

Els mecanismes nerviosos de la recompensa i del plaer

El cervell dels animals i de l'home conté circuits nerviosos que controlen els sentiments de satisfacció i plaer. La integritat estructural i funcional d'aquests circuits sembla necessària, a fi que la major part dels processos conductuals es desenvolupin d'una manera normal. L'anàlisi dels mecanismes nerviosos de la

recompensa i el plaer ens pot ajudar a comprendre processos com el control de la ingesta d'aliments, la regulació endògena del dolor, la consolidació de la memòria, l'addicció a les drogues o la malaltia mental.

22 (22/Volum 3/gener 1983

ciència 23)

Recompensa, plaer i autoestimulació elèctrica intracranial

Es sentiments de satisfacció, agrado-sitat o plaer, com qualsevol dels sentiments propis de l'home, a més d'un fonament ambiental o social tenen un fonament biològic, un substrat neurofisiològic, de la integritat del qual depenen. Des dels començament dels anys cinquanta sabem que l'estimulació elèctrica de determinades regions del cervell pot resultar agradable o plaent. Així, un bon nombre d'animals vertebrats, com el colom, la rata o la mona, executen respostes instrumentals (per exemple, picar sobre un disc, fer pressió sobre una palanca o commutar un interruptor, respectivament) per obtenir-la a través d'un elèctrode permanentment implantat a través del seu crani. Aquest fenomen, conegut per "autoestimulació elèctrica intracranial" (AEIC), ha estat estudiat amb intensitat durant els darrers vint anys, i actualment sabem que és el resultat de l'activació de vies específiques del sistema nerviós central, produïda pel corrent elèctric. Això no obstant, a pesar dels molts esforços experimentals realitzats, la naturalesa concreta d'aquestes vies o grups neuronals encara és un misteri. Si bé es coneixen amb cert detall els fascicles nerviosos que produeixen AEIC, encara no ha estat possible conèixer els elements neurals d'aquests fascicles, de l'estimulació de la qual depèn la dita conducta. Sembla clar, d'altra banda, que el substrat nerviós per a l'AEIC, independentment de la seva naturalesa, coincideix amb el substrat nerviós sobre el qual actuen els estímuls que, en condicions normals, produeixen sensacions de satisfacció o agradositat. És a dir, podem considerar que tant l'AEIC com l'estimulació elèctrica i reforçant del cervell administrada pel mateix experimentador

actuen com a estímuls incentius, o dit altrament, com a estímuls que reproduïxen o potencien les característiques incentives dels estímuls reforçants naturals (olors, sabors, estimulació tàctil, bones notícies, etc.). I, inversament, circumstàncies com el coneixement d'una bona notícia o el fet d'ingerir un menjar saborós tindrien la propietat natural d'activar les mateixes zones o regions del nostre sistema nerviós que són capaces de rendir autoestimulació. Aquesta hipòtesi es basa fonamentalment en l'anàlisi de les similituds i diferències entre les conductes d'animals reforçades amb estímuls convencionals (menjar, aigua, sexe, estímuls nous, etc.) i les reforçades mitjançant l'estimulació elèctrica de les regions cerebrals de l'AEIC.

El caràcter plaent de l'AEIC i de l'estimulació elèctrica de determinades regions del sistema nerviós central en general, es confirma d'una manera particular en els experiments realitzats amb éssers humans. El professor Rodríguez Delgado ha resumit la classe de sensacions manifestades pels pacients, el cervell dels quals s'estimula elèctricament: sensacions corporals específiques i plaents (per exemple, pessigolleig en determinades regions del cos), pensaments sexuals, canvis d'humor positius (estats eufòrics, rialles, increment de la parla, sensació de divertir-se...), alleujament del dolor o ansietat, etc. Resulta també que les localitzacions anatòmiques dels elèctrodes on l'estimulació ha estat plaent en humans coincideix aproximadament amb aquelles corresponents que en els animals inferiors s'han mostrat capaces de produir AEIC: la regió septal, el tegmentum mesencefàlic, el còrtex temporal i frontal, l'amígdala i d'altres. Aleshores, si ens referim a l'espècie humana podem utilitzar, o fins i tot intercanviar, els termes recompensa i/o estimul plaent, que tenen un marcat component subjectiu, mentre que per referir-nos a les espècies inferiors resulta

més convenient el terme "reforç" o "estímul reforçant", perquè aquest fa al·lusió estricta a efectes objectius notoris sobre la conducta observable (un reforç és qualsevol estimul que incrementi la probabilitat d'ocurrència d'una conducta). En tot cas, l'efecte reforçant o els sentiments plaents semblen tenir un denominador comú en el substrat neurofisiològic que els determina, és a dir, en els mecanismes cerebrals de la recompensa, del plaer.

En animals, la millor manera de garantir que l'estimulació elèctrica del teixit nerviós és reforçant consisteix en la prova que el mateix subjecte se l'autoadministri, executant per a això alguna resposta instrumental com, per exemple, fer pressió sobre una palanca situada a l'interior d'una gàbia experimental. Es per aquesta raó que l'AEIC constitueix actualment un bon mètode per a l'estudi, no només dels mecanismes cerebrals de la recompensa, sinó també per a l'estudi de la naturalesa d'altres processos mentals o conductuals que es puguin relacionar amb els primers. Com veurem a continuació, els sistemes de la recompensa o del reforç ens poden ajudar a comprendre millor el control de les conductes motivades, els efectes conductuals i/o fisiològics d'algunes drogues, els mecanismes nerviosos del dolor i l'analgèsia, els processos d'aprenentatge i memòria, la naturalesa dels somnis o fins i tot els determinants del comportament individual i també l'origen de la malaltia mental.

Mecanismes de la recompensa i control nerviós de la ingesta

E. T. Rolls i els seus col·laboradors de la universitat anglesa d'Oxford han comprovat mitjançant tècniques de registre electrofisiològic en neurones individuals que algunes cèl·lules

per Ignasi Morgado i Bernal

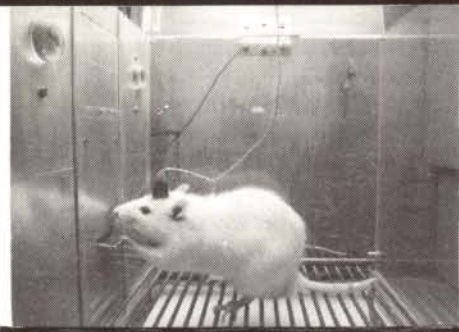
Ignasi Morgado i Bernal (San Vicente de Alcántara, Extremadura, 1951) es va llicenciar en psicologia a la Universitat Autònoma de Bellaterra el 1975. La seva formació s'ha realitzat al Laboratori de Conducta de la Universitat Autònoma, sota la direcció del professor García Sevilla i al departament de psicologia de la Universitat de Bochum (Alemanya Federal), sota la direcció del professor Delius. Es va doctorar el

1981 amb un treball sobre autoestimulació elèctrica intracranial. El seu camp de treball és l'estudi de les relacions entre mecanismes cerebrals i la conducta dels organismes, específicament la consolidació de la memòria i els sistemes de reforçament cerebral. Actualment és professor de psicofisiologia a la Universitat Autònoma de Bellaterra.

