

Efecto del metilfenidato sobre el consumo de alimentos con diferente palatabilidad en ratas expuestas prenatalmente al alcohol

Jorge Juárez & Eliana Barrios De Tomasi

Laboratorio de Farmacología y Conducta, Instituto de Neurociencias. CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dr. Jorge Juárez. Laboratorio de Farmacología y Conducta. Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo 180, Col. Arcos Vallarta, Guadalajara, Jal. MÉXICO. CP 44130. Tel: (33) 37771150 Ext. 33368 y 33369. Correo electrónico: jjuares@cencar.udg.mx

Resumen

El objetivo del estudio fue determinar si la facilitación de la actividad dopaminérgica por metilfenidato (MF) incrementa el valor incentivo de un alimento palatable y por tanto, su consumo, particularmente en animales prenatalmente expuestos a alcohol.

Ratas hembras Wistar tratadas prenatalmente con alcohol (ALC) o solución isocalórica (ISO), recibieron en la adultez MF o vehículo (VEH). Los cuatro grupos conformados pasaron por 5 fases: 1) acceso sólo a alimento estándar (AE); 2) acceso simultáneo AE y nuez de macadamia como alimento palatable (AP); 3) tratamiento con MP o VEH cada tercer día, previo al acceso secuencial a 3h de AP y 18h de AE; 4) acceso a ambos alimentos, y 5) sólo acceso a AE.

El AP fue preferido sobre el AE. El tratamiento con MF no afectó el consumo de AP, pero sí decremento el de AE, particularmente en el grupo ISO/MF. Posterior al tratamiento con MF y VEH, los consumos de AP y de kilocalorías totales se incrementaron significativamente en todos los grupos, sin modificación del peso corporal. El consumo de AE y kilocalorías, así como el peso corporal tuvieron sus valores más bajos en la fase 5.

El tratamiento con MF, no facilitó el consumo de AP. El restringir el

acceso al AP durante el tratamiento con MF o VEH, parece haber exacerbado sus propiedades gratificantes. Se sugiere que el consumo de una dieta alta en grasas no saturadas puede producir una alteración de los mecanismos de regulación alimentaria y/o un cambio en las propiedades gratificantes del alimento estándar nutricionalmente balanceado.

Palabras clave: Conducta alimentaria, metilfenidato, alcohol prenatal, dopamina, alimento palatable.

Effect of methylphenidate on food intake with different palatability in rats prenatally exposed to alcohol

Summary

The aim of the present study was to investigate if the dopaminergic activation by methylphenidate (MF) increases the incentive value of a palatable food and then increases its consumption, particularly in animals exposed prenatally to alcohol.

Wistar female rats prenatally treated either with alcohol (ALC) or with an isocaloric solution (ISO) were treated with MF or vehicle (VEH) in adulthood. Four groups derived from these treatments were exposed to 5 experimental phases: 1) access to standard food (AE); 2) simultaneous access to AE and macadamia nut as palatable food (AP); 3) treatment with MF or VEH each other day, previous to AP access (3h/day) and then 18h/day of AE access; 4)

simultaneous access to AE and AP, and 5) only access to AE.

AP was preferred over AE. Methylphenidate treatment did not affect the AP consumption, but decreased AE intake, particularly in ISO/MF group. Palatable food and total caloric consumption increase significantly, but body weight remains without changes in all groups after MF and VEH treatment. Standard food and caloric consumption, as well as body weight showed the lowest values in phase 5.

Palatable food was not affected by MF treatment. Restriction of AP during MF and VEH seems to have enhanced its rewarding characteristics. Results suggest that a high no-saturated fat diet may produce changes in regulation mechanisms of feeding and/or a change in the rewarding properties of a nutritionally balanced food as AE.

Key words: Feeding behavior, methylphenidate, prenatal alcohol, dopamine, palatable food.

