

SUBSTRATS BIOLÒGICS DE LA CONDUCTA AGRESSIVA 1. NEUROQUÍMICA I CONTROL HORMONAL

M.^a Assumpció MARTÍ I CARBONELL*

RESUMEN

Hay una considerable evidencia, sobre todo en animales subhumanos, de que los neurotransmisores cerebrales y ciertas hormonas, especialmente los andrógenos, intervienen, de un modo o de otro, en la regulación de la conducta agresiva. En el presente trabajo, exponemos datos aportados por un gran número de investigadores que clarifican, en parte, cómo se lleva a cabo el control neuroquímico i hormonal en susodicha conducta.

ABSTRACT

There is a large evidence, mainly in subhuman animals, that the cerebral neurotransmitters and some hormones, i.e. androgens, play in a way or another the role of regulators of the aggressive behavior. In this paper we study the work of several researchers that throw some light on the way the neurochemical and hormonal control in that behavior is made.

*Departament de Psicologia Experimental i Psicofisiologia, Universitat Autònoma de Barcelona.

Aquest treball és continuació del que vam publicar en aquesta mateixa revista (núm. 8.2) amb el títol «Substrats biològics de la conducta agressiva I. Genètica i neuroanatomia».

Aquí, com en l'altre, ens centrem fonamentalment en la conducta agressiva dels animals subhumans (rates i ratolins), ja que la gran majoria de dades provenen d'estudis fets en aquests mamífers inferiors.

En els últims anys s'han fet grans avenços en el camp de la neuroquímica, i cada vegada estem més en condicions d'anar esbrinant quines són les substàncies químiques, quines són les reaccions, etc. que, dins del cervell, regulen el comportament o les diferents pautes de comportament.

Cada sistema de neurotransmissió central que aquí considerarem pot controlar nombrosos processos fisiològics, però en general resulta summent difícil adscriure un determinat procés a un únic neurotransmissor (DEL RÍO i FLÓREZ, 1976). Això ve donat, a més de la dificultat intrínseca que presenten aquests tipus d'estudis en el SNC, per les nombroses interaccions existents entre els diferents sistemes (DEL RÍO i FLÓREZ, 1976; VALZELLI, 1981). La tendència a relacionar un tipus de conducta específica amb una sola amina cerebral és una simplificació excessiva, ja que no es té en compte que els circuits neurals que regulen qualsevol conducta determinada poden emprar diferents neurotransmissors, i que qualsevol amina cerebral pot jugar un rol en diverses estructures nervioses que controlen conductes diferents (VALZELLI, 1978). Ni l'agressió ni cap altre tipus de conducta està neuroquímicament o cerebralment organitzada com a una entitat particular dins del cervell (COOLS, 1981).

TOPOGRAFIA DELS NEUROTRANSMISSORS CENTRALS

Els avenços més recents en neuroquímica cerebral s'han fet en la identificació de les vies neurals bioquímicament específiques en el cervell. Aquestes vies són projeccions neurals anatòmicament definides, en cada una de les quals actua un sol neurotransmissor que innerva de forma difusa diverses estructures i nuclis del sistema límbic, tant dels animals com de l'home (VALZELLI, 1981). La caracterització de les vies segons DEL RÍO i FLÓREZ (1976):

a) Ajuda de precisar el paper d'un determinat neurotransmissor, si es coneix prèviament la funció fisiològica que correspon a aquesta via, o viceversa, ajuda de conèixer la funció d'aquesta via, si prèviament es coneix l'acció del neurotransmissor.

b) Serveix per a comprovar la interacció de diversos neurotransmissors en centres específics, prèviament analitzada amb altres tècniques fisiològiques o farmacològiques.

c) Serveix per a establir definitivament el mecanisme de l'acció dels neurofàrmacs que imiten els neurotransmissors, o que interfereixen positivament o negativament en la seva alliberació.

CRITERIS QUE PERMETEN D'ESTABLIR LA PARTICIPACIÓ D'UN NEUROTRANSMISSOR CENTRAL EN UNA CONDUCTA ESPECÍFICA, SEGONS REIS (1972)

a) Ha de ser present en la xarxa neuronal, identificada per altres tècniques com a necessària per a la manifestació d'un comportament específic.

b) Aquesta xarxa neuronal ha de tenir, a més del neurotransmissor, els precursors, els metabòlits intermediaris i els mecanismes enzimàtics que calen per a la síntesi i la ràpida inactivació de la substància, a partir de la degradació i de la recaptació.

c) Demostrar que hi ha un augment de l'alliberació local del neurotransmissor cada vegada que apareix la conducta espontàniament o provocada per estimulació elèctrica o per lesions cerebrals.

d) L'administració local del neurotransmissor, en els llocs apropiats dins de la xarxa neuronal, hauria de fer aparèixer la conducta.

e) La destrucció crònica dels sistemes neuronals específics que contenen un neurotransmissor hauria de comportar l'extinció de la conducta específica i, com a conseqüència, la desaparició del neurotransmissor de les regions on es projecten les neurones, i que, d'altra banda, són essencials per a la manifestació de la conducta. L'administració de la substància neurotransmissora hauria d'invertir els efectes de la destrucció anterior.

f) Els fàrmacs que interactuen amb el neurotransmissor o amb els seus receptors per a augmentar o disminuir la seva acció haurien d'afectar o modificar la conducta de forma paral·lela.

NEUROTRANSMISSORS I CONDUCTA AGRESSIVA

Hi ha una considerable evidència, encara que indirecta, que els neurotransmissors cerebrals juguen un paper en la regulació de l'emoció i de l'afectivitat, incloent-hi l'agressivitat. Tot seguit ens referim a cadascun d'ells

exposant diferents treballs que clarifiquen com actuen en el comportament agressiu.

