

Efectos de la coadministración de gammahidroxibutirato (GHB) y L-741,741, un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D4, sobre la conducta agonística en ratones machos

Gema Luna, Carmen Pedraza y José Francisco Navarro
Universidad de Málaga

En estudios previos se ha descrito una potenciación del efecto antiagresivo tras la coadministración de gammahidroxibutirato (GHB) y tiapride, indicando la existencia de una interacción entre los receptores de GHB y dopaminérgicos D2. El objetivo de este trabajo fue examinar la posible existencia de una interacción entre los sistemas GHBérgico y dopaminérgico D4. Para ello se analizó el efecto de la administración aislada y conjunta de GHB (80 mg/kg) y L-741,741 (0.75-3 mg/kg), un antagonista selectivo de los receptores D4, sobre la conducta agonística en ratones machos, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento. Treinta minutos después de la administración de los fármacos, se llevaron a cabo interacciones agonísticas de diez minutos de duración entre un animal aislado y un oponente anónimo en un área neutral, grabadas en vídeo para su posterior análisis etológico/conductual. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control en ninguna de las categorías conductuales analizadas. Estos resultados sugieren que el GHB no interactúa con los receptores dopaminérgicos D4.

Effects of coadministration of gammahydroxybutyrate (GHB) and L-741,741, a selective D4 dopamine receptor antagonist, on agonistic behaviour in male mice. In previous studies, it has been described a potentiation of the antiaggressive effect after coadministration of gammahydroxybutyrate (GHB) and tiapride, indicating the existence of an interaction between GHB and D2 dopamine receptors. The aim of this study was to examine the possible existence of an interaction between GHBergic and dopaminergic D4 systems. For this purpose, the effect of administration of gammahydroxybutyrate (GHB) and L-741,741 (0.75-3 mg/kg), a selective D4 dopamine antagonist, either alone or in combination, on agonistic behavior elicited by isolation was analyzed in male mice. Individually housed mice were exposed to anomic «standard opponents» in a neutral area 30 minutes after the drugs administration, and the encounters were videotaped and evaluated using an ethologically based analysis. No significant differences were found between experimental and control groups in any of the behavioural categories analyzed. These results suggest that GHB does not interact with central dopamine D4 transmission.

El ácido gammahidroxibutírico (GHB) es un componente natural del cerebro de los mamíferos, incluyendo a la especie humana. Numerosas investigaciones apoyan la idea de que el GHB podría actuar como neurotransmisor a nivel cerebral. Así, la distribución, la síntesis y la liberación de GHB en el cerebro de distintas especies, el transporte, el «turnover» y la degradación enzimática así como, especialmente, la presencia de receptores específicos para el GHB (de alta y baja afinidad), sugieren la existencia de un sistema GHBérgico cerebral (Cash, 1994; Maitre, 1997; Pedraza y Navarro, 2001a).

Desde el punto de vista clínico, el GHB ha demostrado utilidad en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos y al

alcohol (Caputo et al., 2003; Pedraza y Navarro, 2001b), resultando igualmente eficaz para reducir los síntomas narcolépticos (Scrima et al., 1990; Vera y Navarro, 1996). Sin embargo, su empleo como anabolizante, asociado a su capacidad para estimular la hormona del crecimiento (Van Cauter et al., 1997), provocó la aparición de algunos casos de intoxicación. Además, en la última década se ha extendido su uso como droga de abuso, aumentando considerablemente los cuadros por sobredosis (Nicholson y Balthasar, 2001).

Numerosos estudios indican que el GHB puede modular la actividad dopaminérgica central. En este sentido, se ha descrito un efecto bifásico sobre la dopamina (Cash, 1994; Bernasconi et al., 1999), habiéndose postulado que su administración produce inicialmente una inhibición de la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y una disminución de la liberación de dopamina en caudado y putamen (Hechler et al., 1991). Consecuentemente, la caída de la concentración de dopamina en el espacio sináptico resultaría en una pérdida de la activación de los autorreceptores dopaminérgicos, funcionando éstos como un pro-

ceso de «feedback» negativo, que produciría un incremento de la síntesis de dopamina por medio de la estimulación de la tirosina-hidroxilasa (enzima responsable de transformar la tirosina en L-DOPA, principal precursor de la dopamina), lo cual se vería reflejado en un aumento de sus metabolitos (Hechler et al., 1991; Bernasconi et al., 1999).

