

Mecanismos de control del dolor*

Imelda Omaña-Zapata**1

Miguel Condés-Lara**2

Summary

In this paper we review some evidences about descending and ascending control pain mechanisms. The transmission of nociceptive messages is modulated at the first relays of the central nervous system, with inhibitory controls which are located in the dorsal column of the spinal cord or in the spinal nucleus of the trigeminal system. These inhibitory descending controls are initiated by electrical stimulation of certain structures of the brain stem. The diffuse nociceptive controls may be initiated by nociceptive stimulation.

The nociceptive transmission is also modulated at supraspinal levels and the periaqueductal gray matter, dorsal raphe nucleus, locus coeruleus, intralaminar thalamic nuclei and cortex are involved. These facts suggest the existence of ascending control pain mechanisms and the participation of the serotonin. Finally, we make some reflexions on the importance and functional role of the nervous structures involved in the transmission and control of the pain.

Resumen

En este trabajo se revisan algunos resultados que sugieren la existencia de mecanismos de control del dolor. Se sabe que la transmisión nociceptiva es modulada en las astas dorsales de la médula espinal y se ha propuesto que esta modulación se efectúa mediante vías descendentes inhibitorias, cuyo origen se localiza en el tallo cerebral y afecta la transmisión de la información nociceptiva en las neuronas convergentes de la médula espinal y del sistema trigeminal. Estos sistemas inhibidores descendentes pueden ser activados por la estimulación eléctrica de estructuras del tallo cerebral. Por otro lado, los controles inhibidores difusos pueden ser activados por la estimulación nociceptiva.

También se ha propuesto la existencia de controles ascendentes capaces de modular la transmisión nociceptiva en estructuras supraespinales. De esta forma, se presentan evidencias de la participación de la sustancia gris periacueductal, núcleos del rafe, *locus coeruleus*, intralaminares del tálamo y corteza prefrontal en el procesamiento y control de la información nociceptiva; asimismo se discute el papel de la serotonina en estos mecanismos. Finalmente, se hacen algunas reflexiones sobre la importancia de las estructuras neurales involucradas en la transmisión y control del dolor.

Introducción

Se ha propuesto la existencia de mecanismos que controlan o modulan la transmisión de la información

nociceptiva en diferentes estructuras de relevo de las vías espinotalámicas. Entre éstos, los más estudiados son los que tienen sus efectos en la médula espinal y núcleo del trigémino; así, se han descrito algunas vías y sus posibles neurotransmisores, su origen en el tallo cerebral y se les denomina controles inhibidores descendentes (82). Diversos estudios han sugerido que también hay mecanismos encefálicos encargados de modular el dolor (10, 12, 36, 100, 115).

En este trabajo se resumen algunos de los mecanismos conocidos en el control de la nocicepción. En la primera parte se presentan algunas evidencias sobre los mecanismos descendentes, en la segunda se revisan otras que sugieren la existencia de los mecanismos ascendentes de control de la nocicepción y, finalmente, se hacen algunas consideraciones respecto a su papel funcional.

Mecanismos descendentes del control de la nocicepción

Se denominan mecanismos descendentes de modulación del dolor a las acciones que ejercen los núcleos del tallo cerebral sobre la aferencia y transmisión de la información dolorosa en los primeros relevos de las vías espinotalámicas y trigeminotalámica. Se conoce que la transmisión de los estímulos nociceptivos en la médula espinal y en el núcleo espinal del trigémino puede ser modulada por controles descendentes inhibitorios. Entre éstos, los más importantes son: 1) el control inhibidor difuso inducido por la estimulación nociceptiva y 2) aquellos que se desencadenan por la activación de ciertas regiones del tallo cerebral. Por otra parte, también se ha señalado la existencia de mecanismos inhibidores segmentarios que se comentarán brevemente al final de esta sección.

Control inhibidor difuso inducido por la estimulación nociceptiva

Se ha observado que la estimulación nociceptiva periférica produce una inhibición de la actividad de las "neuronas convergentes" de la médula espinal. Las neuronas convergentes tienen la propiedad de responder a la estimulación de diferentes campos sensoriales, una misma neurona puede tener respuestas excitadoras para un campo e inhibitorias para otro. El efecto inhibidor sobre estas neuronas se atribuye al "control inhibidor difuso que se desencadena por la

* Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT (P228CCOX880165 y P228CCOX891536) y por el Instituto Mexicano de Psiquiatría (3140, 3240).

** Departamento de Neurofisiología, División de Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D. F.

1 Coordinación de Estudios de Postgrado, ENEP Zaragoza, UNAM.
2 UACPyP del CCH, UNAM.

estimulación nociceptiva" (CID). El CID carece de una aparente organización somatotópica y puede ser activado por la estimulación nociceptiva de cualquier parte del organismo (82, 84, 85).

El CID puede bloquear la actividad de la mayoría de las neuronas convergentes de la médula espinal y del trigémino, inclusive las que envían sus axones al tálamo (45, 46, 47, 84). El bloqueo se desencadena al aplicar estímulos nociceptivos en campos sensoriales diferentes del campo sensorial que recibe la estimulación nociceptiva primaria. La supresión de las respuestas al dolor es en sí misma una característica de las neuronas convergentes, ya que el CID no modifica la actividad de otro tipo de neuronas del asta dorsal (47, 85).

El CID puede suprimirse al efectuar una sección medular de la región cervical, por lo que se piensa que participan en él diversas estructuras supraespinales (29, 85). Las vías ascendentes involucradas son cruzadas y se localizan en el fascículo anterolateral (137), y las vías descendentes se localizan en el fascículo dorsolateral (136).

Hay evidencias de que las vías serotoninérgicas bulboespinales son las responsables de esta inhibición, ya que en la médula, ésta desaparece al lesionar el núcleo del *rafé magnus* (RMg) (47), al bloquear la síntesis de serotonina (5-HT) con para-clorafenilalanina (48) o al bloquear los receptores serotoninérgicos (33). La inhibición se puede potenciar al administrar el precursor de la síntesis de 5-HT (33). Asimismo otras evidencias sugieren la participación de los péptidos opioides en el CID (83).

Controles desencadenados por la estimulación del tallo cerebral

Está bien documentado que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal (SGP) de algunos núcleos del *rafé* y de la formación reticular del tallo cerebral, produce analgesia (16, 30, 31, 50, 54, 55, 70, 91, 97, 98, 103, 118). Se ha propuesto que este tipo de analgesia se provoca al activar las vías inhibitorias descendentes (Fig. 1), lo que bloquea la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal, en particular la transmitida por las neuronas convergentes de esta región (50, 55, 56, 73, 86, 99, 121, 140).

La estimulación del RMg provoca la inhibición post-sináptica de las neuronas convergentes y de las interneuronas del asta posterior de la médula espinal (18, 19, 23, 60, 63, 72, 76, 77), por lo que se propone que la activación del RMg produce analgesia (105, 121). También se ha observado que esta analgesia provocada por estimulación eléctrica tiene un sustrato serotoninérgico (2, 3).

