

Elegir entre consumir dulces o hacer ejercicio depende de la modulación dopaminérgica en el circuito cerebral que regula la motivación

MARTA PARDO ANDRÉS
mpardo@psb.uji.es

PILI BAYARRI ITURRALDE
pili.bayarri@hotmail.com

LAURA LÓPEZ CRUZ
lcruz@psb.uji.es

NOEMÍ SAN MIGUEL SEGURA
al117598@alumail.uji.es

MERCÈ CORREA SANZ
correa@psb.uji.es

Resumen

Introducción: Los organismos continuamente toman decisiones basadas en el valor de los reforzadores y los costes que suponen las respuestas para conseguirlos. La magnitud del esfuerzo que la conducta a ejecutar requiere, influye en esas decisiones. La dopamina (DA) en el núcleo accumbens (Nacb), es uno de los neurotransmisores centrales en la regulación de la toma de decisiones basada en el esfuerzo. La adenosina es un neuromodulador cuyos receptores interactúan de manera antagonística con los receptores de DA en el Nacb y otras estructuras del circuito motivacional. **Métodos:** Ratones carentes del receptor A_{2A} (A_{2A} RKO) o sus controles recibieron haloperidol, un antagonista de los receptores de DA D_2 , los cuales están co-localizados con los receptores de adenosina A_{2A} , y fueron evaluados en un paradigma de elección entre reforzadores. Se evaluaron dos aspectos fundamentales de la motivación: aspectos activacionales y direccionales. **Resultados:** En el laberinto en T los animales control eligieron pasar más tiempo corriendo en una rueda de actividad que consumiendo comida dulce. El antagonista de los receptores D_2 redujo esta preferencia haciendo que los animales consumieran más dulces. Esto no es un fenómeno de saciedad, ya que cuando a los animales, previamente al test, se les dejaba saciarse de correr y de comer dulce, reducían su contacto con ambos reforzadores. Los animales A_{2A} RKO fueron resistentes a los efectos del haloperidol y no redujeron su preferencia por correr en detrimento del consumo de dulces. **Discusión:** Estos datos pueden contribuir al conocimiento de los mecanismos implicados en síndromes como la anergia que aparece en muchas patologías tales como la depresión.

Palabras clave: toma de decisiones; esfuerzo; activación conductual; anergia; A_{2A} RKO; laberinto en T.

Abstract

Introduction: Organisms continuously make decisions based on the value of a reward and the costs to get it. The magnitude of the effort required to procure the reward influences those decisions. Dopamine (DA) in the motivational circuit, and specifically in nucleus accumbens (Nacb), is one of the key neurotransmitters involved in effort-based decision making. DA D_2 receptors are colocalized with adenosine A_{2A} receptors and they interact in an antagonistic manner. **Methods:** Wild type (WT) and A_{2A} receptor knockout (A_{2A} RKO) mice were used to explore DAergic involvement in the activational and directional components of motivated behaviors when multiple reinforcers are available. **Results:** A T-maze task was developed for the assessment of preference between physical activity (wheel running) in one arm and a dish with freely available sucrose pellets in the other. Under basal conditions, WT mice spent more time running and less consuming sucrose. After receiving haloperidol WT animals spent less time running, but increased time consuming sucrose and the amount consumed. A_{2A} RKO mice did not shift to the less effort-requiring reinforcer, although, like the WT mice, they did reduce sucrose consumption when sucrose was devalued after free sucrose consumption. **Discussion:** Adenosine A_{2A} RKO mice show resistance to the effects of haloperidol. These results indicate that after DA antagonism, the preference for vigorous physical activity is reduced, while sucrose reinforcement remains intact. These data may contribute to our knowledge of the mechanisms involved in syndromes such as anergy shown in many pathologies such as depression.

Keywords: exercise, motivation, obesity, dopamine, accumbens.

