

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**EFEITO DA MICROINJEÇÃO DE AGONISTAS  
SEROTONINÉRGICOS 5-HT<sub>1B</sub> NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL  
SOBRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO MATERNAL APÓS  
PROVOCAÇÃO SOCIAL**

Dissertação de Mestrado

CAROLINE PERINAZZO DA VEIGA

Porto Alegre, 2006.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**EFEITO DA MICROINJEÇÃO DE AGONISTAS  
SEROTONINÉRGICOS 5-HT<sub>1B</sub> NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL  
SOBRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO MATERNAL APÓS  
PROVOCAÇÃO SOCIAL**

CAROLINE PERINAZZO DA VEIGA  
**Orientadora**  
**Profa. Dra. Rosa Maria Martins de Almeida**

**Co-orientador**  
**Prof. Dr. Aldo Bolten Lucion**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Neurociências, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Porto Alegre, 2006.

Ao Alessandro. Obrigada por fazer parte da minha vida. Com você eu aprendi a confiar no meu trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Rosa, por todo o incentivo para que este trabalho fosse realizado. Pelos sábios conselhos nas horas mais difíceis, pelo carinho, amizade e pela oportunidade de poder trabalhar na sua companhia. Meus sinceros agradecimentos.

Ao professor Aldo Bolten Lucion, pela oportunidade de ingressar na sua linha de pesquisa. Por ter acreditado no meu trabalho e principalmente por todos os conhecimentos transmitidos.

À Maristela Jorge Padoin, minha orientadora da iniciação científica. Obrigada Maris por ter me ensinado a fazer pesquisa, por ter me proporcionado os primeiros contatos no laboratório de Neuroendocrinologia do Comportamento e pelas horas e horas de conversas, sempre com uma palavra amiga.

Aos “anjos” da Unisinos: Ritajaína, João, Fabiana, Juliana, Dariane, Daniela, Maurício, Graciela, Dirson, Daiana e principalmente a Quélin, pela ajuda nas perfusões e pela grande amizade. Meus queridos colegas de laboratório, obrigada por tudo!

À Márcia Giovenardi e ao Christian, pelas caronas para Unisinos e por terem sempre algo a ensinar.

Aos colegas da UFRGS: Camila, Ana Raquel, Rosane, Tatiane, Natália, Gabriela, Anelise, Cármem, Charlis e Fernando. Sem esquecer é claro da Ângela, que cuida dos nossos ratinhos. Todos vocês contribuíram na minha formação.

À Caroline, minha bolsista da iniciação científica, pelas noites de filmagem da provocação social, pelas perfusões e pela amizade.

Aos meus colegas do mestrado.

À minha família: minha mãe Maria, meu pai Francisco, minha irmã Cassiana e meu cunhado Everaldo. Muito obrigada por todo o incentivo mesmo estando longe, por apostarem em mim e me tornarem a pessoa que hoje eu sou.

Ao Alessandro, meu amigo, companheiro, conselheiro e o meu grande Amor. Pela compreensão das imensas horas de ausência e por toda a ajuda, tanto na prática (alguma caixa carregada, hein...) quanto na teoria (um dia eu aprendo...). Obrigada Meu Querido!

Às minhas grandes “amigonas”: Ana Paula e Ana Luiza, por todos os conselhos e dicas. Pelo convívio e por estarem sempre prontas a ouvir as minhas lamentações.

À Rita, Ademir e Nicole, minha “segunda” família, por terem me recebido sempre muito bem.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação, por tudo o que aprendi nesta caminhada.

À secretária Andréa pela disposição em nos atender.

Ao Dr. Klaus Miczek pelo fornecimento dos fármacos e pelas sugestões para a realização dos experimentos.

## ÍNDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>IV</b>
<b>LISTA DE FIGURAS E TABELAS .....</b>	<b>V</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Comportamento agressivo .....	1
1.2 Comportamento Agressivo Maternal .....	3
1.3 Protocolo Experimental para Aumentar o Comportamento Agressivo.....	6
1.4 Córtex Pré-Frontal .....	8
1.5 Serotonina .....	9
1.6 Receptores 5-HT <sub>1B</sub> .....	15
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>20</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
3.1 Animais.....	21
3.2 Protocolo Experimental .....	21
3.3 Grupos Experimentais .....	22
3.4 Ambiente Experimental .....	23
3.5 Cirurgia Estereotáxica .....	23
3.6 Drogas e Microinjeções .....	24
3.7 Registro Comportamental .....	25
3.8 Verificação da Posição da Cânula .....	26
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>27</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
5.1 Comportamentos Agressivos .....	33

<b>5.2 Comportamentos Não-Agressivos .....</b>	<b>34</b>
<b>5.3 Comportamentos Agressivos .....</b>	<b>41</b>
<b>5.4 Comportamentos Não-Agressivos .....</b>	<b>42</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>54</b>
<b>8 EXPERIMENTOS FUTUROS .....</b>	<b>55</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>56</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA - análise de variância de uma via

DMSO – Dimetilsulfóxido

CSF – líquido cerebrospinal

EPM - erro padrão da média

Ki – coeficiente de afinidade

MAO – monoaminoxidase

mPFC –córTEX pré-frontal medial

OFC – córtex orbital frontal

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

PAG - substância cinzenta periaquedutal

PCPA - p-cloro-fenilamina

SSRIs - inibidores seletivos de recaptção da serotonina

VO –córTEX orbital ventral/córTEX orbitofrontal

5-HIAA – ácido 5-hidroxiindolacético

5-HT ou 5-hidroxitriptamina - serotonina

5-HTP - 5-hidroxi-triptofano



## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Provocação social.	28
Figura 2 – Representação da introdução da fêmea no aparelho estereotáxico.	29
Figura 3 – Ambiente experimental: caixa da fêmea residente com a sua prole.	30
Figura 4 – Representação da localização do córtex pré-frontal orbitofrontal de rato em corte coronal.	31
Figura 5 – Foto demonstrando a localização da cânula.	32
Figura 6 – Frequência média do comportamento de ataque frontal das ratas microinjetadas com CP-94,253.	36
Figura 7 – Frequência média do comportamento de ataque lateral das ratas microinjetadas com CP-94,253.	36
Figura 8 – Frequência média do comportamento de mordidas no corpo do intruso das ratas microinjetadas com CP-94,253l.	36
Figura 9 – Frequência média do comportamento de postura agressiva das ratas microinjetadas com CP-94,253.	37
Figura 10 – Frequência média do comportamento de mordidas na cabeça do intruso das ratas microinjetadas com CP-94,253.	37
Figura 12 – Frequência média do comportamento de limpeza agressiva das ratas microinjetadas com CP-94,253.	38
Figura 13 – Duração média do comportamento de investigação social das ratas microinjetadas com CP-94,253.	39
Figura 14 – Duração média do comportamento de interação com filhotes das ratas microinjetadas com CP-94,253.	39
Figura 15 – Duração média do comportamento de caminhar das ratas microinjetadas com CP-94,253.	39
Figura 16 – Duração média do comportamento de “rearing” das ratas microinjetadas com CP-94,253.	40

Figura 17– Duração média do comportamento de “grooming” das ratas microinjetadas com CP-94,253.	40
Figura 18 – Freqüência média do comportamento de ataque lateral das ratas microinjetadas com CP-93,129.	44
Figura 19 – Freqüência média do comportamento de postura agressiva das ratas microinjetadas com CP-93,129.	44
Figura 20 – Freqüência média do comportamento de dominar das ratas microinjetadas com CP-93,129.	44
Figura 21 – Freqüência média do comportamento de morder o corpo do intruso das ratas microinjetadas com CP-93,129.	45
Figura 22 – Duração média do comportamento de investigação social das ratas microinjetadas com CP-93,129.	46
Figura 23 – Duração média do comportamento de “rearing” das ratas microinjetadas com CP-93,129.	46
Figura 24 – Duração média do comportamento de interação com filhotes das ratas microinjetadas com CP-93,129.	46
Figura 25 – Duração média do comportamento de caminhar das ratas microinjetadas com CP-93,129.	47
Figura 26 – Duração média do comportamento de “grooming” das ratas microinjetadas com CP-93,129.	47
Tabela I- Duração(s) dos comportamentos agressivos (média $\pm$ EPM) nos 3 grupos: Veículo, CP-94,253 na dose de 0,56 $\mu$ g e CP-94,253 na dose de 1,0 $\mu$ g.	35
Tabela II- Freqüências dos comportamentos não-agressivos nos 3 grupos: Veículo, CP-94,253 na dose de 0,56 $\mu$ g e CP-94,253 na dose de 1,0 $\mu$ g.	35
Tabela III- Duração(s) dos comportamentos agressivos (média $\pm$ EPM) nos 2 grupos: Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 $\mu$ g.	43
Tabela IV - Freqüências dos comportamentos não-agressivos nos 2 grupos: Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 $\mu$ g.	43

## RESUMO

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), é um dos neurotransmissores que possui um papel importante na neurobiologia do comportamento agressivo. Estudos têm demonstrado que níveis elevados de serotonina conduzem a uma diminuição da agressividade em muitas espécies diferentes incluindo a espécie humana.

Os receptores 5-HT<sub>1B</sub> estão envolvidos em funções comportamentais importantes, como o comportamento agressivo. Injeções sistêmicas de agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> apresentam efeitos específicos antiagressivos. Recentemente, no córtex pré-frontal, mais especificamente na região orbitofrontal, tem sido identificado uma importante inibição no controle do comportamento, em particular o comportamento impulsivo e agressivo.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos de dois agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> o CP-94,253 e o CP-93,129 sobre o comportamento agressivo de ratas fêmeas submetidas à provocação social e o papel do córtex pré-frontal: a região orbitofrontal, sobre o comportamento agressivo. Foram utilizadas ratas fêmeas Wistar microinjetadas no nono dia pós-parto com CP-94,253 ou CP-93,129. O agonista dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> o CP-94,253 foi injetado nas doses de 0,56 (n=8) e 1,0 µg/0,2µl (n=8). O outro agonista dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> o CP-93,129 foi injetado na dose de 1,0 µg/0,2µl (n=9). O veículo para o CP-94,253 foi Dimetilsulfóxido (DMSO) 5% juntamente com 5% de Tween 80 diluídos em água destilada e para o CP-93,129 o veículo foi salina. O experimento iniciou com fêmeas prenhas. No 5º dia pós-parto, a fêmea foi submetida ao

protocolo de provocação social. No 6º dia pós-parto, a fêmea foi submetida à cirurgia estereotáxica e no 9º dia pós-parto a fêmea foi microinjetada com veículo ou agonistas 5-HT<sub>1B</sub>. Após a microinjeção foi realizado o teste comportamental, sendo que os comportamentos - agressivos e não-agressivos – foram filmados para posterior análise. A frequência dos comportamentos foi comparada entre os grupos tratados e veículo pela análise de variância no grupo do CP-94,253 e foi utilizado pelo Teste *t* de Student para comparar o grupo CP-93,129 com o veículo. Os resultados mostraram uma diminuição no comportamento agressivo maternal (ataque lateral, postura agressiva e dominar) após a microinjeção do agonista CP-93,129 comparado com o grupo salina. Os dois agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> o CP-94,253 e o CP-93,129 não tiveram os mesmos efeitos. O CP-93,129, quando microinjetado no córtex pré-frontal, na região orbitofrontal de ratas submetidas à provocação social, tem efeitos antiagressivos enquanto que o CP-94,253 não alterou o comportamento agressivo.

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 Comportamento agressivo**

Análises neurobiológicas e comportamentais da agressão em várias espécies contribuem para a compreensão da violência humana e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas (Miczek, 2001). Surto de agressão que resultam em prejuízos e danos representam um grande problema em casos psiquiátricos e não há opções de tratamento adequado até o presente momento (Volavka, 1995).

Comportamento agressivo pode ser considerado como um comportamento que implica em prejuízos e lesões, ou em ameaças aos indivíduos (Berkowitz, 1983). O comportamento agressivo é caracterizado, tipicamente, dentro do contexto reprodutivo: os machos assumem dominância social e apresentam um repertório clássico de agressividade. Em espécies animais, geralmente os machos patrulham e defendem território, enquanto as fêmeas suprimem suas funções reprodutivas, também protegem e defendem-se dos competidores. Desta maneira, as fêmeas demonstram comportamento agressivo (Brain, 1981; Huntingford & Turner, 1988).

Dentro de uma perspectiva biológica, a agressividade é importante para a sobrevivência do indivíduo. Em seres humanos, a agressividade traz sérios problemas, quando resulta em prejuízos e são exatamente estes prejuízos ou lesões que definem a essência do comportamento agressivo (Miczek, 2001).

O grande obstáculo do estudo do comportamento agressivo é reconhecer dois objetivos opostos: as lesões e os prejuízos, e ao mesmo tempo, estudar os fenômenos comportamentais que representam a biologia da agressividade (Miczek, 2001).

Comportamento agressivo é um comportamento instintivo e essencial em muitas espécies de mamíferos e pode ser classificada em duas categorias: 1) agressividade afetiva e 2) agressividade predatória (Moyer, 1968). A agressividade afetiva está presente em muitas espécies e pode ser dividida em: a) agressividade ofensiva e b) agressividade defensiva. Contrariamente, os ataques em outras espécies de animais estão baseados na agressividade predatória e ocorrem frequentemente em animais selvagens (Karli, 1956; Moyer, 1968; Reis, 1974; Blanchard & Blanchard, 1977). A amígdala medial, o núcleo da estria terminal, o hipotálamo ventrolateral e dorsolateral e parte da substância cinzenta periaquedutal são áreas que estão interconectadas com o hipotálamo anterior e estão relacionadas com o comportamento ofensivo (Delville *et al.*, 2000).

A agressividade defensiva por ser potencializada pelo medo ou dor é amplamente independente da testosterona e é governada por mecanismos cerebrais separados (Blanchard & Blanchard, 1984; Albert *et al.*, 1993). Agressividade defensiva é tipicamente ativada por ataques de um predador ou experimentador (Blanchard & Blanchard, 1984; Albert *et al.*, 1993). Em gatos, a agressividade defensiva envolve uma circuitária neural que é composta pelo hipotálamo medial e a substância cinzenta periaquedutal (Gregg & Siegel, 2001). Em ratos, o comportamento de ataque pode ser deflagrado através de estimulação elétrica da área hipotalâmica intermédia e parte ventrolateral do núcleo hipotalâmico ventromedial – área de ataque (para revisão ver Kruk, M.R., 1991). Aferências e eferências para a área de ataque, incluindo a amígdala, córtex pré-frontal, septum, núcleo talâmico médio dorsal, tegmentum ventral e substância cinzenta periaquedutal (PAG) também estão

envolvidas no comportamento agressivo (para revisão ver Siegel *et al.*, 1999). Neurônios nestas áreas possuem receptores para hormônios esteróides e também apresentam subtipos de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>.

## 1.2 Comportamento Agressivo Maternal

Após o parto, as ratas desenvolvem uma série de respostas comportamentais como: lambar, cheirar, cuidar e buscar os filhotes, acompanhadas por construção do ninho (Rosenblatt, 1975). Em adição a estes comportamentos, as fêmeas apresentam menos medo e redução na ansiedade (Fleming & Luebke, 1981; Hard & Hansen, 1985; Ferreira *et al.*, 1989), bem como um aumento na agressividade em direção a um intruso (Erskine *et al.*, 1978; Erskine *et al.*, 1980; Ostermeyer, 1983; Hansen & Ferreira, 1986). Mudanças hormonais que ocorrem durante o parto são seguidas por estímulos sensoriais produzidos pelos filhotes (Rosenblatt, 1975), sendo que estas mudanças explicam os comportamentos exibidos pelas fêmeas. Importantes sistemas de neurotransmissores estão envolvidos no controle neural do comportamento maternal e da agressividade, como: os benzodiazepínicos GABAérgicos e a serotonina (Ferreira *et al.*, 2000). Barofsky e colaboradores (1983) demonstraram resultados controversos quanto ao controle serotoninérgico do comportamento maternal. Lesões eletrolíticas do núcleo mediano da rafe realizadas antes do parto não afetaram o comportamento maternal (Barofsky, 1978), todavia, lesões neurotóxicas com 5,7 diidorxitriptamina da mesma área encefálica prejudicaram drasticamente o comportamento maternal (Barofsky, 1983). É geralmente aceito que a expressão da agressividade maternal está inversamente relacionada com a ativação do sistema serotoninérgico (Olivier & Mos, 1992). Foi demonstrado que o uso de

agonistas serotoninérgicos da família 5-HT<sub>1</sub>, como o 8-OH-DPAT, buspirona e ipsapirona (5-HT<sub>1A</sub>) reduzem o comportamento agressivo maternal (Olivier & Mos, 1992). O TFMPP é um agonista dos receptores 5-HT<sub>1B/2C</sub> que também diminui a agressividade, sendo que causa prejuízo na atividade locomotora (de Almeida & Lucion, 1994; de Almeida & Lucion, 1997; Miczek *et al.*, 1998 b). De Almeida e colaboradores (2005) observaram que o agonista dos receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub>,  $\alpha$ -metil-5-hidroxitriptamina maleato, tem efeito inibitório no comportamento agressivo maternal de ratas quando microinjetado na PAG.

É bastante escassa a pesquisa sobre a agressividade com fêmeas, pois a maioria dos estudos é feita com machos (de Almeida & Lucion 1997; De Almeida *et al.*, 2005; De Almeida *et al.*, in press).

A agressividade exibida pelas fêmeas tem como propósito principal à defesa da ninhada (Hurst, 1987). Ratas lactantes com filhotes atacam intensamente intrusos que invadem seu território, enquanto fêmeas não lactantes raramente demonstram comportamento agressivo (Numan, 1988; Rosenblatt *et al.*, 1988). A agressão maternal é mais pronunciada durante a primeira parte do período da lactação, ou seja, do 3º ao 12º dia pós-parto (Erskine *et al.*, 1978; Mos & Olivier, 1996). Nessa situação, as fêmeas, além dos parâmetros normalmente observados em machos (investigação social, avançar, dominar, rodear, postura agressiva, ataque lateral, morder), também apresentam o comportamento de ataque frontal e cuidado materno (Lucion & de Almeida, 1996).

A presença da ninhada e especificamente dos sinais odoríferos são fatores essenciais para manter a agressividade em camundongos, ratos e hamsters (Erskine *et al.*, 1978; Numan, 1988).



