

EFFECTOS DE LA MORFINA Y EL HALOPERIDOL SOBRE LA CONDUCTA AGONÍSTICA EN RATONES MACHO

Marta Rodríguez-Arias y José Miñarro López

Universidad de Valencia

La morfina y el haloperidol son considerados fármacos antiagresivos, existiendo numerosas evidencias de que el sistema dopaminérgico media muchos efectos de los opiáceos, especialmente sus acciones reforzantes. En este estudio se compara el efecto que sobre la conducta agresiva, utilizando el modelo de agresión inducida por aislamiento, presentan dosis bajas tanto de haloperidol (0.1 mg/kg) como de morfina (1.25 y 2.5 mg/kg). Los resultados muestran que los animales tratados con haloperidol presentan una disminución significativa del tiempo dedicado a las conductas de ataque y un incremento significativo en las conductas de inmovilidad, con respecto al grupo control. No se observan diferencias significativas en las conductas de los grupos tratados con morfina. Ambos fármacos presentan una diferente acción tanto sobre la conducta agresiva como sobre la actividad motora.

Effects of morphine and haloperidol on agonistic behavior in male mice. Morphine as well as haloperidol are considered potent antiaggressive drugs. There is a great deal of evidence that the dopaminergic system mediates many opiate effects, especially its rewarding actions. In this study, we compare the antiaggressive action of low doses of haloperidol (0.1 mg/kg) and morphine (1.25 and 2.5 mg/kg), using isolation induced-aggression, as a first step in the interaction research. Results pointed out that animals treated with haloperidol showed a significative decrease in time spent in attack behaviors and a significative increase in immobility behaviors with respect to control group. No differences in any behaviour were found in morphine treated groups. In these doses studied, both drugs have different actions on aggressive behaviors and locomotion

El haloperidol, como la mayoría de los neurolépticos que han sido estudiados, presenta un evidente efecto antiagresivo, observándose una disminución de la conducta agresiva en los diferentes modelos de inducción de la agresión estudiados.

Utilizando el modelo de inducción de la agresión mediante aislamiento los resultados coinciden en otorgar un claro efecto antiagresivo al haloperidol, tanto si la administración es aguda como crónica (Olivier, Mos y Van Orschot, 1986; Miñarro, Brain, y Simón, 1989; Navarro, Muñoz, Miñarro y Simón, 1992). Sin embargo se ha argumentado que la disminución en la conducta agresiva provocada por este fármaco se efectúa de una manera inespecífica

Correspondencia: Marta Rodríguez-Arias
Facultad de Psicología
Universitat de València
Aptdo. 22109 Valencia (Spain)

ca (Olivier y cols., 1986), ya que paralelamente a la disminución de la conducta agresiva se produce una reducción significativa de la actividad motora, medida mediante las conductas de inmovilidad. Ahora bien, un estudio más detallado de las diferentes conductas agonísticas evaluadas, sugiere que estos efectos antiagresivos son más específicos, ya que algunas conductas motoras, como por ejemplo las exploratorias, no son significativamente afectadas por el fármaco (Simón, Miñarro, Redolat y Garmendia, 1989; Miñarro, Castaño, Brain y Simón, 1990; Navarro y cols., 1992; Navarro, Miñarro y Simón, 1993 a y b).

Se ha sugerido que las propiedades antiagresivas de los neurolépticos podrían ser consideradas como una acción más probablemente relacionada con estructuras mesolímbicas (Simón, y cols., 1989). La interrupción de este sistema mediante antagonistas DA como el haloperidol o 6 hidroxidopamina (6-OHDA) provoca la disminución del efecto reforzante que originariamente poseían dichos estímulos (Spyraki, Fibiger y Phillips, 1982). En este sentido también parece probable que la conducta agresiva sea reforzada por mecanismos dopaminérgicos, por lo que los efectos antiagresivos de los antagonistas DA en general y en particular de los neurolépticos, como el haloperidol, podrían ser explicados sin la intervención de mecanismos motores.

