

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ – ΑΝΑΤΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Θ. ΤΡΟΥΠΗΣ

**«ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΟΥ
ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΡΜΗΝΕΙΑ
ΤΟΥ ΕΝΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HORNER ΣΕ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΜΑΡΚΟΣ ΔΑΦΕΡΕΡΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνωμών του συγγραφέως»

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2, Νόμος 5343/1932

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ ΣΤΑ ΑΡΧΑΙΑ

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΗ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. **■** ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. **■** ΑΓΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. **■** ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. **■** ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. **■** Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. **■** ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

■

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ ΣΕ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

Ορκίζομαι στον θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στον θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμαι όλους τους θεούς και τας θεάς, ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτή την τέχνη αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιούς μου, στους γιούς του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιήσω τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευθώ σε έγκυο γυναίκα μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν το παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες στον **Δ/ντη του Εργαστηρίου Ανατομίας – Ανατομείου Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Θεόδωρο Τρουπή** για την επιμέλεια και τις παρατηρήσεις της διατριβής μου.

Άπειρη ευγνωμοσύνη οφείλω στον **Ομότιμο Καθηγητή κ. Γεώργιο Τρουπή** για την συμπαράστασή του στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Άπειρες ευχαριστίες στον **Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αντώνιο Μαζαράκη** για την επίβλεψη του στην διδακτορική διατριβή μου.

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

*Στην γυναίκα μου Σοφία
στο γιο μου Χρήστο – Αρσένιο
και στους αγαπημένους μου γονείς
Χρήστο και Καλλιόπη που με
στήριξαν σε όλη μου την σταδιοδρομία*

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρόλογος	8
Βιογραφικό σημείωμα	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Ιστορικά στοιχεία για το συμπαθητικό σύστημα	13
Εμβρυολογία του συμπαθητικού συστήματος	46
Ιστολογία του συμπαθητικού συστήματος	50
Ανατομία του συμπαθητικού συστήματος	66
Φυσιολογία του συμπαθητικού συστήματος	86
Ανάπτυξη και διαφοροποίηση των αυτόνομων νευρώνων	117
Παθοφυσιολογία του συνδρόμου Horner και αστεροειδές γάγγλιο	122
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Σκοπός της ερευνητικής μελέτης	136
Υλικό της ερευνητικής μελέτης	136
Μέθοδος της έρευνας	138
Μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης	140
Συμπεράσματα - Συζήτηση	147
Περίληψη	148
Abstract	150
Βιβλιογραφία	152
Φωτογραφικό υλικό	169

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι το συμπαθητικό σύστημα έχει άμεση σχέση με την αιτιοπαθογένεια πολλών παθήσεων μεταξύ των οποίων και το σύνδρομο Horner. Το σύνδρομο Horner έχει μελετηθεί διεθνώς τόσο για την κύρια τριάδα συμπτωμάτων του, δηλαδή την μύση, τον ενόφθαλμο, αλλά και τη πτώση του άνω βλεφάρου, όσο και για τα δευτερογενή συμπτώματα που αφορούν τις διαταραχές της αιματικής κυκλοφορίας στο δέρμα του προσώπου και του τραχήλου και τις διαταραχές της εφίδρωσης. Στην παρούσα πολυδύναμη μελέτη η οποία έγινε εξ' ολοκλήρου στο εργαστήριο ανατομίας και χειρουργικής ανατομικής – ανατομείο μελετήθηκε το συμπαθητικό σύστημα με νέες τεχνικές χρώσεις όπως είναι η 5- φλουορεσκίνη, η οποία είναι μια εξειδικευμένη χρωστική μέθοδος, η οποία μπορεί να χρωματίσει τις συμπαθητικές απολήξεις και με αυτό τον τρόπο να διαπιστωθεί εάν υφίσταται εκφύλιση ή και καταστροφή το συμπαθητικών απολήξεων, στοιχείο που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Horner. Η πρωτοτυπία της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας έγκειται στο γεγονός ότι μελετήθηκε ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με σύνδρομο Horner, περίπου 50 στον αριθμό, σε ανθρώπινο επίπεδο και όχι σε πειραματόζωα με την βοήθεια της σύγχρονης τεχνολογίας και των χρωστικών. Η συμβολή της ερευνητικής προσπάθειας συνίσταται στο ότι ο ερευνητής χρησιμοποίησε πλούσιο ανατομικό υλικό σε νωπά ανθρώπινα παρασκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την άσκηση των Β ετών φοιτητών της ιατρικής, με τη βοήθεια της σύγχρονης τεχνολογίας σε μεγάλο αριθμό περιστατικών, για πρώτη φορά στην Ελλάδα σε πολυδύναμη μελέτη.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

- Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός πτυχίου: καλώς
- Ειδικότητα Οφθαλμολογίας: 18/10/2012 – 18/10/2016
Νοσοκομείο: Γενικό Κρατικό Νίκαιας – Πειραιά «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ»
- Αρ Απόφασης Λήψης Ειδικότητας: 9834/12-5-2017
- Υπ. Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών.
Τίτλος Διατριβής: «Ανατομική μελέτη του ρόλου του συμπαθητικού συστήματος στην ερμηνεία του ενόφθαλμου στο σύνδρομο HORNER σε ανθρώπινο πτωματικό υλικό».
- Κατά την διάρκεια της ειδίκευσης μου εξετέλεσα μεγάλο αριθμό εξετάσεων OCT οπτικών ινών και OCT ωχράς κηλίδας, οπτικών πεδίων και φλουοραγγειογραφίας όπως και χρήση YAG LASER και ARGON LASER.
2013-2014 συμμετοχή στο τμήμα διάθλασης.
2014-2015 συμμετοχή σε τμήμα γλαυκώματος υπό την επίβλεψη του κυρίου Μπουρνιά.
2015-2016 συμμετοχή σε τμήμα βυθού υπό την επίβλεψη του κυρίου Κανελλά.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ

- Εξωπεριφακικές αφαιρέσεις καταρράκτου με φακό οπισθίου θαλάμου (15)
- Εγχειρήσεις καταρράκτου με φακοθρυψία και ενδοφακό (100)

- Εγχειρήσεις γλαυκώματος (3)
- Αφαίρεση πτερυγίων (45)
- Αφαίρεση χαλαζίων (60)
- Αφαίρεση ξανθελασμάτων (20)
- Συρραφή τραυμάτων επιπεφυκότα (30)
- Συρραφή τραυμάτων βλεφάρων (30)
- Βοηθός σε πλήθος τραυμάτων διαμπερή του βολβού.

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- 5-6/4/2013: 19^ο Διεθνές συνέδριο γλαυκώματος
- 23-26/5/2013: 46^ο Πανελλήνιο οφθαλμολογικό συνέδριο
- 16-18/1/2014: 9^ο Πανελλήνιο συνέδριο υαλοειδούς – αμφιβληστροειδούς
- 20-23/2/2014: 28^ο Διεθνές συνέδριο ενδοφακών και διαθλαστικής χειρουργικής
- 28-31/3/2014: 20^ο Διεθνές συνέδριο γλαυκώματος
- 28-31/5/2014: 47^ο Πανελλήνιο οφθαλμολογικό συνέδριο
- 1/3/2015: 29^ο Διεθνές συνέδριο ενδοφακών και διαθλαστικής χειρουργικής

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 23-26/5/2013: 46^ο Πανελλήνιο οφθαλμολογικό συνέδριο, «Πλήρης αυτόματη ίαση ιδιοπαθούς οπής ωχράς πλήρους πάχους σταδίου Ib μετά από φακοθρυψία, παρακολούθηση με OCT»
- 20-23/2/2014: 28^ο Διεθνές συνέδριο ενδοφακών και διαθλαστικής χειρουργικής, «Αστοχία υλικού που αφορά τη διαδικασία ένθεσης των ενδοφακών»

- 14-17/5/2015: 48^ο Πανελλήνιο οφθαλμολογικό συνέδριο. «Φακοθρυψία σε ασθενή με μικρή κόρη με επανειλημμένες ιριδοκυκλίτιδες»

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, τεύχος 2, Απρίλιος – Ιούνιος 2013 «Πλήρης αυτόματη ίαση ιδιοπαθούς οπής ωχράς πλήρους πάχους σταδίου Ib μετά από φακοθρυψία, παρακολούθηση με OCT».

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Καλό επίπεδο

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Πολύ καλή γνώση Η/Υ σε περιβάλλον Win XP και Win 10.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι αναφορές δείχνουν ότι ο πρώτος ερευνητής του συμπαθητικού συστήματος ήταν ο Μαρίνος από την Αλεξάνδρεια, που γύρω στα 130 μ.Χ., περιέγραψε ότι τα κρανιακά νεύρα αποτελούνται από 7 ζεύγη και πιθανόν ανέφερε και τις συμπαθητικές αλυσίδες, αλλά δυστυχώς ολόκληρο το έργο του έχει χαθεί και γνωρίζουμε για αυτό μόνο μέσω του Γαληνού.

Οι δομές που σήμερα είναι γνωστές ως περιφερικό φυτικό νευρικό σύστημα, ήταν μορφολογικά γνωστές στο Γαληνό (129-210μ.Χ.), τον μεγαλύτερο ανατόμο και φυσιολόγο της αρχαιότητας. Λέγεται ότι απέκτησε τις γνώσεις του ανατέμνοντας κυρίως χοίρους. Το επονομαζόμενο από αυτόν έκτο κρανιακό νεύρο αντιστοιχεί σε αυτά που σήμερα ονομάζουμε ένατο (γλωσσοφαρυγγικό), δέκατο (πνευμονογαστρικό), εντέκατο (παραπληρωματικό) και τη συμπαθητική αλυσίδα. Περιέγραψε το ανώτερο τραχηλικό γάγγλιο, το μηνοειδές γάγγλιο και τους αναστομωτικούς κλάδους. Αυτές οι ανατομικές γνώσεις βρίσκονται ακόμα και το 1778 στο πολύ σημαντικό «Traite des nerf of Tissot». Ο Γαληνός περιέγραψε ξεκάθαρα 9 από τα 12 ζεύγη κρανιακών νεύρων και ακολούθησε τα πνευμονογαστρικά νεύρα στο θώρακα και την κοιλία, περιγράφοντας την διανομή τους στα σπλάχνα. Οι περιγραφές του για τις συμπαθητικές αλυσίδες περιλάμβαναν πολλούς από τους κλάδους του, αλλά πίστευε ότι προέρχονται από κρανιακά νεύρα. Στο De Usu Partium, ο Γαληνός περιγράφει το 6^ο ζεύγος πιο εκτενώς. Ο στόμαχος και τα σπλάχνα χρειάζονται αισθητικά νεύρα, τα οποία πρέπει να προέρχονται από τη μαλακή ουσία του εγκεφάλου, ενώ ο

νωτιαίος μυελός όντας σκληρός, δίνει μόνο κινητικά νεύρα. Επειδή το 6^ο ζεύγος είναι ασυνήθιστα μακρύ και μαλακό χρειάζεται την ενισχυτική πάχυνση των γαγγλίων και την υποστήριξη άλλων νεύρων σε πλέγματα. Θα πρέπει να θεωρείται σαν συλλογή πολλών νεύρων, με διαφορετικές προελεύσεις στον εγκέφαλο όσες και τα σπλάχνα που νευρώνει. Καθλωμένα σε μία κοινή μεμβράνη για προστασία και υποστήριξη. Φαίνεται απρόθυμος να συζητήσει το σε πιο σημείο των εκφύσεων των πλευρών αφήνει το νεύρο την κύρια αλυσίδα, ίσως γιατί η ανατομή σε ανθρώπινο πτώμα ήταν εκ των πραγμάτων δύσκολη (απαγορευόταν), αλλά πιο πιθανόν γιατί τα ζώα που ανέτειμνε είχαν κοινές πνευμονογαστρικό – συμπαθητικές αλυσίδες διαφόρων μηκών. Η περιγραφή της συμπαθητικής αλυσίδας στο *De Anatomicis Administrationibus* είναι καλύτερη, ίσως επειδή γράφτηκε αργότερα, όταν η ανατομική εμπειρία του Γαληνού ήταν μεγαλύτερη.

Επίσης ανέπτυξε την θεωρία της αρμονίας ή συμπάθειας ανάμεσα στα διάφορα μέρη του σώματος. Πίστευε ότι τα περιφερικά νεύρα είναι κούφια δομές διαμέσου των οποίων το πνεύμα των ζώων διανέμεται και ότι οι συνδέσεις μεταξύ των περιφερικών νεύρων επιτρέπουν στο πνεύμα να ρέει από ένα μέρος του σώματος σε ένα άλλο και να δημιουργείται η συμπάθεια μεταξύ των τμημάτων.

Δυστυχώς, οι ιδέες του Γαληνού πάνω στη φυσιολογία κηλιδώθηκαν από τον τελεολογικό του ζήλο. Νοιώθει ότι τα νεύρα αυτά είναι «μαλακά» επειδή προέρχονται από τον εγκέφαλο. Το ότι είναι «μαλακά» σημαίνει ότι είναι αμιγώς αισθητικά. Με κάποιο τρόπο «αποδεικνύει» ότι είναι για αυτό το σκοπό. Αν καταλάθος ένα από τα νεύρα δείξει κινητικές λειτουργίες, κατά τη γνώμη του Γαληνού έχει στεγνώσει και έχει γίνει «σκληρό», και κατά συνέπεια κινητικό. Τα νεύρα αυτά είναι κούφια και μέσω αυτών η επονομαζόμενη ψυχή του ζώου

πηγαίνει από το ένα όργανο στο άλλο, προκαλώντας το φαινόμενο της «συμπάθειας». Σε αυτή τη περίπτωση, εννοείται ως η συνεργασία και ο συντονισμός των οργάνων, όπως ο ερεθισμός του στομάχου προκαλεί συγκοπή ή σπασμούς, μεταδιδόμενους μέσω του εγκεφάλου και των νεύρων στην καρδιά. Ο Γαληνός όμως γνώριζε επίσης και ένα είδος χημικής συμπάθειας μέσω των αιμοφόρων αγγείων, όπως για παράδειγμα στις σχέσεις της μήτρας της εγκύου γυναίκας με τους μαζικούς αδένες.

ΟΙ ΑΝΑΤΟΜΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ

Όπως είναι γνωστό, η ιατρική επιστήμη παρέμεινε σχεδόν στάσιμη από το Γαληνό ως την αναγέννηση. Ακόμα και ο Vasalius, που σε πολλά σημεία βελτίωσε τις ανατομικές απόψεις του Γαληνού, δεν άλλαξε καθόλου την άποψη για τις δομές που ήταν γνωστές ως «έκτο νεύρο». Μόνο ο σύγχρονος του, αλλά νεότερος σε ηλικία, ο μεγάλος Ευστάχιος (1524-1574 μ.Χ.), θεώρησε, το 1563, το πνευμονογαστρικό και το συμπαθητικό ως δύο διαφορετικά νεύρα. Περιέγραψε το συμπαθητικό ως συνέχεια του απαγωγού, του δικού μας έκτου κρανιακού νεύρου. Η απεικόνιση από τον Vesalius του έκτου ζεύγους των κρανιακών νεύρων, όπως τη βλέπουμε στο «De Humani Corporis Fabrica (περί κατασκευής του ανθρώπινου σώματος)», σύγγραμμα που ο Singer το 1943 χαρακτήρισε ως το πρώτο μεγάλο έργο της σύγχρονης επιστήμης δείχνει την συμπαθητική αλυσίδα να εκφύεται σαν κλάδος του πνευμονογαστρικού σε μία θέση αντίστοιχη με την κορυφή του θώρακα. Το κείμενο είναι το λεκτικό αντίστοιχο της απεικόνισης. Παρόλο από όλο το έργο του Vesalius τα κρανιακά νεύρα είναι τα πιο ευαίσθητα στην κριτική, το λάθος αυτό παρέμεινε για μισό αιώνα.

Αυτά που ο Γαληνός είχε πει για την ανατομία του νευρικού συστήματος ήταν φυσικά εξαιρετικά ενδιαφέροντα για τον Vesalious. Γνωρίζουμε ότι ο Vesalious (1514-1564) ήταν καλά εξοικειωμένος με τουλάχιστον, 3 από τις ανατομικές εργασίες του Γαληνού, *De Usu Partium*, *De Dissectione Nervorum* and *De Anatomics Administrationibus*. Προφανώς η πιο χρήσιμη από αυτές ήταν το *De Dissectione Nervorum*, για το οποίο του ζητήθηκε να συνεισφέρει στο αναθεωρημένο κείμενο της έκδοσης του συνόλου του έργου του Γαληνού από τον εκδοτικό οίκο Giunta στην Βεμετία το 1541. Η γνώση του αυτό το έργο δεν βελτίωσε καθόλου την άποψη του για περιεχόμενο του, και στο δικό του έργο *Fabrica* ενημερώνει τους αναγνώστες πως πολύ λίγα αποσπάσματα έχουν αξία, αν και οι πολυάριθμες αναφορές του στον Γαληνό που παρατηρούνται σε αυτό το έργο δείχνουν ότι αισθανόταν σεβασμό για τον προκάτοχο του που έζησε 12 ολόκληρους αιώνες νωρίτερα. Η μετάφραση που κλήθηκε να αναθεωρήσει ήταν του Antonio Fortolo από μία ημιτελή έκδοση του έργου. Οι διορθώσεις του Vesalious είναι κυρίως επιφανειακές: περιστασιακές αναδιατυπώσεις προς όφελος του νοήματος και χρήση πιο μοντέρνας ορολογίας. Σε δύο περιπτώσεις τροποποιεί το περιεχόμενο του έργου, προσθέτοντας *statim post exortum* στην περιγραφή της σύνδεσης του τέταρτου στο τρίτο κρανιακό νεύρο, και ότι το έκτο ζεύγος ποτέ (αντί για όχι πάντα) δε δίνει κλάδους σε μύες, εκτεινόμενο από τον λαιμό σε άλλα μέρη. Με εξαίρεση τις αλλαγές αυτές, το αναθεωρημένο κείμενο του Vesalious είναι το ίδιο με εκείνο του Fortolo. Ανάμεσα στις επιθέσεις σε άλλους ανατόμους και τις αναφορές σε μεγαλύτερα έργα του, ο Γαληνός δίνει μία ασαφή και ανεπαρκή περιγραφή της συμπαθητικής αλυσίδας, εκτός και αν η εικόνα αυτή προκαλείται από το φθαρμένο και ελλιπές διαθέσιμο ελληνικό κείμενο, για το οποίο διαμαρτυρήθηκε ο Gadaldinius.

Για αυτούς τους λόγους, ο Vesalius δεν ασχολήθηκε ιδιαίτερα με το *De Dissectione Nervorum*, αλλά χωρίς αμφιβολία ακολούθησε την οδηγία του Γαληνού να μελετήσει το μεγαλύτερο *De Anatomicis Administratōnibus*. Το *De Anatomicis* ήταν το δεύτερο από τα τρία κείμενα που ετοίμασε ο Vesalius για την έκδοση Giunta. Στο 14^ο βιβλίο αυτού του έργου, ο Γαληνός περιγράφει με μεγάλη ακρίβεια την αυτόνομη προέλευση και την τραχηλική πορεία της συμπαθητικής αλυσίδας. Δυστυχώς, μέχρι τον 19^ο αιώνα, στη Δύση ήταν διαθέσιμα μόνο τα πρώτα 8 βιβλία και ένα τμήμα του ένατου βιβλίου αυτού του έργου, κι έτσι η έρευνα του Vesalius θα έμενε στο κενό.

Είναι βέβαιο ότι το *De Usu Patium* ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο στον Vesalius. Ο Singer παρατηρεί ότι η ανατομία του εγκεφάλου του Vesalius στηρίζεται σε αυτό, και μάλιστα στο 4^ο βιβλίο στο 9^ο κεφάλαιο του *Fabrica*, που ασχολείται με το 6^ο νεύρο, ο Vesalius αναφέρεται στο 7^ο βιβλίο του *De Usu Patium*, όπου ο Γαληνός ασχολείται με το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο σαν κλάδο του 6^{ου} ζεύγους. Πάντως ο Vesalius προτείνει σχετικά απρόθυμα το έργο του Γαληνού στους αναγνώστες του.

Είναι πιθανό πως η έκδοση του *De Usu Patium* που χρησιμοποίησε ο Vesalius, ήταν εκείνη που εκδόθηκε το 1528 στο Παρίσι από τον Simon de Colines, σε μετάφραση του Nicholas of Reggio's από τα ελληνικά. Η σχετικά καθυστερημένη άφιξη του Γαληνισμού στο Παρίσι αύξησε την επίδραση του, η οποία συνέπεσε με τις σπουδές του Vesalius εκεί, από το 1533 έως το 1536.

Στο 7^ο βιβλίο αυτής της έκδοσης, στο οποίο μας παραπέμπει ο Vesalius, ο Γαληνός περιγράφει τη νεύρωση των μυών του λαιμού από το 6^ο ζεύγος νεύρων και παρατηρεί ότι επειδή αυτή η σύζευξη είναι τόσο μεγάλη, παρόλο που χάνει

πολλούς κλάδους σε αυτούς τους μύες κατά την κάθοδο δια του λαιμού, εν τούτοις παραμένει αρκετή για να φτάσει στο θώρακα, όπου πραγματοποιείται η πρώτη διαίρεση σε δύο από τα νεύρα, που εκτείνονται στον ίδιο το θώρακα και τις εκφύσεις των πλευρών. Αυτό είναι πάνω – κάτω το ισοδύναμο της απεικόνισης του Vesalius στη σελίδα 319 του έργου του *Fabrica*.

Στις πρώιμες εκπαιδευτικές ανατομές του, ο Vesalius γλίτωνε τον εαυτό του από το πρόβλημα της περιγραφής του 3ου ζεύγους των κρανιακών νεύρων παραπέμποντας τους φοιτητές στο έργο *Institutiones Anatomicae* του παλιού του δασκάλου Guinter. Το έργο αυτό είναι μία περίληψη της ανατομίας του Γαληνού και αναφέρεται στο 6^ο ζεύγος εν συντομία. Έτσι δε μπορούσε να φανεί χρήσιμο στον Vesalius.

Αυτό φαίνεται να είναι το σύνολο των πηγών της νευροανατομίας του Vesalius. Το έργο του "*Παράφραση στο ένατο βιβλίο του Ραζή*" (Rhazes) (850-932 μ.Χ.) αφορά κυρίως φαρμακευτικές αγωγές, παρά το γεγονός ότι ο Ραζής είχε ασχοληθεί ιδιαίτερα με το νευρικό σύστημα. Ο Ραζής περιέγραψε και αριθμήσε 7 κρανιακά και 31 νωτιαία νεύρα βασιζόμενος στις περιγραφές του Γαληνού. Γενικά μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο Vesalius ήταν απρόθυμος να δανειστεί από διάφορους προγενέστερους ανατόμους του μεσαίωνα.

Σημαντικό στοιχείο του έργου του Vesalius είναι η απεικονίσεις των περιγραφών του. Η απεικόνιση του 6ου ζεύγους των κρανιακών νεύρων από τον Vesalius μοιάζει να είναι η γραφική αναπαράσταση των όσων είπε ο Γαληνός ή μία απλοποιημένη παράσταση ανατομής ζώων. Αυτή η απεικόνιση στη *Fabrica* προέρχεται από μία ζωγραφιά που ο Vesalius είχε φτιάξει σαν διδακτικό βοήθημα κατά τις πρώιμες ανατομές του. Υπήρχαν 6 ή 7 τέτοια πρώιμα σκίτσα σαν αποτέλεσμα σχεδίων και δείχνουν 'σημαντικές αναπαραστάσεις ανατομής πιθήκου'. Ο

Vesalius δημοσίευσε αυτές τις απεικονίσεις το 1537 ή 1538 για να προλάβει (εμποδίσει) τη λογοκλοπή (πλαγιαρισμός), που τότε ήταν συνηθισμένη. Αυτοί οι πίνακες με το όνομα *Tabulae Anatomicae* ή *Tabulae Sex* δεν περιέχουν απεικονίσεις νεύρων και υπήρχε ανάμεσα τους και ένα αυθεντικό διδακτικό σκίτσο, όπως αναφέρει ο ίδιος στην εισαγωγή. Πέραν τούτου ένα αντίγραφο αυτού του σχεδίου κλάπηκε και δημοσιεύτηκε το 1539. Σε αυτή τη λογοκλοπή η νευρική πλάκα μοιάζει με αυτή της *Fabrica*, όπου η συμπαθητική αλυσίδα εκφύεται σαν κλάδος του πνευμονογαστρικού λίγο πιο κάτω από την έκφυσή του, αλλά δεν υπάρχουν προτάσεις για συνδέσεις μεταξύ της συμπαθητικής αλυσίδας και των νωτιαίων νεύρων.

Το διασωθέν σχέδιο ενός μαθητή του, που δείχνει το 3^ο ζεύγος νεύρων από ένα διδακτικό διάγραμμα του 1537, εμφανίζει ομοιότητες με τη δημοσιευμένη λογοκλοπή και με την τελική του απεικόνιση στη *Fabrica*. Έτσι είναι λογικό να θεωρήσουμε ότι οι ιδέες του Vesalius για την προέλευση της συμπαθητικής αλυσίδας ήταν θεμελιωμένες το 1537. Το κείμενο του Vesalius αποκαλύπτει λίγα περισσότερα από το διάγραμμα που το συνοδεύει. Παρατηρεί πάντως ότι το 6^ο ζεύγος αναδύεται διαμέσου του τρήματος 'από το οποίο εισέρχονται ο μικρότερος κλάδος της έσω καρωτίδας καθώς και ο μεγάλος κλάδος της έσω σφαγιτίδας φλέβας'. Παρόλα αυτά δεν έκανε διάκριση ανάμεσα στο σφαγιτιδικό τρήμα, από το οποίο αναδύεται το πνευμονογαστρικό, και στο καρωτιδικό κανάλι, στο οποίο εξαφανίζεται το ανώτερο άκρο της συμπαθητικής αλυσίδας.

ΤΟ ΥΛΙΚΟ ΑΝΑΤΟΜΩΝ ΤΟΥ VESALIUS

Το 1537 είναι ο πρώτος χρόνος του Vesalius σαν καθηγητής στην Πάντοβα, και είναι απίθανο να είχε ήδη

αποκτήσει την ανεξαρτησία από τον Γαληνισμό που χαρακτηρίζει το μεταγενέστερο έργο του. Έχοντας αποδεχτεί την εκτίμηση του Γαληνού για το 6^ο ζεύγος νεύρων, δεν επανεξέτασε την άποψη αυτή για καμία από τις εκδόσεις του *Fabrica*, 1543 και 1555, δηλαδή για 18 έτη.

Είναι σχεδόν βέβαιο ότι η αιτία για αυτό ήταν η έλλειψη κατάλληλου υλικού. Ο Vesalius φαίνεται να είχε μάθει μόνο τον Γαληνό, πρακτική ανατομία ζώων από τον Sylvius και λίγα περισσότερα από το Guinter (ή Guenther of Andernach) στο Παρίσι. Δεν είναι γνωστό πόσες ανατομές παρακολούθησε και πραγματοποίησε ο Vesalius, αλλά είναι σίγουρο πως το υλικό ήταν σπάνιο. Συνήθως τα πτώματα ήταν εγκληματιών που είχαν εκτελεστεί, αυτό ίσχυε τουλάχιστον από το 1478 και την τελευταία δεκαετία του 15ου αιώνα οι ανατομές έγιναν ιδιαίτερα ακριβές λόγω της υψηλής αμοιβής εκείνων που έφερναν το σώμα των εκτελεσμένων εγκληματιών στον τόπο της ανατομής και εκείνων που αφαιρούσαν το κεφάλι για να θαφτεί τη νύχτα και να αποφευχθεί η κοινωνική κατακραυγή. Ο ίδιος ο Vesalius είχε εκτελέσει την ανατομή μίας απαγχονισμένης πόρνης.

Άσχετα με το αν η διαθεσιμότητα του υλικού ήταν ή όχι περιοριστικός παράγοντας, σίγουρα η κατάσταση των πτωμάτων των εγκληματιών που εκτελούνταν με απαγχονισμό ή αποκεφαλισμό, θα είχε εμποδίσει τον Vesalius να αποκτήσει μία σαφή εικόνα της λεπτής ανατομίας του τραχήλου, όσο και αν τον ενέπνεε η ιδέα του να διαψεύσει τον Γαληνό. Θεωρώντας ότι στις πρώιμες ανατομές του ο Vesalius δεν προχωρούσε πέρα από τα κύρια εσωτερικά όργανα, γνωρίζουμε ότι η πρώτη του ανατομή ως καθηγητής στην Πάντοβα θα πρέπει να έγινε, σύμφωνα με το νόμο, σε κάποιον εκτελεσθέντα εγκληματία. Αυτή είναι πιθανόν η περίπτωση, καθώς το σώμα ήταν μίας δεκαοκτάχρονης κοπέλας και κατά συνέπεια σε πολύ καλή κατάσταση και χωρίς ανωμαλίες, κατά την οποία ο Vesalius

έκανε τα σχέδια των κρανιακών νεύρων.

Η ίδια κατάσταση παρέμενε και όταν ο Vesalius προετοίμαζε τη *Fabrica*. Από το 1539 προμηθευόταν με τα σώματα των εγκληματιών που εκτελούνταν, κυρίως άντρες- εις βάρος της γυναικείας ανατομίας-, κυρίως λόγω της εύνοιας που του έδειχνε το δικαστικό σώμα ακόμα και καθυστερώντας εκτελέσεις μέχρι τη χρονική στιγμή που βόλευε τον Vesalius. Στη *Fabrica* ο Vesalius αναφέρει τις ανατομές τουλάχιστον 3 απαγχονισμένων και 2 αποκεφαλισμένων εγκληματιών. Η τελευταία του ανατομή στην Πάντοβα ήταν μία ακόμη πόρνη που είχε απεβιώσει από 'πλευρίτιδα' και έτσι είχε την ευκαιρία να εξετάσει ακέραια σώματα. Επειδή η δυσκολία στην ανεύρεση ακέραιων αντρικών σωμάτων ήταν πιθανόν παρόμοια με αυτή της ανεύρεσης εγκύων γυναικών, για αυτό τα λάθη του στην ανατομία των πρώτων είναι ισοδύναμα με εκείνα στις δεύτερες.

ETIENNE (1503-1564)

Μία αξιοσημείωτη εξαίρεση στο κύμα λογοκλοπής που ακολούθησε την έκδοση του *Fabrica* ήταν το έργο του Charles Etienne "*De Dissectione Partium Corporis Humanif*". Εκδόθηκε το 1545 αλλά ήταν σχεδόν έτοιμο από το 1539 και η έκδοση του καθυστέρησε λόγω αμφισβήτησης. Η ποιότητα του μεγαλύτερου μέρους της ανατομίας ανήκει στην προ του Vesalius εποχή, αλλά ο Etienne είχε πραγματοποιήσει έναν αξιόλογο αριθμό ανατομών και ενώ για παράδειγμα τα σπλάγχνα αναπαριστώνται λανθασμένα, οι απεικονίσεις των νεύρων δείχνουν προσωπική εμπειρία και σε αντίθεση με τον Vesalius, ο Etienne δείχνει το πνευμονογαστρικό και τη συμπαθητική αλυσίδα να αναδύονται ξεχωριστά από το κρανίο.

Ο Etienne φαίνεται να είχε μικρή δυσκολία στην απόκτηση υλικού για τις ανατομές του και συζητούσε αν ήταν

βολικότερο να χρησιμοποιεί ανθρώπους ή πιθήκους. Πήρε το πτυχίο του στην ιατρική το 1542 στο Παρίσι, και, όντας μέλος γνωστής οικογένειας εκδοτών που είχαν εκδόσει πολλά γραπτά του Γαληνού, ήταν χωρίς αμφιβολία πεπειραμένος με τη Γαληνική ανατομία. Όπως και ο Vesalius παραπέμπει τους αναγνώστες του στο 7^ο βιβλίο του *De Usu Partium* για την ανατομία του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ως κλάδο του 6^{ου} νεύρου. Επίσης όπως και ο Vesalius, ο Etienne χρησιμοποιεί το *De Dissectione Nervorum*. Το κείμενο που χρησιμοποιεί είναι του Fortolo και παρόλο που αλλάζει την αλληλουχία κάποιων προτάσεων και εισάγει μία πρόθεση, αφήνει ανέπαφη (όπως και ο Vesalius) την πρόταση στην οποία ο Γαληνός αναφέρει τη κοινή ιδέα για την προέλευση της συμπαθητικής αλυσίδας, την τελευταία πρόταση της ανώτερης παράθεσης.

Ωστόσο, η πρωτοτυπία του Etienne εμφανίζεται στην 'ερμηνεία' του για την αναφορά του Γαληνού: «*Το 6^ο νεύρο εξέρχεται από το τμήμα, στο οποίο το κεφάλι συνδέεται με το λαιμό, κοντά στο ελικοειδές μονοπάτι από όπου διέρχονται από κοινού ο χόνδροι του ωτός, και αμέσως από την έκφυσή του αναδύεται σαν 2 ξεχωριστοί κλάδοι.*». Ο μεγαλύτερος από τους δύο κλάδους είναι η συμπαθητική αλυσίδα, που κατέρχεται κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης και δίνει κλάδους στα σπλάγχνα, ενώ ο μικρότερος κλάδος είναι το πνευμονογαστρικό που προσκολλάται στην καρωτιδική αρτηρία και δίνει τα παλίνδρομα νεύρα. Η απεικόνιση δεν δείχνει κανονική σύνδεση ανάμεσα στη συμπαθητική αλυσίδα και τα νωτιαία νεύρα. Παρακάτω στο κείμενο ο Etienne περιγράφει μία σειρά συνδέσεων, αλλά δυστυχώς έχει πάρει το μεγαλύτερο τμήμα της περιγραφής απaráλλαχτο από το αντίστοιχο τμήμα της μετάφρασης του Fortolo για το *De Dissectione Nervorum* που έχει παρατεθεί παραπάνω. Αυτό έρχεται βέβαια σε αντίθεση με την δική του 'επεξήγηση' του Γαληνού, καθώς συσχετίζει το σχετικό τμήμα με τη λαμβδοειδή ραφή, δίνει μία τριπλή

προέλευση του βου νεύρου και δημιουργεί μία αμφιβολία γύρω από την προέλευση της συμπαθητικής αλυσίδας στο θώρακα.

Φαίνεται ότι ο Etienne εξέταζε το καρωτιδικό κανάλι και τη συμπαθητική αλυσίδα. Χωρίς αμφιβολία το τμήμα που το κεφάλι συνδέεται με το λαιμό είναι ο ινιακός κόνδυλος ενώ το τυμπανικό τμήμα του κροταφικού οστού φαίνεται να είναι αυτό που ο Etienne ονομάζει Ελικοειδές μονοπάτι'. Η περιγραφή του θα μπορούσε να αφορά είτε το καρωτιδικό κανάλι είτε το σφαγιτιδικό τρήμα, αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι ο Etienne δεν προσδιορίζει το τρήμα με τη συνήθη φράση 'στο όριο της λαμβδοειδούς ραφής'. Η λαμβδοειδής ραφή είναι το όριο του κροταφικού οστού, το οποίο στη βάση του κρανίου σχηματίζει ένα όριο για το σφαγιτιδικό βοθρίο και το σφαγιτιδικό τρήμα, ενώ το καρωτιδικό κανάλι διαπερνά τη λιθοειδή μοίρα του κροταφικού οστού. Έτσι μπορούμε με σχετική βεβαιότητα να αναγνωρίσουμε ότι το τρήμα που περιγράφει ο Γαληνός στο *'De Dissectione Nervorum'* είναι το σφαγιτιδικό τρήμα, καθώς χρησιμοποιεί την παραπάνω φράση. Ο Vesalius περιελάμβανε το καρωτιδικό κανάλι στο σφαγιτιδικό τρήμα και ο Etienne έκανε το μόνο άλλο πιθανό λάθος, δηλαδή περιελάμβανε το σφαγιτιδικό τρήμα στο καρωτιδικό κανάλι. Ωστόσο, σε αντίθεση με τον Vesalius, δεν μπόρεσε να βρει τα νεύρα που σχετίζονται με τα αντίστοιχα τρήματα. Είναι εντυπωσιακό αν σκεφτούμε ότι αυτό που ο Etienne περιγράφει ως 'ελικοειδές πετρώδες μονοπάτι' είναι αυτό που σήμερα ονομάζουμε 'Λιθοειδής μοίρα του κροταφικού οστού' με το καρωτιδικό κανάλι της. Χωρίς να γνωρίζει ότι υπήρχαν 2 τρήματα, ο Etienne θεώρησε ότι αναφερόταν στο ίδιο τρήμα με τον Γαληνό και έτσι δεν ήταν βέβαιος αν οι αναγνώστες θα έπρεπε να προτιμήσουν τη δική του ή την άποψη του Γαληνού.

EUSTACHIO (1524-1574)

Το γεγονός ότι το βιβλίο του Etienne εμφανίστηκε μάλλον αργότερα από το *Fabrica* του Vesalius μείωσε την επίδραση του. Όμως ένα ιστορικό λάθος απέκρυψε και το έργο ενός άλλου ανταγωνιστή των απόψεων του Vesalius για το νευρικό σύστημα: του Eustachio σε χαλκό (οι Vesalius και Etienne έκαναν ξυλογραφίες) που έδειχναν εκπληκτικά το συμπαθητικό σύστημα είχαν ολοκληρωθεί το 1552, αλλά λόγω του θανάτου του δεν είχαν ανευρεθεί και δημοσιευθεί μέχρι το 1714. Η συμπαθητική αλυσίδα φαίνεται τελείως διαχωρισμένη από το πνευμονογαστρικό, αλλά δεν υπάρχει απεικόνιση του κρανίου ή των τμημάτων του, ούτε κάποια λεκτική περιγραφή των πετάλων.

Ο Eustachio ήταν ιδιαίτερα συνδεδεμένος με την ανατομία του Γαληνού και την υπερασπίστηκε ενάντια στον Vesalius με προσεκτικές έρευνες. Δουλεύοντας στη Ρώμη, είχε διασυνδέσεις με πανεπιστήμια της Βόρειας Ιταλίας και με το μεγάλο του ενδιαφέρον στη συγκριτική ανατομία ήταν απίθανο να υποπέσει, όπως ο Vesalius, στο λάθος του να παρουσιάσει την ανατομία ζώων ως ανθρώπινη.

FALLOPIO (1523-1562)

Ένας ακόμη γνήσιος ερευνητής ήταν ο διάδοχος του Vesalius στην έδρα της Πάντοβα, ο Fallopio. Είναι γνωστός για την περιγραφή του γαγγλίου του 6^{ου} ζεύγους νεύρων και ακολούθησε τη κατώτερη πορεία του με μεγάλο ενδιαφέρον. «Έχω 2 σώματα αυτή τη στιγμή και τα ανατέμνω συγχρόνως. Το 'ελαιώδες σώμα' σχηματίζεται πάνω στο 6^ο νεύρο 'όταν βρίσκεται έξω από το κρανίο', και κάτω από αυτό, δεχόμενο τραχηλικά νεύρα. Το 6^ο νεύρο σχηματίζει ένα πλέγμα το οποίο κατέρχεται σε όλο τον τράχηλο και στις δύο πλευρές. Από αυτό το πλέγμα αναδύεται το νεύρο που κατέρχεται στις ρίζες (εκφύσεις) των πλευρών 'αν και ο Vesalius μπορεί να λέει ότι

αυτό το νεύρο αναδύεται από έναν κλάδο του μείζονος 6^{ου} ζεύγους που κατέρχεται διαμέσου του τραχήλου στον πρώτο θωρακικό σπόνδυλο.» Έτσι ο Fallopio καθόρισε την προέλευση της συμπαθητικής αλυσίδας σε ένα υψηλότερο σημείο από ότι ο Vesalius, αλλά μπερδεύτηκε από την πολυπλοκότητα των συνδέσεων ανάμεσα στο πνευμονογαστρικό και τα τραχηλικά νεύρα.

Ο Vesalius δέχτηκε την τροποποίηση, προσθέτοντας ότι το πλέγμα μοιάζει με τη δομή των σχοινιών στο καπέλο των καρδιναλίων και πως τα γάγγλια καλύτερα στον τράχηλο χοίρου από ότι στου ανθρώπου. Και καταλήγοντας αναρωτιέται: « Ο Fallopio δεν διάβασε το *De Usu Partium*, όπου ο Γαληνός περιγράφει τέτοια σώματα μακροσκελώς;»

GUIDO GUIDI (1508-1569)

Οι απόψεις του Fallopio έγιναν αποδεκτές από τον Guido Guidi (Vidus Vidius) σε μία ανατομική εργασία που ολοκληρώθηκε λίγο καιρό πριν το 1569, που είναι η χρονιά του θανάτου του. Όπως και στην περίπτωση του Eustachio, η εργασία δημοσιεύτηκε μετά τον θάνατο του (δηλ. Το 1611) και έτσι σιώπησε προσωρινά άλλη μία φωνή που ήταν ενάντια στις απόψεις του Vesalius. Στο έργο του αυτό εικονογράφησε το συμπαθητικό στέλεχος. Η νευροανατομία του είναι Γαληνική-η συνήθης από τα *De Dissectione Nervorum* και *De Usu Partium*-, το 6^ο ζεύγος χωρίζεται στην κορυφή του θώρακα 'σαν να ήταν διπλό' για να δώσει γέννεση στην συμπαθητική αλυσίδα. Όπως και ο Etienne, δίνει τις απόψεις σαν επεξήγηση του Γαλήνου. Ο Guido είναι γνωστός για την ανακάλυψη του πτερυγοειδούς (Vidian) πόρου, του πτερυγοειδούς νεύρου και της πτερυγοειδούς αρτηρίας. Ο πόρος αυτός βρίσκεται στο έδαφος του σφηνοειδούς κόλπου και από αυτόν διέρχεται ένα νεύρο που σχηματίζεται από προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες από το

προσωπικό νεύρο και από μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες από το εν τω βάθει λιθοειδές νεύρο. Το έσω λιθοειδές νεύρο βρίσκεται σαν κλάδος του συμπαθητικού πλέγματος που περιβάλλει την έσω καρωτιδική αρτηρία καθώς αυτή εξέρχεται από το καρωτιδικό κανάλι.

BAUHIN (1560-1624)

Η ανατομία του 16^{ου} αιώνα ολοκληρώνεται από τον Caspar Bauhin, του οποίου οι ακαδημαϊκές εργασίες, που ανέλυαν προγενέστερους ανατόμους, είχαν μεγάλη επιρροή. Η συμπαθητική αλυσίδα είχε αποκτήσει όνομα, και είχε περιγραφεί μερικά σαν κλάδος του 6^{ου} ζεύγους. Ήταν το πλευρικό νεύρο, ένας από τους τρεις κλάδους του 6^{ου}. Οι άλλοι δύο ήταν το γαστρικό (κατώτερο πνευμονογαστρικό) και το παλίνδρομο. (Στο δεύτερο μισό του 17^{ου} αιώνα το πλευρικό νεύρο μετονομάστηκε σε μεσοπλεύριο, όνομα το οποίο ωρρίτερα είχε αποδοθεί στα νωτιαία νεύρα που επικοινωνούσαν με το πλευρικό στο θώρακα.)

Η ορολογία εμφανίζεται στο βιβλίο του Bauhin '*de Corporis Huinani Fabrica*' του 1590, και η ανατομία εκτίθεται πλήρως στο *Anatomía Histroria* (1597) και το *Institutiones* (1604) του ίδιου. Εδώ το 6^ο νεύρο κατέρχεται από το τρήμα ανάμεσα στο ινιακό και το κροταφικό οστό, ανάμεσα στην καρωτιδική αρτηρία και τη σφαγίτιδα φλέβα, και διαιρείται στην κλείδα σε ένα μεγάλο εξωτερικό και ένα μικρότερο εσωτερικό κλάδο. Ο δεύτερος είναι το πλευρικό νεύρο και ο πρώτος δίνει το γαστρικό και το παλίνδρομο. Η ίδια περιγραφή δίνεται και στο σημαντικότερο *Theatrum Anatomicum*, 1605, αλλά ο Fallopiο αναφέρεται σε σχέση με την προέλευση του πλευρικού. Ο Bauhin, όπως και ο Vesalius συγκρίνει το πλέγμα με τα σχοινιά στο καπέλο των καρδινάλιων.

Μία ακόμα περιγραφή του 6^{ου} νεύρου εμφανίζεται στο

Vivae Imagines Partium Corporis Humani, 1620, που κατά κύριο λόγο έχει βασιστεί στο *Theatrum*. Ο Bauhin καταγράφει πολλές διαφορετικές απόψεις για την προέλευση του πλευρικού νεύρου, από τις 2 γνωστές εργασίες του Γαληνού μέχρι τους Vesalius, Colombo, Piccolomini και Fallopio. Δεν υπάρχει δικαίωση του Γαληνού για την θωρακική προέλευση του πλευρικού νεύρου σε καμία εργασία του Bauhin, και οι άφθονες αναφορές στον Γαληνό στο *Institutiones* σταματούν όταν η περιγραφή φτάνει σε αυτό το σημείο και συνεχίζουν με την ανατομία του νεύρου στο θώρακα. Το ίδιο γίνεται και στο *Vivae Imagines*, αλλά εδώ η θωρακική προέλευση του πλευρικού σαν άποψη του Vesalius παραλείπεται (παρά την παρουσία των απεικονίσεων του) και αναφέρεται μόνο η γνώμη του Fallopio. Αναφορά γίνεται και στις απόψεις του Riolan.

RIOLAN (1577-1657)

Ο Riolan αναζωογόνησε τη μελέτη της ανατομίας στο Παρίσι, η οποία είχε εξασθενήσει από την εποχή του Sylvius. Καθώς γινόταν δημοφιλής δάσκαλος (π.χ. ο Harvey παρακολούθουσε διαλέξεις του Riolan και του Bauhin), έγινε γνωστός για την ακλόνητη προσκόλλησή του σε συγκεκριμένες ιδέες. Διαφωνούσε με τον Harvey σχετικά με την κυκλοφορία του αίματος, πιθανόν λόγω του θαυμασμού του για την κλασική ανατομία και φυσιολογία, και απεχθανόταν τις ανατομικές απεικονίσεις πιθανόν για τους ίδιους λόγους ή, όπως προτείνει ο Haller, απλά λόγω της επιτυχίας του Vesalius. Σε κάθε περίπτωση, καθώς ούτε ο Sylvius ούτε ο Riolan σκεφτόντουσαν ιδιαίτερα τον Vesalius, ο τελευταίος είχε στο Παρίσι την μικρότερη επίδραση από οπουδήποτε αλλού.

Επιπλέον, εκεί υπήρχε μια μακρά παράδοση στις ανατομές. Όταν ο Riolan δημοσίευσε την πρώτη του ανατομική μελέτη ήταν 27 ετών, αλλά εκτελούσε ανατομές ήδη για 8 έτη. Η εργασία αυτή ήταν το *Schola Anatomica* του 1608 που

περιλαμβανόταν στο έργο του πατέρα του *Opera Omnia* το 1610 (*ύqAnatome*. Αφού περιέγραψε τον ορθόδοξο διαχωρισμό του ζεύγους νεύρων στην κλείδα, σε πλευρικό, γαστρικό και παλίνδρομο, σαν άποψη 'όλων των ανατομών', προχώρησε λέγοντας: "Έχω παρατηρήσει ότι το πλευρικό νεύρο δεν προέρχεται από το σύμπλεγμα του βου αλλά από το νωτιαίο μυελό διαμέσω του τρήματος που σχηματίζεται ανάμεσα στον τελευταίο σπόνδυλο του αυχένα και τον πρώτο της ράχης". Δεν δίνει τις συνήθεις εργασίες του Γαληνού σαν αυθεντία για όλες τις άλλες απόψεις, αλλά χρησιμοποιεί μόνο το *De Anatomicis Administrationibus* για τη λειτουργία του πλευρικού στις πλευρές.

