

Efectos de la administración de N-metil beta-carbolina-3-carboxamida sobre la conducta agonística en ratones machos

David Beltrán y José Francisco Navarro
Universidad de Málaga

En este trabajo evaluamos los efectos de la administración aguda del N-metil- β -carbolina-3-carboxamida (FG 7142; 1-20 mg/kg, ip), un agonista parcial inverso del complejo GABA_A/BDZ/Cl⁻, sobre la conducta agonística en ratones machos, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento. La mitad de los ratones fueron aislados durante 30 días y empleados como animales experimentales o controles; la otra mitad fueron utilizados como «oponentes», siendo anosmiados temporalmente mediante sulfato de zinc. Treinta minutos después de la administración del fármaco, se llevaron a cabo interacciones agonísticas de diez minutos de duración entre un animal aislado y un oponente anósmico en un área neutral, grabadas en video para su posterior análisis etológico/conductual mediante ordenador. Tras la administración de FG 7142 se observó un perfil etofarmacológico caracterizado por una reducción significativa de las conductas ofensivas con las dosis de 15 y 20 mg/kg, sin afectar a la inmovilidad, junto con un marcado incremento de las conductas de defensa/sumisión (10-20 mg/kg), lo que refleja probablemente una actividad ansiogénica del fármaco.

Effects of N-methyl- β -carboline-3-carboxamide on agonistic behaviour in male mice. In this study, we examined the effects of acute administration of N-methyl- β -carboline-3-carboxamide (FG 7142; 1-20 mg/kg, ip), an inverse partial agonist at GABA_A/BDZ/Cl⁻ complex, on the agonistic behaviour elicited by isolation in male mice. Half of the mice were housed and employed as experimental or control animals; the remainder were used as «standard» opponents and were temporally rendered anosmic by zinc sulphate. Individually housed mice were exposed to anosmic «standard opponents» in a neutral area 30 minutes after the drug administration. FG 7142 exhibited an ethopharmacological profile characterized by a significant reduction of the time spent in offensive behaviours (15 and 20 mg/kg) without affecting immobility, accompanied by a marked increase of defensive/submissive behaviours (10-20 mg/kg), reflecting likely an anxiogenic activity of the drug.

Las β -carbolinas se unen con alta afinidad a los receptores de benzodiazepinas (BDZs) localizados sobre la interfase entre la subunidad alfa y la subunidad gamma del complejo receptorial GABA_A/BZ, induciendo un cambio conformacional del receptor que permite modular negativamente (reduce la frecuencia de apertura del canal de Cl⁻) la capacidad del GABA para aumentar la conductibilidad del anión Cl⁻ a través de la membrana celular (Beltrán y Navarro, 2000; Martín-López y Navarro, 1997a; Sarter et al., 1995).

A nivel conductual, las BDZs son conocidas por sus propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, miorrelajantes, sedantes, amnésicas e hiperfágicas, mientras que las β -carbolinas han sido descritas como ansiogénicas, proconvulsivas, hipofágicas, pro-cognitivas y «activadoras» (Sarter et al., 1995). Sin embargo, en el caso de la conducta agresiva esta oposición no siempre ha sido descrita. En este sentido, un efecto proagresivo y an-

