

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

# RENDICONTI

---

GIAN LUIGI AVANZINO, ROSA ERMIRIO, CARLA EMILIA  
COGO, PIERO RUGGERI

## **Importanza fisiologica dei neuroni troncoencefalici di ratto, sensibili agli ormoni glucocorticoidi**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 80 (1986), n.1-2, p. 51-59.*  
Accademia Nazionale dei Lincei

[<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1986\\_8\\_80\\_1-2\\_51\\_0>](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1986_8_80_1-2_51_0)

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>



**Fisiologia.** — *Importanza fisiologica dei neuroni troncoencefalici di ratto, sensibili agli ormoni glucocorticoidi.* Nota di GIAN LUIGI AVANZINO, ROSA ERMIRIO, CARLA EMILIA COGO e PIERO RUGGERI, presentata (\*) dal Corrisp. O. PINOTTI.

SUMMARY. — The effects of corticosterone (CS) on single neurones of the brain stem reticular formation (FR), of raphe nuclei (NR) and of locus coeruleus (LC) were studied in rats, anaesthetized in the first case either with urethane or with pentobarbitone sodium, in the other two only with urethane.

In the FR, the microelectrophoretic application of CS produced an excitatory effect in 24% of neurones, an inhibition in 23% and no effect in 53% of neurones. The excitatory effects predominated in the caudal portion of the FR and the inhibitory effects in the rostral FR. No significant differences in the distribution of the effects were observed in relation to the two different anaesthetics. When hydrocortisone (HC) was tested, it behaved similarly to CS. In 27 experiments intravenous injections of CS, which provoked an increase of CS plasma level within the physiological range, were performed, and the effects on the firing rate of a single FR neurone were studied. In all the cases the effects of an intravenous injection of CS on a single FR neurone were similar to those previously obtained on the same neurone by microelectrophoretic application of CS.

In the raphe system CS produced an excitatory effect in 61% and no effect in 39% of neurones. None of the raphe neurones studied was inhibited by CS.

In the locus coeruleus CS produced an excitatory effect in 60% of neurones, an inhibition in 4.4% and no effect in 35.6% of neurones.

The different effects observed within the brain stem structures studied may be related to their functional differences.

Gli ormoni glucocorticoidi surrenalici sono stati implicati, per quanto concerne la loro azione sul sistema nervoso centrale (SNC), principalmente nella regolazione della secrezione di ACTH, nella percezione di stimoli sensitivo-sensoriali, compresi gli stimoli dolorifici, nella regolazione del sonno paradossale, nell'adattamento dell'organismo alle condizioni ambientali e nella modulazione di processi enzimatici coinvolti nella secrezione di catecolamine a livello cerebrale [7, 9, 15].

Il tronco dell'encefalo gioca un ruolo importante nell'ambito di molte di queste funzioni sia mediante la formazione reticolare (FR), sia mediante le sue strutture serotoninergiche, quali i nuclei del rafe (NR), sia mediante quelle noreadrenergiche, delle quali il locus coeruleus (LC) rappresenta la parte quantitativamente più importante [4, 20].

(\*) Nella seduta dell'8 febbraio 1986.

Si è quindi ritenuto interessante studiare, nel ratto, gli effetti di ormoni glucocorticoidi su singoli neuroni reticolari, rafeali e del LC. È opportuno sottolineare che nel ratto il glucocorticoide secreto in massima quantità è rappresentato dal corticosterone (CS) [5]. Perciò a livello dei nuclei del rafe e del locus coeruleus il CS è stato l'unico ormone glucocorticoide utilizzato, mentre a livello dei neuroni reticolari in un elevato numero di casi sono stati studiati anche gli effetti dell'idrocortisone (HC).

Per uno studio sistematico della sensibilità neuronale ai glucocorticoidi, altri Autori [13, 17, 23] hanno utilizzato la tecnica microelettroforetica, la quale consente l'applicazione di sostanze in quantità anche modestissime, nelle immediate vicinanze di una singola cellula, al fine di verificare gli effetti da esse prodotti sulla frequenza di scarica neuronale. Tale metodica è stata utilizzata anche nella presente ricerca. Gli esperimenti di microelettroforesi sono stati sempre eseguiti con basse correnti di eiezione, generalmente varianti tra 5 e 30 nA.