Las neuronas del RMg proyectan directamente a la médula espinal y, en su mayoría, estas proyecciones son de tipo serotoninérgico. Esta vía desciende por el fascículo dorsolateral; la sección o la lesión química con 5-6 dihidroxitriptamina de esta vía elimina su acción inhibitoria (16, 17, 20, 54, 140, 141). La inhibición se reduce al bloquear la síntesis de 5-HT (21,

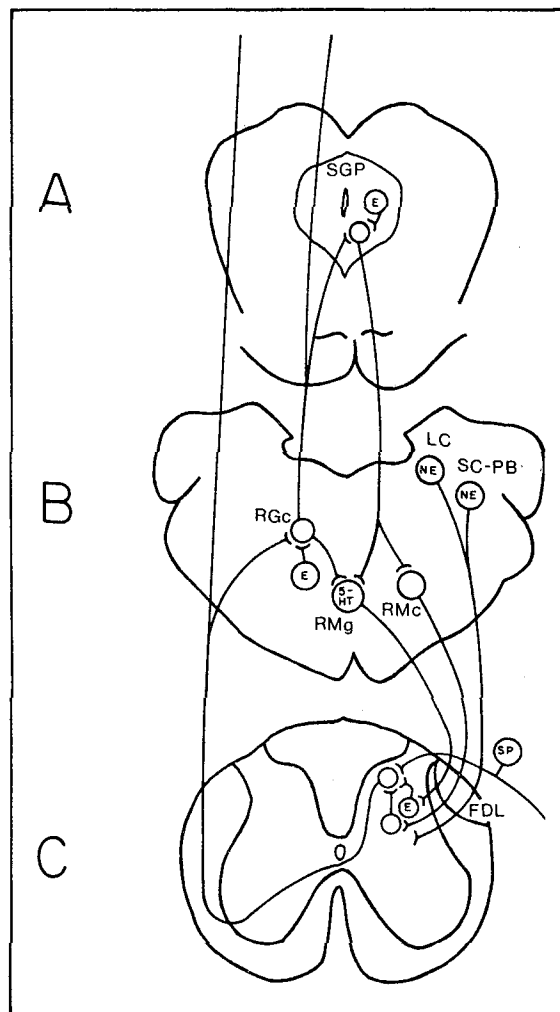


FIGURA 1. Regiones neurales propuestas que conforman un sistema de analgesia endógena mesencéfalo-bulbo-espinal. Los esquemas son secciones del mesencéfalo (A), bulbo (B) y médula espinal (C). Se muestran las proyecciones descendentes de la sustancia gris periacueductal (SGP) a los núcleos *rafé magnus* (RMg) y reticular magnocelular (RMc). El RMg envía conexiones, vía fascículo dorsolateral (FDL), al asta dorsal de la médula espinal. También se observan las proyecciones de los núcleos *locus coeruleus* (LC)-subpretectal (SC-PB) a la médula espinal y las del reticular gigante-celular (RGc) a la SGP, RMg y tálamo. Los neurotransmisores indicados son serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), interneuronas encefalínérgicas (E) y sustancia P (SP). (Modificado de 141).

122); por el contrario, la inyección electroforética de 5-HT deprime las respuestas de las neuronas convergentes del asta dorsal de la médula espinal provocadas por la estimulación nociceptiva, y es más potente cuando la 5-HT se administra en las láminas superficiales (62, 76). Las evidencias sugieren que la estimulación del RMg produce los efectos inhibitorios por medio de la liberación de 5-HT en las astas dorsales de la médula espinal (24, 122).

Asimismo se han involucrado los opioides endógenos en este control (16, 25, 82). Por ejemplo, la administración sistémica de naloxona bloquea parcialmente

la inhibición producida por la estimulación del RMg (104, 120, 146). Asimismo, la inyección intratecal de naloxona bloquea la analgesia desencadenada por la estimulación del RMg (145). Además, se han identificado terminaciones y receptores a opioides endógenos (encefalinas, dinorfina, α -neoendorfina) en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal (112, 125), esto es, en la misma región en la que terminan las proyecciones serotoninérgicas provenientes del RMg, lo que sugiere una interacción de los mecanismos opioides y los serotoninérgicos que podría ser el sustrato neuroquímico y fisiológico de los controles inhibidores, como se ilustra en la figura 1.

Controles inhibidores segmentarios

La activación de las fibras periféricas de mayor calibre por estimulación eléctrica o natural (28, 61, 64), la aplicación de estímulos mecánicos (25, 72) o la estimulación de las columnas dorsales (44, 57, 64, 92, 101) tienen un efecto inhibitor sobre la transmisión de la información nociceptiva en las neuronas convergentes del asta posterior de la médula espinal. Estas neuronas llamadas convergentes, tienen varios campos sensoriales, entre los que al menos uno es de tipo inhibitor y otro excitador. Estos últimos se localizan en diferentes áreas corporales (58, 72); por su parte la inhibición ocurre en segmentos metaméricos (64).

Se ha propuesto que las láminas II-III o sustancia gelatinosa de Rolando de la médula espinal están involucradas en la inhibición (24, 25, 32); ya que una gran parte de sus células son interneuronas, en ella terminan la mayoría de las fibras aferentes C y se sabe que estas terminaciones axónicas forman complejos sinápticos (axo-dendríticos, dendro-axónicos y axo-axónicos). Este tipo de conexiones se ha relacionado con la modulación de la información aferente (138).

Es claro que en las astas dorsales de la médula espinal se lleva a cabo el procesamiento y control de la información nociceptiva que se realiza en el sistema nervioso central. Pero aún quedan por resolver muchas incógnitas sobre los mecanismos citados, así como la interacción de diversos neurotransmisores.

Controles ascendentes de la nocicepción

En esta sección presentamos algunas evidencias que sugieren la existencia de otros mecanismos capaces de controlar o modular el dolor. Se ha sugerido que se originan en el mesencéfalo y otros núcleos del tallo cerebral. Sus efectos se pueden observar en estructuras subcorticales y corticales.

Diversas estructuras supramedulares se han involucrado en la modulación del dolor. Por ejemplo, en la rata la estimulación de la habénula produce analgesia en la irritación provocada por la inyección de formalina en la pata (34). En el hombre, la estimulación eléctrica del tálamo medial (119, 144) y del complejo centro-mediano-parafascicular alivia el dolor crónico (15, 127, 131). Otros autores sugieren que la activación de un sistema descendente de supresión del dolor ori-

ginado en el tallo cerebral es el responsable de la analgesia (124).

Una región que también participa en estos mecanismos supraespinales es la sustancia gris periacueductal (SGP). En un estudio conductual en ratas se seccionaron las vías descendentes de la SGP y estimularon esta estructura. En estas condiciones sometieron a los animales a las pruebas del choque eléctrico en la cola y a la de la plancha caliente. En la prueba del choque eléctrico en la cola, la estimulación de la SGP provocó analgesia en pocos animales lesionados; en cambio, en la prueba de la plancha caliente no hubo diferencias entre los animales con lesión y los controles, o sin lesión. Con estos resultados, los autores concluyen que la SGP modula la nocicepción tanto en la médula espinal como en las estructuras supraespinales (100).

El tálamo, el rafé dorsal y la serotonina en el control de la nocicepción

Algunos autores consideran que el núcleo rafé dorsal (RD) está aparte de la SGP (116); para otros, el RD es un núcleo independiente y este criterio es el que asumimos en nuestros estudios. El RD se encuentra en la parte medial y rostral de la SGP; es uno de los núcleos anteriores del complejo del rafé y se ha demostrado que la mayor parte de sus neuronas sintetizan la 5-HT (133).

Las conexiones del rafé con el diencefalo, en especial las proyecciones al tálamo, tienen una organización diferencial dependiendo del núcleo en que se originan. La mayor parte de estas proyecciones provienen de los núcleos del RD y del rafé mediano (RMn) (22, 39). En otro estudio se propone que también el RMg envía una escasa cantidad de proyecciones al diencefalo, fundamentalmente a los núcleos intralaminares, al núcleo reuniens y al área pretectal (110).

Cropper y col. (40), al ampliar los reportes iniciales de histoquímica de monoaminas (9, 43, 59, 108, 130, 134), señalaron que hay mayor cantidad de fibras serotoninérgicas en los núcleos dorsales, intralaminares y periventriculares del tálamo que las descritas anteriormente. Recientemente, en estudios más detallados del núcleo talámico ventral posterolateral en el mono (núcleo involucrado en el procesamiento de la información nociceptiva), se han observado variaciones noradrenérgicas y serotoninérgicas provenientes del RD y del *locus coeruleus* (139); estos hallazgos también se han confirmado en el complejo ventrobasal de la rata (102).