Πιθανώς ο Riolan να έψαχνε για ένα κατώτερο τραχηλικό γάγγλιο της συμπαθητικής αλυσίδας, το οποίο στέλνει γκρι κλάδους επικοινωνίας (*Ramni communicantes*) στο 7° και το 8° τραχηλικό νεύρο. Το ίδιο προτείνεται επίσης στην ελαφρά διαφορετική περιγραφή στο *Anthropographia* του 1618: το πλευρικό αναδύεται από τους τρεις τελευταίους σπονδύλους του αυχένα και αυξάνεται καθώς κατέρχεται από την προσθήκη δύο ή τριών μικρών ινών στα ανώτερα τμήματα του θώρακα". Μία άλλη περιγραφή της προέλευσης του πλευρικού νεύρου εμφανίζεται στην έκδοση του *Anthropographia* του 1626 και μπορούμε να τη θεωρήσουμε σαν την τελική άποψη του Riolan για το θέμα: "το πλευρικό νεύρο, το οποίο σύμφωνα με όλους τους ανατόμους προέρχεται από το 6° ζεύγος, αναδύεται από το ίδιο σημείο του εγκεφάλου με το 6° ζεύγος, ενδυναμώνεται από ένα γάγγλιο καθώς εξέρχεται από το κρανίο και κατέρχεται αδιάσπαστο διαμέσω του τραχήλου. Όταν φτάνει στους τρεις τελευταίους σπονδύλους του αυχένα, περιβάλλεται από ένα άλλο γάγγλιο, αυξάνεται από την προσθήκη τριών μικρών νεύρων και κατέρχεται στο θώρακα". Αυτό φαίνεται να είναι μία ξεκάθαρη αναγνώριση του ανώτερου και κατώτερου αυχενικού συμπαθητικού γαγγλίου.

Η ίδια περιγραφή δίνεται και σε μεταγενέστερες δημοσιεύσεις. Το *Anthropographia* που εκδόθηκε το 1649 και το *Encheiridium* του ίδιου έτους χρησιμοποιούν τα ίδια λόγια. Επίσης το *Opuscula Anatomica Nova* περιέχει 'παρατηρήσεις πάνω στο Theatrum του Bauhin' στις οποίες ο Riolan ασκεί κριτική στην περιγραφή του Bauhin για τα νεύρα του ήπατος. Ο Bauhin είχε πει ότι αυτά προέρχονται από το πλευρικό το οποίο με τη σειρά του προέρχεται από το 6^ο ζεύγος. Ο Riolan παρατηρεί ότι στην πραγματικότητα το πλευρικό εξάγεται από τον εγκέφαλο " *Vertebras inferioris cervicis perreptando*", φράση με την οποία πρέπει να εννοεί ότι πορεύεται πολύ κοντά στους κατώτερους αυχενικούς σπονδύλους, πιθανώς αναφερόμενος στην στενή συσχέτιση με τα νωτιαία νεύρα που αναφέρει αλλού. Η φράση αυτή θα μπορούσε επίσης να σημαίνει ότι το πλευρικό κατέρχεται από τον εγκέφαλο μέσα στον νωτιαίο σωλήνα και αναδύεται διαμέσου των κατωταρων αυχενικών σπονδύλων, ανακαλώντας την παλαιότερη άποψη του.

Ο εκλαϊκευτής της ιατρικής επιστήμης Nicholas Culpeper, μετάφρασε μία επιλογή έργων του Riolan στα αγγλικά με τίτλο " *A Sure Guide, or the Best and Nearest Way to Physick and Chyrurgery*". Εκεί περιέχεται η παρατήρηση ότι το πλευρικό νεύρο αναδύεται από το ίδιο σημείο του εγκεφάλου με το 6^ο ζεύγος, δήλωση που δεν υποστηρίζεται από την εικόνα που δείχνει τη βάση του κρανίου, αλλά επιβεβαιώνεται κάπως στην σχετικά ακατέργαστη απεικόνιση των νεύρων. Έτσι με τον Riolan, μετά από αρκετά έτη καθυστέρησης, το λάθος του Vesalius τελικά διορθώθηκε.

WILLIS (1621 - 1675 μ.Χ.)

Μεγάλη πρόοδος στην γνώση και την κατανόηση του Α.Ν.Σ. επιτεύχθηκε από τον Thomas Willis, ειδικά με το έργο του *De Cerebri Anatome* (1664 μ.Χ.), με τις αξιοσημείωτες

απεικονίσεις του ανοικοδομητή του Λονδίνου (Christofer Wren). Η ανατομική γνώση του Willis για το πνευμονογαστρικό και το συμπαθητικό στέλεχος, το οποίο μετονομάζεται "*μεσοπλεύριο (intercostalis)*" νεύρο, ακολουθώντας έτσι τον Ευστάχιο στον διαχωρισμό των δύο δομών, ήταν πολύ καλύτερη από των προκατόχων του. Πάνω από όλα όμως, έκανε τη σοβαρή διάκριση ανάμεσα στην εκούσια κίνηση, που ελέγχεται πιθανόν από τον εγκέφαλο και την ακούσια κίνηση, που ελέγχεται από την παρεγκεφαλίδα, απ' όπου το πνευμονογαστρικό και το μεσοπλεύριο κατέρχονται. Θεωρούσε ότι τα συμπαθητικά γάγγλια και το στέλεχος (η περιγραφή μας άφορα τη σύγχρονη ονομασία τους), συνδέουν τις λειτουργίες διάφορων οργάνων *συμπαθητικά*, λόγω της ευρείας κατανομής των κλάδων τους. Η «συμπάθεια» μεταφέρεται ανάμεσα στα δύο συστήματα μέσω των αναστομωτικών κλάδων. Τα νεύρα που περιβάλλουν τα αγγεία μπορούν να τα περισφίξουν με μηχανικό τρόπο. Η εμπειρία του στη διατομή του πνευμονογαστρικού, όπου συνεργάστηκε με τον Richard Lower, είναι ημιτελής.

Το 1727, στο Παρίσι, ο Francois Pourfour du Petit (1664 - 1741), του οποίου οι γνώσεις για την νευρική λειτουργία είναι πολύ υποτιμημένες, έκανε περιγραφές της συμπαθητικής αλυσίδας και των συνδέσεων της με το νωτιαίο μυελό και ανακοίνωσε ένα πείραμα στο οποίο διάτμησε το ανώτερο συμπαθητικό ενός σκύλου. Δημιούργησε αυτό

που σήμερα ονομάζουμε, από τον οφθαλμίατρο του 19^{ου} αιώνα, J.F. Homer, τριάδα του Homer και περιλαμβάνει μύση, βλεφαρόπτωση και ενόφθαλμο. Αυτό του απέδειξε το σημαντικό γεγονός ότι το συμπαθητικό δεν εκφύεται απλώς από τον εγκέφαλο, διότι η νευρική ώση μεταδίδεται και με κατεύθυνση ακραίο-κρανιακή. Το 1710 ή το 1727 αρνήθηκε την άποψη που ήταν αποδεκτή από την εποχή του Γαληνού, ότι το

Μεσοπλεύριο Νεύρο προέρχεται από τον εγκέφαλο.

Ο Jacobus Benignus Winslow (1669 - 1760), που γεννήθηκε στη Δανία και διετέλεσε καθηγητής στο Παρίσι, επέκτεινε σημαντικά τις ανατομικές μας γνώσεις και τις φυσιολογικές αντιλήψεις για το αυτόνομο νευρικό σύστημα το 1732. Γνώριζε τρία «συμπαθητικά νεύρα»: «το μικρό συμπαθητικό νεύρο» (το σύγχρονο προσωπικό), «το μέσο συμπαθητικό νεύρο» (σύγχρονο πνευμονογαστρικό) και «το μεγάλο συμπαθητικό νεύρο» (τα κοιλιακά γάγγλια, η σύγχρονη συμπαθητική γαγγλιονική αλυσίδα — συμπαθητική άλυσος). Δίνει μια καλύτερη και πιο εκτεταμένη περιγραφή της ανατομίας αυτών των δομών. Όπως και ο Pourfour de Petit θεωρεί ότι τα συμπαθητικά νεύρα δεν κατέρχονται από το κρανίο. Θεωρεί ότι πιθανώς, η συμπαθητική άλυσος προέρχεται από το νωτιαίο μυελό, αλλά ουσιωδώς είναι ένα παράγωγο των γαγγλίων και συνεπώς μία ανεξάρτητη δομή. Τα γάγγλια είναι ανεξάρτητα νευρικά κέντρα, κάτι σαν «μικροί εγκέφαλοι». Ο Winslow ήταν στην ουσία μορφολόγος. Οι «μικροί εγκέφαλοι» ήταν ο μοναδικός φυσιολογικός του συλλογισμός, αλλά ήταν υπερβολικά συμπερασματικός. Επίσης διέκρινε τις συνδέσεις μεταξύ των άσπρων και των φαιών κλάδων.

Μέσω του Winslow, η έννοια της αρμονίας στη δράση (*sympathy*) παρέμεινε για πάντα συνδεδεμένη με το νευρικό σύστημα. Διαφορετικά, θα επιβίωνε μόνο ως μία έννοια της ψυχολογίας. Έτσι, η αρμονία ξεκίνησε επιστημονικά την περιεκτική της πορεία. Για το Θεόφραστο και τους στωικούς φιλοσόφους, ήταν μια κοσμολογική αρχή και εξακολούθησε να παίζει αυτόν τον ρόλο στην Αναγέννηση, με τους Pico, Paracelsus, Agrippa, Van Helmott και πάνω από όλους, με τον Fracastoro, η συμπαθολογία φτάνει στο αποκορύφωμα της. Για αυτόν, η μοντέρνα έννοια της μετάδοσης, την οποία λιγότερο ή περισσότερο δημιούργησε, ήταν μόνο ένα δευτερεύον αποτέλεσμα της αρμονίας (*sympathy*). Σε αυτό αφιέρωσε μια

ειδική πραγματεία. Έπειτα, η «αρμονία» ("*sympathy*") περιορίστηκε όλο και περισσότερο στα ζώντα σώματα. Και στα σώματα των ζώων, το νευρικό σύστημα γίνεται όλο και περισσότερο το αποκλειστικό όχημα για την αρμονία (*sympathy*). Οι προσπάθειες να τη συνδέσουν (*sympathy*) με το συνδετικό ιστό ή τα αιμοφόρα αγγεία απέτυχαν. Ο Haller γνώριζε έξι είδη αρμονίας (*sympathy*). Ο Piorry οκτώ. Η επίδραση των φαρμάκων (π.χ. Κινίνη) εξηγούνταν από την αρμονία (*sympathy*) ήδη από τις αρχές του 19ου αιώνα.

Ο Robert Whytt από το Εδιμβούργο (1714 - 1766) εξήγησε πολλά αποτελέσματα των πειραμάτων, που σήμερα θα λέγαμε αντανεκλαστικά ή ενδοκρινικά φαινόμενα, ως «αρμονίες» (*sympathies*) που κινούνται ανάμεσα στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Μια δημιουργική ιδέα που πρώτος εισήγαγε, ήταν η υπόθεση ότι οι ακούσιες κινήσεις των οργάνων μπορούν να είναι αποτελέσματα τοπικού ερεθισμού.

Ο J.F. Meckel (1714 - 1774), καθηγητής ανατομίας στο Βερολίνο, από τον οποίο πήρε το όνομα του το γάγγλιο του Meckel, είδε στα γάγγλια τις βασικές δομές που διευκολύνουν την ευρύτερη κατανομή των ινών, μια ιδέα που εκτιμήθηκε πολύ αργότερα. Το 1751 επισήμανε ότι το μέγεθος των ινών που αναδύονται από ένα γάγγλιο είναι μεγαλύτερο από το μέγεθος εκείνων που εισέρχονται σε αυτό. Όμως δεν κατανόησε ότι οι ίνες εκφύονται από τα γάγγλια αλλά θεώρησε ότι τα γάγγλια διαχωρίζουν τα νεύρα σε πολλές ίνες και τις αναδιατάσσουν.

Ο Johnstone (1764) πρότεινε ότι τα γάγγλια εξυπηρετούν τη μετατροπή εκούσιων κινήσεων σε ακούσιες και εισήγαγε τον όρο "γαγγλιονικά νεύρα". Σε αυτή την ερμηνεία συμπεριλαμβάνονταν και κινήσεις που μπορούν να γίνουν εκούσια όπως οι αναπνευστικές. Τελικά τα περισσότερα προσαγωγά γάγγλια εξαιρέθηκαν, αλλά ο όρος πιθανόν να μη χρησιμοποιήθηκε ποτέ σαν πραγματικό συνώνυμο του αυτόνομου ή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Θεωρούσε πως μέσα στα γάγγλια λάμβανε χώρα μία αναδιοργάνωση της μυελικής ουσίας, αλλά εκτός από αυτό τα γάγγλια είναι τα όργανα με τα οποία οι κινήσεις της καρδιάς και του εντέρου έγιναν στην εξέλιξη της ζωικής βιολογίας σταθερά ακούσιες. Για εκείνον τα γάγγλια δρούσαν σαν έλεγχος πάνω στη δύναμη της βούλησης, με τον οποίο παρεμποδιζόταν η επιρροή του μυαλού να επεκταθεί στα συγκεκριμένα όργανα. Ήταν σαν μικροί εγκέφαλοι που είχαν την ικανότητα να μεταδίδουν νευρική ενέργεια ακόμα και όταν η επικοινωνία με τον εγκέφαλο είχε διακοπεί. Υποστήριξε τις ιδέες του βασιζόμενος σε πειράματα που εκτελούσε σε ζώα.

Ο Felix Vicq d' Azyr (1748-1794) έκανε μία ταξινόμηση των κρανιακών νεύρων σχετικά όμοια με αυτή που χρησιμοποιούμε και σήμερα. Σε μία προσπάθεια να δημιουργήσει μία λογική ονοματολογία, διαχώρισε το επονομαζόμενο από τον Γαληνό προσωπικό νεύρο σε δύο νεύρα, και ονόμασε το πιο σταθερό τμήμα *προσωπικό νεύρο* (VII) και το πιο μαλακό τμήμα *ακουστικό νεύρο* (VIII). Ονόμασε μέρος του πνευμονογαστρικού σε *γλωσσοφαρυγγικό* (IX), και το υπόλοιπο σε *πνευμονογαστρικό* (X). Τέλος θεώρησε το *παραπληρωματικό* (XI) ως κρανιακό νεύρο και ονόμασε το *υπογλώσσιο* (XII).

Αξίζει να αναφέρουμε ότι στη διάρκεια του 18^{ου} αιώνα υπήρξαν τρεις Γερμανοί ανατόμοι που έδωσαν αναλυτικές περιγραφές των αυτόνομων νεύρων : ο J.E. Neubauer (1772), ο H.A. Wrisberg (1780) και ο Johannes Gottlieb Walter (1783).

Ένα σημείο σταθμός για την ιστορία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ήταν το 1800, με τον F.X. Bichat συγχώνεψε τα δικά του πειραματικά αποτελέσματα με τους προσανατολισμούς του Willis και του Winslow, επιβάλλοντας ένα ανατομικο-φυσιολογικό σύστημα, το οποίο κυριάρχησε για μακρύ χρονικό διάστημα, στην ιατρική σκέψη και το οποίο έχει

επιρροή ακόμα και στις μέρες μας, αν και επίσημα έχει, σε μεγάλο βαθμό, εγκαταληφθεί.

Ο Bichat υπέθεσε έναν φυσιολογικό και ανατομικό διαχωρισμό της ζωής, στο σώμα των ζώων, σε δύο είδη (μορφές): την επονομαζόμενη οργανική (ή φυτική) ζωή και την επονομαζόμενη ζωική (ζωώδη ή ενστικτώδη) ζωή, και συνεπώς και σε δύο νευρικά συστήματα. Η οργανική ζωή είναι η ζωή της καρδιάς, του εντέρου, των πνευμόνων κ.τ.λ. Αυτή η εσωτερική ζωή είναι σαν δομή ασύμμετρη και δυσαρμονική, αλλά η λειτουργία της είναι συνεχής. Είναι ανεξάρτητη από τις συνήθειες και την εκπαίδευση και σχετίζεται με τα «πάθη» (Ο Pinel, δάσκαλος του Bichat, δεν τοποθετεί τυχαία τις ψυχικές παθήσεις στα κοιλιακά γάγγλια). Πρέπει να τονιστεί ότι ο διαχωρισμός αυτός απείχε πολύ από το διαχωρισμό σε κεντρικό και συμπαθητικό νευρικό σύστημα και πολύ περισσότερο από το διαχωρισμό σε κεντρικό, συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό. Έχει πολλαπλά κέντρα που είναι τα γάγγλια. Τερματίζεται με το θάνατο της καρδιάς. Η ζωική ζωή (animal life), η εξωτερικά κατευθυνόμενη δραστηριότητα του σώματος, είναι συμμετρική, αρμονική, ασυνεχής, διαμορφώνεται από τις συνήθειες και την εκπαίδευση, ελέγχεται από τη νόηση και έχει ένα κέντρο: τον εγκέφαλο. Αυτή η ζωή χάνεται πριν από το θάνατο πολλών οργάνων και ο θάνατος της προσδιορίζεται (καθορίζεται) από το θάνατο του εγκεφάλου.

Η συμπαθητική αλυσος δεν είναι νεύρο, αλλά μια αλυσίδα μικρών εγκεφάλων. Καινούργιες ίνες εκφύονται από τα γάγγλια. Ο Bichat πιθανώς είναι ο πρώτος που είδε κύτταρα στα γάγγλια αλλά ερμήνευσε λάθος τα ευρήματα του και δεν κατάφερε να τα συνδέσει με τις νευρικές ίνες. Δεν αναγνώρισε αυτά τα κύτταρα ως νευρικής προέλευσης. Έτσι, ο Bichat ονόμαζε «γαγγλιονικό νευρικό σύστημα» αυτό που αργότερα συνηθίστηκε από τον Reil (1807) να ονομάζεται «φυτικό νευρικό σύστημα». Μετά τον Langley, ο εξίσου προβληματικός όρος «αυτόνομο νευρικό

σύστημα» έχει επικρατήσει στις αγγλόφωνες χώρες. Η θεωρία του Bichat για την ανεξαρτησία της οργανικής ζωής ήταν ευρέως αποδεκτή. Ένας από τους γερμανούς συναδέλφους του, ο Frederick Arnold, έδωσε προσοχή στο γεγονός ότι το φυτικό σύστημα δεν έχει συνείδηση.

Οι σκέψεις γύρω από το φυτικό σύστημα επηρεάστηκαν ιδιαίτερα γύρω στα μέσα του 19ου αιώνα από την ανάπτυξη της μικροσκοπικής ανατομίας. Ο Ehrenberg το 1805 είδε τα κύτταρα στα γάγγλια, αλλά δεν κατάφερε να ανακαλύψει κάποια σύνδεση μεταξύ των κυττάρων αυτών και των ινών. Το 1833 περιέγραψε για πρώτη φορά τα κυτταρικά σώματα στα συμπαθητικά γάγγλια και είδε ότι ορισμένες ίνες διαπερνούν τα γάγγλια χωρίς να διακόπτονται. Ακολούθησε ο Valentin (1836), ο οποίος περιέγραψε αναλυτικότερα τη δομή των συμπαθητικών γαγγλίων και των γαγγλιακών κυττάρων. Ο Robert Remak (1815-1865), ο μεγαλύτερος μικροσκοπικός ερευνητής του νευρικού συστήματος, ανακοίνωσε τουλάχιστον τρεις σημαντικές ανακαλύψεις στη διδακτορική του διατριβή, το 1838. Ανακάλυψε τις αμύελες ίνες στο συμπαθητικό σύστημα και τις ονόμασε οργανικές ίνες. Αυτό εξηγούσε την ύπαρξη φαιών και λευκών κλάδων. Επιπλέον, ανακάλυψε ότι οι νευρικές ίνες πάντα εκφύονται από τα γαγγλιακά κύτταρα (μεταγαγγλιακές ίνες). Ακόμα, περιέγραψε τον κυλινδρικό άξονα. Τελικά, βρήκε τη συσσώρευση γαγγλιακών κυττάρων στην καρδιά, τα οποία ακόμα και σήμερα καλούνται γάγγλια του Remak. Εξήγαγε λειτουργικά συμπεράσματα από την ανακάλυψη αυτή, καθώς και από την ανακάλυψη παρόμοιων συσσωρεύσεων στην κύστη το 1840. Η διαρκής άρνηση των Henle, Valentin, Kolliner και άλλων, να δεχτούν τις ανακαλύψεις του Remak αποτελεί ένα από τα πιο μαύρα κεφάλαια της επιστημονικής ιστορίας του 19ου αιώνα. Ο Remak, λόγω της εβραϊκής του καταγωγής, αποκλείστηκε από την ακαδημαϊκή καριέρα. Έτσι έγινε κλινικός νευρολόγος που

δεν έπαψε ποτέ να ασχολείται με το φυτικό σύστημα. Τα μικροσκοπικά ευρήματα του Remak, του Valentin και άλλων, υποστήριξαν ισχυρά τις υποθέσεις του Bichat που αφορούσαν στον ιδιαίτερο χαρακτήρα του φυτικού νευρικού συστήματος.

Αυτό ήταν αρκετά εμφανές στα γραπτά δύο σημαντικών ερευνητών σε αυτό το πεδίο, του F.H. Bidder (1810 - 1894) και του A.W. Volkmann (1800 - 1877). Αυτοί συνέγραψαν το κεφάλαιο της νευρικής ψυχολογίας στο διάσημο εγχειρίδιο του R.Vagner και δημοσίευσαν το 1842, ένα βιβλίο με τον προκλητικό τίτλο «Η αυτονομία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος». Αυτοί διέκριναν ως διαφορά ανάμεσα στις «παχιές» και στις «λεπτές» ίνες του νευρικού συστήματος, αλλά έδωσαν μεγάλη σημασία στο να επιβεβαιώσουν ότι αυτό δεν είχε καμία σχέση με τις ειδικές ίνες του Remak. Επίσης, αρνήθηκαν ότι οι ίνες προέρχονται από τα γαγγλιακά κύτταρα. Με εργαστηριακή μέτρηση των παραγαγγλιακών και των μεταγαγγλιακών ινών, μέσω μικροσκοπίου, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι πρώτες είναι πολυπληθέστερες από τις δεύτερες. (Το 1764 ο Johnstone είχε κάνει την ίδια υπόθεση χωρίς μικροσκοπικό έλεγχο). Η άρνηση τους να υιοθετήσουν την ανακάλυψη του Remak για την προέλευση των ινών από τα γαγγλιακά κύτταρα, τους στέρησε την ευκαιρία να κατανοήσουν πλήρως τις δικές τους παρατηρήσεις. Έτσι, στο πνευμονογαστρικό δεν είδαν τίποτα παραπάνω από μία υποδιαίρεση του συμπαθητικού. Ο Bidder ανακάλυψε και μερικά ακόμα γάγγλια στην καρδιά. Πάντως η πιο σημαντική εργασία του είναι μάλλον αυτή που έκανε με το κουράριο, μεταξύ του 1865 και του 1868, όπου και βρήκε ότι το κουράριο δεν εμποδίζει τον έλεγχο της καρδιάς ή του εντέρου μέσω του φυτικού συστήματος. Το 1853 ο Volkmann κατάφερε να μετρήσει τη διάμετρο των συμπαθητικών ινών. Οι Bidder και Volkamnn ήταν διαπρεπείς επιστήμονες με σημαντική

συνεισφορά. Έδειξαν δε εμφανώς ότι η γνώση γεννιέται μαζί με πολλά λάθη.

Ο Henle το 1840 εξέθεσε ότι οι νευρικές ίνες ελέγχουν τις μυϊκές, φτάνοντας σε αυτές μέσω του τοιχώματος των αγγείων. Ο Benedict Stilling (1810-1879) του Kassel, ένας ακόμα ξεχασμένος πρωτοπόρος της νευρολογικής έρευνας και της χειρουργικής, ήταν φίλος του Megendie και του Claude Bernard. Κέρδισε το βραβείο Monthyon το 1860, και το 1840 επινόησε την έκφραση « αγγειοκινητικό σύστημα » για αυτόν τον μηχανισμό, καθώς ήταν ένας από αυτούς που τον ανακάλυψαν. Το αγγειοκινητικό σύστημα έγινε ευρύτερα γνωστό με τα πειράματα του Claude Bernard (1813- 1878) το 1851 και του Ch. E. Brown-Sequard (1817- 1894) το 1852. Ο Claude Bernard πέτυχε διαστολή των αγγείων διατέμνοντας το συμπαθητικό, ο Brown-Sequard πέτυχε τη συστολή μέσω ερεθισμού του κομμένου άκρου. Έτσι το συμπαθητικό προσδιορίστηκε ως αγγειοσυσταλτικό. Ο M. Schiff (1823-1896) δημοσίευσε το 1856 αγγειοδιασταλτικά νευρικά στοιχεία και ο Bernard το 1858 έδειξε μία αγγειοδιασταλτική δράση μέσω διέγερσης της χορδής του τύμπανου.

Μία ακόμα σημαντική λεπτομέρεια που σχετίζεται με το φυτικό σύστημα, ήρθε στο φως με τα πειράματα των αδελφών Ernest Heinrich Weber (1795-1878) Eduard Weber (1806-1871) από τον Leipzig. Πέτυχαν να σταματήσουν την καρδιά με ερεθισμό του πνευμονογαστρικού το 1845. Έτσι ανακάλυψαν όχι μόνο ένα σημαντικό φαινόμενο, αλλά μία ολόκληρη έννοια στη νευροφυσιολογία, αυτή της αναστολής. Η εξήγηση τους αντικρούστηκε έντονα από τους Schiff, Molescott και Budge, αλλά την υπερασπίστηκε θριαμβευτικά ο Von Bezold. Από την άλλη οι Le Gallois, Valentin, von Humboldt, Arnold και Budge είχαν ήδη επιτύχει να επιταχύνουν την καρδιακή

λειτουργία μέσω του ερεθισμού διάφορων νευρικών δομών. Ο Albert Von Bezold (1836-1868) επανέλαβε αυτά τα πειράματα το 1862 και ανακοίνωσε ένα κινητικό καρδιακό κέντρο στον προμήκη μυελό (αντανακλαστικό Belzold-Jarisch). Οι Pfluger, Bidder και Weber έδειξαν την επίδραση του πνευμονογαστρικού στο έντερο.

Ενώ αυτά τα μικροσκοπικά ευρήματα δεν κατάφεραν να υπονομεύσουν σοβαρά την επιρροή της θεωρίας του Bichat για απόλυτη αυτονομία του εξωκρανιακού φυτικού συστήματος, η αλλαγή πορείας ήρθε με το πείραμα του Claude Bernard το 1850. Παρήγαγε γλυκοζουρία παρακεντώντας την τέταρτη κοιλία, αποτέλεσμα το οποίο δεν επανεμφανιζόταν όταν τα σπληνικά νεύρα ήταν κομμένα. Επιπρόσθετα στοιχεία ότι το φυτικό σύστημα έχει υψηλότερα κέντρα στον προμήκη μυελό και ακόμη στα βασικά γάγγλια, συσσωρεύτηκαν τις επόμενες δεκαετίες (π.χ. η παραγωγή πολυουρίας από τον K.Echardt το 1860, εμβρυολογική μελέτη για τη γέννηση της συμπαθητικής αλύσου από τον Balfour το 1881 κ.α.

Σημαντικό ρόλο σε αυτήν την εξέλιξη, έπαιξαν αναμφίβολα τα πειράματα των L.J. Budge (1811- 1884) και A.V. Waller(1816- 1870). Ο Budge έτεινε να υποβαθμίζει το ρόλο του Waller στις κοινές τους εργασίες. Παρόλα αυτά έχει αρκετές αξιοσημείωτες εργασίες στο προσωπικό ενεργητικό του. Οι Budge και Waller το 1851, ανακάλυψαν ξανά τα αποτελέσματα του Pourfour de Petit και έδειξαν ότι το συμπαθητικό του τραχήλου εξέρχεται εν μέρει από το νωτιαίο μυελό και περιέγραψαν ένα ακτινο-νωτιαίο νεύρο (cilio-spinal) στο μυελό (medulla). Για αυτή την ανακάλυψη κέρδισαν το βραβείο monthyon το 1852. Το 1858 ο Budge ανακάλυψε ένα παρόμοιο γεννητικο-νωτιαίο κέντρο (genitospinal), δημιουργώντας έτσι μία εικόνα των φυτικών (vegetative) στοιχείων του νωτιαίου μυελού (cord). Ο Waller διευκρίνησε τη

σύνθεση του πνευμονογαστρικού το 1856, χρησιμοποιώντας τη νέα του μέθοδο εκφύλισης και έτσι κέρδισε την ίδια χρονιά ένα δεύτερο βραβείο Monthyon. Το 1863 ο Conrad Eckhardt (1822-1905) χρησιμοποίησε τον όρο "*nervi erigentes*" (πυελικά σπλαγχνικά νεύρα) για να περιγράψει τους σπλαγχνικούς κλάδους των ιερών νεύρων, μετά την ανακάλυψη ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός αυτών των νεύρων στο σκύλο, προκαλεί στύση του πέους. Μελέτησε επίσης το φυτικό νευρικό σύστημα καθώς και τον έλεγχο των γαστρικών εκκρίσεων και της έκκρισης σιέλου.

Μεγάλη συνεισφορά στη μελέτη του συμπαθητικού συστήματος έχει και μία ομάδα γερμανών ως επί το πλείστον ερευνητών. Ο Johannes Evangelista Purkinje (1787- 1869) από τη Βοημία, φίλος του διάσημου ποιητή Γκαίτε, είχε πολλά ενδιαφέροντα. Ανακάλυψε τους ιδρωτοποιούς αδένες του δέρματος, μελέτησε τη δράση της Belladonna (ατροπίνη) και το όνομα του συνδέθηκε με μία κατηγορία κυττάρων της παρεγκεφαλίδας καθώς και με το ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς.

Ένας από τους μαθητές του Purkinje στο Breslau ήταν ο Gabriel J. Valentine (1810- 1883). Ήταν κατεξοχήν ανατόμος και τελικά αποδέχτηκε μία θέση στη Βέρνη. Έκανε εκτεταμένη έρευνα γύρω από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και δημοσίευσε τα ευρήματά του το 1839. Ένας ακόμα μαθητής του Purkinje ήταν ο Johannes N. Czermak (1828-1905). Ο Czermak ανακάλυψε ότι η πίεση στο λαιμό μπορεί να προκαλέσει επίδραση στο πνευμονογαστρικό επιβραδύνοντας τον καρδιακό ρυθμό. Ήταν μία πρόιμη παρατήρηση της δράσης των τασεούποδοχέων. Ο Julius L. Budge (1811-1888), διευθυντής του Ινστιτούτου Φυσιολογίας του Greifswald, είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το «φυτικό νευρικό σύστημα» και ανακάλυψε όχι μόνο ότι ο ερεθισμός του συμπαθητικού νεύρου προκαλεί

μυδρίαση, αλλά και ότι αυτή προκαλείται από τον ερεθισμό του οφθαλμοκινητικού νεύρου. Ο ίδιος ισχυριζόταν ότι είχε επιτύχει καρδιακή ανακοπή με ερεθισμό του πνευμονογαστρικού.

Ο Carl Friedrich Ludwig, γεννηθείς στις 29 Δεκεμβρίου του 1816 στο Witzzenhausen, και οι συνεργάτες του έκαναν σημαντικές ανακαλύψεις σχετικά με το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το 1850 ο Ludwig ανακάλυψε ένα γνήσιο εκκριτικό νεύρο, το παρασυμπαθητικό νεύρο των σιελογόνων αδένων. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα αυτόνομα νεύρα προκαλούν εκκριτική δραστηριότητα και ανταλλαγή ιόντων στους σιελογόνους αδένες και πόρους έχει έκτοτε τραβήξει το ενδιαφέρον των φυσιολόγων.

Μελέτησε τον νευρικό έλεγχο των περιφερικών αγγείων και ανακάλυψε αγγειοδιαστολείς (αγγειοδιαστολή των σιελογόνων αδένων). Έγραψε πολλές εργασίες περιγράφοντας τη δράση των αγγειοκινητικών νεύρων και το απαγωγό σύστημα της καρδιάς. Εφηύρε το υδραργυρικό πιεσόμετρο για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κι ένα ροόμετρο για τον υπολογισμό της αιματικής ροής. Το 1864 μελέτησε τη συμπαθητική νεύρωση των μυϊκών στιβάδων των αγγείων και παρατήρησε ότι ο ερεθισμός χου νωτιαίου μυελού προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ήταν το 1871 όταν ο Ludwig και ο Dittmar εντόπισαν το αγγειοκινητικό κέντρο στον προμήκη μυελό. Ήταν οι πρώτοι που έκαναν κάτι παρόμοιο παρόλο που ο Claude Bernard, το 1835, με παραπλήσια διαδικασία 'τοποθέτησε' το αγγειοκινητικό κέντρο στη βολβοειδή περιοχή πάνω από το νωτιαίο μυελό.

Πιθανότατα η μεγαλύτερη συνεισφορά του Ludwig στις νευροεπιστήμες και τη φυσιολογία του αυτόνομου συστήματος ήταν η ανακάλυψη, το 1866, του κατασταλτικού νεύρου, του κατασταλτικού αντανεκλαστικού και του μηχανισμού της ανάδρασης. Την εργασία αυτή εκτέλεσε και δημοσίευσε με ένα Ρώσο φοιτητή, τον Ebie de Cyon (1843- 1912). Στην αμερική ο

Ludwig είναι γνωστός για τις μελέτες του στον 'όλον ή ουδέν' κανόνα της καρδιάς, τις οποίες εκτέλεσε με τον Henry Pickering Bowditch.

Όλη η σύγχρονη μελέτη για το φυτικό σύστημα βασίζεται πάνω στην έρευνα που έκαναν στο Cambridge οι W.H. Gaskell (1847-1914) και John Newport Langley (1852-1925) καθώς και ο Walter B. Cannon (1871- 1945). Με τις εργασίες των δύο πρώτων, η Αγγλία έγινε ξανά πρωτοπόρος στον τομέα έρευνας της φυσιολογίας. Ο Gaskell αφιερώθηκε κυρίως στη φυσιολογία της καρδιάς. Παρόλα αυτά έκανε σημαντικές ανακαλύψεις και στον τομέα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το 1885 ανακοίνωσε ότι το συμπαθητικό επικοινωνεί με το νωτιαίο μυελό (cord), αποκλειστικά μέσω των λευκών αναστομοτικών κλάδων. Το 1886 αξίωσε ότι η εκροή του συμπαθητικού από το νωτιαίο μυελό (cord) προέρχεται από μία στήλη κυττάρων στο πλάγιο κέρασ. Τον ίδιο χρόνο σκιαγράφησε την ύπαρξη δύο ανταγωνιστικών συστημάτων εντός του ακούσιου συστήματος. Θεωρούσε ότι τα σπλαγχνικά νεύρα αναδύονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα ως τρεις υποομάδες ανάλογα με το σημείο έκφυσης, τα αυχενικά, τα θωρακικά και τα ιερά. Επίσης ταξινόμησε τα γάγγλια των συμπαθητικών στελεχών ως 'εγγείς' ή 'σπονδυλικά' και ομαδοποίησε τα προσπονδυλικά γάγγλια στα οποία περιέλαβε το ανώτερο αυχενικό, το ημισεληνοειδές και το κατώτερο μεσεντέριο, ως 'περιφερικά' γάγγλια. Τα Τελικά γάγγλια ήταν διάσπαρτα μέσα ή κοντά στους ιστούς τους οποίους νεύρωναν. Αργότερα, ο Gaskell (1916) χρησιμοποίησε τον όρο "Ακούσιο νευρικό σύστημα" και το οραματίστηκε ως απαγωγούς νευρώνες που βρίσκονται έξω από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι περιοχές έκφυσης από το κεντρικό νευρικό σύστημα περιγράφηκαν από τον ίδιο ως 'υποδοχείς (connectors)'.

Όλα αυτά τα στοιχεία επεξεργάστηκε στη μνημειώδη εργασία του ο Langley. Αυτός ονόμασε το φυτικό σύστημα

«Αυτόνομο νευρικό σύστημα», το οποίο διαιρούνταν στο 'οροφαίο (tectal)' το 'βολβο-ιερό (bulbo-sacral)' και το 'συμπαθητικό' τμήμα. Ο όρος 'νευρικό αντανακλαστικό (axon reflex)' (ή αξονικό αντανακλαστικό) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1899 και το ίδιο έτος ο Langley συνδύασε τα βολβικά και τα ιερά νεύρα σε μια υποδιαίρεση. Χρησιμοποίησε τον όρο 'εντερικό' το 1900 για να συμπεριλάβει τα πλέγματα των Auerbach και Meissner. Το 'Παρασυμπαθητικό'¹ εισήχθει το 1905 για να συμπεριλάβει το οροφαίο και το βολβο-ιερό τμήμα. Αυτό βασίστηκε στην παρόμοια αντίδραση των οροφαίων και των βολβο-ιερών νεύρων σία φάρμακα. Πρότεινε μία ανάδρομη δράση ως εξήγηση για την αγγειοδιαστολή που προκαλεί ο ερεθισμός των οπίσθιων νωτιαίων νευρικών ριζών, αντί για την παρουσία αγγειδιασταλτικών νευρικών ινών. Ανέπτυξε την ιδέα του ανταγωνισμού μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Αρχικά με τα πειράματα του στην καρδιά και το στομάχι και αργότερα στα αιμοφόρα αγγεία, ανακοίνωσε την ύπαρξη προγαγγλιακών και μεταγαγγλιακών νευρώνων στο συμπαθητικό. Η συνήθης τεχνική του, μετά το 1889, ήταν η διακοπή των συνάψεων στα συμπαθητικά γάγγλια, με τη χρήση νικοτίνης. Ο Hirschmann το 1863 είχε ανακοινώσει ότι η νικοτίνη παραλύει το συμπαθητικό σύστημα του τραχήλου. Με αυτή τη μέθοδο ο Langley έδειξε, εκτός των άλλων, ότι οι αισθητικές ίνες διασχίζουν τα γάγγλια χωρίς διακοπή. Το 1901, ο μαθητής του Langley, T.R. Elliot (1877-1961), έδειξε ότι η επινεφρίνη έχει την ίδια γενική επίδραση με τον ερεθισμό του συμπαθητικού. Ο Langley εισήγαγε πολλούς ακόμα όρους τα επόμενα έτη και δημοσίευσε το βιβλίο του με τίτλο *Αυτόνομο νευρικό σύστημα* το 1921.

ΑΠΟ ΤΟΥΣ KARPLUS, ΚΑΙ KEIDL ΣΤΟΥΣ LOEWI ΚΑΙ DALE

Στον 20^ο αιώνα υπήρξε έντονη ενασχόληση με τα

ενδοκρανιακά μέρη του φυτικού νευρικού συστήματος και τις σχέσεις του με τους ενδοκρινείς αδένες. Οι J.L. Karplus (1866-1938) και A. Kreidl έδειξαν ήδη από το 1909, ότι ο υποθάλαμος ελέγχει το συμπαθητικό της περιοχής του τραχήλου και ότι ο υποθάλαμος παραμένει λειτουργικός σε δηλητηρίαση με κουράριο. Το 1926 ήταν ικανοί να προκαλέσουν υπέρταση μέσω του υποθαλάμου, μετά από εκτομή των επινεφριδίων και της υπόφυσης.

Ο Walter B. Cannon (1871-1945) από τη Βοστώνη, απασχολήθηκε, εντατικά, τη δεκαετία του 1920 με τους τρόπους που το συμπαθητικό σύστημα και ο μυελός των επινεφριδίων προκαλούν ρυθμίσεις των οργάνων στο στρες. Το 1913 ο Harvey Cushing έδειξε ότι υπάρχουν συνδέσεις ανάμεσα στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Η ρύθμιση της λειτουργίας των οργάνων φαινόταν να είναι αποτέλεσμα συντονισμένης δράσης της διέγερσης συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών και των ορμονών. Ο S. Ranson (1880-1942) και η σχολή του, διασαφήνισαν την υποθαλαμική νεύρωση της υπόφυσης. Ο Walter R. Hess από τη Ζυρίχη (1881-1973) ανακοίνωσε την επίδραση του υποθαλάμου στο φυτικό σύστημα ξεκινώντας σχετικά πειράματα από τη δεκαετία του 1920. Κέρδισε το βραβείο νόμπελ το 1949. Έκανε τη διάκριση ανάμεσα στις επονομαζόμενες τροφοτροπικές παρορμήσεις που εκτελούνται μέσω του παρασυμπαθητικού και τις εργοτροπικές παρορμήσεις που εκτελούνται μέσω του συμπαθητικού. Επίσης, δημοσίευσε τα διάσημα πειράματά του με ηλεκτρόδια, που αρχικά έκανε για τη λειτουργία του κέντρου του ύπνου στον κατώτερο εγκέφαλο και αργότερα για τα κέντρα άμυνας. Αυτά τα πειράματα και άλλα, όπως του J.F. Fulton, έδειξαν ότι κάποια μέρη του εγκεφάλου ελέγχουν τα κέντρα του υποθαλάμου και από την άλλη αυτά τα κέντρα επηρεάζουν τον εγκεφαλικό φλοιό (cortex). Η εμπλοκή του φλοιού στις λειτουργίες του συμπαθητικού, είχε ήδη ανακοινωθεί από τον I.P. Pavlov (1849-

1936) και τη σχολή του για τα εξαρτημένα αντανακλαστικά.

Το άλλο σημαντικό σημείο ανακαλύψεων για το φυτικό νευρικό σύστημα, κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα, ήταν η διασαφήνιση της χημικής διαβίβασης των νευρικών ώσεων στο φυτικό σύστημα. Ο Dixon, το 1907, είχε παρατηρήσει ότι η δράση της μουσκαρίνης ομοίαζε με αυτήν του πνευμονογαστρικού. Την ίδια χρονιά ο Lehmann περιέγραψε τη χολίνη. Το 1921, ο Loewi (1873-1961) ανακάλυψε τη μετάδοση των ώσεων στο πνευμονογαστρικό, μέσω της ακετυλοχολίνης. Ο T.R. Elliot είχε υποθέσει πρώτος τη χημική διαβίβαση στο συμπαθητικό. Το 1905 ο H.H. Dale (1875-1968) έδειξε τη συμπαθομιμητική δράση της ερυσίβης, ενώ το 1931 ο Cannon απομόνωσε μία ουσία που έμοιαζε με την αδρεναλίνη, τη συμπαθίνη. Τελικά ήταν ο Von Euler το 1946, που ανακάλυψε τον αληθινό παράγοντα μεταβίβασης στο συμπαθητικό, τη νορ-αδρεναλίνη. Σήμερα, διαχωρίζουμε τους νευρώνες και τις συνάψεις σε αδρενεργικούς και χολινεργικούς.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Μετά την απόδειξη της θεωρίας για ένα ανεξάρτητο φυτικό νευρικό σύστημα, ήταν αναμενόμενο το νέο σύστημα να γίνει η βάση για έναν μεγάλο αριθμό ανεξήγητων κλινικών φαινομένων. Η πρώτη εκτεταμένη προσπάθεια προς αυτήν την κατεύθυνση ήταν του J. G. Lobstein (1777-1835) το 1823. Ο Lobstein θεώρησε νόσους του φυτικού συστήματος τις ακόλουθες: υποχονδρία, μανία και μελαγχολία, κωλικός εκ μολύβδου, άσθμα, κεγχροειδής νόσος, λανθάνουσα αρθρίτιδα, ελονοσία, ξαφνικός θάνατος, ημικρανία, αϋπνία, πονόδοντος και οφθαλμικές παθήσεις.

Όταν το 1863 ο A. Eulenburg (1840-1917) δημοσίευσε μία επίσημη συζήτηση για τις νόσους του φυτικού συστήματος, παρουσίασε τα ακόλουθα σύνδρομα: αυτόματες βλάβες,

ημικρανία, νόσος Graves, μονόπλευρη υπεριδρωσία, γλαύκωμα, παράλυση του οπτικού νεύρου, προοδευτική μυϊκή ατροφία, στηθάγχη, υπεραισθησία, κωλικός, αναισθησία, συμπαθητική παράλυση των γραμμωτών μυών, επιληψία, κινητική αταξία, νόσος Addison και διαβήτη. Επόμενες ανακαλύψεις έκαναν αυτή τη λίστα να φαίνεται φτωχή και έτσι το 1910 ο H. Erringer (1879-1946) και ο Leo Hess προσπάθησαν ξανά να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα με την ιδέα των συμπαθητικοτονικών και βαγοτονικών χαρακτηριστικών και νόσων. Ο Erringer ταξινόμησε ως βαγοτονικές τις ακόλουθες νόσους: άσθμα, σπαστική δυσκοιλιότητα, κολίτιδα, κνίδωση, αλλεργική ρινίτιδα, ορονοσία. Η λίστα του όμως δεν ήταν ιδιαίτερα καλύτερη από αυτή των προκατόχων του. Το ίδιο έγινε το 1923 και με τη «φυτική νεύρωση» του Feer, που αποδείχθηκε ότι ήταν δηλητηρίαση από υδράργυρο. Είναι απίθανο και η μοντέρνα διάγνωση της νευροφυτικής δυστονίας να είναι πιο επιτυχής. Παρόλο που οι γνώσεις μας για το φυτικό σύστημα μας βοηθούν να κατανοήσουμε και να θεραπεύσουμε πολλές, ασθένειες, δεν είναι χρήσιμη πηγή για ένα παθοφυσιολογικό σύστημα.

Η φαρμακευτική θεραπευτική του συστήματος προέκυψε από τις προαναφερόμενες φυσιολογικές ανακαλύψεις. Προσπάθειες ελέγχου του φυτικού συστήματος, ειδικά του συμπαθητικού, με χειρουργικά μέσα, άρχισαν το 1889, όταν ο W. Alexander από το Λίβερπουλ, απολίνωσε τις σπονδυλικές αρτηρίες σε επιληπτικούς. Επιτυχής χειρουργική στο συμπαθητικό όμως είχαμε μόνο το 1916 που ο Rene Leriche (1879-1955) εισήγαγε την περιαρτηριακή συμπαθεκτομή και το 1925 που οι A.W. Adson και G.E. Brown έκαναν τραχηλική συμπαθεκτομή για τη νόσο του Raynaud. Ακόμα όμως και σε αυτό το πεδίο καθώς και σε αυτό των βαγοτομών, πολλές από τις ενδείξεις έχουν εγκαταλειφθεί.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

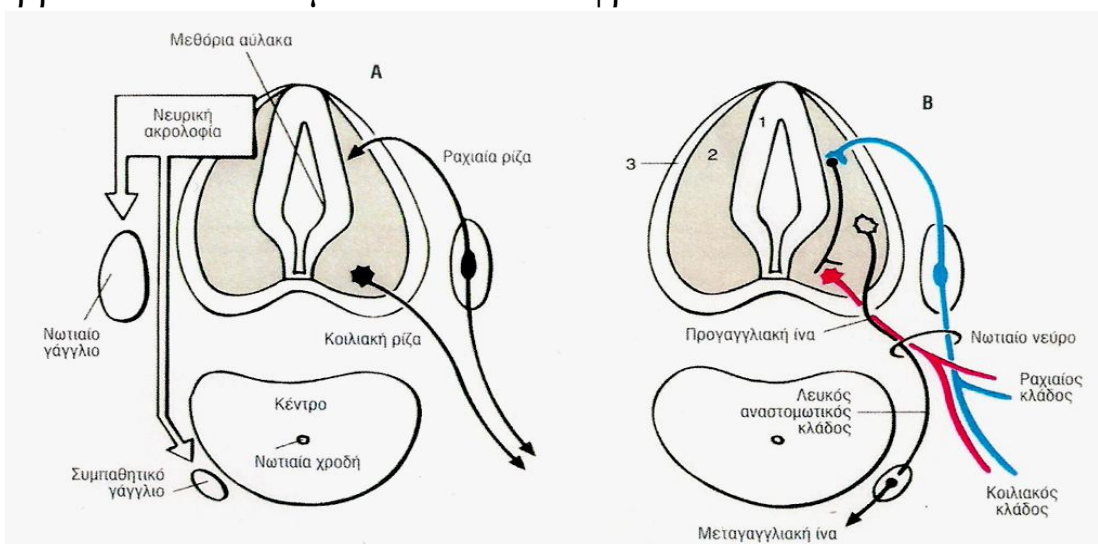
ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ο αρχικός ορισμός του αυτόνομου νευρικού συστήματος αφορούσε την κινητική εννεύρωση των «σπλάχνων» (ΓΣΠΑ), τα οποία περιλάμβαναν τις καρδιακές και τις λείες μυϊκές ίνες και τους αδένες. Ωστόσο, σήμερα περιλαμβάνονται συνήθως οι σπλαχνοπροσαγωγοί ίνες (ΓΣΠΠ) και ανώτερα κέντρα (ιδιαίτερα ο υποθάλαμος) που συνδέονται με τις απαγωγούς οδούς. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της απαγωγού οδού, από το ΚΝΣ μέχρι το εκτελεστικό όργανο, είναι ότι εμφανίζει σύναψη σε κάποιο γάγγλιο ή πλέγμα. Συνεπώς, το σπλαχνικό αντανακλαστικό έχει τουλάχιστον τρεις νευρώνες: τον προσαγωγό, τον προγαγγλιακό και τον μεταγαγγλιακό.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαιρείται σε συμπαθητική και σε παρασυμπαθητική μοίρα.

