

Tam, Sağ ve Sol Yarı Medulla Spinalis Kesilerinde Adrenal Medulla Morfolojisi

İlknur Arı*, Zeynep Kahveci**, Hakan Oygucu***, Ayberk Kurt****

ÖZET. *Gl.suprarenalis'in medulla tabakası, columna intermediolateralis'te T₇₋₁₀ segmentlerinden kaynaklanan pregangliyoner kolinerjik liflerle uyarılmaktadır. Bu çalışma, medulla spinalis içinde seyreden adrenal medulla innervasyonundan sorumlu otonom yolların çaprazlaşma yapıp yapmadıklarını değerlendirebilmek amacıyla planlandı.*

Çalışmada Sprague - Dawley türü dişi sıçanlar kullanıldı. Anestezi altında, sıçanların medulla spinalis'lerine T₁₋₂ seviyelerinden tam, sağ ve sol yarı kesiler uygulandı. Operasyondan 72 saat sonra dekapite edilen sıçanların adrenal bezleri çıkarılarak, rutin histolojik işlemlerden sonra elde edilen kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak değerlendirildi.

Elde edilen bulgulara göre medulla spinalis içinde seyreden ve adrenal medulla innervasyonundan sorumlu otonom liflerin, kesi seviyesi altında çaprazlaştıkları kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler .Adrenal medulla .otonom innervasyon .morfoloji .medulla spinalis tam ve yarı kesileri.

Effects of Spinal Cord Transections and Hemisections on the Adrenal Medulla Morphology

SUMMARY. *The majority of the fibres projecting to the medulla are cholinergic preganglionic sympathetic fibres arising predominantly from the spinal cord at levels T_{7-T10}. The aim of this study is to investigate whether these cholinergic preganglionic sympathetic fibres are crossing within the spinal cord.*

Spinal cord hemisections and transections at the level T_{1-T2} segments have been performed on the female Sprague-Dawley rats. All rats have been decapitated after 72 hours and their adrenal have been removed promptly, stained with Haematoxylin- Eosine and examined under a light microscope.

We have found convincing evidence for these cholinergic preganglionic sympathetic fibres crossing within the spinal cord.

Key Words. Adrenal medulla .autonomic innervation .morphology .transection and hemisection of spinal cord.

Gl.suprarenales embriyolojik gelişimleri, morfolojik özellikleri, fonksiyonları ve otonom sinir sistemi ile olan yakın ilişkilerinden dolayı geçtiğimiz yüzyıldan bu yana araştırmacılar için iyi bir çalışma kaynağı olmuştur. Gl. suprarenales ile otonom sinir sistemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sonucunda bezlerin sempatik sinir sistemi ile çok yakın ilişki içinde oldukları görülmüş ve bu ilişki ilk defa Canon tarafından (1930) sempatoadrenal sistem olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca bezlerin fonksiyonel olarak hipotalamus ve hipofiz bezi ile olan yakın ilişkisi hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen olarak isimlendirilmiş ve bu eksen pek çok çalışmaya konu olmuştur¹⁻⁴.

Her bir gl. suprarenalis yapı, köken ve işlev olarak birbirinden farklı, dışta korteks, içte medulla ismi verilen iki tabakadan oluşmuştur. Medulla tabakası ganglion hücrelerinin köken aldığı crista nöralis'ten gelişmiştir. Hücrelerinin uzantılarını zamanla kaybetmiş ve salgı karakteri kazanmış sempatik postgangliyonik nöronlar olduğu bilinmektedir^{5,6}. Bu hücreler noradrenalin ve adrenalini sentezleyip çeşitli uyarılar karşısında venöz dolaşıma salıvermektedirler. Krom tuzlarına affiniteleri olan medulla hücreleri potasyum dikromat gibi oksidan ajanlarla reaksiyona girdiklerinde, katekolaminler olarak da isimlendirilen noradrenalin ve adrenalini okside olmaktadır. Meydana gelen bu olaya kromafin reaksiyonu, hücrelere de kromafin hücreler denilmektedir.