O comportamento agressivo das ratas com filhotes contra um macho intruso é semelhante ao comportamento de machos dominantes em colônias (Blanchard & Blanchard, 1991). Elas apresentam uma seqüência de ataque lateral (comportamento ofensivo), estendendo o dorso, tomando uma postura arqueada, embora seja menos freqüente do que observado em machos dominantes (Blanchard & Blanchard, 1991). A maioria das mordidas de machos dominantes em intrusos resulta numa lesão sendo que as fêmeas dificilmente produzem um dano físico. Outra diferença importante é o alvo destas mordidas (Blanchard & Blanchard, 1991). Ao contrário dos machos, uma considerável freqüência de mordidas das fêmeas é dirigida à cabeça e à região do focinho do intruso. As fêmeas apresentam o padrão de ataque frontal, o qual não é observado em machos dominantes (Blanchard & Blanchard, 1991). O ataque frontal é um comportamento súbito, muito rápido, pois não apresenta comportamentos associados como piloereção e/ou dorso arqueado. Esta forma de agressão que ocorre em resposta a uma ameaça ou medo é motivada e, geralmente, é precedida por fugas (Brain, 1981). Os alvos das mordidas das fêmeas e a ocorrência de ataque frontal sugerem que existe um elemento de defesa ou medo na reação de uma fêmea em direção a um intruso. Assim, o ataque frontal tem sido considerado como um comportamento defensivo (Blanchard & Blanchard, 1981).

De acordo com de Almeida *et al.* (2004) ratas fêmeas provocadas socialmente no sétimo dia pós-parto pela exposição a um camundongo macho aumentam significativamente o comportamento agressivo, por aumento dos ataques laterais (componente ofensivo) e por aumento de ataques frontais (componente defensivo).

### 1.3 Protocolo Experimental para Aumentar o Comportamento Agressivo

Em espécies sociais, o comportamento agressivo pode servir como uma importante função adaptativa. Todavia, quando este tipo de comportamento excede os padrões típicos das espécies, ele pode ser considerado um comportamento mal-adaptativo (de Almeida *et al.*, 2005).

Níveis excessivos de comportamento agressivo podem ser induzidos em animais de laboratório ou em seres humanos através: do uso de fármacos e de protocolos experimentais, tais como a provocação e a frustração social, ou por seleção genética (de Boer & Koolhaas, 2005).

O álcool, dentre outras drogas, é o fármaco mais envolvido em muitos tipos de comportamento agressivo nos Estados Unidos da América (Chermack & Giancola, 1997; Brown *et al.*, 1999; Fulwiler *et al.*, 2005) em mais de 50% de todos os crimes de violência (Murdoch *et al.*, 1990) e acima de 86% dos assassinatos (Roizen, 1997). O álcool pode diminuir a agressividade em muitas espécies animais, como em camundongos, ratos, macacos e em humanos, presumivelmente devido aos seus efeitos sedativos (Krsiak & Borgesova, 1973; Smoothy & Berry, 1983). Em doses baixas a moderadas, o álcool aumenta significativamente a agressividade em determinados indivíduos. Estas diferenças nos efeitos do álcool que ocorrem nos indivíduos são o foco de muitos estudos (Miczek & Barry, 1977; Peeke & Figler, 1981; Cherek *et al.*, 1984; Blanchard *et al.*, 1987; Miczek *et al.*, 1992, 1994; Berry, 1993; Van Erp & Miczek, 1997; de Almeida *et al.*, 2001b; Miczek & de Almeida, 2001; de Almeida & Miczek, 2001; Faccidomo *et al.*, submetido à publicação). Estudos em laboratório com ratos e camundongos têm mostrado que somente um subgrupo de indivíduos (20-30%) apresenta altos índices de agressividade sob a

influência de quantidades baixas a moderadas de álcool (Miczek *et al.*, 1992, 1998a ,b; Miczek & de Almeida, 2001; Van Erp & Miczek, 1997; Fish *et al.*, 1999; Faccidomo *et al.*, submetido à publicação).

A provocação social é um protocolo experimental utilizado em ratos e camundongos de laboratório. Este protocolo foi desenvolvido para aumentar o comportamento agressivo. Este aumento do comportamento agressivo é resultante da exposição a um oponente por um curto período de tempo, colocado atrás de um anteparo, antes do confronto social (Potegal, 1991). Este procedimento é denominado provocação social ou instigação social. Em geral, hamsters, camundongos e ratos iniciam ataques com uma pequena latência e com altas frequências quando testados com um intruso em suas caixas ou em um meio não-familiar, após terem sido provocados previamente na presença de um oponente (Potegal, 1991; Fish *et al.*, 1999; de Almeida & Miczek, 2002). A provocação social não afeta o padrão locomotor, a alimentação ou o comportamento sexual em machos (Lagerspetz & Hautojarvi, 1967; Potegal & Tenbrink, 1984; Potegal, 1992; Fish *et al.*, 1999; de Almeida & Miczek, 2002; de Almeida *et al.*, 2004). A provocação social compreende mudanças comportamentais (aumento do comportamento agressivo), fisiológicas e neuroquímicas (diminuição dos níveis serotoninérgicos). Todos estes comportamentos que ocorrem nos animais submetidos à provocação social, podem corresponder a condições psiquiátricas (Valzelli, 1973). Quanto aos níveis neuroquímicos, animais provocados socialmente apresentam uma diminuição de serotonina no hipotálamo e córtex pré-frontal medial (Payne *et al.* 1984, van Erp & Miczek, 2000). A provocação social em ratos de laboratório e hamsters demonstram significativo aumento especialmente, no comportamento agressivo, mas não na alimentação e comportamento sexual (Thor & Carr, 1979; Thor & Flannelly, 1979; Potegal, 1991). Em estudos experimentais, utilizando a provocação social (de

Almeida & Miczek, 2002) observaram aumentos especialmente dos elementos do repertório comportamental agressivo, mas não em elementos comportamentais não-agressivos. Fish e colaboradores (1999) demonstraram que a exposição a um camundongo macho adulto aumenta a agressividade, todavia outros estímulos como um camundongo juvenil ou uma fêmea não foram suficientes para gerar altos níveis de agressividade.

O desenvolvimento de protocolos experimentais para aumentar os níveis de comportamento agressivo, principalmente em camundongos, aproxima-se de padrões comportamentais clínicos (de Almeida & Miczek, 2002). Tratamentos farmacológicos em animais que apresentam comportamento agressivo simulam os comportamentos de agressividade em humanos (Eichelman, 1990, 1992; Miczek *et al.*, 1994). Estudos dos mecanismos neurais de agressão podem contribuir para o nosso entendimento, não somente de domesticação de animais, mas também sobre os mecanismos da intervenção farmacoterapêutica no comportamento agressivo humano (Ueda *et al.*, 1999).

O objetivo da utilização da provocação social é aumentar o comportamento agressivo dos animais, como por exemplo: nas ratas, uma vez que essas têm uma linha de base do comportamento agressivo com frequência bastante reduzida

#### **1.4 Córtex Pré-Frontal**

Há circuitos neurais importantes para a regulação dos comportamentos emocionais. As principais regiões envolvidas nesta circuitária são: o córtex pré-frontal, a amígdala, hipocampo, área pré-óptica medial, hipotálamo, córtex cingulado anterior, córtex insular, estriatum ventral (Davidson, 2000). Anormalidades funcionais e estruturais em uma ou

mais destas regiões ou em interconexões entre elas podem aumentar a suscetibilidade à agressividade e a violência (Davidson, 2000).

Definir as regiões do córtex pré-frontal de ratos tem levado a controvérsias desde o final dos anos 30 (Leonard, 1969; Kolb, 1984; Preuss, 2000). A definição mais aceita de córtex pré-frontal, de acordo com a convenção de Rose e Woolsey (1948), afirma que é a região cortical que recebe projeções do núcleo medial dorsal do tálamo. Em roedores, esta região tem dois subcampos distintos:

- 1) que está ao longo da parede medial anterior dos hemisférios e
- 2) que está ao longo da fissura rinal, formando a área insular anterior.

A região medial é chamada de córtex pré-frontal medial (mPFC) e a área insular rinal como córtex orbital frontal (OFC). Ambos estes córtices podem ser subdivididos em subcampos, sendo que cada um tem uma citoarquitetura distinta e uma conectividade (Kolb *et al.*, 2004). Recentemente, no córtex pré-frontal, mais especificamente na região orbitofrontal, tem sido identificado uma importante inibição no controle do comportamento, em particular o comportamento impulsivo e agressivo (Blair, 2001; Seguin, 2004; Cardinal *et al.*, 2004; Spinella, 2004; Kheramin *et al.*, 2005).

## 1.5 Serotonina

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), é um dos neurotransmissores que tem sido implicado no controle neural da expressão do comportamento agressivo (Miczek *et al.*, 1995). Há quatro décadas, os dados da literatura tentam relacionar agressividade e serotonina (Maas, 1962; Garattini *et al.*, 1967; Giacalone *et al.*, 1968; Valzelli, 1981).

Por muito tempo foi aceito que a deficiência da atividade serotoninérgica estava relacionada com comportamento impulsivo e com a personalidade de indivíduos violentos (Brown *et al.*, 1979; Linnoila *et al.*, 1983; Mehlman *et al.*, 1994; Mann, 1999). Esta idéia foi mantida em estudos com seres humanos e primatas não-humanos baseados nas concentrações de 5-HIAA (um metabólito primário da serotonina), coletado no líquido cerebrospinal (CSF) de indivíduos com personalidade anti-social (Brown *et al.*, 1979; Virkkunen *et al.*, 1989, 1994; Linnoila *et al.*, 1983) e em macacos impulsivos que foram descritos como violentos em interações sociais (Higley *et al.*, 1992; Mehlman *et al.*, 1994; Higley *et al.*, 1996b; Bennett *et al.*, 2002; Westergaard *et al.*, 2003; Higley, 2003). Estudos pré-clínicos com roedores adicionam suporte a evidência citada acima, hipotetizando a deficiência de serotonina (Ferrari *et al.*, 2005). De fato, a redução de serotonina encefálica pela inibição da síntese de serotonina, com para-clorofenilalanina aumenta algumas formas de agressividade em roedores (Valzelli *et al.*, 1981; Vergnes *et al.*, 1986). De maneira oposta, manipulações farmacológicas, com o intuito de aumentar a atividade encefálica de serotonina, bloqueando a recaptção de serotonina nos terminais sinápticos com tratamento crônico de SSRIs ou aumentando a produção de serotonina com a administração de 5-hidroxitriptofano (um precursor de 5-HT), diminui a agressividade (Olivier, 2004; Nelson & Chiavegatto, 2001).

Alguns estudos têm mostrado evidências contraditórias, em relação aos níveis de 5-HIAA e comportamento agressivo, pois, algumas vezes, ocorre uma correlação negativa entre 5-HIAA e comportamento agressivo em primatas e roedores (Yodyingyud *et al.*, 1985; van der Vegt *et al.*, 2003).

Em seres humanos, a atividade serotoninérgica em muitos casos pode estar relacionada com comportamentos agressivos, mas investigações importantes sugerem que

fatores sociais podem estar modulando amplamente, dentro deste contexto (Badawy, 1999). Disfunções serotoninérgicas influenciam a agressividade de maneira diferente em seres humanos, dependendo de como ocorre o controle da impulsividade, a regulação das emoções e habilidades sociais (Badawy, 1999).

O sistema serotoninérgico está envolvido com o comportamento impulsivo (Linnoila *et al.*, 1983; Harrison *et al.*, 1997 a; Puumala & Sirviö, 1998; Evenden, 1999; Mobini *et al.*, 2000). O termo impulsividade é usualmente reservado para más adaptações comportamentais. As ações são prematuramente concebidas como riscos excessivos ou inapropriados a situações (Linnoila *et al.*, 1983; Harrison *et al.*, 1997 a; Puumala & Sirviö, 1998; Evenden, 1999 b; Mobini *et al.*, 2000). Quando as ações têm resultado positivo, elas tendem a não ser vistas como impulsividade, mas sim como indicadores de coragem, rapidez e espontaneidade (Daruna & Barnes, 1993). Quando a atividade serotoninérgica central é reduzida, direta ou indiretamente, ocorre a tendência de predisposição impulsiva (Linnoila *et al.*, 1983; Wogar *et al.*, 1993; Fairbanks *et al.*, 2001; Mobini *et al.*, 2000). A impulsividade está relacionada com desordens psiquiátricas. Por outro lado, a impulsividade tem papéis em situações do cotidiano como dirigir (Lajunen, 1997) ou em ocupações profissionais (Klinteberg *et al.*, 1992; FAA, 1996). Surto de agressividade são sintomas freqüentes de impulsividade. Antidepressivos não-seletivos, inibidores irreversíveis da monoaminoxidase, tranilcipromina e o inibidor seletivo de recaptção para serotonina (SSRIs): fluoxetina (Coccaro *et al.*, 1990; Cornelius *et al.*, 1991; Markovitz, 1995), bem como a sertralina (Kavoussi *et al.*, 1994) podem ser efetivos no tratamento da impulsividade. Estes dados sugerem que cada droga pode ser usada no tratamento das medidas de impulsividade e da agressividade. O mecanismo é talvez relacionado a sua habilidade em estabilizar os níveis de serotonina (Evenden, 1999).

Através da técnica da microdiálise *in vivo*, tem sido possível monitorar as mudanças na atividade serotoninérgica durante os confrontos agressivos em ratos (van Erp & Miczek, 2000; Ferrari *et al.*, 2003). Com esta metodologia pode-se monitorar em tempo real, a liberação de serotonina extracelular, de estruturas corticolímbicas, em fases distintas de um confronto agressivo: antes, durante e após o confronto (Ferrari *et al.*, 2005). No encéfalo de mamíferos, a serotonina provém de neurônios localizados no núcleo da rafe dorsal e mediano, com projeções ascendentes às importantes estruturas do tronco encefálico, como: córtex pré-frontal, hipocampo, estriado e núcleo accumbens, e também projeções descendentes à medula espinhal (Ferrari *et al.*, 2005). Estudos com microdiálise revelam que, durante um breve episódio de agressividade em ratos residentes, ocorre uma diminuição nos níveis de serotonina no córtex pré-frontal, mas não no núcleo accumbens (van Erp & Miczek, 2000; Ferrari *et al.*, 2003). A diminuição de 5-HT no córtex pré-frontal é prolongada e pode persistir por uma hora após o final do confronto (Ferrari *et al.*, 2005). Em ratos machos residentes, que são condicionados a atacar um intruso, num período de dez dias, exatamente ao mesmo tempo, os níveis de serotonina no núcleo accumbens diminuem de 30 a 35%, quando comparados com os níveis basais, no 11º dia, antes do confronto (Ferrari *et al.*, 2003). Esses experimentos indicam que o comportamento agressivo está associado com mudanças agudas nos níveis de serotonina, em estruturas corticolímbicas (Ferrari *et al.*, 2005).

A serotonina está localizada em muitas células não neuronais, somente 1 a 2% da quantidade total de serotonina é sintetizada no cérebro (Hillegaart, 1991). O aminoácido essencial triptofano é hidroxilado para 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase. Essa hidroxilação é o passo limitante na síntese de 5-hidroxitriptamina que regula os mecanismos de retroalimentação. A triptofano hidroxilase pode ser



especificamente bloqueada por p-cloro-fenilalanina (PCPA) resultando em diminuição dos níveis de 5-HT. O 5-HTP é rapidamente descarboxilado para serotonina pela descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos. A serotonina formada é transportada e estocada em grânulos. A monoaminoxidase (MAO) mitocondrial pode quebrá-la formando tanto 5-hidroxitriptofano como ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). A serotonina lançada na fenda sináptica atua tanto em receptores pré como pós-sinápticos. Os autorreceptores pré-sinápticos são inibitórios e regulam a síntese e secreção de 5-HT. A serotonina é removida da fenda por uma recaptção neuronal ativa e metabolizada pela monoaminaoxidase (MAO) (Hillegaart, 1991).

O sistema serotoninérgico regula numerosas funções fisiológicas como o sono, termorregulação e padrões de comportamento (Wilkinson & Dourish, 1991). A serotonina também está envolvida com a regulação do apetite, ritmo circadiano, atividade locomotora, comportamento sexual, memória, vigília, nocicepção e enxaqueca (Parent *et al.*, 1981; Steinbusch, 1981; Sari, 2004). Alterações deste sistema estão ligadas a muitas desordens neuropsiquiátricas como depressão, ansiedade e agressividade (Sleight *et al.*, 1991; Sari, 2004).

A multiplicidade destas funções fisiológicas e comportamentais na qual a serotonina está envolvida, ocorre, em parte, pela sua ampla distribuição no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Periférico (SNP) e, também, pela diversidade de receptores (Boess & Martin, 1994; Hoyer *et al.*, 1994).

O sistema serotoninérgico no SNC está bem limitado e definido. Os corpos celulares estão localizados no mesencéfalo e tronco cerebral (Törk, 1990) e os neurônios serotoninérgicos projetam-se às áreas rostral e caudal do encéfalo (Jacobs & Azmitia,

1992). As projeções rostrais têm um papel importante no sistema serotoninérgico, pois estão envolvidas na patologia de várias desordens psiquiátricas (Olivier & Oorschot, 2005).

O sistema serotoninérgico é um sistema complexo e possui 14 subtipos de receptores: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>. A família dos receptores serotoninérgicos é formada em parte por duas superfamílias de genes: a superfamília dos receptores acoplados à proteína G e a superfamília dos canais iônicos. Os receptores 5-HT<sub>1,2,4,5,6 e 7</sub> estão relacionados com a modulação da adenilato ciclase ou do fosfoinositol via ativação de proteínas G, já, os receptores 5-HT<sub>3</sub> estão relacionados com a modulação de canais iônicos (Olivier & Oorschot, 2005).

A liberação de serotonina de terminais de neurônios serotoninérgicos é regulada pelos autorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> (Middlemiss, 1984; Engel *et al.*, 1986; Fink *et al.*, 1995). Estes receptores estão também presentes em terminais não-serotoninérgicos (heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub>) onde eles modulam a liberação de outros neurotransmissores (Harel-Dupas *et al.*, 1991; Feuerstein *et al.*, 1996).

Os receptores da 5-HT podem estar localizados em diferentes partes do neurônio: no corpo celular, dendritos ou nos terminais sinápticos (Peroutka, 1988).

A atividade dos neurônios serotoninérgicos é regulada por dois tipos de autorreceptores: 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub> e também, pelo transporte de serotonina (Piñeyro & Blier, 1999). Durante o disparo neuronal, a serotonina é liberada dos terminais e ativa os receptores serotoninérgicos. A regulação do disparo e liberação de serotonina são controlados por mecanismos de “feedback” - retroalimentação, que modulam a atividade do neurônio serotoninérgico. O primeiro mecanismo de modulação da atividade serotoninérgica consiste nos transportadores de serotonina, que estão localizados nos

terminais sinápticos e, também, os corpos celulares e os dendritos dos neurônios serotoninérgicos que carregam serotonina de volta para o neurônio. Este processo é denominado de recaptação de serotonina, muito importante para restaurar as condições normais de disparo da célula e evitar a superestimulação dos receptores. Outro mecanismo que contribui para cessar o disparo celular e controlar a liberação de serotonina é a ativação dos autorreceptores 5-HT<sub>1B</sub> nos terminais sinápticos, conduzindo a uma inibição direta da liberação de serotonina. Um terceiro mecanismo é constituído pelos autorreceptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> que também inibem a liberação de serotonina (Piñeyro & Blier, 1999; Adell *et al.*, 2002).