tiagresivo ha sido observado tanto con BDZs como con algunas β -carbolinas. En general, en numerosos modelos animales las BDZs, y otros compuestos similares como las imidazopiridinas y las ciclopirrolonas, han demostrado un efecto antiagresivo tanto con dosis bajas como con dosis medias-altas (Sulcová y Krsiak, 1989; Martín-López y Navarro, 1996, 1997b, 1998, 1999, 2002). No obstante, al igual que ocurre con otras sustancias que actúan sobre el complejo receptorial GABA_A/Cl⁻ (v.g., etanol), también existen estudios que han descrito la presencia de una actividad proagresiva tras el tratamiento con dosis bajas de BDZs (Olivier, Mos y Miczek, 1991; Palanza, Rodgers, Ferrari y Parmigiani, 1996). Asimismo, aunque la consistencia de los efectos antiagresivos de las β -carbolinas es mucho mayor que la de las BDZs (Hansen, Ferreira y Selart, 1985; Skolnic, Reed y Paul, 1985; Beck y Cooper, 1986, a,b; Nagatani et al., 1990; Cutler y Aitken, 1991; Sulcová, Krsiak y Donát, 1992), existen también algunos trabajos que han demostrado una actividad proagresiva en animales tratados con β -carbolinas (Velluci, Herbert y Keverne, 1986; Insel, Scanlan, Champoux y Suomi, 1988; Rawleigh y Kemble, 1992).

Por otro lado, algunos autores han defendido que la manipulación de los receptores GABA_A/BZ no afecta por igual a los diferentes patrones de conducta defensiva. En este sentido, Piret, Depaulis y Vergnes (1991) hallaron que la β -carbolina FG 7142 pro-

Fecha recepción: 21-6-01 - Fecha aceptación: 7-9-01

Correspondencia: José Francisco Navarro

Facultad de Psicología

Universidad de Málaga

29071 Málaga (Spain)

E-mail: navahuma@uma.es

ducía un incremento de las posturas de sumisión y una reducción de las posturas de defensa en ratas «intrusas» enfrentadas a una «residente» agresiva. Por su parte, el tratamiento con BDZs provocó un patrón totalmente opuesto. Este fenómeno ha sido interpretado como una progresión bidireccional en la intensidad de la conducta de defensa motivada por el miedo (Blanchard, Griebel, Rodgers y Blanchard, 1998), hipótesis que en cierta medida ha sido confirmada en investigaciones que han evaluado los efectos de las BDZs sobre la conducta antipredatoria de ratas y ratones (Rodgers y Cooper, 1991; Griebel, Blanchard, Jung y Blanchard, 1995). Sin embargo, la falta de control sobre la conducta del oponente agresivo en el estudio de Piret et al. (1991) no permite extraer ninguna conclusión sobre esta hipótesis. De hecho, en ratones no ha sido posible encontrar una regulación diferencial de las posturas de sumisión y defensa con la administración de BDZs y/o β -carbolicinas (Sulcová y Krsiak, 1989; Sulcová et al., 1992). En estos trabajos, los animales experimentales eran expuestos a oponentes no agresivos (agrupados), por lo que se puede descartar una explicación de los efectos sobre la conducta en función de la actividad ofensiva del oponente. Sin embargo, la conducta de un oponente no agresivo «intacto» (agrupado) puede variar en función de las señales olfativas percibidas del animal «agresivo» o «tímido». En esta línea, un interesante estudio ha comprobado que el tipo de oponente no agresivo utilizado (agrupado vs anósmico) produce diferencias significativas en la conducta del animal agresivo (Calvo-Torrent, Paya-Cano y Martínez, 1997). De esta forma, aunque Sulcová et al. (1992) han observado que el FG 7142 reduce el número y la duración de los ataques y aumenta moderadamente las posturas de defensa y alerta en animales agresivos que son enfrentados a oponentes no agresivos «intactos», ningún estudio ha evaluado los efectos del mismo rango de dosis sobre un modelo de agresión inducida por aislamiento donde el oponente utilizado sea un animal «anósmico».

El objetivo de este trabajo fue examinar el efecto de la administración aguda de N-metil- β -carbolicina-3-carboxamida (FG 7142), en un amplio rango de dosis (1-20 mg/kg, i.p) sobre la conducta agonística de ratones machos aislados enfrentados a un oponente no agresivo anósmico.