Introducción

La ingesta calórica cotidiana que supera el gasto energético promedio al día puede dar como resultado diferentes grados de sobrepeso que incluso puede llegar a la obesidad mórbida. Los alimentos ricos en carbohidratos y grasas generalmente comparten características de alta palatabilidad que propician su consumo por encima de los requerimientos nutricionales indispensables para el adecuado

funcionamiento integral del organismo. Se ha descrito que el consumo compulsivo de alimento puede considerarse una conducta adictiva, ya que se ha observado, en modelos animales, que al retirar la disponibilidad de un alimento palatable y preferido, se observan conductas que remedan aquellas observadas en el síndrome de abstinencia al retirar una droga de abuso (Avena, Rada & Hoebel, 2009; Corwin & Grigson, 2009). El aspecto hedónico juega un papel muy importante en la parte motivacional de la conducta alimentaria, tanto en su fase apetitiva como en la consumatoria y en este aspecto, la dopamina es un neurotransmisor que está involucrado directamente. Se conoce que el consumo de alimentos palatables incrementa la liberación de dopamina (Martel & Fantino, 1996; Robinson, Rainwater, Hnasko & Palmiter, 2007; Geiger et al., 2009) y opioides (Zhang, Gosnell & Kelley, 1998), el primero, al parecer está más relacionado con la fase apetitiva y los segundos con la fase consumatoria. Es así que bajo un periodo moderado de privación (12hrs), la naltrexona, un antagonista opioide, inhibe el atracón producido por la privación de alimento durante las 2hrs posteriores a su administración, lo cual parece indicar un decremento en los efectos gratificantes del alimento (Barrios De Tomasi & Juárez, 2011). También se ha descrito que el acceso limitado a un estímulo gratificante como es el azúcar, puede producir cambios en

los sistemas dopaminérgico y opioide similares a los observados en la conducta adictiva (Avena, Rada & Hoebel, 2008); sin embargo, el papel preciso de los diferentes sistemas de neurotransmisión sobre los aspectos motivacionales de la conducta alimentaria aún no está claro.

La importancia de la dopamina en la ingesta alimentaria se ha hecho evidente a través de estudios en ratones que genéticamente son incapaces de sintetizar dopamina debido a la inactivación de la enzima tirosina hidroxilasa; estos roedores se vuelven gradualmente hipofágicos después del nacimiento y mueren en el curso de tres semanas de edad postnatal, a menos que se les administre L-DOPA, un precursor en la síntesis de dopamina que no requiere de esa enzima para su transformación (Szczycka et al., 1999). En este mismo sentido, alteraciones genéticas que producen decremento en los niveles de dopamina están asociadas al incremento en el consumo (Shinohara et al., 2004) y el deseo exacerbado (Sobik, Hutchison & Craighead, 2005) de alimentos con alto contenido en carbohidratos y grasas. Se conoce que la liberación de dopamina por encima de sus niveles basales está asociada a la presencia de estímulos novedosos, relevantes e inesperados; de esta manera, la exposición a un alimento palatable novedoso produce un incremento en el disparo de neuronas secretoras de dopamina del área

tegmental ventral (ATV), lo cual se ve reflejado en un incremento en los niveles de este neurotransmisor en el núcleo accumbens (Norgren, Hajnal, & Mungarndee, 2006).

Se ha descrito, por otra parte, que la exposición a alcohol en la etapa prenatal produce una alteración en las neuronas dopaminérgicas del ATV, lo cual se manifiesta por un decremento en la actividad basal de estas neuronas (Choong & Shen, 2004a; Choong & Shen, 2004b; Shen, Hanningan & Kapatos, 1999; Shen, Choong & Thompson, 2006; Wang, Haj-Dahmane & Shen, 2006; Xu & Shen, 2001). Esta actividad muestra un patrón normal cuando los animales son tratados con metilfenidato (Choong & Shen, 2004b; Xu & Shen, 2001), un psicoestimulante que inhibe la recaptura de dopamina e incrementa los niveles de este neurotransmisor. Al considerar que un consumo exacerbado de alimento puede estar asociado a una alteración en la actividad dopaminérgica y que la exposición a un estímulo gratificante produce una elevación en los niveles de dopamina incrementando el valor incentivo de ese estímulo, nos planteamos la hipótesis de que la facilitación de la actividad dopaminérgica a través de la administración de metilfenidato podría incrementar el valor incentivo de un alimento palatable y así incrementar su consumo, particularmente en aquellos organismos con una alteración previa

de este sistema de neurotransmisión producida por la exposición prenatal a alcohol.