(ciència 23

gener 1983/Volum 3/23) 23

de l'hipotàlem de la mona modifiquen la seva resposta quan l'animal té fam i prova o tasta amb la seva llengua solucions ensucrades. I com que aquestes mateixes neurones i en les mateixes circumstàncies no modifiquen la seva resposta per a altres solucions "menys llamineres" (com per exemple, una solució de ClNa), aquests investigadors suggereixen que aquestes cèl·lules no estan relacionades amb la sensació del gust en general, sinó amb la de sabors "agradables" en particular. En consonància amb aquesta hipòtesi també es va observar que quan l'animal estava fart, qualsevol de les solucions, agradable o no, perdia la seva capacitat de modificar l'activitat de les neurones estudiades. Això es correspon també amb l'experiència humana comuna segons la qual els aliments o l'aigua perden o guanyen valor incentiu o gratificant en funció de la fam o la set que tinguem. Quan una persona està afamada, fins i tot les menges considerades més poc llamineres poden resultar agradables. I fins la visió o l'olor d'aquestes poden resultar molt gratificants en aquest estat. Rolls i els seus col·laboradors han trobat també en l'hipotàlem de la mona neurones que modifiquen la seva activitat quan l'animal té la simple visió dels menjars preferits (per exemple, cacauets), però no pas quan se li presenten objectes o menjars que ell mateix no prefereix. Aquestes mateixes neurones també van modificar la seva descàrrega quan es van activar elèctricament llocs del cervell com l'amígdala, el nucli accumbens o el còrtex orbito-frontal, que produeixen AEIC, per la qual cosa amb aquests experiments es fa palesa la identitat entre els mecanismes naturals de la recompensa i el substrat nerviós sobre el qual actua l'estimulació intracranial reforçant. Ens trobem doncs davant uns esdeveniments experimentals que ens ajuden a comprendre la manera particular per la qual el nostre sistema nerviós controla la

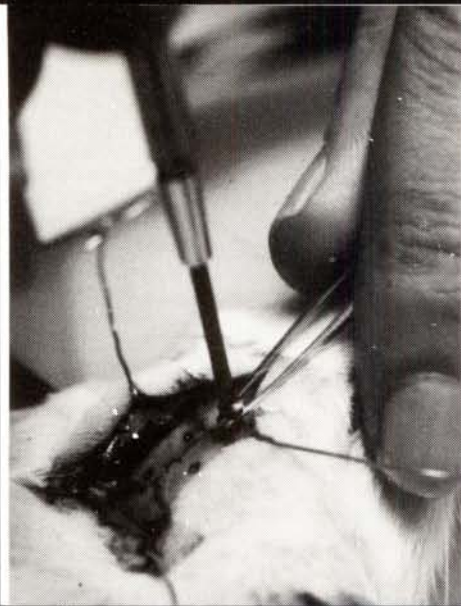


Els animals, com la rata, són capaços de pressionar una palanca per activar un dispositiu que envia descarregues elèctriques a determinades regions del seu cervell. Aquesta conducta és coneguda com "autoestimulació elèctrica intracranial" (AEIC). A la fotografia s'observa una rata autoestimulant-se per obtenir electricitat a través d'un electrode crònicament implantat al seu hipotàlem lateral (Laboratori de Conducta, Universitat Autònoma de Barcelona, 1982).

ingesta de menjar o aigua. Quan el nostre organisme es deshidrata o quan ingerim aliments salats ens assalta la set (osmòtica o volèmica segons el mecanisme particular que la produeix). En aquest moment, la ingesta d'aigua és summament agradable, per tant hem de suposar que aquestes circumstàncies permeten l'activació del substrat nerviós de la recompensa. Si la persona assedegada té l'oportunitat de beure tant com vol, molt aviat parerà d'ingerir-ne, molt abans que l'aigua sigui absorbida en el seu tub digestiu i que el seu medi cel·lular i extracel·lular recuperin l'equilibri hídric. Què és el que ha passat? Per què s'atura la ingesta? L'experiència ens diu que quan s'ingereix certa quantitat d'aigua sobrevé immediatament una sensació de sacietat, la naturalesa de la qual encara no és ben coneguda. Però també sabem que a mesura que bevem, la ingesta va perdent progressivament les seves propietats incentives fins que arriba un moment en què ja no resulta gens agradable. No cal llavors dubtar que els mecanismes fisiològics de la recompensa, controlats tal vegada per les aferències cranials gustatòries i per altres aferències neurals procedents del tub di-

gestiu, també tenen un paper a l'inici, el manteniment i l'aturada de la ingesta d'aigua. Una cosa semblant sembla esdevenir-se també amb la ingesta de menjar i amb altres conductes motivades, en les quals l'estat de sacietat sembla lligat a la capacitat dels estímuls pertinents per activar els mecanismes recompensadors o plaents. Però, amb tot, alguns estímuls semblen tenir propietats especials que els fan reforçants fins i tot en condicions de sacietat específica per a aquests. Això succeeix, no només amb tota una varietat d'estímuls cognoscitius o intel·lectuals que són reforçants, sinó també amb estímuls primaris com el menjar, quan alguns aliments particulars com els ensucrats, els salats o especialment condimentats, etc., són susceptibles de ser ingerits, abundantment i tot, fins en condicions de sacietat, la qual per ella mateixa no sembla aleshores ser capaç de controlar la conducta. Resulta llavors evident que els mecanismes fisiològics de la recompensa representen un paper important en el control de la ingesta. Podem suposar que els diversos aliments tenen una capacitat diferent, quan es tasten, per estimular els dits mecanismes, els quals, al seu torn, també semblen influenciats per altres senyals que procedeixen dels sistemes que controlen la sacietat i la fam o la set en cada cas. És ben cert que mengem perquè tenim gana o que bevem perquè tenim set, però no és menys cert que també mengem i bevem perquè *ens agrada* menjar i perquè *ens agrada* beure. Tal vegada la ingesta d'aliments fóra diferent en els animals i l'home si l'única motivació per a aquesta fos eliminar la fam, sense l'estímul incentiu que comporta la degustació dels aliments. També sabem que, en virtut de l'experiència, alguns menjars o begudes poden adquirir propietats gustatòries que abans no tenien, és a dir, que algun aliment que





abans rebutjàvem ara ens pot agradar o viceversa. Això és un exponent de la plasticitat dels sistemes fisiològics que determinen l'obtenció d'un patró d'activitat reforçant en els mecanismes nerviosos del plaer.

D'acord amb les consideracions precedents, qualsevol alteració en el substrat nerviós de la recompensa podria repercutir d'alguna manera en la ingesta. Els clínics que tracten problemes d'obesitat tal vegada haurien de considerar aquest factor en el seu treball terapèutic o de modificació de conducta. Les variables de tota mena que afecten aquest substrat, susceptibles de ser estudiades mitjançant la tècnica de l'AEIC, podrien suggerir tractaments específics o complementaris per controlar el pes anormal de les persones.

