

A. ALBANESE

E. TEMPESTA

**IL RUOLO DEI NUCLEI DEL RAFE
NELLA REGOLAZIONE DEL SONNO
E NEL CONTROLLO DEL DOLORE**



Estratto da

«Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria»

Anno XL (1979), fasc. IV

Redazione e Amministrazione: Largo A. Gemelli, 1 - 20123 Milano

ALBERTO ALBANESE

ENRICO TEMPESTA

**IL RUOLO DEI NUCLEI DEL RAFFA
NELLA REGOLAZIONE DEL SONNO
E NEL CONTROLLO DEL DOLORE**

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DELL'UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE - ROMA
CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI
Direttore: prof. G. MACCHI

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA
Direttore: prof. (†) B. FISCHETTI

ALBERTO ALBANESE

ENRICO TEMPESTA

IL RUOLO DEI NUCLEI DEL RAFFA NELLA REGOLAZIONE DEL SONNO E NEL CONTROLLO DEL DOLORE*

INTRODUZIONE

L'organizzazione citoarchitettica dei nuclei del rafe è ben conosciuta nell'uomo (OLSZEWSKI e BAXTER, 1954) ed in altre specie (TABER e coll., 1960; VALVERDE, 1962). Si tratta di una catena di formazioni nucleari mediane, composte da una popolazione polimorfa di cellule nervose e situate nel tronco encefalico, dal bulbo al mesencefalo.

DAHLSTRÖM e FUXE (1964) hanno dimostrato che la serotonina (5-HT) presente nel sistema nervoso centrale è localizzata quasi esclusivamente nei corpi cellulari dei nuclei del rafe e nei loro terminali assonici (FUXE, 1965). Da tale dato hanno preso l'avvio numerose ricerche sperimentali volte a chiarire il significato funzionale di una così peculiare coincidenza tra la localizzazione istochimica della 5-HT e l'organizzazione anatomica del rafe.

Negli ultimi quindici anni si è pertanto sviluppata sull'argomento una letteratura molto vasta e spesso contraddittoria che attribuisce ai nuclei del rafe diverse funzioni, tra le quali: effetti sul comportamento (SREBRO e LORENS, 1975; JACOBS e coll., 1977), la regolazione del sonno (MORGANE e STERN, 1974), il controllo della secrezione neu-

* Questo studio è tratto dalle ricerche compiute dal dr. A. Albanese per la sua Tesi di laurea in Medicina e Chirurgia presso la Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, luglio 1977.

roendocrina (QUIK e coll., 1977), il controllo della sensibilità estero-cettiva (FIELDS e coll., 1977).

Dato che una quantità crescente di dati suggerisce che i nuclei del rafe rivestano un ruolo di primaria importanza nel controllo della attività ipnica e della sensibilità nocicettiva, è scopo del presente lavoro una analisi critica della letteratura più recente, per verificare se sia possibile una interpretazione unitaria del funzionamento di tali nuclei.

PREMESSE ANATOMO-FUNZIONALI

La topografia dei nuclei del rafe è rappresentata in modo schematico nelle figure 1 e 2. Nella tabella I vengono confrontate la classificazione anatomica di VALVERDE (1962) e quella dei gruppi cellulari con-

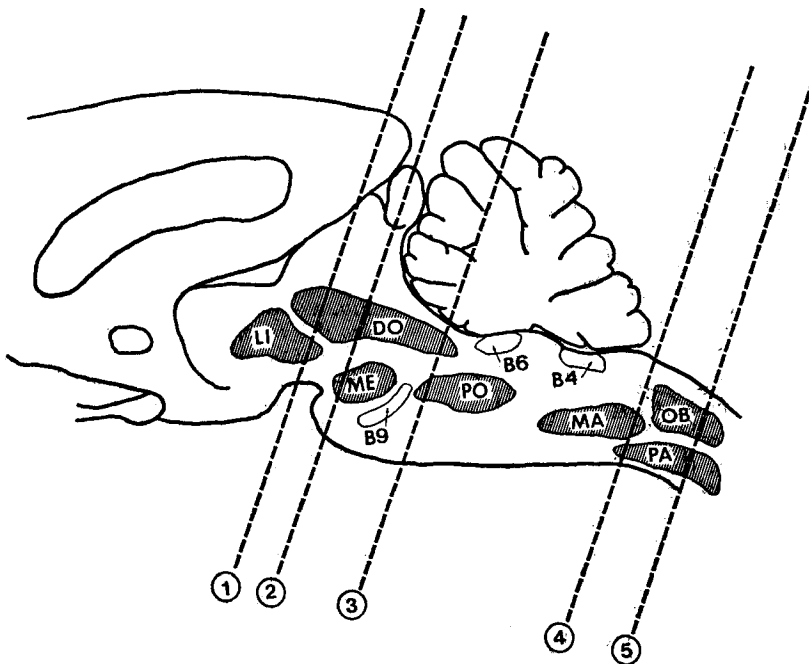


FIG. 1 - Sezione sagittale del tronco dell'encefalo di ratto, a livello della linea mediana. È indicata in modo schematico la localizzazione anatomica dei nuclei del rafe (aree tratteggiate) e di altri tre gruppi cellulari contenenti 5-HT.

Abbreviazioni: B4, B6, B9, gruppi cellulari contenenti 5-HT (DAHLSTRÖM e FUXE, 1964) non inclusi nel sistema del rafe; DO, nucleo *raphe dorsalis*; LI, nuclei *lineares*; MA, nucleo *raphe magnus*; ME, nucleo *raphe medianus*; OB, nucleo *raphe obscurus*; PA, nucleo *raphe pallidus*; PO, nucleo *raphe pontis*; 1-5, livelli corrispondenti alle sezioni trasverse rappresentate nella figura 2.

tenenti 5-HT secondo DAHLSTRÖM e FUXE (1964). Come si può notare nella tabella, le due classificazioni coincidono largamente, anche se alcuni gruppi di cellule ricche di 5-HT (B₄, B₆, B₉) non appartengono, dal punto di vista anatomico, al sistema del rafe, mentre, d'altro canto, i nuclei *lineares* hanno uno scarso contenuto di 5-HT.

BJÖRKLUND e coll. (1970, 1971a, b) hanno dimostrato che alcune cellule dei nuclei del rafe contengono una indolamina diversa dalla 5-HT. Tale sostanza, la cui formula chimica non è ben conosciuta, è distribuita in corpi cellulari concentrati nel nucleo *raphe medianus* e frammisti alle cellule serotoninergiche (JONSSON e coll., 1974).

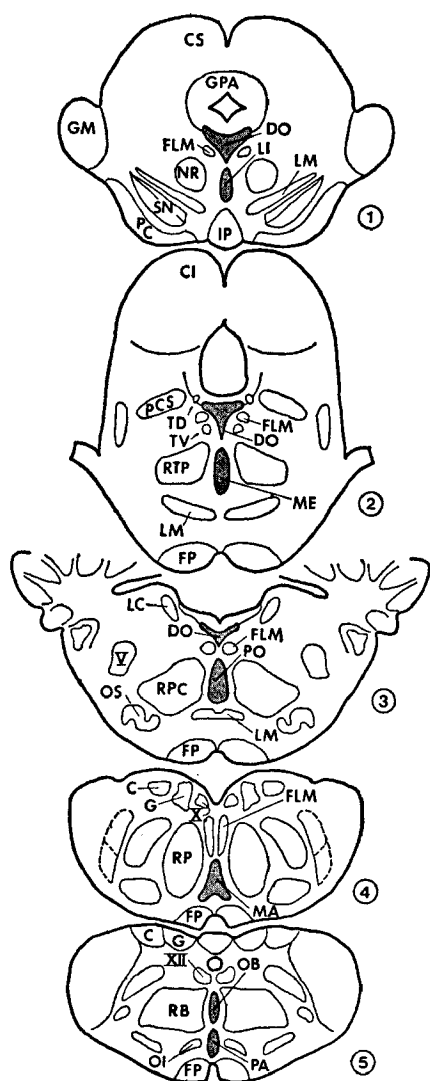


FIG. 2 - Sezioni trasversali del tronco encefalico del ratto, condotte a livello del mesencefalo (1), della giunzione pontomesencefalica (2), del ponte (3) e del bulbo (4, 5), come indicato in figura 1. È rappresentata la localizzazione dei nuclei del rafe (aree punteggiate) in relazione alle principali formazioni contenute nel tronco.