—*Serotonina*: Els canvis en el nivell i/o cicle metabòlic de la serotonina s'han relacionat amb canvis en la conducta afectiva en general i en l'agressiva en particular.

La lluita accelera la síntesi de serotonina (5HT=5-hidroxi-triptamina) en ratolins, mentre que ratolins aïllats que s'alimenten amb una dieta sense triptòfan no són agressius (PAYNE i WILSON, 1981; EICHELMAN *et al.*, 1981). En contrast amb el ratolí, la rata amb dieta deficient en triptòfan mostra més lluita quan aquesta és provocada per *shock* (EICHELMAN *et al.*, 1981). La degeneració dels terminals serotoninèrgics, induïda per 5,6-dihidroxi-triptamina, produeix comportament occidor (matar ratolí) en rates. A més, la destrucció medial i dorsal dels nuclis del rafe (que és on s'originen les projeccions serotoninèrgiques del cervell) indueix aquell comportament occidor en un terç de les rates lesionades (VERGNES *et al.*, 1974). La relació més clara entre 5HT cerebral i agressió s'observa —segons EICHELMAN *et al.* (1981)— en els models d'agressió induïda per aïllament i en la provocada per *shock*. Una disminució d'aquesta amina, mitjançant fàrmacs o lesions cerebrals, facilita aquelles respostes.

D'altra banda, rates que han estat injectades intraventricularment amb 6-hidroxi-dopamina, 6-hidroxi-dopa, α -metil-p-tirosina o α -metil-dopa, que són substàncies que indueixen una devallada de les catecolamines cerebrals, com a conseqüència d'una degeneració dels terminals catecolaminèrgics, esdevenen hiperactives i hiperresponsives al *shock* que provoca agressió. Aquests animals tenen una activitat serotoninèrgica prevalent. Això suggereix, segons VALZELLI (1978), que cal aquesta activitat serotoninèrgica prevalent perquè es presenti el comportament agressiu.

En les formigues, les concentracions de serotonina i d'adrenalina augmenten després de les lluites competitives, en canvi, disminueix la noradrenalina cerebral (TARCHALSKA *et al.*, 1975). Administrant 5HT o precursors seus (5-hidroxi-triptòfan) augmenta considerablement aquella agressió entre formigues.

La fluctuació circadiana de serotonina es relaciona amb una variabilitat similar d'acetilcolina cerebral i amb una tendència diversa, i a vegades oposada, del nivell de noradrenalina. Tals variacions es corresponen amb les fluctuacions diàries de la conducta emotiva basal i amb la tendència a manifestar respostes agressives (REIS, 1971). VALZELLI i GARATTINI (1967) obtingueren una bona correlació entre els nivells de 5HT cerebral i «nivell

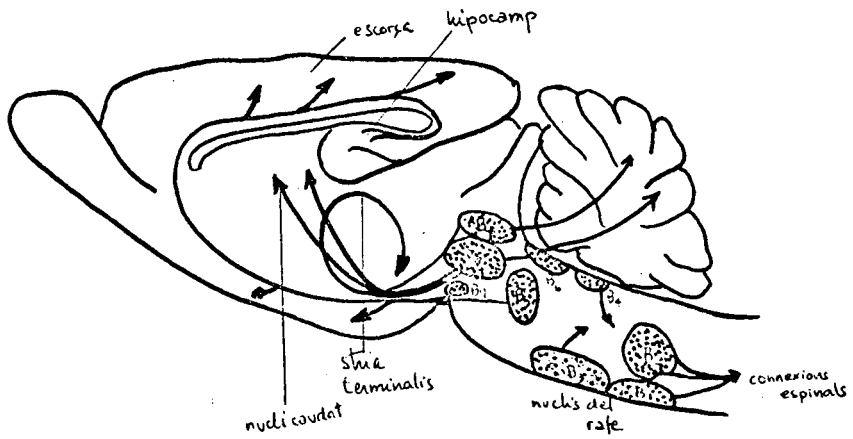


Fig. 1. Esquema dels centres i vies serotoninèrgiques en el SNC de la rata, segons Fuxe i Jonsson (1974).

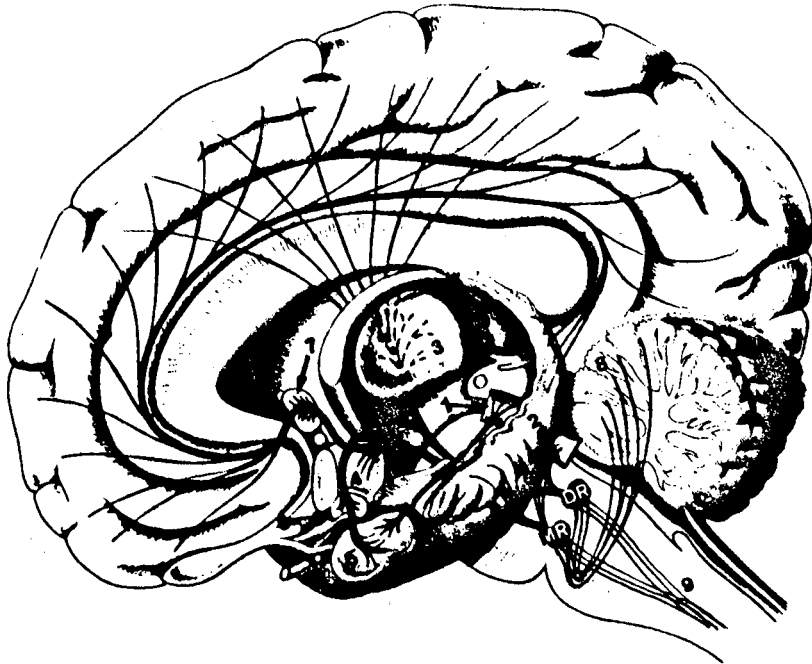


Fig. 2. Sistema serotoninèrgic del cervell humà DR, MR=Neurones serotonèrgiques 1) Substància gris periaqueductual 2) Hipocamp 3) Tàlem 4) Hipotàlem 5) Amígdala 6) Nucli supraòptic 7) Nuclis septals 8) Lòbul cerebel·lar anterior 9) Projeccions espinals.