Introducción

La dopamina (DA) en el núcleo accumbens (Nacb) es un componente importante del circuito neural que regula la activación conductual y la habilidad de los organismos para afrontar tareas que implican un coste de respuesta en conductas motivadas (Salamone y Correa 2012; Robbins y Everitt 2007). Los efectos de la depleción de DA en Nacb o el antagonismo de los receptores de DA sobre conductas reforzadas por comida interactúan con los requerimientos de la tarea instrumental a realizar. La investigación realizada con tareas de elección que implican diferentes reforzadores obtenidos con diferentes requerimientos de tarea han mostrado que roedores con estas manipulaciones redirigen su conducta lejos de las tareas reforzadas que requieren mayor esfuerzo (p. ej., ratio de requerimiento, actividades vigorosas como trepar), eligiendo conductas menos demandantes (Salamone y Correa, 2012; Pardo *et al.*, 2012).

Un considerable número de estudios muestra que además de que la actividad física es un requerimiento para poder obtener acceso a estímulos motivantes, también puede tener propiedades motivacionales o reforzantes per se. Correr, al igual que otras conductas apetitivas, parece estar regulado motivacionalmente (Mueller *et al.*, 1997). En investigación con roedores, una de las actividades más estudiadas es la actividad en una rueda de actividad (RA) (Sherwain, 1998). Así pues, correr en una RA puede ser usado como estímulo motivacional para el establecimiento de preferencia de lugar condicionada (Lett *et al.*, 2000), y como reforzador explícito en procedimientos de condicionamiento operante. Pero la elección de hacer voluntariamente actividad física puede depender de otras posibles alternativas, como mantener conductas sedentarias, consumir drogas de abuso o comida. Por ejemplo, si una RA se presenta en un contexto

complejo que ofrece más alternativas como drogas de abuso, las ratas pasarán un tiempo considerable haciendo actividad en las RA (McMillan *et al.*, 1995; Kanarek *et al.*, 1995; Cosgrove *et al.*, 2002), y lo mismo ocurre cuando la opción es entre comida y RA; las ratas a menudo eligen rodar frente a comer (Epling y Pierce, 1992; Routtenberg, 1968), y el consumo de comida decrece en días en que las ratas tienen acceso a las RA (Mueller *et al.*, 1997).

Dado que el nivel de actividad y esfuerzo depende de los niveles DA en el Nacb, en el presente estudio, se desarrolló un modelo de elección en roedores para la investigación de la implicación de la DA en la toma de decisiones que permite la selección voluntaria de actividad física frente al consumo de comida dulce. Se empleó un laberinto con varios brazos permitiendo a los ratones elegir entre un brazo en el cual es posible hacer ejercicio en una RA frente a la opción de un segundo reforzador en otro brazo; bolitas de comida con un 50 % de sacarosa. Con este paradigma se estudió el impacto del antagonismo de DA y se comparó este efecto con condiciones en las que se redujo la motivación hacia los reforzadores mediante saciación previa sesión de test para estudiar los componentes activacional y direccional de la conducta motivada. Además se estudió la interacción adenosina-DA debido a la reciente evidencia que muestra la co-localización de los receptores D_2 - A_{2A} cuyo efecto es opuesto en la activación de la cascada intracelular en el mismo tipo de neuronas del Nacb (Ferré, 2008).

Materiales y métodos

Animales

Ratones carentes del receptor A_{2A} (A_{2A} RKO) y sus controles (WT) de la misma camada (N = 9 y 8 respectivamente) pesaron 25-30 g al inicio del estudio (Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica; Ledent *et al.*, 1997). Todos los ratones se estabularon en grupos con paja estándar de laboratorio para roedores y agua disponible *ad libitum*. Los animales se mantuvieron a 22 ± 2 °C con un ciclo luz/oscuridad de 12 h. Todos los animales siguieron un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso Animal de la Universitat Jaume I, y todos los procedimientos experimentales cumplieron las directivas del Consejo de la Comunidad Europea (86/609/ECC).

Agentes farmacológicos

Haloperidol (Sigma Química C. O), antagonista de los receptores de DA D_2 , que fue disuelto en una solución de ácido tartárico al 0.3 % (pH = 4.0), solución que también se empleó como control. El haloperidol se administró intraperitonealmente (IP), 50 minutos antes del test.