Por otro lado, el RD también tiene conexiones con diferentes regiones de la corteza cerebral. Los primeros trabajos que muestran una inervación serotoninérgica a la corteza cerebral se hicieron con histofluorescencia (43, 134). Estos estudios, junto con los histoquímicos, indican que las proyecciones serotoninérgicas del RD y RMn llegan a la corteza por diferentes vías. Al emerger de los núcleos del rafé, todos los axones forman parte del fascículo medio del cerebro anterior, y entran a la corteza medial y posterior para dirigirse a la corteza frontal (81, 89, 90, 108, 132, 134). Se acepta que las proyecciones del RD y RMn a la cor-

teza cerebral tienen diferencias farmacológicas (22, 96) lo que probablemente indique su diversidad funcional. Se conoce que la corteza de la rata cuenta con una gran cantidad de axones serotoninérgicos en las capas superficiales I y II (81). Además, se ha mostrado que la innervación serotoninérgica cortical tiene variaciones regionales (22, 89, 90, 96). Pero actualmente se sabe poco sobre el papel de la 5-HT cortical en los mecanismos de control del dolor.

Ahora bien, otras evidencias señalan que la estimulación eléctrica de los núcleos mesencefálicos del *rafé* incrementa, en el cerebro anterior, la concentración del ácido 5-hidroxiindol-acético y disminuye la de 5-HT; lo que indica que la 5-HT es liberada por una vía específica originada en el mesencéfalo (68, 128).

En esta dirección se ha propuesto que la 5-HT tiene un papel importante en la modulación de la transmisión nociceptiva en el tálamo. En los primeros trabajos se observó la liberación de 5-HT en el cerebro anterior (1), y la aplicación iontoforética de 5-HT en el gato, inhibe la actividad neural en el tálamo dorsal y en el complejo ventrobasal (113). Posteriormente, Dafny y col. (11, 12, 13), en otros estudios hechos en la rata, observaron que la inyección microiontoforética de 5-HT en el tálamo, reduce las respuestas provocadas por la estimulación eléctrica del RD y la nociceptiva. Estos datos llevan a postular la existencia de una vía ascendente del RD al núcleo parafascicular talámico (Pf). En otro trabajo, estos autores mostraron que la estimulación del RD inhibe las respuestas del Pf a la estimulación nociceptiva, y que estos efectos no se suprimen por la transección medular (115). En los estudios más recientes del mismo grupo (42, 114, 117), observan que la modulación de la nocicepción en el Pf se debe a la interacción serotoninérgica-opioide en un mecanismo ascendente de control, ya que la inyección microiontoforética de 5-HT, la estimulación eléctrica y la química con glutamato del RD, previenen en el tálamo medial la excitación provocada por la estimulación nociceptiva, mientras que la inyección de morfina previene tanto las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva como por la estimulación inocua.

Hay evidencias farmacológicas que muestran la presencia de receptores serotoninérgicos S_2 en el tálamo, ya que la infusión intracarotídea de un agonista serotoninérgico (la amida N-hexanol-5-hidroxitriptofil 5-hidroxitriptofano) suprime los componentes tardíos generados por la estimulación nociceptiva. Los autores sugieren que este agonista actúa en los receptores localizados en las aferencias al complejo centromediano Pf, provenientes del núcleo ventro-posterolateral del tálamo (52, 53). Este autor, en un trabajo previo, muestra que la estimulación de la SGP disminuye las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva en la corteza SI y en el complejo CM-Pf del tálamo (51).

En un reporte reciente se señala que la lesión bilateral del Pf en la rata disminuye el grado de autotomía, es decir la automutilación de un miembro deaferentado, que es una expresión del dolor en el síndrome de deaferentación en este animal (94). Además, se ha observado que la estimulación del Pf disminuye las respuestas en la SGP provocadas por la estimulación nociceptiva (123).

En este punto cabe recordar que el Pf es un núcleo intralaminar que forma parte del complejo centro mediano-Pf y se localiza en la porción caudal de la lámina medular interna. Otro de los núcleos intralaminares, el núcleo central lateral (Cl), se ubica rostralmente. Ambos núcleos reciben aferencias del fascículo espinotalámico (4, 49, 95, 111, 142) y otras originadas en la SGP, RD, RMn y RMg (14, 27, 39, 110). Es probable que estas relaciones anatómicas sean el substrato morfológico de los mecanismos de control del dolor.

En estudios realizados en el laboratorio analizamos las interacciones tálamo-corticales entre el Cl y la corteza prefrontal. En relación con el Cl, recientemente mostramos que la estimulación eléctrica del RD y la nociceptiva provocan respuestas convergentes en las neuronas de este núcleo; asimismo, la duración de las respuestas depende de la duración de los estímulos, es decir, las células del Cl codifican la relación temporal de los estímulos nociceptivos (39). También se muestra la existencia de conexiones directas entre el RD y el Cl, tanto electrofisiológicamente como por medio del transporte retrógrado de peroxidasa de rábano (35, 37). Lo anterior lleva a pensar que tanto los efectos producidos por la estimulación del RD

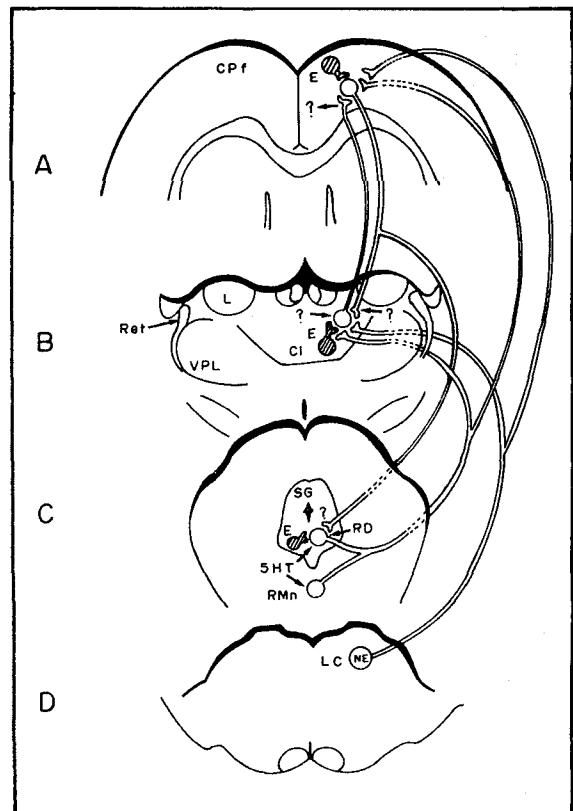


FIGURA 2. Conexiones bulbo (D), mesencéfalo (C), tálamo intralaminar (B) y A, corteza prefrontal (CPf) que probablemente formen parte de un sistema ascendente de analgesia. Se muestran las conexiones ascendentes a los núcleos LC, *rafé* dorsal (RD), mediano (RMn) al tálamo intralaminar (Cl) y CPF. Asimismo, se observan las conexiones recíprocas CPF-Cl y las CPF-RD. Los neurotransmisores indicados son la 5-HT, NE y las interneuronas E.

sobre el CI, como las conexiones descritas, pueden ser parte de un mecanismo ascendente que module la nocicepción, lo que se ilustra en la figura 2.

Las evidencias presentadas apoyan, desde diferentes enfoques, la participación de varios núcleos talámicos en los mecanismos ascendentes de modulación de la nocicepción originados en el tallo cerebral; asimismo se ha involucrado a la 5-HT en estos mecanismos.