Yapılan çalışmalarla kromafin hücrelerin medulla spinalis'te bulunan columna intermediolateralis'in T₇₋₁₀ segmentlerinden pregangliyoner kolinerjik liflerle uyarıldığı gösterilmiştir⁷⁻¹⁰. Columna

* Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Anatomi ABD

** Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji ABD

*** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Anatomi ABD

**** Araş. Gör.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Anatomi ABD

Geliş Tarihi : 11.12.1995

Kabul Tarihi: 2.7.1996

intermediolateralis medulla spinaliste C₈ ve L₂₋₃ segmentleri arasında yerleşmiş otonom sinir sisteminin sempatik bölümüdür. Yukarı merkezlerle, özellikle hipotalamusla yakın ilişkide olup hipotalamusta bulunan otonom merkezlerden yoğun uyarılar almaktadır.

Adrenal medulla ile otonom sinir sistemi arasındaki yakın ilişkiden ötürü bu çalışmada, medulla spinalis'e T₁₋₂ segmentleri hizasında tam, sağ ve sol yarı kesilerin uygulanması planlandı. Sağlanan denervasyonla medullanın morfolojik yapısı değerlendirildi. Medulla spinaliste seyreden otonom yolların çaprazlaşıp çaprazlaşmadıkları hakkında bilgi edinmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

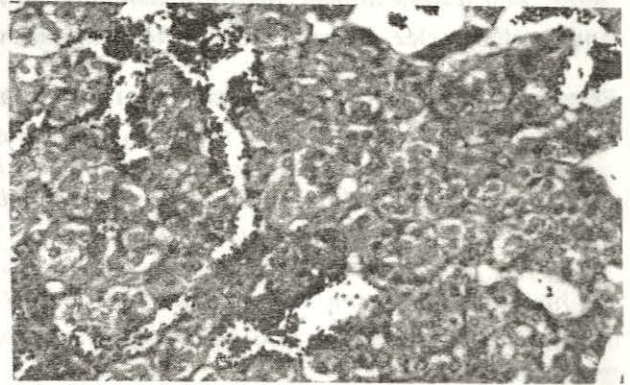
Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden temin edilen 3 aylık, 42 adet Sprague-Dawley türü dişi sıçanlar kullanıldı. Yapılan operasyon sonucu hayatta kalan 28 sıçanda deney sürdürüldü. Araştırmada kullanılan sıçanlar 4 gruba ayrıldı:

1. Kontrol grubu (7 Sıçan)
2. Tam kesi uygulanan deney grubu (7 Sıçan)
3. Sağ yarı kesi uygulanan deney grubu (7 Sıçan)
4. Sol yarı kesi uygulanan deney grubu (7 Sıçan)

Cerrahi işlem 30±40 mg/kg sodium pentothal anestezisi altında uygulandı. Anestezi altındaki sıçanların boyun ve göğüs üst bölüm sırt derileri tıraşlanarak tüyden arındırıldı. Deri, deri altı dokusu, otokton sırt kasları ve proc.spinosus'lar arası ligamentlerin disseksiyonu ile medulla spinalis görünür hale getirildi. İkinci göğüs omurunun proc. spinosus'u portegü aracılığı ile sıkıştırılarak kaldırıldı ve T₁₋₂ vertebralar arasında medulla spinalis'e tam, sağ ve sol yarı kesiler uygulandı. Cerrahi işlemi takiben deri ipek ile sütüre edildi. Bu işlem sonucunda sıçanlar optimum koşullarda 72 saat yaşatıldı. Tam kesili sıçanlara idrar retansiyonunu önlemek amacıyla vesica urinaria masajı uygulandı. Kesilerin doğruluğu, hayvanın ilgili ekstremitelerini motor olarak kullanıp kullanmadığına bakılarak kontrol edildi. 72 saat sonunda dekapite edilerek, hızla çıkarılan dokular nötral formalinde 48 saat süre ile fikse edildi. Rutin doku takibi işlemlerinden geçirilen dokular parafinle bloklandı. 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilin - Eosin ile boyandı. Hazırlanan preparatlarda boyanma özellikleri, sitoplazmik materyal miktarı ve çekirdek özellikleri değerlendirildi.