La administración aguda de GHB provoca efectos antiagresivos en animales de experimentación (Navarro y Pedraza, 1996), especialmente a dosis altas. Asimismo, se ha descrito una potenciación del efecto antiagresivo tras la administración conjunta de GHB y tiapride (un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D2), sugiriendo la existencia de una interacción a nivel conductual entre los receptores GHB y D2 (Pedraza et al., 1998). Sin embargo, hasta la fecha, no se ha explorado la presencia de una interacción entre los receptores de GHB y el receptor dopaminérgico D4, para los cuales se han sintetizado ya en los últimos años diversos ligandos con alta afinidad (Oak et al., 2000). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue examinar la posible existencia de una interacción entre los sistemas GHBérgico y los receptores dopaminérgicos D4. Para ello se analizó el efecto de la coadministración de GHB (80 mg/kg) y L-741,741 (un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D4) sobre la conducta agonística en ratones machos, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento.

Metodología

Animales

Se utilizaron un total de 208 ratones albinos machos adultos de la cepa Swiss OF.1, adquiridos en el «Servicio de Animales de Laboratorio» de la Universidad de Málaga. 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 esta semana, la mitad de los animales (104) fueron empleados como animales experimentales y controles, siendo alojados individualmente (durante un período de 30 días) en jaulas de plástico transparentes (Techniplast-Letica, Madrid) de 24 × 13.5 × 13 cm. Los 104 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±2°C) y humedad constantes.

Administración de los fármacos

El L-741,741 fue adquirido comercialmente en los laboratorios Tocris (Madrid), mientras que el GHB fue suministrado por los laboratorios Sigma-Aldrich (Madrid). El L-741,741 fue disuelto en suero salino (90%) y dimetilsulfóxido (DMSO; 10%) y administrado i.p. en tres dosis: 0.75, 1.5 y 3 mg/kg. Por su parte, el GHB se disolvió en suero salino, empleándose una única dosis de 80 mg/kg (i.p.). Todas las dosis fueron seleccionadas sobre la base de estudios previos realizados con dichos fármacos (Cao y Rodgers, 1997; Navarro y Pedraza, 1996; Navarro et al., 2003). Como vehículo-control se utilizó suero fisiológico (90%) más DMSO

(10%). Ambos fármacos y el vehículo fueron administrados 30 minutos antes de la realización de la prueba conductual, coincidiendo aproximadamente con su pico máximo de acción. La dosis de 80 mg/kg de GHB fue elegida sobre la base de los resultados obtenidos en experimentos previos realizados en nuestro laboratorio utilizando el mismo modelo de agresión inducida por aislamiento (Navarro y Pedraza, 1996; Pedraza et al., 1998).

Se utilizaron los siguientes grupos de tratamiento (n= 13 por grupo):

1. Vehículo + vehículo
2. GHB (80 mg/kg) + salino
3. L-741,741 (0.75 mg/kg) + vehículo
4. L-741,741 (1.5 mg/kg) + vehículo
5. L-741,741 (3 mg/kg) + vehículo
6. GHB (80 mg/kg) + L-741,741 (0.75 mg/kg)
7. GHB (80 mg/kg) + L-741,741 (1.5 mg/kg)
8. GHB (80 mg/kg) + L-741,741 (3 mg/kg)

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 × 26 × 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 diseñado al efecto (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) escharbar; (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 elemen-

tos 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 solo sobre las conductas exhibidas por el animal experimental. La valoración se realizó de manera «ciega», no conociendo inicialmente el investigador a qué condición experimental pertenecía cada animal evaluado.

Análisis estadístico

Con el objetivo de establecer 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 realizar 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 de tratamiento. Las pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney señalaron que no existían diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control en ninguna de las categorías conductuales analizadas.