La corteza cerebral en el control de la nocicepción

Además de estudiar la participación del CI en la transmisión y control de la información nociceptiva, otra región que hemos estudiado es la corteza prefrontal (CPf). Los trabajos de Krettek y Price (80) y los de Kolb (79) documentan la existencia morfofuncional de la CPf en la rata. Es conocido que la CPf es el área de proyección preferencial de los núcleos intralaminares y del tálamo medio (88, 126) y que estas regiones tienen proyecciones recíprocas (6, 7, 74, 75).

Se sabe que la atención y la imaginación creativa modifica en el hombre el umbral al dolor (106) y se ha empleado la cingulotomía como una estrategia terapéutica en el tratamiento del dolor crónico resistente a los fármacos (69).

En la rata se observó que la estimulación de la CPf modifica en la SGP y regiones adyacentes, las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva (67). Posteriormente, en un estudio conductual, el autor observó que la estimulación eléctrica de la CPf produce analgesia, ya que aumenta las latencias de respuesta a los estímulos nociceptivos (66). En otro trabajo señala que la estimulación de esta misma región disminuye las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva en el mesencéfalo (65). Otros autores la observaron en el núcleo reticular lateral (129). En un reporte reciente se indicó que la lesión bilateral de la corteza fronto-parietal de la rata disminuye el grado de autotomía, como expresión de dolor, en el síndrome producido por desaferentación. Esto es, tiene un efecto supresor en el dolor crónico (107).

En el gato la estimulación de la corteza pericrucial y de la SGP provoca la hiperpolarización de las neuronas talámicas, la cual predomina sobre las respuestas provocadas por la estimulación dolorosa. En otras palabras, esta área cortical también modula la nocicepción en esta especie (10).

En trabajos previos mostramos que la CPf procesa la información nociceptiva y, además, ejerce un control facilitador tónico sobre la actividad del CI, tanto en la espontánea como en la provocada por estimulación nociceptiva, por lo que se propuso que dicho control participa en el procesamiento de la información nociceptiva (36). Este control se hizo evidente al bloquear transitoriamente la actividad cortical mediante la depresión cortical propagante (DCP), descrita por Leão (5, 6, 7, 87), y al enfriar localmente la CPf (resultados sin publicar). Estos estudios muestran que tanto la DCP como el enfriamiento local de la CPf, suprimen en el núcleo CI la actividad espontánea y la provocada por la estimulación nociceptiva.

Recientemente se mostró que la inyección de lidocaína en el cíngulo de la rata produce analgesia; los autores discriminan los componentes fásico y tónico del dolor mediante dos pruebas conductuales, la aplicación de calor y la inyección de formalina en las patas posteriores. Los efectos analgésicos sólo se observan en la prueba de la formalina, lo que sugiere que el bloqueo de la actividad cortical con este anestésico afecta la percepción del componente tónico del dolor (135).

Hasta el momento se ha señalado que la estimulación eléctrica de la CPf y la inyección de lidocaína en el cíngulo, producen analgesia. Al parecer, la electroestimulación cortical activa una serie de circuitos, probablemente inhibidores, que desencadenan analgesia subcortical. La lidocaína, al actuar sobre las membranas neuronales, suprime la actividad cortical. Es probable que la DCP, al despolarizar y bloquear la actividad cortical, active alguno de los mecanismos ascendentes involucrados en la analgesia. Suponemos que esta región cortical y sus interacciones con el CI talámico, están involucradas en la integración emocional del dolor, o sea, en la percepción de la sensación desagradable y la localización difusa que predominan en el componente tónico del dolor y que, al parecer, se exacerban en el dolor crónico (4, 7, 8).

Además, se ha mostrado que tanto la estimulación del RD como la nociceptiva, producen en las neuronas del CI y de la CPf, respuestas convergentes que dependen de la duración de los estímulos. En algunas células corticales, ambos tipos de estimulación modifican el patrón de descarga espontáneo; lo hacen rítmico (38). Asimismo, se señala la existencia de conexiones directas del RD al CI y CPf por medio del registro de actividad orto y antidrómica en el RD (37). Dichas conexiones se confirmaron por medio del transporte retrógrado y anterógrado de peroxidasa de rábano; además, se mostró que el RMn y el *locus coeruleus* (LC) envían proyecciones al CI y a la CPf (35). Se sabe que la mayoría de las neuronas del LC sintetizan noradrenalina (93). Las proyecciones de monoaminas se han descrito también en el complejo ventrobasal del mono (139) y de la rata (102). Es probable que dichas conexiones (Fig. 2) sean el sustrato morfológico de un mecanismo modulador ascendente del dolor.

Por otra parte, un gran número de trabajos inmunocitoquímicos indican que las proyecciones del RD a la corteza son fundamentalmente serotoninérgicas (81, 89, 90, 96), aunque recientemente describieron proyecciones dopaminérgicas del RD a la corteza (143). Hay estudios que analizan los diversos tipos de receptores serotoninérgicos corticales (26, 42, 72, 78, 109), pero hasta el momento no son claras las interacciones de los diversos neurotransmisores en los mecanismos de control del dolor de esta región.

La literatura revisada apoya la existencia de mecanismos ascendentes de modulación de la nocicepción, en la que participan varios núcleos del tallo cerebral, el tálamo y la CPf. Se ha involucrado a la 5-HT en estos mecanismos ascendentes en el tálamo, pues se desconoce cómo participa este neurotransmisor en el procesamiento de la información nociceptiva en la CPf.

Consideraciones sobre los mecanismos de control del dolor

En esta revisión se pone de manifiesto la complejidad de los sistemas involucrados en la nocicepción y en su control. Se presenta un panorama general de algunos de los mecanismos de control del dolor y, asimismo, se describe la participación de diversos neurotransmisores en el control de la nocicepción, entre los que destacan los péptidos opioides, la noradrenalina, la acetilcolina, otros péptidos y hormonas.

Los controles inhibidores, que incluyen los desencadenados por la estimulación de diversas regiones del tallo cerebral, así como el CID, activado por la estimulación nociceptiva periférica, tienen en común algunos elementos, por ejemplo, se ha mostrado la participación del *rafé magnus* en ambos controles, el cual ejerce una inhibición sobre las respuestas al dolor en la médula espinal. Por otra parte, cabe señalar que el CID pone de manifiesto un mecanismo homeostático complejo que involucra receptores periféricos, fascículos ascendentes, regiones medulares, supramedulares y fascículos descendentes encargados de la preservación de la integridad del organismo.

Ahora bien, después de describir y analizar algunos hechos que documentan la participación de diferentes estructuras neurales en los mecanismos encargados de la supresión de estímulos nociceptivos, no podemos evitar hacer algunas reflexiones sobre la importancia funcional de estos sistemas en el control del dolor.

Es decir, existen diferentes grupos neurales que son componentes de los sistemas de inhibición del dolor: descendentes, ascendentes, serotoninérgicos, opioides, etc. Además, la localización anatómica de estas estructuras, interactúa con las vías involucradas en la transmisión de los diferentes tipos del dolor.

Así podemos tener diferentes subsistemas en la médula espinal o en otros núcleos de relevo de las vías del dolor. Los diversos subsistemas tienen una estrecha relación con los tipos de dolor, probablemente un tipo de dolor active en primera instancia un sistema de inhibición específico, que puede ser activado en otras condiciones fisiológicas. De esta forma, los primeros mecanismos que se activan son aquellos que se localizan en los primeros relevos sinápticos en la médula espinal o en el núcleo sensorial del trigémino. Dicho de otra forma, en los primeros relevos sinápticos es donde funcionan los sistemas inhibidores descendentes al bloquear la transmisión de la información sensorial. Aún quedan por aclararse los mecanismos que actúan en los tejidos periféricos en sitios en donde se traduce la información del medio ambiente en dolorosa.