Al igual que los neurolépticos, la mayoría de las investigaciones señalan una acción antiagresiva a los agonistas opiáceos. En general la administración aguda de morfina produce una supresión de la conducta agresiva, utilizando diferentes modelos de inducción de la agresión (Gianutsos y Lal, 1978; Espert, Navarro, Salvador y Simón, 1993). Sin embargo algunos autores no han observado dicha acción (Benton, Smoothy y Brain, 1985), e incluso otros han informado de un aumento de la

conducta agresiva al administrar morfina (Kanui y Hole, 1990).

En los primeros trabajos de Janssen y colaboradores en 1960 se demostró que la dextromoramida, analgésico de la familia de la morfina era un potente inhibidor de agresión. Posteriormente numerosos investigadores han constatado que la morfina presenta acciones antiagresivas (Da Vanzo, Daugherty, Ruckart y Kang, 1966; Poshivalov, 1982; Espert, Navarro, Salvador y Simón, 1993).

Hay que señalar que no todos los resultados confirman el efecto antiagresivo de la morfina. Así Benton y colaboradores en 1985 no encontraron ningún efecto sobre la conducta agresiva al administrar 1 y 2.5 mg/kg de morfina y Kanui y Hole en 1990 observaron el aumento de la conducta agresiva después de la administración de este agonista opiáceo.

Así como en el haloperidol parece que el efecto antiagresivo no sería del todo específico, debido al aumento de las conductas de inmovilidad, la morfina parece tener una acción antiagresiva más específica, ya que en general a las dosis utilizadas no afecta a la actividad motora de los sujetos experimentales (Gianutsos y Lal, 1978; Espert y cols., 1993). Lal en 1975 sugirió que la morfina y otros narcóticos opiáceos presentan muchos de los efectos que convencionalmente se interpretan que son debidos al bloqueo de los receptores dopaminérgicos, similitud que se manifiesta tanto a nivel conductual, como bioquímico y endocrinológico.

Desde el punto de vista conductual, y en concreto sobre la conducta agresiva, podríamos afirmar que en general los agonistas opiáceos disminuyen la agresión elicitada por los agonistas dopaminérgicos (Gianutsos y Lal, 1978) y que los antagonistas dopaminérgicos disminuyen la agresión durante el síndrome de abstinencia a la morfina (Lal, Gianutsos y Puri, 1975,

Gianutsos y Lal 1978), mientras que los agonistas dopaminérgicos la incrementan (Kantak y Miczek, 1988).

En el presente trabajo se pretendió observar la acción del haloperidol y de la morfina sobre la conducta agonística, al objeto de estudiar y comparar el perfil conductual de ambos fármacos. En el caso del haloperidol utilizamos la dosis de 0.1 mg/kg, intentando obtener una disminución de la conducta agresiva con el mínimo deterioro motor. Asimismo se utilizaron dos dosis, también bajas, de morfina 1.25 y 2.5 mg/kg que en gran parte de la literatura se han mostrado antiagresivas pero con una mínima afectación del sistema motor posiblemente por su elevada afinidad a los receptores μ (Wood, 1982; Vezina, Kalivas y Stewart, 1987).

Material y métodos

Sujetos

Se han utilizado un total de 64 ratones albinos machos de la cepa OF1. (utilizando 8 animales en cada grupo experimental) adquiridos comercialmente en los Laboratorios IFFA CREDO (Barcelona). La edad de los ratones a su llegada a nuestro laboratorio fue de 42 días. La mitad de los animales fueron utilizados como sujetos experimentales y controles, siendo alojados individualmente, durante un periodo de 28 días, en jaulas de plástico transparentes. El resto se utilizaron como oponentes "anósmicos" siendo alojados de 5 en 5. Las condiciones ambientales del Laboratorio donde se ubicaron los animales fueron controladas permanentemente, con una temperatura de 21 ± 2 °C y una humedad constante. El ciclo de luz/oscuridad de los animales se ajustó a un periodo de luz de 07:30 a 19:30 horas. A todos los animales se les suministró comida y bebida "ad libitum", excepto durante el desarrollo del test conductual.