Bulgular

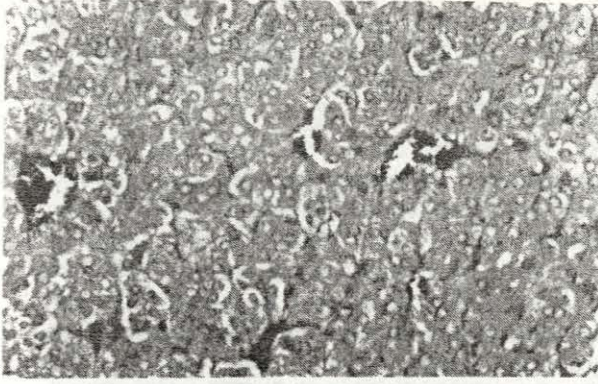
Işık mikroskopunda incelenen preparatlarda; kontrol grubunda sağ ve sol taraf bezlerin medullaları arasında farklılık bulunmadı (Resim 1). Kromafin hücrelerin sitoplazmaları bazofilik olarak boyandı. Çekirdekler genellikle eukromatik görünümdeydi. Tam kesi uygulanan grubun sağ ve sol taraf medullaları arasında da farklılık yoktu, fakat kontrol grubuna göre bazofilik boyanma, sitoplazmik materyal ve eukromatik çekirdek sayısında artma gözlemlendi (Resim 2). Sağ yarı kesi uygulanan grubun kesi tarafı medulla bulguları tam kesi grubu ile benzer bulundu (Resim 3). Karşı sağlam taraf medulla da ise tam kesi grubundan daha az belirgin bulgular mevcuttu (Resim 4). Sol yarı kesi uygulanan grubun sağlam taraf medulla bulguları kontrol grubu ile benzerdi, farklılık yoktu (Resim 5). Sol yarı kesi uygulanan grubun kesi tarafı medullar bulguları ise tam kesi grubu bulgularına göre daha az belirgindi ve sağ yarı kesi grubunun sağlam taraf medulla bulgularına benzerdi (Resim 6).



Resim: 1
Kontrol grubu. Adrenal medulla. Hex320
Sitoplazmik materyal: S
Eukromatik çekirdek: Ç



Resim: 2
Tam kesi uygulanan deney grubu. Adrenal medulla.
Hex320
Artmış sitoplazmik materyal: S⁺⁺
Artmış eukromatik çekirdek: Ç⁺⁺



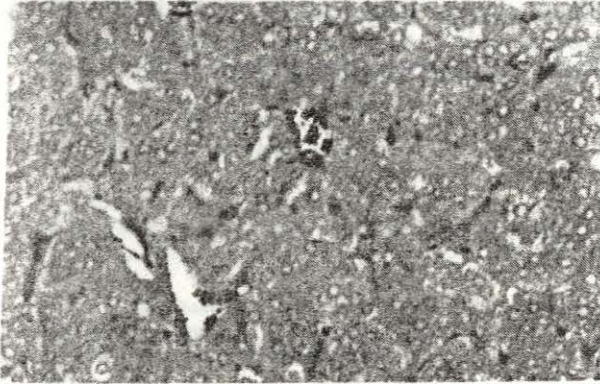
Resim: 3

Sağ yarı kesi uygulanan deney grubu. Sağ taraf adrenal medulla. Hex320

Tam kesi ile benzer bulgular;