Tuttavia, poiché la tecnica microelettroforetica non permette di conoscere con precisione gli aspetti quantitativi della concentrazione della sostanza applicata, che viene raggiunta in vicinanza di un singolo neurone, si è voluto anche osservare, a livello della FR, la struttura a tutt'oggi maggiormente studiata nell'ambito di questo tipo di ricerche, se gli effetti ottenibili su un determinato neurone, in seguito ad applicazione microelettroforetica di CS, fossero riproducibili sulla medesima cellula mediante iniezione intravenosa di CS, tale da indurre un incremento della corticosteronemia nell'ambito dei valori fisiologici per il ratto.

A livello della FR gli esperimenti sono stati condotti sia in animali anestetizzati con pentobarbitone sodico, che determina variazioni assai modeste dei valori basali della corticosteronemia [14], sia in animali anestetizzati con uretano, che induce un aumento più marcato della corticosteronemia [22], al fine di controllare se il diverso anestetico, nonché il diverso livello plasmatico di CS potessero influenzare il tipo di risposta.

Parte dei risultati contenuti nella presente nota è già stata pubblicata [1, 2].

## 1. FORMAZIONE RETICOLARE

Per gli esperimenti di microelettroforesi sono stati utilizzati 54 ratti, 43 dei quali anestetizzati con uretano e 11 con pentobarbitone sodico. La preparazione

Fig. 1A. - Effetti dell'applicazione microelettroforetica di corticosterone emisuccinato (CS) sulla frequenza di scarica, registrata ogni 5 sec, di un singolo neurone della formazione reticolare. L'applicazione microelettroforetica è indicata dalla barra orizzontale. 1B. - Effetti dell'iniezione intravenosa di CS, (indicata dalla freccia), sulla frequenza di scarica del medesimo neurone illustrato in fig. 1A. Viene riportata la frequenza media di scarica per periodi di 5 min, nonché la deviazione standard, prima e dopo l'iniezione; le stelle indicano la significatività dei risultati ottenuti. In alto sono riportati i valori di corticosteronemia rilevati prima dell'iniezione, nonché 10 e 25 minuti dopo l'iniezione.