Abbreviazioni: C, nucleo cuneato; CS, collicolo superiore; FLM, fascicolo longitudinale mediale; FP, fascio piramidale; G, nucleo gracile; GM, corpo genicolato mediale; GPA, grigio periacqueduttale; IP, nucleo interpeduncolare; LC, *locus coeruleus*; LM, lemnisco mediale; NR, nucleo rosso; OI, oliva inferiore; OS, oliva superiore; PC, peduncolo cerebrale; PCS, peduncolo cerebellare superiore; RP, sostanza reticolare pontina; RTP, nucleo *reticularis tegmenti pontis*; SN, sostanza nera; TD, nucleo tegmentale dorsale; TV, nucleo tegmentale ventrale; V, nucleo del trigemino; X, nucleo del vago; XII, nucleo dell'ipoglosso. Per le altre abbreviazioni si veda la fig. 1.

TABELLA I

Confronto tra la classificazione anatomica dei nuclei del rafe (TABER e coll., 1960; VALVERDE, 1962) e quella dei gruppi cellulari contenenti 5-HT evidenziati dall'istofluorescenza (DAHLSTRÖM e FUXE, 1964)

Localizzazione	Nuclei del rafe	Gruppi 5-HT
Bulbo	<i>Pallidus</i>	B 1
	<i>Obscurus</i>	B 2
	<i>Magnus</i>	B 3
	<i>(Centralis inferior)</i>	B 4
Ponte	<i>Pontis</i>	B 5
		B 6
	<i>Dorsalis</i>	B 7
	<i>Medianus</i>	B 8
	<i>(Centralis superior)</i>	B 9
Mesencefalo	<i>Linearis intermedius</i>	—
	<i>Linearis rostralis</i>	—

È stato inoltre ipotizzato che i nuclei del rafe diano origine anche a vie colinergiche ascendenti, dato che in essi è presente una elevata concentrazione di acetilcolinesterasi (RAMON-MOLINER, 1972) e che la lesione totale del sistema del rafe determina una riduzione dell'acetilcolina presente nel telencefalo (PEPEU e coll., 1974).

Lo studio delle connessioni dei nuclei del rafe si è arricchito in questi ultimi anni di numerosi contributi sperimentali realizzati mediante il trasporto assonale anterogrado o retrogrado di sostanze traccianti (BOBILLIER e coll., 1975, 1976; TABER PIERCE e coll., 1976, 1977; AGHAJANIAN e WANG, 1977; SAKAI e coll., 1977; GALLAGER e PERT, 1978; JACOBS e coll., 1978; BENTIVOGLIO e coll., 1978). I risultati di tali ricerche hanno in parte confermato i dati precedentemente ottenuti con le tecniche di degenerazione (BRODAL e coll., 1960a, b).

I dati in nostro possesso, riassunti nella tabella II, attestano che le vie efferenti dai nuclei anteriori del rafe (pontini e mesencefalici) inviano proiezioni ad alcune strutture del tronco encefalico, tra cui il *locus coeruleus* e i nuclei reticolari, ed inviano inoltre proiezioni ascendenti alla corteccia cerebrale, a quella cerebellare, all'ippocampo, al nucleo caudato, all'ipotalamo e all'amigdala. I nuclei bulbari del rafe inviano invece prevalentemente proiezioni discendenti al midollo spinale.

TABELLA II

Principali collegamenti dei nuclei del rafe dimostrati mediante tecniche di degenerazione e di trasporto attivo. Bibliografia nel testo

Afferenze	Nuclei del rafe	Efferenze
Grigio centrale periacqueduttale Tegmento ventrale e dorsale	<i>Pallidus</i> <i>Obscurus</i>	Corteccia cerebellare Corna posteriori midollo
Grigio centrale mesencefalico periacqueduttale	<i>Magnus</i>	Corteccia cerebellare Nucleo paraventricolare dell'ipotalamo Collicoli superiori <i>Locus coeruleus</i> Nuclei parabrachiali Nuclei intralaminari talamici Area pretettale Corna posteriori del midollo
Gruppo B9* Nucleo dell'abenula laterale	<i>Medianus</i>	Corteccia cerebellare Corpi mammillari Nucleo interpeduncolare Giro dell'ippocampo Grigio centrale pontino Ipotalamo poster. e laterale Nucleo cocleare dorsale Nucleo reticolare paramediano Formazione reticolare (diffusamente) <i>Substantia nigra</i> (zona compacta) Nucleo dell'abenula laterale Regione preottica Corteccia frontale Bulbo olfattivo <i>Locus coeruleus</i>
Ipotalamo dorsale e laterale Nucleo preottico mediale <i>Substantia nigra</i> Nucleo abenulare laterale Nucleo laterodorsale del tegmento <i>Locus coeruleus</i> <i>Locus subcoeruleus</i> Nuclei parabrachiali (dorsale e ventrale) Grigio centrale pontino Nucleo <i>linearis intermedius</i> Nucleo <i>raphe medianus</i> Nucleo del tratto solitario Nucleo <i>raphe pontis</i> Nucleo <i>raphe magnus</i>	<i>Dorsalis</i>	Corteccia frontale Bulbo olfattivo Area piriforme Banda diagonale di Broca Amigdala Regione preottica Ipotalamo laterale Corpo striato Corpi genicolati laterali Corteccia cerebellare <i>Substantia nigra</i> (zona compacta) Nucleo interpeduncolare Grigio periacqueduttale mesencefalico <i>Locus coeruleus</i> (?)

Le vie efferenti giungono ai nuclei del rafe dal telencefalo, dal cervelletto, dal midollo spinale e da molteplici strutture del tronco encefalico, quali il *locus coeruleus*, il nucleo del tratto solitario e i nuclei reticolari bulbo-pontini (tab. II).

Per quanto riguarda le caratteristiche neurofisiologiche, i neuroni contenuti nei nuclei pontomesencefalici (cioè il nucleo *dorsalis* e il *medianus*) hanno una attività spontanea lenta, ritmica e molto costante di circa uno *spike* per secondo (MOSKO e JACOBS, 1974), che sembra essere caratteristica proprio delle cellule contenenti 5-HT (AGHAJANIAN e HAIGLER, 1974).

Questa peculiare attività spontanea ha indotto ad ipotizzare che le cellule del rafe fossero sotto il controllo di altre strutture. Tale ipotesi è stata in seguito confutata (MOSKO e JACOBS, 1977) e si ritiene attualmente che l'assone invii collaterali inibitorie sul corpo cellulare, realizzando così un meccanismo di autoregolazione (MOSKO e JACOBS, 1976; WANG e AGHAJANIAN, 1977). Il fatto che la 5-HT applicata per iontoforesi in prossimità di neuroni del rafe ne deprima in modo selettivo l'attività spontanea (AGHAJANIAN e coll., 1972; BLOOM e coll., 1972; AGHAJANIAN, e HAIGLER 1974) e che il rafe eserciti una azione tonica inibitrice a mediazione triptaminergica sul corpo genicolato laterale e sull'amigdala (DE MONTIGNY e AGHAJANIAN, 1977) avvalorano l'ipotesi che la 5-HT sia il mediatore utilizzato dalle cellule del rafe e che queste ultime esercitino una azione inibitrice.

Un dato in disaccordo con quanto sin qui riferito è riportato da COUCH (1970), il quale ha descritto, nei nuclei *raphe medianus* e *raphe pontis*, l'esistenza di neuroni eccitati dalla somministrazione iontoforetica di 5-HT e dotati di una attività basale atipica (oltre 30 *spikes* al secondo di media). Neuroni con caratteristiche simili a quelle descritte da COUCH (1970) sono stati registrati nei nuclei del rafe bulbare nel corso di ricerche personali (dati non pubblicati).