Aparataje y procedimientos de test

Las sesiones de test empezaron tras dos horas de luz en la colonia. La sala de test conductual se iluminó tenuemente y el ruido externo también fue atenuado.

El laberinto en T consistía en un pasillo central con dos brazos opuestos al final (25 largo x 11 ancho x 30 alto cm). Cada brazo disponía de un tipo diferente de reforzador. La RA se situó en un brazo y la comida endulzada se situó en el brazo opuesto. La mitad de los animales tuvieron la RA de forma consistente en el brazo izquierdo, mientras que la otra mitad la tuvieron en el brazo derecho. Fase de entrenamiento 1: en estudios pilotos se observó una

preferencia clara por la DA ya que muchos animales no se acercaron a la sacarosa ni una sola vez. Por ello, en el presente experimento, durante la primera fase, la RA se bloqueó para forzar a los animales a explorar el brazo con la sacarosa. Tras un total de 10 días de exposición solo a la sacarosa, se permitió el acceso concurrente a la DA. Fase de entrenamiento 2: Los animales se entrenaron una vez al día durante 15 minutos, 5 días a la semana antes de que la fase de test con droga comenzara. Sesión de test: los animales se introdujeron en el laberinto y, durante 15 minutos, se registró el tiempo acumulado en la rueda (duración) y el tiempo consumiendo sacarosa.

Experimentos

- Experimento 1: *Efecto del haloperidol en animales control (WT) en su preferencia por la RA versus la sacarosa en el laberinto en T.* Durante la fase de test con droga, se administró un tratamiento una vez por semana y 4 días más de entrenamiento como línea base. Se empleó un diseño intra-sujeto. El día de test, los ratones (N = 9) recibieron las siguientes dosis de haloperidol: 0.0, 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg, 50 minutos antes del test.
- Experimento 2: *Efecto del haloperidol en animales A_{2A}RKO en su preferencia por la RA versus la sacarosa en el laberinto en T.* Las condiciones de entrenamiento y test fueron las mismas para los ratones KO (N = 8) que para los ratones WT.

Análisis estadístico

Para el análisis de los experimentos se empleó ANOVA de medidas repetidas con un factor, seguido de comparaciones no ortogonales planificadas comparando la condición vehículo con todas las otras dosis (Keppel, 1991). El software empleado fue STATISTICA 7. Los datos se expresaron como medias \pm SEM, y la significación fue establecida como $p < 0.05$.

Resultados

- Experimento 1: *Efecto del haloperidol en animales control (WT) en su preferencia por la RA versus la sacarosa en el laberinto en T.*
ANOVAS independientes se realizaron para analizar la dos variables dependientes; el tiempo en cada uno de los reforzadores, RA o consumiendo sacarosa. El ANOVA de medidas repetidas para el factor dosis de haloperidol (0.0, 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg) indicó un efecto significativo del factor ($F(3,24) = 3.51$, $p < 0.05$) en tiempo empleado en la RA (figura 1 izquierda). Comparaciones post hoc mostraron diferencias significativas entre la dosis de 0.0 mg/kg y 0.2 mg/kg ($p < 0.05$). El ANOVA para el tiempo empleado consumiendo sacarosa mostró de nuevo efecto significativo de la dosis de haloperidol ($F(3, 24) = 12.02$, $p < 0.01$, figura 1 derecha). Se encontraron diferencias significativas entre la dosis de 0.0 mg/kg y las dosis de 0.1 mg/kg y 0.2 ($p < 0.01$), ambas dosis de haloperidol produciendo un incremento en el tiempo empleado consumiendo sacarosa.