Los animales agrupados de 5 en 5 fueron anosmiados mediante la instilación de un volumen de 0.025 ml de sulfato de zinc al 4% en cada fosa nasal (Smoothy, Brain, Berry y Haug, 1986). La anosmia se realizó 1 y 3 días antes del test, mediante una aguja despuntada y evitando la entrada de líquido en la boca del animal. Estos animales son capaces de provocar una conducta de ataque por parte de los roedores experimentales y controles, pero no la inician, ya que al haber perdido el sentido del olfato no perciben una feromona presente en la orina de los ratones macho, la cual en condiciones normales elicitaba una conducta agresiva (Mugford y Nowell, 1970).

Procedimiento

Fármacos utilizados: La morfina utilizada en estos experimentos fue facilitada por la Dirección General de Farmacia, Servicio de Restricción de Estupefacientes (Madrid) que a través de los Laboratorios Alcaliber (Toledo) facilitó el clorhidrato de morfina. El haloperidol (Haloperidol®, Latino Laboratorios) fue adquirido comercialmente en farmacia, en forma de ampollas, con una concentración de 5 mg en 1 ml. Las dosis de morfina usadas en el experimento fueron de 1.25 y 2.5 mg/kg, siendo el haloperidol únicamente administrado en la dosis de 0.1 mg/kg. La administración de los fármacos se realizó por vía intraperitoneal (i.p.).

Encuentros Sociales: Los test conductuales se efectuaron a los 30 minutos tras la administración del fármaco, iniciándose siempre los encuentros en la segunda hora de oscuridad de los ratones. En cada grupo, los animales estaban distribuidos a diferentes horas, con el fin de evitar posibles artefactos experimentales producidos por el momento en que se realizó cada test conductual.

Evaluación Conductual: Los encuentros agresivos entre los animales aislados (experimentales y controles) y los oponentes anósmicos se realizaron en un área neutral. Para ello se utilizaron dos peceras de metacrilato transparentes con un tamaño de 50 x 26 x 30 cms. Antes de iniciar cada prueba conductual, tanto el animal experimental como el anósmico, permanecían durante 1 minuto en el área neutral, separados físicamente mediante una barreira abatible, con el fin de que se habituasen a dicho ambiente. El test conductual con una duración de 10 minutos, fue grabado con una cámara de video con el fin de proceder a su ulterior análisis conductual mediante ordenador. Los encuentros fueron grabados utilizando luz blanca.

Las categorías conductuales analizadas, fueron las siguientes: cuidado corporal, escarbar, exploración no social, exploración desde una distancia, investigación social, amenaza, ataque, evitación/huida, defensa/sumisión, sexual e inmovilidad (Martínez, Castaño, Simón y Brain, 1986; Martínez, Miñarro y Simón, 1991).

El análisis conductual se realizó con la ayuda de un programa de ordenador, (Brain, McAllester y Wamsley, 1989) analizándose únicamente las conductas exhibidas por el animal experimental y/o control, desestimando en todo momento las conductas mostradas por el oponente anósmico. Todas las valoraciones se realizaron mediante la técnica de "simple ciego".

Análisis estadístico

Una vez obtenidos los tiempos acumulados en cada categoría conductual, se utilizó en primer lugar la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, con el fin de evaluar la varianza entre los diferentes grupos de tratamiento. Posteriormente y en las categorías conductuales en las que este test

fue significativo se realizó la prueba estadística "U" Mann-Whitney para obtener las diferencias estadísticas entre los diferentes grupos de tratamiento dentro de cada categoría conductual.

Resultados

Al aplicar el test de Kruskal-Wallis se encontraron diferencias significativas en las categorías de ataque ($p < 0.001$) e inmovilidad ($p < 0.01$).