Els efectes reforçants de les drogues

Nombroses dades experimentals indiquen la possibilitat que els compostos coneguts com a catecolamines (noradrenalina i dopamina, principalment) podrien formar part del substrat bioquímic de la recompensa, és a dir, aquestes substàncies podrien actuar com a neurotransmissors sinàptics en els circuits nerviosos que intervenen en els processos de reforçament. Altres compostos com els pèptids opiacis també semblen estar involucrats en aquest substrat, si bé el seu mode concret d'acció podria ser indirecte, a través dels mecanismes dopaminèrgics o noradrenergics.

En aquest context s'ha suggerit que les drogues addictives poden reproduir l'acció de les substàncies endògenes que estan involucrades en els mecanismes fisiològics del reforç. Algunes drogues s'ingereixen, entre altres raons, pels seus efectes eufòrics, els quals actuen com un incentiu que contribueix al manteniment

del seu consum. Una tècnica emprada per estudiar les propietats reforçants de les drogues consisteix a permetre que alguns animals experimentals se n'autoadministrin tanta com vulguin, prement una palanca connectada a un mecanisme que injecta la droga directament al cervell, és a dir, un procediment com el de l'AEIC però en el qual el reforç consisteix en l'administració de la droga en comptes de corrent elèctric. Així s'ha pogut comprovar que animals com la rata o la mona s'autoadministren amb avidesa drogues com les amfetamines o la cocaïna, que modifiquen la transmissió catecolaminèrgica, o d'altres com l'heroïna o el fentanil, que podrien imitar l'acció endògena dels pèptids. Malgrat tot, altres compostos com la clorpromazina, que sembla bloquejar els receptors dopaminèrgics, o alguns antagonistes dels opiacis, aquests animals no se'ls autoadministren fàcilment.

Sembla evident, llavors, que com es podia esperar, l'efecte recompensador d'algunes drogues pot estar determinat per la seva acció sobre el substrat bioquímic de la recompensa. La importància d'aquests efectes sobre la potencialitat addictiva d'aquestes drogues potser ens ho indica el fet que la tècnica de l'autoadministració d'elles mateixes sembla el mètode més fiable i consistent per predir el seu potencial d'abús en l'home, és a dir, s'ha pogut comprovar que les drogues de major consum humà són aquelles que quan són administrades intracranialment en els animals experimentals originen altes taxes d'autoadministració en ells.

I tal com també s'esperava, la majoria de les drogues de la classe esmentada, quan actuen sobre els mecanismes fisiològics del reforç, modifiquen la conducta de l'AEIC. En la rata, i per a electrodes situats en la feix prosencefàlic medial, la conducta de l'AEIC pot modificar-se amb injeccions intraperitoneals de substàncies opiacies com la morfina i la me-

tadona, o altres com les amfetamines o la cocaïna. Les aplicacions directes d'opiacis en regions troncoencefàliques com l'àrea tegmental ventral o la substància negra en rates s'han mostrat igualment eficaces per modificar la conducta de l'AEIC. No fóra estrany que altres drogues d'ús més estès, com la cafeïna, la nicotina o l'alcohol, tinguessin efectes similars. Actualment, al nostre laboratori ja tenim en marxa uns experiments per estudiar l'efecte de l'alcohol i la nicotina sobre l'AEIC en diferents regions de l'encèfal de les rates.

Els fenòmens de dependència física no semblen, aleshores, els determinants exclusius de l'hàbit d'ingesta de drogues. Cal tenir en compte les propietats reforçants d'aquestes, que semblen variar amb el curs del consum. Se sap que les primeres vegades que es prenen alguns opiacis poden resultar bastant desagradables, si bé aquest efecte inicial canvia de sentit amb les successives ingestes de la droga, en les quals els efectes eufòrics i l'elevació de l'humor arriben a ser sensacions dominants. En correspondència amb això, se sap que els efectes de la morfina sobre la conducta de l'AEIC en animals experimentals és tal que deprimeix la resposta després de les injeccions inicials per anar-la facilitant progressivament en els dies successius d'administració d'aquesta droga.

La tècnica de l'AEIC resulta llavors un instrument útil que, en combinació amb la d'autoadministració de les pròpies drogues pot arribar a fer un gran servei en la predicció dels efectes addictius d'aquestes. Potser no és arriscat dir que la utilització d'aquestes tècniques també podria obrir nous camins en la recerca de procediments terapèutics que, en considerar els efectes reforçants de les substàncies ingerides, fossin més eficaces en el tractament o en la prevenció de la conducta d'abús de drogues.

La implantació crònica d'electrodes en determinats llocs del cervell s'aconsegueix mitjançant un instrument de precisió anomenat aparell estereotàxic que, amb la referència de les sutures òssies del crani de la rata i amb l'auxili de mapes cerebrals estandarditzats, permet dirigir un petit filferro o electrode cap al lloc intracranial desitjat. A la fotografia s'observen tres aspectes sequencials d'un procés d'implantació (Laboratori de Conducta, Universitat Autònoma de Barcelona, 1981).



Perspectiva d'un encèfal de rata. Es distingeixen clarament els hemisferis cerebrals, el cerebel i el tronc de l'encèfal.

El plaer calma el dolor?

Actualment és un fet ben conegut que les estimulacions doloroses de l'organisme poden originar l'alliberament, des del cervell o la hipòfisi, de substàncies de caràcter opiaci, les quals, en actuar sobre centres específics, produeixen analgesia o alleujament del dolor. Fins i tot es pensa que l'analgesia capaç de ser assolida mitjançant procediments com la suggestió o l'acupuntura podria estar intervinguda per aquests mecanismes. Per donar suport a aquesta tesi podem dir que l'efectivitat dels esmentats procediments pot reduir-se mitjançant la injecció prèvia als subjectes de naloxona, un potent bloquejador de l'acció dels opiacis que també es mostra capaç de produir efectes hiperalgèsics (increment de la sensibilitat al dolor) quan s'injecta a animals experimentals. Si tenim en compte, tal com hem dit anteriorment, que els pèptids opiacis podrien estar involucrats, també, en els mecanismes cerebrals de la recompensa, no es fa difícil arribar a la conclusió que l'alliberament d'aquestes substàncies podria afectar les dues classes de sistemes d'una manera simultània, cosa que seria una manera d'entendre que l'alleujament del dolor vagi sempre acompanyat d'un efecte plaent. I llavors podríem esperar que una alteració dels mecanismes opiacis es pugui reflectir tant en els mecanismes del dolor i de l'aversió com en els mecanismes del plaer o del gust. Els resultats d'alguns experiments amb animals semblen abonar aquests suggeriments. Fa una mica més d'un any, diversos investigadors francesos van fer palès que la naloxona, a més d'incrementar les propietats aversives d'una solució d'una manera similar a la producció d'hiperalgesia, atenuava les preferències que les rates experimentals tenien per una substància ensucrada, és a dir, l'aversió espontània que les rates presen-