Experimentos pré-clínicos têm mostrado evidências importantes dos receptores 5-HT<sub>1</sub> e 5-HT<sub>2</sub>, em relação ao comportamento agressivo (Olivier *et al.*, 1989; Olivier & Mos, 1992; Barret & Vanover, 1993; de Almeida & Lucion, 1994, 1997; de Almeida *et al.*, in press). A ativação dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> tem demonstrado uma diminuição na agressividade, após a administração sistêmica ou central no cérebro. Uma importante ação dos agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> está relacionada com as funções motoras, como é refletido pela diminuição dos movimentos e aumento repetitivo dos movimentos em muitos indivíduos (de Almeida & Lucion, 1997; Sanchez & Meier, 1997; Miczek *et al.*, 1998b).

## **1.6 Receptores 5-HT<sub>1B</sub>**

Tem-se demonstrado que os receptores 5-HT<sub>1B</sub> estão envolvidos em funções fisiológicas importantes, comportamentais e doenças psiquiátricas, incluindo a atividade locomotora, drogas de abuso, enxaqueca, estados de ansiedade e no comportamento agressivo (Kennett *et al.*, 1987; Blier *et al.*, 1988; Griebel *et al.*, 1990; O'Connor e Kruk,

1994; Saudou *et al.*, 1994; Boulenguez *et al.*, 1995; Ramboz *et al.*, 1996; Millan & Perrin-Monneyron, 1997; Clark *et al.*, 2002; Lin & Parsons, 2002; Fernandez-Guasti *et al.*, 1992; Kaiyala *et al.*, 2003;).

Os receptores 5-HT<sub>1B</sub> foram encontrados inicialmente somente em roedores (ratos, camundongos e hamsters) (Pedigo *et al.*, 1981; Hamon *et al.*, 1986), mas, subsequente, estudos com clonagem e seqüenciamento demonstraram que, de fato, em seres humanos ocorre um receptor homólogo aos receptores 5-HT<sub>1B</sub>, que são os receptores 5-HT<sub>1Dbeta</sub> (Adham *et al.*, 1992; Boess & Martin, 1994; Hartig *et al.*, 1996; Hoyer & Martin, 1997). Há poucas diferenças farmacológicas na diferenciação entre as várias espécies deste receptor. Por exemplo, muitos antagonistas beta-adrenérgicos, como o propranolol, em roedores ligam-se a receptores 5-HT<sub>1B</sub> com uma alta afinidade, enquanto em outras espécies, ocorre a ligação a receptores 5-HT<sub>1Dbeta</sub>. Esta distinção farmacológica é devido a uma pequena diferença num aminoácido (Asparagina X Treonina) no sexto domínio transmembrana do receptor (Metcalf *et al.*, 1992; Oksenberg *et al.*, 1992). Atualmente, a mesma nomenclatura é utilizada para este receptor em todas as espécies de mamíferos; o receptor 5-HT<sub>1Dbeta</sub> em seres humanos é conhecido como h5-HT<sub>1B</sub>, e em ratos, o receptor 5-HT<sub>1B</sub> é chamado de r5-HT<sub>1B</sub> (Hartig *et al.*, 1996).

Estudos autorradiográficos demonstram uma elevada densidade de receptores 5-HT<sub>1B</sub> nos gânglios basais (particularmente na substância nigra, globo pálido, pálido ventral e núcleo entopeduncular), mas, também, em muitas outras regiões (Pazos & Palacios, 1985; Verge *et al.*, 1986; Bruinvels *et al.*, 1993). Foi demonstrada uma densidade moderada dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> no córtex cerebral, camada molecular do hipocampo, núcleo entopeduncular, camada cinzenta molecular do colículo superior, putâmen e caudado (Pazos & Palacios, 1985; Bruinvels *et al.*, 1993; Boulenguez *et al.*, 1996; Sari *et al.*, 1999 e

Sari, 2004). Ocorrem divergências entre síntese e localização do receptor 5-HT<sub>1B</sub> que podem ser explicadas pela hipótese de que este receptor é sintetizado em diferentes lugares (corpo celular) e transportado a diferentes terminais axonais, ambos os neurônios: serotoninérgicos e não-serotoninérgicos (Boschert *et al.*, 1994). Não há diferenças estruturais entre os autorreceptores e os heterorreceptores 5-HT<sub>1B</sub>, mas algumas variações genéticas nos receptores h5-HT<sub>1B</sub> podem ser encontradas (Gothert *et al.*, 1998).

Os receptores 5-HT<sub>1B</sub> são pré e pós-sinápticos. É especulado que em muitas áreas cerebrais (incluindo a substância nigra e globo pálido), os receptores 5-HT<sub>1B</sub> podem ser localizados em terminais nervosos não-serotoninérgicos, tendo sido sintetizados e transportados para outras regiões (ver Boschert *et al.*, 1994; Bruinvels *et al.*, 1994 a,b). A localização anatômica dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> evidencia a idéia que os receptores 5-HT<sub>1B</sub> têm um papel como autorreceptores e heterorreceptores, isto é, controlam a liberação de neurotransmissores. A ativação dos receptores pré-sinápticos 5-HT<sub>1B</sub> inibe a liberação de serotonina e diminui as concentrações extracelulares de serotonina no córtex, hipocampo ventral, estriatum e diencéfalo (Engel *et al.*, 1986; Hoyer & Middlemiss, 1989; Hjörth & Shap, 1991; Chopin *et al.*, 1994; Martin & Humphrey, 1994; Rollema *et al.*, 1996; Roberts *et al.*, 1997; Knobelman *et al.*, 2000) (para revisão, ver Sari, 2004). Na microdiálise in vivo, foi confirmada uma supressão de 30 a 40% de serotonina extracelular no córtex pré-frontal de ratos após a administração de CP-94,253 numa dose de 10 mg/kg, diminuindo a agressividade, sendo esta uma possível ação dos receptores pré-sinápticos, em adição à ação dos receptores pós-sinápticos (Bannai *et al.*, in press).

Em ratos e camundongos o receptor 5-HT<sub>1B</sub> é composto de 386 aminoácidos (Adham *et al.*, 1992; Maroteaux *et al.*, 1992; Voigt *et al.*, 1991), todavia o receptor 5-HT<sub>1Dbeta</sub> é composto por 390 aminoácidos em seres humanos (Demchyshyn *et al.*, 1992;

Hamblin *et al.*, 1992 a; Jin *et al.*, 1992; Veldman & Bienkowski, 1992; Weinsshank *et al.*, 1992). Estes receptores estão acoplados a proteínas G, contendo 7 domínios transmembrana (Findlay & Eliopoulos, 1990; Hibert *et al.*, 1991; Trumpp-Kallmeyer *et al.*, 1992). O sétimo domínio transmembrana do receptor 5-HT<sub>1B</sub> tem um resíduo de asparagina, o qual tem sido sugerido que se liga a antagonistas beta-adrenérgicos derivados do pindolol (Guan *et al.*, 1992). O receptor 5-HT<sub>1Dbeta</sub> tem pequena afinidade por aqueles antagonistas beta-adrenérgicos citados acima, e este receptor contém um resíduo de treonina no lugar da asparagina. Estudo de Metcalf (1992) e colaboradores demonstrou que diferenças farmacológicas marcantes ocorrem entre os receptores 5-HT<sub>1B</sub> e os receptores 5-HT<sub>1Dbeta</sub> e isto é devido a presença de um aminoácido (Metcalf *et al.*, 1992; Oksenberg *et al.*, 1992; Parker *et al.*, 1993).

Camundongos nocaute para o receptor 5-HT<sub>1B</sub> são animais que não apresentam expressão desse receptor. Esses animais têm deletado o gene que codifica o receptor 5-HT<sub>1B</sub> e têm níveis elevados de agressividade (Bouwknicht *et al.*, 2001). Também consomem mais álcool e cocaína (Crabbe *et al.*, 1996, 1999; Rocha *et al.*, 1998). Estudos recentes têm demonstrado que agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> como: anpirtolina, CP-94,253 e zolmitriptam são mais seletivos para este receptor e apresentam efeitos anti-agressivos após o consumo de baixas doses de álcool ou quando submetidos à provocação social (Fish *et al.*, 1999; de Almeida *et al.*, 2001a; De Almeida & Miczek, 2002; Miczek & de Almeida, 2001).

O agonista 5-HT<sub>1B</sub>, CP-94,253, apresenta uma grande afinidade de ligação pelos receptores 5-HT<sub>1B</sub> ( $K_i=2,0 \pm 0,4$  nM) do que outros subtipos de receptores serotoninérgicos (Koe *et al.*, 1992; 1995). Este fármaco é uma boa ferramenta para avaliar o comportamento agressivo (de Almeida *et al.*, in press).

O CP-93,129 é um agonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> com uma alta afinidade de ligação para este receptor ( $K_i=8,4 \pm 0,09$  nM) (Millan *et al.*, 2002) e com uma afinidade bem menor nos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> (Hjorth & Sharp, 1991). Adicionalmente, o CP-93,129 não apresenta nenhuma afinidade por outro sistema de neurotransmissor, como o sistema dopaminérgico, adrenérgico ou opiáceo (Macor *et al.*, 1990). Com estas características, o CP-93,129 pode ser caracterizado como um seletivo e altamente específico ligante dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> (Hasegawa *et al.*, 2005).

## **2 OBJETIVO**

O presente trabalho teve como objetivos verificar :

- 1) O efeito dos agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> CP-94,253 e CP-93,129 sobre o comportamento agressivo de ratas fêmeas submetidas à provocação social; e
- 2) o papel do córtex pré-frontal, mais especificamente a região orbitofrontal, sobre o comportamento agressivo de ratas fêmeas submetidas à provocação social.



### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Animais**

Foram utilizadas ratas fêmeas Wistar, provenientes do Biotério da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – Unisinos.

#### **3.2 Protocolo Experimental**

O experimento iniciou com fêmeas prenhas. Após as fêmeas parirem, foi padronizado um número total de 8 filhotes por ninhada. A data de nascimento dos filhotes foi estabelecida como dia 0, começando a contagem dos dias do experimento a partir daquela data.

No 3º dia pós-parto, foi realizado um teste comportamental para observar se a fêmea era agressiva. Neste teste comportamental - foi colocado um macho intruso, com peso de 30 a 50 g inferior ao peso da fêmea, na caixa do residente, por um período de 10 minutos. A fêmea era considerada agressiva, quando o número de mordidas fosse igual ou superior a 2 mordidas no macho intruso. Se a fêmea fosse agressiva, ela estaria apta para o experimento.

No 5º dia pós-parto, a fêmea foi submetida ao protocolo de provocação social (Figura 1). O macho provocador era colocado dentro de um cilindro, sendo que este cilindro possuía orifícios, possibilitando que a fêmea pudesse cheirá-lo, mas não tocá-lo, por um período de 5 minutos. Após o término deste tempo, um macho era colocado na caixa como

intruso. Desta vez o macho era colocado na caixa com a fêmea sem a presença do cilindro, para que a fêmea pudesse ter livre acesso e contato com o macho intruso, podendo mordê-lo, demonstrando desta forma à agressividade.

No 6º dia pós-parto, a fêmea foi submetida à cirurgia estereotáxica (Figura 2) no período correspondente às primeiras horas do ciclo-claro, que iniciava às 15 horas.

No 9º dia pós-parto a fêmea foi microinjetada com solução veículo, com CP-94, 253 em umas das 2 doses diferentes, com solução salina ou com CP-93,129. A droga foi injetada num tempo total de 60 segundos, utilizando-se uma seringa Hamilton de 5 µl. A agulha permanecia por mais um minuto. Após 15 minutos, foi realizado o teste comportamental. Neste teste, era colocado um macho intruso na caixa da fêmea residente, e todos os comportamentos, agressivos e não-agressivos, eram filmados para que, posteriormente, pudessem ser devidamente analisados.

O ciclo claro-escuro era de 12:12 horas (início da fase escura às 15 horas), a temperatura em 22° C e o nível de ruídos foram controlados. Havia água e comida “ad libitum”.

### **3.3 Grupos Experimentais**

Os animais foram divididos nos seguintes experimentos:

EXPERIMENTO I: 24 ratas fêmeas adultas prenhas, com 60 dias de idade, pesando entre 200 e 250 g, divididas em 3 grupos:

Grupo I – microinjeção de solução veículo num volume de 0,2 µl (n = 8);

Grupo II – microinjeção de CP-94,253 na dose de 0,56 µg/0,2µl (n = 8); e

Grupo III - microinjeção de CP-94,253 na dose de 1,0 µg/0,2µl (n = 8).

EXPERIMENTO II: 18 ratas fêmeas adultas prenhas, com 60 dias de idade, pesando entre 200 e 250 g, divididas em 2 grupos:

Grupo I – microinjeção de solução salina volume de 0,2 µl (n = 9); e

Grupo II – microinjeção de CP-93,129 na dose de 1,0 µg/0,2µl (n = 9).

No experimento I, o 1º grupo foi injetado com solução veículo, que consistiu de Dimetilsulfóxido (DMSO) 5% juntamente com 5% de Tween 80, diluídos em água destilada.

### **3.4 Ambiente Experimental**

A caixa acrílica onde a fêmea foi mantida com sua prole tinha dimensões (65x55x25 cm). O chão era coberto com serragem. A tampa de cima era de arame, podendo ser aberta quando necessário para a limpeza da caixa e entrada e saída dos animais. Na parte posterior desta tampa existia um compartimento em forma de “V” onde eram colocados o alimento (ração) e o vidro com água (Figura 3).

### **3.5 Cirurgia Estereotáxica**

Foi colocada uma cânula unilateral na região do córtex órbita frontal medial, sendo utilizado o atlas estereotáxico de cérebro de ratos (Paxinos & Watson, 1992). As coordenadas utilizadas foram:

- ◆ ântero-posterior:4,3 mm

- ◆ lateral: 0,6 mm
- ◆ vertical: 2,1 mm

Os animais foram anestesiados por via intraperitoneal com Xilazina (0,1 mg/kg) seguida de Cloridrato de Ketamina (0,1 mg/kg). A cânula tinha comprimento de 12 mm e diâmetro externo de 0,6 mm e era introduzida com auxílio do aparelho estereotáxico (Stolting, USA).

Após terem sido anestesiadas e fixadas no estereotáxico, as ratas foram submetidas a uma incisão longitudinal na pele, na linha média da região superior do crânio, expondo o periósseo. Foi realizada a técnica de trepanação, utilizando-se uma broca, com largura adequada para a passagem da cânula de maneira perpendicular ao cérebro. Depois de introduzida a cânula, seguindo as coordenadas acima citadas, esta foi fixada com polímero sintético (acrílico) e com auxílio de um pequeno parafuso acoplado ao tecido ósseo.

Após o término deste procedimento, as ratas foram retiradas do estereotáxico e mantidas aquecidas sob uma lâmpada de 60 Watts incandescente, até recuperação da anestesia, em torno de 2 a 4 horas. Após a recuperação da anestesia as ratas foram acondicionadas em suas caixas de origem e mantidas no biotério de experimentação.

### **3.6 Drogas e Microinjeções**

Os fármacos injetados foram os agonistas serotoninérgicos dos receptores 5-HT<sub>1B</sub>, CP-94,253 (Pfizer, Groton, CT, USA) nas doses de 0,56 µg/0,2µl e 1,0 µg/0,2µl e o CP-93,129 (Pfizer, Groton, CT, USA) na dose de 1,0 µg/0,2µl.

A cânula-guia foi colocada 1 mm acima da região objetivada e a microinjeção foi realizada exatamente na região orbitofrontal do córtex pré-frontal.

Cada fêmea foi microinjetada somente uma vez.

### **3.7 Registro Comportamental**

O registro comportamental das fêmeas residentes foi feito através de filmadora durante as primeiras horas do ciclo escuro.

Posteriormente, o registro comportamental era visualizado com auxílio do aparelho de vídeo por um observador treinado, que digitava no computador, alimentado com o programa especialmente elaborado – Noldus, “The Observer Video – Pro, Version 4.0”, no qual uma tecla específica para cada comportamento era digitada a medida que eles ocorriam. O programa computava a frequência e a duração de cada comportamento. A frequência era o número de vezes que cada comportamento ocorria durante o registro. A duração era o tempo total (em segundos) de cada comportamento. Portanto, frequência e duração foram os parâmetros comportamentais registrados e analisados.

Os comportamentos registrados foram os seguintes:

Ataque frontal: a fêmea ataca o intruso na direção da cabeça.

Ataque lateral: a fêmea ataca em direção ao corpo do intruso.

Morder o corpo: a fêmea morde o intruso no corpo.

Morder a cabeça: a fêmea morde o intruso na cabeça ou no pescoço.

Postura agressiva: a fêmea cerca o intruso e levanta uma das patas traseiras em direção ao intruso.

Dominar: a fêmea domina o intruso com as 2 patas dianteiras, prendendo-o, e o intruso fica imóvel.

Limpeza agressiva: a fêmea limpa o intruso, principalmente na região no corpo e pescoço com sutis mordidas.

Investigação social: a fêmea investiga o intruso.

Interação com filhotes: a fêmea interage de alguma maneira com a ninhada.

Caminhar: quando a fêmea se locomove pela caixa.

“Rearing”: quando a fêmea levanta as duas patas dianteiras e as deixa sob as bordas da caixa.

“Grooming”: auto-limpeza da fêmea.

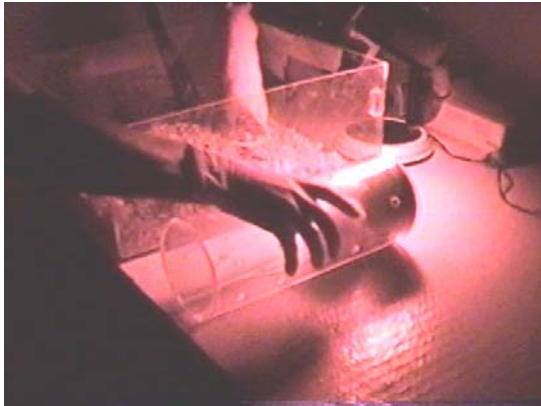
### **3.8 Verificação da Posição da Cânula**

Após a injeção dos fármacos, no 10<sup>o</sup> ou 11<sup>o</sup> dia do experimento, os cérebros das ratas foram retirados e imersos em uma solução de formaldeído 10% para processamento histológico e verificação da localização da cânula. Os cérebros foram cortados em vibrátomo (200 µm de espessura). A análise histológica da localização da cânula foi realizada com o auxílio de um microscópio óptico e de um Atlas (Paxinos & Watson, 1992). Foram utilizadas somente as ratas cujas cânulas-guias estivessem localizadas no região orbitofrontal.