Ahora bien, en el tálamo se pueden distinguir al menos tres tipos de grupos neuronales que se relacionan con los tres componentes de percepción del dolor: 1) El *tálamo lateral* interviene en la localización del estímulo doloroso en el área corporal. Esto es posible por las conexiones recíprocas entre el tálamo (VP)

y la corteza somato-sensorial primaria; 2) el grupo *talámico posterior* se relaciona con el reconocimiento e identificación del estímulo nociceptivo, tomando en cuenta su intensidad y características espaciotemporales, y 3) El grupo del *tálamo medio y núcleos intralaminares* están asociados con los aspectos emocionales del dolor.

A la luz de los datos recientes, aportados por nuestro laboratorio y por los de otros grupos de investigación, la reacción emocional al dolor se integra en circuitos neurales formados por conexiones complejas entre varias estructuras; por ejemplo, las interconexiones talámicas con la corteza cerebral, los núcleos del *rafé*, el *locus coeruleus* y el sistema límbico. Estos tres componentes neuronales talámicos: lateral, posterior y medio-intralaminar, están encargados de la localización, identificación y reacción emocional que integran la sensación y percepción de dolor.

En este punto es indudable que una primera pregunta que puede formularse, es si se puede actuar selectivamente sobre alguno de estos tres grupos neuronales del tálamo, de tal suerte que selectivamente se pueda suprimir la identificación, la localización o el componente afectivo del dolor. Es aquí donde diferentes grupos de investigación han centrado su interés. En nuestro laboratorio trabajamos con el grupo talámico medio y núcleos intralaminares y sus interconexiones corticales, así como con las estructuras del tallo cerebral involucradas en la analgesia. Los resultados obtenidos los hemos relacionado con los neurotransmisores que participan en estos mecanismos.

La idea general de estos trabajos es la de conocer los fundamentos fisiológicos que nos permitan suprimir la sensación desagradable asociada con los estímulos dolorosos. Si bien el tálamo medio y los núcleos intralaminares procesan el componente tónico del dolor (que se acentúa en el dolor crónico), hemos visto que su actividad se suprime al bloquear la corteza cerebral y, en consecuencia, también se suprime la sensación desagradable. Con estas maniobras tendríamos una herramienta útil para el tratamiento de cierto tipo de dolor crónico. Además, si estos sistemas son selectivos, se podrían mantener intactos los sistemas talámicos lateral y posterior; de esta forma, un estímulo nociceptivo podría ser localizado (VP) y reconocido (tálamo posterior) como tal, permitiendo las respuestas reflejas de protección integradas en la médula o en el trigémino, que se encargan de preservar la integridad del organismo.

Finalmente, es imprescindible señalar que el dolor es un problema complejo y que requiere de un estudio multidisciplinario.

Agradecimientos

Al Sr. Raúl Cardoso Gutiérrez por el diseño y la fotografía de las figuras y al Sr. José Luis Calderón Cardoso por su asistencia técnica.

REFERENCIAS

- AGHAJANIAN GK, ROSENCRANS JA, SHEARD MH: Serotonin: release in the forebrain by stimulation of mid-brain raphe. *Science*, 156:402-403, 1967.
- AKIL H, LIEBESKIND JC: Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia. *Brain Res*, 94:279-296, 1975.
- AKIL H, MAYER DJ: Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. *Brain Res*, 44:692-697, 1972.
- ALBE-FESSARD D, BERKLEY KJ, KRUGER L, RALSTON HJ, WILLIS WD: Diencephalic mechanisms of the pain sensation. *Brain Res*, 16:219-296, 1985.
- ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, KESAR K, SANDERSON P: Tonic cortical control acting on spontaneous and evoked thalamic activity. En: G Macchi, A Rustioni, R Spreafico (Eds). *Somatosensory Integration in the Thalamus*. Raven Press, Nueva York, 1983.
- ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P: The focal tonic cortical control of the intralaminar thalamic neurons may involve a cortico-thalamic loop. *Acta Morphol Hung*, 31 (1-3):9-26, 1983.
- ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P, LEVANTE A: Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndrome. En: L Kruger, JC Liebeskind (Eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. Neural Mechanisms of Pain. Raven Press, Nueva York, págs. 167-182, 1984.
- ALBE FESSARD D, GIABERIARDINO MA, RAMPIN O: Comparison of different animal models of chronic pain. En: S Lipton (Ed). *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press, Nueva York, págs. 11-27, 1990.
- ANDEN NE, DAHLSTRÖM A, FUXE K, LARSSON K, OLSON L, UNGERSTED U: Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol Scand*, 67:313-326, 1966.
- ANDERSEN E: Periaqueductal gray and cerebral cortex modulate responses of medial thalamic neurons to noxious stimulation. *Brain Res*, 375:30-36, 1986.
- ANDERSEN E, DAFNY N: Microiontophoretically applied 5-HT reduces responses to noxious stimulation in the thalamus. *Brain Res*, 241:176-178, 1982.
- ANDERSEN E, DAFNY N: Ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicular nucleus of the thalamus. *Brain Res*, 269:57-67, 1983.
- ANDERSEN E, DAFNY N: Dorsal raphe stimulation reduces responses of parafascicular neurons to noxious stimulation. *Pain*, 15:323-331, 1983.
- ANDREZIK JA, BEITZ AJ: Reticular formation, central gray and related tegmental nuclei. En: G Paxinos (Ed). *The Rat Nervous System*. Academic Press, Sydney, pág. 41, 1985.
- ANDY OJ: Parafascicular-centre median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). *Appl Neurophysiol*, 43:133-144, 1980.
- BASBAUM AI, CLANTON CH, FIELDS HL: Opiate and stimulus produced analgesia: functional anatomy of medullospinal pathways. *Proc Natl Acad Sci*, 73:4685-4688, 1976.
- BASBAUM AI, FIELDS HI: The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *J Comp Neurol*, 179:513-532, 1979.
- BEALL JA, MARTIN RF, APPLEBAUM AE, WILLIS WD: Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in the region of nucleus raphe magnus. *Braun Res*, 114:328-333, 1976.
- BELCHER G, RYALL RW, SCHAFFNER R: The differential effects of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and raphe stimulation on nociceptive and non nociceptive dorsal horn interneurons in the cat. *Brain Res*, 151:307-321, 1978.
- BERGE O-G, FASMER OB, FLATMARK T, HOLE K: Time course of changes in nociception after 5,6-dihydroxytryptamine lesion on descending 5-HT pathways. *Pharmacol Biochem Behav*, 18:637-643, 1983.
- BERGE O-G, HOLE K, OGREN S-O: Attenuation of the morphine-induced analgesia by p-chlorophenylalanine and p-chloroamphetamine: test-dependent effects and evidence for brainstem 5-hydroxytryptamine involvement. *Brain Res*, 271:51-64, 1983.
- BERGER UV, GRZANNA R, MOLLIVER ME: Depletion of serotonin using p-chlorophenylalanine (PCPA) and reserpine protects against the neurotoxic effects of p-chloroamphetamine (PCA) in the brain. *Exp Neurol*, 103:111-115, 1989.
- BESSON JM, CATCHLOVE RFH, FELTZ P, LE BARS D: Further evidence for post-synaptic inhibitions on lamina V dorsal horn interneurons. *Brain Res*, 66:531-536, 1974.
- BESSON JM, CHAUOCH A: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 67:67-186, 1987.
- BESSON JM, DICKENSON AH, LE BARS D, OLIVERAS JL: Opiate analgesia: the physiology and pharmacology of spinal pain systems. En: C Dumont (Ed). *Advances in Pharmacology and Therapeutics: Neuropsychopharmacology*. Pergamon Press, Oxford, págs. 61-81, 1979.
- BLEU ME, YAGALOFF KA, MAMOUNAS LA, MARTIN PR, MOLLIVER ME: Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex. *Brain Res*, 453:315-328, 1988.
- 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.
- BROWN AG, HAMANN WC, MARTIN HR: Interactions of myelinated (A) and non-myelinated (C) fibers on transmission through the spinocervical tract. *Brain Res*, 53:222-226, 1973.
- CADDEN SW, VILLANUEVA L, CHITOUR D, LE BARS D: Depression of activities of dorsal horn convergent neurons by propriospinal mechanisms triggered by noxious input: comparison with Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC). *Brain Res*, 275:1-11, 1983.
- CARSTENS E, BIHL H, IRVINE DRF, ZIMMERMAN M: Descending inhibitions from medial and lateral midbrain of spinal dorsal horn neuronal responses to noxious and non-noxious cutaneous stimuli in the cat. *J Neurophysiol*, 45:1029-1042, 1981.
- CARSTENS E: Inhibition of the rat spinothalamic tract neuronal responses to noxious skin heating by stimulation in midbrain periaqueductal gray or lateral reticular formation. *Pain*, 33:215-224, 1988.
- CERVERO F, IGGO A: the substantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. *Brain*, 103:717-772, 1980.
- CHITOUR D, DICKENSON AH, LE BARS D: Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC). *Brain Res*, 236:329-337, 1982.
- CHOEN SR, MELZACK R: Habenular stimulation produces analgesia in the formalin test. *Neurosci Lett*, 70:165-169, 1986.
- CONDES-LARA M, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M, OMAÑA-ZAPATA I: Mesencephalic projections to thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex: a WGA-HRP study. *Brain Res*, 509:321-324, 1989.
- CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I: Suppression of noxious thermal evoked responses in thalamic central lateral nucleus by cortical spreading depression. *Pain*, 35:199-204, 1988.
- CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M: Dorsal raphe neuronal respon-