Metodología

Animales

Se utilizaron un total de 194 ratones albinos machos adultos de la cepa Swiss OF.1, adquiridos en CRIFFA (Barcelona). A la llegada a nuestro laboratorio todos los animales fueron alojados en grupos de cinco durante una semana para permitir su adaptación a nuestras instalaciones y al ciclo de luz/oscuridad impuesto (luz: 20:00 h a 8:00 h), antes de iniciar el período de aislamiento. Transcurrida esa semana, la mitad de los animales (97) fueron empleados como animales experimentales y controles, siendo alojados individualmente (durante un período de 30 días) en jaulas de plástico transparentes (Tecniplast-Letica, Madrid) de 24 x 13.5 x 13 cm. Los 97 ratones restantes fueron utilizados como oponentes «anósmicos», y alojados en grupos de cinco en jaulas de las mismas características que las anteriores. Para todos los animales la comida y bebida se administró «ad libitum». Las condiciones ambientales del laboratorio donde estaban ubicados los animales fueron cuidadosamente controladas, manteniéndose una temperatura ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) y humedad constantes.

Administración del fármaco

La N-metil- β -carbolicina-3-carboxamida (FG 7142), adquirida comercialmente en los laboratorios Tocris (Madrid), fue disuelta en 0.5 ml de Tween-80 y 0.5 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), ajustando el volumen de la disolución a 10 ml añadiendo agua destilada. Se utilizaron cinco dosis (1, 5, 10, 15 y 20 mg/kg) administradas i.p en un volumen constante de 0.1 ml/g de peso corporal. Los animales del grupo control fueron tratados con vehículo (agua destilada más la misma proporción de Tween-80 y DMSO utilizado para disolver el FG 7142). El fármaco o el vehículo fueron administrados 30 minutos antes de la realización de la prueba conductual, coincidiendo aproximadamente con su pico máximo de acción.

Descripción de la anosmia

El procedimiento más habitual para producir una anosmia periférica (y transitoria) consiste en administrar sulfato de zinc (al 4%) a través de los orificios nasales, lo que origina una necrosis reversible del epitelio nasal (Flannelly, Dupree y Thor, 1977). La razón por la cual los ratones machos no luchan contra sus oponentes reside, posiblemente, en que no pueden oler una feromona presente en la orina de los ratones, que constituye una señal desencadenante de la conducta ofensiva en ratones con un olfato normal (Mugford y Nowell, 1970). En nuestro caso, la anosmia se llevó a cabo mediante instilación de un volumen de 0.025 ml. de sulfato de zinc al 4% en cada orificio nasal de los roedores. Este procedimiento se efectuó los días 1 y 3 previos a la realización de cada prueba conductual.

Evaluación conductual

Los encuentros agonísticos entre los animales aislados (experimentales y controles) y los oponentes «anósmicos» tuvieron lugar en un área neutral. Como zona neutral se utilizó un recipiente de cristal transparente con dimensiones de 50 x 26 x 30 cm. Tras la realización de cada encuentro se renovaba el serrín de dicho recipiente, con el fin de evitar posibles interferencias de olores.

Antes de comenzar la prueba conductual se mantenía a los dos animales en extremos opuestos del área neutral durante un período de adaptación de 1 minuto, tras lo cual se retiraba el separador y daba comienzo la prueba conductual, que duraba 10 minutos. Todos los encuentros agonísticos fueron grabados en vídeo para su posterior análisis etológico mediante un programa de ordenador (Brain, McAllister y Walmsley, 1989). Todas las pruebas conductuales se realizaron a los 30 minutos de la última administración del fármaco, iniciándose los encuentros agresivos en la segunda hora del período de oscuridad (y por tanto de actividad) de los ratones.

Las diez categorías conductuales analizadas fueron las siguientes: (1) Cuidado corporal; (2) Escarbar; (3) Exploración no social; (4) Exploración a distancia; (5) Investigación social; (6) Amenaza; (7) Ataque; (8) Evitación/huida; (9) Defensa/sumisión, y (10) Inmovilidad. Cada categoría representa una suma de diferentes elementos y posturas. Una descripción más detallada de estas categorías, así como de sus elementos constituyentes se puede encontrar en Brain et al. (1989), Martínez, Miñarro y Simón (1991) y Navarro (1997). La evaluación conductual se efectuó tan sólo sobre las conductas exhibidas por el animal experimental. La va-

loración se realizó de manera «ciega», no conociendo inicialmente el investigador a qué condición experimental pertenecía cada animal evaluado.