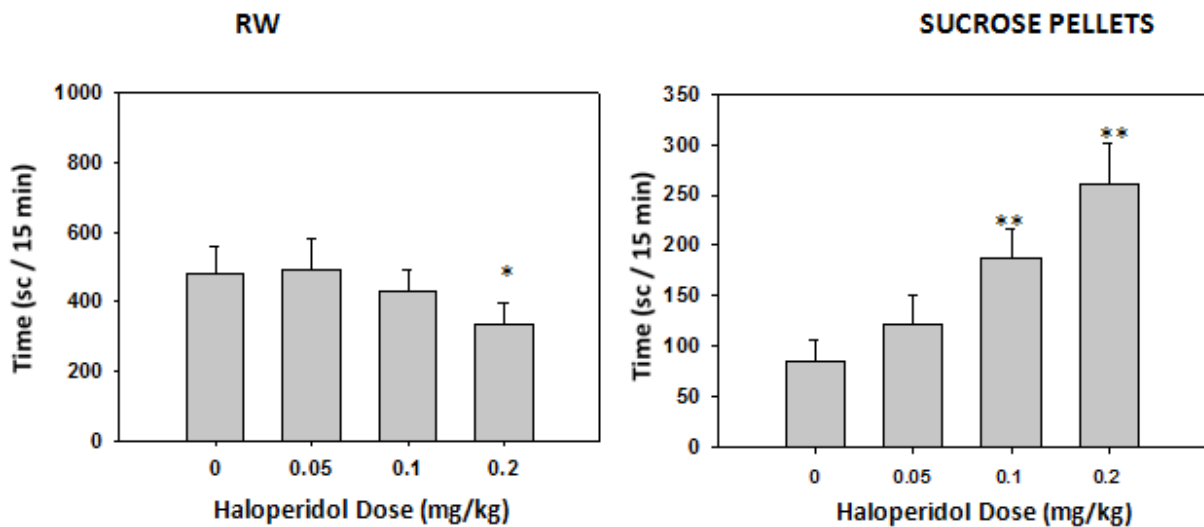


Figura 1. Efecto de diferentes dosis de haloperidol (0.0, 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg) en tiempo empleado en la RA (izquierda) y tiempo consumiendo sacarosa (derecha) en el laberinto en T en animales WT. Media (\pm SEM) de segundos en 15 minutos. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ significativamente diferente de vehículo.

- Experimento 2: Efecto del haloperidol en animales $A_{2A}RKO$ en su preferencia por la RA versus la sacarosa en el laberinto en T.

La figura 2 muestra el impacto del haloperidol en los animales KO. El ANOVA de medidas repetidas para el factor dosis de haloperidol (0.0, 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg) mostró que no había un efecto de la dosis en el tiempo en la RA. Además, tampoco se encontró efecto de la dosis de haloperidol en un ANOVA de medidas repetidas para el tiempo consumiendo sacarosa.