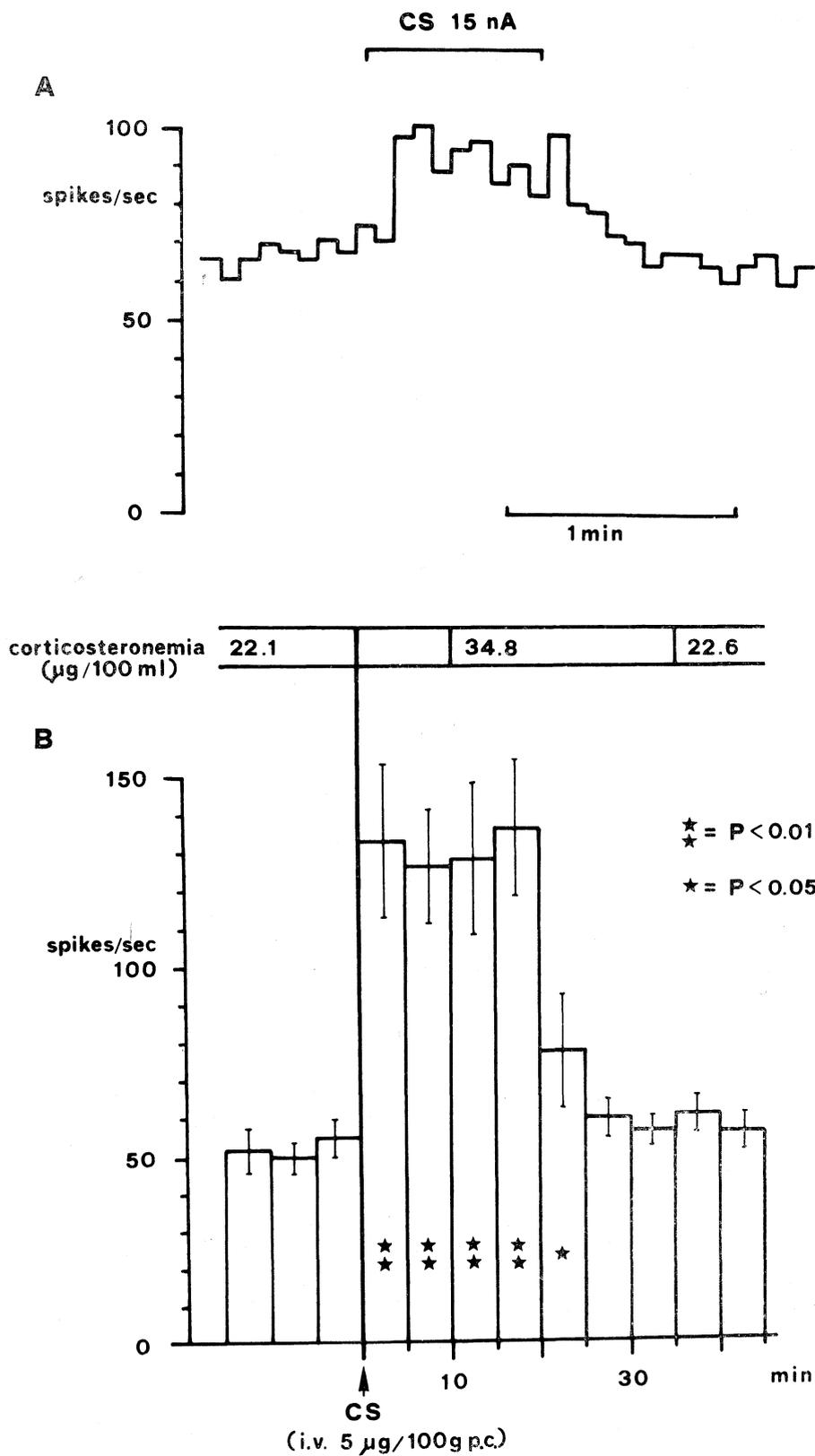


Fig. 1A.

dell'animale veniva eseguita come precedentemente descritto [1]. La tecnica microelettroforetica e la registrazione della scarica neuronale venivano eseguite secondo le procedure standard [1].

Sono stati studiati 134 neuroni reticolari, 32 neuroni (24%) furono eccitati dal CS emisuccinato 31 (23%) furono inibiti, mentre 71 (53%) risultarono essere non influenzati.

Per quanto riguarda la distribuzione topografica di tali effetti, i neuroni situati a livello della porzione rostrale della FR risultarono essere prevalentemente inibiti, mentre i neuroni della porzione caudale della FR risultarono prevalentemente eccitati dal CS. La linea di demarcazione tra le due aree corrisponde approssimativamente alla coordinata stereotassica AP - 0.6 secondo De Groot [18]; tale linea passa attraverso i nuclei reticolari pontis oralis e pontis caudalis. Tali risultati sono in accordo con quelli ottenuti da altri Autori [8, 17, 23].

La distribuzione topografica degli effetti non veniva sensibilmente modificata dal tipo di anestetico utilizzato (vedi Tabella I).

TABELLA I.

*Distribuzione nelle aree rostrale e caudale della Formazione Reticolare (FR) dei neuroni eccitati (+), inibiti (-) o non influenzati (0) dall'applicazione microelettroforetica di corticosterone emisuccinato in animali sottoposti ai due differenti tipi di anestesia.*

Anestesia	FR rostrale			FR caudale		
	+	-	0	+	-	0
Uretano (180 mg/100 g p.c.)	3 (6%)	19 (39%)	27 (55%)	21 (39%)	2 (4%)	31 (57%)
Pentobarbitone sodico (5 mg/100 g p.c.) . . . . .	1 (6%)	8 (50%)	7 (44%)	7 (47%)	2 (13%)	6 (40%)

Le uniche differenze riscontrate tra i due diversi anestetici furono rappresentate da una minore frequenza della scarica neuronale basale e da una percentuale leggermente superiore di risposte inibitorie negli animali anestetizzati con pentobarbitone sodico, rispetto a quelli anestetizzati con uretano.

Nei neuroni in cui venne effettuata l'applicazione di hydrocortisone (HC), si ottennero effetti del tutto simili a quelli provocati dal CS. Gli effetti da noi ottenuti erano caratterizzati da una breve latenza di comparsa (10-30 sec) e da un veloce ripristino (20-30 sec) dopo il termine dell'applicazione.