Al realizar posteriormente las comparaciones entre los grupos de tratamiento en estas categorías conductuales mediante la prueba "U" Mann-Whitney se observaron las siguientes diferencias significativas:

Los animales del grupo tratado con haloperidol mostraron una disminución significativa en el tiempo que permanecieron en las conductas de ataque con respecto al grupo tratado con vehículo ($p < 0.02$) y con respecto al grupo tratado con la dosis más baja de morfina ($p < 0.001$). Igualmente los animales pertenecientes a este grupo mostraron un aumento estadísticamente significativo en el tiempo que permanecieron en la conducta de inmovilidad en comparación con los animales del grupo tratados con vehículo ($p < 0.002$) y con respecto a los dos grupos que recibieron morfina ($p < 0.001$ en ambos casos).

Discusión

El haloperidol a las dosis administradas presenta un evidente efecto antiagresivo, ya que se reducen significativamente las conductas de ataque por parte de los animales tratados con este fármaco, en comparación con los animales del grupo control. También se puede observar una reducción de las conductas de amenaza pasando de los 56 s. del grupo que recibió suero fisiológico a los 20 s. de los animales tratados con el fármaco. Estos resulta-

Tabla 1
Tiempo acumulado (en segundos) en las categorías conductuales para los diferentes grupos. Se presentan las medianas y entre paréntesis los rangos

	Control	Haloperidol 0,1 mg/kg	Morfina 1,25 mg/kg	Morfina 2,5 mg/kg
Cuidado corporal	9 (4-25)	8 (0-19)	6 (2-27)	6 (4-18)
Escarbar	4 (0-46)	14 (0-52)	6 (0-13)	1 (0-8)
Exp. no social	288 (149-400)	300 (153-388)	341 (252-392)	335 (285-457)
Invest. distancia	44 (5-89)	24 (5-82)	30 (5-166)	64 (14-157)
Exp. social	93 (2-139)	52 (6-83)	43 (3-112)	13 (0-212)
Amenaza	56 (23-141)	20 (0-80)	74 (2-127)	57 (27-97)
(a) Ataque	60 (18-78)	7* (0-18)Δ	41 (1-82)	34 (0-145)
(b) Inmovilidad	5 (2-12)	182** (13-294)ΔΔ	6 (1-79)	5 (1-104)

Kruskal-Wallis (a) $p < 0.001$, (b) $p < 0.01$. Mann-Whitney U test: * $p < 0.02$, con respecto al control, ** $p < 0.002$ con respecto al control, Δ $p < 0.001$ con respecto al grupo Morfina 1,25 mg/kg, ΔΔ $p < 0.001$ con respecto a los grupos Morfina 1,25 mg/kg y Morfina 2,5 mg/kg

dos están en concordancia con la mayor parte de los hallados en la literatura (Janssen, Janegau y Niemegeers, 1960; Poshivalov, 1982; Miñarro y cols., 1989, 1990; Navarro y cols., 1993 a y b).

En el grupo de animales tratados con haloperidol, también se observa un significativo incremento del tiempo en inmovilidad. Muchos autores coinciden en afirmar que este efecto sedante sería el responsable en gran medida la disminución de la agresión (Olivier y Van Dalen, 1982; Poshivalov, 1982; Olivier y cols., 1986). Sin embargo, otros autores han comprobado que el haloperidol a dosis que son claramente antiagresivas, no afecta a otras conductas que requieren actividad motora

(Miñarro y cols., 1990; Redolat, Miñarro, Simón y Brain, 1991). Incluso se ha observado en ratones que reciben una dosis alterna de haloperidol un aumento en el tiempo que pasan en la conducta de exploración no social (Navarro y cols., 1992). Asimismo, también coincidiendo con estos últimos autores, la administración de 0.1mg/Kg de haloperidol incrementa las conductas de escarbar y exploración no social.

Por lo que respecta a la administración aguda de morfina, a las dosis utilizadas 1.25 mg/kg y 2.5 mg/kg, no se producen cambios estadísticamente significativos en ninguna conducta con respecto al grupo control. En las conductas de ataque se puede observar una disminución dosis-dependiente del tiempo dedicado por los animales a estas conductas, ya que la mediana del tiempo acumulado en segundos pasa de 60 s. en el grupo control a 41 y 34 s. en los animales tratados con las dosis baja y alta de morfina respectivamente.