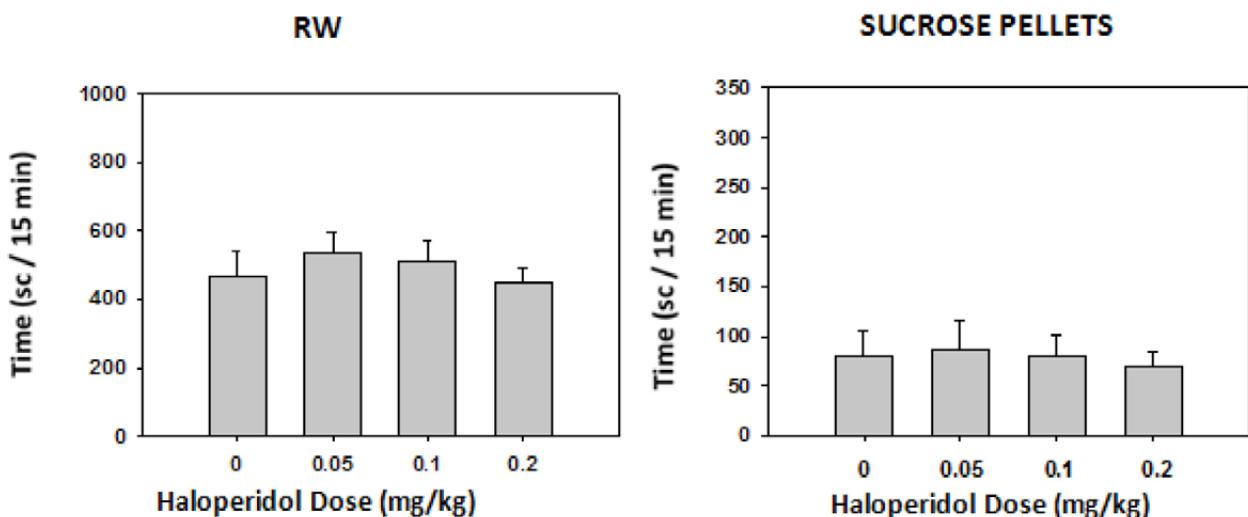


Figura 2. Efecto de diferentes dosis de haloperidol (0.0, 0.05, 0.1 y 0.2 mg/kg) en tiempo empleado en la RA (izquierda) y tiempo consumiendo sacarosa (derecha) en el laberinto en T en animales KO. Media (\pm SEM) de segundos en 15 minutos.

Discusión

Los presentes estudios evaluaron el impacto del antagonismo de DA sobre la preferencia de dos tipos de reforzadores; un reforzador palatable y un reforzador basado en la actividad. Los ratones control en nuestro estudio muestran una alta preferencia por actividades físicas al igual que se ha descrito para ratas (Epling y Pierce, 1992; Routtenberg, 1968). Pese a que la sacarosa ha mostrado ser una sustancia reforzante en animales (Berridge, 2000) observamos que un gran porcentaje de ratones expuestos al mismo tiempo a la RA y a sacarosa, por primera vez decidieron pasar la mayor parte de su tiempo interactuando con la RA y muy poco con la sacarosa. Este patrón de conducta es normal ya que los roedores muestran neofobia a nuevos sabores. Por ello, en el entrenamiento inicial se expuso a los animales solo a la sacarosa para asegurarnos de que los animales habían tenido suficiente experiencia con el reforzador palatable. Aun así, en condición control, los ratones pasaron 59.7 % del tiempo en la RA y solo el 9.5 % olisqueando o comiendo sacarosa.

Resultados previos de nuestro laboratorio (Pardo *et al.*, enviado) mostraron que el haloperidol a dosis bajas y moderadas, reduce la conducta motora en una RA. Las dosis efectivas reduciendo la locomoción fueron 0.1 y 0.2 mg/kg. Por ello en los presentes experimentos de preferencia se incluyeron estas dosis añadiendo también dosis menores que no suprimieron la conducta motora. Los efectos del haloperidol sobre diferentes medidas en la preferencia por RA o sacarosa indican que en el laberinto en T, los ratones que reciben haloperidol redujeron significativamente el tiempo en la RA pero redirigieron su conducta hacia el reforzador menos preferido, la sacarosa, incrementando el tiempo interactuando con la sacarosa. El cambio en la preferencia producido por el antagonismo de los receptores D_2 , desde un reforzador que implica actividad física hacia otro que requiere menos gasto energético, da soporte al papel de la DA en la activación conductual pero no en el consumo de reforzadores apetecibles como la sacarosa. El bloqueo de los receptores D_1 y D_2 en Nacb en ratas deprivadas de comida ha demostrado suprimir la actividad motora espontánea sin alterar la cantidad total de comida consumida (Baldo *et al.*, 2002). Antagonistas de DA no selectivos inyectados en el Nacb redujeron la velocidad para alcanzar una solución de sacarosa al final de un pasillo pero no modificó la cantidad final de sacarosa ingerida (Ikemoto y Panksepp, 1996). En otros procedimientos operantes en un programa de razón fija FR5 con opción de libre acceso a comida estándar de laboratorio, dosis bajas y moderadas de antagonistas D_1 y D_2 produjeron un decremento en la presión de palanca pero incrementaron significativamente el consumo de la comida estándar presente en la caja con libre acceso (Salamone *et al.*, 2010). Los resultados obtenidos con los WT en el presente estudio muestran que la interferencia con la transmisión de DA no reduce simplemente el apetito (Salamone y Correa, 2012). Un procedimiento en laberinto en T similar para ratas y ratones fue previamente desarrollado para poder estudiar los efectos de las depleciones de DA en Nacb en tareas de selección basada en el esfuerzo (Salamone *et al.*, 1994; Pardo *et al.*, 2012). Con este procedimiento, los dos brazos del laberinto tenían diferentes densidades del reforzador que era comida apetecible, habiendo una barrera en uno de los brazos tras la cual se situó doble cantidad de la comida, variando así la dificultad de la tarea. Sin barrera presente en el brazo de mayor densidad de reforzador, los roedores mayoritariamente eligen ese brazo, y ni el haloperidol ni la depleción de DA en el Nacb alteró su respuesta (Salamone *et al.*, 1994). Cuando el brazo con la barrera tenía comida y el brazo opuesto estaba vacío, los roedores con depleciones de DA en el Nacb fueron más lentos que los animales control pero, aun así, eligieron este brazo, treparon la barrera y consumieron la comida (Cousins *et al.*, 1996). Sin embargo, la depleción de DA en Nacb y el antagonismo de DA alteraron dramáticamente la selección de los animales cuando tenían que elegir entre brazo con la barrera y alta densidad de comida, versus brazo sin barrera pero menor cantidad de comida.