Discusión

Los resultados obtenidos en la evaluación conductual indican que la administración de GHB (80 mg/kg) no produjo una reducción significativa de las conductas ofensivas (amenaza y ataque). Estos datos son coherentes con los obtenidos en un trabajo previo en el que se encontró que esta dosis no era suficiente para producir efectos antiagresivos, que se observaban sólo a partir de 100 mg/kg de GHB en un modelo de agresión inducida por aislamiento (Navarro y Pedraza, 1996). Con respecto al resto de parámetros conductuales evaluados tampoco se aprecian modificaciones significativas con esta dosis. Además, no se observaron conductas de inmovilidad, dato que está en la misma línea del estudio anteriormente mencionado. Así, se ha encontrado que con dosis de 120 mg/kg y superiores empiezan a aparecer modificaciones a nivel motor de manera significativa, pudiéndose detectar inmovilidad en diversos modelos animales (Navarro et al., 1996, 2000; Navarro y Pedraza, 1996).

Numerosos estudios indican que el GHB provoca distintos efectos conductuales, estando mediados algunos de ellos por su interacción con la dopamina. En concreto, en el caso de la agresión, se ha postulado que un efecto inhibitorio sobre la dopamina podría encontrarse detrás del efecto antiagresivo de muchas sustancias. A grandes rasgos, las investigaciones muestran que una dosis alta de GHB llevaría a una disminución de la dopamina y de la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas, mientras que una dosis baja provocaría el efecto inverso. Este efecto dosis-dependiente

Tabla 1
Medianas (con rangos entre paréntesis) para los tiempos (en segundos) asignados a las diez categorías conductuales examinadas en animales tratados con GHB (80 mg/kg), L-741,741 (0.75, 1.5 y 3 mg/kg) o GHB+L-741,741 (D1, D2, D3)

Categorías conductuales	V+V	GHB+V	D1+V	D2+V	D3+V	GHB+D1	GHB+D2	GHB+D3
Cuidado corporal	14.25 (6.5-31)	14.25 (6.2-26)	9.22 (4-26)	7.90 (0-24.4)	8.25 (1.5-27)	11.31 (4.8-14.4)	12.70 (4.9-23.1)	8.24 (1.3-22.5)
Escarbar	7.85 (1-46.2)	12.82 (0-39.1)	5.94 (0-36.6)	1.04 (0-44.2)	5.49 (0-17.9)	7.85 (0-20.7)	3.60 (0-20.6)	3.77 (0-68.7)
Exploración no social	367 (279-531)	351 (312-429)	327 (280-462)	353 (268-465)	376 (154-458)	371 (281-441)	405 (306-474)	369 (227-477)
Exploración a distancia	24.94 (11.3-47)	36.96 (1.7-55)	31.63 (5.7-43)	40.66 (7-86)	25.03 (8.5-61)	28.74 (4.5-73)	27.30 (11-49.3)	21.76 (12.1-53.2)
Investigación social	30.31 (0.5-175)	59.06 (10-177)	75.12 (4.4-142)	83.10 (0-6-182)	35.17 (1.3-144)	45.42 (3-173)	94.31 (31.4-150)	83.28 (1-160)
Amenaza	62.50 (0-198)	74.87 (0-83.5)	75.90 (0-183)	63.46 (0-170)	94.49 (0-135)	82.33 (0-165)	26.61 (0-114)	71.15 (0-195)
Ataque	33.03 (0-95.3)	33.83 (0-78.3)	35.98 (0-98.1)	31.88 (0-86)	18.62 (0-319)	35.70 (0-119)	8.40 (0-133)	20.19 (0-94)
Evitación/Huida	0.85 (0-3.8)	0.66 (0-4.9)	0.49 (0-2.8)	0.49 (0-4.7)	1.49 (0-6.5)	0.60 (0-10.3)	0.27 (0-3)	0 (0-1)
Defensa/Sumisión	0 (0-0)	0 (0-0.5)	0 (0-0.8)	0 (0-3.4)	0 (0-0)	0 (0-9.2)	0 (0-6.5)	0 (0-0)
Inmovilidad	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