Artmış sitoplazmik materyal: S++

Artmış eukromatik çekirdek: Ç++



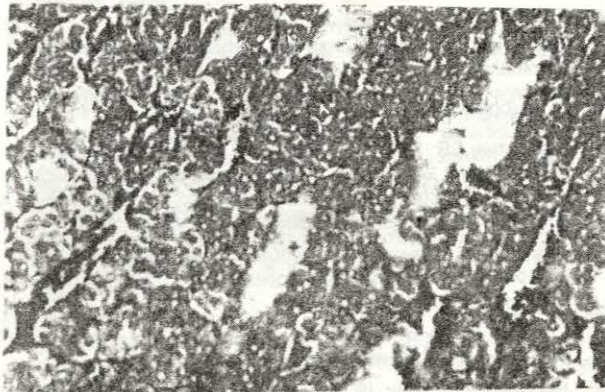
Resim: 4

Sağ yarı kesi uygulanan deney grubu. Sol taraf adrenal medulla. Hex320

Tam kesiden daha az belirgin bulgular;

Artmış sitoplazmik materyal: S⁺

Artmış eukromatik çekirdek: Ç⁺



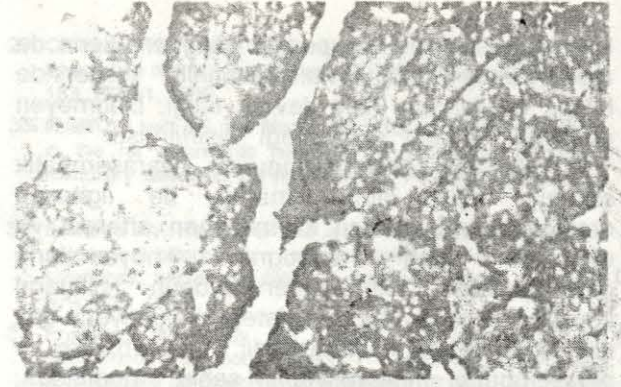
Resim: 5

Sol yarı kesi uygulanan deney grubu. Sağ taraf adrenal medulla. Hex320

Kontrol grubu ile benzer;

Sitoplazmik materyal: S

Eukromatik çekirdek: Ç



Resim: 6

Sol yarı kesi uygulanan deney grubu. Sol taraf adrenal medulla. Hex320

Tam kesiyeye göre daha az belirgin bulgular;

Sağ yarı kesi sağlam taraf bulguları ile benzer bulgular;

Artmış sitoplazmik materyal: S⁺

Artmış eukromatik çekirdek: Ç⁺

Tartışma

Çalışmamızda, Hematoksilin - Eosin boyama yöntemi ile boyanıp, ışık mikroskobu altında değerlendirilen preparatlarda kontrol ve deney grupları arasında farklı bulgular gözlemlendi. Morfolojik değerlendirme kriterleri olarak kabul edilen bazofili artışının, hücrede protein sentezinden sorumlu bir organel olan granüler endoplazmik retikulum sayısının ve aktivitesinin artışına bağlı olduğu, bunun da kromafin hücrede sentez işlevinin artışının göstergesi olduğu kanısına varıldı. Sitoplazmik materyal artışının aynı zamanda bazofili artışına paralel gelişebileceği düşünüldü. Sitoplazmik materyal artışının, katekolamin sentez basamaklarında rol alan enzimlerin aktiviteleri artışına, yeni katekolamin sentezine ve depolanmasına bağlı olabileceği de düşünüldü. Ayrıca uygulanan kesilerle parsiyel eksositozun kısmen engellenebileceği ve sitoplazmik materyal artışının görülebileceği kanısına varıldı. Eukromatik çekirdek sayısının artması hücrelerde çekirdek seviyesinde aktivitenin arttığı düşündürdü ve bulgunun, kromafin hücre fonksiyonlarının nöral ve humoral kontrol yanında genetik kontrol altında da sürdüğünü bildiren çalışmalarla uyumlu olduğu kanısına varıldı¹¹⁻¹⁶.