Análisis estadístico

Con el objetivo de conocer si existían diferencias significativas entre los diferentes grupos experimentales (control y tratamientos) en cada una de las categorías conductuales evaluadas, se realizó un análisis de la varianza no paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis). Para establecer comparaciones entre pares de grupos se utilizó, en su caso, una prueba no paramétrica para muestras independientes («U» de Mann-Whitney).

Resultados

En la Tabla 1 se muestran las medianas (con sus rangos) del tiempo acumulado (en segundos) en cada una de las categorías conductuales para cada grupo experimental. La prueba de Kruskal-Wallis demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en las categorías conductuales de amenaza, ataque y defensa/sumisión. Las comparaciones por pares de gru-

pos (prueba de Mann-Whitney) revelaron una disminución significativa de las conductas de amenaza (20 mg/kg; $p < 0.05$) y ataque (15 y 20 mg/kg; $p < 0.05$ y $p < 0.25$, respectivamente), así como un aumento significativo de las conductas de defensa/sumisión (10, 15 y 20 mg/kg; $p < 0.01$), en comparación con el grupo control.

Discusión

Como se observa en la Tabla 1, nuestros resultados indican que la administración aguda de FG 7142 provocó una reducción significativa de las conductas ofensivas (amenaza, 20 mg/kg; ataque, 15 y 20 mg/kg) de los ratones machos aislados, sin afectar a la inmovilidad. Asimismo, los animales tratados con las dosis de 10, 15 y 20 mg/kg mostraron un marcado aumento de las conductas de defensa/sumisión, en comparación con el grupo control. Por el contrario, ninguna de las dosis utilizadas modificó significativamente las conductas de evitación/huida y de investigación social.

Estos resultados son congruentes con los obtenidos por Sulcova et al. (1992) y Rawleigh y Kemble (1992) en lo que se refiere a la reducción de las conductas ofensivas. Sin embargo, dos aspectos del trabajo de Rawleigh y Kemble (1992) son necesarios destacar en relación a este efecto antiagresivo. En primer lugar, el rango de dosis a partir del cual estos autores observan un descenso de estas conductas es mucho menor (2.5, 5 y 10 mg/kg) del encontrado en nuestro experimento. Una primera explicación podría residir en las diferencias entre cepas utilizadas; sin embargo, en ambos estudios se han empleado cepas albinas (OF.1 y CD.1), conocidas por su tendencia a desarrollar conductas agresivas, al menos en machos (Navarro, 1997; Parmigiani, Palanza, Rodgers y Ferrari, 1999). Otra posible explicación alternativa se relaciona con las diferencias en los modelos de interacción social utilizados. Así, en nuestro estudio los ratones aislados son enfrentados, en un área nueva, a animales anónimos que en ningún caso llegan a manifestar conductas agresivas, mientras que en el trabajo de Rawleigh y Kemble (1992) son enfrentados, en su propia jaula, a ratones que han permanecido agrupados hasta ese momento, circunstancia que en sí misma no evita que el animal pueda reaccionar ante los ataques del oponente «agresivo» con conductas de amenaza y ataque defensivas cuyo efecto disuasorio puede verse incrementado en animales a los que se les ha administrado, aun en dosis bajas, una sustancia con propiedades ansiogénicas.