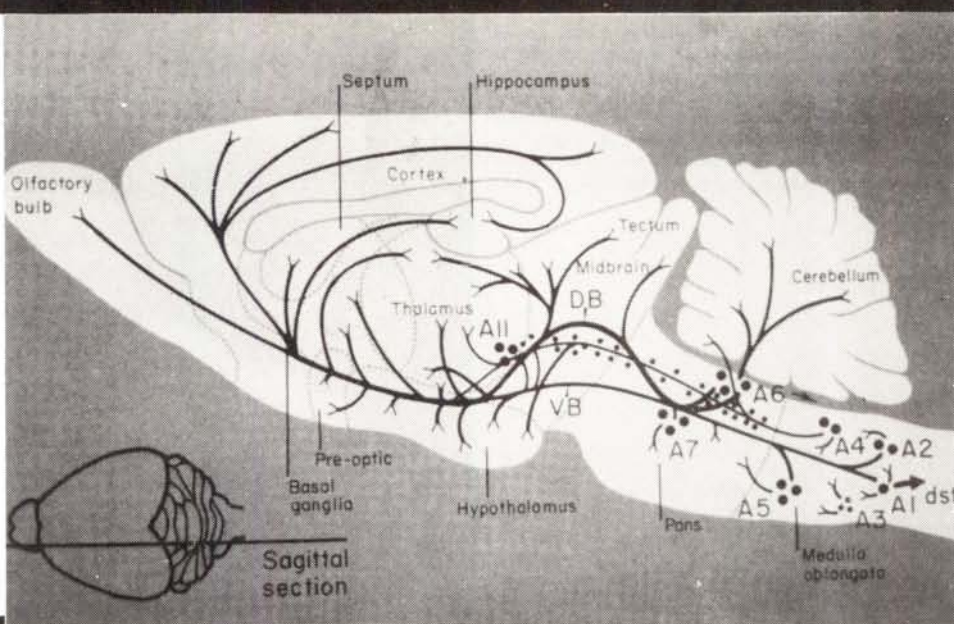
taven davant d'una solució d'àcid clorhídric i quinina va augmentar quan els animals van rebre una injecció de naloxona (1 mg/kg) trenta minuts abans de la prova. Igualment, en aquestes darreres condicions també va créixer l'aversió vers una solució ensucrada, el rebuig de la qual s'havia aconseguit prèviament mitjançant un procediment d'aversió condicionada al gust. La naloxona va abolir així mateix la preferència que les rates tenien per una solució ensucrada davant de l'aigua sense additius.

Una prova més de la relació entre els sistemes de modulació del dolor i la recompensa ve donada pel fet que l'estimulació elèctrica de regions com la substància grisa central del tronc de l'encèfal, que són capaces de produir altes taxes d'AEIC en rates, han originat també estats de profunda analgesia en els animals. Ph. de Witte, de la Universitat de Lovaina, va comprovar també que quan les rates rebien estimulació intracranial reforçant, simultàniament amb una descàrrega elèctrica a les potes, i durant tot el temps que elles mateixes seguien fent pressió sobre una palanca, si bé el temps total d'estimulació i el nombre total de respostes disminuïa amb els increments en la intensitat de la descàrrega elèctrica en les potes, el temps mitjà de pressió per cada resposta va augmentar. És a dir, com més gran era la descàrrega que rebien simultàniament amb l'estimulació reforçant, més temps exercien pressió sobre la palanca encara que la premissin menys cops. Això es va interpretar en el sentit que l'animal, quan incrementava l'estimulació intracranial reforçant, reduïa els efectes dolorosos de la descàrrega elèctrica en les seves potes. Es tractaria, doncs, d'un mecanisme de compensació pel qual els animals incrementarien l'AEIC i amb això augmentaria l'alliberament de substàncies endògenes capaces de reduir la sensació dolorosa. La possibilitat d'acceptar una interpretació alternativa se-

gons la qual els efectes plaents encobrien els dolorosos, o dit altrament, que els animals estarien canviant dolor per plaer en mantenir premuda la palanca, és poc consistent amb els resultats obtinguts en un experiment publicat fa molt poc que indiquen clarament un efecte analgèsic de l'estimulació elèctrica. En aquest experiment les rates rebien estimulació elèctrica en una regió del seu encèfal (el nucli giganto-cel·lular de la formació reticular) on resulta desagradable o aversiva, però podien prémer una palanca per evitar-la. Es va comprovar que aquesta evitació es reduïa (és a dir, disminuïa el nombre de respostes a la palanca) quan els animals rebien estimulació elèctrica en el feix prosencefàlic medial (FPM; una de les estructures nervioses on s'assoleix més fàcilment l'AEIC i on les taxes de resposta d'aquesta conducta són majors) simultàniament amb l'estimulació aversiva, però els nivells de corrent en el FPM que van reduir l'evitació (respostes a la palanca corresponent) eren inferiors als que normalment calen per obtenir AEIC en el mateix lloc. Això no obstant, quan a les rates se'ls impedia d'evitar el corrent aversiu (per retracció mecànica de la palanca corresponent) feien pressió sobre una altra palanca per obtenir l'estimulació en el FPM; cosa que pot interpretar-se com una alternativa per reduir els efectes de l'estimulació aversiva que s'administrava de forma contínua. Elevant el nivell del corrent que s'administrava al FPM s'aconseguia també una AEIC normal, fins i tot en absència d'una estimulació aversiva simultània. En resum, un nivell de corrent no suficient per aconseguir AEIC semblaria bastar per reduir els efectes de l'estimulació aversiva simultània, per tant no podem interpretar els resultats anteriors en el sentit que davant la presència d'una estimulació plaent els animals su-