Método

Sujetos

Se utilizaron 36 hembras Wistar procedentes del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Los sujetos se mantuvieron bajo un ciclo de luz oscuridad de 12-12h (inicio del ciclo de luz 6:00 am) a una temperatura de 23 ± 1 °C durante todo el experimento. Los consumos tanto de nuez de macadamia como de alimento estándar se midieron todos los días a las 10 am, el peso corporal fue registrado cada tercer día. El cuidado y uso de los animales en este estudio así como todos los procedimientos de manipulación, fueron realizados de acuerdo a The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, 1996).

Tratamiento prenatal

La exposición a alcohol prenatal en hembras gestantes ha sido utilizado y descrito por Choong y Shen (2004b), brevemente: 6 ratas hembras Wistar gestantes fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos y tratadas del día 8 al 20 de gestación con uno de dos tratamientos; al grupo tratado con alcohol prenatal (ALC), se le administró intragástricamente una concentración de 20% de alcohol

(dosis 6g/kg) en dos tomas diarias (3g/kg) con una separación de 5 horas cada dosis; excepto durante el fin de semana en los cuales se les administró una dosis única de 4gr/kg de peso corporal. El grupo control (ISO) recibió el mismo volumen de una solución de sacarosa (30% w/v) como sustituto isocalórico del alcohol.

A la edad de 60 días, las hembras de las camadas tratadas prenatalmente con alcohol o solución isocalórica fueron separadas en cajas individuales (30 × 40 × 15 cm) y a la edad de 65 días fueron expuestas a diferentes condiciones experimentales descritas a continuación.

Fase de línea base 1 (LB1)

Después de que se determinaron los consumos del periodo de línea base (6 días) con sólo acceso a alimento estándar (croqueta) (AE), los sujetos se ordenaron de mayor a menor y se asignaron alternadamente a cuatro grupos de 9 animales cada uno (ALC/MF, ISO/MF, ALC/VEH, ISO/VEH) con el fin de que todos los grupos iniciaran el estudio con una ingesta promedio homogénea con base en sus consumos de alimento durante este periodo de LB1.

Fase de línea base 2 (LB2)

En este periodo, las ratas tuvieron libre acceso a alimento estándar y alimento palatable (AP) (nuez de macadamia (dieta rica en grasas)) por 12 días. La nuez de macadamia es una fuente rica en energía (Tabla

1). Cada 100 g de nuez de macadamia proporciona aproximadamente 718 calorías y 77.5 gramos de grasa total, que es uno de los valores más altos entre los frutos secos.

	PROTEINAS	LIPIDOS	CARBOHIDRATOS	KCAL
AP	7.8	78	4	767
AE	29	6	59	407

Tabla 1. Valor calórico de alimento palatable (AP) y alimento estándar (AE) en 100gr.

Fase de tratamiento (T)

Después de los dos periodos de línea base, dos grupos (ALC/MF, ISO/MF) fueron tratados con MF, mientras que los otros 2 grupos (ALC/VEH, ISO/VEH) recibieron solución salina (VEH). El metilfenidato (MF (Ritalin® 10mg, Novartis)) fue disuelto en solución salina y administrado intraperitonealmente a una dosis de 3mg/kg/día en un volumen de 0.5ml. El volumen inyectado fue calculado de acuerdo al peso corporal de cada hembra para administrar la dosis correcta de MF. La solución salina fue inyectada en un volumen fijo de 0.5 ml/rata. Ambos tratamientos fueron administrados cada tercer día, del día 83 al 92 de edad postnatal. En estos días de tratamiento, las ratas fueron privadas de alimento durante 3 horas (09 a.m.-12 p.m.), media hora antes de este plazo, es decir a las 11:30, cada grupo fue tratado con inyecciones ya sea de MF o solución salina y media hora después tuvieron acceso por 3 horas

a la nuez de macadamia como único alimento, posteriormente, se retiró la nuez de macadamia y tuvieron acceso a 18 horas *ad libitum* de alimento estándar. El agua estuvo disponible las 24 horas del día a libre demanda.

Dado que las inyecciones se aplicaron cada tercer día, en aquellos días sin tratamiento, los sujetos tuvieron acceso a alimento estándar y agua *ad libitum* las 24 horas del día.