emotiu». Les soques més emotives tenien nivells més alts de 5HT. En canvi, la correlació és negativa entre 5HT límbic i deambulació, en rates. Els ratolins mostren una conducta exploratòria més gran i una estabilitat emotiva més gran quan tenen menys serotonina en el tronc cerebral i en l'hipocamp (SUDAK i MASS, 1964; WIMER *et al.*, 1973). A més, en soques de rates escollides, en base al mateix criteri, els teixits de l'hipocamp, fimbria de l'hipocamp, fòrnix, escorça piriforme i amígdala, contenen significativament menys serotonina les rates emocionalment més estables (SUDAK i MASS, 1974); les més inestables mostren també un cicle metabòlic d'aquella disminuït en el cervell anterior (ROSECRANS, 1970).

Els canvis en 5HT cerebral no s'han de veure necessàriament com a responsables directes de l'agressió (VALZELLI, 1967). Els canvis en 5HT cerebrals s'han d'estudiar en relació amb els canvis en noradrenalina, dopamina, acetilcolina i, probablement, de moltes altres substàncies químiques que afecten la facilitació o inhibició de diversos tipus d'agressió (VALZELLI i BERNASCONI, 1979).

—*Noradrenalina (NA)*: Un gran nombre d'experiments han implicat les catecolamines cerebrals en l'agressió, però sovint es troben també resultats contradictoris.

Ratolins que han ingerit una dieta suplementària amb L-tirosina, precursora de les catecolamines, mostren una intensa agressió territorial. L'augment de la síntesi de NA, provocat per l'agressió induïda per *shock*, s'ha relacionat positivament amb el nombre d'episodis de lluita, en rates (STOLK *et al.*, 1974).

Un fet important és que la serotonina, la NA i l'adrenalina, que semblen intervenir en la conducta agressiva, es troben —segons JOHNSON (1976)— en concentracions elevades en el sistema límbic, estructura que està implicada en el comportament agressiu, entre altres. En contrast, en el gat, la magnitud d'agressió irritativa es relaciona amb la disminució de NA en el tronc cerebral (REIS *et al.*, 1967).

Segons BRAIN (1975) la majoria d'estudis que mesuren neurotransmissors cerebrals indiquen que en ratolins aïllats es troba una disminució del cicle metabòlic de la 5HT i de la NA.

En general, els resultats contradictoris i confusos, pel que fa a la implicació tant de les indolamines com de les catecolamines en l'agressió del ratolí, han portat alguns autors a concloure que l'habilitat per a exhibir agressió depèn de nivells altament específics d'un o més neurotransmissors o de la velocitat de llurs cicles metabòlics, o fins i tot, de la relació entre

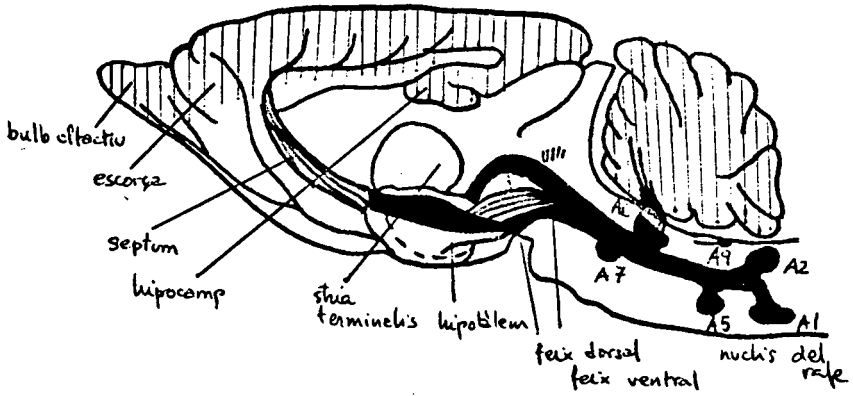


Fig. 3. Esquema de les principals vies noradrenèrgiques en el SNC de la ratxa, segons German i Bowden (1974).

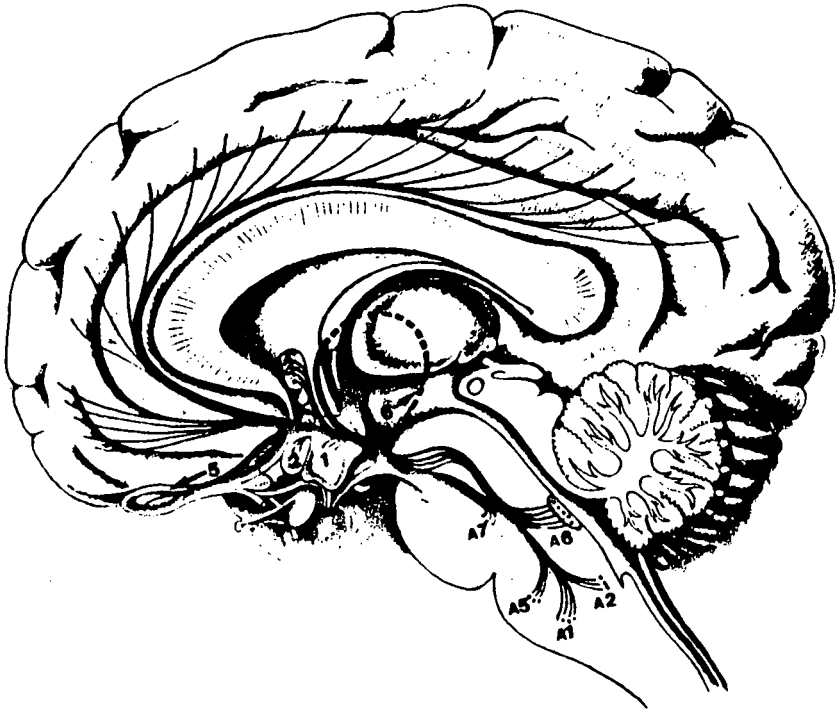


Fig. 4. Sistema noradrenèrgic del cervell humà: A1, A2, A5, A6, A7 = Neurons noradrenèrgiques 1) Hipotàlem 2) Nuclis preòptics 3) Nuclis septals 4) Amígdala 5) Bulb olfactiu 6) Estria terminal.