Un aspecto fundamental para valorar la especificidad de un efecto antiagresivo está relacionado con el análisis de las conductas de defensa/sumisión y evitación/huida. En este sentido, nuestros datos reflejan que la actividad antiagresiva del FG 7142 se acompaña de un aumento significativo de las conductas de defensa/sumisión (10, 15 y 20 mg/kg). Sulcova et al. (1992) obtuvieron resultados similares con una dosis de 20 mg/kg. La discrepancia en el rango de dosis entre ambos trabajos probablemente se deba a la preselección realizada por estos autores tras el período de aislamiento, diferenciando entre ratones «tímidos» y ratones agresivos. Igualmente, Rawleigh y Kemble (1992) describen la presencia de una tendencia, aunque no significativa, a aumentar la frecuencia de las posturas defensivas en los ratones tratados con 5 y 10 mg/kg de FG 7142. Este fenómeno ha sido también descrito con otras sustancias ansiogénicas (Sulková y Krsiak, 1985; Cutler y Aitken, 1991; Rodgers, 1991; Weerts, Tornatzky y Miczek, 1993; Blanchard et al., 1998). Sin embargo, otros compuestos conocidos por sus propiedades ansiogénicas como la yohimbina o el m-CPP, a pesar de generar una reducción de las conductas agresivas, no modi-

Tabla 1						
Medianas (con rangos entre paréntesis) para los tiempos (en segundos) asignados a las diez categorías conductuales examinadas en animales tratados con FG 7142 (1-20 mg/Kg)						
Categ. conductuales	Control	Dosis de FG 7142 (mg/kg)				
		1	5	10	15	20
Cuidado corporal	8.8 (0-67.6)	13.5 (1.6-25.5)	11.2 (1.3-34.5)	8.8 (2.8-28.3)	12.3 (7.2-30.6)	12.2 (2.2-28.6)
Escarbar	9.8 (0-28.1)	6.4 (0-16.5)	7.7 (0-27.2)	5.9 (0-20)	1.9 (0-20)	5.1 (0-26.2)
Exploración no social	355 (55-423)	344 (215-456)	367 (248-451)	364 (236-444)	371 (213-464)	379 (284-493)
Exploración a distancia	73.9 (19.8-100)	53.9 (35.5-93)	52.2 (40-90)	57.5 (34.4-119)	72.2 (25-136.4)	69.4 (45-121)
Investigación social	33 (0-111)	14.6 (0-202.4)	38.1 (0-88.2)	22.8 (0-111.5)	29.9 (0-76.4)	49.8 (0-135.9)
Amenaza +	60.5 (0-303.2)	69.2 (0-100)	66.6 (3.8-170.2)	48.5 (20-149)	55.8 (0-238.5)	45.1 * (0-83.7)
Ataque +	28.3 (0-168)	65.6 (0-138)	38.7 (0.101.5)	51.8 (0-169)	6 * (0-132)	15.5 ** (0-73.2)
Evitación/huida	0.58 (0-4.3)	0 (0-2)	0.67 (0-7)	1.07 (0-18)	0.33 (0-5.5)	1.03 (0-12.5)
Defensa/sumisión +	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-16.5)	0.23 *** (0-15.7)	0.44 *** (0-100.4)	0.91 *** (0-60)
Inmovilidad	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

+ Diferencias significativas en la prueba de Kruskal-Wallis ($p < 0.05$)
Diferencias significativas en comparación con el grupo control (test de Mann-Whitney):
* $p < 0.05$; ** $p < 0.25$;
*** $p < 0.01$

fican ninguna de estas dos categorías (Rodgers y Cooper, 1991; Rawleigh y Kemble, 1992). En este contexto, en un trabajo llevado a cabo recientemente en nuestro laboratorio (Navarro, Maldonado y Beltrán, 1999) el tratamiento de ratones aislados con m-CPP (metil-clorofenilpiperazina) redujo marcadamente el tiempo acumulado en las categorías de ataque y amenaza, efecto que se ha relacionado con su actividad agonista selectiva de los receptores 5-HT₁ o al antagonismo de los receptores 5-HT_{2A/C}, sin afectar a las con-

ductas de defensa/sumisión o evitación/huida. Cuando se comparan los perfiles de m-CPP y FG 7142 se aprecia que el primero parece manifestar un efecto antiagresivo específico, similar al observado con otros fármacos que actúan como agonistas mixtos 5-HT₁ (v.g., eltoprazina) (Mos, van Oorschot, Olivier y Tolboom, 1994), mientras que el FG 7142 presenta un perfil antiagresivo inespecífico, asociado a un aumento de las conductas de defensa/sumisión, reflejando probablemente una actividad ansiogénica.