Fases de Post-tratamiento (PT)

Al día siguiente de la última dosis de MF o VEH, los 4 grupos fueron expuestos a 24h/día a ambos alimentos, es decir, nuez de macadamia y alimento estándar, más agua a libre demanda durante 12 días (PT1). Posteriormente, el alimento palatable fue retirado y las ratas fueron expuestas solamente al alimento estándar y agua durante 12 días adicionales (PT2).

Análisis estadístico

Se realizó, ya sea, análisis de varianza (ANDEVA) de un factor (Grupos) o análisis de varianza mixto de dos factores, grupos (ISO/MF, ALC/MF, ISO/VEH, ALC/VEH) vs periodos (LB1, LB2, T, PT1, PT2), para los consumos de nuez de macadamia, alimento estándar, kilocalorías y ganancia de peso corporal. Pruebas de Tukey se realizaron como comparaciones post hoc y el nivel de significación se estableció en $p \leq 0.05$.

Resultados

El consumo de alimento palatable y alimento estándar en el periodo de tratamiento, fue analizado utilizando una ANDEVA de un factor, grupo (ISO/MF, ALC/MF, ISO/VEH, ALC/VEH). No se observaron diferencias significativas en el consumo del alimento palatable entre los grupos a diferencia del alimento estándar donde se encontró que ALC/VEH consumió significativamente mayor cantidad que ISO/MF ($F(3,16)=3.73$, $p=0.0332$); además se observó una tendencia de los grupos con MF a consumir menos alimento estándar que los grupos con VEH independientemente del tratamiento prenatal (Figura 1 A y B).

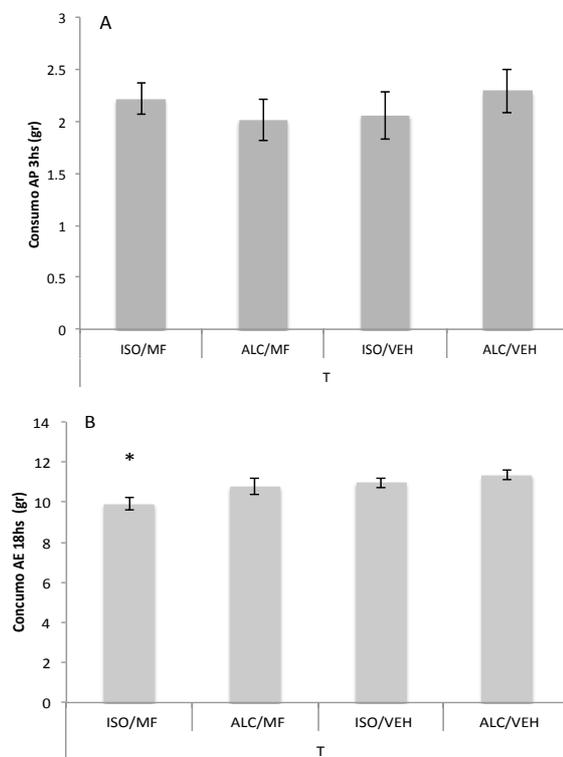


Figura 1. Consumo de alimento palatable (A) en las 3 horas de acceso posteriores a la administración de metilfenidato (MF) o

solución salina (VEH) en los grupos tratados prenatalmente con alcohol (ALC) o solución isocalórica (ISO). Consumo de alimento estándar (B) en las 18 horas posteriores a las 3 h de acceso al AP. Las barras indican la media \pm ES, $p=0.0332$. * ALC/VEH > ISO/MF.

El consumo de alimento en gramos (Figura 2A) y su equivalente en Kcal (Figura 2B) durante las fases de LB2 y PT1 donde los sujetos tenían acceso las 24h/día a ambos alimentos, se analizó con un ANDEVA de dos factores (grupos X fases) para alimento palatable y estándar por separado. No se observaron diferencias significativas en el consumo de alimento estándar, tanto en gramos como en su equivalente en kilocalorías entre las fases LB2 y PT1; sin embargo, la ingesta de alimento palatable fue significativamente mayor en PT1, fase posterior al tratamiento con MF y VEH, tanto en su consumo en gramos ($F(1,32)=39.17$, $p<0.0001$) como para su equivalente en kilocalorías ($F(1,32)=35.91$, $p<0.0001$) en todos los grupos.