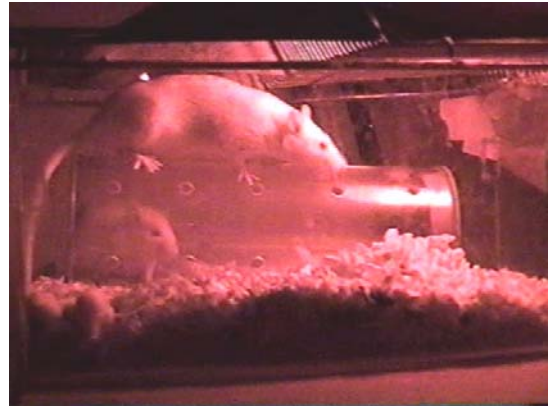
#### **4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados do experimento I foram expressos por média mais ou menos o erro padrão da média (EPM) e comparados entre os grupos experimentais tratados e controle através de uma análise de variância de uma via (ANOVA) e, posteriormente, comparados pelo Teste de Newman-Keuls. O nível de significância assumido foi de  $p < 0,05$ .

Em relação ao experimento II realizamos um Teste  $t$  de Student.



A



B



C



D

**Figura 1** – Fotos da Provocação Social.

- A: introdução do tubo com o provocador social.
- B: investigação da fêmea.
- C: a fêmea investigando o intruso.
- D: fêmea dominando o intruso.





A) Representação do posicionamento da fêmea no aparelho estereotáxico.

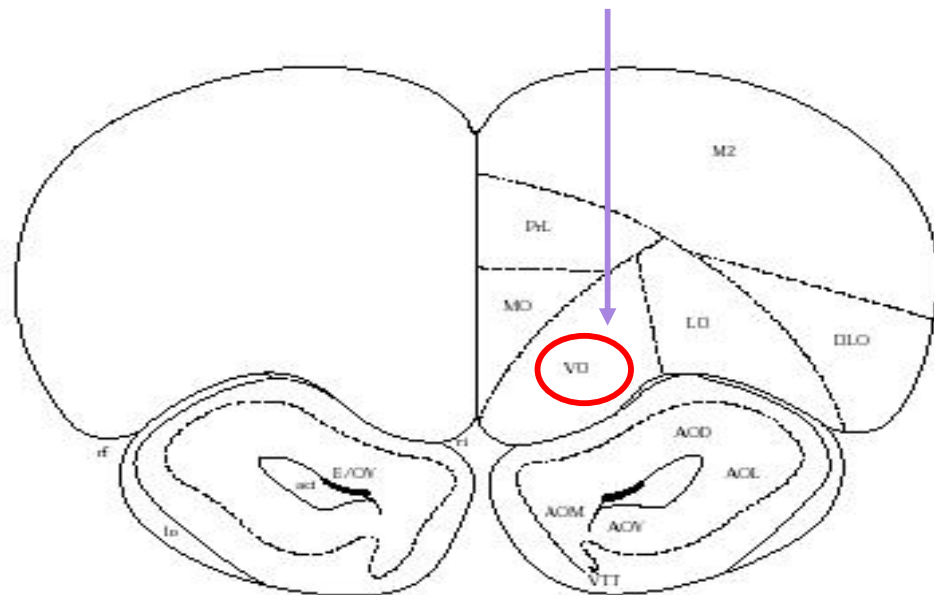


B) Representação da colocação da cânula e fixação com o acrílico.

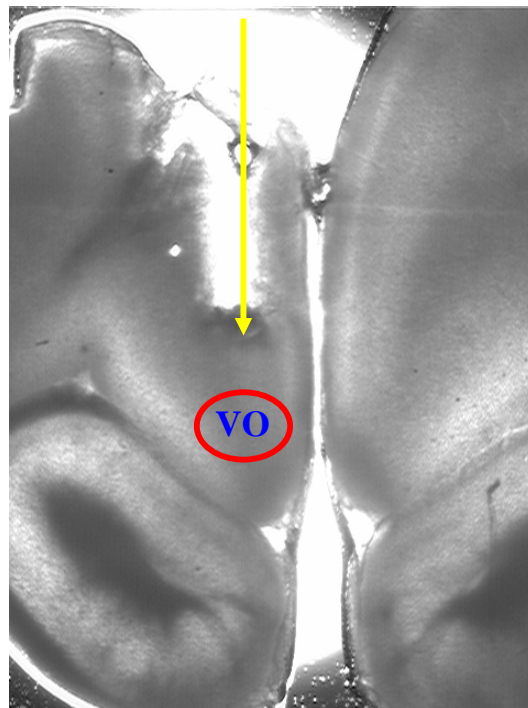
**Figura 2** – Cirurgia estereotáxica.



**Figura 3** – Ambiente experimental: caixa da fêmea residente com a sua prole.



**Figura 4** – Representação da localização do córtex pré-frontal orbitofrontal de rato em corte coronal (Paxinos e Watson, 1992).



**Figura 5** – Foto demonstrando a localização da cânula. Em amarelo: percurso da cânula.  
Em vermelho: região orbitofrontal.

## 5 RESULTADOS

EXPERIMENTO 1: EFEITO DA MICROINJEÇÃO DE CP-94,253 SOBRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO MATERNAL DE RATAS FÊMEAS SUBMETIDAS A PROVOCAÇÃO SOCIAL.

### 5.1 Comportamentos Agressivos

A frequência dos comportamentos agressivos de: ataque frontal [F(2,21)=1,53]; (figura 6), ataque lateral [F(2,21)=0,54] (figura 7), mordidas no corpo do intruso [F(2,21)=0,62] (figura 8), postura agressiva [F(2,21)= 0,26] (figura 9), mordidas na cabeça do intruso [F(2,21)=0,00] (figura 10), dominar [F(2,21)=0,15] (figura 11) e limpeza agressiva [F(2,21)=0,45] (figura 12) não apresentaram diferenças significativas quando comparados com o grupo controle .

A duração do comportamento agressivo (tabela I) de ataque frontal é significativamente diferente nos grupos: CP-94,253 na dose de 0,56 µg e de 1,0 µg, quando comparados entre si. CP-94,253 na dose de 1,0 µg é significativamente diferente quando comparado com o grupo Veículo, onde [F(2,21)=6,97; p=0,004]. Os outros comportamentos agressivos não foram significativamente diferentes quando comparados entre si, conforme a análise da variância.

## 5.2 Comportamentos Não-Agressivos

O tempo de duração dos comportamentos de: investigação social [F(2,21)=0,04] (figura 13), interação com filhotes [F(2,21)=0,47] (figura 14), caminhar [F(2,21)=1,19] (figura 15), “rearing” [F(2,21)=1,30] (figura 16) e “grooming”, [F(2,21)=0,53] (figura 17) do registro de ratas microinjetadas com solução veículo não é significativamente diferente do registro de ratas microinjetadas com CP-94,253 nas doses de 0,56 µg e 1,0 µg/ 0,2 µl, conforme a análise da variância.

Em relação às frequências dos comportamentos não-agressivos nos 3 grupos: Veículo, CP-94,253 na dose de 0,56 µg e CP-94,253 na dose de 1,0 µg não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quando comparados entre si (tabela II).

**Tabela I-** Duração(s) dos comportamentos agressivos (média  $\pm$  EPM) nos 3 grupos: Veículo, CP-94,253 na dose de 0,56  $\mu$ g e CP-94,253 na dose de 1,0  $\mu$ g.

Comportamentos	Veículo	CP-94,253 dose	
		0,56 $\mu$ g	1,0 $\mu$ g*
Ataque frontal	0,4 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,5
Ataque lateral	6,3 $\pm$ 1,9	8,4 $\pm$ 4,3	7,2 $\pm$ 2,4
Morder o corpo	1,9 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 1,1	2,6 $\pm$ 1,2
Postura agressiva	2,8 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 1,4	4,7 $\pm$ 2,4
Morder a cabeça	0,3 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,2
Dominar	25,2 $\pm$ 22,3	16,4 $\pm$ 8,8	13,6 $\pm$ 9,4
Limpeza agressiva	7,9 $\pm$ 4,5	1,7 $\pm$ 1,0	10,5 $\pm$ 9,2

n=8 para cada grupo.

\* =  $p < 0,05$  quando comparado com a dose de 0,56  $\mu$ g e com o grupo veículo.

**Tabela II-** Frequências dos comportamentos não-agressivos nos 3 grupos: Veículo, CP-94,253 na dose de 0,56  $\mu$ g e CP-94,253 na dose de 1,0  $\mu$ g.

Comportamentos	Veículo	CP-94,253 dose	
		0,56 $\mu$ g	1,0 $\mu$ g
Investigação social	21,0 $\pm$ 2,7	27,1 $\pm$ 8,1	23,6 $\pm$ 5,3
Interação com filhotes	0,9 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,4
Caminhar	19,9 $\pm$ 3,1	27,6 $\pm$ 5,2	24,4 $\pm$ 4,6
Rearing	5,4 $\pm$ 1,4	9,5 $\pm$ 3,1	5,0 $\pm$ 1,3
Grooming	4,3 $\pm$ 1,0	8,8 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 2,2

n=8 para cada grupo

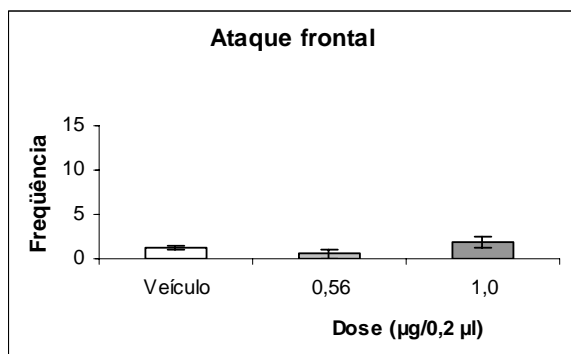


Figura 6 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de ataque frontal dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

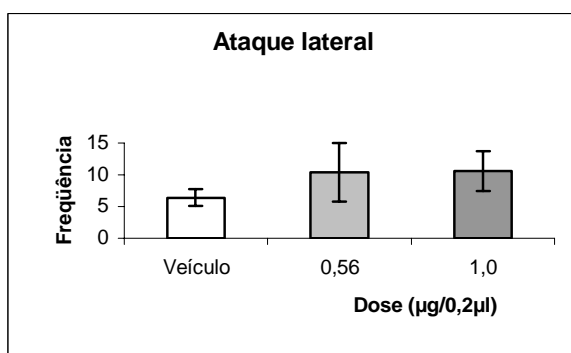


Figura 7 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de ataque lateral dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

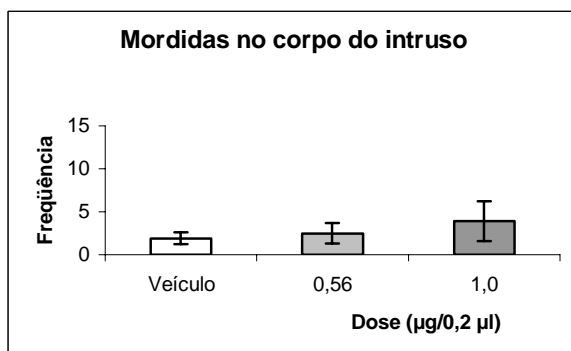


Figura 8 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de mordidas no corpo dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.



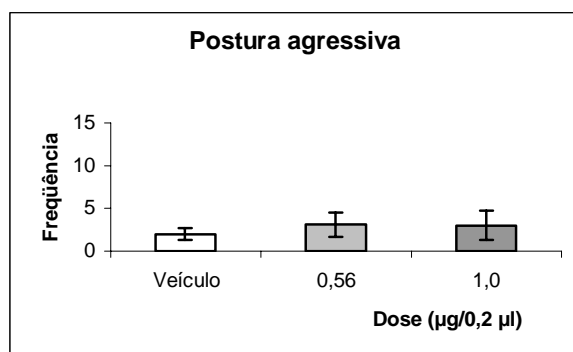


Figura 9 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de postura agressiva dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

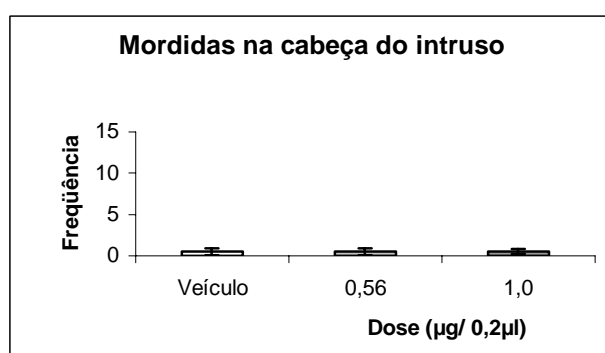


Figura 10 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de mordidas na cabeça dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

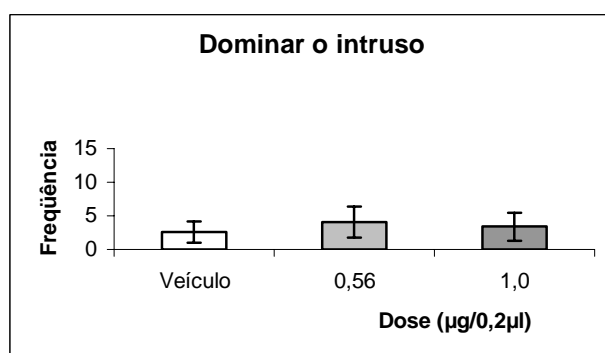


Figura 11 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de dominar dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

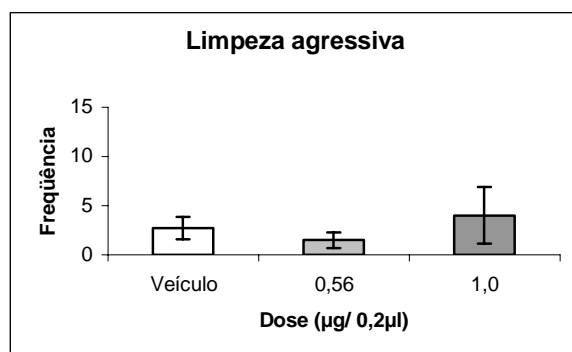


Figura 12 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de limpeza agressiva dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu\text{g}$  e 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$ .

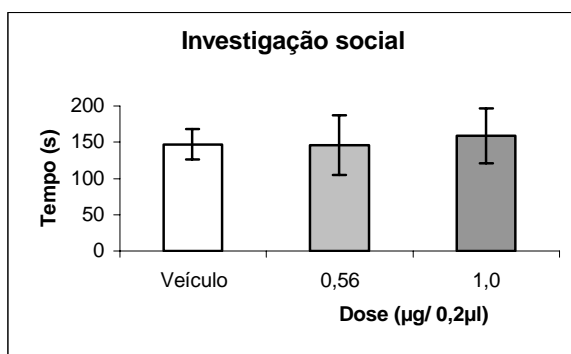


Figura 13 – Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de investigação social dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu\text{g}$  e 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$ .

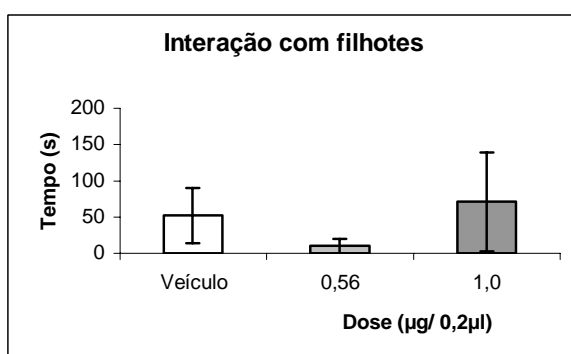


Figura 14 – Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de interação com filhotes dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu\text{g}$  e 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$ .

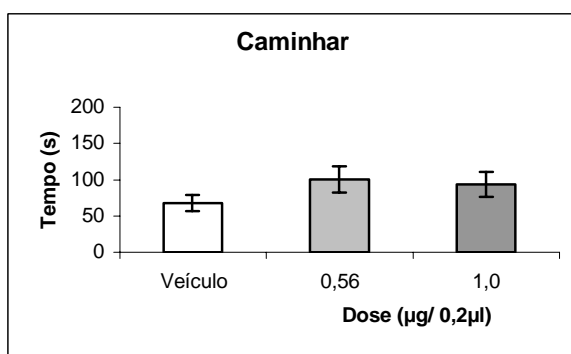


Figura 15 – Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de caminhar dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu\text{g}$  e 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$ .

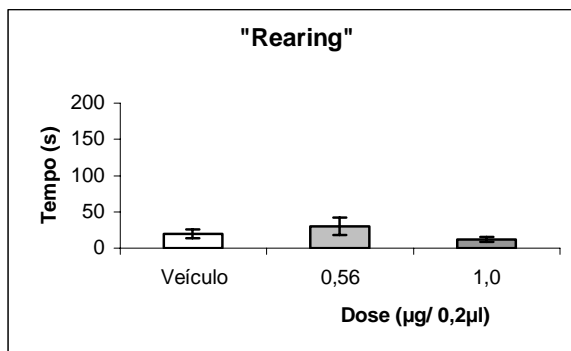


Figura 16 – Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de “rearing” dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

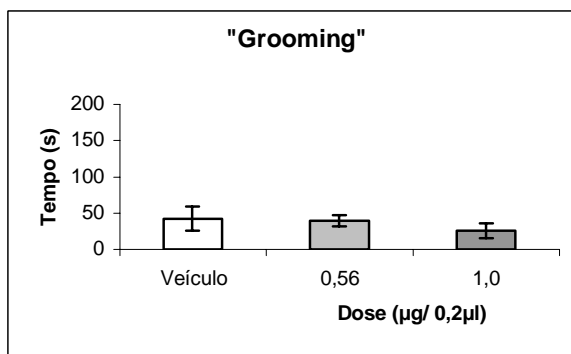


Figura 17– Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de “grooming” dos grupos Veículo, CP-94,253 nas doses de 0,56  $\mu$ g e 1,0  $\mu$ g/0,2  $\mu$ l.

## EXPERIMENTO 2: EFEITO DA MICROINJEÇÃO DE CP-93,129 SOBRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO MATERNAL DE RATAS FÊMEAS SUBMETIDAS A PROVOCAÇÃO SOCIAL.

### 5.3 Comportamentos Agressivos

A frequência do comportamento de ataque lateral ( $t_{16}=3,26$ ;  $p=0,005$ ) (figura 18), postura agressiva ( $t_{16}=2,64$ ;  $p=0,01$ ) (figura 19), dominar ( $t_{16}=3,58$ ;  $p=0,002$ ) (figura 20) do registro de ratas microinjetadas com CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}$ / 0,2  $\mu\text{l}$  apresenta diferenças significativas (diminuição) quando comparadas com o registro de ratas microinjetadas com salina, conforme o Teste  $t$  de Student.

A frequência do comportamento de morder o corpo do intruso ( $t_{16}=1,02$ ) (figura 21) não apresenta diferenças significativas.