Η *συμπαθητική* μοίρα προέρχεται από προγαγγλιακούς νευρώνες των θωρακοσφυϊκών νευροτομιών του νωτιαίου μυελού (Θ1-02). Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες βρίσκονται είτε στο συμπαθητικό στέλεχος (παρασπονδυλικά γάγγλια) (Εικόνα 1) είτε σε παρακείμενα (προσπονδυλικά) γάγγλια, που συνήθως βρίσκονται επάνω σε αρτηρίες. Κύτταρα προερχόμενα από την νευρική ακρολοφία μεταναστεύουν κατά μήκος των κοιλιακών κλάδων των νωτιαίων νεύρων, τους οποίους κατόπιν εγκαταλείπουν (ως λευκοί αναστομωτικοί κλάδοι) για να συναθροισθούν σε μια σειρά συμπαθητικών γαγγλίων συνδεδεμένων με ένα κοινό στέλεχος. Μερικά συμπαθητικά κύτταρα μεταναστεύουν κατά μήκος των κλάδων της (ραχιαίας)

αορτής και σχηματίζουν προσπονδυλικά γάγγλια. Οι θωρακοσφυϊκές προγαγγλιακές ίνες φθάνουν στα γάγγλια και μερικές φέρονται ρυγχαία και ουραία πέραν της Θωρακοσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Επιπλέον μερικές μεταγαγγλιακές ίνες ενώνονται με τα νωτιαία νεύρα (ως φαιοί αναστομωτικοί κλάδοι) και διανέμονται στα αιμοφόρα αγγεία, στους ιδρωτοποιούς αδένες και στους ορθωτήρες μυς των τριχών. Τα κύτταρα που μεταναστεύουν στα συμπαθητικά στελέχη δεν σχηματίζουν μόνο νευρώνες και κύτταρα του νευριλήματος, αλλά και χρωμιόφιλα κύτταρα, όπως αυτά που βρίσκονται στον μυελό των επινεφριδίων.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Σχηματισμός του νωτιαίου νεύρου. Στο Α φαίνεται ο αναπτυσσόμενος νωτιαίος μυελός ραχιαίως του μελλοντικού σπονδυλικού σώματος που περιβάλλει την νωτιαία χορδή. Από την νευρική ακρολοφία αναπτύσσονται, μεταξύ άλλων, τα νωτιαία και τα συμπαθητικά γάγγλια. Οι αποφυάδες των κυττάρων των νωτιαίων γαγγλίων θα σχηματίσουν τις ραχιαίες ρίζες, ενώ οι κοιλιακές ρίζες θα προέλθουν από κύτταρα του νευρικού σωλήνα. Στο Β φαίνονται τα συστατικά ενός νωτιαίου νεύρου με περισσότερες λεπτομέριες, περιλαμβανομένου ενός διάμεσου νευρώνα που συνδέει τον σωματικό προσαγωγό (γαλάζιο) με τον απαγωγό (κόκκινο) νευρώνα. Μια προγαγγλιακή ίνα από την έξω -διάμεση μοίρα της στιβάδας του χιτώνα εισέρχεται με έναν λευκό αναστομωτικό κλάδο στο συμπαθητικό γάγγλιο, από το οποίο αρχίζει μια μεταγαγγλιακή ίνα. Πρβ. Τις μικροφωτογραφίες στην Εικόνα 1B. 1: κοιλιακή ή επενδυματική στιβάδα, 2: διάμεση στιβάδα ή του χιτώνα, 3: επιχείλια στιβάδα.

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα — Αυτόνομα Γάγγλια

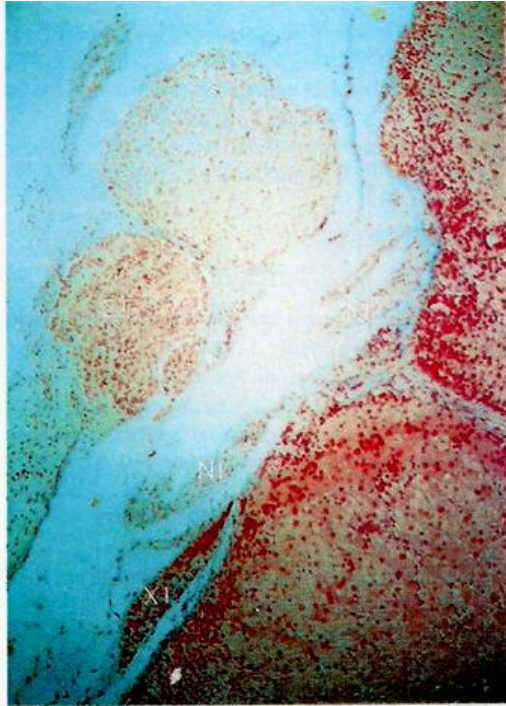
Το Α.Ν.Σ. μπορεί να διακριθεί σε δύο τμήματα: το συμπαθητικό, του οποίου ο πυρήνας εντοπίζεται στη θωρακοσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού (διαμεσοπλάγιος πυρήνας των πλαγίων κεράτων) και το παρασυμπαθητικό, που ο πυρήνας του εντοπίζεται κεφαλικά και ουραίως του πυρήνα του συμπαθητικού.

Συμπαθητικό Ν.Σ.

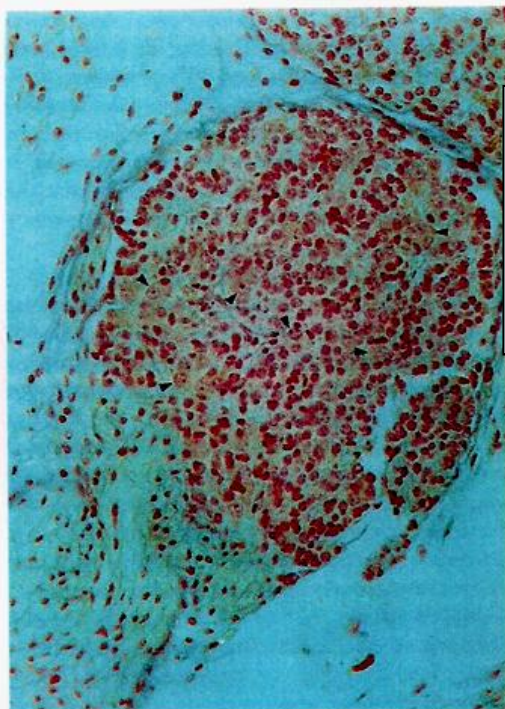
Κατά τη διάρκεια της 5ης εβδομάδας της ανάπτυξης, κύτταρα από τη θωρακική μοίρα της νευρικής ακρολοφίας μεταναστεύουν στην περιοχή πίσω από την αορτή για να σχηματίσουν εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης μια αλυσίδα συμπαθητικών γαγγλίων που συνδέονται μεταξύ τους με επιμήκεις νευρικές ίνες. Άλλα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας θα σχηματίσουν τα παραορτικά γάγγλια και τα γάγγλια που κατανέμονται στα συμπαθητικά πλέγματα οργάνων όπως οι πνεύμονες, η καρδιά και ο πεπτικός σωλήνας. Μετά το σχηματισμό των συμπαθητικών γαγγλίων, εμμύελες νευρικές ίνες από το διαμεσοπλάγιο πυρήνα που πορεύονται στις πρόσθιες ρίζες, αποχωρίζονται αφού σχηματιστεί το νωτιαίο νεύρο και με τον λευκό αναστομωτικό κλάδο καταλήγουν στα γάγγλια. Αυτές οι νευρικές ίνες λέγονται προγαγγλιακές. Ένα μέρος τους θα δημιουργήσει συνάψεις στα παρασπονδυλικά γάγγλια. Οι νευρικές αυτές ίνες μπορεί να συνάπτονται με γάγγλια της συμπαθητικής αλύσου που βρίσκονται σε σημείο ανώτερο ή κατώτερο από το επίπεδο εξόδου τους από το νωτιαίο μυελό, όπως και με τα υπόλοιπα συμπαθητικά γάγγλια (Εικόνες 2, 3).

Οι άξονες των κυττάρων των συμπαθητικών γαγγλίων ονομάζονται μεταγαγγλιακές ίνες και είναι χωρίς έλυτρο

μυελίνης. Ορισμένες καταλήγουν στην καρδιά, τον πνεύμονα και τον πεπτικό σωλήνα. Κάποιες άλλες περνούν από τη συμπαθητική αλυσίδα στα νωτιαία νεύρα με τον φαιό αναστομωτικό κλάδο. Οι ίνες αυτές θα καταλήξουν στα περιφερικά αγγεία, στις τρίχες και στους ιδρωτοποιούς αδένες



ΕΙΚΟΝΑ 2: Συμπαθητικό γάγγλιο (ΣΓ) εμβρύου ανθρώπου 4 1/2 μηνών. Στη δεξιά πλευρά της εικόνας διακρίνεται τμήμα της κάψας και του φλοιού των επινεφριδίων. Δεσμίδες νευρικών ινών (NI) και χρωμιόφιλος ιστός (XI), διακρίνονται κοντά στην κάψα. X100, Mallory-Azan.



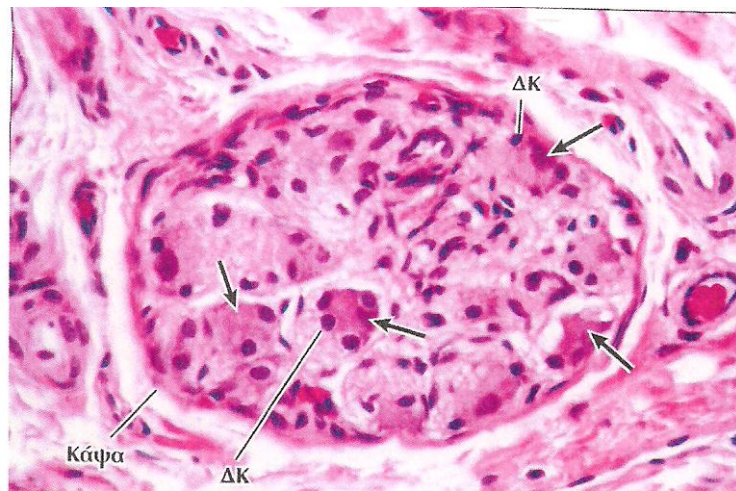
ΕΙΚΟΝΑ 3: Μεγέθυνση τμήματος της εικόνας 2. Αναγνωρίστε τα μεγαλύτερα νευρικά κύτταρα (βέλη) και τα μικρότερα δορυφόρα κύτταρα χ250.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

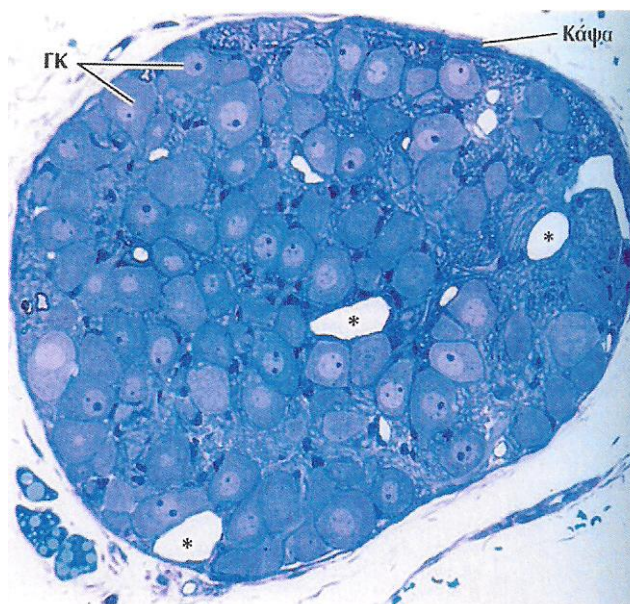
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΓΑΓΓΛΙΩΝ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τα γάγγλια είναι ευδιάκριτα αθροίσματα κυτταρικών σωμάτων νευρώνων που βρίσκονται εκτός του ΚΝΣ. Προέρχονται όλα από τη νευρική ακρολοφία, περιλαμβάνουν αισθητήρια γάγγλια κρανιακών νεύρων, γάγγλια οπίσθιας αισθητικής ρίζας νωτιαίων νεύρων και γάγγλια του αυτόνομου ΝΣ σε ποικίλες περιφερικές θέσεις. Ανεξάρτητα από το σημείο και το μέγεθος του γαγγλίου μια εξωτερική κάψα πυκνού συνδετικού ιστού, συνεχής με το επινεύριο και το περινεύριο έχει σχέση με την είσοδο ή την ανάδυση των νευρικών ινών και επενδύει όλα τα γάγγλια. Ένα σημαντικό διαφορετικό χαρακτηριστικό είναι ότι τα σώματα των νευρώνων μέσα στα κρανιακά ή νωτιαία αισθητήρια γάγγλια είναι συνήθως ψευδομονόπολα, ενώ εκείνα στα γάγγλια του αυτόνομου ΝΣ είναι πολύπολα. Τα γάγγλια του αυτόνομου ΝΣ συνήθως περιέχουν *χολινεργικές* συνάψεις μεταξύ προ και μεταγαγγλιακών νευρώνων, κάτι που δεν συμβαίνει στα νωτιαία γάγγλια. Τα περισσότερα γαγγλιακά κύτταρα στα γάγγλια του αυτόνομου ΝΣ είναι *αδρένεργικά* και περιέχουν κυστίδια με βαθυχρωματικό κέντρο στα κυτταρικά σώματα και στους δενδρίτες. Σε χρώσεις με Α&Ε, τα περισσότερα γάγγλια φαίνονται διαυγή και αφρώδη λόγω των εμμέλων νευρικών ινών - επειδή η μυέλινη δεν προστατεύεται και εμφανίζεται διαυγής - και άφθονων αμύελων νευρικών ινών, οι οποίες φέρονται προς διαφορετικές κατευθύνσεις μέσα στο γάγγλιο. Εσωτερικά, ένα αγγειοβριθές στρώμα χαλαρού συνδετικού

ιστού περιβάλλει τα νευρωνικά στοιχεία του γαγγλίου και παρέχει προστασία και υποστήριξη (Φωτογραφίες 4, 5).

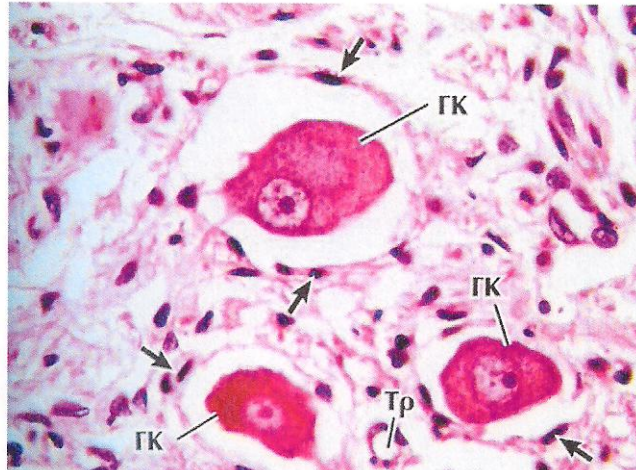


Εικόνα 4: ΟΜ ενός γαγγλίου του αυτόνομου συστήματος στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Μία σαφώς περιγεγραμμένη κάψα περιβάλλει το γάγγλιο. Βαθυχρωματικά κυτταρικά σώματα (βέλη) περιβάλλονται από μικρά δορυφόρα κύτταρα (ΔΚ). Η αφρώδης εμφάνιση των ενδιάμεσων περιοχών οφείλεται στις άφθονες εμμύελες και αμύελες ίνες που φέρονται προς διαφορετικές κατευθύνσεις μέσα στο γάγγλιο. Οι πυρήνες των κυττάρων Schwann είναι στενά συνδεδεμένοι με τις νευρικές ίνες. Όλοι οι πυρήνες εκτός εκείνων των κυττάρων Schwann είναι συχνότερα πυρήνες ινοβλαστών x450.

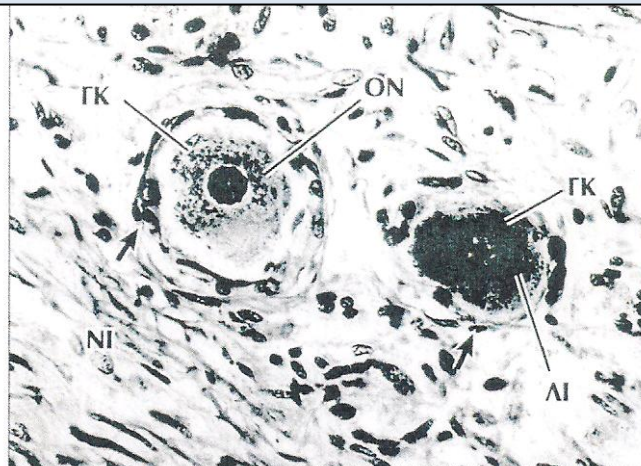


Εικόνα 5: ΟΜ ενός προσπονδυλικού γαγγλίου κοντά στην αορτή. Στο εσωτερικό του γαγγλίου βρίσκονται πυκνά τοποθετημένα γαγγλιακά κύτταρα (ΓΚ). Το εξωτερικό περίβλημα του γαγγλίου καλύπτεται από λεπτή κάψα. Τα σώματα των νευρώνων είναι σφαιρικά έως πολύμορφα και εμφανίζουν έκκεντρους ευχρωματικούς πυρήνες με ευκρινείς πυρηνίσκους. Αρκετά λεπτοτοιχωματικά αιμοφόρα αγγεία και τριχοειδή με εμφανή αυλό, βρίσκονται στις ενδιάμεσες περιοχές. x270

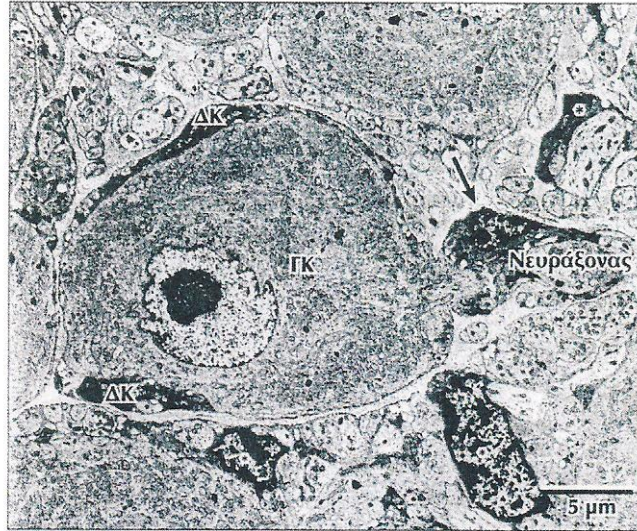
Τα γαγγλιακά κύτταρα είναι μεγάλα, με σφαιρικούς ωχρούς πυρήνες, συνήθως έκκεντρα τοποθετημένους, οι οποίοι διαθέτουν ένα εμφανές πυρήνιο. Όπως και στους περισσότερους νευρώνες, το κυτταρόπλασμα του γαγγλιακού κυττάρου έχει άφθονη ουσία Nissl, έτσι ώστε το κυτταρικό σώμα να εμφανίζεται σκούρο. Μέσα στο γάγγλιο, μία μονή σειρά δορυφόρων κυττάρων προερχόμενων από τη νευρική ακρολοφία συχνά περιβάλλουν το σώμα κάθε νευρικού και σχηματίζουν μία συνεχή δορυφόρα επένδυση γύρω από το κεντρικό πλάνο. Η επένδυση είναι συνήθως λιγότερο πλήρης στα γάγγλια του αυτόνομου ΝΣ απ' ό τι στα νωτιαία γάγγλια, γεγονός που επιτρέπει τη δίοδο των τελικών απολήξεων των προγαγγλιακών νευραξόνων που σχηματίζουν συνάψεις στα γαγγλιακά κύτταρα. Τα δορυφόρα κύτταρα είναι πεπλατυσμένα τροποποιημένα κύτταρα Schwann με ετεροχρωματικούς πυρήνες, οι οποίοι είναι μικροί σε σύγκριση με εκείνους των νευρώνων. Μία βασική μεμβράνη περικλείει την εξωτερική επιφάνεια των δορυφόρων κυττάρων, τα οποία ενώνονται με χασματοσυνδέσεις. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται πλησίον των επιφανειών των σωμάτων των γαγγλιακών κυττάρων, παρόλο που ένα λάθος (artifact) στις συμβατικές τομές παραφίνης συνήθως αφήνει τεχνητό χώρο ανάμεσα στο σώμα του νευρώνα και στο δορυφόρο κύτταρο (Φωτογραφίες 6, 7, 8).



Εικόνα 6: ΟΜ τμήματος ενός συμπαθητικού γαγγλίου. Τρία μεγάλα γαγγλιακά κύτταρα (ΓΚ) που φαίνονται στο οπτικό πεδίο, εμφανίζουν ανοιχτόχρωμους, έκκεντρα τοποθετημένους πυρήνες με εμφανείς πυρηνίσκους. Το κυτταρόπλασμά τους περιέχει ποικίλες ποσότητες βασεόφιλης ουσίας Nissl και χρωστική λιποφουσκίνη σε χρώμα χρυσάφι καφέ. Πεπλατυσμένα δορυφόρα κύτταρα (βέλη) με μικρούς βαθυχρωματικούς πυρήνες περιβάλλουν τα γαγγλιακά κύτταρα. Στον ενδιάμεσο συνδετικό ιστό φαίνονται νευρικές ίνες, πυρήνες κυττάρων Schwann και τριχοειδή (Τρ). χ730



Εικόνα 7: ΟΜ τμήματος ενός νωτιαίου γαγγλίου των οπίσθιων ριζών του Ν.Μ. Σε αντίθεση με τα κύτταρα των συμπαθητικών γαγγλίων, τα γαγγλιακά κύτταρα (ΓΚ) των νωτιαίων γαγγλίων των οπίσθιων ριζών έχουν κεντρικά τοποθετημένους πυρήνες. Το κυτταρόπλασμά τους περιέχει ουσία Nissl (ΟΝ) και χρωστική λιποφουσκίνη (ΛΙ). Δορυφόρα κύτταρα (βέλη) περιβάλλουν τα γαγγλιακά κύτταρα. Στον ενδιάμεσο συνδετικό ιστό περιέχονται νευρικές ίνες (ΝΙ) και πυρήνες κυττάρων Schwann. x630



Εικόνα 8: ΗΜ τμήματος ενός συμπαθητικού γαγγλίου. Δορυφόρα κύτταρα (ΔΚ) περιβάλλουν στενά ένα μεγάλο γαγγλιακό κύτταρο (ΓΚ) στο κέντρο του πεδίου. Ένας έκκεντρος ευχρωματικός πυρήνας περιέχει εμφανές πυρήνιο. Ένας νευράξονας που προβάλλει από το κυτταρικό σώμα καλύπτεται από ένα κύτταρο Schwann (βέλος). Οι παρακείμενες περιοχές περιέχουν πολλές αμύελες νευρικές ίνες και τα συνοδά τους κύτταρα Schwann. χ3400.

ΑΥΤΟΝΟΜΑ ΓΑΓΓΛΙΑ

Τα αυτόνομα γάγγλια εμφανίζονται ως βολβώδεις διευρύνσεις στα αυτόνομα νεύρα. Μερικά εντοπίζονται μέσα σε ορισμένα όργανα, και ιδίως στα τοιχώματα του πεπτικού σωλήνα, όπου συγκροτούν τα ενδοτοιχωματικά γάγγλια. Αυτά τα γάγγλια δεν έχουν κάψα από συνδετικό ιστό και τα κύτταρα τους υποστηρίζονται από το στρώμα του οργάνου μέσα στο οποίο εντοπίζονται.

Τα αυτόνομα γάγγλια έχουν συνήθως πολύπολους νευρώνες. Όπως και στην περίπτωση των εγκεφαλονωτιαίων γαγγλίων, τα αυτόνομα γάγγλια έχουν νευρωνικά περικάρυα (κυτταρικά σώματα) με λεπτά σωμάτια Νίεβί.

Ένα στρώμα δορυφόρων κυττάρων περιβάλλει συχνά τους νευρώνες των αυτόνομων γαγγλίων. Στα ενδοτοιχωματικά γάγγλια, λίγα μόνο δορυφόρα κύτταρα παρατηρούνται γύρω από κάθε νευρώνα.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα συνδέεται με τον έλεγχο

των λείων μυών, την έκκριση ορισμένων αδένων και τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού. Η λειτουργία του συνίσταται στην πραγματοποίηση προσαρμογών σε ορισμένες δραστηριότητες του οργανισμού, προκειμένου να διατηρείται ένα σταθερό εσωτερικό περιβάλλον (ομοιόσταση). Αν και το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι εξ ορισμού ένα κινητικό σύστημα, ίνες που προσλαμβάνουν αισθήσεις προερχόμενες από το εσωτερικό του οργανισμού συνοδεύουν τις κινητικές ίνες του αυτόνομου συστήματος.

Ο όρος "αυτόνομο" δεν είναι ορθός - άν και χρησιμοποιείται ευρέως - δεδομένου ότι οι περισσότερες από τις λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν είναι καθόλου αυτόνομες. Αντίθετα, οργανώνονται και ρυθμίζονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η θεωρητική έννοια του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι κυρίως λειτουργική. Από ανατομική άποψη, αποτελείται από συλλογές νευρικών κυττάρων που εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, από νευρικές ίνες που εξέρχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω των εγκεφαλικών ή των νωτιαίων νεύρων και από τα νευρικά γάγγλια που παρεμβάλλονται στην πορεία αυτών των νεύρων. Ο όρος "αυτόνομο" καλύπτει όλα τα νευρικά στοιχεία που ενέχονται στη λειτουργία των σπλάγχων. Στην πραγματικότητα, οι δήθεν αυτόνομες λειτουργίες είναι τόσο εξαρτημένες από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όσο και οι κινητικοί νευρώνες που πυροδοτούν τις συστολές των μυών.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι ένα δινευρωνικό δίκτυο. Ο πρώτος νευρώνας της αυτόνομης αλυσίδας εντοπίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο νευράξονάς του συνάπτεται με το δεύτερο πολύπολο νευρώνα της αλυσίδας, που εντοπίζεται σε ένα γάγγλιο του περιφερικού νευρικού συστήματος. Οι νευρικές ίνες (νευράξονες) του πρώτου νευρώνα χαρακτηρίζονται ως προγαγγλιακές ίνες. Οι νευρικές ίνες (νευράξονες) του δεύτερου νευρώνα, που οδεύουν στα εκτελεστικά όργανα, δηλαδή μυς ή

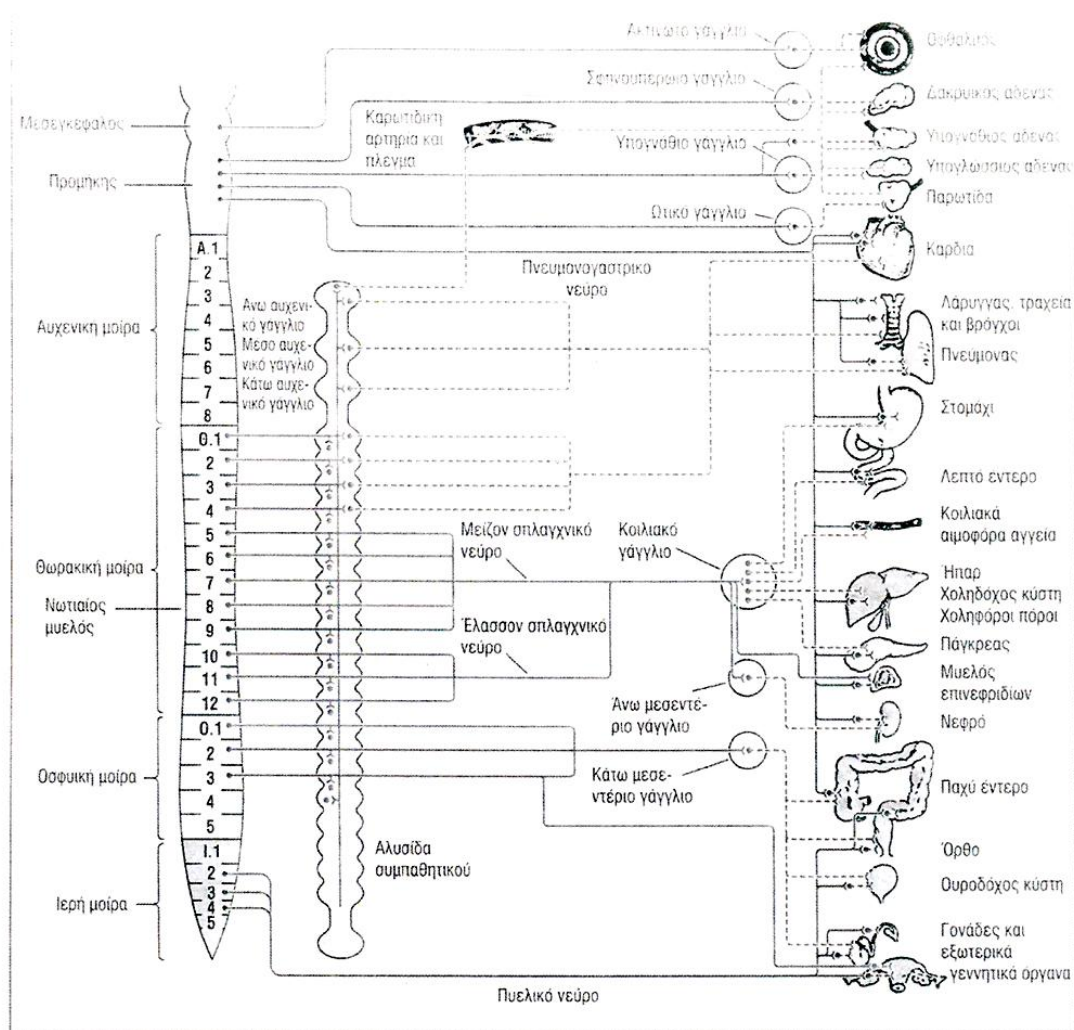
αδένες, χαρακτηρίζονται ως μεταγαγγλιακές ίνες. Ο χημικός διαμεσολαβητής που υπάρχει στα συναπτικά κυστίδια όλων των προγαγγλιακών απολήξεων και στις ανατομικά μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές απολήξεις είναι η ακετυλοχολίνη, η οποία απελευθερώνεται στις απολήξεις με τη δράση νευρικών ώσεων.

Ο μυελός των επινεφριδίων είναι το μόνο όργανο που δέχεται προγαγγλιακές ίνες, καθώς η πλειονότητα των κυττάρων του, μετά τη μετανάστευση τους στον αδένα, διαφοροποιούνται σε εκκριτικά κύτταρα μάλλον, παρά σε γαγγλιακά κύτταρα.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελείται από δύο μοίρες, οι οποίες διαφέρουν τόσο από ανατομικής όσο και από λειτουργικής άποψης: Το συμπαθητικό σύστημα και το παρασυμπαθητικό σύστημα (Εικόνα 9). Οι νευρικές ίνες που απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη αποκαλούνται χολινεργικές. Χολινεργικές είναι όλες οι προγαγγλιακές αυτόνομες ίνες (συμπαθητικές καθώς και παρασυμπαθητικές) και οι μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες των λείων μυών, της καρδιάς και των εξωκρινών αδένων (Εικόνα 9).

ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

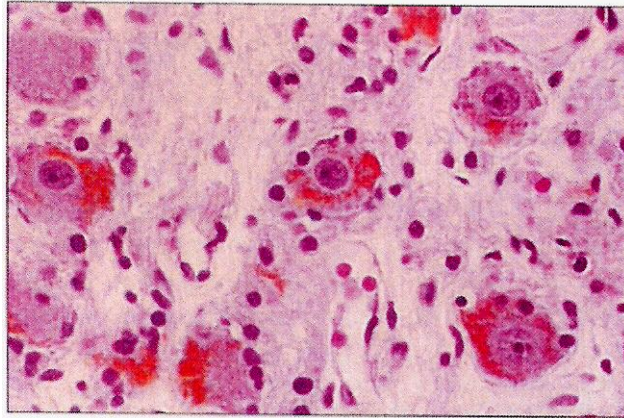
Οι πυρήνες του συμπαθητικού συστήματος (οι οποίοι αποτελούνται από μια συλλογή κυτταρικών σωμάτων νευρώνων) εντοπίζονται στη θωρακική και οπφική μοίρα του μυελού.



Εικόνα 9: Σχηματική παράσταση των απαγωγών αυτόνομων οδών. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες παριστάνονται ως συνεχείς γραμμές, οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες ως διακεκομμένες γραμμές. Οι κυανές γραμμές αντιστοιχούν στις παρασυμπαθητικές ίνες και οι ερυθρές στις συμπαθητικές ίνες. (Ελαφρά τροποποίηση και αναπαραγωγή, μετά από άδεια από το Youmans W: Fundamentals of Human Physiology, 2nd ed. Year Book 1962).

Επομένως, το συμπαθητικό σύστημα αποκαλείται και θωρακο-οσφυϊκή μοίρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι νευράξονες αυτών των νευρώνων - προγαγγλιακές ίνες - εγκαταλείπουν το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω των προσθίων ριζών και των λευκών αναστομωτικών κλάδων των θωρακικών και οσφυϊκών νεύρων. Νευροδιαβιβαστής των μεταγαγγλιακών ινών του συμπαθητικού συστήματος είναι η νορεπινεφρίνη, η οποία παράγεται επίσης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων. Οι νευρικές ίνες που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη ονομάζονται αδρενεργικές (όνομα προερχόμενο από την αδρεναλίνη που είναι ένας άλλος όρος για τη νορεπινεφρίνη). Οι αδρενεργικές ίνες νευρώνουν τους ιδρωτοποιούς αδένες και τα αιμοφόρα αγγεία των σκελετικών μυών. Τα κύτταρα της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων εκλύουν επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη ανταποκρινόμενα στην διέγερση από προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες.

Τα συμπαθητικά γάγγλια (Εικόνα 10) έχουν δομή παρόμοια μ' εκείνη των σωματικών αισθητικών γαγγλίων με λίγες μόνο μικρές διαφορές. Τα γαγγλιακά κύτταρα είναι πολύπολα και γι' αυτό είναι πιο αραιά τοποθετημένα, ενώ διαχωρίζονται από πολυάριθμους νευράξονες και δενδρίτες, αρκετοί από τους οποίους διέρχονται μέσα από το γάγγλιο χωρίς να εμπλέκονται στις συνάψεις. Ο πυρήνας των γαγγλιακών κυττάρων τείνει να καταλαμβάνει έκκεντρη θέση, ενώ το περιφερικό κυτταρόπλασμα περιέχει ποικίλη ποσότητα κοκκίων λιποφουσκίνης καφεοειδούς χρώματος, τα οποία αντιπροσωπεύουν κυτταρικά υπολείμματα που έχουν διαμερισματοποιηθεί σε υπολειμματικά σωματίδια. Τα δορυφόρα κύτταρα είναι λιγότερα κι ακανόνιστα τοποθετημένα εξαιτίας των πολυάριθμων δενδριτικών αποφυάδων των γαγγλιακών κυττάρων.



Εικόνα 10: Συμπαθητικό γάγγλιο
(Χρώση A-H χ400)

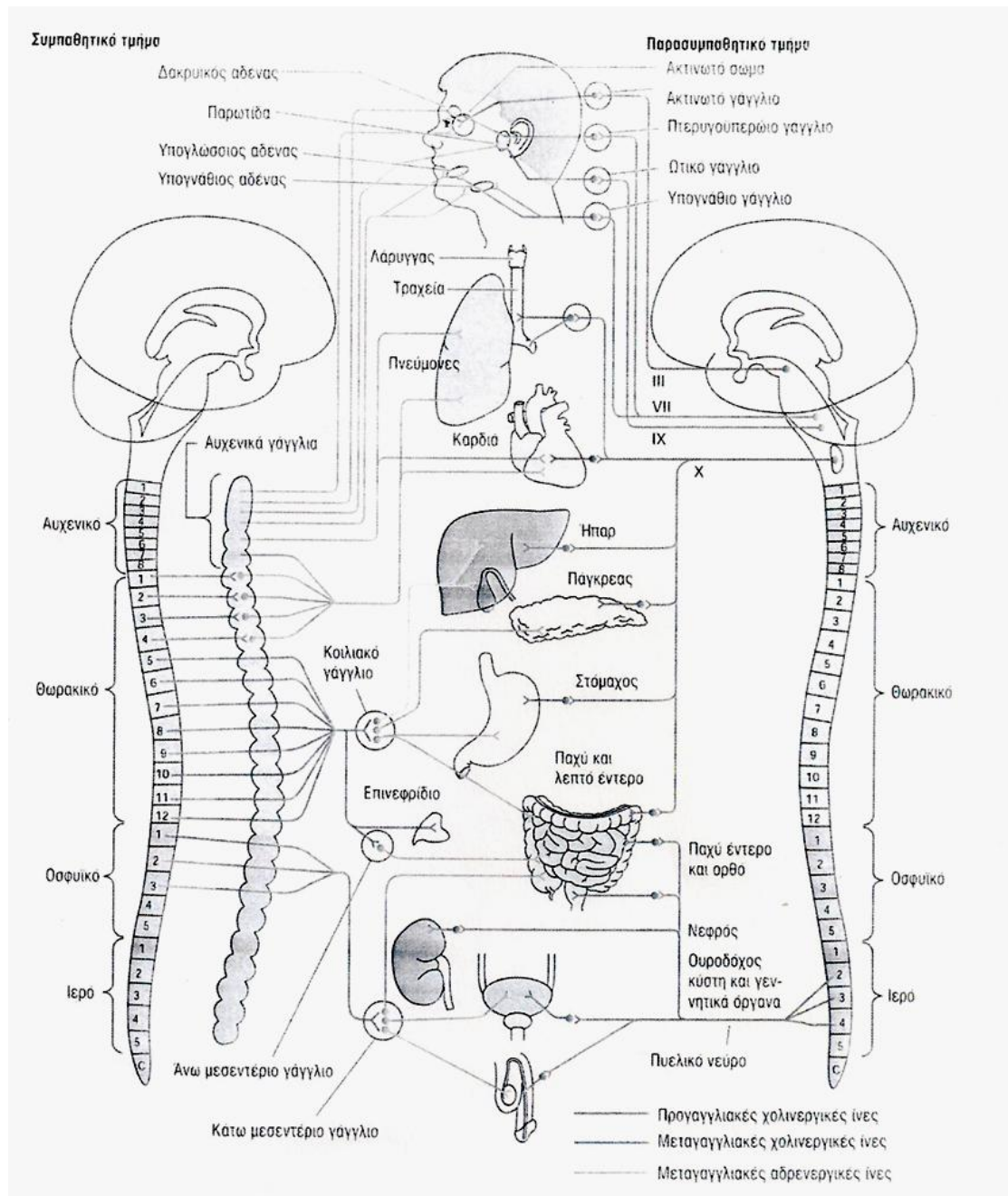
Το αυτόνομο (φυτικό, σπλαγχνικό) νευρικό σύστημα (autonomic, involuntary, visceral nervous system) γενικά ορίζεται ως κινητικό σύστημα. Αν και επ' αυτού του σημείου δεν υπάρχει ομοφωνία, στην παρούσα περιγραφή θεωρείται ως κινητικό σύστημα. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει τα σπλάγχνα του σώματος χορηγώντας το γενικό σπλαγχνικό απαγωγό (σπλαγχνοκινητικό) (general efferent/visceral motor) στοιχείο στους λείους μυς, στον καρδιακό μυ και στους αδένες.

Σε αντίθεση με το σωματικό σύστημα, στο οποίο κάποιος νευρώνας εντοπιζόμενος στο ΚΝΣ δρα κατευθείαν στο εκτελεστικό όργανο, το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαθέτει δύο νευρώνες μεταξύ του ΚΝΣ και του εκτελεστικού οργάνου. Επιπροσθέτως, οι συνάψεις μεταξύ μεταγαγγλιακών ινών και εκτελεστικών οργάνων διαφέρουν στα δύο συστήματα. Επίσης, σε αντίθεση με το σωματικό σύστημα, το αυτόνομο σύστημα διαθέτει μεταγαγγλιακές συνάψεις, οι οποίες διακλαδίζονται, ο δε νευροδιαβιβαστής διαχέεται σε κάποια απόσταση για να φθάσει στα εκτελεστικά κύτταρα, συμβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο σε πιο παρατεταμένο και διάχυτο αποτέλεσμα από ό,τι στο σωματικό σύστημα. Λεία μυϊκά κύτταρα διεγερμένα από νευροδιαβιβαστή, ενεργοποιούν παρακείμενα λεία μυϊκά κύτταρα σε συστολή, μεταβιβάζοντας σε αυτά την πληροφορία

μέσω χασματικών συνδέσεων.

Τα κυτταρικά σώματα των πρώτων νευρώνων της αυτόνομης αλυσίδας εντοπίζονται στο ΚΝΣ, οι δε νευράξονές τους είναι συνήθως εμμέλοι, ενώ τα κυτταρικά σώματα των δευτέρων νευρώνων εντοπίζονται στα αυτόνομα γάγγλια, τα οποία εντοπίζονται εκτός ΚΝΣ, οι δε νευράξονές τους είναι συνήθως αμύελοι, αν και περιβάλλονται πάντοτε από κύτταρα του Schwann. Σε αυτά ακριβώς τα γάγγλια οι νευράξονές των προγαγγλιακών ινών (preganglionic fibers) (πρώτων νευρώνων) συνάπτονται με τα πολύπολα μεταγαγγλιακά κυτταρικά σώματα (postganglionic cell bodies) (δεύτερους νευρώνες), των οποίων οι νευράξονες εξέρχονται εν συνεχεία από τα γάγγλια για να φθάσουν στα εκτελεστικά όργανα (λείους μυς, καρδιακό μυ και αδένες). Οι προγαγγλιακές ίνες συνάπτονται μόνον μία φορά και μόνον με τα κυτταρικά σώματα των μεταγαγγλιακών νευρώνων.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα υποδιαιρείται σε δύο λειτουργικώς διαφορετικά τμήματα (Εικόνα 11):



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αριστερά: συμπαθητικό σκέλος. Δεξιά: Παρασυμπαθητικό σκέλος.

1. Το **συμπαθητικό νευρικό σύστημα** (sympathetic nervous system) γενικώς προετοιμάζει το σώμα για δράση αυξάνοντας την αναπνοή, την πίεση του αίματος, την καρδιακή συχνότητα και την ροή αίματος προς τους σκελετικούς μυς, διευρύνοντας τις κόρες των οφθαλμών και γενικώς μειώνοντας την λειτουργία

των σπλάγχνων.

2. Το **παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα** (parasympathetic nervous system) τείνει να είναι λειτουργικώς ανταγωνιστικό προς το συμπαθητικό σύστημα, ως προς το ό,τι μειώνει την αναπνοή, την πίεση του αίματος, την καρδιακή συχνότητα και την ροή του αίματος προς τους σκελετικούς μυς, συστέλλει τις κόρες των οφθαλμών και γενικώς αυξάνει τις δράσεις και τις λειτουργίες του σπλαγχνικού συστήματος. Τοιουτοτρόπως, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα επιτυγχάνει την ομοιόσταση, ενώ το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προετοιμάζει το σώμα για «μάχη ή φυγή».

Επειδή τα σπλαγχνικά στοιχεία του σώματος δέχονται νεύρωση από αμφοτέρωτα τα τμήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα εν λόγω δύο συστήματα βρίσκονται σε ισορροπία στα υγιή άτομα.

Η ακετυλοχολίνη (acetylcholine) είναι ο νευροδιαβιβαστής σε όλες τις συνάψεις μεταξύ προγαγγλιακών και μεταγαγγλιακών ινών καθώς και μεταξύ παρασυμπαθητικών μεταγαγγλιακών απολήξεων και εκτελεστικών οργάνων. Η νορεπινεφρίνη (norepinephrine) είναι ο νευροδιαβιβαστής στις συνάψεις μεταξύ μεταγαγγλιακών συμπαθητικών ινών και εκτελεστικών οργάνων. Γενικώς, οι προγαγγλιακές ίνες του συμπαθητικού συστήματος είναι βραχείες αλλά οι μεταγαγγλιακές ίνες είναι επιμήκεις. Αντιθέτως, οι προγαγγλιακές ίνες του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι επιμήκεις, ενώ οι μεταγαγγλιακές ίνες είναι βραχείες.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εκπορεύεται από τον νωτιαίο μυελό και συγκεκριμένα από τμήμα της θωρακικής και της ανώτερης οσφυϊκής μοίρας του (Θ1 - Θ2). Ως εκ τούτου, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μερικές φορές αποκαλείται θωρακοσφυϊκό σύστημα (thoracolumbar outflow) (Βλέπε την εικόνα 11). Τα κυτταρικά σώματα των προγαγγλιακών νευρώνων είναι μικρά και ατρακτοειδή, εντοπίζονται δε στα

πλάγια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Οι νευράξονές τους εξέρχονται από τον νωτιαίο μυελό μέσω των προσθίων ριζών και ενσωματώνονται στα νωτιαία νεύρα. Μετά βραχεία διαδρομή, οι ίνες εγκαταλείπουν το περιφερικό νεύρο, μέσω λευκών αναστομωτικών κλάδων, και εισέρχονται σε ένα από τα γάγγλια της παρασπονδυλικής αλυσίδας.

Τυπικά, ο προγαγγλιακός νευρώνας είτε συνάπτεται με το κυτταρικό σώμα ενός εκ των πολυπόλων μεταγαγγλιακών νευρώνων εκ των εδρευόντων στο γάγγλιο που σχετίζεται με το συγκεκριμένο τμήμα του νωτιαίου μυελού είτε ανέρχεται ή κατέρχεται το συμπαθητικό στέλεχος και συνάπτεται με κάποιο κύτταρο άλλου γαγγλίου της αλυσίδας. Ορισμένες όμως προγαγγλιακές ίνες δεν σχηματίζουν συνάψεις στα γάγγλια της αλυσίδας, αλλά τα διασχίζουν και εισέρχονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα ως σπλαγχνικά νεύρα. Εκεί αναζητούν παράπλευρα γάγγλια εντοπιζόμενα κατά μήκος της κοιλιακής αορτής προκειμένου να σχηματίσουν συνάψεις με τα κυτταρικά σώματα μεταγαγγλιακών ινών που υπάρχουν εκεί.

Οι νευράξονες των μεταγαγγλιακών νευρώνων που εδρεύουν στα γάγγλια της αλυσίδας εγκαταλείπουν τα γάγγλια, μέσω φαιών αναστομωτικών κλάδων, και επανεισέρχονται στα περιφερικά νεύρα για κατανομή σε εκτελεστικά όργανα της περιφέρειας (δηλαδή στους ιδρωτοποιούς αδένες, στα αιμοφόρα αγγεία, στον διαστολέα μυ της κόρης, στον καρδιακό μυ, στο βρογχικό δέντρο, στους σιαλογόνους αδένες και στους ορθωτήρες μυς των τριχών).