Tali effetti possono essere considerati, secondo la classificazione di McEwen [15], di tipo non-genomico e presumibilmente causati da un'intera-

zione del CS con recettori di membrana. Gli effetti di tipo genomico prevedono invece un'azione ormonale a livello nucleare, che richiede peraltro tempi di latenza decisamente superiori (minuti o ore), oltre a produrre effetti assai più duraturi.

D'altro canto è ormai stata dimostrata [7, 24], sia in strutture nervose che non nervose, la presenza di siti di legame per il CS a livello di membrana, che potrebbero rendere conto degli effetti indotti dagli ormoni glucocorticoidi a livello di varie aree del SNC, anche laddove, come nel caso dell'ipotalamo, ricerche autoradiografiche hanno invece messo in evidenza una bassa concentrazione nucleare di CS marcato, e cioè una bassa incidenza di effetti genomici.

Volendo peraltro verificare se i risultati da noi osservati venissero ottenuti in condizioni fisiologiche, in 27 animali, di cui 13 anestetizzati con uretano e 14 con pentobarbitone sodico, dopo aver identificato un neurone eccitato, inibito o non influenzato dall'applicazione microelettroforetica di CS venne effettuata un'iniezione intravenosa di CS ( $5 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  di peso corporeo) tale da determinare un incremento della corticosteronemia nell'ambito dei valori fisiologici del ratto per osservare se essa induceva sul medesimo neurone lo stesso tipo di effetto.

Negli animali anestetizzati con uretano vennero studiati 13 neuroni, 5 eccitati, 5 inibiti e 3 non influenzati dall'applicazione microelettroforetica di CS. Negli animali anestetizzati con pentobarbitone sodico, vennero studiati 14 neuroni, di cui 5 eccitati, 5 inibiti e 4 non influenzati dall'applicazione microelettroforetica di CS.

Nel complesso, tali neuroni erano distribuiti su tutto l'ambito della FR. In tutti i casi, l'iniezione intravenosa di CS provocava sulla frequenza di scarica di un determinato neurone, lo stesso tipo di effetti ottenuto sul medesimo neurone in seguito all'applicazione microelettroforetica di tale ormone, benché gli effetti potessero presentare delle caratteristiche temporali e quantitative leggermente diverse.

TABELLA II.

*Schema dei valori medi di corticosteronemia rilevati prima e dopo l'iniezione intravenosa di corticosterone ( $5 \mu\text{g}/100 \text{ g p.c.}$ ), in 13 ratti anestetizzati con uretano ed in 13 ratti anestetizzati con pentobarbitone sodico.*

Anestesia	Corticosteronemia ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )		
	Prima dell'iniezione	10 minuti dopo l'iniezione	Al termine dell'effetto
Uretano ( $180 \text{ mg}/100 \text{ g p.c.}$ )	48.7 ( $\pm 4.9$ )	59.1 ( $\pm 3.7$ )	49.0 ( $\pm 4.7$ )
Pentobarbitone sodico ( $5 \text{ mg}/100 \text{ g p.c.}$ )	20.4 ( $\pm 1.8$ )	33.0 ( $\pm 2.5$ )	21.1 ( $\pm 1.5$ )

I prelievi di sangue per valutare la corticosteronemia venivano effettuati dall'arteria femorale, rispettivamente subito prima dell'iniezione intravenosa di CS, 10 minuti dopo l'iniezione e quindi dopo la scomparsa degli effetti (in media 30-40 min dopo l'iniezione).

I valori di corticosteronemia, determinati mediante metodica fluorimetrica, sia in animali anestetizzati con uretano sia in quelli anestetizzati con pentobarbitone sodico, vengono illustrati nella Tabella II.

Il fatto che l'iniezione intravenosa di CS provochi costantemente su un singolo neurone, lo stesso tipo di effetto indotto dall'applicazione microelettroforetica di CS, suggerisce che il CS agisca su tali cellule direttamente e non per interposizione di neuroni posti a distanza da essi.