A duração do comportamento agressivo (tabela III) de ataque lateral é significativamente diferente nos grupos: CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}$  e salina quando comparados entre si, de acordo com o Teste  $t$  de Student ( $t_{16}=3,24$ ;  $p=0,005$ ). O comportamento de dominar também nos mostra diferença significativa entre os grupos estudados: ( $p=0,001$ ). Outro comportamento que apresenta diferença significativa entre os grupos CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}$  e salina quando comparados entre si é o comportamento de postura agressiva ( $t_{16}=2,98$ ;  $p=0,009$ ). Os outros comportamentos

agressivos não foram significativamente diferentes quando comparados entre si, conforme o Teste  $t$  de Student.

#### **5.4 Comportamentos Não-Agressivos**

A duração do comportamento de investigação social (figura 22) do registro de ratas microinjetadas com CP-93,129 na dose 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$  é estatisticamente significativo quando comparada com o grupo de ratas microinjetadas com salina ( $t_{16}=2,27$ ;  $p=0,03$ ).

A duração de “rearing” (figura 23) do registro de ratas microinjetadas com CP-93,129 na dose 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$  é significativamente diferente do registro de ratas microinjetadas com salina. ( $t_{16}=2,21$ ;  $p=0,04$ ).

A duração dos comportamentos de interação com os filhotes ( $t_{16}=0,86$ ) (figura 24), caminhar ( $t_{16}=0,35$ ) (figura 25) e “grooming” ( $t_{16}=0,93$ ) (figura 26), não apresentou diferenças significativas.

Em relação à frequência do comportamento não-agressivo de investigar o intruso (tabela IV) nos dois grupos: Salina e CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}$  foram observados que as ratas microinjetadas com CP-93,129 reduzem significativamente a investigação social quando comparadas com o grupo salina ( $t_{16}=2,93$ ;  $p=0,01$ ). Quanto aos demais comportamentos não-agressivos, não houve diferenças estatisticamente significativas, quando comparados os 2 grupos entre si.

**Tabela III-** Duração(s) dos comportamentos agressivos (média  $\pm$  EPM) nos 2 grupos: Salina e CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu$ g.

Comportamentos	CP-93,129 dose	
	Salina	1,0 $\mu$ g
Ataque frontal	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
Ataque lateral	6,7 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 0,7*
Morder o corpo	4,4 $\pm$ 2,1	2,1 $\pm$ 1,0
Postura agressiva	10,0 $\pm$ 2,8	1,2 $\pm$ 0,8*
Morder a cabeça	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,1
Dominar	20,7 $\pm$ 7,0	0,0 $\pm$ 0,0*
Limpeza agressiva	0,9 $\pm$ 0,5	0,0 $\pm$ 0,0

n=8 para o grupo Salina e n=9 para o grupo CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu$ g.

\* = p<0,05.

**Tabela IV** - Frequências dos comportamentos não-agressivos nos 2 grupos: Salina e CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu$ g.

Comportamentos	CP-93,129 dose	
	Salina	1,0 $\mu$ g
Investigação social	40,3 $\pm$ 6,1	18,5 $\pm$ 4,0*
Interação com filhotes	1,6 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,6
Caminhar	32,7 $\pm$ 4,4	30,8 $\pm$ 2,2
Rearing	5,1 $\pm$ 1,9	10,1 $\pm$ 2,0
Grooming	10,3 $\pm$ 2,3	8,8 $\pm$ 3,1

n=9 para o grupo Salina e n=8 para o grupo CP-93,129.

\* = p<0,05.

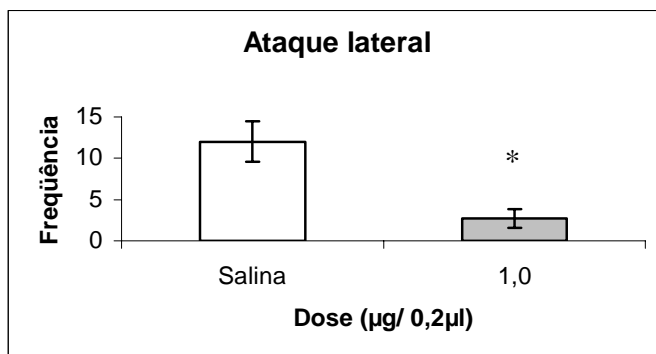


Figura 18 – Frequência média ± EPM do comportamento de ataque lateral dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 μg/0,2 μl.

\* =  $p < 0,05$ .

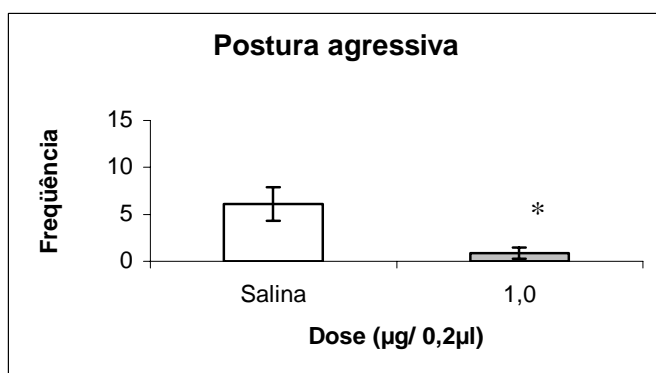


Figura 19 – Frequência média ± EPM do comportamento de postura agressiva dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 μg/0,2 μl.

\* =  $p < 0,05$ .

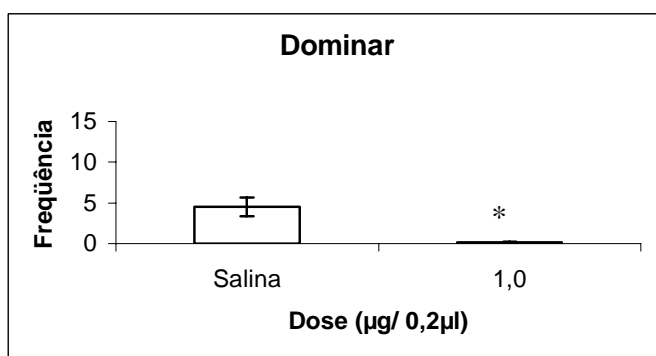


Figura 20 – Frequência média ± EPM do comportamento de dominar dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 μg/0,2 μl.

\* =  $p < 0,05$ .



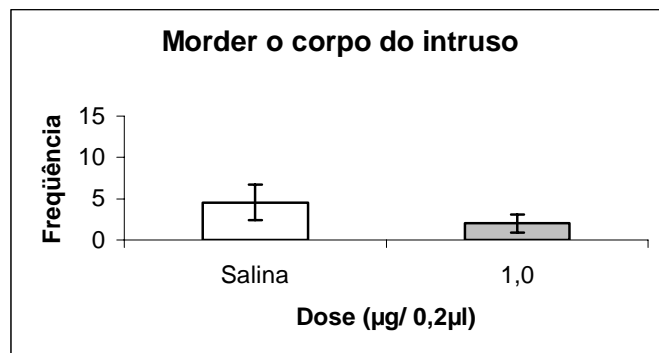


Figura 21 – Frequência média  $\pm$  EPM do comportamento de morder o corpo dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}/0,2\mu\text{l}$ .

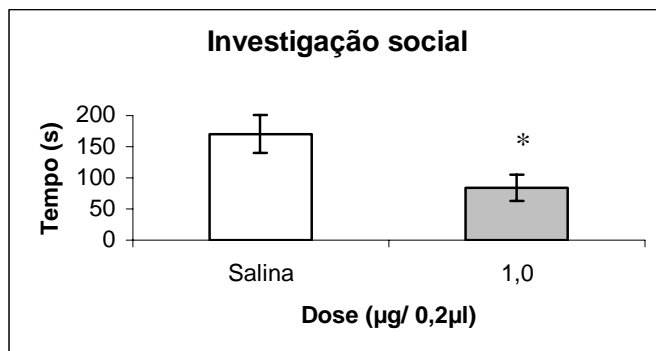


Figura 22 – Duração média ± EPM do comportamento de investigação social dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 µg/0,2 µl.

\* =  $p < 0,05$ .

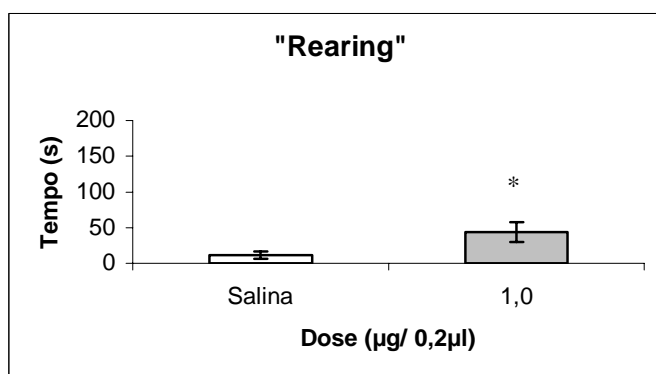


Figura 23 – Duração média ± EPM do comportamento de "rearing" dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 µg/0,2 µl.

\* =  $p < 0,05$ .

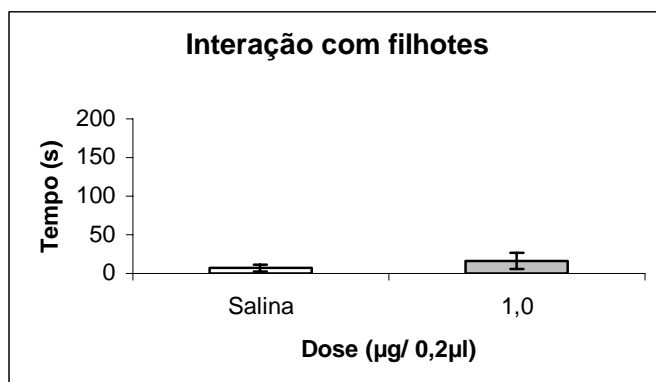


Figura 24 – Duração média ± EPM do comportamento de interação com filhotes dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0 µg/0,2 µl.

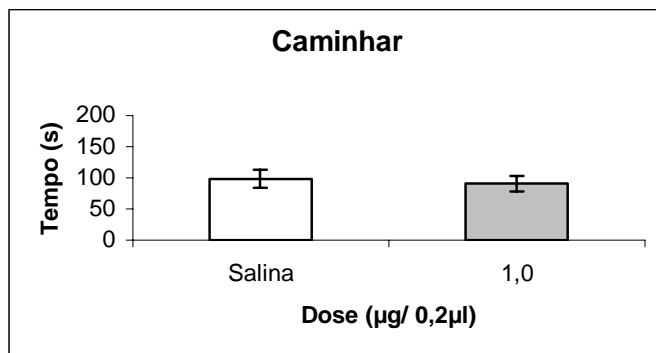


Figura 25 – Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de caminhar dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$ .

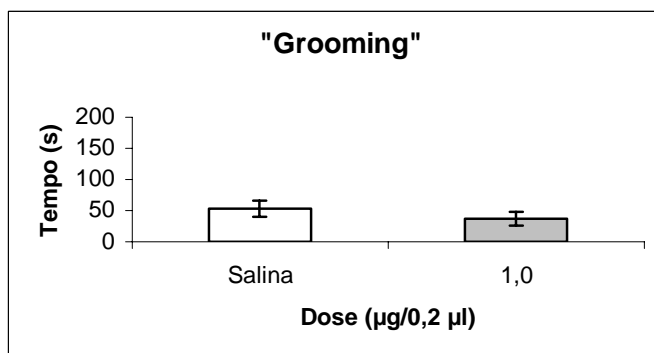


Figura 26 – Duração média  $\pm$  EPM do comportamento de "grooming" dos grupos Salina e CP-93,129 na dose de 1,0  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{l}$ .

## 6 DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou os efeitos sobre o comportamento agressivo maternal de dois agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> o CP-94,253 e o CP-93,129, microinjetados na região orbitofrontal do córtex pré-frontal de ratas submetidas à provocação social.

A partir dos resultados obtidos, podemos observar que os dois agonistas o CP-94,253 e o CP-93,129 não tiveram os mesmos efeitos. O CP-93,129 reduziu a agressividade das ratas submetidas à provocação social enquanto que o CP-94,253 não alterou o comportamento agressivo.

O agonista dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> CP-93,129 reduziu o comportamento agressivo (ofensivo), como foi observado nas frequências dos comportamentos de ataque lateral, postura agressiva e dominar o intruso. O CP-93,129 é um potente e altamente seletivo agonista dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> (K<sub>i</sub>=8,4 ± 0,09 nM) (Millan *et al.*, 2002).

Nossos resultados confirmaram a hipótese inicial de que os receptores 5-HT<sub>1B</sub> têm efeitos antiagressivos. Foi demonstrado que o CP-93,129, quando microinjetado no córtex pré-frontal, na região orbitofrontal de ratas submetidas à provocação social, tem efeitos inibitórios sobre o comportamento agressivo maternal. Ainda não existem dados na literatura relacionando comportamentos agressivos com a administração intracerebral de CP-93,129 em ratas fêmeas provocadas socialmente.

De acordo com a literatura, os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> como: eltoprazina e TFMPP têm sempre produzido efeitos antiagressivos, independente dos níveis basais de agressão dos animais (Mos *et al.*, 1992; Miczek *et al.*, 2002; Olivier & Mos, 1986; de Almeida & Miczek, 2002).

Em ratos machos, o TFMPP, um agonista dos receptores 5-HT<sub>1B/2C</sub> reduz o comportamento agressivo, quando microinjetado no ventrículo lateral (Olivier *et al.*, 1995). Todavia, em doses acima de 1 mg/kg, o TFMPP não altera o comportamento agressivo ofensivo no modelo de rato residente ou quando administrado localmente no núcleo da rafe dorsal de ratos (Muehlenkamp *et al.*, 1995).

Mais recentemente, os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub>, como por exemplo: a anpirtolina e o zolmitriptam que são seletivos para este subtipo de receptor, mostram terem efeitos mais significativos em animais que têm altos níveis de agressividade, após terem sido submetidos à provocação social ou ao consumo de baixas a moderadas doses de álcool (Fish *et al.*, 1999; de Almeida *et al.*, 2001; de Almeida & Miczek, 2002; Miczek & de Almeida, 2001).

Em ratas fêmeas pós-parto, o TFMPP, quando injetado intracerebroventricular numa dose de 20 µg, não alterou o comportamento agressivo maternal (de Almeida & Lucion, 1994).

O agonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>: eltoprazina tem efeitos antiagressivos e estes efeitos foram atribuídos à sua ação nos receptores 5-HT<sub>1B</sub> (Bell *et al.*, 1995; Olivier *et al.*, 1995; Mos *et al.*, 1996; Simon *et al.*, 1998).

Os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A/1B</sub> como: fluprazine, DU 28412, DU 27725 e batropazine têm efeitos antiagressivos (Olivier *et al.*, 1990 a,b).

A ativação dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> reduz o comportamento agressivo em roedores, após a administração sistêmica ou direta no encéfalo (De Almeida & Lucion 1997). O efeito marcante dos agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> está relacionado com alterações das funções motoras, como é demonstrado através de uma diminuição dos movimentos motores

e um aumento de movimentos repetitivos, em alguns indivíduos (De Almeida & Lucion, 1997; Sanchez & Meier, 1997; Miczek *et al.*, 1998b).

Em relação ao CP-94,253, curiosamente não foi possível demonstrar efeitos antiagressivos nas fêmeas estudadas.

Em camundongos machos, não submetidos à provocação social, de Almeida e colaboradores (2006) mostraram que a microinjeção de CP-94,253 diretamente no córtex pré-frontal, particularmente, na área orbital ventral, diminuiu a agressividade.

Em camundongos machos que consumiram álcool (um exemplo de protocolo utilizado para aumentar o comportamento agressivo), Faccidomo e colaboradores (2005) observaram que a microinjeção de CP-94,253 na região infralímbica do córtex pré-frontal aumentou significativamente o comportamento agressivo.

Em camundongos machos submetidos à ingestão de etanol (1,0 g/kg) e com posterior administração de CP-94,253 intraperitoneal, nas doses de 1,0-3,0 mg/kg, Fish *et al.* (1999) demonstraram efeitos antiagressivos.

Estudos utilizando camundongos após a administração intraperitoneal de agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> como: CP-94,253, zolmitriptam e anpirtolina (Fish *et al.*, 1999; de Almeida *et al.*, 2001 a, 2002) demonstraram diminuição de altos níveis de agressividade.

Experimentos realizados por De Boer e Koolhaas (2005) também utilizaram machos, mas desta vez ratos. Os machos eram provocados socialmente, através da colocação de um outro macho – provocador – na caixa do macho residente. O macho residente permanecia na caixa moradia juntamente com uma fêmea esterilizada por uma semana para evitar o isolamento e facilitar o comportamento social. Após o término deste período o residente era testado com o intruso por 10 minutos. Um intervalo de 30 minutos era dado e então estes animais foram injetados intraperitonealmente com agonistas dos

receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub> em diferentes doses: repinotan, S15535, alnespirona, WAY-100635, eltoprazina, CP-93,129 e CGS12066B. Estes resultados também confirmaram que a administração sistêmica de drogas atuando nos subtipos de receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>, têm efeitos antiagressivos em ratos machos residentes confrontados com um intruso.

Em fêmeas hamsters, Joppa e colaboradores (1997) observaram que a administração de CGS-12066A (agonista dos receptores 5-HT<sub>1B</sub>) sistêmica ou intracerebral não teve efeitos comportamentais. Este mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que a agressividade de fêmeas hamsters não é afetada pelo tratamento intracerebroventricular com 8-OH-DPAT (agonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>), todavia, injeção sistêmica de 8-OH-DPAT inibe efetivamente a agressividade.

Nossos resultados, mostrando que o CP-94,253 não alterou o comportamento agressivo de ratas fêmeas submetidas à provocação social, podem ser explicados inicialmente devido ao efeito da provocação social. Camundongos machos que não foram submetidos à provocação social, de acordo com De Almeida *et al.* (2006) reduziram os comportamentos agressivos. Por outro lado, camundongos provocados socialmente aumentaram os índices de comportamento agressivo (Faccidomo *et al.*, 2005). Em ambos os experimentos a via de injeção foi intracerebral. Estudos de Fish *et al.* (1999) mostraram que a administração intraperitoneal de CP-94,253 em camundongos machos submetidos à provocação social reduz o comportamento agressivo. A partir desses experimentos podemos supor que a via de injeção é outra questão que deve ser levada em consideração. Podemos constatar através dos trabalhos de Joppa *et al.* (1997) que o tratamento intracerebroventricular de um agonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> o 8-OH-DPAT não afeta a agressividade, todavia, injeção sistêmica de 8-OH-DPAT inibe efetivamente a agressividade.

O agonista CP-93,129 é mais seletivo para os receptores 5-HT<sub>1B</sub> do que o CP-94,253. Podemos supor que o CP-94,253 esteja agindo em outros subtipos de receptores, além dos receptores 5-HT<sub>1B</sub>, como por exemplo, em receptores 5-HT<sub>1D</sub>. As pesquisas de Johnson e colaboradores (2001) dão suporte a esta hipótese, pois, de acordo com estes pesquisadores, através de microdiálise in vivo, eles demonstraram que a perfusão local de agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub> diminui os níveis corticais de serotonina no córtex pré-frontal de ratos. Partindo do pressuposto que ocorre uma relação inversa entre os níveis de serotonina e agressividade, ou seja: se os níveis de serotonina apresentam-se reduzidos aumentando por sua vez o comportamento agressivo, podemos supor que o comportamento agressivo aumente. Nossos resultados mostraram que não houve uma diminuição do comportamento agressivo.