aquests cicles; i que qualsevol manipulació de tals nivells o relacions –sigui quina sigui la direcció del canvi– produiria una disminució en l'agressió (PAYNE i WILSON, 1981).

–*Dopamina*: Segons MASUR *et al.* (1974), l'agressió competitiva augmenta quan el nivell de dopamina cerebral no varia però disminueix el nivell de NA, o en situacions en què disminueixen les dues amines però es manté més alta la primera que la segona; en els dos casos, el contingut de 5HT resta inalterat.

També s'ha observat que la infusió de dopamina en concentracions baixes, en el ventricle lateral de les rates, augmenta la lluita induïda per *shock*, mentre que la infusió de NA disminueix els atacs (GEYER i SEGAL, 1974).

Per contra, quan es provoca una disminució selectiva de dopamina en els nuclis estriats de les rates, aquestes esdevenen hiperactives i mostren una forta agressió competitiva i un augment de la dominància (EISON *et al.*, 1977). A més, l'apomorfina (substància dopaminèrgica que és antagonista de la dopamina) és capaç de provocar agressió irritativa en els animals de laboratori (SENAULT, 1970).

WELCH i WELCH (1971) troben que el ritme del cicle metabòlic de les catecolamines cerebrals és relativament inferior tant en mascles dominants com en els que han estat aïllats. En el mateix sentit, JOHNSON (1976) assegura que una acceleració del metabolisme d'aquestes amines disminueix la lluita normal.

Finalment, s'ha dit també que els processos noradrenèrgics en el *locus coeruleus* i els dopaminèrgics en el neoestriat exerceixen un paper crucial en l'organització cerebral de l'agressió, i no perquè formin part dels anomenats «substrats agressius del cervell» sinó perquè formen part dels mecanismes que estan en la base de l'organització cerebral de la conducta.

–*Acetilcolina*: L'estimulació colinèrgica de diverses estructures límbiques provoca diversos tipus d'agressió. Injectant acetilcolina intracerebralment es provoca agressió irritativa, en gats (HULL *et al.*, 1967). En l'hipotàlem medial, mesencèfal i amígdala, l'estimulació colinèrgica produeix els mateixos efectes que l'estimulació elèctrica: agressió defensiva (ROMANIUCK, 1974) o expressions competitives o irritatives (THOMAS *et al.*, 1978).

–*GABA*: El nivell de GABA en el lòbul olfactiu de rates occidores s'ha trobat que està accentuadament disminuït en comparació al de les rates

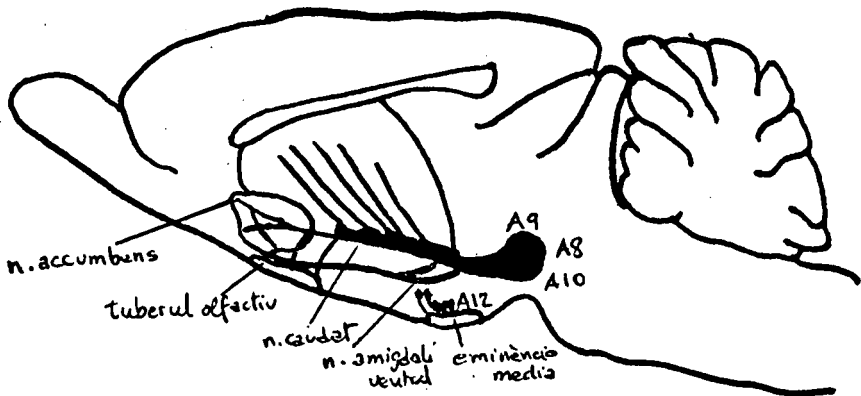


Fig. 5. Innervació dopaminèrgica del cervell de la rata. A8-A10: Cossos de cèl·lules de les neurones dopaminèrgiques localitzades en el mesencèfal i també en l'eminència mèdica (A12), segons Valzelli (1981).