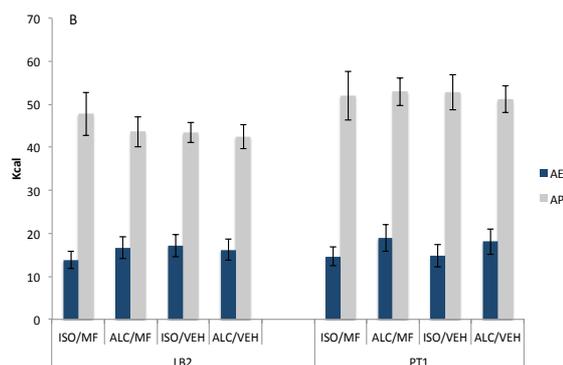
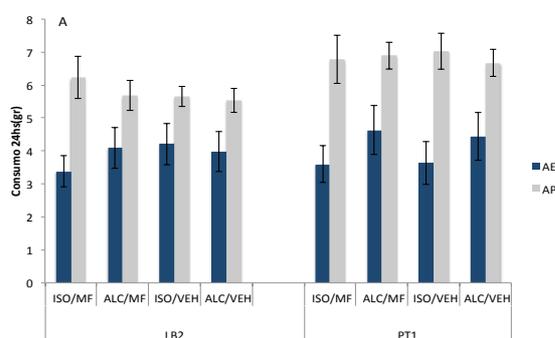


Figura 2. Consumo de alimento estándar (AE) y alimento palatable (AP) en gr (A) y en kcal (B) durante las fases de línea base 2 (LB2) y pos-tratamiento 1 (PT1) en los grupos tratados prenatalmente con alcohol (ALC) o solución isocalórica (ISO) y con tratamiento postnatal de metilfenidato (MF) y vehículo (VEH). Las barras indican la media \pm ES. $PT1>LB2$ para el consumo de AP en gramos y kilocalorías.

El consumo total de kilocalorías durante las diferentes fases (LB1, LB2, T, PT1, PT2) fue analizado utilizando un ANDEVA mixto de dos factores (grupo X fase), donde dependiendo de la fase, tenían acceso a AE (LB1, PT2) o AE + AP (LB2, T, PT1). No se observaron diferencias significativas entre grupos ni en los resultados de la interacción entre los factores grupo y fase; sin embargo, en el factor fase se observó que LB1 fue significativamente mayor que LB2, T, PT1 y PT2; PT1 mayor a LB2, T, PT2, y PT2 significativamente menor que LB2 y T ($F(4,128)=77.09$, $p<0.0001$) independientemente del grupo (Figura 3).

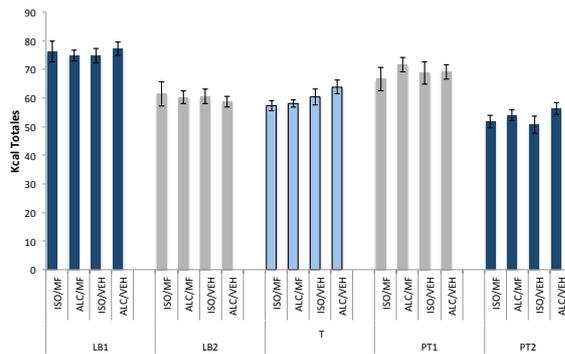


Figura 3. Consumo de kilocalorías (Kcal) totales en los grupos tratados prenatalmente con alcohol (ALC) o solución isocalórica (ISO) y con tratamiento postnatal de metilfenidato (MF) y vehículo (VEH) durante todas las fases del estudio: línea base 1 (LB1), línea base 2 (LB2), tratamiento (T), postratamiento 1 (PT1) y postratamiento 2 (PT2). Las barras indican la media \pm ES. LB1>LB2, T, PT1 y PT2; PT1>LB2, T y PT2; PT2<LB2 y T.