Los animales tratados con haloperidol eran capaces de trepar la barrera, pero decidían no hacerlo cuando había presente otra alternativa con menor esfuerzo implicado.

En el experimento 2, animales A_{2A} KO fueron empleados para estudiar si la desaparición de este receptor hacía a los animales más resistentes el antagonismo de DA. Los receptores A_{2A} han sido ampliamente descritos por tener una función opuesta a los receptores D_2 sobre la misma cascada intracelular en el estriado (Ferré *et al.*, 1997). Datos recientes de nuestro laboratorio muestran que los A_{2A} KO tienen una actividad motora basal menor a animales WT en un campo abierto y en RA (Pardo *et al.*, enviado). Resultados previos en el laberinto en T con barrera (Pardo *et al.*, 2012), donde los animales tenían la opción de elegir entre dos densidades de comida relacionadas con diferente demanda de esfuerzo, también mostró que los animales A_{2A} KO fueron más resistentes a los efectos del haloperidol. El haloperidol disminuyó la selección del brazo de alta densidad en los WT pero, sin embargo no tuvo efecto en los animales A_{2A} KO. Los resultados actuales también muestran que los animales A_{2A} KO fueron resistentes a los efectos del haloperidol en el nuevo procedimiento donde dos reforzadores diferentes estaban disponibles al mismo tiempo. Mientras que el haloperidol produjo una redirección de la conducta en los animales WT hacia el reforzador que requiere menor esfuerzo físico, sacarosa, no se vio ningún efecto en los A_{2A} KO.

El mecanismo que está a la base de la mencionada protección contra el antagonismo de los receptores D_2 en los A_{2A} KO puede ser de varios tipos. Se hipotetiza que para compensar la carencia de los receptores A_{2A} , la DA endógena podría verse incrementada y podría competir con el antagonismo D_2 para unirse a los receptores D_2 (Pardo *et al.*, 2012). Los receptores A_{2A} han sido descritos por encontrarse co-localizados en las mismas neuronas espinosas medianas que también contienen receptores D_2 en áreas estriales, convergiendo en la misma cascada intracelular relacionada con la adenilato ciclasa (Ferré *et al.*, 1997, 2008).

Basándonos en todos esos resultados, se observa que la DA en Nacb está implicada en el aspecto activacional de la motivación. Se ha demostrado que cuando los animales pueden elegir entre dos opciones con diferentes demandas de respuesta, eligen dirigir su conducta instrumental dependiendo de los requerimientos de la tarea, logrando los antagonistas de DA redirigir la conducta de los animales hacia la opción menos demandante pero dejando intacta la orientación por adquirir un reforzador (véase Salamone y Correa, 2012). Los resultados del presente estudio van en consonancia con esta conclusión. En el nuevo laberinto, la elección de la RA requiere de un mayor nivel de actividad mientras que el consumo de sacarosa no requeriría dicho nivel. Nuestros datos y los de otros laboratorios (p. ej., Cannon y Bseikri, 2004) sugieren que el valor hedónico de los reforzadores y el aspecto direccional de la motivación permanecen intactos tras alterar la función de la DA.