Referencias

- Beck, C.H. y Cooper, S.J. (1986a). The effect of the β -carboline FG 7142 on the behaviour of male rats in a living cage: an ethological analysis of social and nonsocial behaviour. *Psychopharmacology*, 89, 203-207.
- Beck, C.H. y Cooper, S.J. (1986b). Beta-carboline FG 7142-reduced aggression in male rats: reversed by the benzodiazepine receptor antagonist Ro 15-1788. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24, 1.645-1.649.
- Beltrán, D. y Navarro, J.F. (2000). Mecanismo de acción de las β -carbolineas: un ejemplo de agonismo inverso de los receptores GABA_A/BZ. *Psiquiatría Biológica*, 7, 254-267.
- Blanchard, D.C., Griebel, G., Rodgers, R.J. y Blanchard, R.J. (1998). Benzodiazepine and serotonergic modulation of antipredator and conspecific defense. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 597-612.
- Brain, P.B., McAllister, K.H. y Walmsley, S.V. (1989). Drug effects on social behavior. En A.A. Boulton, G.B. Baker y A.J. Greenshaw (eds). *Neuromethods* (pp. 687-739). Nueva Jersey: The Humana Press.
- Calvo-Torrent, A., Paya-Cano, J.L. y Martínez, M. (1997). Effect of anosmia on the behavior of standard non-aggressive male mice opponents during agonistic encounters. *Aggressive Behavior*, 23, 179-181.
- Cutler, M.G. y Aitken, C.C. (1991). Effects of the benzodiazepine receptor inverse agonist, DMCM, on the behaviour of mice: an ethopharmacological study. *Neuropharmacology*, 30, 1.255-1.261.
- Flannelly, K.J., Dupree, D.A. y Thor, D.H. (1977). Social responsiveness and Zn-induced anosmia in rats: A replication. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 10, 63-65.
- Griebel, G., Blanchard, D.C., Jung, A. y Blanchard, R.J. (1995). A model of «antipredator» defense in Swiss-Webster mice: effects of benzodiazepine receptor ligands with different intrinsic activities. *Behavioural Pharmacology*, 6, 732-745.
- Hansen, S., Ferreira, A. y Selart, M.E. (1985). Behavioural similarities between mother rats and benzodiazepine-treated non-maternal animals. *Psychopharmacology*, 86, 344-347.
- Insel, T.R., Scanlan, J., Champoux, M. y Suomi, S.J. (1988). Rearing paradigm in a non-human primate affects response to β -CCE challenge. *Psychopharmacology*, 96, 81-86.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1996). Behavioural profile of clobazam in agonistic encounters between male mice. *Medical Science Research*, 24, 89-91.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1997a). Actualización de los receptores gabaérgicos: complejo macromolecular GABA_A/BDZ/Cl⁻. *Psiquiatría Biológica*, 4, 110-117.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1997b). Acute and chronic effects of diazepam on agonistic encounters between male mice. *Medical Science Research*, 25, 667-669.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1998). Behavioural profile of bentazepam, an anxiolytic benzodiazepine, in agonistic encounters between male mice. *Medical Science Research*, 25, 335-337.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (1999). Efectos de la administración de midazolam sobre la conducta agonística en ratones machos. *Psicothema*, 11, 367-374.
- Martín-López, M. y Navarro, J.F. (2002). Antiagresive effects of zolpidem and zopiclone in agonistic encounters between male mice. *Aggressive Behavior*, 28 (en prensa).
- Martínez, M., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1991). Análisis etoexperimental de la conducta agonística en ratones. *Psicológica*, 12, 1-22.