La mayoría de las investigaciones otorgan a la morfina una clara acción antiagresiva (Janssen y cols., 1960; Poshivalov, 1974; Gianutsos y Lal, 1976; Kinsley y Bridges, 1986; Haney y Miczek, 1989; Shaikh y cols., 1990; Shepherd, Blanchard, Weiss, Rodgers y Blanchard, 1992, Tidey y Miczek, 1992; Espert y cols., 1993; Vivian y Miczek, 1993; Haney y Miczek, 1994). Otros autores sin embargo no han encontrado cambios tras la administración de dosis bajas de morfina (Benton, 1985; Benton y cols., 1985) o incluso han informado de un aumento en dicha conducta (Kanui y Hole, 1990).

Nuestros resultados están en concordancia con estos últimos autores que no han encontrado cambios al administrar morfina, utilizando el mismo modelo de aislamiento y dosis similares de morfina (Benton y cols., 1985). Para estos autores la administración de agonistas μ provoca

ría un aumento de la conducta agresiva de aquellos animales que tienden a responder de una manera defensiva ante un encuentro agonístico. Según este modelo bajas dosis de morfina estimularían la lucha en ratones que en un principio sólo lo harían moderadamente, como es el caso de los ratones que previamente han desarrollado una relación de dominancia (Benton y Brain, 1988).

Con respecto a otras conductas se aprecia un aumento, aunque estadísticamente no significativo, del tiempo dedicado a las conductas de exploración no social por los animales a los que se les ha administrado ambas dosis de morfina, 341 y 335 s. respectivamente, en comparación con los animales del grupo control que pasaron 288 s. en estas conductas. Como ya han señalado diversos autores, la morfina puede producir, cuando se administra a dosis bajas (entre 3 y 10 mg/kg s.c.) un aumento de la motilidad, sin previo periodo de depresión motora (Ülkü, Ayhan, Tulunay, Uran y Kaymarçalan, 1980; Szekely, Miglecz y Ronai, 1980; Tulunay, Ayhan y Sparber, 1982; Olson, Olson y Kastin, 1989) que en nuestro caso se correspondería probablemente con este aumento en las conductas de exploración no social.

Se observa al mismo tiempo una disminución del tiempo que dedican a exploración social los animales tratados con morfina, pasando en este último caso de los 93 s. de los del grupo control, a los 43 y 13 s. respectivamente de los animales tratados con ambas dosis de morfina. Estos resultados podrían interpretarse como una disminución del interés que los animales presentan por sus coespecíficos, como ya ha sido informado por otros autores (Poshivalov, 1982). La morfina y los opiáceos en general puede mostrar una acción ansiolítica, disminuyendo la respuesta emocional en situaciones estresantes (File y Rodgers, 1979; Benton, 1985). La administración de morfina incrementaría las conductas defensivas y disminuiría la sociabilidad en ratones aislados alojados individualmente (Puglisi-Alegra y Oliverio, 1983).

Según nuestros resultados podríamos afirmar que ambos fármacos presentan diferentes acciones sobre la conducta agresiva, así como sobre la actividad motora. Por ello resultaría interesante estudiar posteriormente la interacción de ambos sistemas, en especial la modulación del efecto de los neurolepticos cuando se estimula el sistema opiáceo, activando los receptores m mediante morfina.

Referencias

- Benton, D. (1985). μ and k opiate receptor involvement in agonistic behavior in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 23, 871-876.
- Benton, D., Smoothy, R. y Brain, P. F. (1985). Comparison of the influence of morphine sulphate, morphine 3-glucuronide and trifludom on social encounters in mice. *Physiology and Behavior*, 35, 689-693.
- Benton, D. y Brain, P. F. (1988). The role of opioid mechanism in social interaction and attachment. En: R. J. Rodgers y S. J. Cooper (Eds.), *Endorphins, Opiates and Behavioral Processes* (pp. 217-235), John Wiley and Sons Ltd.
- Brain, P. F., McAllester, K. H. y Wamsley, S. (1989). Drug effects on social behavior: Methods in ethopharmacology. En: A.A. Boutten, G. B. Barker y A. J. Greenshaw (eds), *Neuromethods, vol. 13, Psychopharmacology* (pp. 687-739) The Humana Press, Inc. Clifton, New Jersey.
- Da Vanzo, J. P., Daugherty, M., Ruckart, R. y Kang, L. (1966) Pharmacological and bio-