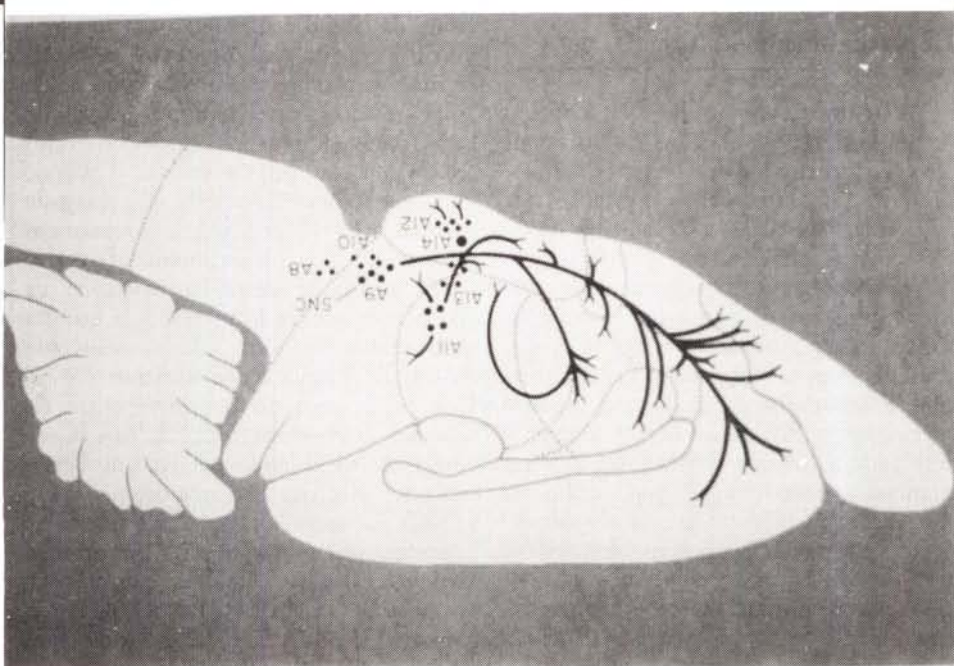
L'AEIC pot aconseguir-se mitjançant electrodes implantats en diferents llocs del cervell. Aquests esquemes representen les vies neurals del cervell de la rata que utilitzen com a neurotransmissor la noradrenalina (esquerra) i les que utilitzen com a neurotransmissor la dopamina (dreta). Al llarg de la major part del recorregut d'aquestes vies i en la major part de les estructures que inerven ha estat possible obtenir AEIC. Per això, entre d'altres raons, s'ha proposat que les vies catecolaminèrgiques són el principal candidat per constituir el substracte neuroanàtomí de la recompensa.



26 (26/Volum 3/gener 1983

porten el dolor que no acceptarien si aquella estigués absent. Això no obstant, podem suggerir que, tot i que els mecanismes analgèsics siguin més sensibles a l'estimulació elèctrica que els del plaer, la consecució d'aquest darrer (AEIC) sembla involucrar, com ja hem assenyalat, un efecte analgèsic paral·lel, i això es podria deure, com també hem esmentat, a l'alliberament de substàncies opiàcies capaces d'afectar tots dos sistemes.

Alguns aspectes normals i patològics de la conducta humana semblen consistents amb el suggeriment que els mecanismes cerebrals de la recompensa i els de modulació del dolor podrien constituir una mateixa unitat o tenir, almenys, una gran interdependència funcional. El comportament anomenat masoquista és potser un bon exemple en què el dolor pot anar acompanyat amb un sentiment plaent o viceversa. El model de certs comportaments semipatològics de les persones en què una mena d'exageració de totes les reaccions aversives va lligat a una supressió de la conducta reforçada també sembla consistent amb la idea que considerem i amb els efectes similars que, com ja hem indicat, s'assoleixen en els animals experimentals després de les injeccions del bloquejador opiàci nalo-xona. D'altra banda, l'experiència comuna ens diu que algunes situacions de tensió o *stress* poden tenir un cert component plaent o de satisfacció, i, així mateix, també sabem que, en d'altres casos, aquestes situacions poden actuar com a analgèsics o poden reduir els llindars per al dolor. A algunes persones els agraden les situacions emocionals o de tibantor i, per exemple, en una situació de combat o de lluita, una ferida o una lesió pot ser menys dolorosa que en una situació normal. Alguns experiments recents, realitzats per investigadors nord-americans en ratolins, indiquen que les situacions de tensió o *stress* produeixen efectes analgèsics actuant sobre els mecanismes opiàcies endògens que controlen



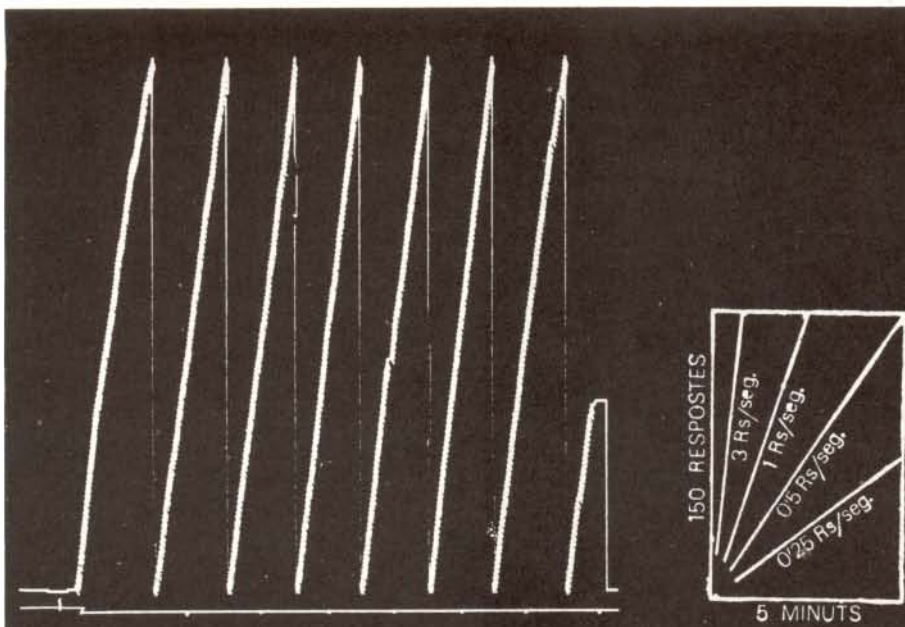
el dolor. Podem esperar, doncs, que aquesta mateixa via d'acció tingui alguna cosa a veure amb els efectes plaents, els quals, com hem dit, són capaços de produir també algunes situacions d'aquesta mena.

De tot l'anterior es desprèn la possibilitat que en l'anàlisi del comportament normal, així com en l'estudi etiològic i en el tractament dels aspectes psicopatològics de la conducta, pugui ser útil la consideració dels aspectes comuns involucrats en els mecanismes de la recompensa i en els de modulació del dolor.

Els reforçadors, consoliden la memòria?

El fet d'augmentar l'estimulació reforçant després d'un procés normal d'aprenentatge pot modificar la consolidació d'aquest. Alguns investigadors han comprovat que els ratolins

aprenen més aviat a evitar una reixa electrificada si durant el condicionament se'ls manté afamats i poden menjar immediatament després de cada un dels assaigs d'entrenament. En un experiment diferent amb rates, l'aprenentatge consistia a associar un so d'un to concret amb un xoc elèctric en les potes; la retenció es mesurava avaluant els efectes del to (sense xoc) sobre la ingesta d'aigua quan l'animal, privat d'ella, estava bevent, procediment conegut com a "supressió condicionada" ja que el subjecte pot interrompre o suprimir la ingesta d'aigua quan sent el to que prèviament es va associar (condicionament) amb el xoc elèctric en les seves potes. Els animals d'aquest experiment es van dividir en dos grups anomenats "control" l'un i "experimental" l'altre. Els subjectes del grup "experimental" després de cada un dels assaigs d'aprenentatge van tenir accés a una gàbia on van iniciar una sessió d'AEIC en l'hipotàlem lateral, mentre que els animals del grup "con-



L'AEIC és una conducta altament persistent. A la figura s'observa el registre acumulatiu corresponent a les respostes que va fer durant mitja hora una rata del nostre laboratori que pressionava una palanca per obtenir estimulació elèctrica al feix prosencefàlic medial del seu cervell. Cada 5 respostes, el subjecte rebia una descàrrega de corrent altern de 80 microamperis d'intensitat, 0,3 segons de duració i 50 hertz de freqüència. En el temps indicat, la rata va executar un total de 3,666 respostes, el que ve a ser una mitjana de 2,03 respostes per segon. Aquest mateix animal va mantenir una resposta similar durant més de deu hores (Laboratori de Conducta, Universitat Autònoma de Barcelona, 1982).

trol" no van rebre aquest últim tractament, és a dir, no van tenir l'oportunitat d'autoestimular-se després dels assaigs d'aprenentatge. En les proves es va observar que els animals que es van autoestimular (grup "experimental") van mostrar significativament més supressió de la resposta que els que no es van poder autoestimular (grup "control").