- ses to thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex electrical stimulation. *Brain Res*, 499:141-144, 1989.
38. CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M: Dorsal raphe and nociceptive stimulations evoke convergent responses on the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex neurons. *Brain Res*, 499:145-152, 1989.
 39. CONRAD LCA, LEONARD CM, PFAFF DW: Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: An autoradiographic and degeneration study. *J Comp Neurol*, 156:179-206, 1974.
 40. CROPPER EC, EISENMAN JS, AZMITIA EC: An immunocytochemical study of serotonin innervation of the thalamus of the rat. *J Comp Neurol*, 224:38-50, 1984.
 41. CROSS AJ, SLATER P, PERRY EK, PERRY RH: An autoradiographic analysis of serotonin receptors in human temporal cortex: Changes in Alzheimer-type dementia. *Neurochem Int*, 13:89-96, 1988.
 42. DAFNY N, REYES-VAZQUEZ C, QIAO J-T: Modification of nociceptively identified neurons in thalamic parafascicularis by chemical stimulation of dorsal raphe and focal dorsal raphe electrical stimulation. *Brain Res Bull*, 24:717-723, 1990.
 43. DAHLSTRÖM A, FUXE K: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamine in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand*, (Suppl) 232:1-55, 1964.
 44. DIBUISSON D: Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg*, 70:157-165, 1989.
 45. DICKENSON AH, LE BARS D: Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC) involve trigemino and spinothalamic convergent neurones. *Exp Brain Res*, 49:174-180, 1983.
 46. DICKENSON AH, LE BARS D, BESSON JM: Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC): Effects on trigeminal nucleus caudalis neurones in the rat. *Brain Res*, 200:293-305, 1980.
 47. DICKENSON AH, LE BARS D, BESSON JM: An involvement of nucleus raphe magnus in Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC). *Neurosci Lett*, (Suppl) 5:375, 1980.
 48. DICKENSON AH, RIVOT JP, CHAUOCH A, BESSON JM, LE BARS D: Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC) in the rat with and without pCPA treatment. *Brain Res*, 216:313-321, 1981.
 49. DONG WK, RYU H, WAGMAN IH: Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationships to spinothalamic pathway. *J Neurophysiol*, 41:1592-1613, 1978.
 50. DUGGAN AW, GRIERSMITH BT: Inhibition of the spinal transmission of nociceptive information by supraspinal stimulation in the cat. *Pain*, 6:149-161, 1979.
 51. EMMERS R: Pain: A spike-interval coded message in the brain. *Raven Press*, Nueva York, 1981. 1-130.
 52. EMMERS R, HADASSAH T, WILCHEK M: Localization of serotonin receptors in the rat thalamus by electrophysiology and action of 5-HTP-DP-hex. *J Comp Neurol*, 104:279-283, 1989.
 53. EMMERS R, TAMIR H, WILCHEK M: Influence of a serotonin receptor antagonists, 5-HTP-DP-hex, on spinal and thalamic nociceptive neurons in rat. *J Comp Neurol*, 96:501-515, 1987.
 54. FIELDS HL, ANDERSON SD: Evidence that raphe-spinal neurons mediate opiate and midbrain stimulation-produced analgesia. *Pain*, 5:333-349, 1978.
 55. FIELDS HL, BASBAUM AI: Brain stem control of spinal transmission neurons. *Ann Rev Physiol*, 40:193-221, 1978.
 56. FIELDS HL, BASBAUM AI, CLANTON CH, ANDERSON SD: Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res*, 126:441-453, 1977.
 57. FOREMAN RD, BEALL JE, APPLEBAUM AE, COULTER JD, WILLIS WD: Effects of dorsal horn column stimulation on primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol*, 39:534-546, 1979.
 58. FOREMAN RD, HANKOCK MB, WILLIS WD: Responses of the spinothalamic tract cells in the thoracic spinal cord of monkey to cutaneous and visceral inputs. *Pain*, 11:149-163, 1981.
 59. FUXE K: Evidence for the existence of monoamine neurons in central nervous system. IV. The distribution of monoamine terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* (Suppl 247), 65:38-85, 1965.
 60. GIESLER GJ, GERHART KD, YEZIERSKI RP, WILCOX TK, WILLIS WD: Postsynaptic inhibition of primate spinothalamic neurons by stimulation in nucleus raphe magnus. *Brain Res*, 204:184-188, 1981.
 61. GREGOR M, ZIMMERMANN M: Characteristics of spinal neurones responding to cutaneous myelinated and unmyelinated fibers. *J Neurophysiol*. Londres, 221:555-571, 1972.
 62. GRIERSMITH BT, DUGGAN AW: Prolonged depression of spinal transmission of nociceptive information by 5-HT administered in the substantia gelatinosa: Antagonism by methysergide. *Brain Res*, 187:231-236, 1980.
 63. GUILBAUD G, OLIVERAS JL, GIESLER GJ, BESSON JM: 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.
 64. HANDWERKER HO, IGGO A, ZIMMERMANN M: Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain*, 1:147-165, 1975.
 65. HARDY SGP, HAIGLER HJ: Prefrontal influences upon periaqueductal gray and adjacent regions. *Soc Neurosci Abstr*, 9:3, 1983.
 66. HARDY SGP: Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res*, 339:281-284, 1985.
 67. HARDY SGP, HAIGLER HJ: Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route of pain modulation. *Brain Res*, 339:285-293, 1985.
 68. HARVEY JA, LINTSD, CE: Lesions in the medial fore-brain bundle: Relationship between pain sensitivity and telencephalic content of serotonin. *J Comp Physiol Psychol*, 74:28-36, 1971.
 69. HASSENBUSCH SJ, PILLAY PK, BARNETT GH: Radio-frequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurg*, 27:220-223, 1990.
 70. HAYES RL, PRICE DD, RUDA M, DUBNER R: Suppression of nociceptive responses in the primate by electrical stimulation of the brain or morphine administration: behavioral and electrophysiological comparisons. *Brain Res*, 161:417-421, 1979.
 71. HERRICK-DAVIS K, TITELER M: Detection and characterization of the serotonin 5-HT 1D receptors in rat and human brain. *J Neurochem*, 50:1624-1631, 1988.
 72. HILLMAN P, WALL PD: Inhibitory and excitatory factors influencing the receptive fields of lamina 5 spinal cord cells. *Exp Brain Res*, 9:284-306, 1969.
 73. IGGO A, MCMILLAN JA, MOKHA SS: Modulation of spinal cord multireceptive neurones from locus coeruleus and raphe magnus in the cat. *J Physiol*, Londres, 319:107-108P, 1981.
 74. ITOH K, MIZUNO N: Topographical arrangement of the thalamo cortical neurons in the centrolateral nucleus (Cl) of the cat, with special reference to a spino-thalamo-motor cortical path through the Cl. *Exp Brain Res*, 30:471-480, 1979.
 75. JONES EG: *The Thalamus*. Plenum Press, Nueva York, 935, 1985.
 76. JORDAN LM, KENSHALO DR, MARTIN RF, HABER LH, WILLIS WD: Depression of primatespinothalamic tract neurons by iontophoretic application of 5-hydroxytryptamine. *Pain*, 5:135-142, 1978.
 77. JORDAN LM, KENSHALO DR, MARTIN RF, HABER LH, WILLIS WD: Two population of spinothalamic tract neurons with opposite responses to 5-hydroxytryptamine. *Brain Res*, 164:342-346, 1979.