Retrograd boyama teknikleriyle medulla innervasyonunda kolinerjik liflerin T₂-L₁ segmentlerinden kaynaklandığı, yoğun işaretlenmenin T₇-L₁₀ segmentleri arasında olduğu bildirilmiştir^{7, 10, 17, 18-22}. Ayrıca, medulla spinaliste seyreden otonom liflerin çaprazlaştıkları çeşitli araştırmalarla ifade edilmiştir^{18, 19, 23-25}. Bazı çalışmalarda medulla innervasyonunda rol alan otonom liflerin medulla spinaliste ipsilateral seyrettikleri, kontrateral liflerin dikkate alınamayacak kadar az olduğu bildirilmiştir^{17, 18, 26}.

Kolinerjik lifler dışında postgangliyoner liflerin de medullada görüldüğü, nn.splanchnicci kesilerinde liflerin varlıklarının hala devam ettiği, bilinmeyen anatomik yolların olabileceği belirtilmiştir^{7, 17, 18, 21}.

^{27, 28} Medulla innervasyonunda parasempatik sistemin etkili olup olmadığı ile ilgilenen araştırmacılar n.vagus'tan kaynaklanan afferent ve efferent lifleri retrograd boyamalarla göstermişlerdir. Bu innervasyonun bilateral karakterde olduğu fakat ipsilateral hakimiyetin söz konusu olduğunu bildirmişlerdir^{21, 29}. Sempatik ve parasempatik innervasyona sahip medullada, immunohistokimyasal teknikler kullanılarak çeşitli nörotransmitterlerin de varlıkları gösterilmiştir. Somatostatin, vasoaktif intestinal peptid, nöropeptid-Y, substans-P, kortikotropin serbestleştirici faktör, met-enkefalin, leu-enkefalin ve anjiyotensin - II tanımlanan nörotransmitterlerdir^{7, 17, 20, 21, 30-35}.

Adrenal medulla fonksiyonunda son derece karışık gibi gözlenen nöronal kontrol yanında humoral kontrol ile de ilgili çalışmalar yapılmıştır. Hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen ile ilgili çalışmalarda, stres uyaranlarına cevap olarak bu eksenin uyarıldığı ve nöroendokrin regülasyonda rol alan limbik sistemle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Limbik-hipotalamo-hipofizer-adrenal sistemin strese karşı fizyolojik cevabı kontrol eden düzenleyici bir birim olduğu ifade edilmiştir^{4, 36, 37}. Bu eksenin CRP-ACTH (Corticotrophin-releasing factor - Adrenocorticotrophic hormone) sistemi ile kromafin hücreleri direkt etkilediği de bildirilmiştir^{38, 39}.

Adrenal medulla ve korteks arası ilişki de pek çok çalışmaya konu olmuştur. İlk defa Wurtman ve Axelrod (1966) feniletanolamin-N-metil transferaz enziminin kortizol etkisi altında, adrenalın üretiminde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu olayın bazında bez içi portal dolaşımın önemli olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^{1, 11, 22, 31, 40-42}. Aynı zamanda korteks cevaplarının medulla fonksiyonu ile de düzenlendiği, medullanın parakrin kontrole sahip olduğu belirtilmiştir. Burada kortekste yerleşmiş kromafin hücrelerin ya da bez içi sinir ileti sisteminin etkili olabileceği ifade edilmiştir^{3, 5, 38, 43, 44}.

Medullanın denervasyon çalışmalarıyla fonksiyonları değerlendirildiğinde farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır. Medulla spinalis'te C₆₋₇ seviyelerinde yarı kesi uygulandığında tirozin hidroksilaz aktivitesinin sağlam tarafta azaldığı, lezyon olan tarafta değişmediği bildirilmiştir. Enzim aktivitesinin baskın olarak ipsilateral düzenlendiği, kontrateral liflerin kesi seviyesi altında çaprazlaştığı belirtilmiştir²⁴.