O CP-93,129 reduziu a agressividade ofensiva das fêmeas estudadas. A agressividade ofensiva é uma forma importante dos comportamentos sociais para fêmeas em muitas espécies (Björkqvist & Niemelä, 1992).

Poucos trabalhos têm direcionado pesquisas a ratos e camundongos fêmeas (Barfield, 1984). A regulação fisiológica da agressividade ofensiva parece ser comum às fêmeas das três espécies de roedores (Joppa, 1997). Estudos do controle neuroquímico da agressão em vertebrados, incluindo seres humanos, têm enfatizado a agressividade entre os machos (Joppa, 1997).

Nossos experimentos mostraram que a microinjeção do agonista serotoninérgico 5-HT<sub>1B</sub> CP-93,129 inibiu o comportamento agressivo maternal enquanto que o CP-94,253 não produziu os mesmos efeitos. Podemos supor que os receptores 5-HT<sub>1B</sub>, localizados na região orbitofrontal do córtex pré-frontal, estejam atuando como inibidores do comportamento agressivo.



A perda dos efeitos do CP-94,253 após as microinjeções na região VO do córtex pré-frontal de ratas lactantes, contrasta com os efeitos altamente antiagressivos das microinjeções de CP-94,253 nas doses de 0,56 e 1,0 µg, na mesma região encefálica, em camundongos machos residentes agressivos (de Almeida *et al.*, 2006). Injeções sistêmicas de CP-94,253 são também muito efetivas na redução de comportamentos agressivos em espécies típicas de camundongos machos residentes e em camundongos agressivos que consumiram álcool (Fish *et al.*, 1999), bem como na supressão da motivação de lutar em camundongos machos (Bannai, submetido a publicação).

O CP-93,129 é o ligante mais seletivo para o receptor 5-HT<sub>1B</sub>, mas não penetra na barreira hematoencefálica rapidamente (para revisão ver de Bôer & Koolhaas, 2005).

Nossos experimentos mostraram que a microinjeção de CP-93,129 foi mais efetiva e provavelmente estes efeitos específicos antiagressivos foram mediados pelos receptores 5-HT<sub>1B</sub>. Todavia, experimentos futuros com o uso de antagonistas precisam ser realizados para confirmar este mecanismo.

## 7 CONCLUSÕES

Em ratas fêmeas submetidas à provocação social, o CP-93,129 reduziu especificamente os comportamentos agressivos, enquanto o CP-94,253 não teve os mesmos efeitos.

Sendo assim, pode ser concluído que a estimulação dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> da região pré-frontal VO tem efeito inibitório sobre o comportamento agressivo maternal de ratas.

## **8 EXPERIMENTOS FUTUROS**

No futuro, serão realizados experimentos com a administração de GR 127935, um antagonista com alta afinidade (ca. 10 nM) para os receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> (Skingle *et al.*, 1996), na região orbitofrontal do córtex pré-frontal de ratas fêmeas submetidas à provocação social. Este experimento será importante para verificar e comprovar a especificidade do receptor 5-HT<sub>1B</sub> em relação ao comportamento agressivo.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHAM, N.; ROMANIENKO, P.; HARTIG, P.; WEINSSHANK, R.L.; BRANCHEK, T. 1992. *The rat 5-hydroxytryptamine 1B receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine 1D beta receptor*. Mol Pharmacol, 41:1-7.
- ADELL, A.; CELADA, P.; ABELLAN, M.T.; ARTIGAS, F. 2002. *Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei*. Brain Res Rev, 39:154-180.
- ALBERT, D.J.; WALSH, M.L.; JONIK, R.H. 1993. *Aggression in humans: what is its biological foundation?* Neurosci Biobehav Rev, 17:405-25.
- ASBERG, M.; TRASKMAN, L.; THOREN, P. 1976. *5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor?* Arch Gen Psychiatry, 33:1193-1197.
- BADAWAY, A. A. 1999. *Thyptophan metabolism in alcoholism*. Adv Exp Med Biol, 467:265-274.
- BANNAI, M.; FISH, E.W.; FACCIDOMO, S.P.; MICZEK, K.A., in press. *Escalated aggressive behavior and medial prefrontal (infralimbic) cortex 5-HT: reduction by the 5-HT1B receptor agonist CP-94,253 in mice*. Neuropsychopharmacology.
- BARFIELD, R.J. 1984. *Reproductive hormones and aggressive behavior*. In: Flannelly, K.J.; Blanchard, R.J.; Blanchard, D.C., eds. Biological perspectives on aggression. New York: Alan R. Liss. Inc.;105-134.
- BAROFSKY, A. L.; HARNEU, J.W. 1978. *Impairments in lactation in the rat following destruction of the median raphe nucleus*. Neuroendocrinology, 26:333-351.
- BAROFSKY, A. L.; TAYLOR, J.; TIZABI, Y.; KUMAR, R.; JONES-QUARTEY, K. 1983. *Specific neurotoxin lesions of median raphe serotonergic neurons disrupt maternal behavior in the lactating rat*. Endocrinology, 113:1884-1893.
- BARRET, J.E.; VANOVER, K.E. 1993. *5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions*. Psychopharmacology, 112:1-12.

- BELL, R.; DONALDSON, C.; GRACEY, D. 1995. *Differential effects of CGS12066B and CP-94,253 on murine social and agonistic behavior.* Pharmacol Biochem Behav, 52:7-16.
- BELL, R.; HOBSON, H. 1994. *5-HT1A receptor influences on rodent social and agonistic behavior: a review and empirical study.* Neurosci Biobehav Rev, 18:325-338.
- BENNETT, A.J.; LESH, K.P.; HEILS, A.; LONG, J.; LORENZ, J.; SHOAF, S.E.; CHAMPOUX, M.; SUOMI, S.J.; LINNOILA, M.; HIGLEY, J.D. 2002. *Early experience and serotonin transporter gene variation interaction to influence primate CNS function.* Mol Psychiatry, 17:118-122.
- BERKOWITZ, L. 1983. *Aversively stimulated aggression: some parallels and differences in research with animals and humans.* Am Psychol, 38:1135-1144.
- BERRY, M.S. 1993. *Ethanol-induced enhancement of defensive behavior in different models of murine aggression.* J Stud Alcohol, Suppl. 11,156-162.
- BJÖRKQVIST, K.; NIEMELÄ, P., eds. 1992. *Of mice and women: aspects of female aggression.* San Diego: Plenum Press.
- BLAIR, R. J. 2001. *Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 71:727-731.
- BLANCHARD, R.J.; BLANCHARD, D.C. 1977. *Aggressive behavior in the rat.* Behavior Biology, 21:197-224.
- BLANCHARD, R.J.; BLANCHARD, D.C. 1981. *The organization and modeling of animal aggression.* In: Brain, P.F., Benton D.(ed). *The biology of aggression.* Alphen aan den Rijn, The Netherlands: Sijthoff & Noordhoff.
- BLANCHARD, D.C, BLANCHARD, R.J. 1984. *Inadequacy of pain-aggression hypothesis revealed in naturalistic settings.* Aggress Behav,10:33-46.
- BLANCHARD, R.J; HORI, K; TOM, P; BLANCHARD, C.D. 1987. *Social structure and ethanol consumption in the laboratory rat.* Phsarmacol Biochem Behav, 28:437-42.
- BLANCHARD, D.C. & BLANCHARD, R.J. 1991. *Behavioral correlates of chronic dominance-subordination relationships of male rats in a seminatural situation.* Neurosc and Biobeh Rev, 14: 455-462.
- BLIER, P. CHAPUT, Y. De MONTIGNY, C. 1988. *Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 337-:246-254.

- BOESS, F.G., MARTIN, I.L.; 1994. *Molecular biology of 5-HT receptors*. *Neuropharmacology*, 33: 278-317.
- BOSCHERT, U.; AMARA, D. A .; SEGU, L.; HEN, R. 1994. *The mouse 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor is localized predominantly on axon terminals*. *Neuroscience*, 58:67-182.
- BOULENGUEZ, P.; FOREMAN, N.; CHAUVEAU, J.; SEGU, L.; BUHOT, M.C. 1995. *Distractibility and locomotor activity in rat following intra-collicular injection of a serotonin 1B-1D agonist*. *Behav Brain Res*, 67:229-39.
- BOULENGUEZ, P.; PINARD, R.; SEGE, L. 1996. *Subcellular localization of 5-HT<sub>1B</sub> binding sites in the striatum griseum superficiale of the rat superior colliculus: na electron microscopic quantitative autoradiographic study*. *Synapse*, 24:203-212.
- BOUWKNECHT, J.A.; HIJZEN, T.H.; VAN DER G.J.; MAES, R.A.; HEN, R.; OLIVIER, B. 2001. *Absence of 5-HT<sub>1B</sub> receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT<sub>1B</sub> knockout mice*. *Biol Psychiatry*, 49:557-568.
- BRAIN, P.F. *Differentiating types of attack and defensive in rodents*. P 53-78. In: BRAIN P.F., BENTON, D (ed.). 1981. *Multidisciplinary Approaches to Aggression Research* Amsterdam, Elsevier.
- BRAIN, P.F.; HAUG, M.; PARMIGIANI, S. 1992. *The aggressive female rodent: redressing a "scientific" bias*. In: Björkqvist, K.; Niemelä, P., eds. *Of mice and women: aspects of female aggression*. San Diego: Plenum Press. 27-35.
- BROWN, G.L.; GOODWIN, F.K.; BALLENGER, J.C.; GOYER, P.F.; MAJOR, L.F. 1979. *Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites*. *Psychiatry Res*, 1:131-139.
- BROWN, G.L.; EBERT, M.H. GOYER, P.F. JIMERSON, D.C.; KLEIN, W.J.; BUNNEY, W.E.; GOODWIN, F.K. 1982. *Aggression, suicide, and serotonin: relationship to CSF amine metabolites*. *Am J Apychiatry*, 139:741-746.
- BROWN, T.G.; WERK, A .; CAPLAN, T.; SERAGANIAN, P. 1999. *Violent substance abusers in domestic violence treatment*. *Violence Vict*, 14:179-190.
- BRUINVELS, A.;T.; PALACIOS, J. M.; HOYER, D. 1993. *Autoradiographic characterization and localization of 5-HT<sub>1D</sub> compared to 5-HT<sub>1B</sub> binding sites in the rat brain*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 347:569-582.
- BRUINVELS, A.;T.; LANDWEHRMEYER,B.; GUSTAFSON,E.L. et al. 1994a. *Localization on 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor messenger RNA in rodent and primate brain*. *Neuropharmacology*, 33:367-386.

- BRUINVELS, A.;T.; LANDWEHRMEYER,B.; PROBST, A. et al. 1994b. *A comparative autoradiographic study of 5-HT1D binding sites in human and guinea-pig brain using different radioligands*. Brain Rese Mol Brain Res, 21:19-29.
- BUCHANAN, C.P.; SHRIER, E.M.; HILL, W.L. 1994. *Time-dependent effects of PCPA on social aggression in chicks*. Pharmacol Biochem Behav, 49:483-488.
- CARDINAL, R.M.; WINSTANLEY, C.A .; ROBBINS, T.W.; EVERITT, B.J. 2004. *Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement*. Ann. N.Y. Acad Sci, 1021:33-50.
- CHEREK, D. R.; STEINBERG, J.L.; VINES, R.V. 1984. *Low doses of alcohol affect human aggressive responses*. Biol Psychiatry, 19:263-267.
- CHERMACK, S.T.; GIANCOLA, P.R. 1997. *The relation between alcohol and aggression: na integrated biopsychosocial conceptualization*. Clin Psychol Ver, 17:621-649.
- CLARK, M.S.; SEXTON, T.J.; McCLAIN, M.; ROOT, D.; KOHEN, R.; NEUMAIER, J.F. 2002. *Overexpression of 5-HT1B receptor in dorsal raphe nucleus using Herpes Simplex Virus gene transfer increases anxiety behavior after inescapable stress*. J Neurosci, 22:4550-4562.
- CHOPIN, P.; MORET, C.; BRILEY, M. 1994. *Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine (1B/1D) receptor ligands*. Pharmacol Ther, 62:385-405.
- COCCARO, E.F. 1989. *Central serotonin and impulsiv aggression* . British Journal of Psychiatry, 52-62.
- COCCARO, E.F.; ASTILL, J.L.; HERBERT, J.L.; SCHUT, A.G. 1990. *Fluoxetine in the treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorders patients*. J Clin Psychopharmacol, 10:373-375.
- COCCARO, E.F.; ASTILL, J.L. 1990. *Central serotonergic function in parasuicide*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 14:663-674.
- COCCARO, E.F.; SILVERMAN, J.M.; KLAR, H.M.; HORVATH, T.B.; SIEVER, L.J. 1994. *Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders*. Arch Gen Psychiatry, 51:318-324.
- CORNELIUS, J.R.; SOLOFF, P.H.; PEREL, J.M.ULRICH, R.F. 1991. *A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients*. J Clin Psychopharmacol, 11:116-120.

- CRABBE, J.C.; PHILLIPS, T.J.; FELLER, D.J.; HEN, R.; WENGER, C.D.; LESSOV, C.N.; SCHAFER, G.L. 1996. *Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT<sub>1B</sub> serotonin receptors*. Nat Genet, 14:98-101.
- CRABBE, J.C.; WAHLSTEN, D.; DUDEK, B.C. 1999. *Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment*. Science, 284:1670-1672.
- DARUNA, J.H.; BARNES, P.A. 1993. *A neurodevelopmental view of impulsivity*. In McCown WG, Johnson JL, Shure MB (eds), *The impulsive client: theory, research and treatment*. American Psychological Association, Washington DC.
- DAVIDSON, R.J. 2000. *Disfunction in the neural circuitry of emotion rregulation – a possible prelude to violence*. Science, 289: 591-594.
- DE ALMEIDA, R.M.M; LUCION, A.B. 1994. *Effects of intracerebroventricular administration of 5-HT receptor agonists on the maternal aggression of rats*. Eur J Neurosci, 264:445-448.
- DE ALMEIDA, R.M.M; LUCION, A.B. 1997. *8-OH-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomedial amygdala nucleus decreases, but the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats*. Psychopharmacology, 134:392-400.
- DE ALMEIDA, R.M.M; FACCIDOMO, S.; FISH, E.; MICZEK, K.A .2001a. *Inhibition of alcohol-heightened aggression by action at post-synaptic 5-HT<sub>1b</sub> receptors in male mice*. Aggress Behav, 3:234-235.
- DE ALMEIDA, R.M.M; NIKULINA, E.; FACCIDOMO, S.; FISH, E.; MICZEK, K.A. 2001b. *Zolmitriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, alcohol, and aggression in male mice*. Psychopharmacology, 157:131-141.
- DE ALMEIDA, R.M.M; MICZEK, K.A. 2002. *Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement (“frustration”) in mice: inhibition by anpirtoline – a 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist*. Neuropsychopharmacology, 272:171-181.
- DE ALMEIDA, R.M.M. & MICZEK, K.A. 2001. *Aggression escaleted by social instigation or by discontinuation of reinforcement (“frustration”) in mice: Inhibition by anpirtoline: a 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist*. Neuropsychopharmacol, 27:171-181.
- DE ALMEIDA, R.M.M.; GIOVENARDI, M.; SILVA, S.P.; OLIVEIRA, V.P.; STEIN, D.J. 2005. *Maternal aggression in wistar rats: effect of 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist and antagonist microinjected into the dorsal periaqueductal gray matter and medial septum*. Braz J Med Res, 38:597-602.



- DE ALMEIDA, R.M.M.; ROWLETT, J.K.; COOK, J.M.; YIN, W.; MICZEK, K.A. 2004. *GABAA/alpha receptor agonists and antagonist: effects on species-typical and heightened aggressive behavior after alcohol self-administration in mice.* *Psychopharmacology*, 172:255-263.
- DE ALMEIDA, R.M.M.; SANTOS, D.M.; SAFT, D.M.; BENINI, Q.; MICZEK, K. 2006. *5-HT<sub>1B</sub> receptors, ventral orbitofrontal cortex, and aggressive behavior in mice.* *Psychopharmacology*, 185 (4):441-450.
- DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. 2005. *5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis.* *Eur J Pharmacol*, 523:125-139.
- DELVILLE, Y. *et al.* 2000. *Neural connections of the anterior hypothalamus and agonistic behavior in golden hamsters.* *Brain Behav Evol*, 55:53-76.
- DEMCHYSHYN, L.; SUNAHARA, R.K.; MILLER, K.; TEITLER, M.; HOFFMAN, B.J.; KENNEDY, J.L. *et al.* 1992. *A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6.* *Proc Natl Acad SciUSA*, 89:5522-6.
- EICHELMAN, B.S. 1990. *Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior.* *Annual Review of Medicine*, 41:149-158.
- EICHELMAN, B.S. 1992. *Aggressive behavior: from laboratory to clinic.* *Archives of General Psychiatry*, 49:448-492.
- ENGEL, G.; GOTHERT, M.; HOYER, D.; SCHLICKER, E.; HILLEBRAND, K. 1986. *Identity of innhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT<sub>1B</sub> binding sites.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 332:1-7.
- ERSKINE, M.S.; BARFIELD, R.J.; GOLDMAN, B.D. 1978. *Intraespecific fighting during late pregnancy and lactation in rats and effects of litter removal.* *Behav Biol*, 23:206-218.
- ERSKINE, M.S.; BARFIELD, R.J.; GOLDMAN, B.D. 1980. *Postpartum aggression in rats:II. Dependence of maternal sensitivity to young and effects of experience with pregnancy and parturition.* *J Comp Physiol Psychol*, 94:495-505.
- EVENDEN, J. L. 1999. *Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings.* *J Psychopharmacol*, 13:180-192.
- FACCIDOMO, S.; BANNAI, M.; van TRIGT, R.L.; MICZEK, K.A. 2005. *Alcohol-heightened aggression and corticolimbic 5-HT in mice: infusion and reverse microdialysis of 5-HT<sub>1B</sub> agonists into the infralimbic and orbitofrontal cortex.*

Online Abstract Viewer/Itinerary Planner. Society for Neuroscience, Washington, DC.