Οι νευράξονες των μεταγαγγλιακών νευρώνων οι εντοπιζόμενοι στα παράπλευρα γάγγλια εξέρχονται από αυτά και ακολουθούν τα αναρίθμητα αιμοφόρα αγγεία που οδεύουν προς τα σπλάγχνα, όπου σχηματίζουν συνάψεις στα εκτελεστικά όργανα (δηλαδή σε αιμοφόρα αγγεία καθώς επίσης σε λείους μυς και αδένες των σπλάγχνων).

Γάγγλια (ganglia) είναι συναθροίσεις κυτταρικών σωμάτων νευρώνων εντοπιζόμενων εκτός ΚΝΣ. Υπάρχουν δύο τύποι γαγγλίων, και συγκεκριμένως **τα αισθητικά** (sensory) και **τα αυτόνομα** (autonomic) γάγγλια.

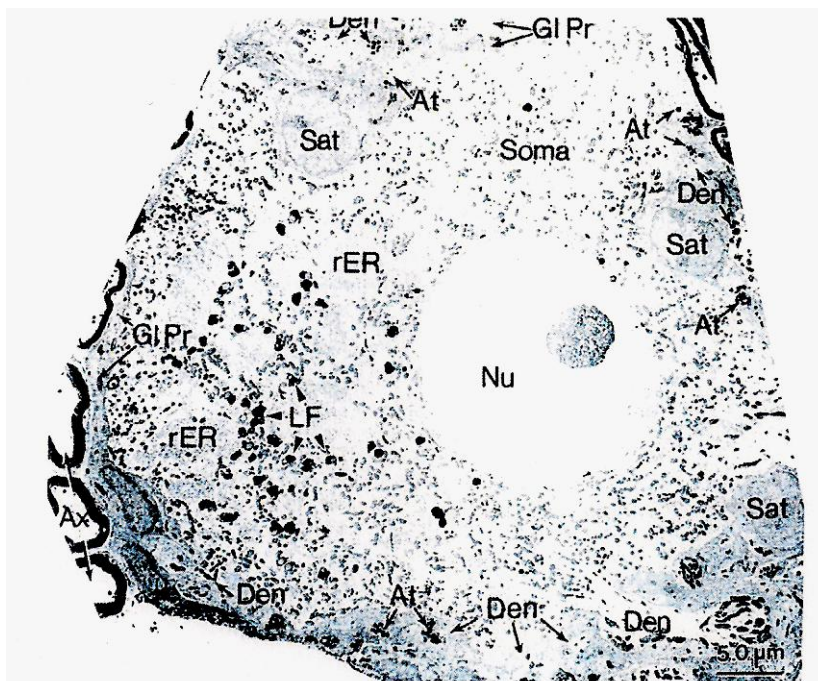
Τα αυτόνομα γάγγλια περιέχουν κυτταρικά σώματα μεταγαγγλιακών αυτονόμων νεύρων.

Εξ ορισμού, το σώμα των νευρικών κυττάρων των αυτονόμων γαγγλίων (autonomic ganglia) είναι κινητικής λειτουργίας επειδή προκαλούν συστολή του λείου ή του καρδιακού μυϊκού ιστού ή αδενική έκκριση. Στο συμπαθητικό σύστημα, οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες (preganglionic sympathetic fibers) συνάπτονται με τα σώματα μεταγαγγλιακών συμπαθητικών κυττάρων στα συμπαθητικά γάγγλια που εντοπίζονται είτε στα γάγγλια της συμπαθητικής αλυσίδας (sympathetic chain ganglia) που εντοπίζονται κοντά στον νωτιαίο μυελό είτε στα παράπλευρα γάγγλια (collateral ganglia), κατά μήκος της κοιλιακής αορτής στην κοιλία. Μεταγαγγλιακά συμπαθητικά νεύρα (postganglionic sympathetic nerves) εκφυόμενα από αυτά τα γάγγλια εν συνεχεία κατανέμονται, ως επί το πλείστον, με τα περιφερικά νεύρα με τα οποία ενώνονται μετά την έξοδό τους από τα γάγγλια. Εν συνεχεία καταλήγουν στα εκτελεστικά όργανα που νευρώνουν.

Στο παρασυμπαθητικό σύστημα, προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες (preganglionic parasympathetic fibers) εκπορεύονται από την μία εκ δύο θέσεων: από ορισμένα εγκεφαλικά νεύρα ή από ορισμένα τμήματα της ιερής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Οι εν λόγω ίνες σχηματίζουν συνάψεις με τα σώματα μεταγαγγλιακών κυττάρων (Εικόνα 12) εντοπιζόμενα στα τελικά γάγγλια (terminal ganglia). Προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες, εκπορευόμενες από τους πυρήνες των εγκεφαλικών νεύρων που άγουν παρασυμπαθητικές ίνες, συνάπτονται σε ένα από τα τέσσερα τελικά γάγγλια (terminal ganglia) που εντοπίζονται στην

κεφαλή (με εξαίρεση εκείνες του X εγκεφαλικού νεύρου). Τελικά γάγγλια συνδεόμενα με το X εγκεφαλικό νεύρο και προγαγγλιακές ίνες από την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού εντοπίζονται στα τοιχώματα των σπλάγχνων.

Μεταγαγγλιακά παρασυμπαθητικά νεύρα (postganglionic parasympathetic nerves) εκπορευόμενα από τα τελικά γάγγλια μέσα στην κεφαλή εξέρχονται από τα γάγγλια και συνήθως εισέρχονται στο τρίδυμο νεύρο (V) για να κατανεμηθούν στα εκτελεστικά όργανα. Εκείνα τα μεταγαγγλιακά παρασυμπαθητικά νεύρα που εκπορεύονται από γάγγλια εντοπιζόμενα στα τοιχώματα των σπλάγχνων διέρχονται κατευθείαν στα εκτελεστικά όργανα που εντοπίζονται μέσα στα σπλάγχνα.



Εικόνα 12: Ηλεκτρονική μικρογραφία ακτινωτού γαγγλίου. At: νευραξονική απόληξη, AX νευράξονας, Den: δενδρίτης, GI Pr: υποδοχέας γαστρικού ανασταλτικού πεπτιδίου, LF: κοκκία λιποφουσκίνης, Nu: πυρήνας, rER: τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, Sat: δορυφόρα κύτταρα.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα νευρώνει την καρδιά, τους λείους μυς και τους αδένες, όργανα δηλαδή τα οποία λειτουργούν χωρίς τη θέληση μας (ακούσια). Το σύστημα εμφανίζει κεντρική και περιφερική μοίρα, εντός του ΚΝΣ και του ΠΝΣ αντίστοιχα, και υποδιαιρείται σε συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό και, όπως τονίσθηκε παραπάνω, αποτελείται και από προσαγωγούς (κεντρομόλους σπλάγχνο αισθητικές) και από απαγωγούς (φυγόκεντρους σπλαγχοκινητικές) ίνες. Η υποδιαίρεση σε συμπαθητικό (σύστημα) και παρασυμπαθητικό (σύστημα) βασίζεται σε ανατομικές διαφορές, διαφορές στη νευροδιαβιβαστική ουσία και διαφορές στις φυσιολογικές λειτουργικές επιδράσεις επί των οργάνων που διανέμονται.

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΜΟΙΡΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

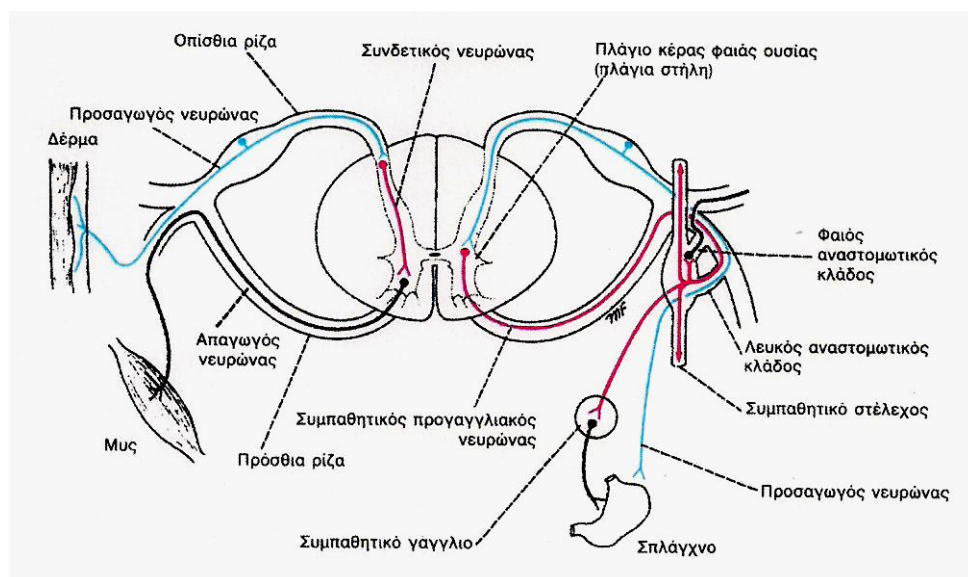
Το συμπαθητικό σύστημα είναι το πιο εκτεταμένο από τις δύο μοίρες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, εκτεινόμενο σε όλο το σώμα. Νευρώνει π.χ, την καρδιά και τους πνεύμονες, τους λείους μυς του τοιχώματος των αγγείων, τους θυλάκους των τριχών και τους ιδρωτοποιούς αδένες και πολλά σπλάγχνα της κοιλίας και της πύελου.

Το συμπαθητικό σύστημα, σε γενικές γραμμές, είναι σύστημα που θέτει τον οργανισμό σε ετοιμότητα. Ο καρδιακός ρυθμός επιταχύνεται, τα αρτηρίδια του δέρματος και του εντερικού σωλήνος συσπώνται, ενώ τα των σκελετικών μυών

διαστέλλονται και η αρτηριακή πίεση αυξάνεται. Υπάρχει ανακατανομή του αίματος, που εγκαταλείπει το δέρμα και το γαστρεντερικό σωλήνα και φέρεται προς τον εγκέφαλο, την καρδιά και τους σκελετικούς μυς. Επιπλέον, τα συμπαθητικά νεύρα διαστέλλουν τις κόρες των οφθαλμών, αναστέλλουν τη λειτουργία των λείων μυών των βρόγχων, του γαστρεντερικού σωλήνα και της ουροδόχου κύστης και συγκλείνουν τους σφιγκτήρες, ανυψώνουν τις τρίχες και προκαλούν εφίδρωση.

Απαγωγοί Νευρικές Ίνες Συμπαθητική Απαγωγός Οδός

Οι πλάγιες φαιές στήλες (τα πλάγια κέρατα της φαιάς ουσίας) του νωτιαίου μυελού, από το πρώτο θωρακικό νευροτόμιο (Θ1) μέχρι το δεύτερο (μερικές φορές τρίτο) οσφυϊκό νευροτόμιο (Θ2), φιλοξενούν τα κυτταρικά σώματα των συμπαθητικών συνδετικών νευρώνων. Αυτά, στο σύνολο τους, αποτελούν την κεντρική μοίρα του συμπαθητικού που ονομάζεται θωρακοοσφυϊκός πυρήνας (Εικόνα 13).



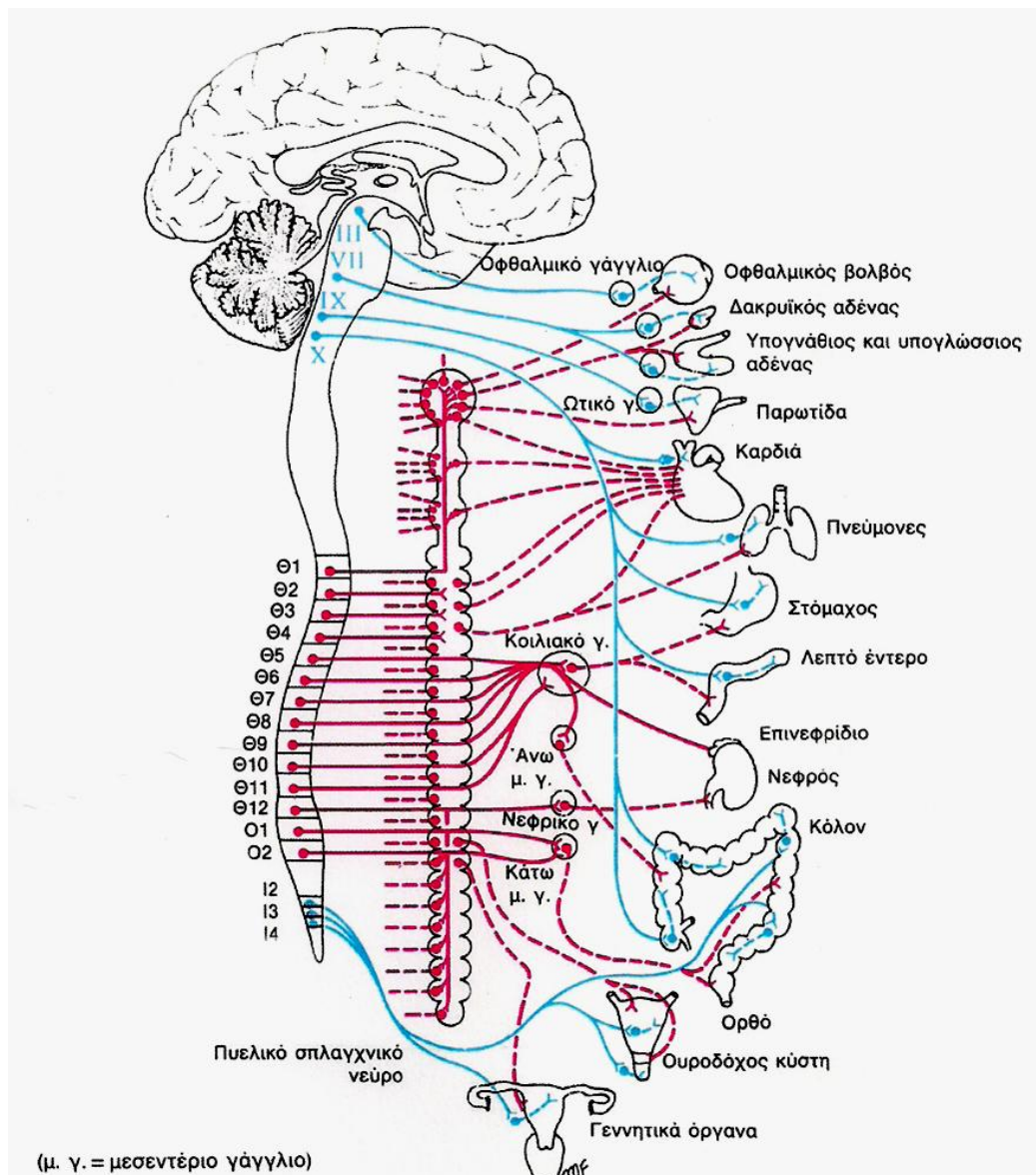
Εικόνα 13: Γενική σχηματική διάταξη του σωματικού (ζωικού) νευρικού συστήματος (αριστερά) σε σύγκριση με την του αυτόνομου (φυτικού) νευρικού συστήματος (δεξιά).

Οι εμμύελες νευρικές ίνες αυτών των νευρικών κυττάρων εξέρχονται από το νωτιαίο μυελό με τις πρόσθιες νευρικές ρίζες και αμέσως μετά την έξοδο από το μεσοσπονδύλιο τμήμα, εγκαταλείπουν το σχηματισθέν νωτιαίο νεύρο και ως **λευκοί αναστομωτικοί κλάδοι** φέρονται στα **συμπαθητικά παρασπονδυλικά γάγγλια του συμπαθητικού στελέχους**. Από την έκφυσή τους οι νευρικές ίνες ονομάζονται προγαγγλιακές ίνες και μετά την είσοδο τους στο παρασπονδυλικό γάγγλιο ακολουθούν μία από τις παρακάτω πορείες:

1. Συνάπτονται με το μεταγαγγλιακό εκτελεστικό νευρώνα αυτού του γαγγλίου (Εικόνα 13 και 14). Στη σύναψη αυτή νευροδιαβιβαστική ουσία είναι η **ακετυλοχολίνη**. Οι μεταγαγγλιακές αμύελες ίνες εγκαταλείπουν το γάγγλιο και ως **φαιοί αναστομωτικοί κλάδοι** επανέρχονται εντός του νωτιαίου νεύρου (οι φαιοί κλάδοι είναι φαιοί διότι οι νευρικές ίνες στερούνται μυελίνης). Με το νωτιαίο νεύρο και τους κλάδους του οι μετάγαγγλιακές ίνες διανέμονται και τελικά καταλήγουν στους λείους μυς των αγγείων, τους ιδρωτοποιούς αδένες και τους ορθωτήρες μυς των τριχών.

Δεν κάνουν σύναψη εντός του γαγγλίου που εισήλθαν αλλά (α) πορεύονται κεφαλικά (δια των μεσογαγγλίων συνδέσμων) και συνάπτονται εντός των ανωτέρων γαγγλίων της αυχενικής μοίρας του συμπαθητικού στελέχους (Εικόνα 14). Οι εξ αυτών μεταγαγγλιακές ίνες με φαιούς αναστομωτικούς κλάδους φέρονται στα αυχενικά νωτιαία νεύρα και (β) πολλές από τις προγαγγλιακές ίνες που εισέρχονται στα κατώτερα θωρακικά και στα δύο πρώτα οσφυϊκά γάγγλια του συμπαθητικού στελέχους, πορεύονται κατιόντως (διά των μεσογαγγλίων συνδέσμων) και συνάπτονται εντός των κατωτέρων γαγγλίων

της οσφυϊκής μοίρας και της ιεράς μοίρας του συμπαθητικού στελέχους. Οι εξ αυτών μεταγαγγλιακές ίνες με φαιούς αναστομωτικούς κλάδους φέρονται στα οσφυϊκά, στα ιερά και στα κοκκυγικά νεύρα (Εικόνα 14).



Εικόνα 14: Κεντρικοί πυρήνες και απαγωγοί οδοί του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες απεικονίζονται με συνεχόμενη μπλε γραμμή, οι μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες με διακεκομμένη μπλε. Οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες με συνεχή κόκκινη και οι μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες με διακεκομμένη κόκκινη γραμμή.

3. Οι προγαγγλιακές ίνες διέρχονται από το γάγγλιο χωρίς να κάνουν σύναψη και ως προγαγγλιακές ακόμα ίνες, εξέρχονται από τα γάγγλια του συμπαθητικού στελέχους, σχηματίζουσες το μείζον σπλαγχνικό νεύρο, το έλασσον σπλαγχνικό νεύρο και το ελάχιστο σπλαγχνικό νεύρο. Το μείζον σπλαγχνικό νεύρο σχηματίζεται από τις προγαγγλιακές ίνες που έχουν διέλθει μέσα από το πέμπτο μέχρι το ένατο θωρακικό συμπαθητικό γάγγλιο. Κατέρχεται λοξά επί των πλαγίων των σωμάτων των θωρακικών σπονδύλων, διαπερνά το σκέλος του διαφράγματος, εισέρχεται στην κοιλία και συνάπτεται με τους μεταγαγγλιακούς εκτελεστικούς νευρώνες των γαγγλίων του κοιλιακού πλέγματος, του νεφρικού πλέγματος και εντός του επινεφριδίου. Το έλασσον σπλαγχνικό νεύρο σχηματίζεται από τις προγαγγλιακές ίνες που έχουν διέλθει μέσα από το δέκατο και το ενδέκατο θωρακικό συμπαθητικό γάγγλιο. Κατέρχεται μαζί με το μείζον σπλαγχνικό νεύρο, διαπερνά το διάφραγμα και εντός της κοιλίας καταλήγει και συνάπτεται με μεταγαγγλιακούς νευρώνες των γαγγλίων του κάτω τμήματος του κοιλιακού πλέγματος. Το ελάχιστο (ή κατώτατο) σπλαγχνικό νεύρο (όταν υπάρχει) σχηματίζεται από τις προγαγγλιακές ίνες που έχουν διέλθει μέσα από το δωδέκατο θωρακικό συμπαθητικό γάγγλιο. Διαπερνά το διάφραγμα και συνάπτεται με τους μεταγαγγλιακούς εκτελεστικούς νευρώνες των γαγγλίων του νεφρικού πλέγματος. Επομένως, τα σπλαγχνικά νεύρα σχηματίζονται από προγαγγλιακές ίνες. Οι μεταγαγγλιακές ίνες εκπορεύονται από τα νευρικά κύτταρα των γαγγλίων (προσπονδυλικών ή προαορτικών) των περιφερικών πλεγμάτων και με τα συμπαθητικά πλέγματα των αγγείων φέρονται στους λείους μυς και τους αδένες των σπλάγχνων. Λίγες προγαγγλιακές ίνες του μείζονος σπλαγχνικού νεύρου καταλήγουν κατευθείαν στα κύτταρα της μυελώδους ουσίας του επινεφριδίου. Τα κύτταρα αυτά θεωρούνται ως τροποποιηθέντες συμπαθητικοί εκτελεστικοί νευρώνες και προκαλούν έκκριση

επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης.

Προσαγωγοί νευρικές ίνες - Συμπαθητική προσαγωγός οδός

Οι προσαγωγοί (κεντρομόλοι) εμμέλες νευρικές ίνες του συμπαθητικού από τα σπλάγχνα διέρχονται χωρίς σύναψη από τα συμπαθητικά γάγγλια. Με λευκούς αναστομωτικούς κλάδους φέρονται στο νωτιαίο νεύρο και στη συνέχεια στα εκφυτικά νευρικά κύτταρά τους στο νωτιαίο γάγγλιο (της οπίσθιας ρίζας) του αντίστοιχου νωτιαίου νεύρου (Εικόνα 13). Οι κεντρικές αποφυάδες αυτών των νευρικών κυττάρων εισέρχονται με την οπίσθια ρίζα στο νωτιαίο μυελό και (α) μπορεί να αποτελούν την κεντρομόλο μοίρα τοπικού αντανακλαστικού τόξου ή (β) να ανέρχονται σε ανώτερα κέντρα, όπως ο υποθάλαμος.

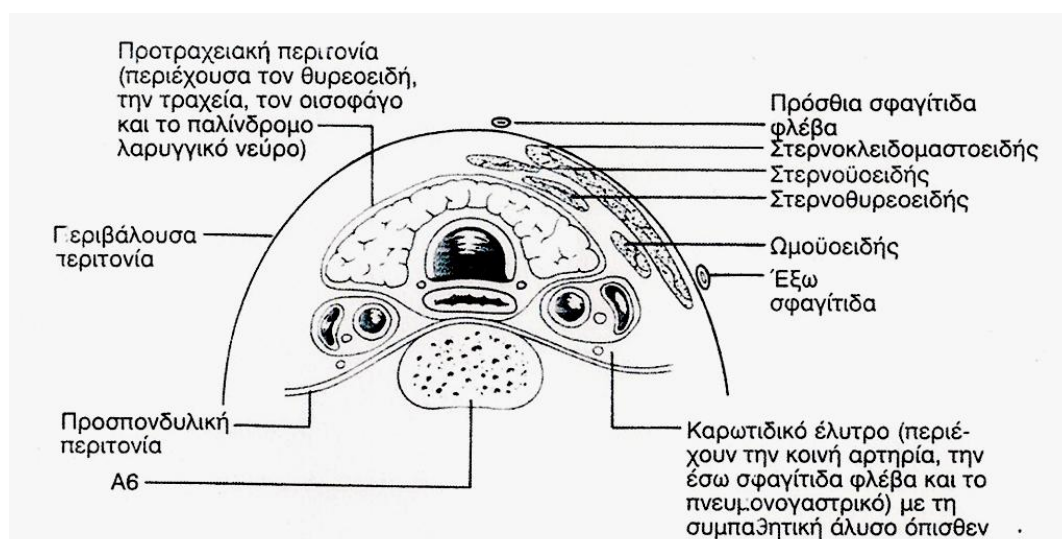
Συμπαθητικά Στελέχη

Τα συμπαθητικά στελέχη είναι δύο αλυσίδες νευρικών γαγγλίων του συμπαθητικού ανά μία εκατέρωθεν και καθ' όλο το μήκος της σπονδυλικής στήλης (παρασπονδυλικά γάγγλια) (Εικόνα 14). Τα γάγγλια που αποτελούν κάθε μοίρα του παρασπονδυλικού συμπαθητικού στελέχους είναι: τρία της αυχενικής μοίρας, ένδεκα με δώδεκα της θωρακικής μοίρας, τέσσερα με πέντε της οσφυϊκής μοίρας και τέσσερα με πέντε της ιεράς μοίρας εντός της πυέλου. Στον τράχηλο, το συμπαθητικό στέλεχος πορεύεται επί της πρόσθιας επιφάνειας των εγκαρσίων αποφύσεων των αυχενικών σπονδύλων (από τους οποίους παίρνει και το όνομα της η μοίρα), στο θώρακα επί της πρόσθιας επιφάνειας των κεφαλών των πλευρών ή επί του πλαγίου των σωμάτων των θωρακικών σπονδύλων, στην κοιλία επί της προσθιοπλάγιας επιφάνειας των οσφυϊκών σπονδύλων και στην πύελο επί της πρόσθιας επιφάνειας του ιερού οστού.

Κατά το κάτω πέρας τους, τα δύο συμπαθητικά στελέχη (δεξιό και αριστερό) συνενώνονται με ένα μονήρες κοινό γάγγλιο, το άζυγο κοκκυγικό γάγγλιο, σχηματιζόμενης έτσι της κοκκυγικής ή προκοκκυγικής αγκύλης.

Το συμπαθητικό στέλεχος από κάθε πλευρά είναι μια γαγγλιοφόρος νευρική αλυσος η οποία εκτείνεται από τη βάση του κρανίου μέχρι τον κόκκυγα, σε στενή σχέση με τη σπονδυλική στήλη, διατηρώντας μια απόσταση περίπου 25 εκ. από τη μέση γραμμή σε όλη την πορεία της.

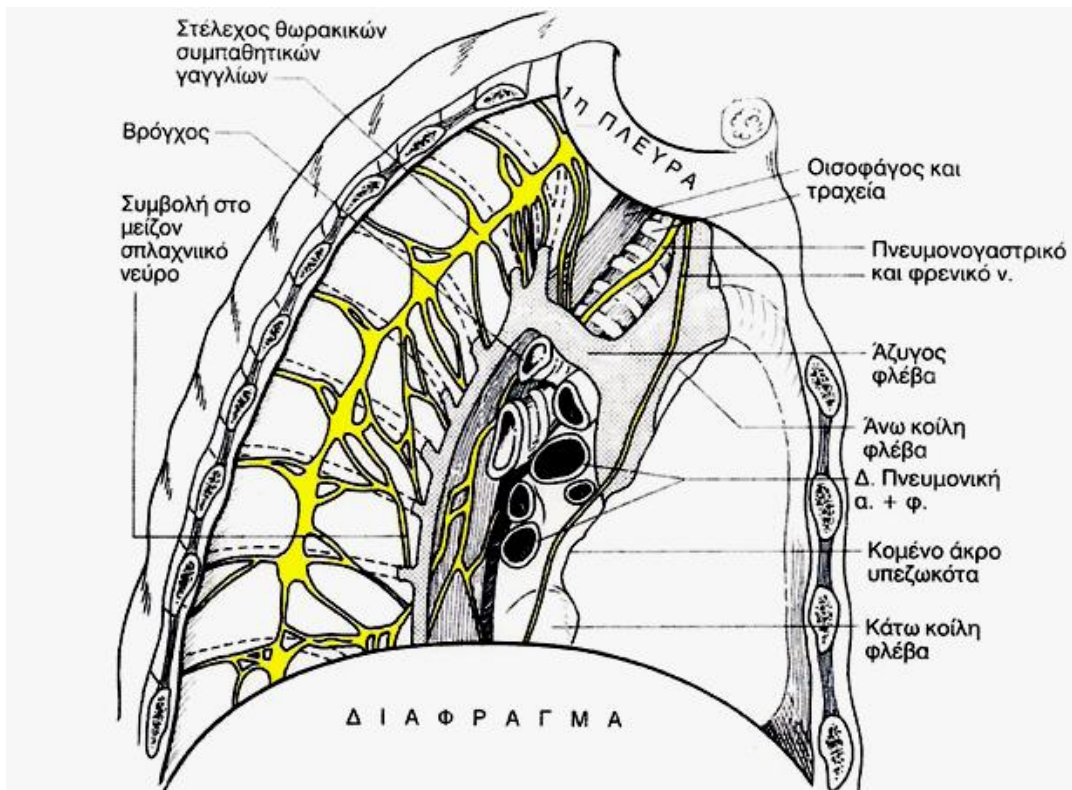
Ξεκινώντας από το άνω αυχενικό γάγγλιο κάτω από τη βάση του κρανίου, η αλυσος κατέρχεται αμέσως κάτω από το οπίσθιο τοίχωμα του καρωτιδικού ελύτρου μπροστά από τις εγκάρσιες αποφύσεις των αυχενικών σπονδύλων (Εικόνα 15).



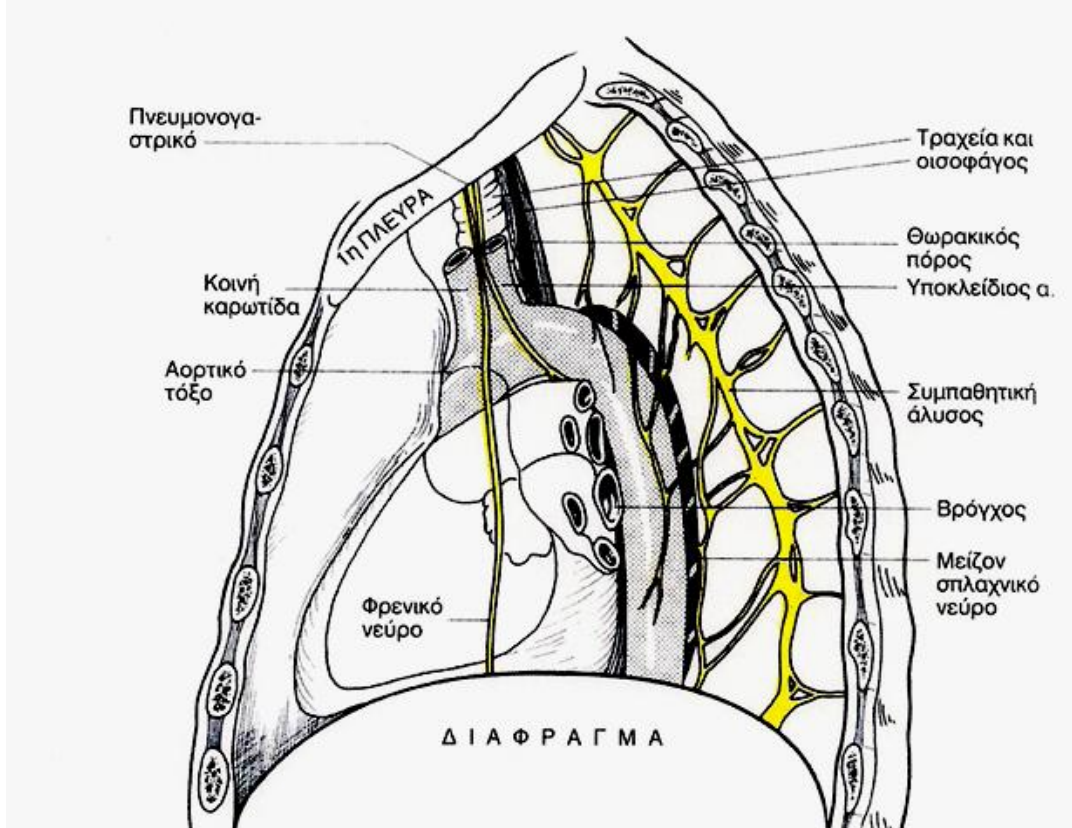
Εικόνα 15: Εγκάρσια τομή του τραχήλου δια του Α6, που δείχνει τα επίπεδα των περιτονιών καθώς και τα περιεχόμενα της προτραχειακής περιτονίας (ή "σπλαχνικό διαμέρισμα του τραχήλου").

Η αλυσος εισέρχεται στο θώρακα μπροστά από τον αυχένα της πρώτης πλευράς, κατέρχεται πάνω από τις κεφαλές των ανώτερων πλευρών και ακολούθως κείται στα πλάγια των

σωμάτων των τελευταίων τριών ή τεσσάρων θωρακικών σπονδύλων. Καλύπτεται μέσα στο θώρακα από υπεζωκότα και διασταυρώνεται από μπροστά με τα μεσοπλεύρια αγγεία σε κάθε μεσοσπονδύλιο διάστημα (Εικόνα 16 & 17).

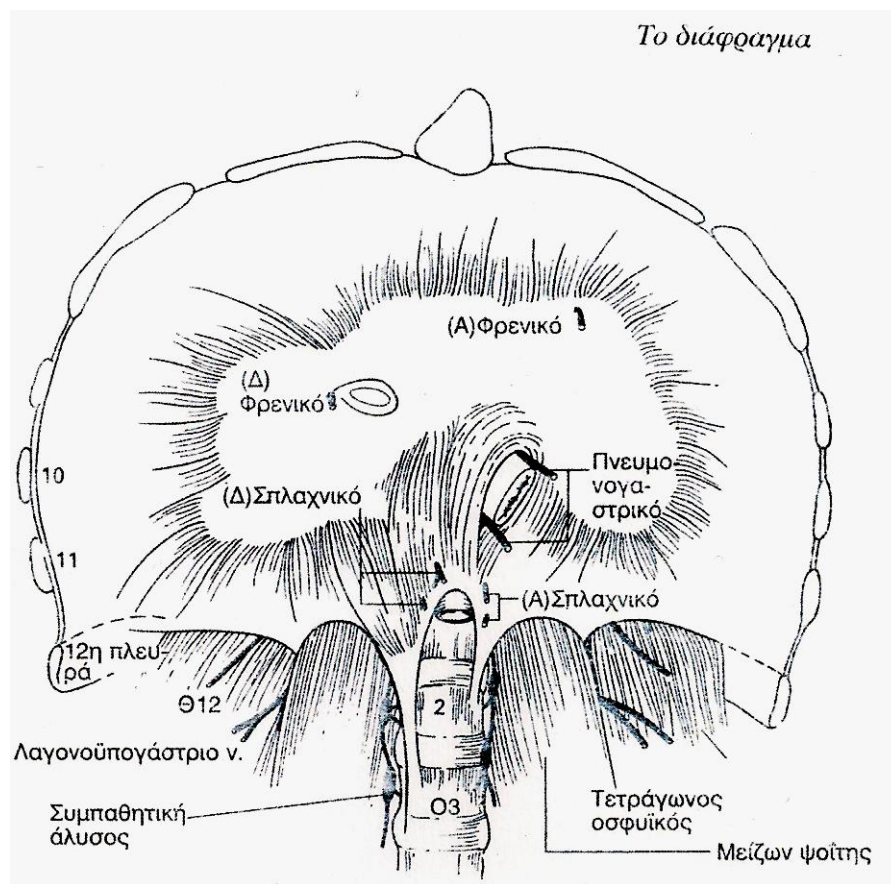


Εικόνα 16: Το δεξιό μεσοθωράκιο: Οι επί τα εντός σχέσεις του δεξιού πνεύμονα.



Εικόνα 17: Το αριστερό μεσοθωράκιο: Οι επί τα εντός σχέσεις του αριστερού πνεύμονα.

Η αλυσος ακολούθως διέρχεται μέσα στην κοιλιακή κοιλότητα πίσω από το τενόντιο τόξο του διαφράγματος (Εικόνα 18) και πορεύεται σε μια αύλακα μεταξύ του μείζονος ψοίτη και των πλάγιων επιφανειών των σωμάτων των οσφυϊκών σπονδύλων.



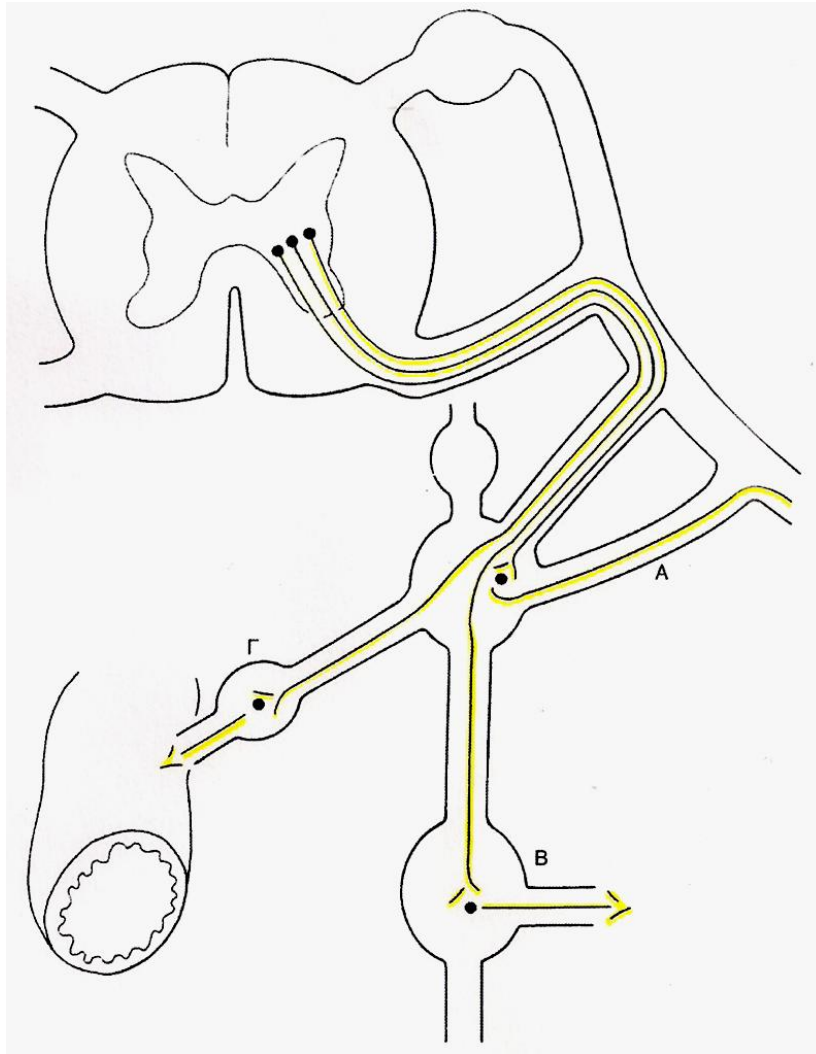
Εικόνα 18: Η κοιλιακή επιφάνεια του διαφράγματος.

Κείται έμπροσθεν των οσφυϊκών αρτηριών αλλά και μπορεί να διασχίζεται από τις οσφυϊκές φλέβες, οπότε υπάρχει κίνδυνος κατά την οσφυϊκή συμπαθεκτομή. Η αριστερή αλυσος επικαλύπτεται από την κοιλιακή αορτή, η δεξιά από την κάτω κοίλη φλέβα. Ακολούθως, η αλυσος περνά πίσω από τα κοινά λαγόνια αγγεία και εισέρχεται στην πύελο μπροστά από τα ιερά πτερύγια. Από εδώ κατέρχεται προς τα έσω του πρόσθιου ιερού τρήματος. Οι συμπαθητικές αλυσος τελειώνουν προς τα κάτω, συνενούμενες μεταξύ τους στο άζυγο γάγγλιο στην πρόσθια επιφάνεια του κόκκυγα.

Τα συμπαθητικά στελέχη φέρουν σειρά γαγγλίων που περιέχουν κινητικά κύτταρα, με τα οποία οι προγαγγλιακές εμμύελες ίνες έρχονται σε σύναψη και από τα οποία εκφύονται οι αμύελοι μεταγαγγλιακοί νευράξονες. Κατά τη διάπλαση, αρχικά υπήρχε ένα γάγγλιο για κάθε περιφερικό νεύρο αλλά με ένα τρόπο συνένωσης, στους ανθρώπους αυτά μειώθηκαν σε τρία αυχενικά, δώδεκα ή λιγότερα θωρακικά, δύο εως τέσσερα οσφυϊκά και τέσσερα ιερά γάγγλια. Μόνο τα γάγγλια Θ1 -02 δέχονται απευθείας λευκούς κλάδους. Τα υψηλότερα και χαμηλότερα γάγγλια λαμβάνουν τις προγαγγλιακές τους ίνες από εμμύελα νεύρα τα οποία πορεύονται μέσω του αντίστοιχου γαγγλίου χωρίς σύναψη και τα οποία ακολούθως ανέρχονται ή κατέρχονται στο συμπαθητικό στέλεχος. Ακόμα άλλες προγαγγλιακές ίνες πορεύονται ακέραιες διαμέσου των γαγγλίων και περνούν στα σπλαγχνικά γάγγλια για σύναψη. Υπάρχουν επομένως τρεις οδοί τις οποίες μπορούν να ακολουθήσουν οι λευκοί κλάδοι (Εικόνα 19).

- Να έρθουν σε σύναψη με το αντίστοιχο συμπαθητικό γάγγλιο (πράγμα που μπορεί να συμβεί μόνο στα νευροτόμια Θ1 - 02)
- Να ανέλθουν ή να κατέλθουν στο συμπαθητικό στέλεχος μέσω σύναψης με ανώτερα ή κατώτερα γάγγλια.
- Να διασχίσουν τα γάγγλια χωρίς σύναψη και να συνδεθούν με περιφερικά γάγγλια.

Η διέγερση ενός λευκού αναστομωτικού κλάδου επομένως θα οδηγήσει σε επιδράσεις ευρείας κλίμακας -η ανατομική βάση της απάντησης “μαζικής δράσης” της συμπαθητικής διέγερσης. Οι κλάδοι από τη συμπαθητική γαγγλιοφόρο αλυσίδα διαιρούνται σε σωματική και σπλαγχνική ομάδα.



Εικόνα 19: Οι τρεις πιθανοί προορισμοί των συμπαθητικών λευκών κλάδων. Αυτοί μπορεί (A) να φέρονται στο αντίστοιχο γάγγλιο και στο αντίστοιχο νωτιαίο νεύρο προς διανομή (B) να ανέρχονται ή να κατέρχονται στη συμπαθητική αλυσίδα και να αποστέλλονται σε ανώτερα ή κατώτερα γάγγλια ή (Γ) να περνούν χωρίς σύναψη σε ένα περιφερικό γάγγλιο.

Σωματικές ίνες

Κάθε νωτιαίο νεύρο δέχεται έναν ή περισσότερους φαιούς κλάδους από ένα συμπαθητικό γάγγλιο. Οι φαιοί κλάδοι μεταφέρουν μεταγαγγλιακές αμύελες ίνες οι οποίες διανέμονται

στο δερμοτόμιο της περιοχής που νευρώνεται από το νωτιαίο μυελό. Οι ίνες αυτές είναι αγγειοσυσπαστικές στα δερματικά αρτηρίδια, διεγερτικές της έκκρισης των ιδρωτοποιών αδένων και κινητικές για τους ανορθωτήρες μύες των τριχών.

Σπλαγχνικές

Οι μεταγαγγλιακές ίνες για την κεφαλή και τον τράχηλο και για τα θωρακικά σπλάγχνα εκφύονται από τα γαγγλιακά κύτταρα της συμπαθητικού αλύσου. Εκείνες για την κεφαλή ανέρχονται κατά μήκος των έσω καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών. Αυτές για τα θωρακικά όργανα κατέρχονται και διανέμονται , από το καρωτιδικό , πνευμονικό και οισοφαγικό πλέγμα.

Τα κοιλιακά και πυελικά σπλάγχνα, ωστόσο, νευρώνονται με κάπως διαφορετικό τρόπο από μεταγαγγλιακές ίνες οι οποίες στο σύνολό τους έχουν τους πυρήνες τους σε περιφερικά γάγγλια - το κοιλιακό , το υπογάστριο και το πυελικό πλέγμα - τα οποία δέχονται τις προγαγγλιακές τους ίνες από τα σπλαγχνικά νεύρα.

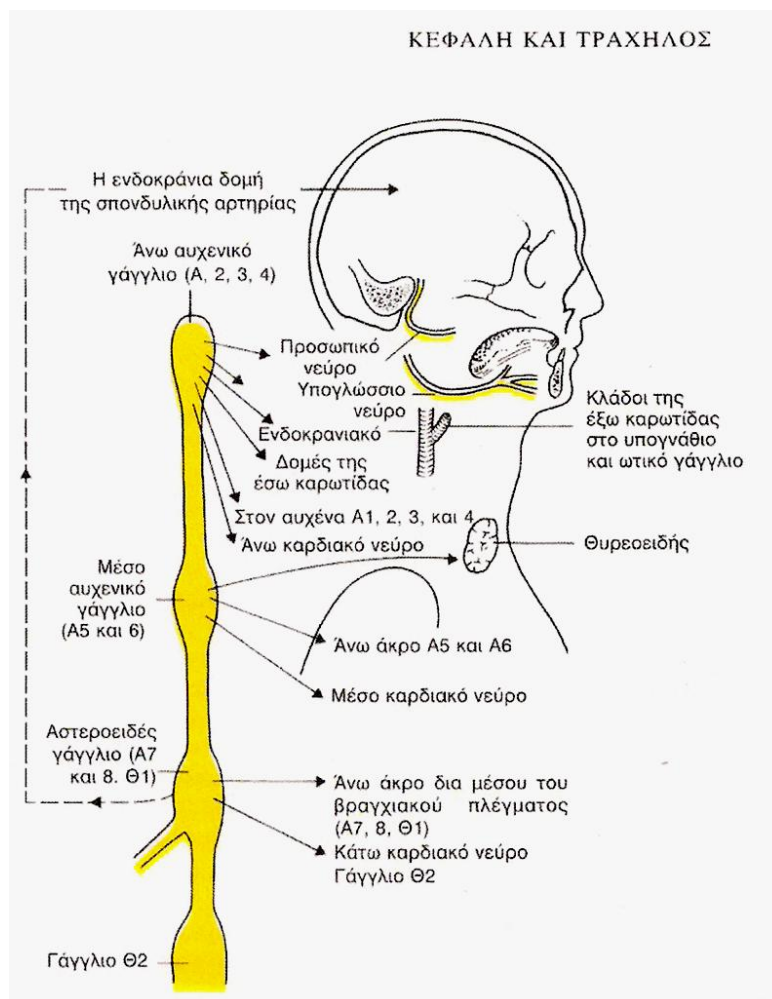
Ο μυελός των επινεφριδίων διαθέτει μοναδική νεύρωση. Ένα πλούσιο πλέγμα από προγαγγλιακές ίνες διέρχεται χωρίς σύναψη από το κοιλιακό γάγγλιο προς τον αδένα. Οι προγαγγλιακές τελικές απολήξεις έρχονται σε απευθείας επαφή με τα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού , απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη (όπως όλα τα αυτόνομα γάγγλια), η οποία διεγείρει την έκκριση της αδρεναλίνης και της νορεπινεφρίνης από τον επινεφριδιακό μυελό.

Τα χρωμαφινικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων μπορούν επομένως να θεωρηθούν σαν συμπαθητικά κύτταρα

που δεν έχουν αναπτύξει μεταγαγγλιακές ίνες. Πράγματι, εμβρυολογικώς, τόσο ο μυελός όσο και τα συμπαθητικά κύτταρα έχουν κοινή προέλευση από τη μυελική ακρολοφία.

ΤΑ ΓΑΓΓΛΙΑ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΑΛΥΣΟΥ

Τα αυχενικά γάγγλια (Εικ. 20) είναι τρία. Δέχονται προγαγγλιακές ίνες από τα Θ1-7 νευροτόμια και αποτελούν τις θέσεις μεταγαγγλιακών συνάψεων για τις ίνες προς την κεφαλή, τον τράχηλο και το άνω άκρο. Οι ίνες αυτές διανέμονται είτε κατά μήκος των περιφερικών νωτιαίων νεύρων, είτε σαν πλέγματα γύρω από την καρωτίδα αρτηρία και τους κλάδους της και την σπονδυλική αρτηρία.