V: vehículo; D1: 0.75 mg/kg; D2: 1.5 mg/kg; D3: 3 mg/kg

podría enmascarar un efecto del GHB que estaría relacionado con la unión de la sustancia a sus dos tipos de receptores, uno de alta y otro de baja afinidad. El efecto antiagresivo del GHB podría explicarse mediante la unión de éste a receptores de baja afinidad que, de forma indirecta, provocarían una disminución de la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas, lo que conllevaría una disminución de la liberación de dopamina, necesaria para la aparición del efecto antiagresivo. A su vez, esta modificación de la dopamina sería precisa también para la aparición de una modificación a nivel de la conducta motora, ya que un bloqueo o una inhibición de la dopamina estriatal provocaría alteraciones en la motilidad, que no se han detectado en nuestro análisis, posiblemente por la misma razón que con el efecto antiagresivo. Por tanto, se podría plantear que la dosis de GHB utilizada (80 mg/kg) podría unirse a todos los receptores de alta afinidad, pero no sería lo suficientemente elevada para ocupar todos los de baja afinidad que se necesitarían para que el efecto antiagresivo se hiciera patente (Bernasconi et al., 1999; Hechler et al., 1991, 1993; Navarro y Pedraza, 1996).

Con respecto a los datos correspondientes a la administración aguda del antagonista selectivo del receptor D4, L-741,741, no se observaron diferencias significativas en las categorías conductuales de amenaza y ataque en los grupos que recibieron este compuesto como único tratamiento. En los demás parámetros conductuales tampoco se encontraron resultados significativos, en comparación con el grupo control. Así, el L-741,741 no modificó conductas con un componente motor, a la vez que no aparecieron índices de inmovilidad con ninguna de las tres dosis utilizadas. Esta ausencia de afectación motora es esperable ya que el receptor D4 no es especialmente abundante en regiones dopaminérgicas relacionadas con el control motor, como los ganglios basales, donde predominan los receptores D2 y D1. De hecho, en estudios sobre la acción neuromoduladora de la dopamina sobre los ganglios basales se ha puesto de manifiesto que los principales receptores implicados son el D1 y D2 con acción por vías distintas y modulando, a su vez, la acción de otros neurotransmisores como el GABA y el glutamato. En este circuito, el receptor D4 parece no desempeñar una función importante, aunque se ha sugerido que podría regular inhibitoriamente el glutamato en el globo pálido, originando así otra vía de modulación dopaminérgica (Oak et al., 2000; Tarazi et al., 1998). Además, en investigaciones con otros antagonistas selectivos del D4 (con un perfil farmacológico similar al que nosotros hemos usado), como el L-741,742, L-745,870 ó el CP-293,019 no se ha encontrado ninguna alteración motora significativa en diferentes tests conductuales en los que han sido evaluados; en consecuencia, la evidencia disponible parece indicar que el receptor D4 no estaría implicado de manera clara en la regulación del sistema motor (Clifford y Waddington, 2000; Cao y Rodgers, 1997; Zhang, Tarazi y Baldessarini, 2001).

Los trabajos publicados con antagonistas selectivos del receptor D4 son muy escasos y se limitan a estudios que intentan analizar el papel de este receptor en diferentes patologías como la esquizofrenia. Otro grupo de investigaciones se dirige a intentar esclarecer el posible rol de este receptor usando fármacos selectivos y evaluando su perfil conductual en diversos modelos animales (v.g., de ansiedad) (Cao y Rodgers, 1997; Navarro et al., 2003). Sin embargo, no existe información sobre la implicación del receptor dopaminérgico D4 en la modulación de la conducta agresiva. Los únicos datos disponibles están relacionados con la utilización de clozapina, habiéndose constatado que este fármaco, admi-