L'entità dell'incremento della corticosteronemia, indotto dall'iniezione intravenosa di CS (vedi Tabella II), può essere considerato nell'ambito dei valori fisiologici del ratto, potendosi ottenere incrementi di tale entità anche nel corso dei normali ritmi circadiani oppure in conseguenza di stimoli stressanti anche lievi [6, 10, 14, 25].

Per quanto concerne la distribuzione topografica degli effetti, quelli inibitori, prevalentemente registrati a livello della porzione rostrale della FR, possono essere rapportati a quelli analogamente in prevalenza inibitori ottenuti da altri Autori [13, 23] a livello della FR mesencefalica e soprattutto dell'ipotalamo e correlati alla regolazione della secrezione di ACTH.

Riguardo agli effetti eccitatori, soprattutto localizzati a livello della porzione caudale della FR, è opportuno ricordare che tale area riceve la maggioranza delle afferenze spinali dirette alla FR, contiene neuroni che proiettano caudalmente e rostralmente e risulta anche connessa con il cervelletto [4].

## 2. RAPE

Gli esperimenti sono stati condotti su 18 ratti.

Il CS è stato applicato mediante microelettroforesi su 54 neuroni rafeali. 33 neuroni (61,1%) risultarono essere eccitati, mentre 21 (38,9%) non vennero influenzati dal CS. Nessuno dei neuroni da noi studiati risultò essere inibito da tale ormone.

Anche in questo caso le caratteristiche temporali degli effetti da noi riscontrati ci consentono di classificarli come effetti di tipo non genomico e, presumibilmente, effetti di membrana. L'uniforme effetto eccitatorio riscontrato a livello del sistema rafeale potrebbe essere espressione di un meccanismo di regolazione esercitato dai glucocorticoidi a livello di quelle funzioni in cui viene coinvolto il sistema rafeale.

Tra tali funzioni, quelle maggiormente studiate sono:

- 1) la regolazione della secrezione di ACTH.

Essa viene sostenuta sia in base alla dimostrazione di connessioni rafe-ipotalamo mediale, sia in base all'esistenza di un rapporto inverso tra i livelli ipotalamici di 5-HT e la secrezione di ACTH [3].

Inoltre studi sperimentali [12] hanno sostenuto la presenza di due tipi di inibizione a feed-back negativo della secrezione di ACTH, basati l'uno su vie serotoninergiche, l'altro su vie noradrenergiche. I neuroni serotoninergici risulterebbero maggiormente sensibili al livello assoluto di concentrazione plasmatica di CS, mentre quelli noradrenergici sarebbero maggiormente sensibili alla velocità di variazione della corticosteronemia;

2) l'inibizione degli stimoli dolorifici.

Tale funzione è sostenuta dai risultati di molti studi sperimentali, compresi quelli che dimostrano l'esistenza della cosiddetta « stress-induced analgesia » [16], benché il meccanismo di quest'ultima non sia stato ancora chiarito completamente, potendo essa dipendere da un incremento della secrezione di beta-endorfine in seguito a stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario o anche dall'attivazione di meccanismi discendenti rafe-spinali o di altri sistemi tronco-encefalici.

Bisogna inoltre ricordare che per i neuroni rafeali è stato anche ipotizzato il ruolo di recettori sensibili a particolari sostanze circolanti (quali ACTH, glucocorticoidi, ecc.), sulla base degli stretti rapporti neurovascolari contratti da molti nuclei rafeali [21].

### 3. LOCUS COERULEUS

Gli esperimenti sono stati condotti in 11 ratti. Sono stati studiati 45 neuroni, 27 (60%) dei quali risultarono essere eccitati dall'applicazione microelettroforética di CS, 2 (4,4%) inibiti e 16 (35,6%) non influenzati.

Anche in questo caso gli effetti presentavano una latenza di comparsa breve (10-20 sec) ed una rapida scomparsa dopo il termine dell'applicazione (20-30 sec), consentendo perciò la loro classificazione quali effetti non genomici.