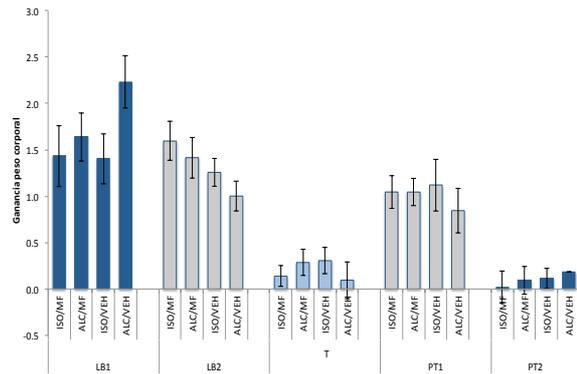


Figura 4. Ganancia de peso corporal en los grupos tratados prenatalmente con alcohol (ALC) o solución isocalórica (ISO) y con tratamiento postnatal de metilfenidato (MF) y vehículo (VEH) durante todas las fases del estudio: línea base 1 (LB1), línea base 2 (LB2), tratamiento (T), postratamiento 1 (PT1) y postratamiento 2 (PT2). Las barras indican la media \pm ES. LB1>T, PT1 y PT2; LB2>T y PT2; PT1>T y PT2.

El valor de la ganancia de peso corporal se obtuvo restando el valor del peso corporal del último día menos el del primer día de cada fase dividido entre el número de días de esa fase. Se realizó un ANDEVA de dos factores (grupo X fase), el cual indicó que en LB1 hubo una ganancia de peso corporal significativamente mayor que en T, PT1 y PT2; al mismo tiempo en LB2 y en PT1, el peso corporal fue significativamente mayor a T y PT2 ($F(4,128)=36.86, p<0.0001$), (Figura 4).

Discusión y Conclusiones

Nuestros resultados muestran que el alimento palatable fue preferido por encima del alimento estándar nutricionalmente balanceado en todos los grupos de ratas estudiadas. La nuez de macadamia es un alimento que contiene aproximadamente 70% de grasas no saturadas respecto al total de su contenido nutrimental. Es bien conocido que los alimentos con un contenido alto en carbohidratos o grasas suelen tener características de alta palatabilidad y muestran un alto índice de preferencia. La nuez de macadamia confirma estas características, y hasta donde sabemos, no se había usado como

alimento palatable en este tipo de estudios.

El tratamiento con metilfenidato no incrementó el consumo del alimento palatable durante la fase aguda y tampoco después de haber terminado dicho tratamiento. Nos habíamos planteado que al facilitar la actividad dopaminérgica previamente a la exposición del alimento palatable, se incrementaría el valor incentivo del alimento, no por un aumento de su valor hedónico, más bien por un incremento en su relevancia como estímulo, lo cual, sabemos, puede influir en su experiencia gratificante. Este planteamiento está basado en el hecho de que los niveles de dopamina son incrementados cuando se presenta un estímulo relevante y una vez que el estímulo se hace familiar, aunque sea gratificante, los niveles de dopamina decrecen (Matsumoto & Hikosaka, 2009). El metilfenidato inhibe la recaptura de dopamina en la terminal presináptica, pero también lo hace para la noradrenalina, así, es posible que el incremento en la disponibilidad de ambos neurotransmisores, con este tratamiento, haya influido en el efecto que en condiciones de liberación endógena, es privativo de la dopamina. Por otra parte, los psicoestimulantes tienen efectos anoréxicos, lo cual podría explicar el decremento en el consumo de alimento estándar en la fase aguda del tratamiento con metilfenidato. El que sólo haya ocurrido en el grupo

con tratamiento prenatal con solución isocalórica posiblemente se deba a que el incremento en la actividad dopaminérgica producida por el metilfenidato tuvo una acción compensatoria, que se ha descrito, tiene este psicoestimulante sobre el disparo de neuronas dopaminérgicas en los sujetos tratados prenatalmente con alcohol (Choong & Shen, 2004b; Xu & Shen, 2001). Al tomar en cuenta que el consumo exacerbado de alimento se ha asociado a una deficiencia dopaminérgica (Shinohara et al., 2004), nos planteamos que la restauración de la actividad dopaminérgica por metilfenidato en los animales tratados prenatalmente con alcohol, facilitaría el consumo de alimento palatable; sin embargo, no ocurrió así, lo cual sugiere, en primer lugar, que un decremento en la actividad de neuronas dopaminérgicas no afecta el consumo de un alimento palatable y en segundo, que cuando esta actividad neuronal es restablecida a su valores normales, el consumo de este alimento no es exacerbado.