L'esistenza di un circuito a *feedback* inibitorio di controllo sull'attività dei neuroni del rafe potrebbe spiegare perché molti farmaci che aumentano la disponibilità sinaptica di 5-HT determinino anche una riduzione della attività spontanea delle cellule del rafe, e come una diminuzione della sintesi e del turnover della 5-HT (ad esempio, mediante la para-clorofenilalanina, p-CPA) deprima l'azione autoinibitoria dei neuroni stessi. Tutti questi fattori rappresentano, quindi, importanti elementi di valutazione dell'azione di farmaci che interferiscono con il metabolismo della 5-HT, quali il triptofano, il 5-idrossi-triptofano, la dietilamide dell'acido lisergico (LSD) e la para-cloro-amfetamina (AGHAJANIAN e coll., 1968, 1970, 1972; AGHAJANIAN, 1972; SHEARD, 1974; TRULSON e JACOBS, 1976).

LA FUNZIONE IPNOGENA DEL RAPE

Il sonno è un evento complesso che richiede, per svolgersi, l'attivazione di diversi meccanismi sincronizzati tra loro. Da quando gli esperimenti di STERMAN e CLEMENTE (1962) dimostrarono che il sonno non è un semplice fenomeno passivo, ma è sotto il controllo di strutture ben definite, sono stati compiuti molti sforzi per localizzare le zone ipnogene implicate in tale regolazione.

Un contributo importante è stato fornito dalla possibilità di modificare il quadro elettroencefalografico e comportamentale dell'animale da esperimento per mezzo di farmaci che interferiscono con il metabolismo delle monoamine cerebrali. Alla luce dei risultati di numerosi esperimenti di psicofarmacologia, JOUVET (1969) formulò l'ipotesi che nel cervello dei mammiferi si realizzino cambiamenti ciclici dell'assetto biochimico, responsabili dell'alternanza tra lo stato di veglia e i diversi stadi del sonno.

Secondo tale ipotesi, la veglia sarebbe sotto il controllo della sostanza reticolare attivante ascendente, il sonno ad onde lente sarebbe regolato dai neuroni serotoninergici del rafe, il sonno REM da quelli noradrenergici del *locus coeruleus* (JOUVET, 1972).

I principali esperimenti su cui si basa la teoria di Jouvét sono elencati nella tabella III e verranno qui discussi, poiché hanno assunto notevole importanza come punto di riferimento negli studi del sonno.

Nel gatto, una singola iniezione di p-CPA (farmaco che riduce in modo selettivo la sintesi della 5-HT) non causa alcun effetto significativo durante le prime 24 ore dalla somministrazione (DELORME e coll., 1966a). Dopo tale periodo si manifesta una progressiva riduzione del sonno (sia lento che REM), fino alla totale insonnia che si verifica verso la trentesima ora. Il sonno ricompare gradualmente dopo la sessantesima ora, associato ad una intensa attività ponto-genicolo-occipitale (PGO; si veda anche WYATT e coll., 1970a).

La distruzione subtotale dei nuclei del rafe per via stereotassica (JOUVET e coll., 1966) ha effetti analoghi a quelli della somministrazione di p-CPA, determinando una insonnia completa che regredisce, solo in parte, dopo la prima settimana.

Poiché i meccanismi responsabili del mantenimento del sonno REM sembrano essere localizzati in strutture non incluse nel sistema del rafe (e in particolare nel *locus coeruleus*; JOUVET, 1966), Jouvét ha formulato l'ipotesi che i neuroni serotoninergici del rafe siano responsabili principalmente del mantenimento del sonno ad onde lente e dell'induzione sia del sonno ad onde lente che di quello REM. Tali differenti

azioni sarebbero realizzate, secondo l'autore, da gruppi cellulari diversi: i nuclei ponto-mesencefalici del rafe controllerebbero il sonno ad onde lente, mentre il nucleo *raphe pontis* sarebbe principalmente responsabile dell'induzione del sonno REM (JOUVET, 1972).

Come risulta dalla tabella III, numerosi esperimenti, successivi alla formulazione di Jouvét, non sono in accordo con tale teoria. In particolare, ROSS e coll. (1976) non hanno riscontrato alcuna modificazione dell'elettroencefalogramma di ratti in cui era stata realizzata una lesione selettiva dei neuroni serotoninergici, nonostante che il livello di 5-HT nel proencefalo fosse ridotto del 78% rispetto ai valori normali. KIHANMAA e FUXE (1977) hanno inoltre riportato che una lesione selettiva della via triptaminergica ascendente, a livello del tegmento dorsale mesencefalico, causa solo una lieve riduzione della seconda fase di sonno lento. BOUHUYS e VAN DEN HOOFDAKKER (1977) riferiscono che lesioni stereotassiche selettive dei nuclei *dorsalis* e *medianus* causano nel ratto una significativa riduzione della 5-HT e dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), suo metabolita, senza modificare in alcun modo né il sonno REM, né quello sincronizzato. Secondo ADRIEN e coll. (1977), infine, la distruzione subtotale dei nuclei del rafe ponto-mesencefalico nel ratto neonato non causa alterazioni significative della organizzazione ipnica, verificata fino all'età di tre mesi, nonostante che l'attività triptaminergica nel proencefalo risulti molto ridotta.

In completa antitesi con l'ipotesi di Jouvét, CESPUGLIO e coll. (1976) riportano che il raffreddamento selettivo del nucleo *raphe dorsalis* induce sonno lento ed attività PGO nel gatto, mentre la sua distruzione causa attivazione persistente del tracciato.

Un dato che si integra difficilmente con la teoria di Jouvét è anche quello riportato da Mc GINTY e coll. (1973), i quali hanno dimostrato che nei nuclei *dorsalis* e *medianus* del rafe molti neuroni sono dotati di attività spontanea tipica (simile a quella descritta nel paragrafo precedente) solo durante lo stato di veglia, mentre durante le fasi di sonno lento l'attività dei neuroni si riduce del 54% circa, e cessa del tutto durante gli episodi REM. L'attività di tali neuroni non sembra essere influenzata dalla somministrazione di p-CPA. SHEU e coll. (1974) hanno invece descritto nei nuclei del rafe *magnus*, *dorsalis* e *medianus* la presenza di cellule la cui attività spontanea è minima durante il sonno lento, maggiore nella veglia e massima durante le fasi REM; in nessuno di questi periodi, i neuroni descritti da SHEU e coll. (1974) mostrano il *firing* caratteristico che è stato precedentemente descritto.

HOBSON e coll. (1975) hanno proposto un modello funzionale in cui la alternanza dei differenti stadi del sonno viene correlata con la attività spontanea di alcuni gruppi di cellule. Tali autori hanno infatti

TABELLA III

Elenco dei principali esperimenti volti a chiarire il ruolo dei nuclei del rafe come strutture ipnogene

Esperimento	Animale	Risultato	Autori
1) Distruzione subtotale dei nuclei del rafe	Gatto	Insonnia	JOUEUR e coll., 1966
2) Distruzione dei soli nuclei anteriori (<i>dorsalis</i> e <i>centralis superior</i>)	Gatto	Abolizione SWS Riduzione del 30% della 5-HT nel proencefalo	RENAULT, 1967
3) Distruzione dei nuclei ponto-mesencefalici	Ratto	Come al punto 2	KOSTOWSKI e coll., 1968
4) Raffreddamento del nucleo <i>raphe dorsalis</i>	Gatto	Induce sonno lento	CESPUGLIO e coll., 1976
5) Lesione selettiva dei nuclei <i>dorsalis</i> e <i>medianus</i> del rafe	Ratto	Nessun effetto su REM e SWS Riduzione di 5-HT e 5-HIAA nel proencefalo	BOUHUYS e VAN DEN HOOFDAKER, 1977
6) Lesione subtotale del rafe mesencefalico	Ratto neonato	Normale organizzazione ipnica Riduzione della 5-HT nel proencefalo	ADRIEN e coll., 1977
7) 5,7-DHT per via intraventricolare	Ratto	Nessun effetto EEG Riduzione del 78% della 5-HT nel proencefalo	ROSS e coll., 1976
8) Distruzione della via triptaminergica ascendente con 5,7-DHT	Ratto	Riduzione della fase 2 di SWS	KIINMEA e FUXE, 1977