- FAIRBANKS, L.A.; MELEGA, W.P.; JORGENSEN, M.J.; KAPLAN, J.R.; MCGUIRE, M.T. 2001. *Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys*. *Neuropsychopharmacology*, 24:370-378.
- FERNANDEZ-GUASTI, A; ESCALANTE, A L.; AHLENIUS, S.; HILLEGART, V.; LARSON, K. 1992. *Stimulation of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2B</sub> receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behaviour*. *Eur J Pharmacol*, 210:121-129.
- FERRARI, P.F.; VAN ERP, A.M.M.; TORNATZKY, W.; MICZEK, K.A. 2003. *Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats*. *Eur J Neurosci*, 17:371-378.
- FERRARI, P.F.; PALANZA, P.; PARMIGIANI, S.; DE ALMEIDA, R.M.M.; MICZEK, K.A. 2005. *Serotonin and aggression behavior in rodents and nonhuman primates: predispositions and plasticity*. *European Journal of Pharmacology*, 526:259-273.
- FERREIRA, A.; HANSEN, S.; NIELSEN, M.; ARCHER, T.; MINOR, B.G. 1989. *Behavior of mother rats in conflict tests sensitive to anti-anxiety agents*. *Behav Neurosci*, 103:193-201.
- FERREIRA, A.; PICAZO, O.; URIARTE, N.; PEREIRA, M.; GUASTI-FERNÁNDEZ, A. 2000. *Inhibitory effect of buspirone and diazepam, but not of 8-OH-DPAT, on maternal behavior and aggression*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66:389-396.
- FEUERSTEIN, T.J.; HURINH, H.; van VELTHOVEN, V.; LUCKING, C.H.; LANDWEHRMEYER, G.B. 1996. *5-HT<sub>1D</sub>-like receptors inhibit the release of endogenously formed [<sup>3</sup>H]GABA in human, but not in rabbit, neocortex*. *Neurosci Lett*, 29:210-214.
- FINDLAY, J.; ELIOPOULUS, E. 1990. *Three-dimensional modelling of G protein-linked receptors*. *Trends Pharmacol Sci*, 11:492-9.
- FINK, K.; ZENTER, J.; GOTHERT, M. 1995. *Subclassification of presynaptic 5-HT autoreceptors in the human cerebral cortex as 5-HT<sub>1D</sub> receptors*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 352:451-454.
- FISH, E.W.; FACCIDOMO, S.; MICZEK, K.A. 1999. *Aggression heightened by alcohol or social instigation in mice: reduction by the 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist CP-94,253*. *Psychopharmacology*, 146:391-399.

- FLEMING, A.S.; LUEBKE, C. 1981. *Timidity prevents the virgin female rat from being a good mother: emotionality differences between nulliparous and parturient females*. *Physiol Behav*, 27:863-870.
- FULWILER, C.; ECKSTINE, J.; KALSY, S. 2005. *Impulsive-aggressive traits, serotonin function, and alcohol-enhanced aggression*. *J Clin Pharmacol*, 45:94-100.
- GARATTINI, S.; GIACALONE, E.; VALZELLI, L. 1967. *Isolation, aggressiveness and brain 5-hydroxytryptamine turnover*. *J Pharm Pharmacol*, 19:338-339.
- GIACALONE, E.; TANSELLA, M.; VALZELLI, L.; GARATTINI, S. 1968. *Brain serotonin metabolism in isolated aggressive mice*. *Biochem Pharmacol*, 17:1315-1327.
- GÖTHERT, M.; PROPPING, P.; BONISCH, H.; BRUSS, M.; NOTHEN, M.M. 1998. *Genetic variation in human 5-HT<sub>5</sub> receptors: potential pathogenetic and pharmacological role*. *Ann. N. Y. Acad Sci*, 861:26-30.
- GREGG, T.R.; SIEGEL, A. 2001. *Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression*. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 25: 91-140.
- GRIEBEL, G.; SAFFROY-SPITTLER, M.; MISSLIN, R.; VOGEL, E.; MARTIN, J.R. 1990. *Serenics fluprazine (DU 27716) and eltoprazine (DU 28853) enhance neophobic and emotional behaviour in mice*. *Psychopharmacology (Berl)*, 102:498-502.
- GUAN, X. M.; PEROUTKA, S.J.; KOBILKA, B.K.; 1992. *Identification of a single amino acid residue responsible for the binding of a class of beta-adrenergic receptor antagonists to 5-hydroxytryptamine 1A receptors*. *Mol Pharmacol*, 41:695-698.
- HAMBLIN, M.W.; METCALF, M.A.; MCGUFFIN, R.W. *et al.* 1992a. *Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT<sub>1B</sub> receptor with 5-HT<sub>1D</sub>-like pharmacological specificity*. *Biogemi Biophys Res Comm*, 184:752-759.
- HAMBLIN, M.W.; MCGUFFIN, R.W.; METCALF, M.A. *et al.* 1992b. *Distinct 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors in rat: structural and pharmacological comparison of the two cloned receptors*. *Mol Cell Neurosci*, 3:578-587.
- HAMON, M.C. COSSERY, J.M.; SPAMPINATO, U. GOZLAN, H. 1986. *Are there selective ligands for 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor bonding sites?* *Trends Pharmacol Sci*, 7:336-338.

- HANSEN, S.; FERREIRA, A. 1986. *Effects of bicuculline infusions in the ventromedial hypothalamus and amygdaloid complex on food intake and affective behavior in mother rat.* Behav Neurosci, 3:410-415.
- HARD, E.; HANSEN, S. 1985. *Reduced fearfulness in the lactating rat.* Physiol Behav, 35:641-643.
- HAREL-DUPAS, C.; CLOEZ, J.; FILION, G. 1991. *The inhibitory effect of TFMPP on [<sup>3</sup>H]acetylcholine release in guinea-pig hippocampal synaptosomes is mediated by a 5-HT<sub>1</sub> receptor distinct from 1A-subtype, 1B-subtype, and 1C-subtype.* J Neurochem, 56:221-227.
- HARRISON, A.A.; EVERITT, B.J.; ROBBINS, T.W. 1997a. *Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms.* Psychopharmacology (Ber), 133:329-342.
- HARTIG, P.R.; HOYER, D.; HUMPHREY, P.P.; MARTIN, G.R. 1996. *Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtypes.* Trends Pharmacol Sci, 17:103-105.
- HASEGAWA, S.; WATANABE, A.; NISHI, K.; NGUYEN, K.Q.; DIKSIC, M. 2005. *Selective 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist reduces serotonin synthesis following acute, and not chronic, drug administration: results of an autoradiographic study.* Neurochemistry International, 46: 261-272.
- HIBERT, M.F.; TRUMPP-KALLMEYER, S.; BRUINVELS, A.; HOFACK, J. 1991. *Three-dimensional models of neurotransmitter G-coupled protein-coupled receptors.* Mol Pharmacol, 40:8-15.
- HIGLEY, J.D.; MEHLMAN, P.T.; TAUB, D.M.; HIGLEY, S.B.; SUOMI, S.J.; VOCKERS, J.H.; LINNOILA, M. 1992. *Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys.* Arch Gen Psychiatry, 49:436-441.
- HIGLEY, J.D.; KING, S.T.; HASERT, M.F.; CHAMPOUX, M.; SUOMI, S.J.; LINNOILA, M. 1996a. *Stability of interindividual differences in serotonin function and its relationship to severe aggression and competent social behavior in rhesus macaque females.* Neuropsychopharmacology, 14:67-77.
- HIGLEY, J.D.; SUOMI, S.J.; LINNOILA, M. 1996b. *A nonhuman primate model of Type II alcoholism? Part 2: diminished social competence and excessive aggression correlates with low CSF 5-HIAA concentrations.* Alcohol Clin Exp Res, 20:643-650.
- HIGLEY, J.D. 2003. *Aggression.* In: Maestripietri, D. (Ed.), *Primate Psychology.* Harvard University Press, Cambridge, MA, pp. 17-40.

- HILLEGART, V. 1991. *Functional topography of brain serotonergic pathways in the rat*. Acta Physiologica Scandinavica, 142:2-54.
- HJÖRTH, S.; SHARP, T. 1990. *Mixed agonist/antagonist properties of NAN-190 at 5-HT<sub>1A</sub> receptors: behavioural and in vivo brain microdialysis studies*. Life Sci, 46:955-963.
- HJÖRTH, S.; SHARP, T. 1991. *Effect of the 5-HT(1) receptor agonist 8-OH-DPAT on the release of 5-HT in dorsal and median raphe-innervated rat brain regions as measured by (in vivo) microdialysis*. Life Sci, 48:1779-1786.
- HOYER, D.; CLARKE, D.E.; FOZARD, J.R.; HARTIG, P.R.; MARTIN, G.R. MYLECHARANE, E.J. *et al.* 1994. *International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)*. Pharmacology Ver. 46:157-203.
- HOYER, D.; MIDDLEMISS, D.N. 1989. *Species-differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain*. Trends Pharmacol Sci, 10:130-132.
- HUNTINGFORD, F.; TURNER, A . 1988. *Aggression- a biological imperative*. New Sci, 119:44-47.
- HURST, J.L. 1987. *Behavioral variation in wild house mice Mus domesticus Ratty: a quantitative assessment of female social organization*. Anim Behav, 35:1846-1857.
- KAIYALA, K.J.; VINCOW, E.S.; SEXTON, T.J.; NEUMAIER, J.F. 2003. *5-HT<sub>1B</sub> receptor mRNA levels in dorsal raphe nucleus: inverse association with anxiety behavior in the elevated plus maze*. Pharmacol Biochem Behav, 75:769-776.
- KARLI, P. 1956. *The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis*. Behavior, 10:91-103.
- KAVOUSSI, R.J.; LIU, J.; COCCARO, E.F. 1994. *An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression*. J Clin Psychiatry, 55:137-141.
- KAVOUSSI, R.; ARMSTEAD, P. & COCCARO, E. 1997. *The neurobiology of impulsive aggression*. Psychiatric Clinics of North America, 20:395-403.
- KENNETT, G.A ; DOURISH, C.T.; CURZON, G. 1987. *5-HT<sub>1B</sub> agonists induce anorexia at a postsynaptic site*. Eur J Pharmacol, 141: 429-435.
- KHERAMIN, S.; BODY, S.; HERRERA, F.M.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E.; DEAKIN, J.F.; ANDERSON, I.M. 2005. *The effect of orbital prefrontal*

*cortex lesions on performance on a progressive ratio schedule: implications for models of inter-temporal choice.* Behav Brain Res, 156:145-152.

KLINTEBERG, B.; HALLMAN, J.; ORELAND, L.; WIRSEN, A., LEVANDER, S.; SCHALLING, D. 1992. *Exploring the connections between platelet monoamine oxidase activity and behavior.* Neuropsychobiology, 26:136-145.

KNOBELMAN, D.A. ; KUNG, H.F.; LUCKI, I. 2000. *Regulation of extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in mouse striatum by 5-HT (1A) and 5-HT (1B) receptors.* J Pharmacol Exp Ther, 292:1111-1117.

KOE, B.K.; LEBEL, L.A.; FOX, C.B.; MACOR, J.E. 1992. *Characterization of [<sup>3</sup>H]CP-96,501 as a selective radioligand for the serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptor: binding studies in rat brain membranes.* J Neurochem, 58:1268-1276.

KOE, B.K.; NIELSEN, J.E.; HEYM, J. 1992. *Biochemical and behavioral studies of the 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist, CP-94,253.* Drug Dev Res, 26:241-250.

KOE, B.K.; LEBEL, L.A. 1995. *Effects of serotonergic agents on downregulation of beta-adrenoceptors by the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline.* Arch Int Pharmacodyn Ther, 329:231-244.

KOLB, B. 1984. *Functions of the frontal cortex of the rat: A comparative review.* Brain Research Reviews, 8:65-98.

KOLB, B.; PELLIS, S.; ROBINSON, T.E. 2004. *Plasticity and functions of the orbital frontal cortex.* Brain and Cognition, 55:104-115.

KRSIAK, M.; BORGESOVA, M. 1973. *Effect of alcohol on behaviour of pairs of rats.* Psychopharmacology, 32:201-209.

KRUK, M.R. 1991. *Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat.* Neurosci Biobehav Rev, 15:527-538.

YODYINGYUAD, U.; DE LA RIVA, C.; ABBOTT, D.H.; HERBERT, J.; KEVERNE, E.B. 1985. *Relationship between dominance hierarchy, cerebrospinal fluid levels of amine transmitter metabolites (5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid) and plasma cortisol in monkeys.* Neuroscience, 16:851-858.

JACOBS, B.; AZMITZIA, E. 1992. *Structure and function of the brain serotonin system.* Physiol Ver, 72:165-229.

JHONSON, D.E.; ROLLEMA, H.; SCHIMIDT, A.; MCHARG, A.D. 2001. *Serotonergic effects and extracellular brain levels of eletriptan, zolmitriptan and sumatriptan in rat brain.* European Journal of Pharmacology, 425:203-210.

- JOPPA, M.A.; ROWE, R.K.; MEISEL, R.L. 1997. *Effects of Serotonin 1A or 1B Receptor Agonists on Social Aggression in Male and Female Syrian Hamsters*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 58:349-353.
- LAGERSPETZ, K.M.J., HAUTOJARVI, S. 1967. *The effect of prior aggressive or sexual arousal on subsequent aggressive or sexual reactions in male mice*. Scand J Psychol, 8:1-6.
- LAJUNEN, T. 1997. *Personality factors, driving style and traffic safety*. University of Helsinki Traffic Research Unit, Report 31.
- JIN, H.; OKSENBERG, D.; ASHKENAZI, A.; PEROUTKA, S.J. DUNCAN, A.M.; ROZMAHEL, R., *et al.* 1992. *Characterization of the human 5-hydroxytryptamine 1B receptor*. J Biol Chem, 267:5735-5738.
- LEONARD, C.M. 1969. *The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projections of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections*. Brain Res, 12:321-343.
- LEE, R.; COCCARO, E. 2001. *The neuropsychopharmacology of criminality and aggression*. Can J Psychiatry, 46:35-44.
- LESH, K.P.; MERSCHDORF, U. 2000. *Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective*. Behav Sci Lae, 18:581-604.
- LIN, D. PARSONS, L.H. 2002. *Anxiogenic-like effect of serotonin (1B) receptor stimulation in the rat elevated plus-maze*. Pharmacol Biochem Behav, 71:581-587.
- LINDGREN, T.; KANTAK, K.M. 1987. *Effects of serotonin receptor agonists and antagonists on offensive aggression in mice*. Aggress Behav, 13:87-96.
- LINNOILA, M.; VIRKKUNEN, M.; NUUTILA, A.; RIMON, R.; GOODWIN, F.K. 1983. *Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior*. Life Sci, 33:2609-2614.
- LUCION, A.B. & DE ALMEIDA, R.M.M. 1996. *On the dual nature of maternal aggression in rats*. Aggress Behav, 22:365-373.
- MACOR, J.E.; BURKHART, C.A.; HEYM, J.H.; IVES, J.L.; LEBEL, L.A.; NEWMAN, M.E.; NIELSEN, J.A.; RYAN, K.; SCHULZ, D.W.; TORGERSEN, L.K.; KOE, B.K. 1990. *3-(1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl)pyrrolol[3,2-b]pyrid-5-one: a potent and selective serotonin (5-HT<sub>1B</sub>) agonist and rotationally restricted phenolic analogue of 5-methoxy-3-(1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl)indole*. J Med Chem, 33:2087-2093.

- MANN, J.J. 1999. *Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior*. *Neuropsychopharmacology*, 21:99-105.
- MARKOVITZ, P. 1995. *Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorders*. In Hollander E, Stein d J (eds), *Impulsivity and aggression*. Jhon Wiley, Chichester, 263-287.
- MAROTEAUX, L.; SAUDOU, F.; AMLAIKY, N.; BOSCHERT, U.; PLASSAT, J.L.; HEN, R. 1992. *Mouse 5HT1B serotonin receptor: cloning, functional expression, and localization in motor control centers*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:3020-4.
- MARTIN, G.R.; HUMPHREY, P.P.A. 1994. *Classification review: receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature*. *Neuropharmacology*, 33:261-273.
- MAS, J.W. 1962. *Neurochemical differences between two strains of mice*. *Science*, 137:621-622.
- MEHLMAN, P.T.; HIGLEY, J.D.; FAUCHER, I.; LILLY, I.I.; TAUB, D.M.; VICKERS, L.; SUOMI, S.J.; LINNOILA, M. 1994. *Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates*. *Am J Psychiatry*, 151:1485-1491.
- METCALF, M. A; McGUFFIN, R.W.; HAMBLIN, M.W. 1992. *Conversion of the human 5-HT1D beta serotonin receptor to the rat 5-HT1B ligand-binding phenotype by Thr355Asn site directed mutagenesis*. *Biochem Pharmacol*, 44:1917-20.
- MICZEK, K.A.; BARRY, III, H. 1977. *Effects of alcohol on attack and defensive-submissive reactions in rats*. *Psychopharmacology*, 52:231-237.
- MICZEK, K.A.; MOS, J.; OLIVIER, B. 1989. *Brain 5-HT and inhibition of aggressive behavior in animals: 5-HIAA and receptor subtypes*. *Psychopharmacol Bull*, 25:399-403.
- MICZEK, K.A.; WEERTS, E.; HANEY, M.; TIDEY, J. 1994. *Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions*. *Neuroscience, Biobehavioral Review*, 18:97-110.
- MICZEK, K.A.; WEERTS, E.M.; VIVIAN, J.A. ; BARROS, H.M. 1995. *Aggression, anxiety and vocalizations in animals: GABAA and 5-HT anxiolytics*. *Psychopharmacology*, 121:38-56.
- MICZEK, K.A.; BARROS, H.M. SAKODA, L.; WEERTS, E.M. 1998a. *Alcohol and heightened aggression in individual mice*. *Alcohol Clin Exp*, 22:1698-1705.



- MICZEK, K.A.; HUSSAIN, S.; FACCIDOMO, S. 1998b. *Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists*. *Psychopharmacology*, 139:160-168.
- MICZEK, K.A. 2001. *Research on animal aggression: emerging successes for understanding determinants of human violence*. In: Carrol M.E, Overmier, J.B (eds) *Animal research and human health: advancing human welfare through behavioral science*. American Psychological Association, Washington.
- MICZEK, K.A., ALMEIDA R.M.M.A. de. 2001. *Oral drug self-administration in the home cage of mice: alcohol-heightened aggression and inhibition by the 5-HT<sub>1B</sub> agonist anpirtoline*. *Psychopharmacology*, 157:421-429.
- MICZEK, K.A.; WEERTS, E.M; TORNATZKY W.; De BOLD, J.F; VATNE, T.M. 1992. *Alcohol and "bursts" of aggressive behaviour: ethological analyses of individual differences in rats*. *Psychopharmacology*, 107:551-563.
- MICZEK, K.A.; FISH, E.W.; BOLD, J.F.; ALMEIDA R.M.M. 2002. *Social and neural determinantsof aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid systems*. *Psychopharmacology*, 163:434-458.
- MIDDLEMISS, D.N. 1984. *Stereoselective blockade at 5-HT binding sites and at the 5-HT autoreceptor by (-) propranolol*. *Eur J Pharmacol*, 40:289-293.
- MILLAN, M.J.; NEWMAN-TANCREDI, A.; LOSHON, S.; TOUZARD, M.; AUBRY, S.; AUDINOT, V. 2002. *Specific labelling of serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptors in rat frontal cortex with the novel, phenylpiperazine derivate, [<sup>3</sup>H]GR 125,743 a pharmacological characterization*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71: 589-598.
- MOBINI, S.; CHIANG, T-J.; HO, M-Y.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E. 2000. *Effects of central 5-hydroxytryptamine depletion on sensivity to delayed and probabilistic reinforcement*. *Psychopharmacology (Berl)*, 152:390-397.
- MOS, J. & OLIVIER, B.R.O. *R15-1788 does not influence postpartum aggression in lactating female rats*. *Psychopharmacology* 90:278-280. *National Research Council (1996): Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, DC: National Academy Press.
- MOS, J.; OLIVIER, B.; POTH, M.; AKEN, H. 1992. *The effects of intraventricular administration of eltoprazine, 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine hydrochloride and 8-OH-DPAT on resident intruder aggression in the rat*. *Eur J Pharmacol*, 212:295-298.