nistrado de forma aguda, posee una actividad antiagresiva específica, ya que reduce significativamente las conductas de amenaza y ataque sin provocar inmovilidad de forma significativa en el modelo de agresión inducida por aislamiento (Garmendia et al., 1992). La clozapina exhibe entre cinco y diez veces más afinidad por el receptor D4 que por el D2, lo que sugiere que el D4 podría estar mediando los efectos de la misma. En un principio se pensaba que el motivo de la efectividad de la clozapina era el bloqueo de los D4, lo que resultaba lógico teniendo en cuenta que el D2 se encuentra predominantemente en estructuras motoras, mientras que el D4 prácticamente no es detectado en estas estructuras (Garmendia et al., 1992; Jaber et al., 1996; Oak et al., 2000). Sin embargo, se ha observado que la clozapina también muestra afinidad por otros tipos de receptores cerebrales como los serotoninérgicos, y especialmente el 5-HT_{2A}. Se ha postulado que el efecto clínico de la clozapina como antipsicótico estaría relacionado con una combinación del bloqueo del receptor D2 y 5-HT_{2A} y, por lo tanto, esa actividad antiagresiva quizás pueda deberse a ese mismo bloqueo mixto (Jaber et al., 1996).

Parece ser que la dopamina facilita la conducta agresiva y clara muestra de ello es que los psicofármacos más usados para el control de la agresión en sujetos humanos son los antipsicóticos (que son antagonistas dopaminérgicos) (Humble y Berk, 2003). De hecho, aun asumiendo las limitaciones inherentes a la extrapolación entre especies, numerosas investigaciones preclínicas realizadas con antagonistas selectivos del receptor D2, como el tiapride, el pimozide o la espiroperona, han demostrado que dichos fármacos exhiben propiedades antiagresivas en animales de experimentación, aunque difieren en la cantidad del deterioro motor producido. Además, los neurolépticos con perfil antagonista mixto D1/D2 (zuclopentixol) y antagonista D2/D3 (sulpiride o amisulpiride) también muestran una actividad antiagresiva en modelos experimentales de laboratorio (Arregui et al., 1993; Manzanque y Navarro, 1999a; Manzanque y Navarro, 1999b; Navarro y Manzanque, 1997; Navarro, Velasco y Manzanque, 2000). Por otro lado, estudios con el nuevo antagonista selectivo D3 (U-99194-A) también han evidenciado una acción antiagresiva en ratones (Rodríguez-Arias et al., 1999). Por el contrario, el antagonista selectivo D1, SCH-23390, no afecta de manera significativa a las conductas agonísticas, salvo con dosis con las que produce afectación motora, donde el efecto antiagresivo es claramente inespecífico. Estos datos sugieren que el receptor dopaminérgico D1 posiblemente no actúe regulando la conducta agresiva en ratones (Pedraza y Navarro, 1999). En general, los efectos más selectivos sobre el control de la agresión se han encontrado con los neurolépticos atípicos. Estos fármacos presentan diferentes mecanismos de acción entre los cuales, y con los datos disponibles en la actualidad, no se encuentra el bloqueo del receptor D4. En conjunto, todos estos datos, unidos a la ausencia de diferencias significativas observada en nuestro experimento, sugieren que el D4 podría no estar implicado en la modulación de la agresión.

Por otro lado, podríamos plantear que ese hipotético efecto antiagresivo del fármaco pudiera estar enmascarado por alguna actividad ansiolítica o ansiogénica del L-741,741. Se han realizado estudios para evaluar la posible relación del receptor D4 con la ansiedad y los resultados obtenidos son negativos, es decir, no se ha observado ningún cambio en la conducta de los animales tratados con antagonistas selectivos del receptor D4 (L-745,870, L-741,742) en el «test del laberinto elevado en cruz», un modelo animal de ansiedad (Cao y Rodgers, 1997). Además, en un trabajo

publicado recientemente con el L-741,741 se ha confirmado que el antagonismo del D4 no provoca ninguna modificación de la respuesta de ansiedad en el mismo test conductual en ratones machos (Navarro et al., 2003).