Εικόνα 20: Η αυχενική συμπαθητική αλυσος.

Το **άνω αυχενικό γάγγλιο** έχει μήκος 2,5 εκ. ή μεγαλύτερο και κείται απέναντι από τον 2^ο και 3^ο αυχενικό σπόνδυλο. Αντιπροσωπεύει τα συνενωμένα γάγγλια των Α1-4. Οι κλάδοι του διανέμονται ως εξής:

1. Φαιοί αναστομωτικοί κλάδοι περνούν στα πρώτα τέσσερα αυχενικά νεύρα.
2. Άλλοι κλάδοι περιβάλλουν την έσω καρωτίδα αρτηρία για να σχηματίσουν το έσω καρωτιδικό πλέγμα, από το οποίο διανέμονται:
 - Α) Ως εν τω βάθει λιθοειδές νεύρο στο πτερυγοϋπερώιο γάγγλιο
 - Β) Ως ρίζα στο οφθαλμικό γάγγλιο για τη νεύρωση του διαστολέα της Κόρης, και
 - Γ) Ως ίνες που νευρώνουν τα εγκεφαλικά αγγεία και την υπόφυση.
3. Ίνες του σχηματίζουν ένα πλέγμα στη έξω καρωτίδα αρτηρία και τους κλάδους της κατά μήκος των οποίων φτάνουν στο υπογνάθιο γάγγλιο και στο ωτιαίο γάγγλιο. Αυτές οι ίνες είναι αγγειοκινητικές για τους σιελογόνους αδένες.
4. Φαιοί κλάδοι περνούν στα V₁₀, IX₀, X₀, XII₀ εγκεφαλικά νεύρα.
5. Το άνω καρδιακό νεύρο κατέρχεται προς τα αριστερά του επιπολής καρδιακού πλέγματος και στα δεξιά του εν τω βάθει.

Το **μέσο αυχενικό γάγγλιο** είναι μικρό αλλά ενίοτε απουσιάζει. Κείται στο ύψος του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου και αντιπροσωπεύει τα συνενωμένα γάγγλια των Α5 και 6. Οι κλάδοι του είναι:

- 1 Φαιοί κλάδοι που ενώνονται με τους πρόσθιους προτεύοντες κλάδους

των A5 και 6.

- 2 Ένας θυρεοειδικός κλάδος που πορεύεται κατά μήκος της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας προς αυτόν τον αδένα.
- 3 Το μέσο καρδιακό νεύρο που κατέρχεται στο εν τω βάθει καρδιακό πλέγμα.

Το **κάτω αυχενικό γάγγλιο** κείται στο ύψος του μεσοσπονδυλίου δίσκου μεταξύ 7^{ου} αυχενικού και 1^{ου} θωρακικού σπονδύλου. Στο 80 % των περιπτώσεων συντήκεται με το 1^ο θωρακικό γάγγλιο για να σχηματίσουν το *αστεροειδές γάγγλιο*. Αντιπροσωπεύει τη συνένωση του 7^{ου} και 8^{ου} αυχενικού γαγγλίου.

Το κάτω αυχενικό γάγγλιο συνδέεται με το μέσο όχι μόνο με τη συμπαθητική αλυσσο αλλά ακόμα και με την αγκύλη της υποκλειδίου, η οποία φτάνει στο μέσο γάγγλιο περιβάλλοντας το κάτω χείλος της υποκλειδίου αρτηρίας και ακολούθως περνώντας προς τα πάνω μπροστά από αυτήν. Οι κλάδοι του είναι:

- 1 Φαιοί κλάδοι στο 7^ο και 8^ο αυχενικό νεύρο.
- 2 Ένα πλέγμα κατά μήκος της σπονδυλικής αρτηρίας προς τον εγκέφαλο.
- 3 Το κάτω καρδιακό νεύρο, το οποίο κατέρχεται για να σχηματίσει τμήμα του εν τω βάθει καρδιακού πλέγματος.

Η συμπαθητική αλυσίδα συνεχίζεται προς τα πάνω του θώρακα, διασταυρούμενη με τον αυχένα της πρώτης πλευράς, ακολούθως ανέρχεται μέσα στο οπίσθιο τοίχωμα της καρωτιδικής θήκης μέχρι τη βάση του κρανίου (εικόνα 20). Περιλαμβάνει τρία γάγγλια:

1. Το *άνω αυχενικό γάγγλιο* (το μεγαλύτερο) βρίσκεται προ

του 2^{ου} και 3^{ου} αυχενικού σπονδύλου και χορηγεί φαιούς αναστομωτικούς κλάδους στο 1^ο έως και 4^ο αυχενικό νεύρο.

2. Το μέσο γάγγλιο βρίσκεται στο ύψος του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου και χορηγεί φαιούς αναστομωτικούς κλάδους στο 5^ο και 6^ο αυχενικό νεύρο.

3. Το κάτω αυχενικό γάγγλιο βρίσκεται στο ύψος του 7^{ου} αυχενικού και φέρεται πίσω από τη σπονδυλική αρτηρία. Συχνά ενώνεται με το πρώτο θωρακικό γάγγλιο και σχηματίζει το αστεροειδές γάγγλιο στο ύψος του αυχένα της πρώτης πλευράς. Φαιοί αναστομωτικοί κλάδοι φέρονται από το αστεροειδές γάγγλιο στο 7^ο και 8^ο αυχενικό νεύρο.

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα γάγγλια αυτά δεν λαμβάνουν λευκούς κλάδους από τα αυχενικά νεύρα, οι προγαγγλιακές τους ίνες προέρχονται από τους άνω θωρακικούς λευκούς κλάδους και εν συνεχεία ανέρχονται στο συμπαθητικό στέλεχος.

Καθώς οι *σωματικοί κλάδοι* πορεύονται με τα αυχενικά νεύρα, η αυχενική μοίρα του συμπαθητικού στελέχους χορηγεί *καρδιακούς κλάδους* από κάθε ένα συμπαθητικό γάγγλιο και αυχενικούς κλάδους που σχηματίζουν πλέγματα κατά μήκος της καρωτίδας, των υποκλείδιων και των σπονδυλικών αγγείων. Οι συμπαθητικές ίνες που χορηγούνται προς τον διαστολέα της κόρης φέρονται μέσω του αγγειακού πλέγματος που πορεύεται κατά μήκος της έσω καρωτίδας αρτηρίας. Φαιοί αναστομωτικοί κλάδοι φέρονται από το αυχενικό γάγγλιο στην 7^η (VII), 9^η (IX) και 10^η (X) εγκεφαλική συζυγία.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

1 “Αυχενική συμπαθεκτομή” αποτελεί εστιασμένη ορολογία. Πρόκειται για μια άνω θωρακική συμπαθεκτομή, η οποία γίνεται δια μέσου αυχενικής τομής. Η συμπαθητική αλυσίδα διαιρείται κάτωθεν του 3^{ου} θωρακικού γαγγλίου και οι φαιοί και λευκοί αναστομωτικοί κλάδοι που φέρονται προς το 1^ο, 2^ο και 3^ο γάγγλιο τέμνονται επίσης. Με τον τρόπο αυτό διχάζονται οι ιδρωτοποιοκινητικές και αγγειοσυσταλτικές οδοί προς την κεφαλή και τα άνω άκρα. Η άνω θωρακική μοίρα του συμπαθητικού στελέχους μπορεί ακόμα να αφαιρεθεί, δια μέσου μιας ενδοθωρακικής και ενδοπλευρικής προσέγγισης από το δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα. Η τομή γίνεται στο έσω τοίχωμα της ωμοπλάτης. Ο πνεύμονας είναι επιρρεπής σε σύμπτωση (collapsus) και το συμπαθητικό στέλεχος αναγνωρίζεται καθώς βρίσκεται πάνω στις κεφαλές των άνω πλευρών. Διατομή του Θ2-Θ4 νευροτομίου έχει σαν αποτέλεσμα ζεστά και στεγνά χέρια.

Σύνδρομο Horner προκαλείται από τη διακοπή των συμπαθητικών ινών προς τα βλέφαρα και την κόρη του οφθαλμού. Η κόρη του οφθαλμού συστέλλεται (μύσις, οφείλεται στη μη ανθιστάμενη παρασυμπαθητική νεύρωση δια μέσου του κινητικού νεύρου), υπάρχει πτώση (μερική παράλυση του ανελκτήρα του βλεφάρου) και η πάσχουσα πλευρά του προσώπου είναι στεγνή και ερυθρά (διακοπή της ιδρωτοποιοκινητικής και αγγειοσυσταλτικής νεύρωσης). Λέγεται ότι συνοδεύεται από ενόφθαλμο, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώνεται με την εξοφθαλμομετρία. Το σύνδρομο ίσως ακολουθεί βλάβη του νωτιαίου μυελού στο Θ1 νευροτόμιο (όγκος ή συριγγομυελία), κλειστή, διατιτραίνουσα ή από χειρουργικούς τραυματισμούς του αστεροειδούς γαγγλίου ή της αυχενικής μοίρας του συμπαθητικού στελέχους ή του

αστεροειδούς γαγγλίου που δημιουργείται από διογκωμένους λεμφαδένες, όγκο του άνω μεσοθωρακίου, ανεύρισμα της καρωτίδας ή από κακοήθη μάζα του τραχήλου.

ΑΝΩΤΕΡΑ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ

Τα υψηλότερα κέντρα που επηρεάζουν τη συμπαθητική νεύρωση εντοπίζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος, σε υποθαλαμικά και φλοιϊκά επίπεδα. Τα κέντρα του στελέχους βρίσκονται κοντά στη μέση γραμμή, στο έδαφος της γέφυρας και της 4ης κοιλίας και αντιπροσωπεύονται καλύτερα από το αγγειοκινητικό κέντρο. Τα φλοιϊκά και υποθαλαμικά κέντρα συνδέονται στενά και καλούνται *μεταιχμιακό (LIMBIC) σύστημα*, το οποίο αποτελείται από την έλικα του προσαγωγίου, την ιπποκάμπειο έλικα και το άγκιστρο της έσω επιφάνειας του φλοιού, τον πρόσθιο θαλαμικό πυρήνα, τους αμυγδαλικούς πυρήνες και τον υποθάλαμο. Η διέγερση του μεταιχμιακού συστήματος ακολουθείται από εκσεσημασμένες μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα, την κινητικότητα του εντέρου, τις αντιδράσεις της κόρης του οφθαλμού και άλλων. Επιπλέον, μπορούν να ανιχνευθούν ίνες από την πλάγια φαιά στήλη του νωτιαίου μυελού δια μέσω του προμήκους στη μεταιχμιακή περιοχή, γεγονός που αντικατοπτρίζει το υψηλότερο επίπεδο ελέγχου των αυτόνομων λειτουργιών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ιδέα πως η περιοχή αυτή συνδέεται με την όσφρηση, έχει πλέον σήμερα απορριφθεί.

ΑΝΩΤΕΡΑ ΚΕΝΤΡΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο υποθάλαμος ελέγχει τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και φαίνεται ότι αλληλοσυσχετίζει και ολοκληρώνει το αυτόνομο με το νευροένδοκρινικό σύστημα διατηρώντας την ομοιόσταση του σώματος. Ο υποθάλαμος

πρέπει να θεωρείται ως ανώτερο κέντρο ελέγχου των κέντρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο στέλεχος του εγκεφάλου και στο νωτιαίο μυελό.

Ο ερεθισμός του πρόσθιου τμήματος του υποθαλάμου επηρεάζει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού, ενώ του οπισθίου τμήματος διεγείρει το συμπαθητικό. Επιπλέον, με πειραματικές διεγέρσεις σε κατώτερα ζώα, έχουν βρεθεί στο δικτυωτό σχηματισμό κατώτερα στελεχιαία κέντρα, όπως **αγγειοσυστολής, αγγειοδιαστολής, επιτάχυνσης του καρδιακού ρυθμού, επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού και αναπνοής**. Πιστεύεται ότι τα διάφορα επίπεδα ελέγχου του αυτόνομου νευρικού συστήματος διεγείρονται μέσω συνδέσεων με τις ανιούσες και κατιούσες νευρικές οδούς. Οι νευρώνες του συμπαθητικού θωρακοσφυϊκού πυρήνος, καθώς και οι νευρώνες της κεντρικής στελεχιαίας και ιεράς μοίρας του παρασυμπαθητικού υφίστανται την επίδραση των ανωτέρω κέντρων του αυτόνομου Ν.Σ., μέσω κατιουσών ινών του δικτυωτού σχηματισμού.

Από πολλού ήταν γνωστό ότι η διέγερση των διαφόρων μερών του εγκεφαλικού φλοιού και του μεταιχμιακού συστήματος μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και θεωρείται ότι αυτό επιτυγχάνεται μέσω του υποθαλάμου. Επ' αυτού έχει ενδιαφέρον η εργασία του Miller και συν. (1970). Εκφράζουν την άποψη ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα μπορεί μέχρι κάποιου βαθμού να τεθεί υπό εκούσιο έλεγχο και ότι ασθενείς με υπέρταση ίσως θα μπορούν να εξασκηθούν να ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση τους.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό Σύστημα έχουν Αντίθετες Επιδράσεις στους Περισσότερους Σπλαχνικούς στόχους. Η νεύρωση όλων των σκελετικών μυών στον άνθρωπο είναι διεγερτική. Αντίθετα, πολλά σπλάχνα λαμβάνουν τόσο ανασταλτικές, όσο και διεγερτικές συνάψεις. Αυτές οι ανταγωνιστικές συνάψεις, προκύπτουν από τα δυο αντίθετα τμήματα του ΑΝΣ, το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα.

Σε όργανα που διεγείρονται κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, το συμπαθητικό τμήμα προκαλεί διέγερση και το παρασυμπαθητικό σύστημα καταστολή. Για παράδειγμα, η συμπαθητική διέγερση αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, ενώ η διέγερση του παρασυμπαθητικού τη μειώνει. Σε όργανα στα οποία η δραστηριότητα αυξάνει όταν το σώμα ξεκουράζεται, ισχύει το αντίθετο. Παραδείγματος χάριν, το παρασυμπαθητικό σύστημα διεγείρει τον περισταλτισμό των σπλάχνων, ενώ το συμπαθητικό σύστημα τον αναστέλλει.

Ενώ οι ανταγωνιστικές δράσεις του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού σκέλους του ΑΝΣ είναι ο γενικός κανόνας, για τα περισσότερα τελικά όργανα υπάρχουν και εξαιρέσεις. Για παράδειγμα, οι σιελογόνοι αδένες διεγείρονται και από τα δυο συστήματα, παρόλο που η διέγερση από το συμπαθητικό σύστημα έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά από εκείνη της διέγερσης του παρασυμπαθητικού. Επιπρόσθετα, ορισμένα όργανα δέχονται νευρικές ίνες μόνο από το ένα σκέλος του ΑΝΣ.

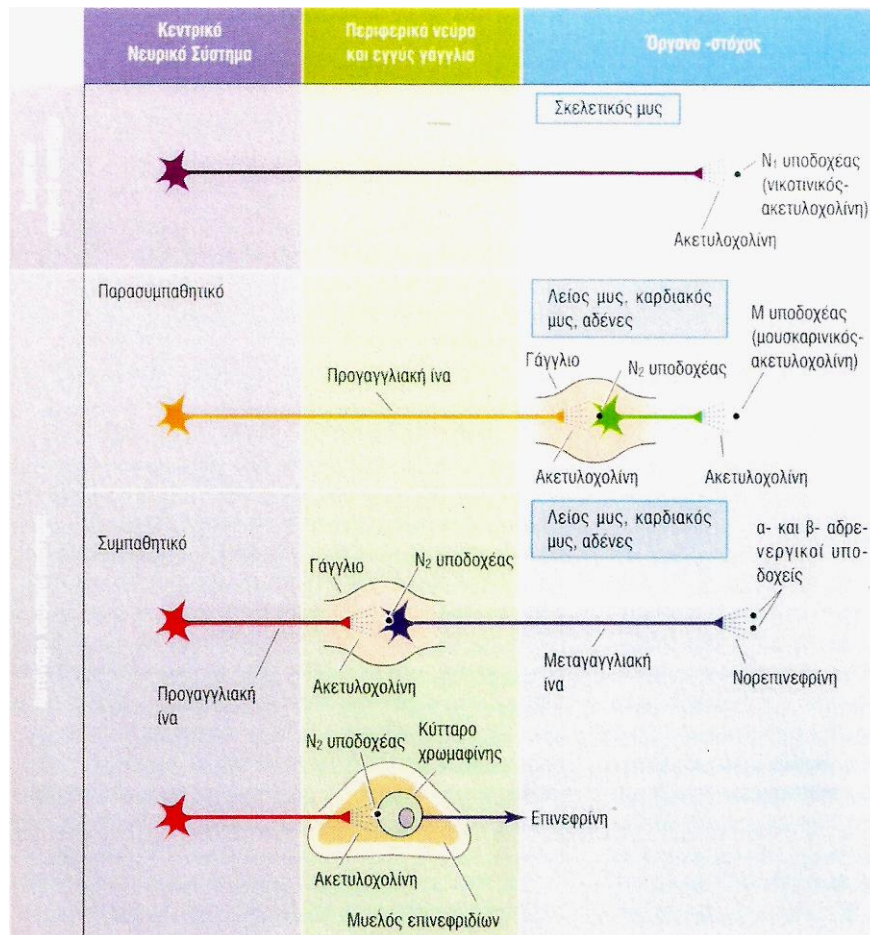
Όλοι οι Προγαγγλιακοί Νευρώνες - Τόσο οι Συμπαθητικοί όσο και οι Παρασυμπαθητικοί- Απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη και Διεγείρουν τους N2 Νικοτινικούς Υποδοχείς στους Μεταγαγγλιακούς Νευρώνες

Στις συνάψεις μεταξύ των μεταγαγγλιακών νευρώνων και των κυττάρων- στόχων, τα δυο κύρια συστήματα του ΑΝΣ χρησιμοποιούν διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές και υποδοχείς (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

	Συμπαθητικό προγαγγλιακό	Συμπαθητικό μεταγαγγλιακό	Παρασυμπαθητικό προγαγγλιακό	Παρασυμπαθητικό μεταγαγγλιακό
Εντόπιση κυτταρικών σωμάτων των νευρώνων	Ενδιάμεση-πλάγια στήλη στο νωτιαίο μυελό (Θ1-Θ3)	Προσπονδυλικά και παρασπονδυλικά γάγγλια	Εγκεφαλικό στέλεχος και ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού (L2-L4)	Τελικά γάγγλια μέσα ή κοντά στο όργανο-στόχο
Μυελίνωση	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
Κύριος νευροδιαβιβαστής	Ακετυλοχολίνη	Νορεπινεφρίνη	Ακετυλοχολίνη	Ακετυλοχολίνη
Κύριος μετασυναπτικός υποδοχέας	Νικοτινικός	Αδρενεργικός	Νικοτινικός	Μουσακαρινικός

Εντούτοις, τόσο στο συμπαθητικό, όσο και στο παρασυμπαθητικό σύστημα, η συνοπτική διαβίβαση μεταξύ του προγαγγλιακού και του μεταγαγγλιακού νευρώνα (που ορίζεται με τον όρο «γαγγλιακή διαβίβαση» επειδή η σύναψη εντοπίζεται σε ένα γάγγλιο) ρυθμίζεται από την **ακετυλοχολίνη** (ΑΟι), η οποία δρα σε νικοτινικούς υποδοχείς (Εικόνα 22).



Εικόνα 22: Οι κυριότεροι νευροδιαβιβαστές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στην περίπτωση των σωματικών νευρώνων, η οδός μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του φυγόκεντρου κυττάρου είναι μονοσυναπτική. Ο νευρώνας απελευθερώνει ακετυλοχολίνη (ACh), η οποία δεσμεύεται στους νικοτινικούς υποδοχείς τύπου N1 στην μετασυναπτική μεμβράνη (δηλ. Το σκελετικό μυϊκό κύτταρο). Στην περίπτωση τόσο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος, ο προγαγγλιακός νευρώνας απελευθερώνει ACh, η οποία δρά στους νικοτινικούς υποδοχείς τύπου N2 στη μετασυναπτική μεμβράνη του μεταγαγγλιακού νευρώνα. Στην περίπτωση του μεταγαγγλιακού παρασυμπαθητικού νευρώνα, ο νευροδιαβιβαστής είναι η ACh, αλλά ο μετασυναπτικός υποδοχέας είναι μυοκαρινικού τύπου, ο οποίος είναι μεταβολικοτρόπος (δηλαδή συνδεδεμένος με πρωτεΐνη G) υποδοχέας ενός εκ των πέντε υποτύπων (M1-M5). Στην περίπτωση των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων, ο νευροδιαβιβαστής είναι η νορεπινεφρίνη. Ο μετασυναπτικός υποδοχέας είναι μεταβολικοτρόπος (δηλαδή συνδεδεμένος με πρωτεΐνη G) αδρενεργικός υποδοχέας ενός εκ δύο βασικών υποτύπων (α και β).

Οι νικοτινικοί υποδοχείς, είναι ιοντικοί διάυλοι με πενταμερή δομή, που ελέγχονται από το συνδέτη (δηλαδή, ιοντοτρόποι υποδοχείς). Ο πίνακας 2 δίνει μια περίληψη μερικών από τις ιδιότητες των νικοτινικών υποδοχέων. Οι νικοτινικοί υποδοχείς των μεταγαγγλιακών αυτόνομων νευρώνων, είναι ένας διαφορετικός μοριακός υπότυπος (N2) από εκείνον που βρίσκεται στη νευρομυϊκή σύναψη (N1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΟΔΟΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥΣ, ΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Τύπος υποδοχέα	Αγωνιστές*	Ανταγωνιστές	Πρωτεΐνη G	Συνδεδεμένο ένζυμο	2ος αγγελιοφόρος
N ₁ νικοτινικός ACh	ACh (νικοτίνη, δεκαμεθόνιο)	D-τουμποκουραρίνη σ-μπουνακαροτοξίνη	-	-	-
N ₂ νικοτινικός ACh	ACh (νικοτίνη, TMA)	Εξαμεθόνιο	-	-	-
M ₁ / M ₃ / M ₅ μουσκαρινικός ACh	ACh (μουσκαρίνη)	Ατροπίνη, πιρανζεπίνη (M ₁)	G _{aq}	PLC (φωσφολιπάση C)	IP ₃ και DAG
M ₂ /M ₄ μουσκαρινικός ACh	ACh (μουσκαρίνη)	Ατροπίνη, μεθοκτραμίνη (M ₂)	G _a και G _o	Αδενυλική κυκλάση	↓ [cAMP] _i
α ₁ -αδρενεργικός	NE ≥ Επi (φαιλυεφρίνη)	Φαιτολαμίνη	G _{aq}	PLC	IP ₃ και DAG
α ₂ -αδρενεργικός	NE ≥ Επi (κλονιδίνη)	Υοχιμπίνη	G _a	Αδενυλική κυκλάση	↓ [cAMP] _i
β ₁ -αδρενεργικός	Επi ≥ NE (δοβουταμίνη, ισοπροτερενόλη)	Μετοπρολόλη	G _{as}	Αδενυλική κυκλάση	↑ [cAMP] _i
β ₂ -αδρενεργικός	Επi > NE (τερβουταλίνη)	Μπουτοξαμίνη	G _{as}	Αδενυλική κυκλάση	↑ [cAMP] _i
β ₃ -αδρενεργικός	Επi > NE (ισοπροτερενόλη)	SR-59230A	G _{as}	Αδενυλική κυκλάση	↑ [cAMP] _i

* Οι εκλεκτικοί αγωνιστές είναι στις παρενθέσεις
ACh: ακετυλοχολίνη, cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, DAG: διακυλογλυκερόλη, Επi: επινεφρίνη, IP₃: 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη
NE: νορεπινεφρίνη, PLC: φωσφολιπάση C, TMA: τετραμεθυλαμμώνιο

Και οι δυο, είναι διάυλοι ιόντων που ενεργοποιούνται από την νικοτίνη ή την ACh. Ωστόσο, ενώ οι N1 υποδοχείς στη νευρομυϊκή σύναψη διεγείρονται από δεκαμεθόνιο και αποκλείονται εκλεκτικά από D-τουμπο-κουραρίνη, οι N2 υποδοχείς του Α.Ν.Σ. διεγείρονται από τετραμεθυλαμμώνιο, και είναι ανθεκτικοί στην D- τουμποκουραρίνη. Όταν οι N1 και N2 υποδοχείς ενεργοποιηθούν, είναι και οι δυο διαβατοί σε Na⁺ και K⁺, με επικρατούσα την εισροή Na⁺. Άρα, η νικοτινική

διαβίβαση που πυροδοτείται από τη διέγερση των προγαγγλιακών νευρώνων, οδηγεί σε ραγδαία εκπόλωση των μεταγαγγλιακών νευρώνων.

Όλοι οι Μεταγαγγλιακοί Παρασυμπαθητικοί Νευρώνες απελευθερώνουν Ακετυλοχολίνη και διεγείρουν τους Μουσκαρινικούς Υποδοχείς των Σπλάχνων

Όλοι οι μεταγαγγλιακοί παρασυμπαθητικοί νευρώνες, δρουν στην μετασυναπτική μεμβράνη του κυττάρου-στόχου (βλέπε εικόνα 22) μέσω μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων. Η ενεργοποίηση ενός τέτοιου υποδοχέα μπορεί, είτε να διεγείρει είτε να αναστείλει την λειτουργία του κυττάρου-στόχου. Οι κυτταρικές απαντήσεις που επάγονται από την διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων, είναι πιο ποικίλες από αυτές που επάγονται από τους νικοτινικούς υποδοχείς. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς είναι μεταβολικοτρόποι υποδοχείς που αλληλεπιδρούν με ετεροτριμερείς β πρωτεΐνες και (1) διεγείρουν την υδρόλυση του ινοσιτοφωσφορικού και έτσι αυξάνουν την $[Ca^{2+}]$, και ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση O, (2) αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση και κατ' αυτό τον τρόπο μειώνουν τα επίπεδα της cAMP ή (3) ρυθμίζουν άμεσα τους διαύλους K^+ μέσω του $\beta\gamma$ συμπλέγματος της $\bar{\nu}$ -πρωτεΐνης. Επειδή οι μουσκαρινικές απαντήσεις μεσολαβούνται από δεύτερους αγγελιαφόρους, είναι αργές και παρατεταμένες, αντίθετα με τις ραγδαίες απαντήσεις που επάγονται από τους νικοτινικούς υποδοχείς.

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς υπάρχουν σε πέντε διαφορετικούς φαρμακολογικούς υπότυπους (M1 έως M5), οι οποίοι κωδικοποιούνται από πέντε διαφορετικά γονίδια. Οι πέντε υπότυποι είναι ομόλογοι μεταξύ τους, αλλά πολύ διαφορετικοί από τους νικοτινικούς υποδοχείς, οι οποίοι είναι

δίαυλοι ιόντων ρυθμιζόμενοι από συνδέτη. Οι υπότυποι M1 ως και M5, διεγείρονται από την AΟι και την μουσκαρίνη και αποκλείονται από την ατροπίνη. Παρόλο που μια ευρεία ποικιλία ανταγωνιστών αναστέλλουν τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, κανένας από αυτούς δεν είναι πλήρως εκλεκτικός για έναν συγκεκριμένο υπότυπο. Εντούτοις, είναι πιθανό να ταξινομηθεί ένας υποδοχέας με βάση το προφίλ συγγένειας του για μια σειρά από ανταγωνιστές. Εκλεκτικοί αγωνιστές για τις διαφορετικές ισομορφές δεν είναι διαθέσιμοι.

Ένα μοριακό χαρακτηριστικό των μουσκαρινικών υποδοχέων είναι ότι η τρίτη κυτταροπλασματική αγκύλη (δηλαδή, αυτή που σχηματίζεται μεταξύ του πέμπτου και έκτου διαμεμβρανικού τμήματος), είναι διαφορετική στους M1, M3 και M5 από εκείνη των M2 και M4. Αυτή η αγκύλη φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη σύνδεση του υποδοχέα με την πρωτεΐνη G στον καταρράκτη μεταγωγής του σήματος. Γενικά, οι M1, M3 και M5 συνδέονται εκλεκτικά με την Gαq και στη συνέχεια με την φωσφολιπάση C, απελευθερώνοντας 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3) και διακυλογλυκερόλη. Από την άλλη πλευρά οι M2 και M4 συνδέονται εκλεκτικά με την Gαi, και Gαo για να αναστείλουν την αδενυλική κυκλάση και άρα να μειώσουν την [cAMP]i.

Οι πέντε μουσκαρινικοί υπότυποι έχουν μια ετερογενή κατανομή στους ιστούς και αυτή η ετερογένεια ποικίλλει στα διάφορα είδη. Μουσκαρινικοί υποδοχείς βρίσκονται τόσο προσυναπτικά, όσο και μετασυναπτικά σε όλο το ANΣ. Πολλοί λείοι μύες εκφράζουν ταυτόχρονα πολλαπλούς μουσκαρινικούς υπότυπους, ο κάθε ένας από τους οποίους μπορεί να παίζει διαφορετικό ρόλο στην νευροδιαβίβαση. Άρα, είναι μερικές φορές δύσκολο να προβλεφθούν οι επιδράσεις της εφαρμογής ACh σε έναν συγκεκριμένο ιστό.

Οι Περισσότεροι Μεταγαγγλιακοί Συμπαθητικοί Νευρώνες απελευθερώνουν Νορεπινεφρίνη στους Σπλαχνικούς Στόχους

Οι μεταγαγγλιακοί συμπαθητικοί νευρώνες απελευθερώνουν **νορεπινεφρίνη** (Βλέπε εικόνα 22), η οποία δρα σε κύτταρα-στόχους μέσω αδρενεργικών υποδοχέων. Η συμπαθητική νεύρωση των ιδρωτοποιών αδένων αποτελεί μια εξαίρεση σ' αυτόν τον κανόνα. Οι ιδρωτοποιοί αδένες νευρώνονται από προγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες που απελευθερώνουν ACh η οποία δρα μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς είναι όλοι υποδοχείς συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνη (δηλαδή, μεταβοτροπικοί) και είναι ομόλογοι με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Αναγνωρίζονται δυο κύριοι τύποι αδρενεργικών υποδοχέων, οι **α** και **β**, καθένας εκ των οποίων υπάρχει σε πολλούς υπότυπους (π.χ. **α₁**, **α₂**, **β₁**, **β₂** και **β₃**). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ετερογενείς **α₁** και **β₂** υποδοχείς, με τρεις κλώνους υπότυπους στον καθένα. Ο πίνακας 2 καταγράφει τις οδούς μεταγωγής του σήματος που γενικά συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς. Για παράδειγμα, οι **β₁** υποδοχείς στην καρδιά ενεργοποιούν την Gs ετεροτριμερή G πρωτεΐνη και διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση, η οποία ανταγωνίζεται τις δράσεις των μουσκαρινικών υποδοχέων.

Οι υπότυποι των αδρενεργικών υποδοχέων έχουν μια ιστοειδική κατανομή. Οι **α₁** υποδοχείς κυριαρχούν στα αγγεία, οι **α₂** στα προσυναπτικά τελικά κομβία, οι **β₁** στην καρδιά, οι **β₂** απαντώνται σε υψηλή συγκέντρωση στους μύες των βρόγχων και οι **β₃** στα λιπώδη κύτταρα. Η κατανομή έχει επιτρέψει την ανάπτυξη πολλών κλινικά χρήσιμων ουσιών που είναι εκλεκτικές για τους διαφορετικούς υποτύπους και ιστούς. Παραδείγματος χάριν, οι **α₁** αγωνιστές είναι αποτελεσματικοί ως αποσυμφορητικά της ρινός και οι **α₂** ανταγωνιστές έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθεί η ανικανότητα. Οι **β 1**

αγωνιστές αυξάνουν την καρδιακή παροχή στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι **β₂** ανταγωνιστές συνιστούν χρήσιμες αντιυπερτασικές ουσίες. Οι **β₂** αγωνιστές χρησιμοποιούνται σαν βρογχοδιασταλτικά σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια πνευμονική νόσο.

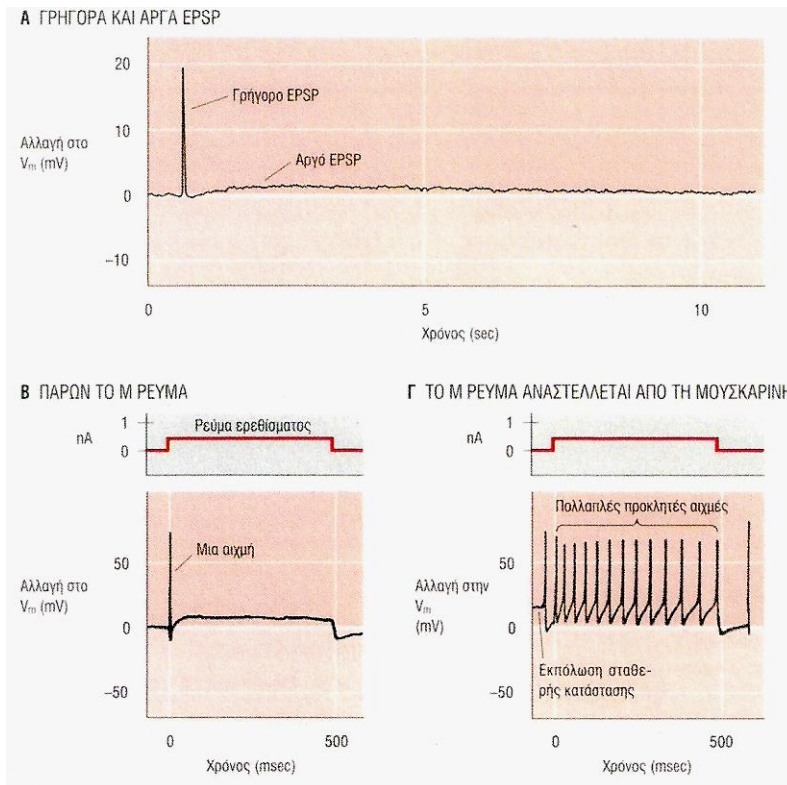
Ο μυελός των επινεφριδίων είναι μια ειδική προσαρμογή του συμπαθητικού συστήματος, ομόλογη με ένα συμπαθητικό γάγγλιο (Βλέπε εικόνα 22). Νευρώνεται από προγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες και τα μετασυναπτικά κύτταρα-στόχοι, τα οποία ονομάζονται **κύτταρα χρωμαφίνης**. είναι ανάλογα με μεταγαγγλιακούς νευρώνες. Άρα, τα κύτταρα χρωμαφίνης έχουν νικοτινικούς υποδοχείς ΑΟι. Ωστόσο, αντί να έχουν άξονες που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη σε ένα συγκεκριμένο όργανο-στόχο, τα κύτταρα χρωμαφίνης εντοπίζονται κοντά σε αγγεία και απελευθερώνουν **επινεφρίνη** στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό το νευροενδοκρινικό στοιχείο της συμπαθητικής εκφόρτισης, βελτιώνει την ικανότητα που έχει το συμπαθητικό σύστημα να μεταφέρει την διέγερση του σε ολόκληρο το σώμα. Η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη ενεργοποιούν και τους πέντε υποτύπους αδρενεργικών υποδοχέων, αλλά με διαφορετική συγγένεια για τον καθένα (Βλέπε πίνακα 2). Γενικά, οι **α** υποδοχείς έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για την νορεπινεφρίνη, ενώ οι **β** υποδοχείς έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για την επινεφρίνη.

Οι Μεταγαγγλιακοί Συμπαθητικοί και Παρασυμπαθητικοί Νευρώνες εκτός από Νικοτινικούς, συχνά έχουν και Μουσκαρινικούς

Υποδοχείς

Στο ANΣ υπάρχουν δύο ακόμη στοιχεία που συνεισφέρουν στην πολυπλοκότητα του συστήματος. Πρώτον, ορισμένοι μεταγαγγλιακοί νευρώνες, τόσο συμπαθητικοί, όσο και παρασυμπαθητικοί, πέρα από τους νικοτινικούς, έχουν και μουσκαρινικούς υποδοχείς. Δεύτερον, σε όλα τα επίπεδα του ANΣ, ορισμένοι νευροδιαβιβαστές και μετασυναπτικοί υποδοχείς δεν είναι ούτε χολινεργικοί, ούτε αδρενεργικοί. Θα συζητήσουμε την πρώτη εξαίρεση σε αυτό το τμήμα και τη δεύτερη στο επόμενο τμήμα.

Αν διεγείρουμε την απελευθέρωση της ΑΟι από τους προγαγγλιακούς νευρώνες ή εφαρμόσουμε ΑΟι στη γαγγλιακή σύναψη, πολλοί μεταγαγγλιακοί νευρώνες εκδηλώνουν τόσο νικοτινικές, όσο και μουσκαρινικές απαντήσεις. Επειδή οι νικοτινικοί υποδοχείς (N2) είναι διάυλοι ιόντων που ελέγχονται από το συνδέτη, η νικοτινική νευροδιαβίβαση προκαλεί ένα ταχύ, μονοφασικό διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (EPδP). Αντίθετα, επειδή οι μουσκαρινικοί υποδοχείς λειτουργούν μέσω σύνδεσης με \ddot{u} πρωτεΐνη, η νευροδιαβίβαση από αυτή την οδό οδηγεί σε μια πιο βραδεία ηλεκτρική απάντηση. Άρα, το αποτέλεσμα είναι μια πολυφασική μετασυναπτική απάντηση η οποία ανάλογα με το γάγγλιο, μπορεί να είναι ένας συνδυασμός ενός ταχέως EPδP μέσω του νικοτινικού υποδοχέα συν, είτε ενός αργού EPδP, είτε ενός αργού ανασταλτικού μετασυναπτικού δυναμικού (IPδP) μέσω ενός μουσκαρινικού υποδοχέα. Ε[εικόνα 23 Α είναι ένα παράδειγμα ενός ταχέως EPδP ακολουθούμενο από ένα αργό EPδP.



Εικόνα 23: Η μουσκαρινική νευροδιαβίβαση σε γαγγλιακές συνάψεις. Α, σε αυτό το πείραμα, η διέγερση του προγαγγλιακού συμπαθητικού νευρώνα ενός βατράχου απελευθερώνει ακετυλοχολίνη, η οποία πυροδοτεί ένα γρήγορο EPSP (εξαιτίας της ενεργοποίησης των νικοτινικών υποδοχέων στον μεταγαγγλιακό συμπαθητικό νευρώνα), ακολουθούμενο από ένα αργό EPSP (εξαιτίας της ενεργοποίησης των μουσκαρινικών υποδοχέων στον μετασυναπτικό νευρώνα (Δεδομένα από Adams PR, Brown DA: Synaptic inhibition of the M-current: Slow excitatory post-synaptic potential mechanism in bullfrog sympathetic neurons. J Physiol 332:263-272, 1982)). Β, Σε αυτό το πείραμα, στο συμπαθητικό μεταγαγγλιακό νευρώνα ενός αρουραίου, το ρεύμα M (στο οποίο μεσολαβεί διάυλος K^+) προκαλεί φυσιολογικά μια υπερπόλωση του νευρώνα, αναστέλλοντας έτσι τη δημιουργία δυναμικών ενεργείας. Άρα, η εξωτερική εφαρμογή ρεύματος δημιουργεί ένα και μόνο δυναμικό ενεργείας. Γ, στο ίδιο πείραμα όπως αυτό στο Β, η προσθήκη μουσκαρίνης διεγείρει έναν μουσκαρινικό υποδοχέα συνδεδεμένο με πρωτεΐνη G και πυροδοτεί έναν καταρράκτη μετάδοσης του μηνύματος που αποκλείει το ρεύμα M. Ένα αποτέλεσμα είναι η εκπόλωση σταθερής κατάστασης στο κύτταρο. Επιπρόσθετα η εξωτερική εφαρμογή ρεύματος προκαλεί τώρα μια συνεχόμενη σειρά δυναμικών ενεργείας.

Μια καλά διευκρινισμένη επίδραση της μουσκαρινικής νευροδιαβίβασης στα αυτόνομα γάγγλια είναι η αναστολή ενός συγκεκριμένου ρεύματος K^+ το οποίο ονομάζεται **ρεύμα M**. Το ρεύμα M κατανέμεται ευρέως στα σπλαχνικά τελικά όργανα, στα αυτόνομα γάγγλια και στο ΚΝΣ. Στη βασική κατάσταση, ο δίαυλος K^+ που υποκρύπτεται πίσω από το ρεύμα M είναι ενεργός, παράγοντας με αυτό τον τρόπο μια ήπια υπερπόλωση. Στο παράδειγμα που φαίνεται στην εικόνα 23B, όπου υπάρχει το σταθεροποιητικό ρεύμα M, η ηλεκτρική διέγερση του νευρώνα προκαλεί μόνο μια απλή αιχμή. Αν τώρα προσθέσουμε μουσκαρίνη στον νευρώνα, ο διεγερμένος μουσκαρινικός υποδοχέας κλείνει το υπερπολωτικό M ρεύμα οδηγώντας έτσι σε μικρή εκπόλωση. Αν επαναλάβουμε την ηλεκτρική διέγερση ενώ συνεχίζει να είναι η παρούσα μουσκαρίνη (Εικόνα 23Γ), παρουσιάζονται επαναλαμβανόμενες αιχμές επειδή η απουσία της σταθεροποιητικής επίδρασης του ρεύματος M αυξάνει τη διεγερσιμότητα του νευρώνα. Οι αργές, ρυθμιστικές επιδράσεις της μουσκαρινικής απάντησης, βελτιώνουν σημαντικά την ικανότητα του ΑΝΣ να ελέγχει την σπλαχνική δραστηριότητα.

Μη-Κλασικοί Διαβιβαστές μπορεί να Απελευθερωθούν σε κάθε Επίπεδο του ΑΝΣ

Τη δεκαετία του 1930, ο Sir Henry Dale εξέφρασε για πρώτη φορά την άποψη ότι τα συμπαθητικά νεύρα ελευθερώνουν έναν διαβιβαστή που είναι παρόμοιος με την επινεφρίνη (τόρα είναι γνωστός ως νορεπινεφρίνη) και τα παρασυμπαθητικά νεύρα απελευθερώνουν ACh. Για πολλά χρόνια, η προσοχή των ερευνητών επικεντρώθηκε σε αυτούς τους δυο νευροδιαβιβαστές, κυρίως, επειδή διαμεσολαβούν σε γρήγορες και αθρόες μετασυναπτικές απαντήσεις που μπορούν εύκολα να μελετηθούν.

Επιπρόσθετα, διατίθεται μια ποικιλία ανταγωνιστών για

τον αποκλεισμό των χολινεργικών και αδρενεργικών υποδοχέων, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο, το σαφή χαρακτηρισμό των ρόλων αυτών των υποδοχέων στον έλεγχο της σπλαχνικής λειτουργίας. Πιο πρόσφατα, έχει γίνει σαφές ότι κάποιου είδους νευροδιαβίβαση στο ΑΝΣ δεν συμπεριλαμβάνει ούτε αδρενεργικές, ούτε χολινεργικές οδούς. Επιπρόσθετα, πολλές νευρικές συνάψεις χρησιμοποιούν περισσότερους από έναν νευροδιαβιβαστές. Αυτή η συνδιαβίβαση, είναι πλέον γνωστό ότι είναι συνηθισμένη στο ΑΝΣ. Μέσα σε ορισμένους νευρώνες, είναι δυνατό να βρεθούν μέχρι και οχτώ διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως συνεντόπιση. Άρα, η ΑΟι και η νορεπινεφρίνη παίζουν σημαντικό αλλά όχι αποκλειστικό, ρόλο στον έλεγχο του αυτόνομου συστήματος.

Η κατανομή και η λειτουργία των μη-αδρενεργικών, μη-χολινεργικών διαβιβαστών είναι μερικώς μόνο κατανοητή. Ωστόσο, αυτοί οι διαβιβαστές βρίσκονται σε κάθε επίπεδο του αυτόνομου ελέγχου, όπου μπορούν να προκαλέσουν μια ευρεία ποικιλία μετασυναπτικών απαντήσεων. Αυτοί οι μη-κλασικοί διαβιβαστές, μπορούν να προκαλέσουν βραδέα συνοπτικά δυναμικά ή μπορούν να τροποποιούν τις ιδιότητες επαναλαμβανόμενης πυροδότησης (όπως στην περίπτωση του ρεύματος Μ), χωρίς να έχουν εμφανείς άμεσες δράσεις. Σε άλλες περιπτώσεις, οι μη-κλασικοί διαβιβαστές δεν έχουν γνωστές δράσεις και μπορούν να δρουν με τρόπους που δεν έχουν ακόμη καθορισθεί.

Παρόλο που η συνεντόπιση νευροδιαβιβαστών αναγνωρίζεται ως μια κοινή ιδιότητα των νευρώνων, δεν είναι σαφές τι ελέγχει η απελευθέρωση καθενός από τους νευροδιαβιβαστές. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αναλογία των νευροδιαβιβαστών που απελευθερώνονται εξαρτάται από το επίπεδο της νευρικής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, οι νευρώνες της ραφής του προμήκη προβάλλουν στην ενδιάμεση-πλάγια κυτταρική στήλη

στον νωτιαίο μυελό, όπου απελευθερώνουν από κοινού σεροτονίνη, εκλυτικό παράγοντα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TRH) και ουσία P στους συμπαθητικούς προγαγγλιακούς νευρώνες. Οι αναλογίες των απελευθερούμενων νευροδιαβιβαστών, ελέγχονται από τη νευρωνική συχνότητα πυροδότησης, όσο αυξάνει η συχνότητα πυροδότησης, η απελευθέρωση του TRH αντιστοιχεί σε υψηλότερο ποσοστό της συνολικής απελευθέρωσης. Η εξαρτώμενη από τη συχνότητα ρύθμιση της συνοπτικής διαβίβασης, παρέχει έναν μηχανισμό ενίσχυσης της πολυμορφίας του ANΣ.

Δυο από τους πιο Ασυνήθιστους «Μη-Κλασικούς» Νευροδιαβιβαστές, η Τριφωσφορική Αδενοσίνη και το Μονοξειδίο του Αζώτου, αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

Μόλις τη δεκαετία του 1970 έγινε για πρώτη φορά η πρόταση από τους Geoffrey Burnstock και τους συνεργάτες του, για μια μη-αδρενεργική, μη-χολινεργική τάξη συμπαθητικών ή παρασυμπαθητικών νευρώνων, στους οποίους η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) μπορεί να δρα ως νευροδιαβιβαστής. Η ιδέα αυτή, ότι δηλαδή ένα μόριο που χρησιμοποιείται ως ενδοκυτταρικό ενεργειακό υπόστρωμα θα μπορούσε να δράσει και ως νευροδιαβιβαστής, ήταν αρχικά δύσκολο να αποδειχθεί. Ωστόσο, είναι πλέον σαφές ότι οι νευρώνες χρησιμοποιούν μια σειρά από κατηγορίες μορίων για τη διακυτταρική επικοινωνία. Δυο από τα πιο εκπληκτικά παραδείγματα μη-κλασικών διαβιβαστών, το NO και η ATP, ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά και μελετήθηκαν ως νευροδιαβιβαστές στο ANΣ, αλλά είναι πλέον γνωστό ότι χρησιμοποιούνται περισσότερο ευρέως σε ολόκληρο το νευρικό σύστημα.