78. KILPATRICK GJ, JONES BJ, TYRES MB: The distribution of specific binding of the 5-HT₃ receptor ligand 3H GR65630 in rat brain using quantitative autoradiographic. *Neurosci Lett*, 94:156-160, 1994.
79. KOLB B: Functions of the frontal cortex of the rat: A comparative review. *Brain Res Rev*, 8:65-98, 1985.
80. KRETTEK JE, PRICE JL: The cortical projections of the medio dorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol*, 171:687-722, 1977.
81. LAMOUR Y, RIVOT JP, POINTIS D, ORY-LAVOLLEE L: Laminar distribution of serotonergic innervation in rat somatosensory cortex, as determined by in vivo electrochemical detection. *Brain Res*, 259:163-166, 1983.
82. LE BARS D: Les mecanismes physiologiques de contrôle de la douleur. *Rec Med Vet*, 162:1297-1309, 1986.
83. LE BARS D: Mechanismes de l'action analgesique des morphiniques. *Rec Med Vet*, 162:1395-1408, 1986.
84. LE BARS D, DICKENSON AH, BESSON JM: Diffuse Nociceptive Inhibitory Control (DNIC) II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6:305-327, 1979.
85. LE BARS D, DICKENSON AH, BESSON JM: Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC) I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6:283-304, 1979.
86. LE BARS D, MENETREY D, BESSON JM: Effects of morphine upon lamina V cells activities on the dorsal horn of decerebrate cat. *Brain Res*, 113:293-310, 1976.
87. LEÃO AAP: Spreading depression activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 7:359-390, 1944.
88. LEONARD CM: The prefrontal cortex of the rat: I. Cortical projections of medio dorsal nucleus. II. Efferent connection. *Brain Res*, 12:321-343, 1969.
89. LIDOV HGW, GRZANNA R, MOLLIVER ME: The serotonin innervation of the cerebral cortex in the rat. An Immunohistochemical analysis. *Neuroscience*, 5:207-227, 1980.
90. LIDOV HGW, MOLLIVER ME: Immunohistochemical study of the development serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res Bull*, 9:559-604, 1982.
91. LIEBESKIND JC, GUILBAUD G, BESSON JM, OLIVERAS JR: Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Res*, 50:441-446, 1973.
92. LINDBLOM U, TAPPER DN, WEISENFELD A: The effect of the dorsal horn column stimulation on the nociceptive response of dorsal horn cells and its relevance on pain suppression. *Pain*, 4:133-144, 1977.
93. LOUGHLIN SE, FALLON JH: Locus coeruleus. En: G Paxinos (Ed). *The Rat Nervous System*. Academic Press, Sydney, págs. 79-93, 1985.
94. LYERLY MA, OVELMENT-LEVITT J, NASHOLD BS: The deafferentation syndrome in the rat: Effects of bilateral parafascicularis lesioning. 18 Annual Meeting Soc Neurosci Abstr: 223.10, 1988.
95. MA W, PESCHANSKY M, RALSTON III HJ: Fine structure of the spinothalamic projections to the central lateral nucleus of the rat thalamus. *Brain Res*, 414:187-191, 1987.
96. MAMOUNAS LA, MOLLIVER ME: Evidence for dual serotonergic projections to neocortex: Axons from the dorsal and medial raphe nuclei are differentially vulnerable to the neurotoxin p-chloroamphetamine (PCA). *Exp Neurol*, 102:23-36, 1988.
97. MAYER DJ, PRICE DD: Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain*, 2:376-404, 1976.
98. MAYER DJ, WOLFE TL, AKIL H, CARDER B, LIEBESKIND JC: Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. *Science*, 174:135-1354, 1971.
99. MC CERRY DB, BLOEDEL JR, HAMES EG: Effects of the raphe nuclei and in reticular formation of response on spinothalamic neurons to mechanical stimuli. *J Neurophysiol*, 42:166-182, 1979.
100. MORGAN MM, SOHN JH, LIEBESKIND JC: Stimulation of the periaqueductal gray matter inhibits nociception at the supraspinal as well as spinal level. *Brain Res*, 502:61-66, 1989.
101. NASHOLD BS, FRIEDMAN H: Dorsal column stimulation for control pain. Preliminary report on 30 patients. *J Neurosurg*, 46:590-597, 1972.
102. NOTHIAS F, ONTENIENTE B, ROUDIER F, PESCHANSKI M: Immunocytochemical study of serotonergic and noradrenergic innervation of the ventrobasal complex of the rat thalamus. *Neurosci Lett*, 95:59-63, 1988.
103. OLIVERAS JM, BESSON JM, GUILBAUD G, LIEBESKIND JC: Behavioral and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Exp Brain Res*, 20:32-44, 1974.
104. OLIVERAS JL, HOSOBUCHI Y, REDJEMI F, GUILBAUD G, BESSON JM: Opiate antagonist naloxone, strongly reduces analgesia induced by stimulation of a raphe nucleus (centralis inferior). *Brain Res*, 120:221-229, 1977.
105. OLIVERAS JL, REDJEMI F, GUILBAUD G, BESSON JM: Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior centralis nucleus of the raphe in the cat. *Pain*, 1:139-145, 1975.
106. ORNE MT: Nonpharmacological approaches to pain relief. En: LKY Ng, JJ Bonica (Eds). *Pain, Discomfort and Humanitary Care*. Elsevier North Holland, Amsterdam, 1980.
107. OVELMENT-LEVITT J, ROSSITCH E, YOUNG J, NASHOLD BS: The deafferentation syndrome in the rat: Effects of fronto-parietal cortical lesions. 18 Annual Meeting Soc Neurosci. Tronto, Ontario, Canada, Abstr: 223.11, 1988.
108. PARENT A, DESCARRIES L, BAUDET A: Organization of the ascending serotonin system in the rat adult brain. A radioautographic study after intraventricular administration of (3H) 5-hydroxytryptamine. *Neuroscience*, 6:115-138, 1981.
109. PAZOS A, PALACIOS JM: Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res*, 346:205-230, 1985.
110. PESCHANSKI M, BESSON JM: Diencephalic connections of the raphe nuclei of the rat brainstem: An anatomical study with reference to the somatosensory system. *J Comp Neurol*, 224:509-534, 1984.
111. POESCHANSKI M, GUILBAUD G, GAUTRON M: Posterior intralaminar nuclei in the rat-neurons responses to noxious and non-noxious cutaneous stimuli. *Exp Neurol*, 72:226-238, 1981.
112. PETRUSZ P, MERCHENTHALER I, MANDERDRUT J: Distribution of enkephalin-containing neurons in the central nervous system. En: A Bjorklund, T Hokfelt (Eds). *GABA and Neurotransmitters in the CNS. Part I. Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier, Amsterdam, págs. 273-334, 1985.
113. PHILLIS JW, TEBECIS AK: The responses of thalamic neurones to iontophoretically applied monoamines. *J Physiol*, Londres, 192:715-745, 1967.
114. PRIETO-GOMEZ B, DAFNY N, REYES-VAZQUEZ C: Dorsal raphe stimulation, 5-HT and morphine microiontophoresis effects on noxious and nonnoxious identified neurons in the rat medial thalamus of the rat. *Exp Brain Res*, 22:937-943, 1989.
115. QUIAO JT, DAFNY N: Dorsal raphe stimulation modulates nociceptive responses in thalamic parafascicularis neurons via an ascending pathway: Further studies on an ascending pain modulation pathways. *Pain*, 34:65-75, 1988.
116. REICHLING DB, KWIAT GC, BASBAUM AI: Anatomy, physiology and pharmacology of the periaqueductal gray contribution to antinociceptive controls. En: HL Fields, JM Besson (Eds). *Progress in Brain Research*. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 31-46, 1988.