- chemical studies in isolation-induced fighting mice. *Psychopharmacologia* 9,210-219.
- Espert, R., Navarro, J. F., Salvador, A. y Simón, V. M. (1993). Effects of morphine hydrochloride on social encounters between male mice. *Aggressive Behavior* 19, 377-383.
- File, S. E. y Rodgers, R. J. (1979). Partial anxiolytic action of morphine sulphate following microinjection into the central nucleus of the amygdala in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 11, 313-318.
- Gianutsos, G. y Lal, H. (1976). Drug-induced aggression. En: Essman y Valzelli (Eds), *Current Developments in Psychopharmacology*, vol3, Spectrum Publications, NY.
- Gianutsos, G. y Lal, H. (1978). Narcotic analgesics and aggression. *Models and Problems Pharmacopsychiatry*. 13, 114-138.
- Haney, M. y Miczek, K. A. (1989). Morphine effects on maternal aggression, pup care and analgesia in mice. *Psychopharmacology* 98, 68-74.
- Haney, M. y Miczek, K. A. (1994). Ultrasound emitted by female rats during agonistic interactions effects of morphine and naltrexone. *Psychopharmacology* 114,441-448.
- Janssen, P. A. J., Janegau, A. H. y Niemegeers, C. J. E. (1960). Effects of various drugs on isolation-induced fighting behavior of male mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 129,471-475.
- Kantak, K. M. y Miczek, K. (1988). Social, motor and autonomic signs of morphine withdrawal: differential sensitivities to catecholaminergic drugs. *Psychopharmacology*, 96, 468-476.
- Kanui, T. I. y Hole, K. (1990). Morphine induces aggression but not analgesia in the naked mole-rat (*heterocephalus glaber*). *Comparative Biochemistry and Physiology*, 96 (1),131-139.
- Kinsley, C. H. y Bridges, R. (1986). Opiate involvement in postpartum aggression in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25, 1007-1011.
- Lal, H. (1975). Narcotic dependence, narcotic action and dopamine receptors. *Life Sciences*, 17, 483-496.
- Lal, H., Gianutsos, G. y Puri, S. K. (1975). A comparison of narcotic analgesics with neuroleptics on behavioral measures of dopaminergic activity. *Life Sciences*, 17, 29-34.
- Martínez, M., Castaño, D., Simón, V. M. y Brain, P. F. (1986). An ethoexperimental assessment of the influence of cyproterone acetate on social interactions in male mice. *IRCS Medical Science*, 14, 44-45.
- Martínez, M., Miñarro, J. y Simón, V. M. (1991). Análisis etoexperimental de la conducta agonística en ratones. *Psicológica*, 12, 22.
- Miñarro, J., Brain, P. F. y Simón, V. (1989). Sex differences in the effects of haloperidol on aggressive behavior in mice. *Aggressive Behavior*,15, 90-91.
- Miñarro, J., Castaño, D., Brain, P. y Simón, V. M. (1990). Haloperidol does not antagonize the effects of stress on aggressive behavior in mice. *Physiology and Behavior*, 47, 281-285.
- Mugford, R. A. y Nowell, N. M. (1970). Pheromones and their effect on aggression in mice. *Nature*, 226, 967-968.
- Navarro, J. F., Muñoz, A., Miñarro, J. y Simón, V.M. (1992). Absence of sensitization to haloperidol in catalepsy of male mice. *Medical Science Research*, 20, 381-382.
- Navarro, J. F., Miñarro, J. y Simón, V. M. (1993a). Daily versus intermittent haloperidol administration: effects on social encounters of male mice, *Medical Science Research*, 20, 531-533.
- Navarro, J. F., Miñarro, J. y Simón, V. M. (1993b). Antiaggressive and motor effects of haloperidol show different temporal patterns in the development of tolerance, *Physiology and Behavior*, 53,1055-1059.
- Olivier, B. y Van Dalen, D. (1982). Social behavior in rats and mice: an ethologically based model for differentiating psychoactive drugs. *Aggressive Behavior*, 8, 163-168.
- Olivier, B., Mos, J. y Van Orschot, R. (1986). Maternal aggression in rats: lack of interaction between clordiazepoxide and fluprazine. *Psychopharmacology* 88, 40-43.
- Olson, G. A., Olson, R. D. y Kastin, A. J. (1989). Endogenous opiates: 1988. *Peptides*, 10, 1253-1280.
- Poshivalov, V. P. (1974). Pharmacological analysis of aggressive behavior of mice induced by isolation. *Journal of Higher Nervous Activity*, 24,1079-1081.
- Poshivalov, V. P. (1982). Ethological analysis of neuropeptides and psychotropic drugs: effects intraespecies aggression and sociabi-