(segue) TABELLA III

Esperimento	Animale	Risultato	Autori
9) Stimolazione a bassa frequenza dei nuclei <i>raphe dorsalis</i> e <i>medianus</i>	Ratto	Induce sonno e aumento del 5-HIAA nel proencefalo	KOSTOWSKI e coll., 1969
10) Stimolazione dei nuclei <i>dorsalis</i> e <i>medianus</i>	Coniglio	Attivazione EEG e stato di veglia	KOSTOWSKI e GIACALONE, 1969 POLC e MONNIER, 1970
11) Somministrazione di triptofano (via sistemica)	Ratto	Riduzione latenza fasi REM	OSWALD e THACORE, 1966
12) Somministrazione di 5-HTP (via sistemica)	Uomo	Lieve aumento REM	WYATT e coll., 1970b WYATT e coll., 1971 ZARCONI e coll., 1973
13) Somministrazione acuta di p-CPA (400mg/Kg)	Gatto	Dopo 24 ore inizia riduzione del sonno	DELORME e coll., 1966a
14) Somministrazione cronica di p-CPA (150 mg/die)	Gatto	Insomnia che scompare dopo 7 giorni, nonostante il livello di 5-HT resti basso	KOELLA e coll., 1968 DEMENT e coll., 1972
15) Somministrazione acuta di p-clo-roamfetamina (20 mg/kg)	Gatto	Attivazione EEG per 16-18 ore	DELORME e coll., 1966b
16) Somministrazione acuta di LSD (via sistemica)	Gatto	Sopprime il REM	BROOKS, 1975

Abbreviazioni: 5,7-DHT, 5,7-diidrossitriptamina; EEG, elettroencefalogramma; 5-HIAA, acido 5-idrossiindolacetico; 5-HTP, 5-idrossitriptofano; REM, sonno desincronizzato; SWS, sonno ad onde lente; altre abbreviazioni come nel testo.

mostrato che alcune cellule reticolari di grandi dimensioni, localizzate nel tegmento pontino, sono attive soltanto durante gli episodi REM, mentre l'attività di altre cellule, situate in prossimità del *locus coeruleus*, aumenta durante il sonno lento, quando le precedenti sono silenti. Tale alternanza di attività può essere rappresentata mediante un preciso modello matematico, che corrisponde ai dati riportati da Mc GINTY e coll. (1973) e coinvolgerebbe anche il rafe ponto-mesencefalico (Mc CARLEY e HOBSON, 1975).

Nel tentativo di confermare questa ipotesi, WANG e coll. (1976), hanno dimostrato che la stimolazione elettrica delle cellule reticolari del tegmento pontino produce una selettiva inibizione dei neuroni serotoninergici del *raphe dorsalis*, fornendo così un substrato fisiologico al modello matematico.

I NUCLEI DEL RAPE ED IL CONTROLLO DEL DOLORE

È noto da tempo che la stimolazione elettrica di alcune strutture dell'encefalo produce analgesia nell'animale da esperimento. Le principali aree che sembrano essere dotate di tale caratteristica sono: l'ipotalamo laterale, le strutture diencefaliche periventricolari, il grigio centrale periacqueduttale, i nuclei *dorsalis* e *magnus* del rafe (SAMANIN e VALZELLI, 1971; PROUDFIT e ANDERSON, 1975).

La analgesia prodotta dalla stimolazione delle strutture diencefaliche periventricolari e dell'ipotalamo non è in relazione con vie a conduzione monoaminergica, perché non risulta modificata dalla somministrazione di farmaci quali la p-CPA e la alfa-metil-para-tirosina (YOUNGER e coll., 1973). Al contrario, la analgesia indotta da stimolazione dei nuclei del rafe e del grigio centrale periacqueduttale è molto sensibile all'azione dei farmaci che modificano il metabolismo monoaminergico, come sarà discusso più avanti. Il termine di *stimulation-produced analgesia* (SPA) viene comunemente attribuito all'analgesia prodotta dalla stimolazione di queste ultime strutture.

È stato ipotizzato che sia la analgesia prodotta dalla morfina, che la SPA, si realizzino con un meccanismo comune, cioè attraverso un controllo monoaminergico discendente sulle corna posteriori del midollo spinale (SATO e TAKAGI, 1971; VIGOURET e coll., 1973; REPKIN e coll., 1974). Sia la SPA che l'analgesia morfina si associano infatti ad inibizione di alcuni riflessi spinali (quali, ad es., il *tail flick reflex*) che sono insensibili all'azione di analgesici non narcotici (GRUMBACH, 1966; MAYER e LIEBESKIND, 1974); entrambi i tipi di analgesia sono ridotti in modo significativo dalla p-CPA (TENEN, 1968; AKIL e MEYER,

1972) e sono antagonizzati dal naloxone (AKIL e coll., 1972). MAYER e HAYES (1975) hanno inoltre dimostrato che tra SPA ed analgesia morfina c'è tolleranza crociata.

La maggior parte delle vie discendenti responsabili della SPA sono serotoninergiche (PROUDFIT e ANDERSON, 1974; VOGT, 1974; MESSING e LYTLE, 1977), sebbene siano stati descritti anche contingenti noradrenergici (SHIOMI e TAKAGI, 1974) e siano state ipotizzate anche alcune vie dopaminergiche (AKIL e LIEBESKIND, 1975). La analgesia indotta da morfina è anch'essa probabilmente mediata da vie serotoninergiche, dato che risulta abolita dalla reseprina (SCHEIDER, 1954; TAGAKI e coll., 1964; VERRI e coll., 1968) e dalla 5,6-DHT (GENOVESE e coll., 1973; VOGT, 1974; DIAZ e coll., 1974), mentre è potenziata dalla 5-HT (CALCUTT e coll., 1971; SEWELL e SPENCER, 1974), dal 5-idrossi-triptofano (5-HTP; SAARNIVARA, 1969; DEWEY e coll., 1970) e dalla fenfuramina (DUNCAN e SPENCER, 1973).

La stimolazione elettrica del nucleo *raphe dorsalis*, in prossimità della parte caudale del grigio periacqueduttale, potenzia l'azione di piccole dosi di morfina, incapaci da sole di produrre analgesia (SAMANIN e VALZELLI, 1971); una lesione della stessa area, al contrario, antagonizza l'effetto analgesico della morfina (SAMANIN e coll., 1970), che tuttavia riappare dopo somministrazione di 5-HTP (SAMANIN e BERNASCONI, 1972).

Anche la lesione selettiva del nucleo *raphe magnus* riduce l'azione analgesica della morfina, laddove la stimolazione elettrica della stessa area produce analgesia (PROUDFIT e ANDERSON, 1975). La lesione combinata dei nuclei *dorsalis* e *magnus* ha nel ratto un effetto maggiore della lesione isolata di uno dei due nuclei (YAKSH e coll., 1977), sebbene la somministrazione di elevate dosi di morfina (30 mg/kg) induca ancora un effetto analgesico.

Il nucleo *raphe dorsalis*, come è noto, invia prevalentemente proiezioni ascendenti nel fascicolo longitudinale mediale, mentre il nucleo *raphe magnus* invia fibre discendenti al midollo spinale, nel funicolo dorsolaterale, che terminano nelle lamine I, II, V e VI delle corna posteriori (FIELDS e coll., 1977). È probabile, però, che l'azione del nucleo *raphe dorsalis* non si espliciti attraverso le vie ascendenti, poiché la lesione selettiva del fascicolo longitudinale mediale non causa effetti apprezzabili sull'analgesia indotta da morfina (HARVEY e coll., 1974). Dato che TABER PIERCE e coll. (1976) hanno dimostrato la presenza di proiezioni dirette del *raphe dorsalis* sul *raphe magnus*, si può ipotizzare che il rafe pontino agisca attraverso tale via sul rafe bulbare e sul midollo spinale.