117. REYES-VAZQUEZ C, QUIAO JT, DAFNY N: Nociceptive responses in nucleus parafascicularis thalami are modulated by dorsal raphe stimulation and microiontophoretic application of morphine and serotonin. *Brain Res Bull*, 23:405-411, 1989.
118. REYNOLDS DV: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164:444-445, 1969.
119. RICHARDSON DE, AKIL H: Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg*, 47:178-183, 1977.
120. RIVOT JP, CHAOUCH A, BESSON JM: The influence of naloxone on C-fibre response of dorsal horn neurons and their inhibitory control by raphe magnus stimulation. *Brain Res*, 176:355-364, 1979.
121. RIVOT JP, CHAOUCH A, BESSON JM: Nucleus raphe magnus modulation on responses of rat dorsal horn neurons to unmyelinated fiber inputs: partial involvement of serotonergic pathways. *J Neurophysiol*, 44:1039-1057, 1980.
122. RIVOT JP, CHIANG CY, BESSON JM: Increase of serotonin metabolism within the dorsal horn of the spinal cord during nucleus raphe magnus stimulation, as revealed by in vivo electrochemical detection. *Brain Res*, 238:117-126, 1982.
123. SAKATA S, SHIMA F, KATO M, FUKUI M: Effects of thalamic parafascicular stimulation on the periaqueductal gray and adjacent reticular formation neurons. A possible contribution to control. *Brain Res*, 451:85-96, 1988.
124. SANDERS KH, CLEIN CE, MAYER TE, HANDWERKER HO: Differential effects of noxious and non-noxious input on neurones according to location in ventral periaqueductal gray or dorsal raphe nucleus. *Brain Res*, 186:83-97, 1980.
125. SAR M, STUMPF WE, MILLER RJ, CHANG K-J, CUATRECASAS P: Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord. *J Comp Neurol*, 182:17-38, 1978.
126. SCHEIBEL MG, SCHEIBEL AB: Structural organization of non specific thalamic nuclei and their projections toward the cortex. *Brain Res*, 6:60-94, 1967.
127. SHIMA F, AIKO Y, HOSOSAKA S, KATO M: The analgesic mechanisms of the electrostimulation of the parafascicular nucleus. *Neurosci Res*, (Suppl) 1:124S, 1985.
128. SIMANSKY KJ, HARVEY JA: Altered sensitivity to footshock after selective serotonin depletion; Comparison of electrolitic lesions and neurotoxin injections in the medial forebrain bundle of the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 92:341-350, 1981.
129. SOTGIU ML: Cortical influences on neurons of lateral reticular nucleus responding to noxious stimuli. *Somatosens Motor Res*, 6:589-599, 1989.
130. STEINBUSH HWM: Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience*, 6:557-618, 1981.
131. THODEN U, DOERR M, DIECKMAN G, KRAINICK JU: Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: An electrophysiological and clinical study. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*, 47:582-591, 1979.
132. TOHYAMA M, SHIOSAKA S, SAKANAKA M, TAKAGI H, SENBA E, SATOH Y, TAKAHASHI Y, SAKUMOTO T: Detailed pathways of the raphe dorsalis neurons to the cerebral cortex with use of horseradish peroxidase-3,3',5,5'-tetramethyl benzidine reaction as a tool for the fiber tracing technique. *Brain Res*, 181:433-439, 1980.
133. TORK I: Raphe system and serotonin containing neurons. En: G Paxinos (Ed) *The Rat Nervous System*. Academic Press, Sydney, 43-78, 1985.
134. UNGERSTEDT U: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand* (Suppl), 367:1-48, 1971.
135. VACCARINO AL, MELZACK R: Analgesia produced by injection of lidocaine into anterior cingulum bundle of the rat. *Pain*, 39:213-220, 1989.
136. VILLANUEVA L, CHITOUR D, LE BARS D: Involvement of the dorsolateral funiculus in the descending spinal projections responsible for the Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls in the rat. *J Neurophysiol*, 56:1185-1195, 1985.
137. VILLANUEVA L, PESCHANSKI M, CALVINO B, LE BARS D: Ascending pathways in the spinal cord involvement on the triggering of Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) in the rat. *J Neurophysiol*, 55:34-55, 1986.
138. WALL PD: The substantia gelatinosa: A gate control mechanisms set accross a sensory pathway. *Trends in Neurosci*, 9:221-224, 1980.
139. WESTLUND KN, SORKIN LS, FERRINGTON DG, CARLTON SM, WILLCOCKSON HH, WILLIS WD: Serotonergic and noradrenergic projections to the ventral posterolateral nucleus of the monkey thalamus. *J Comp Neurol*, 295:197-207, 1990.
140. WILLIS WD, HABER LH, MARTIN RF: Inhibition of the spinothalamic tract cells and interneurons by trains stem stimulation in the monkey. *J Neurophysiol*, 40:968-981, 1977.
141. WILLIS WD: The spinal raphe system. En: *Brain Stem Control of the Spinal Cord Functions*. Academic Press, Sidney, págs, 118-214, 1984.
142. YEN CT, FU TC, CHEN RC: Distribution of thalamic nociceptive neurons activated from the tail of the rat. *Brain Res*, 498:118-122, 1989.
143. YOSHIDA M, SHIROUZU M, TANAKA M, SEMBA K, FIBIGER HC: Dopaminergic neurons in the nucleus raphe dorsalis innervate the prefrontal cortex in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study using-dopamine serum. *Brain Res*, 496:373-376, 1989.
144. YOUNG RF, KROENING R, FULLTON W, FEDMAN RA, CHAMBI I: Electrical stimulation of the brain treatment of chronic pain. *J Neurosurg*, 62:389-396, 1985.
145. ZORMAN G, BELCHER G, ADAMS JE, FIELDS HL: Lumbar intratecal naloxone blocks analgesia produced by microstimulation in the rat medulla. *Brain Res*, 236:77-84, 1982.
146. ZORMAN G, HENTALL ID, ADAMS JE, FIELDS HL: Naloxone-reversible analgesia produced by microstimulation in the rat medulla. *Brain Res*, 219:137-148, 1981.