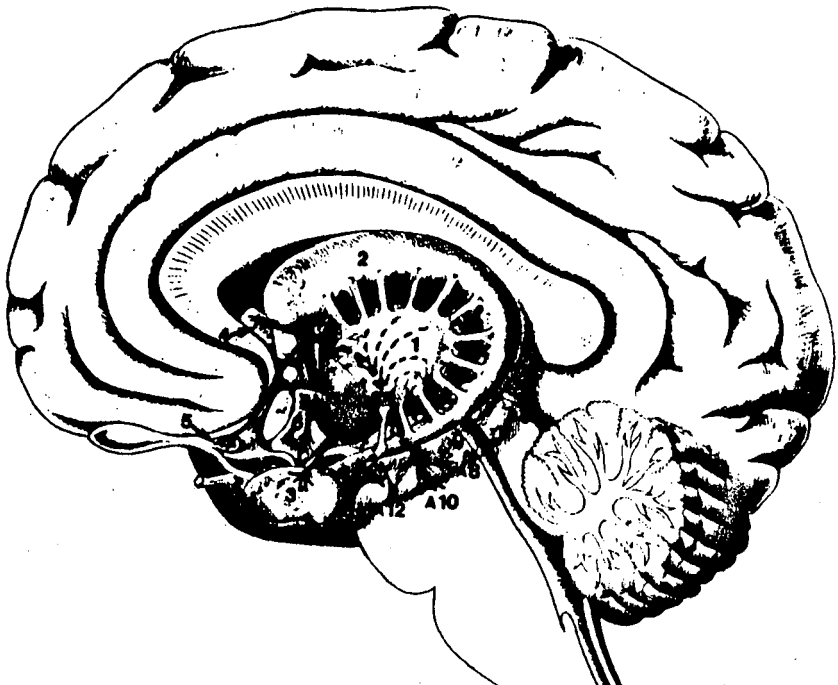


Fig. 6. Sistema dopaminèrgic del cervell humà: A8, A9, A10, A12 = Neurones dopaminèrgiques 1) Putàmen + pallidus 2) Caudat 3) Amígdala 4) Nucli accumbens del septum 5) Tubèrcul olfactiu 6) Hipotàlem.

normals no occidors. Això té una importància gran si considerem l'acció inhibidora atribuïda a aquesta substància química.

La reducció de la inhibició GABAèrgica pot potenciar l'atac en diversos models d'animals de conducta agressiva, la qual cosa suggereix que l'agressió, en diverses situacions, té un mecanisme molecular inhibitori comú (MANDEL *et al.*, 1981).

EFFECTES DE L'AÏLLAMENT SÒCIO-AMBIENTAL EN LA NEUROQUÍMICA CEREBRAL

Des del punt de vista bioquímic, l'aïllament perllongat no altera els nivells de monoamines en el conjunt del cervell, ni en àrees concretes del cervell de ratolins mascles (GARATTINI *et al.*, 1967; VALZELLI, 1971; YARKURATOBAS, 1980). La disminució del cicle metabòlic de la serotonina cerebral consisteix en la reducció del contingut de triptòfan, aminoàcid a partir del qual es sintetitza l'amina. A més, l'aïllament provoca un augment de l'activitat de la tirosin-hidroxilassa i una disminució de l'activitat de la triptòfan-hidroxilassa en el cervell.

Aquesta disminució del cicle metabòlic de la 5HT no s'observa en els ratolins femelles o en aquelles soques de rates i ratolins que no esdevenen agressives després d'un període d'aïllament (per exemple, l'Sprague-Dawley i la Buffalo, segons VALZELLI i GARATTINI (1967)). VALZELLI (1978) cita, en canvi, la soca Wistar com una de les que mostra, de forma ben palesa, aquella disminució. MARTÍ (1977) observà també que eren sensibles a l'aïllament les rates de la soca Wistar però no les de la soca Sprague-Dawley.

L'aïllament provoca també, en el cas dels ratolins, una disminució dels nivells i/o del cicle metabòlic de les catecolamines. Però hi ha qui ha demostrat un augment del cicle metabòlic de la dopamina en els animals lluitadors, i alts nivells de noradrenalina i dopamina en soques agressives de ratolins (PAYNE i WILSON, 1981).

Segons VALZELLI i GARATTINI (1967), l'aïllament té dos aspectes diferenciats: 1) un efecte bioquímic, representat per una disminució del cicle metabòlic de la 5HT cerebral, que apareix molt ràpidament i 2) un efecte conductual, representat per l'agressió evident després d'un període d'aïllament llarg. És difícil d'atribuir aquests canvis bioquímics directament a l'aïllament, segons aquells autors, ja que en poden ser responsables molts factors per via indirecta. VALZELLI (1978) suggereix que els canvis en el cicle metabòlic dels neurotransmissors són més indicadors d'una activitat

alterada d'algun sistema cerebral que expressions de responsabilitat directa en els canvis conductuals.

HORMONES I CONDUCTA AGRESSIVA

El substrat hormonal de l'agressió o la correlació existent entre els nivells d'una determinada hormona i la conducta agressiva és, com ho és en general pel conjunt de substrats biològics, difícil d'establir. En la introducció, on ens referíem globalment a aquests substrats biològics de l'agressió, hem esmentat aquesta dificultat i hem assenyalat algunes de les seves causes.

Les hormones poden alterar el nivell d'agressivitat de moltes maneres: modificant les propietats de l'«oponent», alterant la resposta a un estímul particular que provoca agressió, etc. S'han assenyalat canvis en el comportament agressiu com a conseqüència d'una variació en la concentració de determinades hormones, tals com: LH-RF, TSH, ACTH, LH, FSH, tirosina, catecolamines medul·lars, glucocorticoides i, sobretot, andrògens, així como s'han assenyalat també canvis en aquestes hormones en resposta a l'atac.

Hi ha molts fets que posen de manifest la relació que existeix entre els andrògens i la conducta agressiva en animals subhumans:

- Rates mascles de diferents soques responen amb més intensitat de lluita que les femelles (VALZELLI, 1981). El mateix s'observa en ratolins (VAN DE POLL *et al.*, 1981).

- En els mascles, en arribar a la pubertat, s'observa una associació entre nivells alts de testosterona (principal androgen) i aparició de l'agressió (BRAIN i NOWELL, 1969a).

- Hi ha una correlació entre nivells basals d'andrògens i nivells d'agressió, en ratolins (BRAIN i NOWELL, 1969b) i en monos *Rhesus* (ROSE *et al.*, 1971).

- En algunes espècies hi ha variacions temporals (estacionals): en l'època d'aparellament augmenta el nivell de testosterona, a la vegada que s'observen canvis en l'agressió. Aquesta relació s'ha observat en moltes espècies: en ocells (CROOK i BUTTERFIELD, 1968), en rosegadors (SADLEIR, 1965) i en primats (WILSON i BOELKINS, 1970).