La coadministración de GHB y L-741,741 no produjo diferencias significativas en ninguna de las conductas ofensivas (amenaza y ataque), en comparación con los grupos en los que se administraron los fármacos de manera aislada. Con respecto a las demás conductas, no se apreciaron tampoco modificaciones significativas. Existen numerosas evidencias de una relación entre los sistemas GHBérgico y dopaminérgico mediada a través de los re-

ceptores D2. De hecho, se ha constatado que el GHB exhibe actividad antidopaminérgica en tests neurofarmacológicos que son utilizados para predecir el perfil anti-D2 de los neurolépticos (Hechler et al., 1993; Navarro et al., 1998), siendo este subtipo de receptor el que más se relaciona con la agresión. Por otro lado, en estudios en los que se examinó el efecto de la coadministración de antagonistas selectivos del receptor D2 (tiapride) y GHB, se ha observado una potenciación de los efectos antiagresivos que muestran las dos sustancias por separado (Pedraza et al., 1998). Nuestros resultados, en cambio, sugieren que no existe una interacción entre los receptores de GHB y dopaminérgicos D4.

Referencias

- Arregui, A., Azpiroz, A., Brain, P.F. y Simón, V.M. (1993). Effects of two selective dopaminergic antagonists on ethologically-assessed encounters in male mice. *General Pharmacology*, 24, 353-356.
- Bernasconi, R., Mathivet, P., Bischoff, S. y Marescaux, C. (1999). Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous modulator with abuse potential?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 135-141.
- Brain, P.B., McAllister, K.H. y Walmsey, 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.
- Cao, B.J. y Rodgers, R.J. (1997). Dopamine D4 receptors and anxiety: behavioural profiles of clozapine, L-745,870 and L-741,741 in the mouse plus-maze. *European Journal of Pharmacology*, 335, 117-125.
- Caputo, F., Addolorato, G., Lorenzini, M., Domenicali, M., Greco, G., Gasbarrini, G.F., Stefanini, G.F. y Bernardi, M. (2003). Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug and Alcohol Dependence*, 70, 85-91.
- Cash, C.D. (1994). Gammahydroxybutyrate: an overview of the pros and cons for it being a neurotransmitter and/or a useful therapeutic agent. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2, 291-304.
- Clifford, J.J. y Waddington, J.L. (2000). Topographically based search for an «ethogram» among a series of novel D4 dopamine receptors agonists and antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 22, 538-544.
- Flannelly, K.H., 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.
- Garmendia, L., Sánchez, J.R., Azpiroz, A., Brain, P.F. y Simón, V.M. (1992). Clozapine: strong antiaggressive effects with minimal motor impairment. *Physiology and Behavior*, 51, 51-54.
- Hechler, V., Gobaille, S., Bourguignon, J.J. y Maitre, M. (1991). Extracellular events induced by gamma-hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study. *Journal of Neurochemistry*, 56, 938-944.
- Hechler, V., Peter, P., Gobaille, S., Bourguignon, J.J., Schmitt, M., Ehrhardt, J.D., Mark, J. y Maitre, M. (1993). Gamma-hydroxybutyrate ligands possess antidopaminergic and neuroleptic-like activities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 264, 1406-1414.
- Humble, F. y Berk, M. (2003). Pharmacological management of aggression and violence. *Human Psychopharmacology*, 18, 423-436.
- Jaber, M., Robinson, S.W., Missale, S. y Caron, M.C. (1996). Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35, 1503-1519.
- Maitre, M. (1997). The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Progress in Neurobiology*, 51, 337-361.
- Manzaneque, J.M. y Navarro, J.F. (1999a). An ethopharmacological assessment of the effects of zuclopentixol on agonistic interactions in male mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 21, 11-15.
- Manzaneque, J.M. y Navarro, J.F. (1999b). Behavioral profile of amisulpride in agonistic encounters between male mice. *Aggressive Behavior*, 25, 225-232.