La stimolazione del nucleo *raphe magnus* causa una inibizione spe-

cifica dei neuroni contenuti nella lamina V del midollo spinale (GUILBAUD e coll., 1977); d'altro canto, però, un effetto simile si può ottenere anche per mezzo di microiniezioni di morfina (40 ng) nel nucleo *reticularis gigantocellularis* bulbare (TAKAGI e coll., 1976) oppure mediante stimolazione elettrica della sostanza reticolare bulbare (GUILBAUD e coll., 1977). L'integrità del sistema del rafe non sembra necessaria perché la morfina espliciti il proprio effetto narcotico (BLASIG e coll., 1973) ed è legittimo quindi ipotizzare che nel meccanismo della analgesia siano coinvolte anche alcune strutture reticolari. Ciò sarebbe avvalorato dal fatto che i nuclei del rafe non contengono recettori per gli oppiacei (KUCHAR e coll., 1973), e il sito di azione della morfina deve quindi risiedere in altre formazioni che contengano tali recettori e siano collegate funzionalmente con il rafe. Tra le aree centrali elencate da KUCHAR e coll. (1973) il *locus coeruleus* e il grigio centrale periaqueduttale sono entrambi dotati di tale duplice caratteristica (tab. II) che li candida ad un ruolo nel sistema di controllo del dolore.

CONCLUSIONI

Per quanto riguarda il ruolo svolto dai nuclei del rafe nel controllo del ciclo sonno-veglia, dall'analisi dei risultati su esposti emerge la difficoltà di tracciare un quadro univoco. Vi è infatti accordo generale nel ritenere che essi siano coinvolti nella regolazione del sonno e che la loro integrità sia necessaria per una corretta organizzazione ipnica; ma non è stato del tutto chiarito quale sia il ruolo specifico di tali formazioni e in quale modo esso si realizzi.

I meccanismi esecutivi del sonno sono probabilmente regolati dall'interazione di varie strutture tra le quali, oltre il rafe, sono da includere il *locus coeruleus* (JOUVET, 1972), la sostanza reticolare del tegmento pontino (HOBSON e coll., 1975), il nucleo del tratto solitario e l'area postrema (KEY e MEHTA, 1977). Dato che non sono noti con chiarezza né il ruolo svolto da queste strutture, né le relazioni intercorrenti tra di esse, negli ultimi anni sono stati compiuti molti sforzi per chiarire con precisione l'organizzazione odologica dei centri ipnogeni.

Le connessioni dei nuclei del rafe sono state studiate di recente da molti autori (tab. II), allo scopo di verificare dati precedenti (BOBILLIER e coll., 1975, 1976; SAKAI e coll., 1977) e di chiarire la base strutturale su cui si sviluppa una letteratura così controversa (TABER PIERCE e coll., 1976, 1977; AGHAJANIAN e WANG, 1977; GALLAGER e PERT, 1978).

Il fatto che nella genesi del sonno fisiologico siano coinvolte vie a mediazione serotoninergica (come gli esperimenti di psicofarmacologia suggeriscono) non implica che in tale meccanismo siano interessati i nuclei del rafe: può trattarsi di un effetto indiretto del farmaco, oppure di un effetto mediato da neuroni serotoninergici non localizzati nel rafe. Peraltro, come già discusso in precedenza, l'azione che i farmaci attivi sul metabolismo della 5-HT esercitano sui neuroni del rafe è resa più complessa dal particolare sistema di *feedback* che tali cellule presentano.

La teoria monoaminergica della regolazione del sonno (JOUVET, 1969, 1972) fa principalmente riferimento all'identità fra « sistema serotoninergico » e « sistema del rafe »; ma, in realtà, molti dati sperimentali indicano che non vi è una perfetta concordanza tra gli effetti dell'intervento farmacologico sul metabolismo della 5-HT ed i risultati di lesioni e stimolazioni dei nuclei del rafe.

L'ipotesi di HOBSON e coll. (1975), d'altro canto, propone che la fenomenologia del sonno sia in relazione con l'attività spontanea di gruppi cellulari che interagiscono reciprocamente, modificando l'elettrogenesi corticale in modo ciclico. Tale modello, a detta degli autori, « risolve contraddizioni molto evidenti in quella letteratura sul sonno fondata su esperimenti di lesione, di stimolazione o su interventi farmacologici, dove ogni stato comportamentale tende ad essere interpretato come una entità distinta controllata dal suo proprio centro o dalla sua propria sostanza chimica » (HOBSON e coll., 1975). L'ipotesi di tali autori, tuttavia, non sembra aver ricevuto finora sufficienti verifiche sperimentali.

In conclusione, il problema della regolazione del sonno appare oggi non risolto, ed è perciò difficile interpretare in modo univoco la funzione delle singole strutture coinvolte nel fenomeno. Il ruolo svolto dai nuclei del rafe potrà essere chiarito solo alla luce di una visione globale del ciclo sonno-veglia.

Per quanto riguarda il ruolo svolto dai nuclei del rafe nel controllo delle afferenze nocicettive ed il loro rapporto con l'azione della morfina, i dati sperimentali sono in gran parte concordi e possono essere riassunti come segue: 1) la SPA e l'analgesia morfina si realizzano con il medesimo meccanismo ed utilizzano le stesse vie neuronali; 2) tale effetto analgesico è mediato da contingenti serotoninergici che dal nucleo *raphe magnus* discendono sui neuroni della lamina V del midollo spinale; 3) per mezzo di questa via, il rafe bulbare esercita un controllo tonico inibitorio sulle afferenze nocicettive; 4) il nucleo *raphe dorsalis* partecipa a questo controllo per mezzo di connessioni dirette con il nucleo *raphe magnus*; 5) nel meccanismo della analgesia

sono certamente coinvolte anche altre strutture ed altri neurotrasmettitori, quali la noradrenalina e la dopamina.

Un argomento ancora poco studiato, ma di importanza crescente per lo studio della analgesia è quello relativo al ruolo svolto dai peptidi endogeni ad azione morfino-simile (encefaline, endorfine). Questo problema, al quale è rivolto l'interesse di molti ricercatori, permetterà forse di dare risposte più esaurienti al vasto problema del controllo del dolore.

BIBLIOGRAFIA

- ADRIEN J. - BOURGOIN S. - HAMON M., *Midbrain raphe lesion in the newborn rat. I, Neurophysiological aspects of sleep*, « Brain Res. », 127, 99-100 (1977).
- AGHAJANIAN G. K., *Influence of drugs on the firing of serotonin containing neurons in the brain*, « Fed. Proc. », 31, 91-96 (1972).
- AGHAJANIAN G. K. - FOOTE W. E. - SHEARD M. H., *Lysergic acid diethylamide: Sensitive neuronal units in the midbrain raphe*, « Science », 161, 706-708 (1968).
- AGHAJANIAN G. K. - FOOTE W. E. - SHEARD M. H., *Action of psychotogenic drugs on single midbrain raphe neurons*, « J. Pharmacol. Exper. Ther. », 171, 178-187 (1970).
- AGHAJANIAN G. K. - HAIGLER H. J., *L-tryptophan as a selective histochemical marker for serotonergic neurons in single-cell recording studies*, « Brain Res. », 81, 364-372 (1974).
- AGHAJANIAN G. K. - HAIGLER H. J. - BLOOM F. E., *Lysergic acid diethylamide and serotonin: direct actions on serotonin-containing neurons in rat brain*, « Life Sci. », 11, 615-622 (1972).
- AGHAJANIAN G. K. - WANG R. Y., *Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique*, « Brain Res. », 122, 229-242 (1977).
- AKIL H. - LIEBESKIND J. C., *Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia*, « Brain Res. », 94, 279-296 (1975).
- AKIL H. - MAYER D. J., *Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor*, « Brain Res. », 44, 692-697 (1972).
- AKIL H. - MAYER D. J. - LIEBESKIND J. C., *Comparison chez le rat entre l'analgesie induite par stimulation de la substance grise periaqueducule et l'analgesie morphinique*, « R. C. Acad. Sci. » (Paris), 274, 3603-3605 (1972).
- BENTIVOGLIO M. - MACCHI G. - ROSSINI P. - TEMPESTA E., *Brain stem neurons projecting to neocortex: a HRP study in the cat*, « Exper. Brain Res. », 31, 489-498 (1978).
- BJÖRKLUND A. - FALK B. - STENEVI U., *On the possible existence of a new intraneuronal monoamine in the spinal cord of the rat*, « J. Pharmacol. Exper. Ther. », 175, 525-532 (1970).
- BJÖRKLUND A. - FALK B. - STENEVI U., *Classification of monoamine neurones in the rat mesencephalon: distribution of a new monoamine system*, « Brain Res. », 32, 1-7 (1971a).
- BJÖRKLUND A. - FALK B. - STENEVI U., *Microspectrofluorimetric characterization of monoamines in the central nervous system: evidence for a new neuronal monoamine-like compound*, « Progr. Brain Res. », 34, 63-73 (1971b).