- Una reducció del nivell d'andrògens augmenta el llinar de l'agressió irritativa i de l'agressió entre mascles. La castració és de tots conegut

que redueix el comportament agressiu (SEWARD, 1945; VAN DE POLL *et al.*, 1981), així com les substàncies amb activitat antiandrogènica i els estrògens (KISLAK i BEACH, 1955; EDWARDS, 1970). En canvi, el nivell de lluita de les rates castrades en el moment del deslletament augmentava en injectar-los testosterona (BEEMAN, 1947; CONNER *et al.*, 1969). Els andrògens tenen un efecte activador del comportament agressiu, especialment si aquestes hormones han estat presents en el període neonatal (SEWARD, 1945; SCOTT i FREDERICSON, 1951; ROTHBALLER, 1967; LESHNER, 1981).

– Els mascles feminitzats o les femelles masculinitzades tendeixen a comportar-se com els seus col·legues normals (LESHNER, 1981). Ara bé, el treball de CONNER *et al.* (1969) mostra com no augmenten les manifestacions agressives de rates femelles quan se'ls hi ha injectat testosterona en l'edat adulta, en canvi, quan se'ls hi administra una dosi d'andrògens en el període neonatal, les rates femelles en arribar a l'edat adulta mostren un nivell alt d'agressió (POWELL *et al.*, 1971). Aquestes i moltes altres dades suggereixen que hi ha una androgenització del cervell masculí en el període pre o immediatament postnatal. La formació del «cervell masculí» va associada a una predisposició per conductes específiques tals com l'agressiva (BENTON, 1981).

– Tant la testosterona com l'estrogen són efectius per a provocar agressió en els mascles, però la capacitat per a mostrar agressió en resposta a l'estrogen és, clarament, una resposta característica del mascle, que pot ser causada per les hormones presents en el període neonatal. En el cas de la femella, la resposta que s'observa després de ser tractada amb estrogen és, bàsicament, un augment de la conducta receptiva. Aquestes observacions fetes per VAN DE POLL *et al.* (1981) suggereixen clarament, segons els mateixos autors, que els canvis rellevants causats pels andrògens neonatals, en mascles, disminueixen la tendència per a mostrar receptivitat, alhora que augmenten les tendències agressives sota l'estimulació estrogènica. En femelles, els andrògens també estimulen la receptivitat, alhora que augmenten l'agressió a nivells comparables als dels mascles.

– Si es castra el mascle intrús, aquest no serà objecte d'atac per part del mascle resident (FLANNELLY i THOR, 1978; VAN DE POLL *et al.*, 1981), en canvi, si l'intrús castrat és tractat amb testosterona, serà atacat.

– L'orina dels ratolins mascles conté una feromona que promou l'agressió i que depèn de l'androgen (MUGFORD i NOWELL, 1970).

Pel que fa als humans, encara que actualment es disposi d'un nombre creixent de dades que suggereixen que els andrògens estan associats a les

diferències sexuals en l'agressió, a les variacions d'aquesta dins d'un mateix sexe i a les formes patològiques d'agressió (MEYER-BAHLBURG, 1981), hi ha relativament pocs estudis que relacionin nivell d'andrògens amb conducta agressiva. Encara que hi hagi alguns resultats significatius, no sempre són consistents (MEYER-BAHLBURG, 1981) i, generalment, presenten nombroses falles metodològiques (HINTON, 1981). D'acord amb BENTON (1981) calen encara molts més resultats per a poder fer alguna afirmació sobre aquest tema. En tot cas, és probable que els andrògens juguin un paper en el desenvolupament de la conducta agressiva però d'una forma limitada (MEYER-BAHLBURG, 1981) en comparació a altres factors socials.

Un segon grup d'hormones implicades en el control de l'agressió són les de l'eix pituitari-adrenocortical (ACTH i corticosterona). Els efectes d'aquestes hormones no són tan accentuats com els dels andrògens, ja que no apareixen en totes les situacions ni en totes les espècies (BURGE i EDWARDS, 1971; SIMON i GANDELMAN, 1978; LESHNER, 1981). Aquestes hormones tenen dos tipus d'efectes en l'agressió: 1) a llarg termini: un tractament crònic amb ACTH redueix l'agressivitat, i aquesta disminució és un efecte directe de l'ACTH (SVARE i LESHNER, 1973; MOYER, 1976) 2) a curt termini: un augment accentuat dels nivells d'aquelles hormones comporta un augment de l'agressivitat, efecte degut a la corticosterona més que a l'ACTH (BRAIN i EVANS, 1977).

Finalment ens referim a la tiroxina: una administració crònica d'aquesta a mascles aïllats escurça el període d'aïllament necessari per a provocar agressió (YEN *et al.*, 1962), mentre que el factor alliberador de l'hormona tireotròfica és un potent antagonista de l'agressió induïda per aïllament, en ratolins mascles (MALICK, 1976).

Bibliografia

- BEEMAN, E.A., 1974, «The effect of male hormone on aggressive behavior in mice», *Physiological Zoology* 20, pp. 373-405.
- BENTON, D., 1981, «The extrapolation from animals to man: the example of testosterone and aggression», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Multidisciplinary Approaches to Aggression Research*, Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam, pp. 401-418.
- BRAIN, P.F., 1975, «What does individual housing mean to a mouse?», *Life Science* 16, pp. 187-200.
- BRAIN, P.F. i EVANS, A.E., 1977, «Acute influences of some ACTH-related peptides of