Aquests resultats suggereixen que els reforçadors, tant els naturals (menjar, aigua, etc.) com la mateixa AEIC, poden millorar retroactivament les associacions formades durant l'aprenentatge. Els investigadors europeus Huston, Mueller i Mondadori han suggerit que l'efecte dels reforçadors podria consistir a mantenir les connexions entre estímuls i respostes durant un temps prou llarg per tal que la dita informació es consolidi, és a dir, que els reforçadors prolongarien la memòria a curt termini (memòries recentment adquirides) facilitant amb això els mecanismes que establirien la situació de memòria a llarg termini (memòries que es mantenen en el temps). En el mateix sentit, una altra possibilitat fóra que els reforçadors evitessin l'alteració de les fràgils memòries a curt termini (tots sabem que la informació que retenim per a un ús immediat, per exemple, un número de telèfon, és molt vulnerable a l'oblit). D'aquesta manera, un reforçador contingent o immediat a un assaig d'aprenentatge (per exemple, el menjar que rep una rata quan fa pressió sobre una palanca en l'interior d'una gàbia experimental) situaria la informació adquirida en la memòria a curt termini, i un estat de reforçament afegit a aquell (per exemple, AEIC després de l'assaig) podria facilitar la seva permanència en ella, i amb això, la seva consolidació.

No és estrany, doncs, que, tal com s'ha pogut comprovar, l'administració de drogues opiàcies com la morfina o de substàncies opiàcies endògenes com els neuropèptids puguin facilitar els mecanismes de consolidació d'aprenentatge

en curs d'animals experimentals. És possible que aquests efectes es relacionin amb alguna influència d'aquestes substàncies sobre els mecanismes cerebrals de la recompensa.

Per bé que llavors hi ha evidència que els dits mecanismes participen en els processos de memòria, la forma concreta d'aquesta participació encara no es coneix prou bé. Fins i tot cal aportar encara dades noves sobre el tema i contrastar les ja existents amb les que s'obtinguin en noves investigacions. El nostre laboratori de la Universitat Autònoma de Barcelona (Laboratori de Conducta) treballa actualment en aquest sentit. En experiments diferents intentem de conèixer els efectes de l'AEIC en distintes regions de l'encèfal de rata (substància negra, còrtex frontal, feix prosencefàlic medial i d'altres) sobre l'aprenentatge amb reforç positiu (condicionament apetitiu) i sobre l'aprenentatge amb reforç negatiu (condicionament d'evitació).

Les nostres hipòtesis de treball respecte a això s'inscriuen, al seu torn, en l'àmbit d'un altre tema de gran interès psicofisiològic que també es podria relacionar amb els processos de reforçament. Ens referim al "somni paradoxal" (SP) o fase del somni caracteritzada per moviments ràpids dels ulls, atonia muscular i un electroencefalograma desincronitzat semblant al de la vigília. Els resultats d'un treball realitzat als Estats Units el 1972 i els obtinguts recentment per nosaltres al nostre laboratori (privació del somni paradoxal i AEIC) indiquen la possibilitat que la privació de SP afecti els mecanismes del reforç (en aquests experiments s'ha comprovat que la privació de SP pot modificar la conducta d'AEIC). D'altra banda V. Bloch i d'altres investigadors francesos han observat que la privació de SP també pot afectar la retenció de respostes en curs d'aprenentatge, és a dir, que el SP podria estar relacionat amb la formació de la memòria. En aquest context, nosaltres sugge-

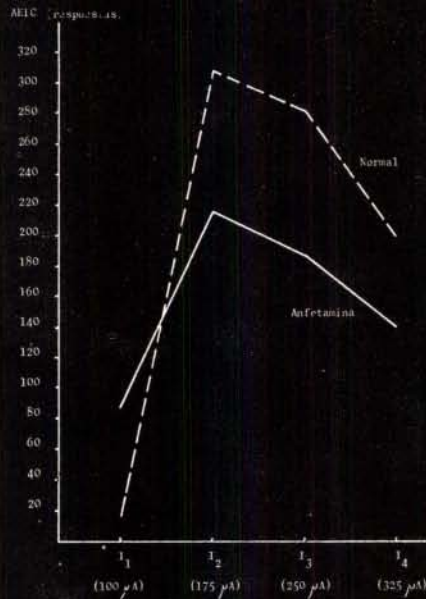
rim la possibilitat que el SP actuï sobre la consolidació a través dels mecanismes del reforç. Dit d'una altra manera, els nostres somnis podrien servir per modificar les condicions d'activació dels circuits del reforç involucrats en els processos d'aprenentatge en curs. Si aprofundim aquesta hipòtesi podríem dir que continguts específics dels somnis podrien activar els mecanismes recompensadors en aquelles regions del cervell on s'analitzen o processen els esmentats continguts, els quals, al seu torn, serien induïts per la pròpia activitat quotidiana, és a dir, pels aprenentatges en curs (Bloch i els seus col·laboradors han demostrat que el SP s'incrementa quan els subjectes experimentals són sotmesos a circumstàncies d'aprenentatge). Això no obstant, resten per confirmar totes les relacions particulars entre els diferents processos estudiats: SP, consolidació de la memòria i reforçament. Els experiments futurs són llavors una condició necessària per contrastar aquestes idees.

La susceptibilitat al plaer

Entre els humans s'observen sovint diferències relacionades amb l'interès o motivació bàsica per distintes classes d'estímuls com olors, sabors, situacions noves, estímuls sexuals, etc., que poden tenir un caràcter incentiu o reforçant. Cada persona acostuma de tenir apetències preferides vers determinats gustos o situacions, i en els animals també s'han observat diferències de la mateixa mena. En alguns experiments s'ha pogut discriminar entre rates pel que fa als seus gustos o preferències: algunes prefereixen menjar mentre d'altres s'estimen més estímuls nous (per exemple, un canvi de compartiment) o



Moltes drogues tenen efectes consistents sobre la conducta d'AEIC. Tal com pot observar-se a la figura, l'amfetamina incrementa la resposta per intensitats d'estimulació baixes (100 microamperis) i la disminueix per intensitats d'estimulació més elevades (175, 250 i 325 microamperis). Això constitueix una prova evident que aquesta droga afecta els mecanismes nerviosos de la recompensa i del plaer (Laboratori de Conducta, Universitat Autònoma de Barcelona, 1981).



incentius "socials" (per exemple, la companyia d'altres rates).