- lity of isolated mice, *Aggressive Behavior* 8,355-369.
- Redolat, R., Miñarro, J., Simón, V. M. y Brain, P. F. (1991). Influences of haloperidol and sulpiride on social behavior of female mice in interactions with anosmic males. *Psicothema*, 3 (1), 79-85.
- Shaikh, M. B., Dalsass, M. y Siegel, A. (1990). Opiodergic mechanisms mediating aggressive behavior in the cat. *Aggressive Behavior*, 16, 191-206.
- Shepherd, J. H., Blanchard, D. C., Weiss, S. M., Rodgers, R. J. y Blanchard, R. J. (1992). Morphine attenuates antipredator ultrasonic vocalizations in mixed-sex rats colonies. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41, 551-558.
- Simón, V., Miñarro, J., Redolat, R. y Garmendia, L. (1989). An ethopharmacological study of the effect of three neuroleptics (haloperidol, clozapine and sulpiride) on aggressive encounters in male mice. En: R. J. Blanchard y cols. (Eds), *Ethoexperimental approaches to the study of behavior*. Kluwer Academic Publishers, London.
- Smoothy, R., Brain, P. F., Berry, M. S. y Haug, M. (1986). Alcohol and social behavior in group housed female mice. *Physiology and Behavior*, 37, 689-694
- Spyraki, C., Fibiger, H. C. y Phillips, A. G. (1982). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *Psychopharmacology* 77, 379-384.
- Szekely, J. I., Miglecz, E. y Ronai, A. Z. (1980). Biphasic effects of a potent enkephalin analogue (D-Met², Pro⁵)-enkephalinamide and morphine on locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 71, 299-301.
- Tidey, J. W. y Miczek, K. A. (1992). Heightened aggressive behavior during morphine withdrawal: effects of d-amphetamine. *Psychopharmacology* 107, 297-302.
- Tidey, J. W. y Miczek, K. A. (1992). Morphine withdrawal aggression: modifications with D1 and D2 receptor agonist. *Psychopharmacology*, 108, 177-184.
- Tulunay, F. C., Ayhan, I. H. y Sparber, S. B. (1982). The effects of morphine and Δ -9-tetrahydrocannabinol on motor activity in rats. *Psychopharmacology*, 78, 358-360.
- Ülkü, E., Ayhan, I. H., Tulunay, F. C., Uran, B. y Kaymarçalan, S. (1980). Effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol on the morphine-induced hyperactivity of mice. *Psychopharmacology*, 69, 201-205.
- Vezina, P., Kalivas, P. W. y Stewart, J. (1987). Sensitization occurs to the locomotor effects of morphine and the specific mu opioid receptor agonist DAGO administered repeatedly to the ventral tegmental area, but not to the nucleus accumbens. *Brain Research*, 417, 51-58.
- Vivian, J. A. y Miczek, K. A. (1993). Morphine attenuates ultrasonic vocalization during agonistic encounters in adult male mice. *Psychopharmacology*, 111, 367-375.
- Wood, P. L. (1982). Multiple opiate receptors: supports for mu, delta and kappa sites. *Neuropharmacology*, 21, 487-497.

Accepted el 12-VII-95