- BLASIG J. K. - REINHOLD K. - HERZ A., *Effect of 6-hydroxydopamine, 5,6-dihydroxytryptamine and raphe lesions on the antinociceptive actions of morphine in rats*, « *Psychopharmacologia* », 31, 111-120 (1973).
- BOBILLIER P. - PETITJEAN F. - SALVERT D. - LIGIER M., - SEGUIN S., *Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe centralis as revealed by autoradiography*, « *Brain Res.* », 85, 205-210 (1975).
- BOBILLIER P. - SEGUIN S. - PETITJEAN F. - SALVERT D. - TOURET M. - JOUVET M., *The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography*, « *Brain Res.* », 113, 449-486 (1976).
- BLOOM F. E. - HOFFER B. J. - SIGGINS G. R. - BARKER J. L. - NICOLL R. A., *Effects of serotonin on central neurons: microiontophoretic administration*, « *Feder. Proc.* », 31, 97-106 (1972).
- BOUHUYS A. L. - VAN DEN HOOFFDAKKER R. H., *Effects of midbrain raphe destruction on sleep and locomotor activity in rats*, « *Physiol. Behav.* », 19, 535-541 (1977).
- BRODAL A. - TABER E. - WALBERG F., *The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II, Efferent connections*, « *J. Comp. Neurol.* », 114, 239-259 (1960a).
- BRODAL A. - WALBERG F. - TABER E., *The raphe nuclei of the brain stem in the cat. III, Afferent connections*, « *J. Comp. Neurol.* », 114, 261-279 (1960a).
- BROOKS D. C., *The effects of LSD upon spontaneous PGO activity and REM sleep in the cat*, « *Neuropharmacology* », 14, 847-857 (1975).
- CALCUTT C. R. - HANDLEY S. L. - SPARKES C. G. - SPENSER P. S. J., *Roles of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the antinociceptive effects of morphine*, in KOSTERLITZ H. W. - COLLIER H. O. J. - VILLARREAL S. E. (eds.), *Agonist and antagonist actions of narcotic drugs*, University Park Press, Baltimore (Md), 1971, pp. 179-191.
- CESPUGLIO R. - WALKER E. - GOMEZ M. E. - MUSOLINO R., *Cooling of the nucleus raphe dorsalis induces sleep in the cat*, « *Neurosci. Lett.* », 3, 221-227 (1976).
- COUCH J. R. jr., *Responses of neurons in the raphe nuclei to serotonin, norepinephrine and acetylcholine*, « *Brain Res.* », 19, 137-150 (1970).
- DAHLSTRÖM A. - FUXE K., *Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I, Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons*, « *Acta Physiol. Scand.* », 62 (suppl. 232), 1-55 (1964).
- DELORME F. - FROMENT L. - JOUVET M., *Suppression du sommeil par la p-chlorométhamphétamine et p-chlorophénylalanine*, « *C. R. Soc. Biol.* », 160, 2347-2350 (1966a).
- DELORME F. - RIOTTE M. - JOUVET M., *Conditions de déclenchement du sommeil paradoxal par les acides gras à chaîne courte chez le chat pontique chronique*, « *C. R. Soc. Biol.* », 160, 1457-1460 (1966b).
- DEMENT W. C. - MITLER M. M. - HENRIKSEN S. V., *Sleep changes during chronic administration of parachlorophénylalanine*, « *Rev. Canad. Biol.* », 31 (suppl.), 239-246 (1972).
- DE MONTIGNY C. - AGHAJANIAN G. K., *Preferential action of 5-methoxytryptamine and 5-methoxydimethyltryptamine on presynaptic serotonin receptors: a comparative iontophoretic study with LSD and serotonin*, « *Neuropharmacology* », 16, 811-818 (1977).
- DEWEY W. L. - HARRIS L. S. - HOWERS J. F. - NUIE J. A., *The effect of various neurohumoral modulators on the activity of morphine and the narcotic antagonists in the tail-flick and phenylquinolone tests* « *J. Pharmacol. Experiment. Ther.* », 175, 435-442 (1970).
- DIAZ J. - ELLISON G. - MASOUKA D., *Opposed behavioral syndromes in rats with partial and more complete central serotonergic lesions made with 5,6-dihydroxytryptamine*, « *Psychopharmacologia* », 37, 67-79 (1974).
- DUNCAN C. - SPENCER P. S. J., *An interaction between morphine and fenfluramine in mice*, « *J. Pharm. Pharmacol.* », 25 (suppl.), 124P-125P (1973).
- FIELDS H. L. - BASBAUM A. I. - CLANTON C. H. - ANDERSON S. D., *Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons*, « *Brain Res.* », 126, 441-453 (1977).

- FUXE K., *Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV, The distribution of monoamine terminals in the central nervous system*, « Acta Physiol. Scand. », 64, (suppl. 247), 41-85 (1965).
- GALLAGER D. W. - PERT A., *Afferents to brain stem nuclei (brain stem raphe, nucleus reticularis pontis caudalis and nucleus gigantocellularis) in the rat as demonstrated by microiontophoretically applied horseradish peroxidase*, « Brain Res. », 144, 257-275 (1978).
- GENOVESE E. - ZONTA N. - MANTEGAZZA P., *Decreased antinociceptive activity of morphine in rats pretreated intraventricularly with 5,6-dihydroxytryptamine, a long-lasting selective depletor of brain serotonin*, « Psychopharmacologia » (Berl.), 32, 359-364 (1973).
- GUILBAUD G. - OLIVERAS J. L. - GIESLER G. jr. - BESSON J. M., *Effects induced by stimulation of the central inferior nucleus of the raphe on dorsal horn interneurons in cat's spinal cord*, « Brain Res. », 126, 355-360 (1977).
- GRUMBACH L., *The prediction of analgesic activity in man by animal testing*, in KNIGHTON R. S. - DUMKE P. R. (eds.), *Pain*, Little Brown, Boston (Mass.), 1966, pp. 163-182.
- HAIGLER H. J. - AGHAJANIAN G. K., *Lysergic acid diethylamide and serotonin: a comparison of effects on serotonergic neurons and neurons receiving a serotonergic input*, « J. Pharmacol. Experiment. Ther. », 188, 688-699 (1974).
- HARVEY J. A. - SCHLOSBERG A. J. - JUNGER L. M., *Effect of p-chlorophenylalanine and brain lesions on pain sensitivity and morphine analgesia in the rat*, « Adv. Biochem. Psychopharmacol. », 10, 233-245 (1974).
- HOBSON J. A. - MC CARLEY R. W. - WYZINSKI P. W., *Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups*, « Science », 189, 55-58 (1975).
- JACOBS B. L. - FOOTE S. L. - BLOOM F. E., *Differential projections of neurons within the dorsal raphe nucleus of the rat: a horseradish peroxidase (HRP) study*, « Brain Res. », 147, 149-153 (1978).
- JACOBS B. L. - MOSKO S. S. - TRULSON M. E., *The investigation of the role of serotonin in the mammalian behavior*, in DRUCKER-COLIN R. R. - MC GAUGH J. L. (eds.), *Neurobiology of sleep and memory*, Academic Press, New York 1977, pp. 99-133.
- JONSSON G. - EINARSSON P. - FUXE K. - HALLMAN H., *Microspectrofluorimetric studies on central 5-hydroxytryptamine neurons*, « Adv. Biochem. Psychopharmacol. », 10, 55-65 (1974).
- JOUVET M., *Biogenic amines and the states of sleep. Pharmacological and neurophysiological studies suggest a relationship between brain serotonin and sleep*, « Science », 163, 32-41 (1969).
- JOUVET M., *The role of monoamine and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle*, « Ergebn. Physiol. », 64, 166-307 (1972).
- JOUVET M. - BOBILLIER P. - PUJOL J. F. - RENAULT J., *Effects des lésions du système du raphé sur le sommeil et la sérotonine cérébrale*, « C. R. Soc. Biol. », 160, 2343-2346 (1966).
- KEY B. J. - MEHTA V. H., *Changes in electrocortical activity induced by the perfusion of 5-hydroxytryptamine into the nucleus of the solitary tract*, « Neuropharmacology », 16, 99-106 (1977).
- KIHANMAA K. - FUXE K., *The effects of 5,7-dihydroxytryptamine-induced lesions of the ascending 5-hydroxytryptamine pathways on the sleep-wakefulness cycle*, « Brain Res. », 131, 287-301 (1977).
- KOELLA W. P. - FELDSTEIN A. - CZICMAN J. S., *The effect of parachlorophenylalanine on the sleep of cats*, « Electroencephal. Clin. Neurophysiol. », 25, 481-490 (1968).
- KOSTOWSKI W. - GIACALONE E., *Stimulation of various forebrain structures and brain 5-HT, 5-HIAA, and behaviour in rats*, « Europ. J. Pharmacol. », 7, 176-180 (1969).
- KOSTOWSKI W. - GIACALONE E. - GARATTINI S. - VALZELLI L., *Studies on behavioral and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphe*, « Europ. J. Pharmacol. », 4, 371-377 (1968).