- MOS, J; VANAKEN, H.H.M; VAN OORSCHOT, R; OLIVIER, B. 1996. *Chronic treatment with eltoprazine does not lead to tolerance in its antiaggressive action, in contrast to haloperidol*. Eur Neuropsychopharmacol, 6:1-7.
- MOS, J; OLIVIER, B.; VAN OORSCHOT, R. 1990. *Behavioural and neuropharmacological aspects of maternal aggression in rodents*. Aggress Behav, 16:145-163.
- MOYER, K.E. 1968. *kinds of aggression and their physiological basis*. Communications in Behavioral Biology A2, 65-67.
- MUEHLENKAMP, F.; LUCION, A..B.; VOGEL, W.H. 1995. *Effects of selective serotonergic agonists on aggressive behavior in rats*. Pharmacology, Biochemistry an Behavior, 50:671-674.
- MURDOCH, D.; PIHL, R.O .; ROSS, D. 1990. *Alcohol and crimes of violence: present issues*. Int J Addict, 25:1065-1081.
- NELSON, R.J.; CHIAVEGATTO, S. 2001. *Molecular basis of aggression*. Trends Neurosci, 24:713-719.
- NEUMAIER, J.F.; ROOT, D.C.; HAMBLIN, M.W. 1996. *Chronic fluoxetine reduces serotonin transporter mRNA and 5-HT1B mRNA in a sequential manner in the rat dorsal raphe nucleus*. Neuropsychopharmacology, 15:515-522.
- NIEHOFF, D.L. 1998. *The biology of violence*. The Free Press, New York.
- NUMAN, M. 1988. *Maternal Behavior.. In.: KNOBIL, E. & NEILL, J. The physiology of reproduction*. Raven Press, New York. p. 1569-1645.
- O'CONNOR, J.J.; KRUK, Z.L. 1994. *Effects of 21 days treatment with fluoxetine on stimulated endogenous 5-hydroxytryptamine overflow in the rat dorsal raphe and suprachiasmatic nucleus studied using fast cyclic voltammetry in vitro*. Brain Res, 640:328-335.
- OKSENBERG, D.; MASTERS, S.A ; O'DOWD, B.F.; JIN, H.; HAVLIK, S.; PEROUTKA, S.J. *et al.* 1992. *A single amino-acid difference confers major pharmacological variation between human and rodent 5-HT1B receptors*. Nature, 360:161-163.
- OLIVIER, B.; MOS, J. 1986. *Serenics and aggression*. Stress Med. 197:209.
- OLIVIER, B.; MOS, J.; VAN DER HEYDEN J.; HARTOG, J. 1989. *Serotonergic modulation of social interaction in isolated male mice*. Psychopharmacology, 97:154-156.

- OLIVIER, B.; MOS, J.; DE KONING P.; MAK M. 1994. *Serenics*. Prog Drug Res, 42:167-302.
- OLIVIER, B.; MOS, J. 1992. *Rodent models of aggressive behavior and serotonergic drugs*. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry, 16:847-870.
- OLIVIER, B.; J. Van OORSCHOT R.; HEN, R. 1995. *Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior*. Pharmacopsychiatry, 28:80-90.
- OLIVIER, B.; Van OORSCHOT R. 2005. *5-HT<sub>1B</sub> receptors and aggression: A review*. European Journal of Pharmacology, 526:207-217.
- OLIVIER, B. 2004. *Serotonin and aggression*. Ann. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1036:382-392.
- OSTERMEYER, M.C. 1983. *Maternal aggression*. In: Elwood R.W., ed. Parental behavior of rodents. Chichester, UK: Willey. 151-179.
- PAYNE, A.,P.; ANDREWS, M.,J; WILSON, C.A. 1984. *Housing, fighting and biogenic amines in the didbrain and hypothalamus of the golden hamster*. In: Miczek K.A. (ed), Ethopharmacological Aggression Research. New York, Alan R. Liss.
- PAYNE, A.,P.; ANDREWS, M.J.; WILSON, C.A. 1985. *The effects of isolation, grouping and aggressive interactions on indole- and catecholamine levels and apparent turnover in the hypothalamus and midbrain of the male golden hamster*. Psysiol Behav, 34:911-916.
- PARENT, A ; DESCARTES, L.; BEAUDET, A 1981. *Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [3H]5-hydroxytryptamine*. Neuroscience, 6: 115-38.
- PARKER, E.M.; GRISEL, D.A ; IBEN, L.G.; SHAPIRO, R.A . 1993. *A single amino acid difference accounts for the pharmacological distinctions between the rat and human 5-hydroxytryptamine 1B receptors*. J Neurochem, 60:380-383.
- PAZOS,A.; CORTES, R.; PALACIOS,J.M.; 1985. *Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II Serotonin-2 receptors*. Brain Res, 346:231-249.
- PAZOS,A.; PALACIOS,J.M.; 1985. *Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I Serotonin-1 receptors*. Brain Res, 346:205-230.

- PAYNE, A.P.; ANDREWS, M.J.; WILSON, C.A. 1984. *Housing, fighting and biogenic amines in the midbrain and hypothalamus of the golden hamster*. In: Miczek KA (ed), *Ethopharmacological Aggression Research*. New York, Alan R. Liss.
- PEDIGO, N.W.; YAMAMURA, H.I.; NELSON, D.L. 1981. *Discrimination of multiple [3H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain*. *J Neurochem*, 36:220-226.
- PEEKE, H.V.S.; FIGLER, M.H. 1981. *Modulation of aggressive behavior in fish by alcohol and congeners*. *Pharmacol Biochem Behav*, 14:79-84.
- PEROUTKA, S.J.; SNYDER, S.H. 1988. *Multiple serotonin receptors*. *Mol Pharmacol*, 16:687-699.
- PINEYRO, G.; de MONTIGNY, C.; BLIER, P. 1993. *Regulation of somatodendritic release of 5-HT in the rat dorsal raphe by 5-HT<sub>1D</sub> receptors*. *Soc Neurosci Abstr*, 19:93-94.
- PINEYRO, G.; BLIER, P. 1999. *Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action*. *Pharmacol Ver*, 51:533-591.
- POTEGAL, M.; TENBRINK, L. 1984. *Behavior of attack-primed and attack-satiated female golden hamsters (*Mesocricetus auratus*)*. *J Comp Psychol*, 98:66-75.
- POTEGAL, M. 1991. *Attack priming and satiation in female golden hamsters: tests of some alternatives to the aggression arousal interpretation*. *Aggress Behav*, 17:327-335.
- POTEGAL, M. 1992. *Time course of aggressive arousal in female hamsters and male rats*. *Behav Neural Biol*, 58:120-124.
- POTEGAL, M. 1991. *Attack priming and satiation in female golden hamsters: tests of some alternatives to the aggression arousal interpretation*. *Aggress Beh*, 17:327-335.
- PUUMALA, T.; SIRVIÖ, J. 1998. *Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attentional task*. *Neuroscience*, 83:489-499.
- PREUSS, T.M. 2000. *Taking the measures of diversity: comparative alternatives to the model-animal paradigm in cortical neuroscience*. *Brain Behaviour and Evolution*, 55:287-299.
- RALEIGH, M.J.; BRAMMER, G.L.; MACGUIRE, M.T.; YUWILER, A. 1985.

*Dominant social status facilitates the behavioral effects of serotonergic agonists.* Brain Res, 348:274-282.

RAMBOZ, S.; SAUDOU, F.; AMARA, D.A.; BELZUNG, C.; SEGU, L.; MISSLIN, R. *et al.* 1996. *5-HT<sub>1B</sub> receptor knock out-behavioral consequences.* Behav Brain Res, 73:305-12.

REIS, D. 1974. *Central neurotransmitters in aggression.* Research Publications Association Research of Nerve and Mental Disease, 52:119-148.

REISNER, I.R.; MANN, J.J.; STANLEY, M.; HUANG, Y.Y.; HOUPPT, K.A. 1996. *Comparison of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in dominant-aggressive and non-aggressive dogs.* Brain Res, 714:57-64.

ROBERTS, C.; PRICE, G.W.; JONES, B.J. 1997. *The role of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors in the modulation of 5-hydroxytryptamine levels in the frontal cortex of the conscious guinea pig.* Eur J Pharmacol, 326:23-30.

ROCHA, B.A.; SCEARCE-LEVIE, K.; LUCAS, J.J.; HIROI, N.; CASTANON, N.; CRABBE, J.C. NESTLER, E.J.; HEN, R. 1998. *Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor.* Nature, 393:175-178.

ROIZEN, J. 1997. *Epidemiological issues in alcohol-related violence.* In: Galanter, M. (Ed.), Recent Developments in Alcoholism. Plenum Press, New York, pp. 7-41.

ROLLEMA, H.; CLARKE, T.; SPROUSE, J.S.; SCHULZ, D.W.; 1996. *Combined administration of a 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>1D</sub>) antagonist and 5-HT reuptake inhibitor synergistically increases 5-HT release in guinea pig hypothalamus in vivo.* J Neurochem, 67:2204-2207.

ROSE, J.E.; WOOLSEY, C.N. 1948. *The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep, and cat.* Res Pub Ass Nerv Ment Dis, 27:210-232.

ROSENBLATT, J.S. 1975. *Prepartum and postpartum regulation of maternal behavior in the rat.* CIBA Foundation Symposium, 33:17-23.

ROSENBLATT, J.S.; MAYER, A.D.; GIORDANO, A.L. 1988. *Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat.* Psychoneuroendocrinol, 13:29-46.

SANCHEZ, C.; MEIER, E. 1997. *Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression.* Psychopharmacology, 129:197-205.

SARI, Y.; MIQUEL, M.C.; BRISORGUEIL, M.J.; RUIZ, G.; DOUCET, E.; HAMOM, M. 1999. *Cellular and subcellular localization of 5-*

- hydroxytryptamine 1B receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies.* Neuroscience, 88:899-915.
- SARY, Y. 2004. *Serotonin<sub>1B</sub> receptors: from protein to physiological function and behaviour.* Neurosci Biobehav Ver, 28:565-582.
- SAUDOU, F. AMARA, D.A.; DIERICH, A.; LEMEUR, M.; RAMBOZ, S.; SEGU, L.; BUHOT, M.C.; HEN, R. 1994. *Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT<sub>1B</sub> receptor.* Science, 265:1875-1878.
- SEGUIN, J.R. 2004. *Neurocognitive elements of antisocial behavior: relevance of an orbitofrontal cortex account.* Brain Cogn, 55:185-197.
- SHARP, T.; HJORTH, S. 1990. *Application of brain microdialysis to study the pharmacology of the 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor.* J Neurosci Methods, 34:83-90.
- SHARP, T.; GARTSIDE, S.E.; UMBERS, V. 1997. *Effects of co-administration of an MAOI and a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist on 5-HT neuronal activity and release.* Eur J Pharmacol, 320:15-19.
- SIJBESMA, H.; SCHIPPER, J.; DE KLOET, E.R.; MOS, J.; VAN AKEN, H.; OLIVIER, B. 1991. *Postsynaptic 5-HT<sub>1</sub> receptors and offensive aggression in rats: a combined behavioural and autoradiographic study with eltoprazine.* Pharmacol Biochem Behav, 38:447-458.
- SIEGEL, A. *et al.* 1999. *Neuropharmacology of brain-stimulations-evoked aggression.* Neurosci Biobehav Ver, 23:359-389.
- SIMON, N.G. *et al.* 1998. *Testosterone and its metabolites modulate 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> agonist effects on intermale aggression.* Neurosci Biobehav Ver, 23:325-336.
- SLEIGHT, A.J.; PIERCE, P.A.; SCHIMIDT, C.R.; HEKMATPANAHI, C.R.; PEROUTKA, S.J. 1991. *The clinical utility of serotonin receptor active agents in neuropsychiatric disease, in: S. Peroutka (Ed.), Serotonin Receptor Subtypes, Basic and Clinical Aspects, Wiley, New York, pp. 211-227.*
- SMOOTHY, R.; BERRY, M.S. 1983. *Effects of ethanol on behavior of aggressive mice from two different strains: a comparison of simple and complex behavioral assessments.* Pharmacol Biochem Behav, 19:645-653.
- SPINELLA, M. 2004. *Neurobehavioral correlates of impulsivity: evidence of prefrontal involvement.* Int J Neurosci, 114:95-104.

- STAMFORD, A.; DAVIDSON, C.; MACLAUGHLIN, D.P.; HOPWOOD, S.E. 2000. *Control of dorsal raphé 5-HT function by multiple 5-HT1 autoreceptors: parallel purpose pointless plurality?* Trends Neurosci, 23: 459-465.
- STEINBUSCH, H.W. 1981. *Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals.* Neuroscience, 6: 557-618.
- THOR, D.H.; CARR, W.J. 1979. *Sex and aggression: Competitive mating strategy in the male rat.* Behav Neural Biol, 26:261-265.
- THOR, D.H.; FLANNELLY, K.J. 1979. *Copulation and intermale aggression in rats.* J Comp Physiol Psychol, 93:223-228.
- TÖRK, I. 1990. *Anatomy of the serotonergic system.* Ann N. Y. Acad Sci, 90:9-35.
- TRUMPP-KALLMEYER, S.; HOFACK, J.; BRUINVELS, A.; HILBERT, M. 1992. *Modeling of G-protein-coupled receptors: application to dopamine, adrenaline, serotonin, acetylcholine, and mammalian opsin receptors.* J Med Chem, 35:3448-62.
- TUINIER, S.; VERHOEVEN, W.M., & VAN PRAAG, H.M. 1995. *Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and aggression: A critical reappraisal of the clinical data.* International Clinical Psychopharmacology, 10:147-156.
- UEDA, S.; ISHIZUYA-OKA, A.; NISHIMURA, A.; TAKEUCHI, Y.; YOSHIMOTO, K. 1999. *Aggression and serotonin.* Acta Histochemica et Cytochemica, 32:31-34.
- VALZELLI, L. 1973. *The "isolation syndrome" in mice.* Psychopharmacology, 31:305-320.
- VALZELLI, L. 1981. *Psychopharmacology of aggression: an overview.* Int Pharmacopsychiatry, 16:39-48.
- VAN DER VEGT, B.J.; LIEUWES, N.; CREMERS, T.I.F.H.; DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M.. 2003. *Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats.* Horm Behav, 44:199-208.
- VAN ERP, A.M.M.; MICZEK, K.A. 1997. *Increased aggression after ethanol self-administration in male resident rats.* Psychopharmacology, 131:287-295.
- VAN ERP, A.M.M.; MICZEK, K.A. 2000. *Aggressive behavior, increased accumbal dopamine and decreased cortical serotonin in rats.* J Neurosci, 15:9320-9325.

- VAN PRAAG, H.M. 1998. *Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 393:81-88.
- VELDMAN, S.A ; BIENKOWSKI, M.J. 1992. *Cloning and pharmacological characterization of a novel human 5-hydroxytryptamine 1D receptor subtype*. Mol Pharmacol, 42:439-44.
- VERGE, D.; DAVAL, G.; MARCINKIEWICZ, M. et al. 1986. *Quantitative autoradiography of multiple 5-HT1 receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats*. J Neurosci, 6:3473-3482.
- VERGNES, M.; DEPAULIS, A.; BOEHRER, A. 1986. *Parachlorophenylalanine-induced serotonin depletion increases offensive but not defensive aggression in male rats*. Psychol Behav, 36:653-658.
- VIRKKUNEN, M.; DE JONG, J.; BARTKO, J.; GOODWIN, F.K.; LINNOILA, M. 1989. *Relationship of psychobiological variables to recidivism in violent offenders and impulsive fire setters. A follow-up study*. Arch Gen Psychiatry, 46:600-603.
- VIRKKUNEN, M.; KALLIO, E.; RAWLINGS, R.; TOKOLA, R.; POLAND, R.E.; GUIDOTTI, A.; NEMEROFF, C.; BISSETE, G.; KALOGERAS, K.; KARONEN, S.L.; LINNOILA, M. 1994. *Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers*. Arch Gen Psychiatry, 51:28-33.
- VOIGT, M.M.; LAURIE, D.J.; SEEBURG, P.H.; BACH, A. 1991. *Molecular cloning and characterization of a rat cDNA encoding a 5-hydroxytryptamine 1B receptor*. Embo J, 10:4017-4023.
- VOLAVKA, J. 1995. *Neurobiology of Violence*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
- VAN DER VEGT, B.J.; LIEUWES, N.; CREMERS, T.I.F.H.; DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. 2003. *Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats*. Hormones and Behavior, 44:199-208.
- VOLAVKA, J. 1995. *Neurobiology of violence*. American Psychiatric Press, Washington.
- WEINSHANK, R.L.; ZGOMBICK, J.M.; MACCHI, M.J.; BRANCHEK, T.A.; HARTIG, P.R. 1992. *Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT1D alpha and 5-HT1D beta*. Proc Natl Acad Sci USA, 89:3630-4.
- WESTERGAARD, G.C.; SUOMI, S.J.; HIGLEY, J.D., & MEHLMAN, P.T. 1999.



*CSF 5-HIAA and aggression in female macaque monkeys: Species and interindividual differences.* Psychopharmacology, 146:440-446.

WESTERGAARD, G.C.; SUOMI, S.J.; CHAVANNE, T.J.; HOUSER, L.; HURLEY, A.; CLEVELAND, A.; SNOY, P.J.; HIGLEY, J.D. 2003. *Physiological correlates of aggression and impulsivity in free-ranging female primates.* Neuropsychopharmacology, 28:1045-1055.

WILKINSON, L.O.; DOURISH, C.T. 1991. *Serotonin and animal behavior*, in: S. Peroutka (Ed.) *Serotonin Receptor Subtypes, Basic and Clinical Aspects*, Wiley, New York, pp. 147-210.

WOGAR, M.A.; BRADSSHAW, C.M.; SZABADI, E. 1993. *Effects of lesions of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways on choice between delayed reinforces.* Psychopharmacology, 111:239-243.