- Mos, J., van Oorschot, R., Olivier, B. y Tolboom, J. (1994). The application of ethopharmacology in an industrial setting: the example of serenic. En: S.J. Cooper y C.A. Hendrie (eds), *Ethology and Psychopharmacology* (pp. 159-177). Chichester: John Wiley.
- Mugford, R.A. y Nowell, N.W. (1970). Pheromones and their effect on aggression in mice. *Nature*, 226, 967-968.
- Nagatani, T., Yamamoto, T., Takao, K., Sugihara, T. y Ueki, S. (1990). β -CCM inhibits muricide induced by olfactory bulbectomy in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 52, 441-447.
- Navarro, J.F. (1997). An ethoexperimental analysis of the agonistic interactions in isolated male mice: comparison between OF.1 and NMRI strains. *Psicothema*, 9, 333-336.
- Navarro, J.F., Maldonado, E. y Beltrán, D. (1999). Effects of methyl-chlorophenylpiperazine (m-CPP) on isolation-induced aggression in male mice. *Medical Science Research*, 27, 661-662.
- Olivier, B., Mos, J. y Miczek, K.A. (1991). Ethopharmacological studies of anxiolytics and aggression. *European Neuropsychopharmacology*, 1, 97-100.
- Palanza, P., Rodgers, R.J., Ferrari, P.F. y Parmigiani, S. (1996). Effects of chlordiazepoxide on maternal aggression in mice depend on experience of resident and sex of intruder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54, 175-182.
- Parmigiani, S., Palanza, P., Rodgers, J. y Ferrari, P.F. (1999). Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 957-970.
- Piret, B., Depaulis, A. y Vergnes, M. (1991). Opposite effects of agonist and inverse agonist ligands of benzodiazepine receptor on self-defensive and submissive postures in the rat. *Psychopharmacology*, 103, 56-61.
- Rawleigh, J.M. y Kemble, E.D. (1992). Test-specific effects of FG 7142 on isolation-induced aggression in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 317-321.
- Rodgers, R.J. y Cooper, S.J. (eds). (1991). *5-HT_{1A} agonists, 5-HT antagonists and benzodiazepines: their comparative behavioural pharmacology*. Chichester: Wiley-Liss.
- Sarter, M., Nutt, D.J. y Lister, R.G. (eds). (1995). *Benzodiazepine receptor inverse agonists*. Nueva York: Wiley-Liss.
- Skolnick, P., Reed, G.F. y Paul, S.M. (1985). Benzodiazepine-receptor mediated inhibition of isolation-induced aggression in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 23, 17-20.
- Sulcová, A. y Kršiak, M. (1985). Effects of ethyl beta-carboline-3-carboxylate and diazepam on aggressive and timid behaviour in mice. *Acta Nervosa Superior*, 28, 312-314.
- Sulcová, A. y Kršiak, M. (1989). Differences among nine 1,4-benzodiazepines: an ethopharmacological evaluation in mice. *Psychopharmacology*, 97, 157-159.
- Sulcová, A., Kršiak, M. y Donát, P. (1992). Beta-CCE and FG 7142 increase defensiveness during intraspecies encounters in mice. *Psychopharmacology*, 108, 205-209.
- Vellucci, S., Herbert, J. y Keverne, E.G. (1986). The effect of midazolam and β -carboline carboxylic acid ethyl ester on behaviour, steroid hormones and central monoamine metabolites in social groups of talapoin monkeys. *Psychopharmacology*, 90, 367-372.
- Weerts, E.M., Tornatzky, W. y Miczek, K.A. (1993). «Anxiolytic» and «anxiogenic» benzodiazepines and beta-carbolines: effects on aggressive and social behavior in rats and squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 110, 451-459.