Per quanto riguarda l'interpretazione di questi risultati, è possibile inquadrarli nell'ambito di un meccanismo di regolazione della secrezione di ACTH. Abbiamo infatti già citato i dati sperimentali [12] che sostengono l'importanza di meccanismi noradrenergici, accanto ad altri serotoninergici, nell'ambito del controllo della secrezione di ACTH. D'altro canto, ricerche istochimiche [11] hanno evidenziato che i neuroni CRF-immunoreattivi sono densamente innervati da terminali noradrenergici e che il turnover della noradrenalina viene accelerato dal trattamento con CS. Si è dimostrato inoltre l'esistenza di connessioni tra LC e parte mediale del nucleo paramediano dell'ipotalamo [19], la qual cosa ha consentito di sostenere che LC intervenga selettivamente nella regolazione delle funzioni neuroendocrine piuttosto che di quelle autonome. I nostri risultati inoltre si potrebbero correlare ad un'altra delle funzioni che normalmente vengono attribuite al LC e cioè il suo ruolo nell'ambito delle risposte a stimoli stressanti. Infatti i neuroni del LC sono generalmente attivati da tali stimoli e l'azione su tale struttura nervosa da parte degli ormoni glucocorticoidi potrebbe inquadarsi nell'ambito della regolazione o modulazione della risposta a situazioni di stress. Anche gli effetti dei glucocorticoidi sulla sfera neuro-

logico-comportamentale, quale, ad esempio, la regolazione del sonno REM, potrebbe estrinsecarsi tramite gli effetti da essi esplicati sul LC [4, 20].

In conclusione, sulla base dei nostri risultati, è possibile sostenere che i neuroni della FR sensibili ai glucocorticoidi sembrano essere veri e propri « detectors » fisiologici per tali ormoni. Infatti questi neuroni vengono influenzati da variazioni della corticosteronemia, nell'ambito del fisiologico, mentre si può escludere un effetto aspecifico per il fatto che in strutture confinanti, quali la FR mesencefalica ed il sistema rafeale rostrale, si sono ottenuti effetti opposti.

Lo stesso ruolo di « detectors » fisiologici per i glucocorticoidi può essere anche proposto per quei neuroni del SNC, che si sono dimostrati sensibili all'applicazione microelettroforetica di CS e che sono stati messi in evidenza da noi [1, 2] e da altri Autori [6, 13, 17, 23] su varie strutture del SNC, quali principalmente il rafe, il locus coeruleus, l'ipotalamo e l'ippocampo.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] AVANZINO G.L., CELASCO G., COGO C.E., ERMIRIO R. e RUGGERI P. (1983) – *Actions of microelectroforetically applied glucocorticoid hormones on reticular formation neurones in the rat*, « Neurosci. Lett. », 38, 45-49.
- [2] AVANZINO G.L., ERMIRIO R., RUGGERI P. e COGO C.E. (1984) – *Effect of microelectroforetically applied corticosterone on raphe neurones in the rat*, « Neurosci. Lett. », 50, 307-311.
- [3] AZMITIA E.C. (1978) – *The serotonin-producing neurones of the midbrain median and dorsal raphe nuclei*. In Iversen L.L., Iversen S.D. e Snyder S.H. (Ed.), *Handbook of Psychopharmacology*, Sez. II, vol. 9, Plenum Press, New York, London, pp. 233-314.
- [4] BRODAL A. (1981) – *Neurological anatomy*, 3<sup>a</sup> ed., Oxford University Press, New York, 1053 pp.
- [5] BUSH I.E. (1953) – *Species differences in adrenocortical secretion*, « J. Endocr. », 9, 95-100.
- [6] DAFNY N., PHILLIPS M.I., NEWMAN TAYLOR A. e GILMAN S. (1973) – *Dose effects of cortisol on single unit activity in hypothalamus, reticular formation and hippocampus of freely behaving rats correlated with plasma steroid levels*, « Brain Res. », 59, 257-272.
- [7] DE KLOET E.R. (1984) – *Adrenal steroids as modulators of nerve cell function*, « J. Steroid Biochem. », 20 (1), 175-181.
- [8] DUBROVSKY B., WILLIAMS D. e KRAULIS I. (1985) – *Effects of corticosterone and 5 $\alpha$ -dihydrocorticosterone on brain excitability in the rat*, « J. Neurosci. Res. », 14, 117-128.
- [9] DUNCAN G.E. e STUMPF W.E. (1985) – *A combined autoradiographic and immunocytochemical study of <sup>3</sup>H-corticosterone target neurons and catecholamine neurons in rat and mouse lower brain stem*, « Neuroendocrinol. », 40, 262-271.
- [10] FELDMAN S., SIEGEL R.A., WEIDENFELD J., CONFORTI N. e MELAMED E. (1984) – *Adrenocortical responses to ether stress and neural stimuli in rats following the injection of 6-hydroxydopamine into the medial forebrain bundle*, « Exp. Neurol. », 83, 215-220.
- [11] FUXE K., AGNATI L.F., ANDERSON K., GUSTAFSSON J.A., HARFSTRAND A., ENEROTH P., YU Z.Y., TONI R., BERNARDI P. e VALE W. (1984) – *CRF immunoreactive neuron systems their relationship to glucocorticoid receptors and their interactions with catecholamine and neuropeptide neuron systems*. In Abstracts of the 1984 Regional meeting of the International Union of Physiological Sciences, 29-30.