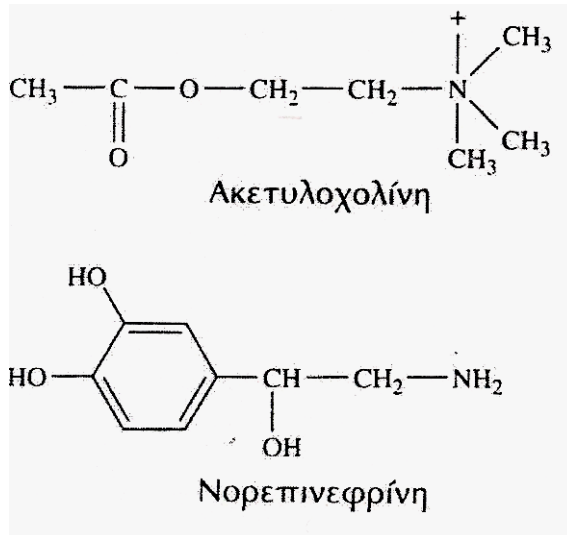
ΤΡΙΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ. Η ATP συνεντοπίζεται με την νορεπινεφρίνη στους μεταγαγγλιακούς συμπαθητικούς

αγγειοσυσπαστικούς νευρώνες. Περιέχεται στα συνοπτικά κυστίδια, απελευθερώνεται με ηλεκτρική διέγερση και επάγει την αγγειακή σύσπαση όταν εφαρμόζεται απευθείας πάνω στο λείο μυ ενός αγγείου. Η δράση της ATP, προκύπτει από την ενεργοποίηση των P2 **πουρινοϋποδοχέων** των λείων μυών, οι οποίοι περιλαμβάνουν διαύλους ιόντων ελεγχόμενους από συνδέτη (P2 χ) και υποδοχείς συνδεμένους με πρωτεΐνη \bar{y} (P2 γ και P2 ν). Οι P2 χ υποδοχείς βρίσκονται σε νευρώνες του ΑΝΣ και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, στην ουροδόχο κύστη και άλλους σπλαχνικούς στόχους. Οι P2 χ υποδοχείς-διάυλοι έχουν σχετικά υψηλή διαβατότητα σε Στους λείους μύες, η εκπόλωση μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει τα σεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} και άρα να οδηγήσει σε μια αύξηση της $[Ca^{2+}]_i$ και μια ταχεία φάση συστολής. Η νορεπινεφρίνη, δεσμεύεται στους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς, και δρα μέσω μιας ετεροτριμερούς θ πρωτεΐνης, για να διευκολύνει την απελευθέρωση Ca^{2+} από τις ενδοκυτταρικές αποθήκες και άρα να προκαλέσει μια πιο βραδεία φάση συστολής. Τέλος, η απελευθέρωση του νευροπεπτιδίου Y, μπορεί μετά από παρατεταμένη και έντονη διέγερση, να προκαλέσει ένα τρίτο στοιχείο της συστολής.

ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ. Στη δεκαετία του 1970, ανακαλύφθηκε επίσης ότι το αγγειακό ενδοθήλιο παράγει μια ουσία που επάγει τη χάλαση του λείου μύος του αγγείου. Στην αρχή ονομάστηκε παράγοντας χάλασης προερχόμενος από το ενδοθήλιο (ΕΟΚΤ), και το 1987 αναγνωρίστηκε ως η ελεύθερη ρίζα NO. Το NO είναι ένα ασυνήθιστο μόριο για την διακυτταρική επικοινωνία επειδή είναι ένα αέριο με βραχεία ζωή που παράγεται τοπικά από την Σ-αργινίνη μέσω της δράσης του ενζύμου συνθετάση του NO (NOΣ). Η αναστολή της σηματοδότησης δια του NO αποκλείει την μακροχρόνια ενίσχυση συνάψεων σε τομές ιππόκαμπου. Αυτό το γεγονός, οδήγησε στην υπόθεση ότι το NO δρα ως ανάδρομος

αγγελιοφόρος από τους μετασυναπτικούς νευρώνες στα προσυναπτικά τελικά κομβία, διαδικασία που σχετίζεται με τον κυτταρικό μηχανισμό της μάθησης. Παρόμοιες επιδράσεις του NO στην ενίσχυση της σύναψης έχουν επίσης παρατηρηθεί στους αυτόνομους νευρώνες, παρόλο που η μάθηση δε θεωρείται ως μια από τις σημαντικές ιδιότητες του ANΣ.

Η ΝΟΣ βρίσκεται στους προγαγγλιακούς και μεταγαγγλιακούς νευρώνες τόσο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος, όπως επίσης και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Δεν είναι ειδική για κάποιο είδος νευρώνα εφόσον ανευρίσκεται και σε κύτταρα που περιέχουν νορεπινεφρίνη και σε αυτά που περιέχουν ACh, αλλά και σε νευρώνες που περιέχουν μια ποικιλία από νευροπεπτίδια. Γιατί το NO είναι τόσο ευρέως διαδεδομένο και πότε η απελευθέρωση του είναι σημαντική δεν είναι γνωστό. Ωστόσο, τα στοιχεία που υπάρχουν δείχνουν ότι οι ανωμαλίες στο σύστημα του NO συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), στο πνευμονικό οίδημα λόγω υψηλού υψόμετρου, στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και λοιπές παθήσεις. Η κατανόηση του φυσιολογικού και παθοφυσιολογικού του ρόλου, έχει οδηγήσει στην εισαγωγή κλινικών θεραπειών που ρυθμίζουν το σύστημα του NO. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την χρήση ουσιών που βοηθούν στην έκκριση του NO, όπως της νιτρογλυκερίνης στη θεραπεία της στηθάγχης, τη χρήση κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), του αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης σιλντεναφίλης (Viagra) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας και του αερίου NO για τη θεραπεία του πνευμονικού οιδήματος.



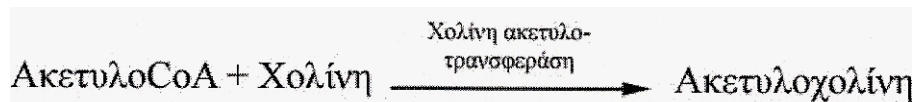
Μηχανισμοί έκκρισης και απομάκρυνσης της νευροδιαβιβαστικής ουσίας στις απολήξεις των μεταγαγγλιακών νευρικών ινών.

Έκκριση ακετυλοχολίνης και νορεπινεφρίνης από τις μεταγαγγλιακές νευρικές απολήξεις. Ορισμένες από τις μεταγαγγλιακές νευρικές απολήξεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και ιδιαίτερα των παρασυμπαθητικών νεύρων, μοιάζουν, αλλά είναι πολύ μικρότερες σε μέγεθος από τη νεύρο μυϊκή σύνδεση των σκελετικών μυών (τελική κινητική πλάκα). Εντούτοις οι περισσότερες από τις νευρικές ίνες του συμπαθητικού απλώς εφάπτονται μόνο στα εκτελεστικά κύτταρα των οργάνων που νευρώνονται απ' αυτές, κατά τη δίοδο τους ανάμεσα από τα κύτταρα, σε ορισμένες δε περιπτώσεις καταλήγουν σε συνδετικό ιστό που βρίσκεται πλάϊ στα κύτταρα που διεγείρονται από τις νευρικές αυτές ίνες. Στα σημεία κατά τα οποία οι νευρικές αυτές ίνες διέρχονται κοντά στα εκτελεστικά κύτταρα εμφανίζουν κίρσοειδείς διογκώσεις που ονομάζονται «κομβία en passant», στα οποία ανευρίσκονται

τα κυστίδια, που περιέχουν τη νευροδιαβιβαστική ουσία ακετυλοχολίνη ή νορεπινεφρίνη. Σε αυτά τα «κομβία» υπάρχουν επίσης, σε μεγάλο αριθμό, μιτοχόνδρια, που παρέχουν την ATP που απαιτείται για την ενεργειοδότηση των διεργασιών σύνθεσης ακετυλοχολίνης ή νορεπινεφρίνης.

Όταν το δυναμικό ενέργειας επεκτείνεται στην τελική απόληξη νευρικής ίνας, η διεργασία εκπόλωσης προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης της ίνας προς ιόντα ασβεστίου, με αποτέλεσμα τη διάχυση τους προς το εσωτερικό της νευρικής απόληξης. Εκεί, αυτά τα ιόντα αντιδρούν με κυστίδια που βρίσκονται πολύ κοντά στην κυτταρική μεμβράνη και προκαλούν σύντηξη τους με τη μεμβράνη, με αποτέλεσμα την έκχυση του περιεχομένου τους προς τα έξω. Με αυτό τον τρόπο προκαλείται η έκκριση της νευροδιαβιβαστικής ουσίας.

Σύνθεση ακετυλοχολίνης, η καταστροφή της μετά την έκκριση και η διάρκεια επίδρασης της. Η ακετυλοχολίνη συντίθεται στις τελικές απολήξεις των χολινεργικών νευρικών ινών. Το μεγαλύτερο μέρος της συντίθεται στο αξονόπλασμα, έξω από τα εκκριτικά κυστίδια, και στη συνέχεια η ακετυλοχολίνη μεταφέρεται στα κυστίδια, όπου και εναποθηκεύεται υπό μεγάλη συγκέντρωση, μέχρι τη στιγμή της έκκρισης της. Η βασική χημική αντίδραση αυτής της σύνθεσης είναι η ακόλουθη:

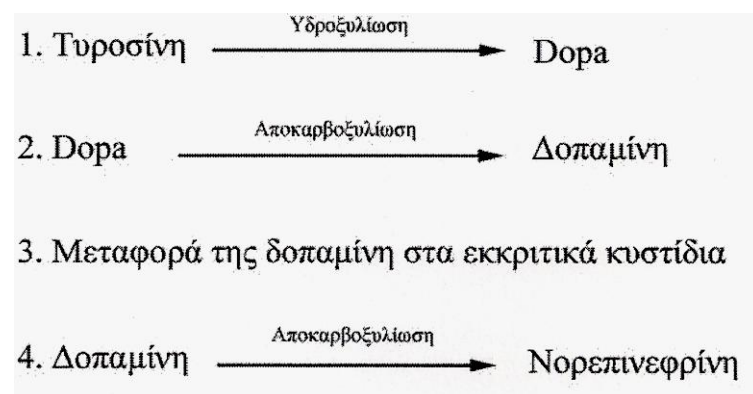


Μετά την έκκριση της ακετυλοχολίνης από τις χολινεργικές νευρικές απολήξεις, η ακετυλοχολίνη διατηρείται στους ιστούς για λίγα μόνο δευτερόλεπτα. Στη συνέχεια, το μεγαλύτερο μέρος της διασπάται σε ιόν οξικού οξέος και χολίνη, με το ένζυμο ακετυλο-χολινεστεράση, η οποία βρίσκεται συνδεδεμένη με κολλαγόνο και γλυκοσαμινογλυκάνες του τοπικού

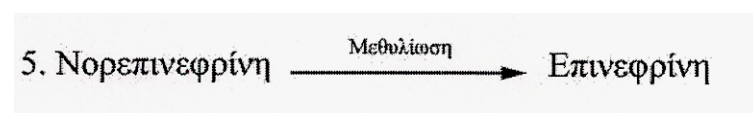
συνδετικού ιστού. Εδώ πρόκειται για τον ίδιο μηχανισμό καταστροφής της ακετυλοχολίνης που παρατηρείται και στη νευρομυϊκή σύναψη των κινητικών νευρικών ινών με τις μυϊκές ίνες των σκελετικών μυών (τελική κινητική πλάκα). Η χολίνη που απελευθερώνεται με αυτό τον τρόπο μεταφέρεται, με τη σειρά της, μέσα στη νευρική απόληξη, όπου χρησιμοποιείται και πάλι για τη σύνθεση νέας ακετυλοχολίνης.

Σύνθεση νορεπινεφρίνης, η απομάκρυνση της και η διάρκεια επίδραση

της. Η σύνθεση νορεπινεφρίνης αρχίζει στο αξονόπλασμα της τελικής νευρικής απόληξης της αδρενεργικής νευρικής ίνας, αλλά συμπληρώνεται στα εκκριτικά κυστίδια. Οι βασικές βαθμίδες αυτής της σύνθεσης είναι οι ακόλουθες:



Στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων αυτή η αντίδραση προχωρεί ακόμα μια βαθμίδα παρακάτω, για μετατροπή των 80% περίπου της νορεπινεφρίνης σε επινεφρίνη ως ακολούθως:



Μετά την έκκριση της νορεπινεφρίνης από τις τελικές νευρικές απολήξεις, η απομάκρυνση της από τον τόπο της έκκρισης γίνεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους: (1)

επαναπρόσληψη στις ίδιες αδρενεργικές νευρικές απολήξεις, με ενεργητική διεργασία μεταφοράς - με αυτό τον τρόπο απομακρύνονται το 50 έως 80% από την εκκρινόμενη νορεπινεφρίνη. (2) διάχυση από τις νευρικές απολήξεις προς το γύρω υγρό των ιστών και από εκεί προς το αίμα - με αυτό τον τρόπο απομακρύνεται το μεγαλύτερο ποσό από την υπολειπόμενη νορεπινεφρίνη και (3) καταστροφή από ένζυμα. (Ένα από αυτά τα ένζυμα είναι η *μονοαμινοξειδάση*, η οποία βρίσκεται στις ίδιες νευρικές απολήξεις, ενώ ένα άλλο είναι η *κατεχολ-Ο-μεθυλο-τρανσφεράση*, η οποία βρίσκεται διάχυτη σε όλους τους ιστούς του σώματος.)

Συνήθως, η νορεπινεφρίνη που εκκρίνεται κατ' ευθείαν σε ιστό, παραμένει σε δραστική κατάσταση για λίγα μόνο δευτερόλεπτα, γεγονός που αποδεικνύει ότι η επαναπρόσληψη και η διάχυση της γίνονται με αρκετά μεγάλη ταχύτητα. Εντούτοις, η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη που εκκρίνονται προς το αίμα από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, παραμένουν σε δραστική κατάσταση μέχρι τη διάχυση τους σε κάποιο ιστό, όπου καταστρέφονται από τη *κατεχολ-Ο-μεθυλο-τρανσφεράση*. Αυτό συμβαίνει, κατά κύριο λόγο, στο ήπαρ. Γι' αυτό, η νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη, όταν εκκρίνονται προς το αίμα, παραμένουν σε εξαιρετικά δραστική μορφή για 10 έως 30 εεο, ακολουθεί δε χρονική περίοδος από 1 έως μερικά λεπτά, κατά την οποία η δραστικότητα τους εμφανίζει προοδευτική ελάττωση.

Οι υποδοχείς στα εκτελεστικά όργανα

Πριν μια ακετυλοχολίνη, νορεπινεφρίνη, ή επινεφρίνη, που εκκρίνονται από τις νευρικές απολήξεις του αυτονόμου νευρικού συστήματος, μπορέσει να διεγείρει το εκτελεστικό όργανο, πρέπει να συνδέεται με εξαιρετικά εξειδικευμένους υποδοχείς που βρίσκονται στα εκτελεστικά κύτταρα. Ο

υποδοχέας συνήθως βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, συνδεδεμένος ως προσθετική ομάδα με μόριο πρωτεΐνης που διαπερνά ολόκληρο το πάχος της κυτταρικής μεμβράνης. Όταν η νευροδιαβιβαστική ουσία συνδέεται με τον υποδοχέα, προκαλείται μορφολογική αλλοίωση στη δομή του μορίου της πρωτεΐνης. Με τη σειρά του, το μεταβληθέν μόριο της πρωτεΐνης προκαλεί διέγερση ή αναστολή του κυττάρου, συνήθως (1) με πρόκληση μεταβολής της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης προς ένα ή και περισσότερα ιόντα ή (2) με ενεργοποίηση, ή απενεργοποίηση ενζύμου που βρίσκεται συνδεδεμένο με το άλλο άκρο της δεκτικής πρωτεΐνης, κατά το σημείο που προέχει προς το εσωτερικό του κυττάρου.

Διέγερση ή αναστολή του εκτελεστικού κυττάρου με μεταβολή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης. Επειδή η δεκτική πρωτεΐνη αποτελεί δομικό στοιχείο της κυτταρικής μεμβράνης, με τη μορφολογική αλλοίωση της δομής πολλών τέτοιων μορίων πρωτεΐνης διανοίγονται ή συγκλείονται πολλοί ιοντικοί διάυλοι, και με αυτό τον τρόπο μεταβάλλεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης προς διάφορα ιόντα. Για παράδειγμα, διάυλοι για ιόντα νατρίου ή και ασβεστίου συχνά διανοίγονται και επιτρέπουν ταχεία είσοδο των αντίστοιχων ιόντων προς το εσωτερικό του κυττάρου, με αποτέλεσμα συνήθως την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και την διέγερση του κυττάρου. Σε άλλες περιπτώσεις, διανοίγονται διάυλοι καλίου, με αποτέλεσμα τη διάχυση ιόντων καλίου από το εσωτερικό προς το εξωτερικό του κυττάρου, και αυτό συνήθως προκαλεί αναστολή του κυττάρου, γιατί με την απώλεια ήλεκτρο θετικών ιόντων καλίου δημιουργείται ηλεκτραρνητικότητα στο εσωτερικό του κυττάρου. Επίσης, σε ορισμένα κύτταρα, ιόντα μπορεί να εξασκούν επίδραση στο εσωτερικό του κυττάρου, όπως είναι η άμεση επίδραση των

ιόντων ασβεστίου στην προαγωγή της συστολής λείων μυϊκών ινών.

Επίδραση υποδοχέων με μεταβολή ενδοκυτταρικών ένζυμων.

Άλλος τρόπος λειτουργίας των υποδοχέων είναι η ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση ενζύμου (ή άλλης ενδοκυττάριας ουσίας) στο κύτταρο. Το ένζυμο είναι συνήθως συνδεδεμένο με δεκτική πρωτεΐνη κατά το σημείο που η τελευταία προέχει στο εσωτερικό του κυττάρου. Για παράδειγμα, με τη σύνδεση επινεφρίνης με τον υποδοχέα της, στην εξωτερική επιφάνεια πολλών κυττάρων, προκαλείται αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου *αδενυλο-κυκλάση*, που βρίσκεται στο εσωτερικό του κυττάρου, με αποτέλεσμα τη σύνθεση *κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (οAMP)*. Η οAMP, με τη σειρά της, μπορεί να θέσει σε κίνηση μία από διάφορες ενδοκυτταρικές λειτουργίες. Η ακριβής επίδραση εξαρτάται από τους χημικούς μηχανισμούς που διατίθενται στο κύτταρο.

Από τα παραπάνω είναι εύκολα κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο νευροδιαβιβαστική ουσία του αυτονόμου νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλεί αναστολή σε ορισμένα όργανα και διέγερση σε άλλα. Αυτό συνήθως καθορίζεται από τη φύση της δεκτικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και την επίδραση της δέσμευσης του υποδοχέα στη διαμόρφωση της δομής της. Στο κάθε όργανο, οι επιδράσεις που προκύπτουν μπορούν να διαφέρουν εντελώς από εκείνες που παρατηρούνται σε άλλα όργανα.

Δύο κύριοι τύποι υποδοχέων ακετυλοχολίνης - Μουσκαρινικοί και νικοτινικοί υποδοχείς

Η ακετυλοχολίνη ενεργοποιεί δύο τύπους υποδοχέων, που ονομάζονται αντίστοιχα *μουσκαρινικοί* και *νικοτινικοί*

υποδοχείς. Τα δύο αυτά ονόματα προέρχονται από το γεγονός ότι η μουσκαρίνη, δηλητήριο που λαμβάνεται από περιττώματα βατράχου, ενεργοποιεί μόνο τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, χωρίς να ενεργοποιεί τους νικοτινικούς υποδοχείς, ενώ η νικοτίνη ενεργοποιεί μόνο τους νικοτινικούς υποδοχείς, η δε ακετυλοχολίνη ενεργοποιεί και τους δύο αυτούς τύπους των υποδοχέων.

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς βρίσκονται σε όλα τα εκτελεστικά κύτταρα που διεγείρονται από μεταγαγγλιακές νευράδες του

παρασυμπαθητικού συστήματος, καθώς επίσης και σε εκείνα τα κύτταρα που ενεργοποιούνται από μεταγαγγλιακές χολινεργικές νευράδες του συμπαθητικού συστήματος.

Οι νικοτινικοί υποδοχείς βρίσκονται στις συνάψεις μεταξύ προγαγγλιακών και των μεταγαγγλιακών νευράδων τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς επίσης και στη μεμβράνη των μυϊκών ινών των σκελετικών μυών, κατά το σημείο της νευρομυϊκής σύναψης (τελική κινητική πλάκα).

Η κατανόηση και των δύο αυτών τύπων υποδοχέων είναι ιδιαίτερα σημαντική, γιατί ειδικές φαρμακευτικές ουσίες συχνά χρησιμοποιούνται στην ιατρική πράξη για διέγερση ή αποκλεισμό του ενός ή του άλλου τύπου αυτών των υποδοχέων.

Αδρενεργικοί υποδοχείς - Άλφα και βήτα υποδοχείς

Από πειραματικές έρευνες που έχουν γίνει με διάφορα φάρμακα τα οποία μιμούνται την επίδραση της νορεπινεφρίνης (συμπαθομιμητικά φάρμακα) σε εκτελεστικά όργανα που νευρώνονται από το συμπαθητικό, αποκαλύπτεται ότι υπάρχουν δύο μείζονες τύποι αδρενεργικών υποδοχέων, *άλφα υποδοχείς* και *βήτα υποδοχείς*. (Με τη σειρά τους οι βήτα υποδοχείς

διακρίνονται σε υποδοχείς *βήται* και *βήτα2*, γιατί ορισμένα φάρμακα επιδρούν σε ορισμένους μόνο βήτα υποδοχείς, όχι όμως σε όλους. Επίσης, υπάρχει και μια όχι τόσο διακριτή διαίρεση των άλφα υποδοχέων σε υποδοχείς *άλφα1*, και *άλφα2*.)

Η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη, που εκκρίνονται από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, εμφανίζουν κάποιες διαφορές όσον αφορά στην επίδραση τους στους άλφα και βήτα υποδοχείς. Η νορεπινεφρίνη διεγείρει, κατά κύριο λόγο, άλφα υποδοχείς, αλλά διεγείρει και ως ένα ορισμένο μικρό βαθμό και βήτα υποδοχείς. Εξάλλου, η επινεφρίνη διεγείρει και τους δύο αυτούς τύπους των υποδοχέων σε ίσο περίπου βαθμό. Γι' αυτό, η σχετική επίδραση της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης σε διάφορα εκτελεστικά όργανα καθορίζεται από τον τύπο των υποδοχέων που υπάρχουν σε αυτά τα όργανα. Είναι προφανές ότι εάν όλοι οι υποδοχείς είναι βήτα υποδοχείς, η επινεφρίνη θα είναι η περισσότερο αποτελεσματική διεγερτική ουσία.

Στον πίνακα 3 αναγράφεται η κατανομή των άλφα και βήτα υποδοχέων σε ορισμένα όργανα και συστήματα που ελέγχονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Σημειώνεται ότι ορισμένες άλφα λειτουργίες είναι διεγερτικές, ενώ άλλες είναι ανασταλτικές. Γι' αυτό, οι άλφα και βήτα υποδοχείς δεν συσχετίζονται υποχρεωτικά με διέγερση ή αναστολή, αλλά απλώς μόνο με τη συγγένεια της ορμόνης για τους υποδοχείς που υπάρχουν στο συγκεκριμένο εκτελεστικό όργανο.

Μια συνθετική ορμόνη που έχει χημική δομή παρόμοια με της επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, η *ισοπροπυλνορεπινεφρίνη*, εξασκεί πολύ ισχυρή επίδραση σε βήτα υποδοχείς, χωρίς ουσιαστικά να επηρεάζει τους άλφα υποδοχείς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΙ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥΣ

Άλφα υποδοχείς	Βήτα υποδοχείς
Αγγειοσυστολή	Αγγειοδιαστολή (β_2)
Διαστολή κόρης	Ταχυκαρδιά (β_1)
Χάλαση εντέρου	Αύξηση δύναμης μυοκαρδίου (β_1)
Συστολή σφιγκτήρων εντέρου	Χάλαση εντέρου (β_2)
Συστολή ανορθωτήρων μυών των τριχών	Χάλαση μήτρας (β_2)
Συστολή έσω σφιγκτήρα ουρήθρας	Διαστολή βρόγχων (β_2)
	Θερμιδογένεση (β_2)
	Γλυκογονόλυση (β_2)
	Λιπόλυση (β_1)
	Χάλαση ουροδόχου κύστης (β_2)

Διεγερτικές και ανασταλτικές επιδράσεις διέγερσης του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού

Στον πίνακα 4 αναγράφονται οι επιδράσεις στις λειτουργίες των διαφόρων σπλάγχων, που εξασκούνται με διέγερση συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νεύρων. Από αυτό τον πίνακα προκύπτει ότι με διέγερση του συμπαθητικού εξασκούνται διεγερτικές επιδράσεις σε ορισμένα όργανα και ανασταλτικές σε άλλα. Επίσης, με διέγερση του παρασυμπαθητικού προκαλείται διέγερση σε ορισμένα όργανα, αλλά και αναστολή σε άλλα. Επίσης, όταν με ερεθισμό του συμπαθητικού προκαλείται διέγερση ορισμένου οργάνου, ο ερεθισμός του παρασυμπαθητικού προκαλεί, σε ορισμένες περιπτώσεις την αναστολή του, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι τα δυο αυτά συστήματα, σε ορισμένες περιπτώσεις, επενεργούν ανταγωνιστικά το ένα έναντι του άλλου.

Εντούτοις, τα περισσότερα όργανα ελέγχονται, κατά κύριο λόγο, από το ένα ή το άλλο από τα δύο αυτά συστήματα. Δεν υπάρχει γενικός κανόνας με τον οποίο να ερμηνεύεται η διεγερτική ή ανασταλτική επίδραση ερεθισμού του συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού σε συγκεκριμένο

όργανο. Γι' αυτό, για κατανόηση της λειτουργίας του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού, θα πρέπει κανείς να γνωρίζει τις λειτουργίες των δύο αυτών νευρικών συστημάτων όπως αναγράφονται στον πίνακα 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΟΡΓΑΝΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

Όργανο συμπαθητικού	Επίδραση διέγερσης παρασυμπαθητικού	Επίδραση διέγερσης
Οφθαλμός Κόρη Ακτινωτός μυς	Διεύρυνση Ελαφρά χάλαση (όραση από μακριά) Αγγειοσυστολή και μικρή έκκριση	Στένωση Συστολή (όραση από κοντά) Διέγερση για άφθονη έκκριση (με πολλά ένζυμα για τους αδένες που εκκρίνουν ενζυμα)
Αδένες Ρινός Δακρυϊκοί Παρωτίδα Υπογνάθιος Γαστρικοί Πάγκρεας		
Ιδρωτοποιοί αδένες Απκρινείς αδένες Καρδιά Μυοκάρδιο	Άφθονη εφίδρωση (χολινεργικοί) Παχύρρευστο, οσμηρό έκκριμα	Έκκριση ιδρώτα από τις παλάμες Ουδεμία
Στεφανιαία	Αύξηση συχνότητας Αύξηση δύναμης συστολής	Ελάττωση συχνότητας Ελάττωση δύναμης συστολής (ιδιαίτερα στους καρπούς) Διαστολή
Πνεύμονες Βρόγχοι Αγγεία	Διαστολή (β ₂) Συστολή (α)	Συστολή Διαστολή (;
Έντερο Αυλός Σφιγκτήρες	Διαστολή Ελαφρά συστολή	Συστολή Διαστολή (;
Ήπαρ Χοληδόχος κύστη και χοληδόχοι πόροι	Ελάττωση περισταλτισμού και τόνου Αύξηση τόνου (συνήθως) Απόδοση γλυκόζης Χάλαση	Αύξηση περισταλτισμού και τόνου Χάλαση (συνήθως) Ελαφρά σύνθεση γλυκογόνου Συστολή
Νεφρός Ουροδόχος κύστη Έξωστήρας μυς Τρίγωνο Πέος	Ελάττωση απόδοσης και χάλαση (ελαφρά) Συστολή Εκσπερμάτιση	Ουδεμία έκκριση ρενίνης Συστολή Χάλαση Στύση
Αρτηρίδια Κοιλιακά σπλάχνα Μύες	Συστολή Συστολή (αδρενεργικοί α) Διαστολή (αδρενεργικοί β ₂) Διαστολή (χολινεργικοί) Συστολή	Ουδεμία Ουδεμία
Δέρμα Αίμα		Ουδεμία
Πλήξη Γλυκόζη Λιπίδια	Αύξηση Αύξηση Αύξηση	Ουδεμία Ουδεμία Ουδεμία
Βασικός μεταβολισμός Μυελός επινεφριδίων	Αύξηση έως 100%	Ουδεμία
Έκκριση Διανοητική δραστηριότητα	Αύξηση Αύξηση	Ουδεμία Ουδεμία
Ανορθωτήρες μύες των τριχών Σκελετικοί μύες	Συστολή Αύξηση γλυκογονόλυσης Αύξηση δύναμης	Ουδεμία Ουδεμία Ουδεμία
Λιποκύτταρα	Λιπόλυση	Ουδεμία

Η λειτουργία της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων

Με ερεθισμό των συμπαθητικών νευρών που νευρώνουν τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, προκαλείται έκκριση μεγάλου ποσού επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης προς το αίμα, που στη συνέχεια μεταφέρονται με το αίμα σε όλους τους

ιστούς του σώματος. Κατά μέσο όρο, το 80% από αυτή την έκκριση είναι επινεφρίνη και το άλλο 20% νορεπινεφρίνη, αν και τα σχετικά ποσοστά μπορούν να μεταβάλλονται σημαντικά υπό διάφορες φυσιολογικές συνθήκες.

Η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη που κυκλοφορούν με το αίμα εξασκούν τις ίδιες σχεδόν επιδράσεις σε διάφορα όργανα με εκείνες που προκαλούνται με άμεση διέγερση του συμπαθητικού, εκτός από το γεγονός ότι οι επιδράσεις αυτές διαρκούν 5 έως 10 φορές περισσότερο, γιατί οι ορμόνες αυτε'ς απομακρύνονται από το αίμα με σχετική βραδύτητα, σε διάστημα 2 έως 4 min.

Η κυκλοφορούμενη νορεπινεφρίνη προκαλεί αγγειοσυστολή ουσιαστικά όλων των αιμοφόρων αγγείων του σώματος. Επίσης, προκαλεί αύξηση δραστηριότητας της καρδιάς, αναστολή του γαστρεντερικού σωλήνα, διεύρυνση της κόρης του οφθαλμού κ.ο.κ.

Η επινεφρίνη έχει τις ίδιες σχεδόν επιδράσεις με εκείνες της νορεπινεφρίνης, με τις ακόλουθες διαφορές: Πρώτο, η επινεφρίνη, εξαιτίας της μεγαλύτερης επίδρασης της σε βήτα υποδοχείς, εξασκεί μεγαλύτερη διεγερτική επίδραση στην καρδιά σε σύγκριση με τη νορεπινεφρίνη. Δεύτερο, η επινεφρίνη προκαλεί ασθενή μόνο αγγειοσυστολή των αγγείων των μυών σε σύγκριση με την πολύ εντονότερη αγγειοσυστολή που προκαλείται από τη νορεπινεφρίνη. Επειδή τα αγγεία των μυών αντιπροσωπεύουν σημαντικό τμήμα των αγγείων ολόκληρου του σώματος, αυτή η διαφορά ενέχει ιδιαίτερη σημασία, γιατί η νορεπινεφρίνη αυξάνει κατά σημαντικό βαθμό την ολική περιφερική αντίσταση, και, κατά συνέπεια, αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε σημαντικό βαθμό, ενώ η επινεφρίνη αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε μικρότερο βαθμό, αλλά αυξάνει την καρδιακή παροχή πολύ περισσότερο, εξαιτίας της διεγερτικής της επίδρασης στην καρδιά.

Μια τρίτη διαφορά μεταξύ επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης έχει

σχέση με τις επιδράσεις τους στον μεταβολισμό των ιστών. Η επινεφρίνη εξασκεί 5πλάσια έως 10πλάσια επίδραση στο μεταβολισμό, σε σύγκριση με τη νορεπινεφρίνη. Πράγματι, η επινεφρίνη που εκκρίνεται από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων μπορεί να αυξάνει τον μεταβολισμό ολοκλήρου του σώματος, συχνά μέχρι και 100% πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο, και με αυτό τον τρόπο προκαλείται αύξηση της δραστηριότητας και της διεγερσιμότητας ολόκληρου του σώματος. Αυτή προκαλεί επίσης αύξηση του ρυθμού και άλλων μεταβολικών δραστηριοτήτων, όπως η γλυκογονόλυση στο ήπαρ και τους μυς, καθώς και η απόδοση γλυκόζης προς το αίμα.

Σε περίληψη, με τη διέγερση της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων, προκαλείται η έκκριση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, που έχουν τις ίδιες σχεδόν επιδράσεις σε ολόκληρο το σώμα όπως η άμεση διέγερση του συμπαθητικού, εκτός από το γεγονός ότι οι επιδράσεις αυτές διαρκούν πολύ περισσότερο, μέχρι και δύο έως τέσσερα λεπτά μετά το τέλος του ερεθισμού.

Η αξία της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων για τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη εκκρίνονται σχεδόν πάντοτε από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων παράλληλα με τη διέγερση των διαφόρων οργάνων του σώματος από γενικευμένη δραστηριοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Γι' αυτό, τα διάφορα όργανα στην πραγματικότητα διεγείρονται συγχρόνως με δύο διαφορετικούς τρόπους, άμεσα με τα συμπαθητικά νεύρα και έμμεσα με τις ορμόνες της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων. Οι δύο αυτοί τρόποι διέγερσης των διαφόρων οργάνων υποστηρίζονται μεταξύ τους και ο καθένας μπορεί συνήθως να υποκαθιστά τον άλλο. Για παράδειγμα, με την καταστροφή των άμεσων συμπαθητικών νευρικών οδών προς τα

όργανα δεν αποκλείεται η διέγερση αυτών των οργάνων, γιατί η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη εξακολουθούν να εκκρίνονται προς το αίμα και να προκαλούν, με έμμεσο τρόπο, τη διέγερση τους. Επίσης, η ολική απώλεια της μυελώδους μοίρας των δύο επινεφριδίων ελάχιστη μόνο επίδραση έχει στη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, γιατί οι άμεσες νευρικές οδοί εξακολουθούν να επιτελούν όλες τις απαραίτητες λειτουργίες. Έτσι, με τον διπλό μηχανισμό της διέγερσης του συμπαθητικού παρέχεται ένας παράγων ασφαλείας, μηχανισμός που αντικαθιστά τον άλλο όταν ελλείπει.

Μια άλλη σημαντική αξία της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων συνίσταται στην ικανότητα της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης να διεγείρουν ορισμένα στοιχεία του σώματος, τα οποία δεν νευρώνονται κατ' ευθείαν με συμπαθητικές νευρικές ίνες. Για παράδειγμα, ο ρυθμός του μεταβολισμού του κάθε κυττάρου του σώματος αυξάνεται με αυτές τις ορμόνες, και ιδιαίτερα με την επινεφρίνη, παρά το γεγονός ότι ένα μικρό μόνο μέρος από όλα τα κύτταρα του σώματος νευρώνονται κατ' ευθείαν με συμπαθητικές νευρικές ίνες.

Η σχέση συχνότητας των νευρικών ώσεων προς τον βαθμό επίδρασης του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος

Μια ειδική διαφορά μεταξύ του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του σωματικού κινητικού νευρικού συστήματος για τους γραμμωτούς μυς είναι ότι, για την πλήρη δραστηριοποίηση των εκτελεστικών οργάνων που νευρώνονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, απαιτείται μικρή μόνο συχνότητα νευρικών ώσεων. Κατά γενικό κανόνα, μία περίπου νευρική ώση ανά δευτερόλεπτο επαρκεί για τη συντήρηση της φυσιολογικής επίδρασης του συμπαθητικού ή του

παρασυμπαθητικού, η δε πλήρης ενεργοποίηση επιτυγχάνεται μόνο με 10 έως 20 νευρικές ώσεις ανά δευτερόλεπτο, για την πλήρη τους δραστηριοποίηση. Αντίθετα, στο κινητικό νευρικό σύστημα για τους σκελετικούς μυς, απαιτούνται για την πλήρη δραστηριοποίηση τους, 50 έως 500 ή και περισσότερες νευρικές ώσεις ανά δευτερόλεπτο.

Ο «τόνος» του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού

Το συμπαθητικό και του παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα εμφανίζουν συνεχή δραστηριότητα, ο δε βασικός ρυθμός της δραστηριότητας τους ονομάζεται αντίστοιχα *τόνος του συμπαθητικού* ή *τόνος του παρασυμπαθητικού*.

Η αξία της παρουσίας αυτού του τόνου είναι ότι μπορεί, με αυτό τον τρόπο, το καθένα από τα δύο αυτά νευρικά συστήματα να αυξάνει ή και να ελαττώνει τη δραστηριότητα των νευρούμενων οργάνων. Για παράδειγμα, με τον τόνο του συμπαθητικού διατηρούνται όλα σχεδόν τα αρτηρίδια της συστηματικής κυκλοφορίας σε κατάσταση αγγειοσυστολής, στο μισό περίπου της μεγίστης διαμέτρου τους. Με αύξηση του βαθμού της διέγερσης του συμπαθητικού, αυτά τα αγγεία μπορούν να συστέλονται ακόμα περισσότερο, ενώ με αναστολή του τόνου του συμπαθητικού μπορούν να διαστέλλονται. Εάν δεν υπήρχε το φαινόμενο του συνεχούς τόνου του συμπαθητικού, το συμπαθητικό σύστημα δεν θα μπορούσε να προκαλεί αγγειοδιαστολή, αλλά μόνο αγγειοσυστολή.

Ένα άλλο ενδιαφέρον παράδειγμα είναι ο τόνος του παρασυμπαθητικού στον γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά από χειρουργική κατάργηση της παρασυμπαθητικής νεύρωσης του γαστρεντερικού σωλήνα, με διατομή των πνευμονογαστρικών νεύρων, μπορεί να προκαλείται σοβαρή και παρατεταμένη «ατονία» του στομάχου και του εντέρου, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της προωθητικής λειτουργίας του εντέρου, και

συνακόλουθη σοβαρή δυσκοιλιότητα. Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι, φυσιολογικά, ο τόνος του παρασυμπαθητικού στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι απαραίτητος. Αυτός ο τόνος μπορεί να περιορίζεται από τον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την αναστολή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα ή μπορεί και να αυξάνεται, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της δραστηριότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.

Ο τόνος που προκαλείται με τη βασική έκκριση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων.

Ο φυσιολογικός ρυθμός έκκρισης επινεφρίνης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, σε ηρεμία του ατόμου, είναι 0,2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, για δε την νορεπινεφρίνη είναι 0,05 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Τα ποσά αυτά είναι σημαντικά - πράγματι αυτά επαρκούν για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σχεδόν στη φυσιολογική της τιμή, ακόμα και όταν όλες οι άμεσες νευρικές οδοί του συμπαθητικού προς το καρδιαγγειακό σύστημα έχουν διατμηθεί. Κατά συνέπεια, είναι προφανές ότι σημαντικό μέρος από τον συνολικό τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος οφείλεται στην επιπρόσθετη βασική έκκριση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, εκτός από την άμεση διέγερση του συμπαθητικού.

Επίδραση απώλειας του τόνου του συμπαθητικού ή παρασυμπαθητικού μετά απονεύρωση. Αμέσως μετά διατομή συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού νεύρου, το νευρούμενο όργανο χάνει τον συμπαθητικό ή τον παρασυμπαθητικό του τόνο. Για παράδειγμα, στην περίπτωση των αιμοφόρων αγγείων, η διατομή των συμπαθητικών νεύρων συνεπάγεται τη σχεδόν μέγιστη αγγειοδιαστολή τους. Μολαταύτα, σε χρονικό διάστημα λίγων λεπτών, ωρών, ημερών ή ακόμα και εβδομάδων, ο

ενδογενής τόνος των λείων μυϊκών ινών των αγγείων αυξάνεται - δηλαδή αυξάνεται ο τόνος που προκαλείται με την αυξημένη δύναμη συστολής των λείων μυϊκών ινών, ο οποίος δεν οφείλεται σε διέγερση του συμπαθητικού αλλά σε χημικές προσαρμογές των ίδιων των λείων μυϊκών ινών. Με αυτό τον ενδογενή τόνο τελικά αποκαθίσταται σχεδόν πλήρως η φυσιολογική αγγειοσυστολή.

Ουσιαστικά, τα ίδια φαινόμενα παρατηρούνται και στα περισσότερα εκτελεστικά όργανα, μετά την απώλεια του τόνου του συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού. Δηλαδή, σε σύντομο χρονικό διάστημα, αναπτύσσεται ενδογενής αντιστάθμιση, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της λειτουργίας του οργάνου σχεδόν στο φυσιολογικό της επίπεδο. Εντούτοις, στο παρασυμπαθητικό σύστημα, σε μερικές περιπτώσεις, για την αντιστάθμιση απαιτούνται αρκετοί μήνες. Για παράδειγμα, η απώλεια του τόνου του παρασυμπαθητικού στην καρδιά του σκύλου συνεπάγεται αύξηση της συχνότητας της καρδιακής λειτουργίας σε 160 καρδιακούς παλμούς ανά λεπτό. Η συχνότητα της καρδιακής λειτουργίας σε αυτό το ζώο παραμένει, έως ορισμένο βαθμό, αυξημένη, ακόμα και μετά από έξι μήνες.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΝΟΜΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ

Ένα πολύπλοκο δίκτυοεξωκυτταρικών σημάτων και πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων ενορχηστρώνει τη εξειδίκευση πολλαπλών νευρονικών φαινοτύπων κατά την ανάπτυξη του ΑΝΣ. Κατά την τελευταία δεκαετία έχει επιτευχθεί εντυπωσιακή πρόοδος στην ταυτοποίηση των εξωκυττάρων σηματοδοτικών μορίων και των μεταγραφικών παραγόντων που βασικά ελέγχουν την ανάπτυξη και τον προσδιορισμό τύπου για το ΑΝΣ. Συγκεκριμένα, ο επονομαζόμενος "μεταγραφικός ρυθμιστικός κώδικας" που διέπει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση του ΑΝΣ έχει αποσαφηνιστεί, πολλοί μεταγραφικοί παράγοντες κλειδιά για τον καθορισμό του κυτταρικού τύπου όπως οι Mash1, Phox2, AP2 και GATA3 έχουν αναγνωριστεί ως υπεύθυνοι για την ανάπτυξη του ΑΝΣ και την εξειδίκευση των νευροδιαβιβαστών. Ένα σημαντικό αναδυόμενο χαρακτηριστικό είναι ότι αυτοί οι μεταγραφικοί παράγοντες κλειδιά ρυθμίζουν όχι μόνο την ανάπτυξη αλλά και τις τελικές ιδιότητες των διαφοροποιημένων νευρώνων όπως η νευροδιαβιβαστική τους ταυτότητα. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, αυτοί οι παράγοντες άμεσα ή έμμεσα ρυθμίζουν την έκφραση και των δύο ειδικών για κάθε κυτταρικό τύπο δεικτών ως παν-νευρωνικοί δείκτες. Δεύτερον αυτοί οι μεταγραφικοί παράγοντες λειτουργούν σε μία πολύπλοκη ρυθμιστική ακολουθία, ξεκινώντας από σηματοδοτικά μόρια κλειδιά έως οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες. Τελικά όπως καταδείχθηκε από τη μελέτη της ρύθμισης του γονιδίου της β-υδροξυλάσης της ντοπαμίνης, μεγάλος αριθμός παραγόντων ειδικών για συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο (π.χ. και 26) και γενικών μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. ΟΤΕΒ και ΣρI), συνεργατικά ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων δεικτών που είναι ειδικοί για συγκεκριμένο τύπο κυττάρων.

Αυτές οι νέες μοριακές πληροφορίες θα διευκολύνουν την κατανόηση της λειτουργίας του ΑΝΣ τόσο στο φυσιολογικό όσο και στον παθολογικό εγκέφαλο.

Εισαγωγή

Το ΑΝΣ (καλείται επίσης και αυτόνομη υποδιαίρεση ή αυτόνομο κινητικό σύστημα) είναι η μία από τις δύο κύριες διαιρέσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος. Το ΑΝΣ έχει τρεις κύριες υποδιαιρέσεις που είναι χωροταξικά διαχωρισμένες: το συμπαθητικό, το παρασυμπαθητικό και το εντερικό νευρικό σύστημα. Ενώ το συμπαθητικό σύστημα ελέγχει τις αντιδράσεις "μάχης ή φυγής" στη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων, αυξάνοντας τη συμπαθητική δράση στην καρδιά και τα άλλα σπλάγχνα, το παρασυμπαθητικό είναι υπεύθυνο για τις βασικές αυτόνομες λειτουργίες όπως ο καρδιακός ρυθμός και η αναπνοή σε φυσιολογικές συνθήκες. Το εντερικό σύστημα ρυθμίζει την περισταλτικότητα του εντέρου και συντονίζει τη δραστηριότητα των εκκριτικών αδένων. Στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει γίνει εντυπωσιακή πρόοδος σε σχέση με τους μοριακούς μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα στην ανάπτυξη του ΑΝΣ. Η ανασκόπηση αυτή επικεντρώνεται κυρίως στον μεταγραφικό ρυθμιστικό κώδικα που διέπει την ανάπτυξη και τον καθορισμό της νευροδιαβιβαστικής ταυτότητας του ΑΝΣ.

Το ΑΝΣ προέρχεται από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας

Της πρώιμης αναπτυξιακής περιόδου του εμβρύου των σπονδυλωτών, ο νευρικός σωλήνας και η νωτιαία χορδή

σχηματίζονται από τις στοιβάδες του εξωδέρματος και του μεσοδέρματος αντίστοιχα. Σε αυτή τη χρονική στιγμή τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας που προέρχονται από την πλαγιοπίσθια άκρη της νευρικής πλάκας, δημιουργούνται στη συμβολή του νευρικού σωλήνα με το εξώδερμα. Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη μη-νευρική εξωδερμική στοιβάδα και τη νευρική πλάκα επηρεάζουν σημαντικά το σχηματισμό των κυττάρων της νευρικής ακολουθίας στην κοινή επιφάνεια τους. Κατά το σχηματισμό τους, τα κύτταρα της νευρικής ακολουθίας μεταναστεύουν κατά μήκος ειδικών διαδρομών σε διάφορους προορισμούς και διαφοροποιούνται σε μία ποικιλία κυτταρικών τύπων, η οποία περιλαμβάνει όλους τους νευρώνες και τα γλοιϊκά κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος και τους νευρώνες των πλεγμάτων του γαστρικού βλεννογόνου. Επιπλέον, κάποιοι άλλοι κυτταρικοί τύποι όπως τα κύτταρα των λείων μυών και τα χρωματοφόρα κύτταρα είναι γνωστό ότι προέρχονται επίσης από τα κύτταρα της νευρικής ακολουθίας. Πρόσφατα έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στην αναγνώριση των σηματοδοτικών μορίων και των μεταγραφικών παραγόντων που ελέγχουν τον καθορισμό της γενεαλογίας (*lineage*) και τη διαφοροποίηση των κυττάρων της νευρικής ακολουθίας.