Uno de los hallazgos relevantes del presente estudio fue el incremento significativo en el consumo de alimento palatable en la fase posterior al tratamiento con metilfenidato y vehículo en todos los grupos; en este sentido, se ha descrito que cuando la presentación del alimento palatable se hace intermitente se vuelve más apetecible (Corwin, 2006; Avena et al., 2009). Además, se ha descrito que si la

presentación del estímulo se hace impredecible, se observa un incremento en los niveles de dopamina (Matsumoto & Hikosaka, 2009; Asaad & Eskandar, 2011; Schultz, 2013). El haber presentado el alimento cada tercer día durante 3 horas, después de haber estado expuesto continuamente a él, reunió las características de intermitencia y posiblemente de impredecibilidad, lo cual es probable que haya generado un incremento en el valor incentivo del alimento, explicando así el incremento en su consumo cuando ocurrió su re-exposición. Este efecto no presentó características compensatorias que indicara que el incremento en el consumo de un alimento fuese a expensas de un decremento en el otro, ya que el consumo del alimento estándar no se modificó en ese período de post-tratamiento y además el consumo en kilocalorías también fue significativamente mayor que el período previo al tratamiento. Fue de llamar la atención que no obstante el incremento significativo en el consumo de alimento palatable y de kilocalorías totales ingeridas, la ganancia de peso corporal no se modificó e incluso se decrementó de manera no significativa en este período con respecto al previo al tratamiento. Sin embargo, esta aparente paradoja podría explicarse en términos de que los animales venían de una fase de tratamiento con mínima ganancia de peso corporal, por lo cual, la recuperación del peso requirió de cierto tiempo.

La siguiente pregunta por contestar es ¿por qué si el consumo en kilocalorías totales fue similar en la línea base 2 y en el período de tratamiento, la ganancia de peso corporal fue significativamente más baja en este último período? Es posible que el metilfenidato haya ejercido uno de los efectos de los psicoestimulantes que es el de incrementar la actividad motriz; de esta manera, si hubo mayor gasto de energía al haber mayor actividad corporal, sin modificar la ingesta calórica, la ganancia de peso es menor. No obstante, tenemos la certeza de que el metilfenidato produce este efecto de hiperactividad (Wooters et al., 2011; Thanos et al., 2010; Juárez y Vázquez-Cortés, 2010), pero no tenemos la evidencia de que haya ocurrido así en el presente estudio.

Finalmente, otro hallazgo importante fue que en el período de post-tratamiento 2, en donde se expuso a las ratas nuevamente sólo al alimento estándar, el consumo de éste fue menor al observado en la fase de línea base 1 en donde también sólo estuvieron expuestos al alimento estándar y el consumo en kilocalorías fue significativamente menor en ese período de PT2 que en cualquiera otra fase del estudio. Adicionalmente, la ganancia de peso corporal mostró sus valores más bajos en esta misma fase, y fue significativamente inferior a todas las demás fases con excepción de la fase de tratamiento.

El eliminar un alimento palatable y preferido de la dieta, pudo haber producido un efecto de anhedonia que hizo que los animales ingirieran una menor cantidad de alimento estándar. Los resultados también sugieren que el consumo de una dieta alta en grasas no saturadas puede producir una alteración de los mecanismos de regulación alimentaria y/o un cambio en las propiedades gratificantes del alimento, aun cuando éste sea nutricionalmente balanceado.

Nuestros resultados muestran que el incremento en la disponibilidad de catecolaminas previo a la exposición de un alimento palatable no favoreció su consumo, en cambio la exposición restringida a períodos cortos y de manera intermitente, sí parece favorecer selectivamente su consumo de manera significativa.

Referencias

Asaad, W. F., & Eskandar, E. N. (2011). Encoding of both positive and negative reward prediction errors by neurons of the primate lateral prefrontal cortex and caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, *31*(49), 17772-17787.

Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2008). Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 20-39.

Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2009). Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *The Journal of Nutrition*, *139*(3), 223-228.

Barrios De Tomasi, E., & Juárez, J. (2011). Differential effects of chronic naltrexone treatment on food intake patterns and body weight in rats depend on their food deprivation status. *European Journal of Pharmacology*, *650*(1), 261-267.