Tot i que una gran part d'aquestes diferències es pot atribuir a processos d'aprenentatge, és a dir, a la història personal de l'individu, una altra part de la seva explicació es podria relacionar amb les característiques pròpies d'ell mateix derivades de la seva constitució genètica. En aquest sentit, els individus es podrien diferenciar constitucionalment en la seva susceptibilitat bàsica pels estímuls capaços de produir efectes recompensadors o plaents. O dit altrament, l'expressió genètica de cada subjecte podria determinar trets individuals en els mecanismes de la recompensa. Aquestes podrien ser de diversa índole (diferències en els processos de síntesi dels neurotransmissors involucrats, diferències en les connexions anatòmiques dels circuits d'aquests sistemes, etc.); però, en qualsevol cas, originarien patrons d'activació diferents en cada subjecte i, amb això, actituds diferents entre ells davant els estímuls reforçants o plaents.

Si això fos cert, aquestes diferències individuals, pel fet d'influir en els esmenats sistemes, podrien afectar així mateix la conducta de l'AEIC en els animals experimentals. Això és precisament el que van observar els científics nord-americans Valle i Phillips el 1973 i el que fa poc també hem observat nosaltres i l'equip de L. García Sevilla als nostres laboratoris de la Universitat Autònoma de Barcelona. Utilitzant rates com a subjectes experimentals vam poder comprovar que la conducta "exploràtoria" (moviment o deambulació) i la conducta defecatòria d'aquests animals en una plataforma quadrangular ("camp obert") podia utilitzar-se per predir la conducta d'AEIC dels subjectes en una gàbia de condicionament. Així, aquells animals que en el "camp obert" van mostrar una major conducta deambulàtoria i defecatòria van tenir una taxa

d'AEIC superior a la dels subjectes que van mostrar una deambulació i defecació menors en les mateixes proves. Si considerem que una major taxa d'AEIC comporta una major susceptibilitat al reforçament o plaer, podem concloure dient que els subjectes més deambuladors i més defecadors són més susceptibles al plaer que els menys deambuladors i menys defecadors. I com que el grau de deambulació i de defecació en el "camp obert" són dues característiques dels animals determinades, genèticament hem de suposar que, en certa manera, aquestes característiques van lligades a les que, essent també innates, determinen els patrons de funcionament en els mecanismes nerviosos del reforç. En aquest sentit també és un fet conegut que diferents castes de ratolins poden tenir taxes d'AEIC també distintes.

La traducció d'aquests termes a l'àmbit humà la podríem fer seguint les teories sobre diferències individuals desenvolupades per H. Eysenck i J. Gray. En el seu context, la deambulació animal seria una variable anàloga a l'extraversió humana, mentre que la defecació seria una variable anàloga al neuroticisme humà. Així els individus més extravertits i més neuròtics serien els que tindrien una major susceptibilitat al reforçament positiu al plaer, mentre que els individus introvertits i estables serien els menys susceptibles a aquesta mena d'estímuls. D'aquesta manera, podríem pensar que la conducta més sociable dels subjectes extravertits potser tindria alguna cosa a veure amb la major gratificació que, en general, obtindrien aquests individus en les situacions socials davant dels introvertits.

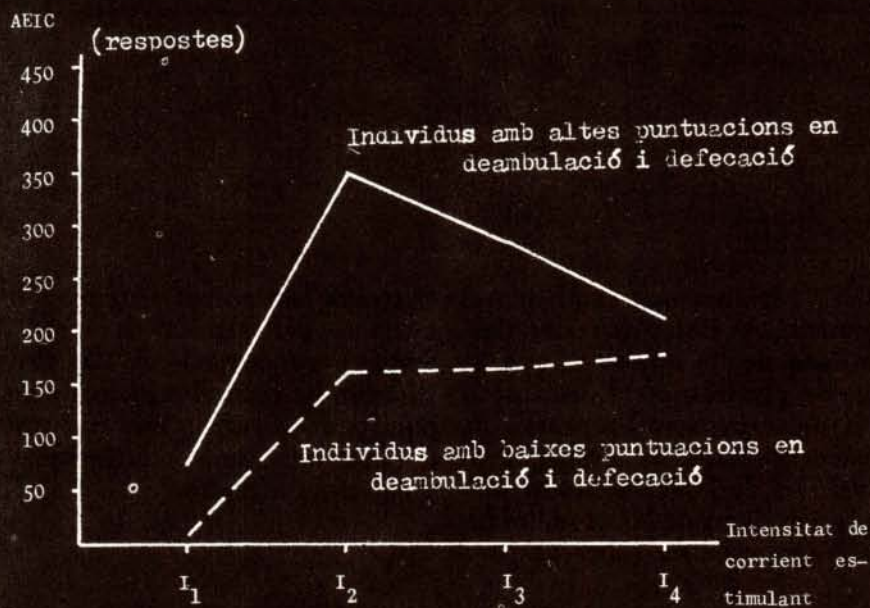
Totes les consideracions anteriors estan pendents de contrastació experimental, però impliquen, com ja hem dit, la possibilitat que cada individu animal o humà pugui tenir un substrat nerviós per als mecanismes de la recompensa en què els trets constitucionals propis els confe-

reixin a cadascun d'ells propietats específiques que determinaran llavors una part del seu comportament. En aquest sentit no hem d'oblidar pas que la conducta sempre està controlada per les seves conseqüències o efectes, i si aquests són plaents o reforçants les respostes executades sempre tendiran a repetir-se.

Mecanismes nerviosos de la recompensa i malaltia mental

La importància i el sentit que els mecanismes reforçants tenen en la vida dels animals i de l'home potser ha arribat a exagerar-se. El científic anglès H.J. Campbell, en una perspectiva netament hedonista, assegura que el plaer "és el nom donat al sentiment subjectiu que experimentem quan les nostres zones límbiques (regions determinades i filogenèticament antigues del sistema nerviós) són elèctricament activades". Per ell, un objectiu prioritari de l'evolució dels éssers vius ha estat el desenvolupament d'estructures que facilitessin l'estimulació natural d'aquelles regions límbiques que van aparèixer fa uns cinc-cents milions d'anys, per primera vegada, en els cranis d'uns peixos agnàtics anomenats ostracoderms. "El fet que persisteixi el sistema límbic al llarg de tot aquest temps -diu Campbell- hauria de suggerir immediatament que hi ha alguna cosa d'un valor fonamental, una cosa absolutament essencial per a la continuïtat de la vida animal".