- KOSTOWSKI W. - GIACALONE E. - GARATTINI S. - VALZELLI L., *Electrical stimulation of midbrain raphe: biochemical, behavioral and bioelectrical effects*, «Europ. J. Pharmacol.», 7, 170-176 (1969).
- KUHAR M. J. - PERT C. B. - SNYDER S. H., *Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain*, «Nature», 245, 447-450 (1973).
- MAYER D. J. - HAYES R., *Stimulation-produced analgesia: development of tolerance and cross-tolerance to morphine*, «Science», 188, 941-943 (1975).
- MAYER D. J. - LIEBESKIND J. C., *Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis*, «Brain Res.», 68, 73-93 (1974).
- MC CARLEY R. W. - HOBSON J. A., *Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model*, «Science», 189, 58-60 (1975).
- MC GINTY D. J. - HARPER R. M. - FAIRBANKS M. K., *5-HT containing neurons: unit activity in behaving cats*, in BARCHAS J. - USDIB E. (eds.), *Serotonin and behavior*, Academic Press, New York 1973, pp. 267-279.
- MESSING R. B. - LYTLE L. D., *Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia*, «Pain», 4, 1-21 (1977).
- MORGANE P. J. - STERN W. C., *Chemical anatomy of brain circuits in relation to sleep and wakefulness*, «Adv. Sleep Res.», 1, 1-131 (1974).
- MOSKO S. S. - JACOBS B. L., *Midbrain raphe neurons: spontaneous activity and response to light*, «Physiol. Behav.», 13, 589-593 (1974).
- MOSKO S. S. - JACOBS B. L., *Recording of dorsal raphe unit activity in vitro*, «Neurosci. Lett.», 2, 195-200 (1976).
- MOSKO S. S. - JACOBS B. L., *Electrophysiological evidence against negative neuronal feedback from the forebrain controlling midbrain raphe unit activity*, «Brain Res.», 119, 291-303 (1977).
- OLSZEWSKI J. - BAXTER D., *Cytoarchitecture of the human brain stem*, J. B. Lippincott e Co., Philadelphia 1954.
- OSWALD I. - THACORE V. R., *Some experiments in the chemistry of normal sleep*, «Brit. J. Psychiat.», 112, 391-399 (1966).
- PEPEU G. - GARAU L. - MULAS M. L., *Does 5-hydroxytryptamine influence cholinergic mechanisms in the central nervous system?* «Adv. Biochem. Psychopharmacol.», 10, 247-252 (1974).
- POLC P. - MONNIER M., *An activating mechanism in the ponto-bulbar raphe system of the rabbit* «Brain Res.», 22, 47-63 (1970).
- PROUDFIT H. K. - ANDERSON E. G., *New long latency evoked potentials blocked by serotonin antagonists*, «Brain Res.», 65, 542-546 (1974).
- PROUDFIT H. K. - ANDERSON E. G., *Morphine analgesia: blockade by raphe magnus lesions*, «Brain Res.», 98, 612-618 (1975).
- QUIK M. - SOURKES T. L. - DUBROVSKY B. O. - GAUTHIER S., *Role of the raphe nuclei in the regulation of adrenal tyrosine hydroxylase*, «Brain Res.», 122, 183-190 (1977).
- RAMON-MOLINER E., *Acetylcholinesterase distribution in the brain stem of the cat*, «Ergebn. Anat.», 46, 1-53 (1972).
- RENAULT J., *Monoamines et sommeil. Role du système du raphé et de la serotonine cérébrale dans l'endormissement*, Thèse de Médecine, Université Lyon, Lyon 1967.
- REPKIN A. H. - PROUDFIT H. K. - ANDERSON E. G., *Primary afferent depolarization as a mechanism of morphine analgesia*, «Pharmacologist», 16, 203 (1974).
- ROSS C. A. - TRULSON M. E. - JACOBS B. L., *Depletion of brain serotonin following intraventricular 5,7-dihydroxytryptamine fails to disrupt sleep in the rat*, «Brain Res.», 114, 517-523 (1976).