C₇₋₈, C₇ ve C₅₋₆ seviyelerinde yarı kesi uygulanmış farklı çalışmalarda ise ipsilateral ve kontrateral yolların var olduğu, ipsilateral yolun daha baskın görüldüğü ifade edilmiştir^{18, 25, 26}. T₅ seviyesinde medulla spinalis tam kesisi uygulandığında tirozin hidroksilaz aktivitesinin 5. günde pik yaptığı bildirilmiştir⁴⁵. T₂₋₃ seviyelerinde tam kesi

uygulanan çalışmada kesiden 48 saat sonra dopamin ve tirozin hidroksilaz aktivitesinde artış gözlenmiş, 72 saat sonra ise azalmanın başladığı belirtilmiştir⁴⁶.

Bu çalışmada ise T₁₋₂ seviyesinde yarı kesi uygulanan sıçanlarda, sağ yarı keside lezyonlu taraf bulgularının tam kesi bulguları ile benzer olması, sağlam taraf bulgularının lezyonlu tarafa göre daha az yoğunlukta olması; sol yarı kesilerde lezyonlu tarafın tam kesi bulgularından daha az belirgin olması sağlam taraf bulgularının kontrol grubuna benzer olması, kesi seviyesi altında otonom yolların çaprazlaştığı fikrini vermektedir.

Sağ tarafın hakim olduğu kontrateral bir innervasyonun olduğu düşünülmektedir. Sağ taraf lehine gözlenen bu durumun deneyde kullanılan Sprague-Dawley türü sıçanlara özgü olup olmadığı ise tartışmaya açıktır.

Kromafin hücrelerin fonksiyonlarının kesilere rağmen devam ediyor olması, nöronal, humoral ve genetik kontrole daha açıklık getirecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Uzm. Dr. İlknur ARI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anatomi ABD

Tel: 442 82 00

16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Ungar A and Phillips JH: Regulation of the adrenal medulla. *Physiol Rev*, 63, 3, 787-843, 1983.
2. Calogero AE, Galucci WT, Crousos GP and Gold PW: Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *J Clin Investigation*, 82, 839-46, 1988.
3. Engeland WC and Gann DS: Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dogs. *Neuroendocrinology*, 50, 124-31, 1989.
4. Calogero AE, Kamilaris TC, Gomez MT and et al.: The muscarinic cholinergic agonist arecoline stimulates the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis through a centrally-mediated corticotropin-releasing hormone-dependent mechanism. *Endocrinology*, 125, 5, 2445-53, 1989.
5. Brohnstein SR, Ehrart-Brohnstein M, Scherbaum WA, Pfeifer EF and Holst JJ: Effects of splanchnic nerve stimulation on the adrenal cortex may be mediated by chromaffin cells in a paracrine manner. *Endocrinology*, 127, 2, 900-6, 1990.
6. Jungiera LC, Carneiro J and Kelley RO: *Basic Histology*. 7. Edition. Appleton-Lange of prentice hall, A Publishing Division Co. Connecticut 1992, 403-10.
7. Prentice DF and Wood JG: Adrenergic innervation of cat adrenal medulla. *Anat Rec*, 181, 689-704, 1974.
8. Schramm LP, Adair JR, Stribling JM and et al.: Preganglionic innervation of the adrenal gland of the rat. A study using horseradish peroxidase. *Experimental Neurology*, 49, 540-53, 1975.
9. Almazan G, Pacheo P, Vassilieff VS and et al.: Adrenomedullary ornithine decarboxylase activity. Its use in biochemical mapping of the origins of the splanchnic nerve in the rat. *Brain Res*, 237, 397-404, 1982.