Ha habido numerosos avances en los últimos años que han ayudado a caracterizar el circuito neural implicado en la activación conductual y en tareas de elección que implican esfuerzo en roedores. Además, una revisión de la literatura sugiere que los mecanismos cerebrales implicados en la activación conductual y tareas de elección basada en el esfuerzo en ratas, y aquellos implicados en trastornos relacionados con la energía, como la anergia, la fatiga y el enlentecimiento psicomotor observado en la depresión en humanos (Salamone *et al.*, 2007) tienen una clara similitud. La investigación de estos procesos en roedores puede ayudar a clarificar qué sistemas neuronales están implicados en la regulación de actividades físicas voluntarias. Los resultados presentes son consistentes con la idea de que los procesos motivacionales y motores se solapan en cuanto a sus mecanismos neurales (Mogenson *et al.*, 1980; Salamone, 1992; Salamone y Correa, 2012). La DA se ha visto implicada en la conducta preparatoria o instrumental, y en aspectos activacionales de la motivación (Salamone *et al.*, 2002). Por ello, tiene sentido que en la RA, que requiere de considerable activación conductual, sea sensi-

ble a las alteraciones de la DA. Por contra, respuestas a un reforzador que no requiere mucho esfuerzo no se ven alteradas por las manipulaciones de DA.

Síntomas relacionados con la actividad, como el enlentecimiento motor, la anergia y la fatiga, son síntomas fundamentales y debilitantes en la depresión (Tylee *et al.*, 1999; Salamone *et al.* 2006, 2007). Sin embargo, hay bastante literatura que indica que el ejercicio en humanos da una variedad de beneficios tanto físicos como mentales. El ejercicio puede ayudar a aliviar la fatiga o síntomas relacionados con la energía que a veces aparecen en pacientes con la enfermedad de Parkinson (Friedman, 2009). Además, la carencia de actividad ha sido demostrada por poder contribuir a desarrollar depresión (Lambert, 2006). Estas observaciones han permitido investigación básica y a los clínicos sugerir que el ejercicio puede usarse como una intervención para la prevención de trastornos y para el tratamiento de varios síntomas neurológicos y psiquiátricos (Dishman *et al.*, 2006).

Referencias bibliográficas

- Baldo, B. A., Sadeghian, K., Basso, A. M. & Kelley, A. E. (2002). Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behavior and associated motor activity. *Behavioural Brain Research*, 137,165-177.
- Berridge, K. C. (2000). Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neurosci Biobehav Rev*, 24,173-198.
- Cannon, C. M. & Bseikri, M. R. (2004). Is dopamine required for natural reward? *Physiol Behav*, 81,741-748.
- Cosgrove, K. P., Hunter, R. G. & Carroll, M. E. (2002). Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats: sex differences. *Pharmacol Biochem Behav*, 73, 663-671.
- Cousins, M. S., Atherton, A., Turner, L. & Salamone, J. D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74,189-197.
- Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, R., Fleshner, M. R., Gandevia, S. C., Gomez-Pinilla, F., Greenwood, B. N., Hillman, C. H., Kramer, A. F., Leven, B. E., Moran, T. H., Russo-Neustadt, A. A., Salamone, J. D., Van Hoomissen, J. D., Wade, C. E., York, D. A. & Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity*, 14, 345-356.
- Epling, W. F. & Pierce, W. D. (1992). *Solving the anorexia puzzle: A scientific approach*. Toronto: Hogrefe & Huber.
- Ferré, S. (2008). [Caffeine in Parkinson's disease]. *Med Clin*, 131, 710-715.
- Ferré, S., Fredholm, B. B., Morelli, M., Popoli, P. & Fuxe, K. (1997). Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 20, 482-487.
- Ferré, S., Quiroz, C., Woods, A. S., Cunha, R., Popoli, P., Ciruela, F., Lluís, C., Franco, R., Azdad, K. & Schiffmann, S. N. (2008). An update on adenosine A2A-dopamine D2 receptor interactions: implications for the function of G protein-coupled receptors. *Curr. Pharm. Des.* 14, 1468-1474.
- Friedman, J. H. (2009). Fatigue in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*, 11, 186-190.
- Ikemoto, S. & Panksepp, J. (1996). Dissociations between appetitive and consummatory responses by pharmacological manipulations of reward-relevant brain regions. *Behav Neurosci*, 110, 331-345.
- Kanarek, R. B., Marks-Kaufman, R., D'Anci, K. E. & Przybeck, J. (1995). Exercise attenuates oral intake of amphetamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 51, 725-729.