- Martínez, M., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1991). Análisis etoexperimental de la conducta agonística en ratones. *Psicológica*, 12, 1-22.
- Mugford, R.A. y Nowell, N.W. (1970). Pheromones and their effect on aggression in mice. *Nature*, 226, 967-968.
- 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., Luna, G., García, F. y Pedraza, C. (2003). Effects of L-741,741, a selective D4 dopamine receptor antagonist, on anxiety tested in the elevated plus-maze in mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 25, 45-47.
- Navarro, J.F. y Manzaneque, J.M. (1997). Acute and subchronic effects of tiapride on isolation-induced aggression in male mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58, 255-259.
- Navarro, J.F., Martín-López, M., Manzaneque, J.M., Pedraza, C. y Dávila, G. (1996). Dose-dependent effect of gammahydroxybutyrate (GHB) on catalepsy in male mice. *Medical Science Research*, 24, 603-604.
- Navarro, J.F. y Pedraza, C. (1996). An ethopharmacological assessment of the effects of gammahydroxybutyrate (GHB) on agonistic interactions in male mice. *Medical Science Research*, 24, 817-819.
- Navarro, J.F., Pedraza, C., Dávila, G. y Martín-López, M. (2000). Effect of gammahydroxybutyric acid (GHB) administration on catalepsy behaviour in female mice. *Psicothema*, 12, 113-115.
- Navarro, J.F., Pedraza, C., Martín-López, M., Manzaneque, J.M., Dávila, G. y Maldonado, E. (1998). Tiapride-induced catalepsy is potentiated by gamma-hydroxybutyric acid administration. *Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 22, 835-844.
- Navarro, J.F., Velasco, R. y Manzaneque, J.M. (2000). Acute and subchronic effects of pimozide on isolation-induced aggression in male mice. *Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 24, 131-142.
- Nicholson, K.L. y Balster, R.L. (2001). GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 1-22.
- Oak, J.N., Oldenhof, J. y Van Tol, H.H.M. (2000). The dopamine D4 receptor: one decade of research. *European Journal of Pharmacology*, 405, 303-327.
- Pedraza, C. y Navarro, J.F. (1999). An ethopharmacological assessment of the effects of SCH 23390 on agonistic interactions in male mice. *Medical Science Research*, 27, 177-179.
- Pedraza, C. y Navarro, J.F. (2001a). Perfil farmacológico del ácido gammahidroxibutírico (GHB). *Psiquiatría Biológica*, 8, 25-32.
- Pedraza, C. y Navarro, J.F. (2001b). Efectos clínicos y conductuales del ácido gammahidroxibutírico (GHB). *Psiquiatría Biológica*, 8, 146-160.
- Pedraza, C., Navarro, J.F., Martín-López, M. y Cavas, M. (1998). Effects of interaction between gammahydroxybutyrate and tiapride on agonistic encounters in male mice. *European Neuropsychopharmacology*, 8 (supl. 2), 314.
- Rodríguez Arias, M., Felip, C.M., Broseta, I. y Miñarro, J. (1999). The dopamine D3 antagonist U-99194A maleate increases social behaviors of isolation-induced aggressive male mice. *Psychopharmacology*, 144, 90-94.
- Scrima, L., Hartman, P.G., Johnson, F.H., Thomas, E.E. y Hiller, F.C. (1990). The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcoleptic patients: a double-blind study. *Sleep*, 13, 476-490.

- Tarazi, F.I., Campbell, A., Yeghiayan, S.K. y Baldessarini, R.J. (1998). Localization of dopamine receptor subtypes in corpus striatum and nucleus accumbens septi of rat brain: comparison of D1, D2 and D4 receptors. *Neuroscience*, 83, 169-176.
- Van Cauter, E., Plat, L., Scharf, M.B., Leproult, R., Cespedes, S. y L'Hermite, M. (1997). Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gammahydroxybutyrate in normal young men. *Journal of Clinical Investigation*, 100, 747-753.
- Vera, F. y Navarro, J.F. (1996). Efectos del ácido gamma-hidroxi-butírico (GHB) sobre el sueño y la activación. *Vigilia/Sueño*, 1, 28-32.
- Zhang, K., Tarazi, F.I. y Baldessarini, R.J. (2001). Nigrostriatal dopaminergic denervation enhances dopamine D4 receptor binding in rat caudate-putamen. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69, 111-116.