- fighting and adrenocortical activity in male laboratory mice», *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 7, pp. 524-533.
- BRAIN, P.F. i NOWELL, N.W., 1969a, «Some endocrine and behavioural changes in the development of the albino laboratory mouse», *Communications in Behavioral Biology* 4, pp. 203-220.
- , 1969b, «Some behavioural and endocrine relationships in adult male laboratory mice subjected to open field and aggression test», *Physiology and Behavior* 4 (6), pp. 945-947.
- BURGE, K.A. i EDWARDS, D.A., 1971, «The adrenal gland and the pre and postcastrational aggressive behavior of male mice», *Physiology and Behavior* 7, pp. 855-888.
- CONNER, R.L., LEVINE, S., WERTHEIM, G.Z. i CUMMER, J.F., 1969, «Hormonal determinants of aggressive behavior», *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 159, pp. 760-776.
- COOLS, A., 1981, «Psychopharmacology and aggression: An appraisal of the current situation», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *The Biology of Aggression*, Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.M., Alphen aan den Rijn, The Netherlands, pp. 131-145.
- CROOK, J.H. i BUTTERFIELD, P.A., 1968, «Effects of testosterone propionate and luteinizing hormone on agonistic and nest building behavior of "Quela quela"», *Animal Behaviour* 16, pp. 370-384.
- DEL RÍO, J. i FLÓREZ, J., 1976, «Neurotransmisión en el Sistema Nervioso Central: Recientes avances», *II Congreso Internacional, Asociación Española de Farmacólogos*, Cádiz, abril 1976.
- EDWARDS, 1970, «Effects of cyproterone acetate on aggressive behaviour and the seminal vesicles of male mice», *Journal of Endocrinology* 46, pp. 477-481.
- EICHELMAN, B., KANTAK, K. i HEGSTRAND, L., 1981, «Dietary effects on different models of fighting behavior», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Biology of Aggression*, Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.M., Alphen aan den Rijn, The Netherlands, pp. 155-160.
- EISON, M.S., STARK, A.D. i ELLISON, G., 1977, «Opposed effects of locus coeruleus and substantianigra lesions on social behavior in rat colonies», *Pharmacology and Biochemical Behavior* 7, pp. 87-90.
- FLANNELLY, K.J. i THOR, D.H., 1978, «Territorial aggression of the rat to males castrated at various ages», *Physiology and Behavior* 20, pp. 785-789.
- FUXE, K. i JONSSON, G., 1974, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 10 (1), citat per J. DEL RÍO i J. FLÓREZ (1976).
- GARTTINI, S., GIACALONE, E. i VALZELLI, L., 1967, «Isolation, aggressiveness and brain 5hydroxytryptamine turnover», *J. Pharm. Pharmacol.* 19, pp. 338-339.
- GERMAN, D.C. i BOWDEN, D.H., 1974, *Brain Research* 73 (381), citat per J. DEL RÍO i J. FLÓREZ (1976).
- GEYER, M.A. i SEGAL, D.S., 1974, «Shock-induced aggression: Opposite effects of intraventricularly infused dopamine and norepinephrine», *Behavior Biology* 10, pp. 99-104.

- HINTON, J.W., 1981, «Biological approaches to criminality», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Multidisciplinary Approaches to Aggression Research*, Elsevier/ North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam, pp. 447-461.
- HULL, C.D., BUCHWALD, N.A. i LING G.M., 1967, «Effects of direct cholinergic stimulation of forebrain structures», *Brain Research* 6, pp. 22-35.
- JOHNSON, R.N., 1976, *La agresión en el hombre y en los animales*, El Manual Moderno, México, traduït de l'original: *Aggression in man and animals*, Saunders, Philadelphia 1972.
- KISLAK, J.W. i BEACH, F.A., 1955, «Inhibition of aggressiveness by ovarian hormones», *Endocrinology* 56, pp. 684-692.
- LESHNER, A.I., 1981, «The role of hormones in the control of submissiveness», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Multidisciplinary Approaches to Aggression Research*, Elsevier/ North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam, pp. 311-323.
- MALICK, J.B., 1976, «Antagonism of isolation-induced aggression in mice by thyrotropin-releasing hormone (TRH)», *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 5, pp. 655-699.
- MANDEL, P., HAUG, M., PUGLISI, S., KEMPF, E. i MACK, G., 1981, «Involvement of the Gabaergic System in aggressive behaviour», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Biology of Aggression*, Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.M., Alphen aan den Rijn, The Netherlands, pp. 169-174.
- MARTÍ, M. A., 1977, *Conducta agressiva en les rates mascles Wistar: Diferències individuals*, tesi de llicenciatura, Universitat de Barcelona.
- MASUR, J., CZERESMA, S., SKITNEVSKY, H. i CARLINI, F.A., 1974, «Brain amine level and competitive behavior between rats in a straight runway», *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2, pp. 55-62.
- MEYER-BAHLBURG, H.F.U., 1981, «Androgens and human aggression», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Biology of Aggression*, Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.M., Alphen aan den Rijn, The Netherlands, pp. 263-280.
- MOYER, K.E., 1976, *The Psychobiology of Aggression*, Harper and Row, Publishers, Carnegie-Mellon University, Nova York.
- MUGFORD, R.A. i NOWELL, N.W., 1970, «The aggression of male mice against androgenized females», *Psychonomical Sciences* 20, pp. 191-192.
- PAYNE, A.P. i WILSON, C.A., 1981, «Effects of housing conditions and aggressiveness on neural biogenic amine metabolism in male Golden hamsters», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Biology of Aggression*, Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.M., Alphen aan den Rijn, The Netherlands, pp. 147-154.
- POWELL, D.A., FRANCIS, J. i SCHNEIDERMAN, N., 1971, «The effect of castration neonatal injections of testosterone, and previous experience with fighting on shock-elicited aggression», *Communications in Behavioral Biology* 5, pp. 371-377.
- REIS, D.J., 1971, «Brain monoamines in aggression and sleep», *Clinic neurosurgery* 18, pp. 471-502.
- , 1972, «The relationship between brain norepinephrine and aggressive behavior», *Res. Publ. Asso. Res. Nerv. Ment. Dis.* 50, p. 266.