- Keppel, G. (1991). *Design and Analysis: a researchers handbook*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- Lambert, K. G. (2006). Rising rates of depression in today's society: consideration of the roles of effort based rewards and enhanced resilience in day-to-day functioning. *Neurosci Biobehav Rev*, 30, 497-510.
- Ledent, C., Vaugeois, J. M., Schiffmann, S. N., Pedrazzini, T., El Yacoubi, M., Vanderhaeghen, J. J., Costenin, J., Heath, J. K., Vassart, G. & Parmentier, M. (1997). Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2A} receptor. *Nature*, 388, 674-678.
- Lett, B. T., Grant, V. L., Byrne, M. J. & Koh, M. T. (2000). Pairings of a distinctive chamber with the aftereffect of wheel running produce conditioned place preference. *Appetite*, 34, 87-94.
- McMillan, D. E., McClure, G. Y. & Hardwick, W. C. (1995). Effects of access to a running wheel on food, water and ethanol intake in rats bred to accept ethanol. *Drug Alcohol Depend*, 40, 1-7.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L. & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol*, 14, 69-97.
- Mueller, D. T., Loft, A. & Eikelboom, R. (1997). Alternate-day Wheel Access: effects on feeding, body weight, and running. *Physiol Behav*, 62, 905-908.
- Pardo, M., Lopez-Cruz, L., Valverde, O., Ledent, C., Baqi, Y., Müller, C. E., Salamone, J. D. & Correa, M. (2012). Adenosine A_{2A} receptor antagonism and genetic deletion attenuate the effects of dopamine D₂ antagonism on effort-based decision making in mice. *Neuropharmacology*, 62, 2068-2077.
- Pardo, M., López-Cruz, L., Valverde, O., Ledent, C., Baqi, Y., Müller, C. E., Salamone, J. D. & Correa, M. (enviado). Effect of subtype-selective adenosine receptor antagonists on basal or haloperidol-regulated striatal function: studies of c-Fos expression and exploratory locomotion in outbred and A_{2A}R KO mice. *Behav Brain Res*.
- Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (2007). A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology*, 191, 433-437.
- Routtenberg, A. (1968). "Self-starvation" of rats living in activity wheels: adaptation effects. *J Comp Physiol Psychol*, 66, 234-238.
- Salamone, J. D. & Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 76 (3): 471-480.
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A. & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, 191, 461-482.
- Salamone, J. D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology*, 107, 160-174.
- Salamone, J. D., Cousins, M. S. & Bucher, S. (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav Brain Res*, 65, 221-229.
- Salamone *et al.*, (2002). Dopamine antagonists alter response allocation but do not suppress appetite for food in rats: contrast between the effects of SKF83566, raclopride, and fenfluramine on a current choice task. *Psychopharmacology*, 160, 371-380.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., Weber, S. M. & Farrar, A. M. (2006). Nucleus Accumbens Dopamine and the forebrain circuitry involved in behavioral activation and effort-related decision making: implications for understanding anergia and psychomotor slowing in depression. *Current Psychiatry Reviews*, 2, 267-280.

- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A. M., Nunes, E. J. & Collins, L. E. (2010). Role of dopamine/adenosine interactions in the brain circuitry regulating effort-related decision making: Insights into pathological aspects of motivation. *Future Neurology*, 377-392.
- Sherwin, C. M. (1998). Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Anim Behav*, 56,11-27.
- Tylee, A., Gastpar, M., Lepine, J. P. & Mendlewicz, J. (1999). DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int Clin Psychopharmacol*, 14,139-151.