Choong, K., & Shen, R. (2004a). Prenatal ethanol exposure alters the postnatal development of the spontaneous electrical activity of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, *126*(4), 1083-91.

Choong, K. C., & Shen, R. Y. (2004b). Methylphenidate restores ventral tegmental area dopamine neuron activity in prenatal ethanol-exposed rats by augmenting dopamine neurotransmission. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *309*, 444-451.

Corwin, R. L. (2006). Bingeing rats: a model of intermittent excessive behavior? *Appetite*, *46*, 11-15.

Corwin, R. L., & Grigson, P. S. (2009). Symposium overview-food addiction: fact or fiction? *Journal of Nutrition*, *139*, 617-619.

- Geiger, B. M., Haburcak, M., Avena, N. M., Moyer, M. C., Hoebel, B. G., & Pothos, E. N. (2009). Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*, *59*, 1193-1199.
- Juárez, J., & Vázquez-Cortés, C. (2010). Corticosterone treatment before puberty sensitizes the effect of oral methylphenidate on locomotor activity in preadolescence and produces differential effects in adulthood. *Brain Research*, *1346*:195-203.
- Martel, P., & Fantino, M. (1996). Influence of the amount of food ingested on mesolimbic dopaminergic system activity: a microdialysis study. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, *55*, 297-302.
- Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, *59*(7248), 837-841.
- Norgren, R., Hajnal, A., & Mungarndee, S. (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology and Behavior*, *89*, 531-535.
- Robinson, S., Rainwater, A. J., Hnasko, T. S., & Palmiter, R. D. (2007). Viral restoration of dopamine signaling to the dorsal striatum restores instrumental conditioning to dopamine-deficient mice. *Psychopharmacology*, *191*, 567-578.
- Schultz, W. (2013). Updating dopamine reward signals. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(2), 229-38.
- Shen R. Y., Choong, K. C., & Thompson, A. C. (2006). Long-term reduction in ventral tegmental area dopamine neuron population activity following repeated stimulant or ethanol treatment. *Biological Psychiatry*, *61*(1), 93-100 .
- Shen, R. Y., Hanningan, J. H., & Kapatos, G. (1999). Prenatal ethanol reduces the activity of adult midbrain dopamine neurons. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, *23*, 1801-1807.
- Shinohara, M., Mizushima, H., Hirano, M, Shioe, K., Nakazawa, M., Hiejima, Y., et al. (2004). Eating disorders with binge-eating behavior are associated with the s allele of the 3'-UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *29*, 134-137.
- Sobik, L., Hutchison, K., & Craighead, L. (2005). Cue-elicited craving for food: a fresh approach to the study of binge eating. *Appetite*, *44*, 253-261.
- Szczypka, M. S., Rainey, M. A., Kim, D. S., Alaynick, W. A., Marck, B. T., Matsumoto, A. M., et al (1999). Feeding behavior in dopamine-

deficient mice. *Proceedings of the National Academic of Science USA*, 96(21), 12138–12143.

Thanos, P. K., Ivanov, I., Robinson, J. K., Michaelides, M., Wang, G. J., Swanson, J. M., et al. (2010). Dissociation between spontaneously hypertensive (SHR) and Wistar–Kyoto (WKY) rats in baseline performance and methylphenidate response on measures of attention, impulsivity and hyperactivity in a visual stimulus position discrimination task. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 94(3), 374–379.

Wang, J., Haj-Dahmane, S., & Shen, R. (2006). Effect of prenatal ethanol exposure on the excitability of ventral tegmental area dopamine neurons in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319, 857–863.

Wooters, T. E., Bardo, M. T., Dwoskin, L. P., Midde, N. M., Gomez, A. M., Mactutus, C. F. et al. (2011). Effect of environmental enrichment on methylphenidate-induced locomotion and dopamine transporter dynamics. *Behavioral Brain Research*, 219(1), 98–107

Xu, C., & Shen, R. Y. (2001) Amphetamine normalizes the electrical activity of dopamine neurons in the ventral tegmental area following prenatal ethanol exposure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 297, 746–752.

Zhang, M., Gosnell, B. A., & Kelley, A. E. (1998). Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285, 908–914.