Σηματοδοτικά μόρια ρυθμίζουν τις διαδικασίες ανάπτυξης του ANΣ

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι διάφορα σηματοδοτικά μόρια, π.χ. μέλη της οικογένειας της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (BMP), το Wnt, το sonic hedgehog και τον αυξηνητικό παράγοντα των ινοβλαστών, παίζουν κρίσιμους ρόλους στον πρώιμο σχηματισμάτων κυττάρων της νευρικής ακολουθίας καθώς και στον τελικό καθορισμό της νευρωνικής ταυτότητας. Αυτά τα σήματα συχνά προέρχονται από γειτονικούς ιστούς

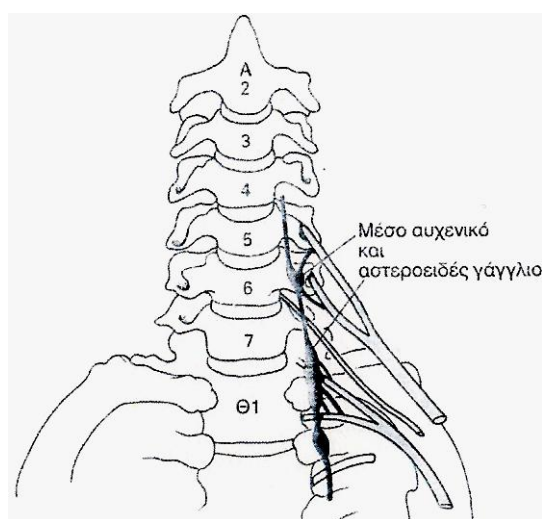
κατά τη διάρκεια της μετανάστευσης των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας. Για παράδειγμα, πειράματα σε έμβρυα όρνιθας δείχνουν ότι η νωτιαία χορδή είναι απαραίτητη αλλά όχι επαρκής για να προάγει τον αδρενεργικό φαινότυπο στα προερχόμενα από τη νευρική ακρολοφία συμπαθητικά γάγγλια. Ένας πιθανός υποψήφιος ως μόριο που προέρχεται από τη νωτιαία χορδή, είναι ο sonic hedgehog. Επιπρόσθετα, μία σειρά από πειράματα απέδειξε ότι τα μέλη της οικογένειας του BMP, που εκφράζονται από την οπίσθια αορτή, παίζουν ένα κρίσιμο ρόλο στη διαφοροποίηση και τον καθορισμό του τύπου για το συμπαθητικό νευρικό σύστημα- Είναι αξιοσημείωτο ότι τα εξωκυττάρια σηματοδοτικά μόρια φαίνεται να δουλεύουν σε συνεργασία με τα ενδοκυττάρια σήματα όπως το cAMP. Σύμφωνα με αυτά, σε καλλιέργεια κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας, η επαγωγή της διαφοροποίησης και του νευροδιαβιβαστικού φαινοτύπου από BMP ενισχύεται από παράγοντες που αυξάνουν το cAMP. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η σηματοδότηση με cAMP δρα ως διτροπικός ρυθμιστής της ανάπτυξης συμπαθοαδρενεργικών (SA) κυττάρων σε καλλιέργειες κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας, διότι η μέτρια ενεργοποίηση του προάγει την ανάπτυξη συμπαθοαδρενεργικών κυττάρων, ενώ η δυνατή ενεργοποίησή του αντιστέκεται, ακόμα και με την παρουσία του BMP-2, στην ανάπτυξη SA κυττάρων και στην έκφραση των γονιδίων που καθορίζουν τον τύπο των SA κυττάρων. Τελειώνοντας αναφέρουμε ότι την τελευταία δεκαετία, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι διάφοροι νευροτροφικοί παράγοντες όπως οι NGF, GDNF, NT3 και/ή η σηματοδότηση των υποδοχέων τους, ρυθμίζουν σε σημαντικό βαθμό την επιβίωση και την ανάπτυξη και των τριών τμημάτων του ANΣ.

Ο μεταγραφικός ρυθμιστικός κώδικας διέπει την ανάπτυξη και τη φαινοτυπική εξειδίκευση του ΑΝΣ.

Διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες, θεωρείται ότι διεγείρουν έναν ρυθμιστικό καταρράκτη, προκαλώντας την έκφραση καθοδικών μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι τελικά ενεργοποιούν ή καταστέλλουν τα γονίδια του τελικού στόχου. Ο ρυθμιστικός καταρράκτης που ελέγχει τον νοραδρενεργικό νευροδιαβιβαστικό φαινότυπο του ΑΝΣ, έχει μελετηθεί εκτενώς οδηγώντας στην ταυτοποίηση και τον λειτουργικό χαρακτήρισμό των βασικών μεταγραφικών παραγόντων. Για παράδειγμα ο βασικός έλικα-αγκύλη-έλικα (bHLH) παράγοντας Mash1 (mammalian achaete-scute homolog-1 και ο chicken homolog Cash1), που επάγεται από τις BMPs, είναι ο πρώτος μεταγραφικός παράγοντας που φαίνεται να είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη νοραδρενεργικών νευρώνων. Σε αυτήν την αλληλουχία, κάτω από τον Mash1 βρίσκεται ο ομοιοπεριοχικός μεταγραφικός παράγοντας Phox2a, ο οποίος είναι ο κρίσιμος ρυθμιστής της ανάπτυξης του νοραδρενεργικού κυτταρικού τύπου. Ένας στενά σχετιζόμενος μεταγραφικός παράγοντας, ο Phox2b, επάγεται επίσης από τις BMPs, ανεξάρτητα από τον Mash1 και είναι ένας ακόμα σημαντικός ρυθμιστής της ανάπτυξης νοραδρενεργικών νευρώνων. Επιπροσθέτως, οι GATA2/3 και dHand παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη των νοραδρενεργικών νευρώνων. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι και ο AP2β ενδέχεται να επηρεάζει σημαντικά τη ρύθμιση της ανάπτυξης νοραδρενεργικών νευρώνων στο ΑΝΣ. Οι ειδικοί λειτουργικοί ρόλοι αυτών των μεταγραφικών παραγόντων στην ανάπτυξη του ΑΝΣ έχουν ταυτοποιηθεί και περιγράφονται.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HORNER ΚΑΙ ΑΣΤΕΡΟΕΙΔΕΣ ΓΑΓΓΛΙΟ

Το κατώτερο αυχενικό συμπαθητικό γάγγλιο συνενούται με το Ιο θωρακικό γάγγλιο στο 80% περίπου των ατόμων. Αυτό το ανατομικό μόριο ορίζεται ως αστεροειδές γάγγλιο (παρά το ότι ο όρος συχνά χρησιμοποιείται για τα δυο γάγγλια ακόμα κι όταν είναι χωριστά) (Εικόνα 24). Το κατώτερο αυχενικό γάγγλιο κείται μπροστά από τον πρόσθιο κλάδο του 8ου αυχενικού νεύρου και αμέσως όπισθεν από τις σπονδυλικές φλέβες ή στο άνω όριο της υποκλειδίου αρτηρίας, εάν η τελευταία σχηματίζει αρκετά υψηλό τόξο, στο επίπεδο του μεσοσπονδύλιου διαστήματος μεταξύ των Α7 και Θ1 σπονδύλων, το Ιο θωρακικό γάγγλιο βρίσκεται απέναντι από τον αυχένα της 1ης πλευράς, πίσω από τον υπεζωκότα. Το κατώτερο γάγγλιο συνδέεται με το μέσο αυχενικό γάγγλιο τόσο μέσω της αυχενικής συμπαθητικής αλύσου όσο και μέσω της υποκλειδίου αγκύλης (του Υιουεεεη) η οποία περιβάλλει το κάτω χείλος της υποκλειδίου αρτηρίας και στη συνέχεια περνά προς τα πάνω για να συναντήσει το μέσο γάγγλιο.



Εικόνα 24: Το αστεροειδές γάγγλιο και οι σχέσεις του προς τις ρίζες του βραχιόνιου πλέγματος και τους σπονδύλους.

Προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες από τα Θ1 και Θ2 νευροτόμια περνούν προς τα πάνω κατά μήκος της

συμπαθητικής αλύσου για να καταλήξουν κατά κύριο λόγο στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο προκειμένου να διανεμηθεί στην κεφαλή και τον αυχένα. Ίνες από τα Θ2-7 νευροτόμια καταλήγουν κυρίως στα γάγγλια των Θ1 και 2 και στα κατώτερα και μέσα αυχενικά γάγγλια. Φαιοί κλάδοι εξορμούνται από εδώ προς τις ρίζες του βραχιονίου πλέγματος και έτσι διανέμονται στο άνω άκρο.

Η στενή σχέση του αστεροειδούς γαγγλίου και της κατώτερης αυχενικής συμπαθητικής αλύσου με το βραχιόνιο πλέγμα, σημαίνει ότι η έγχυση διαλύματος τοπικού αναισθητικού συχνά θα προκαλέσει συμπαθητικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος. Κλινικά, αυτό εκδηλώνεται με **σύνδρομο Horner**: μύση της κόρης (παράλυση του διαστολέα της κόρης), πτώση του βλεφάρου (παράλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του ανελκτήρα του άνω βλεφάρου) και μονόπλευρη αγγειοδιαστολή και ανιδρωσία οφειλόμενη σε αποκλεισμό της συμπαθητικής νεύρωσης του δέρματος του προσώπου. Η αγγειοδιαστολή προκαλεί επίσης μονόπλευρο αποκλεισμό της ρινός. **Υπάρχουν αμφιβολίες για το εάν ο ενόφθαλμος που περιγράφεται σε αυτό το σύνδρομο πράγματι παρατηρείται.**

Εφαρμόζοντας συμπαθεκτομή του άνω άκρου (άνω ραχιαία συμπαθεκτομή), ο χειρουργός διαιρεί τη συμπαθητική αλυσίδα αμέσως κάτω από το Θ3 γάγγλιο, στη συνέχεια διατέμνει προς τα πάνω την αλυσίδα, όλες τις συνδέσεις της αλλά διατηρεί προσεκτικά το αστεροειδές γάγγλιο με τους λευκούς του κλάδους από το Θ1. Με αυτόν τον τρόπο, οι συμπαθητικές ώσεις προς το άνω άκρο (Θ2-7) διακόπτονται με προγαγγλιακή διατομή, αλλά διατηρείται η κύρια νεύρωση προς την κεφαλή και τον τράχηλο μέσω του Θ1. Με αυτή την κίνηση αποφεύγεται και το σύνδρομο Horner. Η θωρακοσκοπική προσπέλαση παρέχει άριστη όψη της άνω θωρακικής συμπαθητικής αλύσου και αμφότερες οι πλευρές μπορούν να χειρουργηθούν στον ίδιο χρόνο.

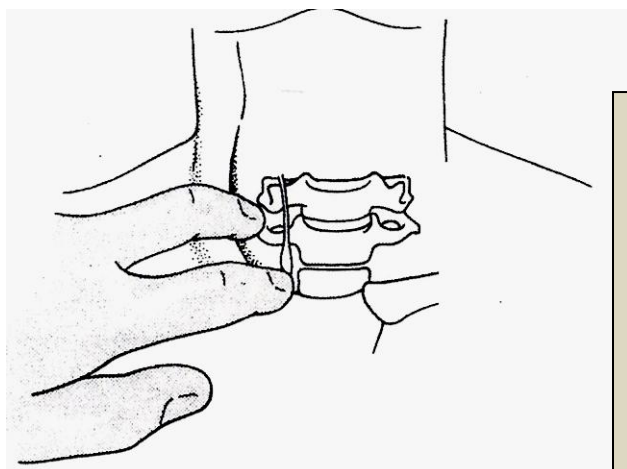
Μερικές συμπαθητικές ίνες για το άνω άκρο μπορεί να εγκαταλείπουν την άλυσο κάτω από το Θ1 γάγγλιο και να πορεύονται απευθείας στο βραχιόνιο πλέγμα. Ένας σχετικά σταθερός κλάδος από το Θ2 γάγγλιο στο Ιο θωρακικό νεύρο είναι το νεύρο του Κίζ. Πρέπει κανείς να το δει και να το διατάμει για να κάνει μια πλήρη συμπαθεκτομή.

Αποκλεισμός του αστεροειδούς γαγγλίου

Ο ασθενής ξαπλώνει στην πλάγια κατακεκλιμένη θέση με τον αυχένα σε πλήρη έκταση. Η εγκάρσια απόφυση του 7ου αυχενικού σπονδύλου, όπου βρίσκεται το γάγγλιο, βρίσκεται σε απόσταση δυο δακτύλων πάνω από τη στερνοκλειδική άρθρωση. Αυτό το οστέινο οδηγό σημείο είναι φυσικά εύκολα ψηλαφητό. Αυτό το σημείο σημειώνεται πάνω στο δέρμα. Τα άκρα των δυο δακτύλων τοποθετούνται πάνω από το έσω άκρο της κλείδας και σπρώχνονται μαλακά αλλά σταθερά προς τα πίσω, μέσα στους μαλακούς ιστούς του τραχήλου, ανάμεσα στο καρωτιδικό δεμάτιο και την τραχεία (Εικ. 25). Τα δάκτυλα απωθούν τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ προς τα έξω, μαζί με την καρωτίδα, της οποίας οι σφίξεις γίνονται εύκολα αντιληπτές. Αφού δημιουργηθεί δερματικός πομφός από τοπικό αναισθητικό, μια βελόνα προωθείται κάθετα προς τα πίσω μεταξύ των δυο δάκτυλων μέχρι να προσκρούσει στην εγκάρσια απόφυση του 7ου αυχενικού σπονδύλου. Το ακριβές βάθος ποικίλει ανάλογα με τη σωματική διάπλαση του ασθενούς, αλλά συνήθως είναι 2-3 εκ. από την επιφάνεια του δέρματος. Μετά από την αρχική αναρρόφηση, 10 ml διαλύματος λινοκαΐνης 1% ενίονται.

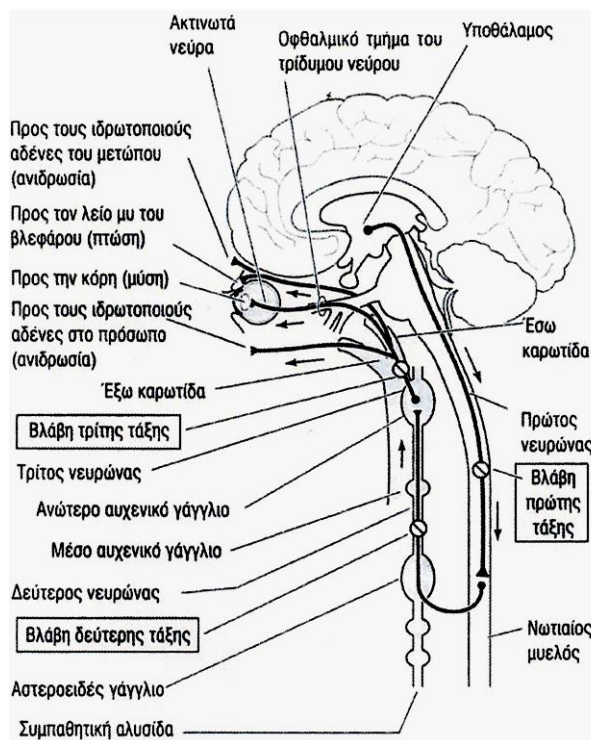
Είναι πιθανή η παρακέντηση της υπερυπεζωκοτικής μεμβράνης (περιτοναϊκός χώρος) και η είσοδος στον υπεζωκοτικό χώρο. Για να εξασφαλίσει κανείς ότι το μέγεθος

του πνευμοθώρακα που θα προκληθεί θα είναι μικρό, είναι συνετό να υπάρχει μια σύριγγα προσαρμοσμένη στη βελόνα.



Εικόνα 25: Η ανατομία του νευρικού αποκλεισμού (block) του αστεροειδούς γαγγλίου. Τα δάκτυλα απωθούν το στερνοκλειδομαστοειδή και την κοινή καρωτίδα.

Ένα από τα κλειδιά της νευρολογικής διάγνωσης ήταν πάντα η νευροανατομική εντόπιση (Εικόνα 26).



Εικόνα 26: Ανατομία της νεύρωσης της κόρης - σύνδρομο Horner. Η εικόνα δείχνει τις οδούς από (1) τον υποθάλαμο προς την ενδιάμεση-πλάγια στήλη στον νωτιαίο μυελό (νευρώνας πρώτης τάξης). (2) ένας προγαγγλιακός συμπαθητικός νευρώνας με το κυτταρικό σώμα στην ενδιάμεση-πλάγια στήλη δέχεται σύναψη από το πρώτο νευρώνα και στέλνει άξονα στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο. (3) ένας μεταγαγγλιακός συμπαθητικός νευρώνας με το κυτταρικό σώμα στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο στέλνει άξονες στον διαστολέα μύ της κόρης (λείος μύς).

Μια κλασική περίπτωση στην οποία ο καθορισμός της νευροανατομίας είναι σημαντικός, είναι το **σύνδρομο Horner** το οποίο χαρακτηρίζεται από το: συνδυασμό μονόπλευρης **πτώσης** του βλεφάρου, **μύση** (μικρή κόρη) και **ανιδρωσία** (έλλειψη εφίδρωσης). Οι συμπαθητικοί νευρώνες νευρώνουν τον λείο μυ που ανυψώνει το βλέφαρο, τον διαστολέα μυ της κόρης και τους ιδρωτοποιούς αδένες του προσώπου. Το σύνδρομο Horner προκύπτει από απώλεια της φυσιολογικής συμπαθητικής νεύρωσης στη μια πλευρά του προσώπου. Η διαφορική διάγνωση αυτού του συνδρόμου είναι ευρεία, αλλά μπορεί να περιορισθεί αν προσδιορισθεί η θέση εμπλοκής της συμπαθητικής οδού. Εμπλοκή των συμπαθητικών νευρώνων πρώτης τάξης μπορεί να παρατηρηθεί στα κυτταρικά τους σώματα στον υποθάλαμο ή κατά μήκος των αξόνων τους που κατέρχονται στην αντίπλευρη ενδιάμεση-πλάγια κυτταρική στήλη του νωτιαίου μυελού. Άρα, ένα πρώτης τάξεως σύνδρομο Horner μπορεί να οφείλεται σε ισχαιμία του πλάγιου προμήκη (π.χ. απόφραξη της οπίσθιας κατώτερης παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας, το επονομαζόμενο σύνδρομο Wallenberg). Σε αυτή την περίπτωση, θα υπάρχουν και άλλες ανωμαλίες του εγκεφαλικού στελέχους. Οι συμπαθητικοί νευρώνες δεύτερης τάξεως ή οι προγαγγλιακοί νευρώνες, μπορεί να υποστούν βλάβη στην πηγή τους (στην ενδιάμεση-πλάγια κυτταρική στήλη του νωτιαίου μυελού) ή κατά μήκος των αξόνων τους. Αυτοί που νευρώνουν τον οφθαλμό συνάπτονται στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο. Ένα σύνδρομο Horner δεύτερης τάξεως μπορεί να είναι η πρώτη ένδειξη ύπαρξης ενός όγκου Pancoast στην κορυφή του πνεύμονα, ο οποίος στραγγαλίζει τα συμπαθητικά νεύρα καθώς οδεύουν προς το ανώτερο αυχενικό γάγγλιο. Τέλος, οι συμπαθητικοί νευρώνες τρίτης τάξεως ή μεταγαγγλιακοί νευρώνες, μπορεί να εμπλακούν στο γάγγλιο ή κατά μήκος της διαδρομής τους προς τον οφθαλμό. Επειδή πορεύονται μέσα στο τοίχωμα της κωτιδας, αυτά τα

συμπαθητικά νεύρα μπορούν να καταστραφούν κατά τη διάρκεια μιας "διατομής" της καρωτίδας. Η διατομή είναι η βλάβη στο τοίχωμα της αρτηρίας, η οποία συχνά προκαλείται από τραύμα στον αυχένα. Με τον καιρό, η βλάβη στο αγγείο μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβο αίματος ο οποίος θα περιορίσει την αιματική ροή. Άρα ένα σύνδρομο Horner μπορεί να είναι μια προειδοποίηση ότι χωρίς θεραπεία, μπορεί να επίκειται ένα εγκεφαλικό επεισόδιο. Το κλειδί για τη σωστή διάγνωση είναι να καθορισθεί ποιες από τις κοντινές δομές εμπλέκονται στο πρόβλημα. Μπορούν επίσης να γίνουν και δυο φαρμακολογικές δοκιμασίες. Ένα διάλυμα 2% ως 10% κοκαΐνης αποκλείει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης στα τελικά συναπτικά κομβία έτσι ώστε, η αθροιστική αύξηση της νορεπινεφρίνης κοντά στον διαστολέα μυ της κόρης θα διαστείλει την κόρη σε ένα υγιές άτομο. Η θεραπεία με κοκαΐνη, δεν θα έχει καμία επίδραση στην κόρη αν η βλάβη περιλαμβάνει τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες, επειδή απουσιάζουν τα προσυναπτικά τελικά κομβία. Ένα διάλυμα νορεπινεφρίνης (1:1000) δεν θα επηρεάσει μια φυσιολογική κόρη, αλλά θα προκαλέσει διαστολή σε μια κόρη που έχει χάσει την μεταγαγγλιακή νεύρωση, επειδή η απονεύρωση προκαλεί υπερευαισθησία του διαστολέα μυ της κόρης. Ένας συνδυασμός μιας προσεκτικής νευρολογικής εξέτασης με αυτές τις δοκιμασίες, συνήθως επιτρέπει να καθορισθεί το σημείο στην συμπαθητική οδό που έχει υποστεί τη βλάβη, περιορίζοντας έτσι τη διαφορική διάγνωση.

Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Horner (Bernard-Horner) αναγράφονται στον πίνακα 5. Τα προεξάρχοντα σημεία του συνδρόμου Horner είναι η μονόπλευρη πτώση του βλεφάρου, η μύση και η διαταραγμένη διαστολή της κόρης στο σκοτάδι. Σύνδρομο Horner προκαλεί βλάβη που περιλαμβάνει την

πλάγια καλύπτρα του προμήκους, τη Θ2 νωτιαία ρίζα, το άνω αυχενικό γάγγλιο, ή τις μεταγαγγλιακές ίνες στην πορεία τους κατά μήκος της καρωτίδας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Σύνδρομο	Χαρακτηριστικά	Αιτίες
Συνδρ. Horner	Πτώση άνω βλεφάρου (πάρεση του μυός του Müller). Μύση φαινομενικός ενόφθαλμος (στένωση βλεφαρικής σχισμής) Ομόπλευρη ανιδρωσία και εξάψεις προσώπου	Προσβολή συμπαθητικού στο στέλεχος τον αυχενικό μυελό (όχι ανιδρωσία) ή στον ανώτερο θώρακα, αυχένα, έσω καρωτίδα σηραγγώδη κόλπο ή κόγχχο

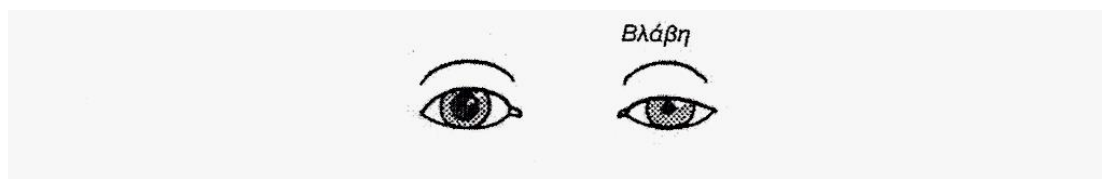
Τα δύο περίπου τρίτα των περιπτώσεων οφείλονται σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλη βλάβη του εγκεφαλικού στελέχους. Το 20% είναι προγαγγλιακές, οφειλόμενες κυρίως σε τραύμα ή όγκους του τραχήλου και του ανώτερου θώρακα, ή σε διαχωρισμό της καρωτίδας, και ένας μικρότερος αριθμός είναι μεταγαγγλιακές, οφειλόμενες σε ποικίλες αιτίες.

Βλάβη του κάτω αυχενικού (αστεροειδούς) γαγγλίου προκαλεί σύνδρομο Horner που συνδυάζεται με παράλυση των συμπαθητικών αντανεκλαστικών στο άνω άκρο (το χέρι και όλο το άνω άκρο είναι ξηρά και ζεστά) -το σύνδρομο του αστεροειδούς γαγγλίου. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα προσβολής των προγαγγλιακών ινών ή των κυττάρων του γαγγλίου. Αν έχουν κυρίως προσβληθεί τα γαγγλιακά κύτταρα και οι μεταγαγγλιακές τους αποφυάδες, μπορεί να παρατηρηθεί υπερευαισθησία εξ απονευρώσεως στη νορεπινεφρίνη. Συνήθεις αιτίες είναι το τραύμα, η ακτινική βλάβη και το ανεύρισμα της υποκλειδίου.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ HORNER:

ΜΥΣΗ: Η προσβεβλημένη κόρη είναι μικρότερη από την ετερόπλευρη. Δεν παρατηρείται μυδρίαση όταν σκιάζεται ο

οφθαλμός.



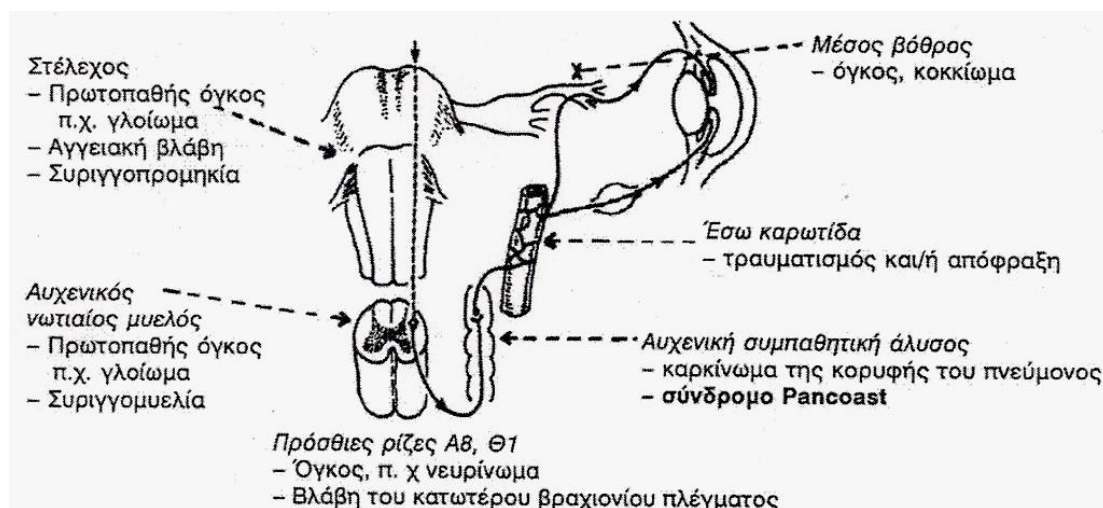
ΠΤΩΣΗ (Στένωση μεσοβλεφαρίου σχισμής):

Υπάρχει πτώση του προσβεβλημένου άνω βλεφάρου και είναι δυνατό να ανέλκεται σε μικρό βαθμό εκουσίως. Αυτή η πτώση είναι λιγότερο έντονη από την αντίστοιχη που οφείλεται σε πάρεση της 3^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΕΦΙΔΡΩΣΗΣ:

Εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης. Απουσία εφιδρώσεως παρατηρείται όταν η βλάβη εντοπίζεται πριν το διαχωρισμό των ινών κατά μήκος της έσω και της έξω καρωτίδας.

Το σύνδρομο Homer μπορεί να είναι αποτέλεσμα βλάβης του συμπαθητικού στις ακόλουθες θέσεις:



α) Στέλεχος

- Πρωτοπαθής όγκος π.χ. Γλοίωμα
- Αγγειακή βλάβη
- Συριγγοπρομηκία

β) Μέσος βόθρος

- Όγκος, κοκκίωμα

γ) Αυχενικός νωτιαίος μυελός

- Πρωτοπαθής όγκος πχ. Γλοίωμα
- Συριγγομυελία

δ) Έσω καρωτίδα

- Τραυματισμός και / ή απόφραξη

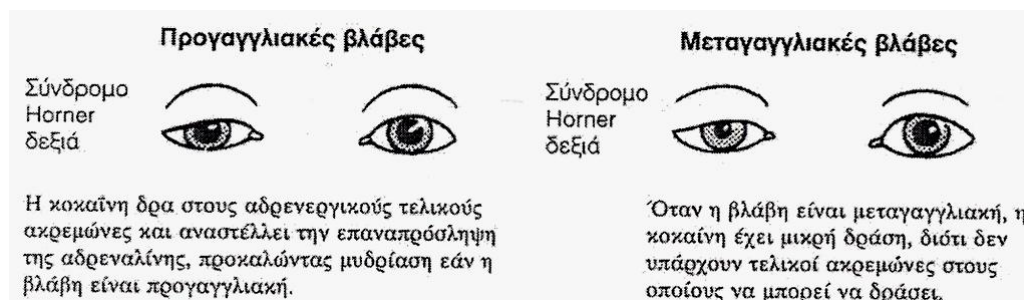
ε) Αυχενική συμπαθητική αλυσος

- Καρκίνωμα της κορυφής του πνεύμονος
- Σύνδρομο Pancoast

ζ) Πρόσθιες ρίζες A8, Θ1

- Όγκος, πχ. Νευρίνωμα
- Βλάβη του κατώτερου βραχιόνιου πλέγματος

Διακρίνουμε την περιφερική από την κεντρική βλάβη με την ενστάλλαξη φαρμακευτικών ουσιών, πχ. κοκαΐνη 1% στους οφθαλμούς.



Η κοκαΐνη δρα στους αδρενεργικούς ακρεμώνες και αναστέλλει την επαναπρόσληψη της αδρεναλίνης, προκαλώντας μυδρίαση εάν η βλάβη είναι προγαγγλιακή. Όταν η βλάβη είναι μεταγαγγλιακή, η κοκαΐνη έχει μικρή δράση, διότι δεν υπάρχουν τελικοί ακρεμώνες στους οποίους να μπορεί να δράσει.

Διερευνητική προσέγγιση: Εξαρτάται από τα συνοδά σημεία. Η ακτινογραφία θώρακα είναι επιβεβλημένη.

ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΡΗΣ

Οι βλάβες τον συμπαθητικού. Η κλασική βλάβη του συμπαθητικού είναι το σύνδρομο Claude Bernard - Horner. Στο σύνδρομο αυτό παρατηρούνται:

- Ανισοκορία. Η κόρη της προσβεβλημένης πλευράς ευρίσκεται σε ελαφρά μύση αλλά αντιδρά καλώς στο φως και την προσαρμογή.
- Στένωση της βλεφαρικής σχισμής λόγω πάρεσης των ταρσαίων μυών.
- Υπεραιμία του επιπεφυκότα.
- Ανιδρωσία στον πάσχον ημιπρόσωπο και τον τράχηλο, αν η βλάβη είναι περιφερικότερα του κέντρου του Budge.
- Ηπιος ενόφθαλμος.

Λόγω της μακράς του πορείας το συμπαθητικό προσβάλλεται σε διάφορα επίπεδα. Σε βλάβες του στελέχους και ιδιαίτερα στα πλάγια σύνδρομα του στελέχους μαζί με τις διαταραχές από τις μακρές ίνες συνυπάρχει και σύνδρομο Claude Bernard - Horner. Εκτός από αγγειακά επεισόδια το σύνδρομο απαντάται και στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τα γλοιώματα της γέφυρας και σε στελεχιΐτιδες. Συνδυασμός του συνδρόμου με σημειολογία από τις κατώτερες συζυγίες είναι συχνός σε διηθήσεις, πιέσεις, τραυματισμούς της περιοχής του οπισθίου ρηγματώδους τρήματος. Στον αυχενικό νωτιαίο μυελό οι κεντρικές βλάβες, όπως η συριγγομυελία, προσβάλουν τις ίνες του συμπαθητικού. Κατά την πορεία του στον τράχηλο το συμπαθητικό βλάπτεται από όγκους της κορυφής του πνεύμονα

(σύνδρομο Pancoast). Τέλος, σύνδρομο Claude Bernard - Horner συναντάται ορισμένες φορές και στην ημικρανία.

Το συγγενές σύνδρομο Claude Bernard - Horner διακρίνεται ευχερώς από το επίκτητο που περιγράφηκε προηγουμένως, διότι μαζί με τα κλινικά σημεία συνυπάρχει και ετεροχρωμία της ίριδας. Στην προσβεβλημένη πλευρά η ίριδα έχει συνήθως ανοικτό γαλάζιο χρώμα λόγω διακοπής της φυσιολογικής ωρίμανσης η οποία της προσδίδει συνήθως σκούρο χρώμα.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΚΟΡΩΝ

Η διακοπή των συμπαθητικών ινών είτε κεντρικά, μεταξύ του υποθάλαμου και των σημείων εξόδου τους από το νωτιαίο μυελό (Α8 ως Θ3, κυρίως Θ2) ή περιφερικά (αυχενική συμπαθητική αλυσίδα, ανώτερο αυχενικό γάγγλιο ή κατά μήκος της καρωτίδας) έχει ως αποτέλεσμα μύση και βλεφαρόπτωση (λόγω της παράλυσης του διαστολέα μυός της κόρης και του μυός του Muller, αντίστοιχα), απώλεια της εφίδρωσης στην ίδια πλευρά του προσώπου και ερυθρότητα του επιπεφυκότα. Ολόκληρο το σύμπλεγμα ονομάζεται σύνδρομο Bernard - Horner ή οφθαλμοσυμπαθητική παράλυση. Μπορεί να οφείλεται σε ομόπλευρες βλάβες του προμήκους ή του αυχενικού μυελού ή σε περιφερικές βλάβες. Η εφίδρωση μπορεί να είναι χρήσιμη στον εντοπισμό της βλάβης (Morris et al). Σε βλάβες της κοινής καρωτίδας, η απώλεια της εφίδρωσης αφορά σε ολόκληρη την πλευρά του προσώπου. Σε βλάβες περιφερειακά του διχασμού, η απώλεια της εφίδρωσης περιορίζεται στο έσω τμήμα του μετώπου και πλευρικά της μύτης. Η συνολική του βολβού (ενόφθαλμος) είναι πιθανόν μια παραίσθηση που δημιουργείται από τη στένωση της μεσοβλεφάριας σχισμής. Μια κληρονομική μορφή

(αυτοσωματικός επικρατούν τύπος) του συνδρόμου Horner είναι γνωστή σε συνδυασμό με τη συγγενή απουσία της χρωστικής στην πάσχουσα ίριδα (ετεροχρωμία της ίριδας). Αμφοτερόπλευρο σύνδρομο Horner είναι σπάνιο, συνήθως ανευρίσκεται σε αυτόνομες νευροπάθειες και σε διατομή ψηλά στον αυχενικό μυελό. Αν και δύσκολο να εκτιμηθεί, μπορεί να ανακαλυφθεί (χρησιμοποιώντας ιριδομετρία) σημειώνοντας την καθυστέρηση της επαναδιαστολής των αρχικά μικρών κορών όταν αποσύρεται το φως (Smith και Smith).

Μια μόνιμα μικρή κόρη πάντα θέτει το ερώτημα του συνδρόμου Horner, μια διάγνωση που μπορεί να είναι δύσκολη αν η βλεφαρόπτωση είναι ελαφρά και η ανιδρωσία του προσώπου αδύνατο να προσδιοριστεί. Στο σκοτάδι, η κόρη Homer διαστέλλεται πιο αργά και σε μικρότερο βαθμό από ότι η φυσιολογική, γιατί δεν υφίσταται την έλξη του διαστολέα μυός. Η διάγνωση μπορεί να γίνει τοποθετώντας 1 ή 2 σταγόνες διαλύματος κοκαΐνης 2-10% στον κάθε οφθαλμό. Η κόρη Horner δε διαστέλλεται καθόλου ή διαστέλλεται πολύ λιγότερο από ότι η φυσιολογική, μια απάντηση που μπορεί να καταγραφεί σε φωτογραφίες, οι οποίες να έχουν τραβηχτεί μετά από 5 και 15 sec. στο σκοτάδι. Μια τέτοια απάντηση στη κοκαΐνη θα παρουσιαστεί σε βλάβη σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της συμπαθητικής οδού, γιατί βλάβες της πρώτης ή δεύτερης σειράς συμπαθητικών νευρώνων εξαντλούν τη νορεπινεφρίνη στις συνάψεις με τους νευρώνες της τρίτης σειράς. Η μείωση του νευρομεταβιβαστή στις νευρικές απολήξεις του διαστολέα ακτινωτού μυός μειώνει σημαντικά την ανασταλτική επίδραση στην επαναπρόσληψη, που επιφέρει η κοκαΐνη. Αν η μεταγενέστερη (24 ώρες μετά την κοκαΐνη) εφαρμογή του αδρενεργικού μυδριατικού υδροξυαμφεταμίνη (1%) δεν έχει κανένα αποτέλεσμα, η βλάβη μπορεί να βρίσκεται στο μεταγαγγλιακό τμήμα της οδού, αφού αυτή η φαρμακευτική

ουσία απελευθερώνει την όποια εναπομείνουσα νορεπινεφρίνη στον νευρώνα τρίτης σειράς. Η εντόπιση της βλάβης στα κεντρικά ή προγαγγλιακά τμήματα της συμπαθητικής οδού εξαρτάται από τα συνοδά συμπτώματα και σημεία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια μελετήθηκε ο ρόλος της συμπαθητικής νεύρωσης στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Horner καθώς και η συμπτωματολογία του, με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας.

ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή το υλικό της μελέτης προήλθε:

α) Από το πτωματικό υλικό που χρησιμοποιείται για την ανατομική μελέτη του ανθρώπινου σώματος από τους δευτεροετείς φοιτητές της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα ανθρώπινα πτώματα αφού δοθούν για κατάλληλη επεξεργασία με φορμόλη 10% και γίνει η ανάλογη ταρίχευση, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα, στη συνέχεια καθίστανται κατάλληλα για ανατομικές παρασκευές και μελέτη, για τους δευτεροετείς φοιτητές της Ιατρικής σχολής Αθηνών.

Συνολικά από το 2014 έως 2017 εξετάστηκαν αμφοτερόπλευρα 25 ανθρώπινα πτώματα (15 άντρες και 10 γυναίκες) από τα οποία και έγινε λήψη ιστοτεμαχίων που διατηρήθηκαν σε φορμόλη 10%. Στη συνέχεια κάθε ιστοτεμάχιο δόθηκε για παθολογοανατομική εξέταση, όπου εκτός των άλλων χρωστικών τεχνικών γινόταν και χρήση 5-φλουορεσκεΐνης για τη χρώση και απεικόνιση των συμπαθητικών απολήξεων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Κατανομή μελετηθέντων πτωμάτων ανά φύλο.

ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
15	10

Η ερευνητική μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής εκτός από τη μελέτη της συμπαθητικής νεύρωσης και του συσχετισμού της ανωτέρω νεύρωσης με την αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Horner συμπεριέλαβε και μια μελέτη του εξετασθέντος υλικού σε 3 ηλικιακές περιόδους.

α) Ηλικία 20-40 ετών β) Ηλικία 40-60 ετών γ) Ηλικία 60-80 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Κατανομή του πτωματικού υλικού ανά φύλο και ηλικιακή περίοδο.

ΗΛΙΚΙΑ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
20-40	3	1
40-60	4	4
60-80	8	5

β) Από ασθενείς του Δημόσιου Οφθαλμιατρείου Αθηνών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διήθηση του συμπαθητικού γαγγλίου του οφθαλμού τους. Χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 14 ασθενείς εκ των οποίων οι 8 ήταν άντρες και οι 6 γυναίκες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Κατανομή διηθέντων ασθενών ανά φύλο.

ΑΝΤΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ
8	6

Από όλους τους ασθενείς είχε ληφθεί η συγκατάθεσή τους να δοθεί προς έρευνα το εξαιρεθέν υλικό στο πανεπιστήμιο και συγκεκριμένα στην Ιατρική σχολή, στο Εργαστήριο Ανατομίας και Χειρουργικής Ανατομίας - Ανατομείο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Για τη συλλογή του υλικού μελέτης χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο μελέτης στο οποίο καταγράφηκαν ο αριθμός του κάθε πτώματος, το είδος του παρασκευάσματος, τα ευρήματα καθώς και τα σχόλια του ανατομικού παρασκευάσματος (Πίνακας 4).

Στην παρούσα ερευνητική εργασία έγινε αμφοτερόπλευρη λήψη του συμπαθητικού γαγγλίου από το διαθέσιμο πτωματικό υλικό και άμεση τοποθέτησή του σε διάλυμα φορμόλης 10%. Η παρασκευή του έγινε με αμβλείς προσεκτικούς χειρισμούς για την καλύτερη δυνατή απομόνωση του γαγγλίου από τους περιβάλλοντες ιστούς.

Το κάθε γάγγλιο φωτογραφήθηκε και στάλθηκε κατόπιν στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας του νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν για ιστοπαθολογοανατομική εξέταση. Αυτή περιελάμβανε πολλαπλές ιστολογικές τομές στο αποσταλέν υλικό που είχε κατάλληλα μονιμοποιηθεί σε διάλυμα φορμόλης 10% και κατόπιν έγινε η χρώση του με 5-φλουορεσκεννη που επιτρέπει τη μελέτη του νευρικού ιστού (συμπαθητικές νευρικές απολήξεις) με την χρήση της μεθόδου του ανοσοφθορισμού.

Στη συνέχεια τα ανευρισκόμενα στοιχεία από την παραπάνω μελέτη καταγράφηκαν και τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν μετά από άμεση συσχέτιση με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που προήλθαν από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διήθηση του οφθαλμικού συμπαθητικού γαγγλίου, με σκοπό να διαπιστωθεί ο βαθμός συσχέτισης της συμπαθητικής νεύρωσης και του συνδρόμου Horner. Προηγήθηκε λήψη λεπτομερούς ιστορικού, ενδελεχής κλινική και παρακλινική εξέταση και συναίνεση των ασθενών για λήψη του εκτομηθέντος υλικού για περαιτέρω μελέτη του.

**ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ
ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΝΟΣ
ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΔΥΟ
ΟΜΑΔΩΝ-ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ χ^2)**

Πολλές φορές υπάρχει ανάγκη να συγκριθούν ομάδες με ποιοτικά χαρακτηριστικά. Οι διαδικασίες χ^2 όπως αναφέρονται, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν θέλει κάποιος να συγκρίνει ή να ελέγξει την παρουσία (ή την απουσία) τυχόν συσχέτισεως ανάμεσα σε μεγέθη που δεν μετριοούνται αλλά χαρακτηρίζονται, όπως για παράδειγμα το επίπεδο της μόρφωσης, το φύλο, το χρώμα των ματιών κλπ.

Τα ποιοτικά δεδομένα μπορεί να είναι οργανωμένα απλά σαν ονομαστικές κατηγορίες (nominal data), όπως για παράδειγμα το φύλο, ή σε ταξινομημένες κατηγορίες (ordinal data), όπως για παράδειγμα η κατάταξη των μεταλλίων στους Ολυμπιακούς Αγώνες.

Το ερώτημα που υπόκειται στις περιπτώσεις αυτές έχει παρόμοιο θεωρητικό υπόβαθρο με εκείνο των ποσοτικών παρατηρήσεων. Οι διάφορες προς σύγκριση ομάδες αποτελούν εδώ «δείγματα» του όλου πληθυσμού και έτσι το ερώτημα που εγείρεται είναι αν οι συχνότητες των ποιοτικών χαρακτηριστικών που εμφανίζουν οι διάφορες ομάδες (δείγματα) διαφέρουν «σημαντικά» (πέραν του τυχαίου) μεταξύ τους ή προς τον όλο πληθυσμό από τον οποίο προέρχονται.

Πριν από οποιαδήποτε στατιστική επεξεργασία, τίθεται πάντα μια πρώτη υπόθεση: ότι οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν μεταξύ τους παραπάνω από ότι η τυχαία δειγματοληψία. Η αρχική αυτή υπόθεση φέρεται στη στατιστική ως «μηδενική υπόθεση». Ακολουθεί κάθε φορά η στατιστική επεξεργασία που έχει ως στόχο να ελέγξει το αν ισχύει ή όχι η μηδενική υπόθεση. Αν η στατιστική επεξεργασία δείξει ότι η διαφορά που

παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν είναι πραγματική, αλλά οφείλεται σε τυχαίες διακυμάνσεις του δείγματος «μη σημαντική διαφορά» τότε η μηδενική υπόθεση «δεν διαφέρουν» γίνεται δεκτή. Αν αντίθετα, η δοκιμασία δείξει «σημαντική διαφορά», τότε η πιθανότητα να ισχύει η μηδενική υπόθεση είναι ελάχιστη και για αυτό δεν γίνεται δεκτή. Η συνήθης προσπάθεια (στη βιοϊατρική τουλάχιστον έρευνα) είναι να δείξουμε ότι η «μηδενική υπόθεση» δεν ισχύει ή με άλλα λόγια ότι υπάρχει διαφορά του ποιοτικού μεγέθους ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η δοκιμασία X^2 στηρίζεται πάντα στη σύγκριση των συχνοτήτων που παρατηρήθηκαν (O) με κάποιες θεωρητικά αναμενόμενες (E), στην περίπτωση που ίσχυε η μηδενική υπόθεση (που δεν υπήρχε διαφορά στην κατανομή των συχνοτήτων).

Αν η διαφορά που θα προκύψει ανάμεσα στις τιμές που παρατηρήθηκαν και στις θεωρητικά αναμενόμενες είναι «σημαντική» τότε είναι προφανές ότι η μηδενική υπόθεση δεν ισχύει (και επομένως «ισχύει η εναλλακτική υπόθεση»).

Σε όλες τις δοκιμασίες X^2 ισχύει ο γενικός τύπος:

$$X^2 = \sum ([O-E]^2 / E)$$

(O= παραχωρηθήσες και E- αναμενόμενες τιμές)

Όταν έχουμε τη συνολική τιμή X^2 , το επόμενο βήμα είναι η αξιολόγηση της τιμής αυτής, δηλαδή να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά στο επίπεδο σημαντικότητας. Προϋπόθεση όμως γι' αυτό είναι ο υπολογισμός των βαθμών ελευθερίας. Στις δοκιμασίες X^2 οι βαθμοί ελευθερίας δεν εξαρτώνται από τον αριθμό παρατηρήσεων αλλά από τον αριθμό των στηλών (C) και των αριθμό των (R). Βαθμοί λοιπόν ελευθερίας είναι ο αριθμός των στηλών (κάθετες) μείον ένα επί τον αριθμό των

σειρών (οριζόντιες) μείον ένα (δηλ. $BE = (C-1)(R-1)$). Άρα αν έχουμε 2 βαθμούς ελευθερίας και μια τιμή $\chi^2 = 7,17$ ανατρέχουμε στον πίνακα και βλέπουμε ότι $0,02 < P < 0,05$. Η πιθανότητα δηλαδή να μην ισχύει η μηδενική υπόθεση είναι μεγαλύτερη του 95% και επομένως δεν γίνεται δεκτή. Υπάρχει ειδική μορφή δοκιμασίας χ^2 που εφαρμόζεται συχνά στη βιοϊατρική έρευνα και φέρεται ως «τετράπτυχος πίνακας» ή 2 επί 2. Εδώ οι βαθμοί ελευθερίας είναι 1 αφού οι στήλες είναι 2 και οι σειρές είναι 2.

Πίνακας 9

Τιμές κριτηρίου χ^2 για διαφόρους βαθμούς ελευθερίας. Η υπέρβαση μιας τιμής υποδηλώνει σημαντικότητα στο αντίστοιχο επίπεδο.

