP, παράγεται IP_3 , απελευθερώνεται Ca^{2+} από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες, ενεργοποιείται η πρωτεϊνική κινάση, ενεργοποιείται η φωσφολιπάση C.

10. Ποιες από τις παρακάτω δράσεις διαμεσολαβούνται από τους μουςκαρινικούς υποδοχείς: επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο, έκκριση γαστρικού οξέος, μυδρίαση, σύσπαση των σφιγκτήρων της γαστρεντερικής οδού, στύση, έκκριση ρενίνης, εφίδρωση σε μια ημέρα με αυξημένη θερμοκρασία;