10. Cervero F, Connel LA and Lawson SN: Somatic and visceral primary afferents in the lower thoracic dorsal root ganglia of the cat. *J Comparative Neurology*, 228, 422-31, 1984.
11. Thoemen H, Mueller RA and Axelrod J: Trans-synaptic induction of adrenal tyrosine hydroxylase. *J Pharm Experimental Therapeutics*, 169, 249-54, 1969.
12. Patrick RL and Kürshner N: Acetylcholine-induced stimulation of catecholamine recovery in denervated rat adrenals after reserpine-induced depletion. *Molecular Pharmacology*, 7, 4, 389-96, 1971.
13. Patrick RL and Kürshner N: Effect of stimulation on the levels of tyrosine hydroxylase, dopamine B- hydroxylase and catecholamines in intact and denervated rat adrenal glands. *Molecular Pharmacology*, 7, 87-96, 1971.
14. Livett BG, Marley PD and Wan DC: Peptide regulation of adrenal medullary function. *J Neurol Transmiss*, 29, 77-89, 1990.
15. Youdim MB: PC 12 cells as a window for the differentiation of neural crest into adrenergic nerve ending and adrenal medulla. *J Neurol Transmiss*, 34, 61-7, 1991.
16. Decristofaro JD, Weisinger G and Gamma EF: Cholinergic regulation of rat preproencephalin RNA in the adrenal medulla. *Brain Res*, 18, 1-2, 133-40, 1993.
17. Kesse WK, Parker TL and Coupland RE: The innervation of the adrenal gland. I. The source of pre-and post ganglionic nerve fibers to the rat adrenal gland. *J Anat*, 157, 33-41, 1988.
18. Parker TL, Mohamed AA and Coupland RE: The innervation of the adrenal gland. IV. The source of pre-and postganglionic nerve fibers to the quinea pig adrenal gland. *J. Anat*, 172, 17-24, 1990.
19. Neuhuber WL, Sandoz PA and Fryscak T: The central projections of primary afferent neurons of greater splanchnic and intercostal nerves in the rat. *Anat Embriol*, 174, 123-44, 1986.
20. Mohamed AA, Parker TL and Coupland RE: The innervation of the adrenal gland. II. The Source of spinal afferent nerve fibers to the quinea pig adrenal gland. *J Anat*, 160, 51-8, 1988.
21. Tomlinson A and Coupland RE: The innervation of the adrenal gland. IV. Innervation of the rat adrenal medulla from birth to old age. A descriptive and quantitative morphometric and biochemical study of the innervation of chromaffin cells and adrenal medullary neurons in Wistar rats. *J Anat*, 169, 209-36, 1990.
22. Engeland WC, Lilly MP and Gann DS: Sympathetic adrenal denervation decreases adrenal blood flow without altering the cortisol response do hemorrhage. *Endocrinology*, 117, 3, 1000-10, 1985.
23. Henry JL and Caleresu FR: Origin and course of crossed medullary pathways to spinal symphatetic neurons in the rat. *Exp Brain Res*, 20, 515,-26, 1974.
24. Gayner JP, Gauthier S and Sourkes TL: Descending spinal pathways mediating the response of adrenal tyrosine hydroxylase and catecholamines to insulin and 2-deoxyglucose. *Brain Res*, 325, 187-97, 1985.
25. Ekker M, Gauthier S and Sourkes TL: Transneuronal induction of adrenal ornithine decarboxylase through descending spinal pathways. *Neurochem Int*, 7, 3, 467-71, 1985.
26. Sourkes TL: Monoamines, stress and the specificity of adrenomedullary responses. Perspectives in psychopharmacology: A Collection of Papers in Honor of Earl Usdin, 1988, 421, 27.
27. Watanabe T, Hiramatsu K and Omorri Y: Histo and cytochemical studies on the distribution of acetylcholinesterase-positive nerve fibers in the goat adrenal gland. *Anat Histol Embriol*, 19, 245-54, 1990.
28. Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA and Afewark M: The innervation of the mammalian adrenal gland. *J Anat*, 198, 265-76, 1993.
29. Coupland RE, Parker TL, Kesse WK and Mohamed AA: The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J.Anat*, 163, 173-81, 1989.
30. Khalil Z, Livett BG and Marley PD: The role of sensory fibers in the rat splanchnic nerve in the regulation of adrenal medullary secretion during stress. *J Physiol*, 370, 201-15, 1986.
31. Edwards AV, Hansell D and Jones CT: Effects of synthetic adrenocorticotrophin on adrenal medullary responses to splanchnic nerve stimulation in concious calves. *J Physiol*, 379, 1-16, 1986.
32. Engeland WC, Lilly MP, Bruhn TO and Gann DS: Comparison of corticotrophin - releasing factor and acetylcholine on catecholamine secretion in dogs. *Am Physiol Soc*, R209-15, 1987.
33. Zhou XF, Oldfied BJ and Livett BG: Substance-P containing sensory neurons in the rat dorsal root ganglion innervate the adrenal medulla. *J Autonomic Nervous System*, 33, 3, 247-54, 1991.
34. Fernandes-Vivero J, Radrigues F, Verastequi C and et all.: Immunocytochemical distribution of serotonin and neuropeptid Y in mouse adrenal gland. *Histology and Histopathology*, 8, 3, 509-20, 1993.
35. Levitt BG and Marley PD: Noncholinergic control of adrenal catecholamine secretion. *J anat*, 183, 2, 277-89, 1993.
36. Benyamina M, Leboulenger F, Lirhmann I and et all.: Acetylcoline stimulates steroidogenesis in isolated frog adrenal gland through muscarinic receptors: Evidence for a desensitization mechanism. *J Endocrinology*, 113, 339-48, 1987.
37. Gilad GM, Mahom BD, Finkelstein Y and et all.: Stress-induced activation of the hippocampal cholinergic system and pituitary-adrenocortical axis. *Brain Res*, 347, 404-8, 1985.
38. Charlton BG: Adrenal cortical innervation and glucocorticoid secretion. *J.Endocrinology*, 126, 5-8, 1990.
39. Edwards AV and Jones CT: Secretion of corticotrophin-releasing factor from the adrenal during splanchnic nerve stimulation in conscious calves. *J Physiol*, 400, 89-100, 1988.
40. Kikuta A and Murakami T: Relationship between chromaffin cells and blood vessels in the rat adrenal medulla: A transmission electronmicroscopic study combined with blood vessel reconstructions. *Am J Anat*, 170, 73-81, 1984
41. Hinson JP: Paracrine control of adrenocortical function: a new role for the medulla. *J Endocrinology*, 124, 7-9, 1990.
42. Winson GP, Pudney JA and Whitehose BJ: The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis. *J Endocrinology*, 105, 285-94, 1985.
43. Edwards AW, Jones CT and Bloom SR: Reduced adrenal cortical sensitivity to ACTH in lambs with cut splanchnic nerves. *J Endocrinology*, 110, 81-5, 1986.
44. Lightly ERT, Walker SW, Bird IM and Williams BC: Subclassification of Beta-adrenoreceptors responsible for steroidogenesis in primary cultures of bovine adrenocortical zone fasciculata / reticularis cells. *Br J Pharmacol* 99, 709-12, 1990.
45. Naftchi NA, Kürshner AK, Demeney M and Viau AT: Alterations in norepinephrine, serotonin, c-AMP and transsynaptic induction of tyrosine hydroxylase after spinal cord transection in the rat. *Neurochemical Res*, 6, 11, 1205-15, 1981.
46. Gagner JP, Gauthier S and Sourkes TL: Differential effects of transection of the spinal cord and splanchnic nerve on adrenal tyrosine hydroxylase and catecolamines. *Neuroscience*, 14, 3, 907-20, 1985.