- [12] KANEKO M. e HIROSHIGE T. (1978) – *Site of fast, rate-sensitive feedback inhibition of adrenocorticotropin secretion during stress*, « *Am. J. Physiol.* », 234, R46-R51.
- [13] KELLY M.J., MOSS R.L. e DUDLEY C.A. (1977) – *The effects of microelectrophoretically applied estrogen, cortisol and acetylcholine on medial preoptic-septal unit activity throughout the estrous cycle of the female rat*, « *Exp. Brain Res.* », 30, 53-64.
- [14] LEVINE R.L., McINTOSH T.K., LOTHROP D.A. e JACKSON B.T. (1980) – *Circadian periodicity of plasma corticosterone levels in rats subjected to hemorrhagic shock and surgical trauma*, « *Hormone Res.* », 13, 385-395.
- [15] McEWEN B.S., DAVIS P.G., PARSONS B. e PFAFF D.W. (1979) – *The brain as a target for steroid hormone action*, « *Ann. Rev. Neurosci.* », 2, 65-112.
- [16] McLENNAN A.J., DRUGAN R.C., HYSON R.L., MAYER S.F., MADDEN IV J. e BARCAS J.D. (1982) – *Corticosterone: a critical factor in an opioid form of stress induced analgesia*, « *Science* », 215, 1530-1532.
- [17] PAPIR-KRICHELI D. e FELDMAN S. (1983) – *Modification in single cell activity in the rat midbrain during the ionophoretic application of cortisol*, « *Exp. Neurol.* », 79, 576-581.
- [18] PELLEGRINO L.J., PELLEGRINO A.S. e CUSHMAN A.J. (1981) – *A stereotaxical atlas of the rat brain*, 2<sup>a</sup> ed., Plenum Press, New York, 35 pp. e 122 tav.
- [19] SAWCHENKO P.E. e SWANSON L.W. (1982) – *The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat*, « *Brain Res. Rev.* », 4, 275-325.
- [20] SCHEIBEL A.B. (1984) – *The brain stem reticular core and sensory function*. In Brookhart J.M. e Mountcastle V.B. (Ed.), *Handbook of Physiology*, Sez. 1, vol. III, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 213-256.
- [21] SCHEIBEL M.E., TOMIYASU U. e SCHEIBEL A.B. (1975) – *Do raphe nuclei of the reticular formation have a neurosecretory or vascular sensor function?*, « *Exp. Neurol.* », 47, 316-329.
- [22] SPRIGGS T.L.B. e STOCKHAM M.A. (1964) – *Urethane anaesthesia and pituitary-adrenal function in the rat*, « *J. Pharm. Pharmacol.* », 16, 603-610.
- [23] STEINER F.A., RUF K. e AKERT K. (1979) – *Steroid-sensitive neurones in rat brain: anatomical localization and responses to neurohumours and ACTH*, « *Brain Res.* », 12, 74-85.
- [24] TOWLE A.C. e SZE P.Y. (1983) – *Steroid binding to synaptic plasma membrane: differential binding of glucocorticoids and gonadal steroids*, « *J. Steroid Biochem.* », 18 (2), 135-143.
- [25] YATES F.E., LEEMAN S.E., GLENISTER D.W. e DALLMAN M.F. (1961) – *Interaction between plasma corticosterone concentration and adrenocorticotropin-releasing stimuli in the rat: evidence for the retest of an endocrine feedback control*, « *Endocrinology* », 69, 67-80.