- REIS, D.J., MIURA, M., WEINBREN, M. i GUNNE, L.M., 1967, «Brain catecholamines: Relation to defense reaction evoked by acute brainstem transection in cat», *Science* 156, pp. 1768-1770.
- ROMANIUK, A., 1974, «Neurochemical basis of defensive behavior in animals», *Acta of Neurobiology Experimental* 34, pp. 205-214.
- ROSE, R.M., HOLADAY, J.W. i BERNSTEIN, I.S., 1971, «Plasma testosterone, dominance rank and aggressive behavior», *Nature* 231, pp. 366-368.
- ROSECRANS, J.A., 1970, «Brain serotonin and pituitary-adrenal function in rats of different emotionalities», *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 187, pp. 349-366.
- ROTHBALLER, A.B., 1967, «Aggression, defense and neurohumors», dins CLEMENTE i LINDSLEY (eds.), *Brain Function V: Aggression and Defense*, University of California.
- SADLEIR, R.M.F.S., 1965, «The relationship between agonistic behavior and population changes in the deer mouse, *Peromyscus maniculatus*», *Journal of Animal Ecology* 34, pp. 331-352.
- SCOTT, J.P. i FREDERICSON, E., 1951, «The causes of fighting in mice and rats», *Physiological Zoology*, 24 (4), pp. 273-309.
- SENAULT, B., 1970, «Comportement d'agressivité intraspecificue induit par l'apomorphine chez la rat», *Psychopharmacologia* 18, pp. 271-287.
- SEWARD, J.P., 1945, «Aggressive behavior in the rat I: General characteristics: age and sex differences», *Journal of Comparative Psychology* 38, pp. 175-197.
- SIMON, N.G. i GANDELMAN R., 1978, «Influence of corticosterone on the development and display of androgen-dependent aggressive behavior in mice», *Physiology of Behavior* 20, pp. 391-396.
- STOLK, J.M., CONNER, R.L., LEVINE, S. i BARCHAS, J.D., 1974, «Brain norepinephrine metabolism and shock-induced fighting behavior in rats: Differential effects of shock and fighting on the neurochemical response to a common footshock stimulus», *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190, pp. 193-209.
- SUDAK, H.S. i MASS, J.W., 1964, «Behavioral-neurochemical correlation in reactive and non-reactive strains of rats», *Science* 146, pp. 418-420.
- SVARE, B.B. i LESHNER, A.I., 1973, «Behavioral correlates of intermale aggression and grouping in mice», *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 85, pp. 203-210.
- TARCHALSKA, B., KOSTOWSKI, W., MARKOWSKAL, L. i MARKIEWICZ, L., 1975, «On the role of serotonin in aggressive behaviour of ants genus *formica pol*», *J. Pharmacol. Pharm.* 27 suppl., pp. 237-239.
- THOMAS, G.J., CACCAMISSE, D.J. i CLARK, D.L., 1978, «Aggression increase and water competition decrease in squirrel monkeys given physostigmine injections», *Pharmacological and Biochemical Behavior* 8, pp. 633-699.
- VALZELLI, L., 1967, «Drugs and aggressiveness», *Advances in Pharmacology* 5, Academic Press, Nova York.
- , 1971, «Agressivité chez la rat et la souris. Aspects comportementaux et biochimiques», *Actualités Pharmacologiques* 24, pp. 133-152.

- VALZELLI, L., 1978, «Human and animal studies on the neurophysiology of aggression», *Prog. Neuro-Psychopharmacol.* 2, Pergamon Press Ltd., pp. 591-610.
- , 1981, *Psychobiology of Aggression and violence*, Raven Press, Nova York.
- VALZELLI, L. i BERNASCONI, S., 1979, «Aggressiveness by isolation and brain serotonin turnover changes in different strains of mice», *Neuropsychobiology* 5, pp. 129-135.
- VALZELLI, L. i GARATTINI, S., 1967, «Behavioral changes and 5HT-turnover in animals», dins E. COSTA i M. SANDLER, (eds.), *Proceedings of the International Symposium on the Biological Role of Indole alkylamine Derivatives*, Academic Press, Londres, Nova York, pp. 249-260.
- VAN DE POLL, N.E., SWANSON, H.H. i VAN OYEN, H.G., 1981, «Gonadal hormones and sex differences in aggression in rats», dins P.F. BRAIN i D. BENTON (eds.), *Biology of Aggression*, Sijthoff & Noordhoff International Publishers B.M., Alphen aan den Rijn, The Netherlands, pp. 243-252.
- VERGNES, M., BOEHRER, A. i KARLI, P., 1974, «Interspecific aggressiveness and reactivity in mouse-killing and nonkilling rats: Compared effects of olfactory bulb removal and raphe lesions», *Aggressive Behavior* 1, pp. 1-16.
- WELCH, B.L. i WELCH, S.A., 1971, «Isolation reactivity and aggression: evidence for an involvement of brain catecholamines and serotonin», dins B.E. ELEFTHERIOU i J.P. SCOTT (eds.), *The Physiology of Aggression and Defeat*, Plenum Press, Nova York, pp. 84-142.
- WILSON, A.P. i BOELKINS, R.C., 1970, «Evidence for seasonal variation in aggressive behavior by *Maccaca mulatta*», *Animal Behaviour* 18, pp. 719-724.
- WIMER, R.E., NORMAN, R. i ELEFTHERIOU, E., 1973, «Serotonin levels in hippocampus: Striking variations associated with mouse strain and treatment», *Brain Research* 63, pp. 397-401.
- YARYURA-TOBIAS, J.A., 1980, «Correlazioni cliniche nel comportamento aggressivo Special Conference», *Psychobiology of Aggression and Violence*, Saint-Vicent, octubre.
- YEN, H.C.Y., DAY, C.A. i SIGG, E.B., 1962, «Influence of endocrine factors on development of fighting behavior in rodents», *Pharmacologist* 4, p. 173.