Βαθμοί Ελευθερίας	Πιθανότητα (P)					
	0 50	0 10	0 05	0 02	0 01	0 001
1	0,455	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	1,386	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	2,366	6,251	7,815	9,837	11,345	16,268
4	3,357	7,779	9,488	11,668	13,277	18,465
5	4,351	9,236	11,070	13,388	15,086	20,517
6	5,348	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	6,346	12,017	14,067	16,622	18,475	24,322
8	7,344	13,362	15,507	18,168	20,090	26,125
9	8,343	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	9,342	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	10,341	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	11,340	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	12,340	19,812	22,362	25,472	27,688	34,528
14	13,339	21,064	23,685	26,873	29,141	36,123
15	14,339	22,307	24,996	28,259	30,578	37,697

Τα αριθμητικά δεδομένα στην καθημερινή στατιστική δεν είναι πάντα τόσο μεγάλα, έτσι για την αξιοπιστία της

δοκιμασίας X^2 σε αυτές τις περιπτώσεις ο Cochran (1954) προτείνει ένα χρήσιμο κανόνα. Σύμφωνα με αυτόν τον κανόνα το X^2 δεν μπορεί να εφαρμοστεί: 1) αν το γενικό σύνολο είναι μικρότερο των 20 παρατηρήσεων ή αν οι παρατηρήσεις είναι μεταξύ 20 και 40 και ταυτόχρονα η μικρότερη αναμενόμενη (όχι παρατηρηθείσα) τιμή είναι μικρότερη του 5 ή 3 και αν οπουδήποτε υπάρχει έστω και μία αναμενόμενη τιμή μικρότερη του 1. Όταν λοιπόν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι μικρός, τότε εφαρμόζεται μια παραλλαγή της δοκιμασίας X^2 για τετράπτυχους πίνακες που φέρεται ως διόρθωση του Yates. Η διόρθωση του Yates αποτελεί ένα αυστηρότερο (από το συνήθες X^2) κριτήριο για την τεκμηρίωση της σημαντικότητας. Για το πότε εμφανίζεται η διόρθωση του Yates δεν υπάρχει ομοφωνία. Οι περισσότεροι θεωρούν την εφαρμογή της απαραίτητη όταν ο συνολικός αριθμός των παρατηρήσεων είναι μικρότερος των 100. Υπάρχει όμως και η άποψη (Armitage 1971), ότι η διόρθωση του Yates είναι απαραίτητη σε κάθε τετράπτυχο πίνακα. Η εξίσωση του X^2 για τους τετράπτυχους πίνακες που προαναφέρθηκε μετατρέπεται με την διόρθωση του Yates ως εξής:

$$X^2 = \frac{[(ad-cd)-1/2 Z]^2 Z}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$$

Οι δοκιμασίες X^2 πρέπει πάντα να στηρίζονται στην επεξεργασία των αρχικών συχνοτήτων και όχι των αναλογιών, ή των ποσοστών που προκύπτουν από αυτές. Όπως προαναφέρθηκε, σε «πίνακες 2 επί 2» ο συνολικός αριθμός παρατηρήσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερος των 20 και σε περιπτώσεις 20-40 παρατηρήσεων δεν πρέπει να υπάρχει «αναμενόμενη» τιμή μικρότερη από 5. Σε περιπτώσεις δοκιμασιών χ^2 με πολλά στοιχεία (και επομένως με πολλούς

βαθμούς ελευθερίας) δεν πρέπει να υπάρχει περίπτωση με τιμή αναμενόμενη μικρότερη του 1 ή δεν πρέπει πάνω από 20% των περιπτώσεων να έχουν αναμενόμενες τιμές μικρότερες του 5. Τέλος το χ^2 δεν πρέπει να εφαρμόζεται όταν σε κάποιο περίπτωση υπάρχει αναμενόμενη τιμή ίση με μηδέν. Η τήρηση των παραπάνω κανόνων θεωρείται ότι εξασφαλίζει σε σημαντικό βαθμό την αξιοπιστία της στατιστικής μας επεξεργασίας.

Οι δοκιμασίες χ^2 έχουν ευρύτατη εφαρμογή και συνιστούν ένα πολύ χρήσιμο κριτήριο «σημαντικότητας» σε πολλά ιατρικά ερωτήματα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που οι παρατηρήσεις ταξινομούνται σύμφωνα με ποιοτικά κριτήρια και δεν μπορούν να πάρουν ποσοτική έκφραση. Οι κυριότερες εφαρμογές είναι:

Η σύγκριση ομάδων με ποιοτικά χαρακτηριστικά. Είναι αναμφίβολα η πιο σημαντική εφαρμογή της δοκιμασίας χ^2 .

Οι «τετράπτυχοι πίνακες» ή «πίνακες 2 επί 2»

Το κριτήριο καλής εφαρμογής. Στις μέχρι τώρα εφαρμογές, η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τη σύγκριση ομάδων (λίγων ή πολλών) με ποιοτικά χαρακτηριστικά. Πολλές φορές όμως στην πράξη, χρειάζεται να ελέγξει κανένας αν, και κατά πόσο, μια κατανομή ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού διαφέρει από θεωρητικά αναμενόμενη (με βάση κάποια υπόθεση) κατανομή. Στις περιπτώσεις αυτές το κριτήριο χ^2 ελέγχει την «καλή εφαρμογή» της κατανομής μιας a priori αναμενόμενης θεωρητικά.

Δοκιμασία χ^2 σε παρατηρήσεις κατά ζεύγη. Όπως και στη σύγκριση των ποσοτικών παρατηρήσεων, υπάρχουν συχνά καταστάσεις που οι παρατηρήσεις μας δεν αναφέρονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς αλλά στον ίδιο ακριβώς πληθυσμό

σε δύο διαφορετικές καταστάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει κάποια δοκιμασία (παραλλαγή της συνήθους δοκιμασίας X^2), που έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανάδειξη τυχόν διαφορών (αυτό δεν σημαίνει βέβαια ότι τυχόν σημαντικότητα από την εφαρμογή της συνήθους δοκιμασίας X^2 δεν είναι αποδεκτή).

Εξήγηση της ερμηνείας των αποτελεσμάτων

Ένα θέμα εξαιρετικής σημασίας είναι ο τρόπος που ερμηνεύει κάποιος τα αποτελέσματα του μετά τις δοκιμασίες X^2 . Πολλές φορές η ερμηνεία ενός «στατιστικά σημαντικού» ευρήματος είναι υπερβολική και επομένως αυθαίρετη. Δεν θα αναφερθούν λεπτομέρειες αλλά θα τονισθούν μόνο μερικές αρχές, αφού, το X^2 δεν είναι μόνο κριτήριο συγκρίσεως αλλά και αδρό κριτήριο συσχετίσεως.

Πίνακας 10

1. Η δοκιμασία X^2 δεν δίνει κανένα στοιχείο για το νόημα του ευρήματος μας.
 2. Η δοκιμασία X^2 είναι χρήσιμη για να ελέγξουμε αν κάποια συσχέτιση δεν είναι στα όρια του τυχαίου αλλά έχει κάποια «σημαντικότητα». Όσο ισχυρή όμως και να είναι η σημαντικότητα, δεν μας επιτρέπει να κάνουμε διάφορες υποθέσεις για τη φύση αυτής της συσχετίσεως.
 3. Η τιμή του κριτηρίου X^2 δεν μετράει την ισχύ μιας συσχετίσεως μεταξύ δυο παραγόντων, αλλά (συναρτήσει των βαθμών ελευθερίας) με ποια πιθανότητα η συσχέτιση αυτή οφείλεται (ή όχι) στην τύχη.
 4. Για τη μέτρηση της ισχύος μιας συσχετίσεως ποιοτικών χαρακτηριστικών, εκτός από την τιμή του X^2 , απαιτείται και ο αριθμός των παρατηρήσεων. Έτσι, υπάρχει ο δείκτης ϕ που ορίζεται ως:
$$\Phi = X^2/n$$
- Πλέον εύχρηστο όμως και με ευρύτερη χρήση όμως και με ευρύτερη χρήση στην αξιολόγηση μιας τέτοιας ισχύος είναι το πηλίκο $X^2/(nBE)$
- 1.Οι δοκιμασίες αυτές είναι χρήσιμες σε φαινόμενα με μικρό ή έστω

μέτριο αριθμό παρατηρήσεων. Αν οι παρατηρήσεις μας είναι πολυάριθμες (άνω των 500 ή άνω των 200) είναι πιθανόν να προκύψουν «σημαντικά» αποτελέσματα χωρίς πρακτική σημασία, ακόμα και επί μικρών μόνο διαφορών στις κατανομές. Το σημείο συχνά θεωρείται κι αποτελεί σύνηθες αίτιο πολλών αυθαιρέτων συμπερασμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Horner είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια συσφιγμένη κόπωση, πτώση του άνω βλεφάρου, απουσία εφίδρωσης του προσώπου (ανύδρωσις) και βύθιση του βολβού στην οφθαλμική κοιλότητα που προστατεύει το μάτι (ενόφθαλμος). Αυτά είναι τα τέσσερα κλασικά σημάδια της διαταραχής. Η συγγενής και πιο σπάνια μορφή του συνδρόμου Horner είναι παρούσα κατά τη γέννηση, αλλά η αιτία δεν είναι γνωστή. Τις περισσότερες φορές, το σύνδρομο Horner αποκτάται ως αποτέλεσμα κάποιας παρεμβολής στα συμπαθητικά νεύρα που εξυπηρετούν τα μάτια. Οι υποκείμενες αιτίες μπορεί να ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, από ένα δάγκωμα φιδιού ή έντομα σε ένα τραύμα του τραχήλου που γίνεται από ένα αμβλύ όργανο.

Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου Horner παίζει η έγκαιρη διάγνωση και ο εντοπισμός των βλαβών που προκαλούν τη διαταραχή. Μπορεί να προσδιοριστεί με φαρμακολογικές δοκιμασίες συνδυασμένες με τεχνικές απεικόνισης όπως απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και υπερηχογραφία της καρωτιδικής αρτηρίας.

Μετά την διάγνωση τελικό ρόλο την εξέλιξη της νόσου παίζει η θεραπεία που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι κατάλληλη η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης ή της ανάπτυξης του όγκου. Η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι επωφελείς για τους ασθενείς με κακοήθεις όγκους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία μελετήθηκε ο ρόλος της συμπαθητικής νεύρωσης στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Horner καθώς και η συμπτωματολογία του. Το υλικό της μελέτης προήλθε:

α) Από το πτωματικό υλικό που χρησιμοποιείται για την ανατομική μελέτη του ανθρώπινου σώματος από τους δευτεροετείς φοιτητές της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

β) Από ασθενείς του δημόσιου Οφθαλμιατρείου Αθηνών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διήθηση του συμπαθητικού γαγγλίου του οφθαλμού τους.

Χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 25 ανθρώπινα πτώματα (15 άνδρες και 10 γυναίκες) και συνολικά 14 ασθενείς του Οφθαλμιατρείου Αθηνών, 8 άνδρες και 6 γυναίκες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διήθηση του συμπαθητικού γαγγλίου του οφθαλμού τους.

Η ερευνητική μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής εκτός από τη μελέτη της συμπαθητικής νεύρωσης και τον συσχετισμό της με την αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου Horner, συμπεριέλαβε και μια μελέτη του εξετασθέντος υλικού σε τρεις ηλικιακές περιόδους, 20-40 ετών, 40-60 ετών, 60-80 ετών.

Σε ό,τι αφορά τη μέθοδο έρευνας έγινε αμφοτερόπλευρη λήψη του συμπαθητικού γαγγλίου από το διαθέσιμο πτωματικό υλικό. Μετά τη φωτογράφησή του το κάθε γάγγλιο στάλθηκε στο εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας του νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν για ιστοπαθολογοανατομική εξέταση. Στην

συνέχεια τα ανευρίσκομενα στοιχεία από την παραπάνω μελέτη καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν μετά από άμεση συσχέτιση με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που προήλθαν από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διήθηση του οφθαλμικού συμπαθητικού γαγγλίου με σκοπό να διαπιστωθεί ο βαθμός συσχέτισης της συμπαθητικής νεύρωσης και του συνδρόμου Horner.

ABSTRACT

In the present research article, the role of sympathetic innervation to the etiopathogeny of Horner's syndrome was studied, as well as its symptomatology. The material of this study originated from:

- a) The cadaveric material used for the anatomical study of the human body, by the second-year students of the University of Athens Medical School.
- b) The patients of the Athens Eye Hospital, who underwent infiltration of the sympathetic ganglion of their eye.

In total, 25 human corpses (15 men and 10 women) and 14 patients of the Athens Eye Hospital (8 men and 6 women), who underwent infiltration of the sympathetic ganglion of their eye, were used in this study.

Research study of the present doctoral dissertation, apart from the sympathetic innervation study and correlation with Homer's syndrome pathogenesis, included a study of the material examined in three age periods: 20-40 years old, 40-60 years old, 60-80 years old.

Regarding the study method, a bilateral receiving of the sympathetic ganglion was conducted, taken from the available cadaveric material. After its photography, each ganglion was sent to the Pathological Anatomy laboratory of the Henry Dunant Hospital for histologic and pathologoanatomic examination. Then, the data found on the above study were registered and assessed after direct correlation to the histopathological findings, taken from the patients who underwent infiltration of the sympathetic ocular ganglion, in order to verify the correlation grade of the sympathetic

innervation and Horner's syndrome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adam J.F. , Fragment W. , Castiel J. , Lienhart A. (1986): Claude Bemard-Homer syndrome and lumbar epidural analgesia. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 5(1):74-7.
2. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H.: *Αρχές Νευρολογίας*, 1^η Ελληνική έκδοση, Παρισιάνος Α.Ε. (2001).
3. Adams R.D., Victor M., M.D., Ropper A.H., M.D.: *Νευρολογία*, 2^η Ελλ. Έκδοση, Πασχαλίδης, Αθήνα, (2003).
4. Αγγελοπούλου R: *Εμβρυολογία*, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, (1993).
5. Aitken J.T., Scholl D.A., Webster K.E., Joung J.Z.: A manual of human anatomy. 2nd ed., Churchill Livingstone, London, 1971.
6. Alaoui-Yazidi A. , Sibai H. , Kafih A. , El. Meziane A. , Bartal M. (1995): Pancoast-Tobias syndrome of hydatid etiology. *Rev. Mai. Respir.* 12(1):49-52.
7. Ameline-Audelan V. (1998): Painful Claude Bernard Homer syndrome: Apropos of a painless carotid artery dissection. *J. Fr. Ophtalmol.* 21(8):591-5.
8. Andresen M.C., Doyle M.W, Jin Y.H., Bailey T.W.: Cellular mechanisms of baroreceptor integration at the nucleus tractus solitarius. *Ann N Y Acad Sci* 940:132, (2001).
9. Andresen M.C., Kunze D.L.: Nucleus tractus solitarius-gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol* 56:93-116, (1994).
10. Anson B., McVay Ch.: *Surgical Anatomy*, 5th ed., Saunders Co, Philadelphia, 1971.
11. Αποστολάκη Γ.: *Ανατομική του Ανθρώπου*, Αθήνα, (1953).
12. Arey L.B.: *Developmental Anatomy*. 7th ed, Saunders Co, Philadelphia, 1974.
13. Arribalzaga E. (2009): Claude Bemard-Horner syndrome as

- a rare complication of postoperative drainage. Arch. Bronconeumol. 45(6):308.
14. Bailey's Textbook of Histology. 17th ed., Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1978.
 15. Ballesteros, M.C., Hansen, P.E., and Soiza, K. (1993): M.R. Imaging of the developing human brain. Part 2. Postnatal development. Radiographies, 13:611-622.
 16. Bannister R: Autonomic failure, Oxford, (1983), Oxford University Press.
 17. Bartelmez, G.W., and Dekaban, A.S. (1962): The early development of the human brain. Contr. Embryol. Carnegie Instn., 37:13-31.
 18. Beck F, Moffat DB, Da Vies DP. The development of the Nervous System. In: Human Embryology, Blackwell Scientific Publications, 2nd ed, (1985), pp. 138-169.
 19. Bennett M.R.: Transmission at sympathetic varicosities. News Physiol Sci 13:79-84, (1998).
 20. Benrabah R. , Bousser M.G. , Cabanis E.A. , Lopez A. , Moreau Y. (1988):Painful Claude Bernard-Horner syndrome disclosing spontaneous dis-section of the internal carotid artery. Value of cervical ultrasonic evaluation.A propos of 2 cases. Bull. Soc. Ophtalmol. Fr. 88(6-7):763-8,770.
 21. Berne RM, Levy MN: Αρχές Φυσιολογίας, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης (1992-1996).
 22. BiousseV, Guevara RA, Newman NJ.: Transient Homer's syndrome after lumbar epidural anesthesia. Neurology (1998) 51(5), 1473-5.
 23. Βλάχος L: Στοιχεία Φυσιολογικής γενικής Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Ολκός, Αθήνα, (1976).
 24. Βλάχος I.: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και Αισθητήρια. Παρισιάνος, Αθήνα, (1985).
 25. Bloom W-, Fawcett D.: A textbook of histology. Saunders

- Co, Philadelphia, (1975).
26. Boron WF, M.D., PhD, Boulpaep EL, M.D.: Ιατρική φυσιολογία, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, (2006).
 27. Bossy, J., O'Rahilly, R., and Millier, F. (1990): Ontogenèse du Système nerveux. In: J. Bossy (ed.). Neuro-anatomie, Chap. 32. Paris: Springer, pp. 357-387.
 28. Bothwell M: Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci* (1995); 18:223.
 29. Bruce J., Walmsley R., Ross J.: *Manual of Surgical Anatomy*. Livingstone, London, (1954).
 30. Carpenter M.: *Human Neuroanatomy*. 7th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, (1976).
 31. Carpenter MB, Sutin J: *Human neuroanatomy*, ed. 8. Baltimore, (1983), Williams & Wilkins.
 32. Caulfield MP, Birdsall NJ: International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 50:279-290, (1998).
 33. Chang HY. Mashimo H, Goyal RK: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of Vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol* 284:G357, (2003).
 34. Charlin JF. , Brasseur J. , Retout A. (1989): Claude Bernard - Homer syndrome. Apropos of a case. Etiopathogénie discussion. *Bull. Soc. Ophtalmol. Fr.* 89(12): 1441-3.
 35. Chusid I.G.: *Correlative Neuroanatomy*. 16th ed., Lange, Los Altos, Ca., (1976).
 36. Clarke DL et al: Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* (2000); 288:1660.
 37. Collins SL. The cervical sympathetic nerves in surgery of the neck. *Otolaryngol head neck surg* (1991) 105(4),544-55.

38. Compagnone NA, Mellon SH: Neuro steroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* (2000); 21:1.
39. Costopoulos C, Patel RS, Mistry CD. Painful Homer's syndrome. *Emerg med J.* (2008) 25(5), 295.
40. Cunningham's Textbook of Anatomy. 12th ed., Oxford Univ. Press, London, (1980).
41. Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sei* 25:317, (2004).
42. Dampney RAL: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system, *Physiol Rev* 74:323. (1994).
43. Dampney RA. Horiuchi J, Tagawa T, et al: Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. *Acta Physiol Scand* 177:209, (2003).
44. Davis M.: The role of the amygdala in fear and anxiety, *Annu Rev Neurosci* 15:353, (1992).
45. de Lacoste. M.-C, Holloway, R.L., and Woodward. DJ. (1986): Sex differences in the fetal human corpus callosum. *Hum. Neurobiol*, 5:93-96.
46. deVries, J.I.P. Visser, G.H.A., and Prechtl, H.F.R. (1982): The emergence of fetal behaviour. *Early Hum. Dev.*, 7: 301-322.
47. DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77:75, (1997).
48. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Σκανδαλάκης Π: Ανατομία. ΠΧ. Πασχαλίδης, Αθήνα, (2006).
49. Ducasse A. , Maucour MF. , Gotzamanis A. , Chaunu MP. (1999): Main sémiologie characteristics of ptosis. *J. Fr. Ophtalmol.* 22(4):442-5.
50. Duong DK, Léo MM, Mitchell EL. Neuro-ophthalmology. *Emerg med clin north Am.* (2008) 26(1), 137-80.

51. Du Plessis D.J.: A synopsis of surgical anatomy, 11th ed., John Wright, Bristol, 1975.
52. Duterque B., Vic P., Mazingue F., Nelken B., Robert Y., Farriaux JP. (1995): Radiological case of the month. Claude Bemard-Homer syndrome revealing cervicothoracic neuroblastoma. Arch. Pediatr. 3(10): 10412.
53. Elfin LG, Lindh B, Hôkfelt T: The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. Annu RevNeurosci 16:471, (1993).
54. Elkington AR, Khaw PT. ABC of eyes. The eye and the nervous system. BMJ (1988). 297(6640), 59-62.
55. Ellis H: Κλινική Ανατομική. Μετάφραση Κ. Παντελάκη, Παρισιάνος, Αθήνα, (1969).
56. Ellis H: Κλινική Ανατομική, 9η Αγγλ. Έκδοση, Παρισιάνος, Αθήνα, (2000).
57. Ellis H., Feldman S.: Anatomy for Anaesthetists, Blackwell science, 1995.
58. Essick. CR, 1912. The development of the nuclei pontis and the nucleus arcuatus in man. Am. J. Anat., 13:25-54.
59. Evans RJ, Derkach V, Surprenant A: ATP mediates fast synaptic transmission in mammalian neurons. Nature 357:503-505, (1992).
60. Fawcett D.: The cell. Saunders Co, Philadelphia, (1981).
61. Frazer's Anatomy of the human skeleton. 6th ed., Churchill, London, (1965).
62. Feess-Higgins, A., and Larroche, J.-C. (1987): Le développement du cerveau foetal humain. Atlas Anatomique, Paris: Masson.
63. Fetzer SJ. Recognizing Homer's syndrome. J perianesth nurs. (2000) 15(2), 124-8.
64. Fields CR, Barker FM 2nd. Review of Homer's syndrome and a case report. Optom vis sci. (1992) 69(6), 481-5.

65. Fogue Calvo L. , Villanueva C. , Madrigal L. (1993): Melanocytic schwannoma: a rare tumor originating in the neural crest. Apropos a case associated with Homer's syndrome. Rev. Clin. Esp. 192(8):386-8.
66. Fontes V. (1944): Moifologia do cortex cerebral (desenvolvimento). Libson: Institute de Antonio Aurelio da Costa Ferreira.
67. Freeman. T.B., et al. (1991): Development of dopaminergic neurons in the human substantia nigra. Exp. Neurol., 113:344-353.
68. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288:373-376, (1980).
69. Gage FH: Mammalian neural stem cell. Science (2000);287:1433.
70. Gartner LP, Ph.D., Hiatt JL, Ph.D. : Ιστολογία, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. (2003).
71. Gautier JC., LoronP. (1989): Dissecting aneurysm of the internal carotid artery and isolated Claude Bernard - Homer syndrome. Rev. Neurol. (Paris) 145(4):328-9.
72. George A, Haydar AA, Adams WM. Imaging of homer's syndrome. Clinical Radiology (2008) 63(5), 499-505.
73. Guyton AC, M.D., Hall JE, Ph.D.: Ιατρική Φυσιολογία, 11η έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. (2008).
74. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens 14:103S, (2001).
75. Halpain S: Actin and the agile spine: how and why do dendritic spines dance? Trends Neurosci (2000); 23(4): 141.
76. Ham A., Cormack D.: Histology. 8th ed., Lippincott, Philadelphia, (1979).
77. Harpe KG, Roth RN. Homer's syndrome in the emergency

- department. *J Emerg Med.* (1990) 8(5), 629-634.
78. Haslam Har. Microcephaly. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6 (50): Malformations*, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers B.V., p. 267, (1987).
 79. Hausser M et al: Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science* (2000); 290:739.
 80. Hayward JN: Functional and morphological aspects of hypothalamic neurons. *Physiol Rev* 57:574, (1977).
 81. Heuser JE, Reese TS: Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J Cell Biol* (1981); 88:564.
 82. Hirst GD, Ward SM: Interstitial cells: involvement in rhythmicity and neural control of gut smooth muscle. *J Physiol* 550:337, (2003).
 83. His, W. 1904. *Die Entwicklung des menschlichen Gehirns während der ersten Monate*. Leipzig: Hirzel.
 84. Hobson JC, Malla JV, Kay NJ. Homer's syndrome following tonsillectomy. *J Laryngol Otol* (2006) 120(9), 800-1.
 85. Hochstetter, F. 1919. *Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. I. Teil*. Vienna: Deuticke.
 86. Κατρίτσης Ε., Παπαδόπουλος Ν.: *Μαθήματα Ανατομικής του Ανθρώπου, σε τέσσερα τεύχη*. Λίτσας, Αθήνα, (1979-1982).
 87. Kawasaki J, Kobayashi S, Miyagi Y, et al: The mechanisms of the relaxation induced by vasoactive intestinal peptide in the porcine coronary artery. *Br J Pharmacol* 121:977-985, (1997).
 88. Kempermann G, Gage FH: New nerve cells for the adult brain. *Sci Am* (1999); 280:38.
 89. Kennedy MB: Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science* (2000); 290:750.
 90. Kllen B. Errors in the differentiation of the central nervous

- system. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6 (50): Malformations, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers B.V., p. 19, (1987).
91. Knaap, M.S., Valk, J., Bakker, C.J., et al. (1991). Myelination as an expression of the functional maturity of the brain. *Dev Med. Child Neurol.*, 33:849-857.
 92. Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* 62:237, (2000).
 93. Konstantinidou, A.D., Silos-Santiago, I., Flaris, N., et al. (1995). Development of the primary afferent projection in human spinal cord. *J. Comp. Neurol.*, 354:1-12.
 94. Lado Castro-Rial M. , Morano Amado LE. (2008): Pancoast tumor with acropauquia and Claude-Bernard-Homer syndrome. *Med. Clin. (Bare.)* 131(14):560.
 95. Lancaster IC Jr: Nitric oxide in cells, *Am Sci* (1992), 80:248.
 96. Last R.: *Anatomy, regional and applied*. Churchill, London, (1963).
 97. Le Doze R , Viader R , Lechevalier B. (1991): A case of Claude - Bernard homer syndrome during multiple sclerosis. *Presse Med.* 20(28): 1342-3.
 98. Lee JH, Lee HK, Lee DH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC.: Neuroimaging strategies for three types of Homer syndrome with emphasis on anatomic location. *AJR Am J Roentgenol.* (2007) 188(1), 74-81.
 99. Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ: Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 101:1634, (2000).
 100. Lemire JR. Anencephaly. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6 (50): Malformations, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers B.V.,p. 71,(1987).

101. Lemire, R.J., Loeser, J.D., Leech, R.W., et al. (1975). Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System. Hagerstown, Maryland: Harper & Row.
102. Reutcher I, Becker M, Mickel R, Dulguerov R: Homer's syndrome and thyroid neoplasms. *ORL J Otorhinolaryngol relat spec.* (2002) 64<1> 49-52.
103. Lindsay, Bone, Callander: Νευρολογία και Νευροχειρουργική, 2η Αγγλ. Έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, (1997)
104. Liu JR, Gottfried ON, Amini A, CouldwellWT.: Aneurysms of the petrous internal caroid artery: anatomy, origing and treatment. *Neurosurg. Focus* (2004) 17(5):E13.
105. Lockhart R, Hamilton G., Fyfe R: Anatomy of the human body. Faber ;and Faber, London, (1959).
106. Loewy AD, Spyer KM: Central regulation of autonomic junctions, New York, (1990). Oxford University Press.
107. LohmeRr TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 14:147S, (2001).
108. Lopes da Silva FH, Witter MP, Boeijinaga PH, Lohman AHM: Anatomic organization and physiology of the limpic cortex, *Physiol Rev* 70:453,(1990).
109. Lundberg JM: Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 48:113-178,(1996).
110. Marin-Padilla, M. (1988): Early ontogenesis of the human cerebral cortex. In: A. Peters and E.G. Jones (eds.). *Cerebral Cortex*, Vol. 7, Chap. 1. New York: Plenum Press, p. 134.
111. Marin-Padilla, M. (1982): Embryonic vascularization of the mammalian cerebral cortex. In: A. Peters and E.G.

- Jones (eds.). Cerebral Cortex, Chap. 13. New York: Plenum Press, pp. 479-509.
112. Marin-Padilla. M. (1992): Ontogenesis of the pyramidal cell of the mammalian neocortex and developmental cytoarchitectonics, i. *Comp. Neurol.*, 321:223-240.
 113. Marti, E., Gibson S.J., Polak J.M., et al. (1987): Ontogeny of peptide and amine-containing neurones in motor, sensory, and autonomic regions of rat and human spinal cord, dorsal root ganglia, and rat skin. *J. Comp. Neurol.*, 266:332-359.
 114. Martin TJ. Honer's syndrome, pseudo Homer's syndrome and simple anisocoria. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* (2007) 7(5), 397-406.
 115. Martinou J.-C. 1995. La mort cellulaire programmée dans le Système nerveux. *Med. Sei.*, 11:367-373.
 116. Matus A: Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science* (2000); 290:754.
 117. McLaurin LR. Encephalocele and cranium bifidum. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6 (50): Malformations*, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers B.V., p. 97, (1987).
 118. McKay R: Stem cells and the cellular organization of the brain. *J Neurosci Res* (2000); 59:298.
 119. Milhorat HT. Hydrocephaly. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6 (50): Malformations*, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers B.V., p. 285, (1987).
 120. Momma S et al: Get to know your stem cells. *Curr Opin Neurobiol* (2000); 10:45.
 121. Moore K.: *Clinically Oriented Anatomy*. Williams & Wilkins, Baltimore, (1980).
 122. Moore KL. Το Νευρικό Σύστημα. Στο: Βασική Εμβρυολογία και Συγγενείς Ανωμαλίες. Ιατρικές Εκδόσεις

- Λίτσας, σελ. 196-216, (1978).
123. Moore K.L.: Κλινική Ανατομία(II), 3η Ελλ. Έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδης, Αθήνα, (1998).
 124. Morell P, Norton WT: Myelin. *Sci Am* (1980); 242:88.
 125. Morris' Human Anatomy. 12th ed., McGraw-Hill, Philadelphia, (1966).
 126. Μπαλτόπουλος Ι.Π.: Λειτουργική Ανατομική του ανθρώπου, Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ. Πασχαλίδη, Αθήνα, (1994).
 127. Müller, E, and O'Rahilly, R. (1981-1990): The development of the human brain at stages 8 to 23. *Anat. Embryol.*, 163:1-13 (stage 8) to 182:375-400 (stage 23).
 128. Müller, F., and O'Rahilly, R. (1990): The human rhombencephalon at the end of the embryonic period proper. *Am. J. Anat.*, 189:127-145.
 129. Müller, F., and O'Rahilly, R. (1996): Development of the human nervous system. In: S.U. Dani, A. Hori, and G.F. Walter (eds.). *Principles of Neural Aging*. Amsterdam: Elsevier. Murphy S (editor): *Astrocytes: Pharmacology and Function*, Academic Press, (1993).
 130. Myriantopoulos CN and Chung SC. Congenital malformations in singletons: epidemiologic survey. *Birth Defects, Orig Artic Ser Vol X, No 11*,(1974).
 131. Nagy AN, Hayman LA, Diaz-Marchan PJ, Lee AG. Homer's syndrome due to first-order neuron lesions of the oculosympathetic pathway. *AJR Am J Roentgenol.* (1997) 169(2), 581-4.
 132. Netter F.: *The Ciba Collection of Medical Illustrations*.
 133. Nijhuis, J.G. (ed.). (1992): *Fetal Behaviour. Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford: Oxford University Press.
 134. Nimier M. , Berger JL. , Desmots JM. (1986): Recurrent nerve paralysis and Claude Bernard - Homer syndrome

- following an interscalene block of the brachial plexus. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 5(4):456-7.
135. Ozel SK, Kazez A. Homer's syndrome due to first rib fracture after major thoracic trauma. *J Pediatr. Surg.* (2005) 40(10):e 17-19
 136. Okado, N. (1981): Onset of synapse formation in the human spinal cord. *Comp. Neurol.*, 201:211-219.
 137. O'Rahilly R and Müller F. The developmental anatomy and history of the human central nervous system. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6 (50): Malformations*, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers B.V., p. 1, (1987).
 138. O'Rahilly, R., and Müller, F. (1989): Bidirectional closure of the rostral neurospore. *Am. J. Anat.*, 184:259-268.
 126. O'Rahilly, R., and Müller, F. (1990): The ventricular system and choroid plexuses of the human brain during the embryonic period proper. *Am. J. Anat.*, 189:285-302.
 127. O'Rahilly, R., and Müller, F. (1994): Neulation in the normal human embryo. *Ciba Found. Symp.*, 181:70-82.
 128. Rabinowicz, T. (1967): Quantitative appraisal of the cerebral cortex of the premature infant of 8 months. In: A. Minkowski (ed.). *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford: Blackwell, pp. 91- 130.
 129. Rahman CA. (1990): A case of Claude Bernard-Homer syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)*. 146(12):771-2.
 130. Raizada, M.K. and LeRoith, D. (eds.) (1993): The role of the insulinlike growth factors in the nervous system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 692.
 131. Rakic, P. (1984): Organizing principles for development of primate cerebral cortex. In: S.C. Sharma (ed.). *Organizing Principles of Neural Development*. New York: Plenum Press, pp. 21-48.
 132. Rakic, P. (1984): Emergence of neuronal and glial cell

- lineages in primate brain. In: I.B. Black (ed.). Cellular and Molecular Biology of Neuronal Development, Chap. 2. New York: Plenum Press, pp. 29-50.
133. Rauber-Kopsch: Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen. 20. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1968).
 134. Reedle DL, Garçon E, Smoker WR, Kardon R. Homer's syndrome: clinical and radiographic evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* (2008) 18(2), 369-85.
 135. Reichardt LF, Kelly RB: A molecular description of nerve terminal function. *Annu Rev Biochem* (1983); 52:871.
 136. Richter, E. (1965): Die Entwicklung des Globus pallidus und des Corpus subthalamicum. *Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiatr.*, 108:1-131.
 137. Rios Zambudio A. , Rodriguez Gonzalez JM. , Balsalobre Salmeron MD. , Parrilla Paricio P. (2002): Claude Bemard-Homer syndrome secondary to an intra-thoracic toxic multinodular goiter. *Rev. Clin. Esp.* 202(12):672-4.
 138. Rob Ch., Smith R.: *Operative Surgery.* Butterworth, London, (1963).
 139. Robertson WC, Pettigrew LC. "Coginetal" Homer's syndrome and carotid dissection. *J Neuroimaging.* (2003) 13(4), 367-70.
 140. Rodgers RJ et al: Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Braz J Med Biol Res* (1997); 30:289.
 141. Rombola CA. , Leon Atance P. , Honguero Martinez AF. (2008): Claude Bemard-Homer syndrome as a rare complication of postoperative pleural drainage. *Arch. Bronconeumol.* 44(2): 116-7.
 142. Rouviere H.: *Anatomie Humaine, descriptive et topographique,* 5me ed., Masson etCie, Paris.
 143. Sabin, F.R. 1901. *An Atlas of the Medulla and Midbrain.* Baltimore: Friedenwald.

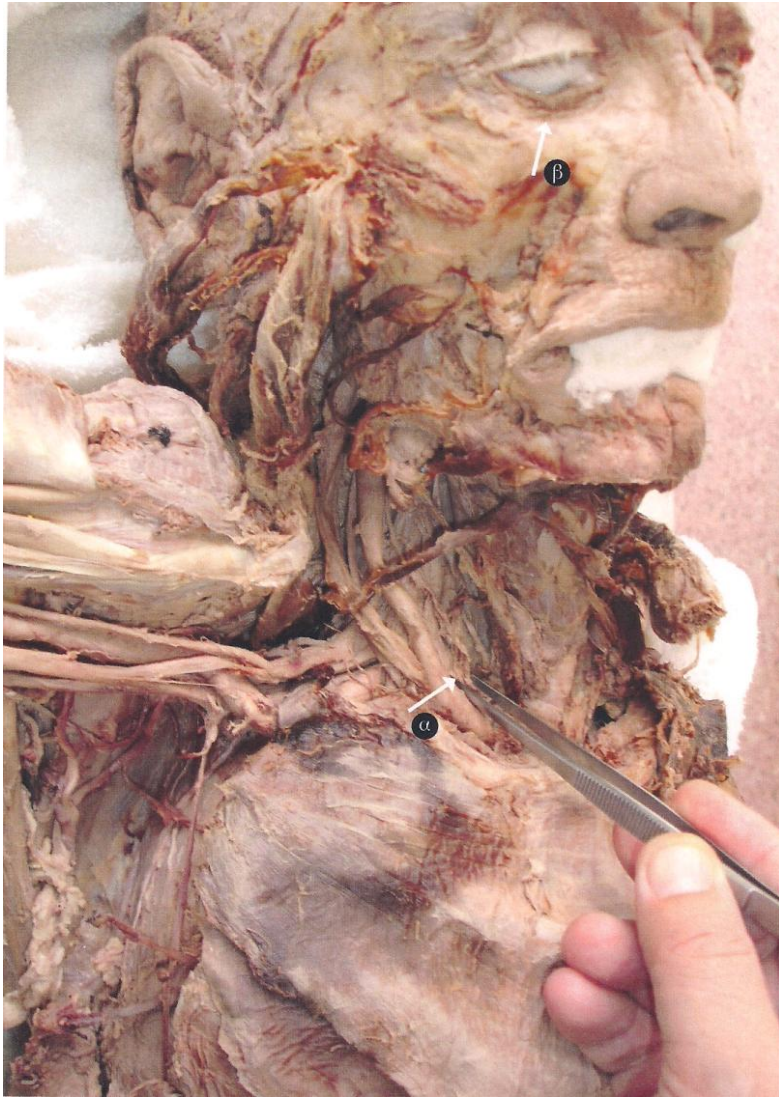
144. Saffell JL et al: Axonal growth mediated by cell adhesion molecules requires activation of fibroblast growth factor receptors. *Biochem Soc Trans* (1995). 23:469.
145. Saper CB: The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci* 25:433, (2002).
146. Σάββας Α.: Ανατομική του Ανθρώπου. Κυριακίδης, Θεσσαλονίκη.
147. Sears TA (editor): *Neuronal-Glial Cell Interrelationships*. Springer-Verlag, (1982).
148. Segura P. , Speeg-Schatz C. , Wagner JM. , Kem O. (1998): Claude Bernard-Homer syndrome and its opposite, pourfour du petit syndrome, in anesthesia and intensive care. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 17(7):709-24.
149. Sidman, R.L., and Rakic, P. (1982): Development of the human central nervous system. In: W. Haymaker and R.D. Admas (eds.). *Histology and Hislopathology of the Nervous System*. Springfield, IL: Thomas.
150. Silvani P. , Valeri R. , Corbella E., Torri G. (1993): Claude Bernard - Homer syndrome following percutaneous catheterization of the jugular vein in an infant. *Cah. Anesthesiol.* 41(3):266-8.
151. Simon E. et al: Central and peripheral thermal control of effectors in homeothermic temperature regulation, *Physiol Rev* 66:235, (1986).
152. Σκλαβούνος Γ.: Ανατομική του Ανθρώπου. 3η έκδοση, Αθήνα, (1934- 38).
153. Smith OA, DeVito JL: Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion, *Annu Rev Neurosci* 7:43, (1984).
154. Smith SA, Smith SE. Bilateral Homer's syndrome: Detection and occurrence. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* (1990) 66(1), 48-51.

155. Snell R.: Clinical Anatomy for medical students. Little, Brown and Co, Boston, (1981).
156. Snell R.: Clinical and functional Histology for medical students. Little, Brown and Co, Boston, (1984).
157. Snell RS. The Nervous System. In: Clinical Embryology for Medical Students, Little Brown and Company, 3rd ed., (1983), pp. 273-314.
158. Snell RS, M.D., Ph.D.: Κλινική Νευροανατομική, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, (1995).
159. Sprung J, Haddox JD, Maitra- D'Cruze AM. Homer's syndrome and trigeminal nerve palsy following epidural anaesthesia for obstetrics. Can J Anaesth. (1991) 38(6), 767-71.
160. Tanaka, S., Mito, T., and Takashima. S. (1995): Progress of myelination in the human spinal cord and brainstem with myelin basic protein immunohistochemistry. Early Hum. Dev, 41:49-59.
161. Tandler J.: Lehrbuch der systematische Anatomie, Leipzig, (1926).
162. Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79:855, (1999).
163. Testut L., Latarjet A.: Traite d'Anatomie Humaine. Doine et Cie, Paris, (1949).
164. Thoenen H: Neurotrophins and neuronal plasticity. Science (1995); 270:593.
165. Tohyama, T., Lee, V.M.-Y., Rorke, L.B., et al. (1991). Molecular milestones that signal axonal maturation and the commitment of human spinal cord precursor cells to the neuronal or glial phenotype in development./ Comp. Neurol., 310:285-299.
166. Toldt O: Anatomischer Atlas, Urban & Schwarzenberg, Berlin, (1900).

167. Tondury G.: *Angewandte und topographische Anatomie*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, (1965).
168. Tsutsui K et al: Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. *Neurosci Res* (2000); 36:261.
169. Van Allen, M.I., Kalousek, D.K., Chemoff, G.F.. et al. (1993). Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am. J. Med. Genet.*, 47:723-743.
170. van de Pas, M., Nijhuis, J.G., and Jongsma, H.W. (1994). Fetal behaviour in uncomplicated pregnancies after 41 weeks of gestation. *Early Hum. Dev.*, 40:29-38.
171. Vemey, C, Milosevic, A., Alvarey, C, et al. (1993). Immuno- cytochemical evedence of well-developed dopaminergic and noradrenergic innervations in the frontal cerebral cortex of human fetuses at midgestation. / *Comp. Neurol.*, 336:331-344.
172. Vettivel, S. (1991): Vertebral level of the termination of the spinal cord in human fetuses./ *Anat.*, 179:149-161.
173. Walton KA, Buono LM. Homersyndrome. *Curr. Opin. Ophthalmol.* (2003) 14(6), 357-63.
174. Wanamaker CP, Christianson JC, Green WN: Regulation of nicotinic acetylcholine receptor assembly. *Ann N Y Acad Sci* 998:66, (2003).
175. Waxman SG: The neuron as a dynamic electrogenic machine: modulation of sodium-channel expression as a basis for functional plasticity in neurons. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* (2000) 355:199.
176. Weigand MA, Homer C, Bardenheuer HJ, Bouchon A. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* (2004) 18(3), 455-75.
177. Welch K and Winston RK. Spina bifida. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 6 (50): Malformations, Myrianthopoulos C.N., editor, Elsevier Science Publishers

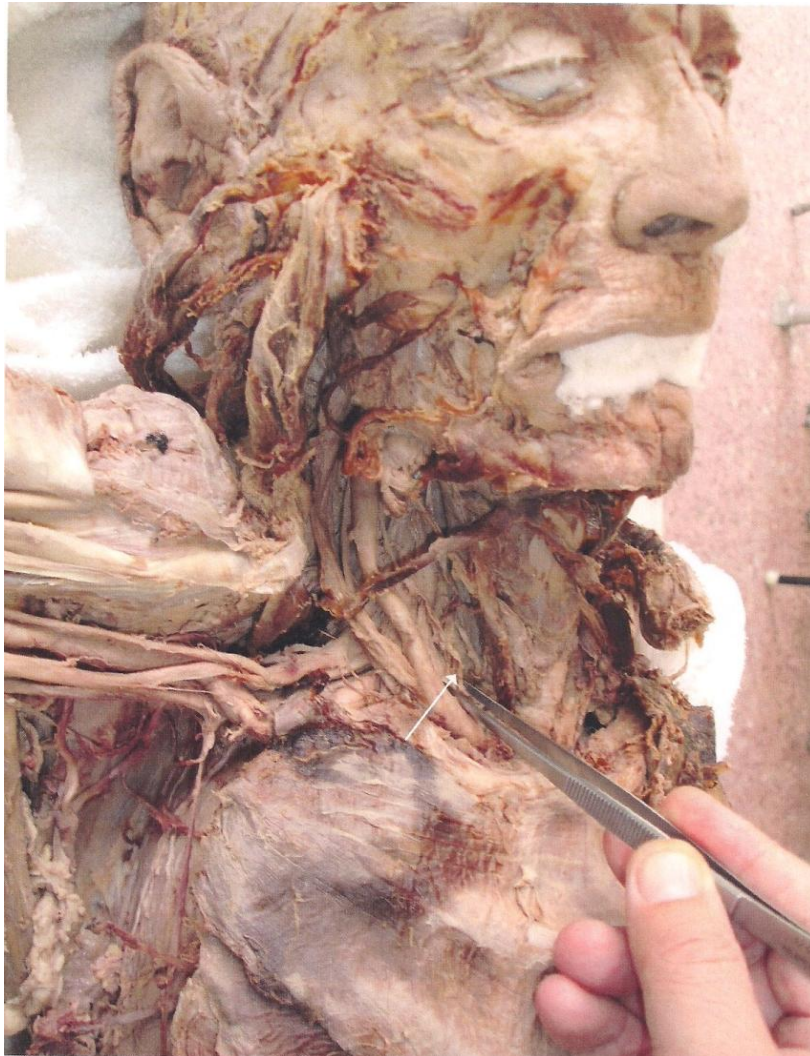
- B.V., p. 477, (1987).
178. Wess J: Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting Technology. *Trends Pharmacol Sci* 24:414. (2003).
 179. Wheater P.R., Burkitt G.H., Daniels V.G.: Λειτουργική Ιστολογία, Ιατρικές εκδόσεις Πχ. Πασχαλίδης (2002).
 180. Willis WD, Grossman RG: *Medical neurobiology*, ed 3. St. Louis, (1981). Mosbv.
 181. Windle, W.F. (1970): Development of neural elements in human embryos of four to seven weeks gestation. *Exp. Neurol.*, 28 (suppl. 5): 44-83.
 182. Zecevic N., and Vemey C. (1995): Development of the catecholamine neurons in human embryos and fetuses, with special emphasis on the innervation of the cerebral cortex. */. Comp. Neurol.*, 351:509-535.
 183. Zeitzer JM, Ayas NT, Wu AD, Czeisler CA, Brown R. Bilateral oculosympathetic paresis associated with loss of nocturnal melatonin secretion in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* (2005) 28(1), 55-9.
 184. Zigova T, Sanberg PR: Neural stem cell for brain repair. *Sci & Med* (1999); 6:18.

**ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΚΟ ΥΛΙΚΟ
ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**



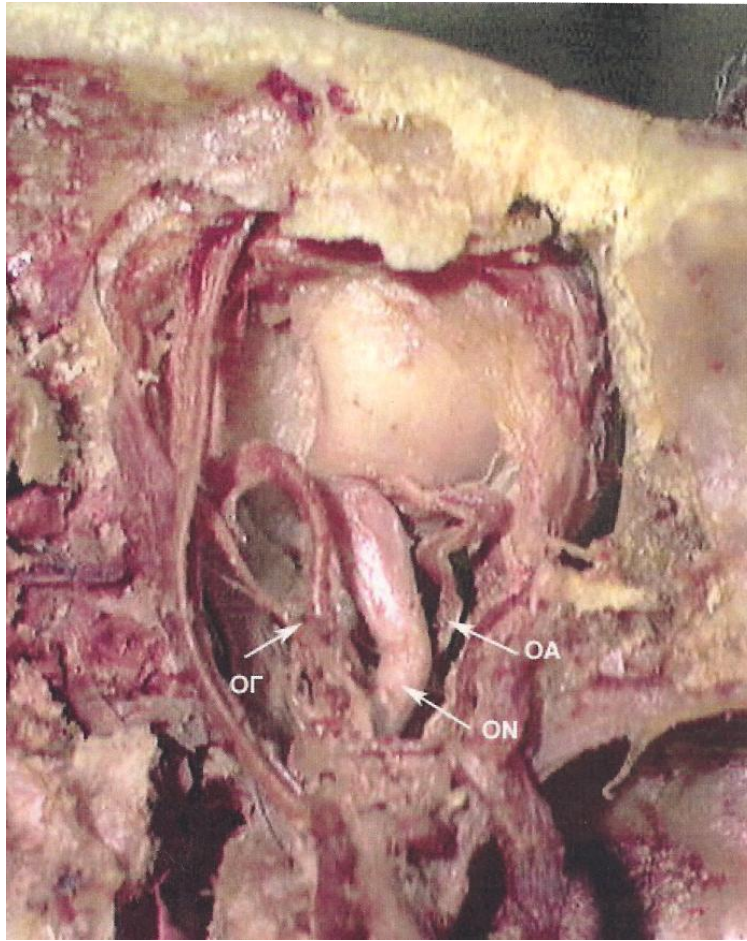
ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ 1

Ανατομικό παρασκεύασμα δεξιού ημιμορίου. Διακρίνεται η παρασκευή του αστεροειδούς γαγγλίου (Βέλος α). Επίσης διακρίνεται το άνω και κάτω βλέφαρο του δεξιού οφθαλμού (Βέλος β).



ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ 2

Σε ανατομικό παρασκεύασμα παρατηρείται η παρασκευή του αστεροειδούς γαγγλίου δεξιά (βέλος). Αποτελείται το 3^ο αυχενικό συμπαθητικό γάγγλιο μαζί με το Θ1 ή και Θ2 συμπαθητικό γάγγλιο.



ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ 3

Χειρουργικό παρασκεύασμα οφθαλμικού γαγγλίου στο οποίο διακρίνεται το οφθαλμικό γάγγλιο (ΟΓ) παρασκευασμένο ευκρινώς, ενώ δίπλα του ευρίσκεται το οπτικό νεύρο (ΟΝ) και η οφθαλμική αρτηρία (ΟΑ).