En tot cas, no creiem que exagerem si afirmem que en el centre mateix de tot el complicat sistema conductual dels animals superiors hi ha els processos motivacionals i, entre ells, la recompensa, el plaer. Els estímuls reforçants controlen en grau elevat el tipus i la direcció de la nostra conducta. S'ha arribat a dir que la seva absència deixaria

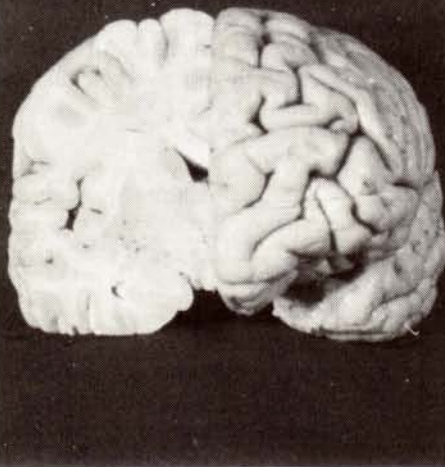


Les diferències observades en la conducta d'AEIC entre diferents grups de subjectes indiquen la possibilitat que existeixin diferències estructurals o funcionals en els mecanismes nerviosos de la recompensa d'aquests mateixos grups. En aquest gràfic, s'observen els resultats obtinguts al nostre laboratori en relació amb l'AEIC de dos grups diferents de rates que havien estat classificats per les seves puntuacions en deambulació (activitat) i defecació al test del "camp obert" (plataforma encerclada on l'animal es situa durant breus períodes de temps) (Laboratori de Conducta, Universitat Autònoma de Barcelona, 1981)

L'estimulació elèctrica de determinades regions del cervell humà també s'ha mostrat reforçant o plaent. En aquest cas, l'avantatge fonamental és que els individus poden comunicar les seves sensacions verbalment, amb el que s'obté una informació d'aquest fenomen impossible d'aconseguir en animals inferiors. Per altra banda, la complexitat estructural i funcional del cervell humà ens suggereix que l'efecte de la seva estimulació elèctrica pot venir determinat per múltiples factors que interactuen amb el mateix corrent estimulant. A la fotografia s'observa una perspectiva de cervell humà en la qual l'hemisferi esquerre ha estat seccionat segons el pla frontal.

l'individu sense motius o raons per comportar-se. I, així mateix, tots els processos en què, com hem vist anteriorment, podrien involucrar-se els sistemes de reforç es veurien afectats, al seu torn, per qualsevol anomalia o dèficit funcional que es produís en aquests. No fóra estrany, per tant, que una disfunció d'aquest sentit portés l'individu que la patís a un estat en què la integració de la conducta i la personalitat estiguessin bàsicament alterades, o dit altrament, a una situació de dissociació mental o esquizofrènica. En favor d'aquesta idea tenim el fet mateix que els esquizofrènics en general són individus amb una resposta pobra a la recompensa. La seva conducta no sembla estar normalment dirigida cap a objectius recompensadors. Els científics nord-americans Stein i Wise, que a principis dels anys setanta havien comprovat un dèficit de l'enzim dopamina-beta-hidroxilasa (un enzim de gran importància per al metabolisme de les catecolamines i, per tant, influent en els mecanismes fisiològics de la recompensa) en els cervells de vuit pacients esquizofrènics morts, van proposar una teoria segons la qual el dèficit d'aquest enzim podria ser el responsable originari de les alteracions en els mecanismes de la recompensa i, per tant, el responsable també de les alteracions conductuals involucrades en alguns tipus d'esquizofrènia.

Potser una manera de contrastar aquesta o qualsevol altra teoria que involucrés el substrat de reforç en les alteracions del comportament podria consistir a examinar aquells aspectes de la conducta dels malalts que es poguessin relacionar amb la funcionalitat dels mecanismes de la recompensa. És a dir, com hem indicat en els diferents apartats d'aquest treball, es podria esperar que si un estat esquizofrènic fos produït per alteracions dels esmentats mecanismes, la síndrome conductual d'aquests malalts podria incloure elements com alteracions de la ingesta,



respostes anormals a l'estimulació dolorosa, alteracions de la memòria, susceptibilitat alterada al plaer, etc. Malgrat tot, si bé és possible trobar algun o tots aquests símptomes en els malalts esquizofrènics, res no ens impedeix afirmar que la seva presència pogués deure's a alteracions de caràcter menys específic que es donessin, per exemple, en els processos d'activació general, d'atenció, etc., o fins i tot en altres sistemes específics diferents dels que determinen els fenòmens de recompensa o de plaer. D'altra banda, els resultats actuals en les investigacions sobre el substrat neuroanatòmic de l'AEIC indiquen que el cervell dels animals més evolucionats podria contenir diferents sistemes recompensadors, cadascun d'ells amb una base anatòmica i fisiològica distinta i amb diferents significats funcionals. Fins ara no s'ha pogut detectar cap substrat neuroanatòmic comú (la mateixa classe de vies, de neurotransmissors, etc.) a les diferents conductes d'AEIC (taxes de resposta diferents, diferents efectes farmacològics sobre la resposta, diferent persistència d'aquesta, etc.) que s'observen per a elèctrodes situats en diferents re-

gions del cervell. El quadre, aleshores, és complicat, sobretot en relació amb les possibles diferències en la missió o funcionalitat d'aquests sistemes diferents. En l'àmbit de l'aprenentatge, per exemple, ja s'ha pogut comprovar que l'AEIC en alguns llocs del cervell pot millorar l'adquisició d'una resposta mentre que en altres la pot deteriorar. En el cas d'una alteració en els mecanismes de la recompensa en relació amb un estat esquizofrènic també caldria conèixer el sistema particular que hauria estat afectat, per procedir a l'anàlisi causal, i al tractament terapèutic del cas. I això no serà possible fins que no disposem d'un coneixement més precís sobre les estructures neuroanatòmiques i sobre els mecanismes neurofisiològics que hi ha darrera la recompensa o el plaer.

Amb tot, ningú no dubta actualment que les alteracions en els esmentats mecanismes poden modificar profundament l'estructura del comportament. I, en aquest context, l'AEIC seguirà sent una tècnica que, combinada amb altres estudis histològics o electrofisiològics, permetrà que aquesta "odissea neuroanatòmica" consistent en la recerca de les vies del plaer arribi aviat a un felicitat terme.

Ignasi Morgado Bernal

Materials de lectura complementària

- Routtenberg, A. *El sistema de recompensa del cervell*. "Investigación y Ciencia" nº 28, gener, 1979.
- Rolls, E.T. *Cerebro y recompensa*. Ed. Fontanella, Barcelona, 1981.
- Campbell, H.J. *Las áreas del placer*. Ed. Guadarrama, Madrid, 1976.
- Olds, J. *Drives and Reinforcements. Behavioral Studies of Hypothalamic Functions*. Raven Press, Nova York, 1977.
- Routtenberg, A. *Biology of Reinforcement; Facets of Brain Stimulation Reward*. Academic Press, Nova York, 1980.