- SAARNIVARA L., *Effects of 5-hydroxytryptamine on morphine analgesia in rabbits*, « Ann. Med. Experiment. Fenn. », 47, 113-123 (1969).
- SAMANIN R. - BERNASCONI S., *Effects of interventricularly injected 6-OH dopamine or midbrain raphe lesion on morphine analgesia in rats*, « Psychopharmacologia », 25, 175-182 (1972).
- SAMANIN R. - GUMULKA W. - VALZELLI L., *Reduced effect of morphine in midbrain raphe lesioned rats*, « Europ. J. Pharmacol. », 10, 339-343 (1970).
- SAMANINI R. - VALZELLI L., *Increase of morphine-induced analgesia by stimulation of the nucleus raphe dorsalis*, « Europ. J. Pharmacol. », 16, 298-302 (1971).
- SATOH M. - TAKAGI H., *Enhancement by morphine of the central descending inhibitory influence on spinal sensory transmission*, « Europ. J. Pharmacol. », 14, 60-65 (1971).
- SAKAI K. - SALVERT D. - TOURET M. - JOUVET M., *Afferent connections of the nucleus raphe dorsalis in the cat as visualized by the horseradish peroxidase technique*, « Brain Res. », 137, 11-35 (1977).
- SCHNEIDER J. A., *Reserpine antagonism of morphine analgesia in mice*, « Proc. Soc. Experiment. Biol. » (N.Y.), 87, 614-615 (1954).
- SEWELL R. D. E. - SPENCER P. S. J., *Modification of the antinociceptive activity of narcotic agonists and antagonists by interventricular injection of biogenic amines in mice*, « Brit. J. Pharmacol. », 51, 140p-141p (1974).
- SHEARD M. H., *The effect of p-chloroamphetamine on single raphe neurons*, « Adv. Biochem. Psychopharmacol. », 10, 179-180 (1974).
- SHEU Y. S. - NELSON J. P. - BLOOM F. E., *Discharge patterns of cat raphe neurons during sleep and waking*, « Brain Res. », 73, 263-276 (1974).
- SHIOMI H. - TAKAGI H., *Morphine analgesia and the bulbospinal noradrenergic system: increase in the concentration of normetanephrine in the spinal cord of rat caused by analgesics*, « Brit. J. Pharmacol. », 52, 519-523 (1974).
- SREBRO S. - LORENS S., *Behavioral effects of selective midbrain raphe lesions in the rat*, « Brain Res. », 89, 303-325 (1975).
- STERMAN M. B. - CLEMENTE C. D., *Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cats*, « Experiment. Neurol. », 6, 103-117 (1962).
- TABER E. - BRODAL A. - WALBERG F., *The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I, Normal topography and cytoarchitecture and general discussion*, « J. Comp. Neurol. », 114, 161-187 (1960).
- TABER PIERCE E. - FOOTE W. E. - HOBSON J. A., *The efferent connections of the nucleus raphe dorsalis*, « Brain Res. », 107, 137-144 (1976).
- TABER PIERCE E. - HODDEVIK H. - WALBERG F., *The cerebellar projection from the raphe nuclei in the cat as studied with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase*, « Anat. Embryol. », 152, 73-87 (1977).
- TAKAGI H. - DOI T. - AKAIKE A., *Microinjection of morphine into the medial part of the bulbar reticular formation in rabbit and rat: inhibitory effects on lamina V cells of spinal dorsal horn and behavioral analgesia*, in KOSTERLITZ H. W. (ed.), *Opiates and endogenous opioid peptides*, North-Holland Publ., Amsterdam 1976, pp. 191-198.
- TAKAGI H. - TAKASHIMA T. - KIMURA K., *Antagonism of the analgesic effect of morphine in mice by tetraabenazine and reserpine*, « Arch. Int. Pharmacodyn. », 149, 484-492 (1964).
- TENEN S. S., *Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor*, « Psychopharmacologia », 12, 278-285 (1968).
- TRULSON M. E. - JACOBS B. L., *Dose-response relationships between systematically administered L-tryptophan or L-5-hydroxytryptophan and raphe unit activity in the rat*, « Neuropharmacology », 15, 339-344 (1976).
- VALVERDE F., *Reticular formation in the albino rat's brain stem. Cytoarchitecture and corticofugal connections*, « J. Comp. Neurol. », 119, 25-53 (1962).

- VERRI R. A. - GRAEFF F. G. - CORRADO A. P., *Effect of reserpine and alpha-methyltyrosine on morphine analgesia*, « Int. J. Neuropharmacol. », 7, 293-292 (1968).
- VIGOURET J. - TESCHEMACHER H. - ALBUS K. - HERZ A., *Differentiation between spinal and supraspinal sites of action of morphine when inhibiting the hindleg flexor reflex in rabbits*, « Neuropharmacology », 12, 111-121 (1973).
- VOGT M., *The effect of lowering the 5-hydroxytryptamine content of the rat spinal cord on analgesia produced by morphine*, « J. Physiol. », 236, 484-498 (1974).
- WANG R. Y. - GALLAGER D. W. - AGHAJANIAN G. K., *Stimulation of pontine reticular formation suppresses firing of serotonergic neurones in the dorsal raphe*, « Nature », 264, 365-368 (1976).
- WANG R. Y. - AGHAJANIAN G. K., *Antidromically identified serotonergic neurones in the rat midbrain raphe: evidence for collateral inhibition*, « Brain Res. », 132, 186-193 (1977).
- WYATT R. J. - CHASE T. N. - ENGELMAN K. - KUPFER D. J. - SCOTT J. - SJOERDSMA A. - SNYDER F., *Reversal of parachlorophenylalanine (PCPA) REM suppression in man by 5-hydroxytryptophan (5HTP)*, « Psychophysiology », 7, 318-319 (1970a).
- WYATT R. J. - ENGELMAN K. - KUPFER D. J. - FRAM D. H. - SJOERDSMA A. - SNYDER F., *Effects of L-tryptophan (a natural sedative) on human sleep*, « Lancet », 11, 842-846 (1970b).
- WYATT R. J. - ZARCONI V. - ENGELMAN D. - DEMENT W. - SNYDER F. - SJOERDSMA A., *Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects*, « Electroencephal. Clin. Neurophysiol. », 30, 505-509 (1971).
- YAKSH T. L. - YEUNG J. C. - RUDY T. A., *Medial thalamic lesions in the rat: effects on the nociceptive threshold and morphine antinociception*, « Neuropharmacology », 16, 107-114 (1977).
- YUNGER L. M. - HARVEY J. A. - LORENS S. A., *Dissociation of the analgesic and rewarding effects of brain stimulation in the rat*, « Physiol. Behav. », 10, 909-913 (1973).
- ZARCONI V. P. - HODDES E. - SMYTHE H., *Oral 5-hydroxytryptophan effects on sleep*, in BARCHAS J. - USDIN E., (eds.), *Serotonin and behavior*, Academic Press, New York 1973, pp. 499-509.

RIASSUNTO

Il presente studio valuta il ruolo dei nuclei del rafe nel ciclo sonno-veglia e nel meccanismo della analgesia.

Nonostante esistano molte ricerche che affermano l'importanza del ruolo svolto dai nuclei del rafe nella genesi del sonno, il meccanismo che regola questa funzione è ancora lungi dall'essere compreso. Ad un esame critico, la teoria del sonno appare ancora ricca di incongruenze e incompleta nella sua formulazione.

D'altro canto, molto più chiaro appare il ruolo degli stessi nuclei nel controllo del dolore: la maggior parte delle ricerche indica che i neuroni serotoninergici del rafe possono controllare l'impulso nocicettivo afferente, agendo a livello degli interneuroni presenti nelle corna posteriori del midollo spinale.

RÉSUMÉ

La présente étude donne une appréciation du rôle des noyaux du raphé dans le cycle sommeil-veille et dans le mécanisme de l'analgésie.

Bien que plusieurs recherches affirment l'importance du rôle joué par les noyaux du raphé dans la genèse du sommeil, le mécanisme qui règle cette fonction est encore bien loin d'être éclairci. La théorie du sommeil se présente encore à l'examen critique comme abondant en incongruités et incomplète dans sa formule.

D'autre part, le rôle de ces mêmes noyaux se révèle beaucoup plus clair en ce qui concerne le contrôle des manifestations douloureuses. La plupart des recherches indiquent que les neurones sérotoninergiques du raphé peuvent contrôler l'impulsion nociceptive afférente en agissant au niveau des interneurons présents dans les cornes postérieures de la moelle épinière.

SUMMARY

The role of raphe nuclei in the sleep-watch cycle and in the mechanism of analgesia is pointed out here.

Though the importance of the aforesaid nuclei in sleep genesis is evidenced by several studies, the regulating mechanism of sleep appears to be still obscure. The sleep theory still shows several inconsequences when critically examined, and appears to be rather incomplete in its formulation.

The role of raphe nuclei is far clearer in what regards pain control. According to most studies a nociceptive impulse control is exerted by serotonergic raphe neurons acting on interneurons at the spinal posterior process level.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Forschungsarbeit untersucht die Rolle der Rhaphekerne im Schlaf-Wachzustands-Zyklus und im Mechanismus der Analgesie. Obwohl sehr viele Forschungen die wichtige Rolle der Rhaphekerne für die Schlafentstehung hervorgehoben haben, ist der Mechanismus dieser Funktion bei weitem noch nicht vollends verstanden worden. Eine kritische Überprüfung zeigt, dass die Schlaftheorie noch widerspruchsvoll und unvollständig ist.

Auf der anderen Seite ist die Rolle derselben Kerne in der Schmerzkontrolle weitgehend erklärt worden: Der grösste Teil der Forschungen zeigt, dass die Serotoninneuronen der Rhaphe den afferenten nozizeptiven Impuls kontrollieren können, indem sie auf die Interneuronen der hinteren Hörner des Rückenmarks wirken.