

La mente alegre

Una mejor comprensión del modo en que el cerebro genera placer podría mejorar los tratamientos contra la adicción y la depresión, e incluso crear una nueva ciencia de la felicidad

Morten L. Kringelbach y Kent C. Berridge

EN LOS AÑOS CINCUENTA, EL PSIQUIATRA ROBERT HEATH, DE LA UNIVERSIDAD DE TULANE, COMENZÓ UN CONTROVERTIDO PROGRAMA. MEDIANTE CIRUGÍA, IMPLANTABA ELECTRODOS EN EL CEREBRO DE PACIENTES INGRESADOS CON EPILEPSIA, ESQUIZOFRENIA, DEPRESIÓN Y OTRAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS GRAVES. SU OBJETIVO INICIAL CONSISTÍA EN LOCALIZAR LA BASE BIOLÓGICA DE TALES TRASTORNOS Y, TAL VEZ, POR MEDIO DE LA ESTIMULACIÓN ARTIFICIAL DE ESAS REGIONES, CURAR AL INDIVIDUO.



Según Heath, los resultados fueron espectaculares. Conseguió que pacientes catatónicos dados prácticamente por perdidos fueran capaces de sonreír, conversar e incluso reír. Pero el alivio duraba poco. Cuando la estimulación cesaba, volvían los síntomas.

Con el objetivo de prolongar los efectos beneficiosos de la terapia, Heath permitió que un grupo de pacientes apretara un botón para estimularse cuando sintieran necesidad de ello. Y algunos la sentían bastante a menudo. Un paciente homosexual de 24 años al que Heath trataba de depresión (y de su deseo hacia otros hombres) necesitó estimular sus electrodos unas 1500 veces durante una sesión de tres horas. Según Heath, esta autoestimulación obsesiva provocaba en el sujeto, el paciente B-19, sensaciones de placer, estados de lucidez y de confort (bienestar). Al terminar la sesión, el paciente protestó enérgicamente.

Los experimentos sirvieron para definir un conjunto de estructuras que se conocerían como el «centro cerebral del placer». También supusieron el inicio de un movimiento, no solo en el ámbito científico sino también en la cultura popular, que buscaba comprender mejor la base biológica del placer. A lo largo de los treinta años siguientes se han identificado las sustancias enviadas y recibidas por las regiones cerebrales descritas por Heath y otros, las cuales llevan estos mensajes de alegría. Y se comenzó también a imaginar «un mundo feliz» en el que la activación de esos centros produciría felicidad instantánea.

Sin embargo, el descubrimiento del supuesto centro del placer no ha conllevado ningún gran adelanto en el tratamiento de las enfermedades mentales. Puede que incluso haya confundido a los científicos haciéndoles creer que entendían cómo el cerebro codifica y genera el placer. Investigaciones recientes llevadas a cabo en roedores y humanos sugieren ahora que la activación eléctrica o química de esas estructuras no genera placer en absoluto. Podría simplemente producir ansiedad y de ahí la frenética autoestimulación.

Con la ayuda de las técnicas modernas de biología molecular combinadas con métodos mejorados de estimulación profunda del cerebro, nuestros laboratorios, entre otros, están redefiniendo los circuitos cerebrales del placer. Y nos estamos encontrando con que tales sistemas se hallan más restringidos (y son más complejos) de lo que se creía en el pasado. Mediante la localización de los verdaderos fundamentos neurológicos del placer, esperamos allanar el camino para descubrir tratamientos más selectivos y más efectivos contra la depresión, la adicción y otros trastornos (y quizás entender mejor las raíces de la felicidad humana).

ELECTRODOS ENGAÑOSOS

Bien lo experimentemos como estremecimientos de gozo o como un cálido instante de satisfacción, el placer es más que un complemento efímero (es decir, algo que se busca solo cuando las necesidades básicas del individuo están cubiertas). La sensación es, de hecho, fundamental para la vida. El placer alimenta y man-

Morten L. Kringelbach es director de Hedonia: Grupo de Investigación TrygFonden, de la Universidad de Oxford y la Universidad Aarhus de Dinamarca.



Kent C. Berridge es profesor de la cátedra James Olds de psicología y neurociencia de la Universidad de Michigan.



tiene el interés de los animales por aquello que necesitan para sobrevivir. La comida, el sexo, y en algunos casos la interacción social, generan sensaciones positivas que sirven como recompensas naturales para los animales, incluidos los humanos.

Las primeras pruebas sobre la base biológica de esas sensaciones fueron obtenidas hace unos sesenta años por los descubridores de los llamados electrodos del placer. James Olds y Peter Milner, de la Universidad McGill, buscaban las regiones cerebrales que influían en el comportamiento de los animales. En estudios anteriores realizados en la Universidad de Yale (mediante la inserción de electrodos en cerebros de ratas) se había identificado un área que, al ser estimulada, provocaba que el animal evitara cualquier acción que hubiera coincidido con la estimulación. Cuando intentaron reproducir esos resultados, Olds y Milner dieron con una región cerebral que los roedores tratarían de activar expresamente (del mismo modo que los animales repiten una tarea o un comportamiento que les proporciona una recompensa).

Para su sorpresa, al colocar electrodos en diferentes regiones (algunas veces no donde pretendían), hallaron una parte del cerebro cuya activación con una corriente eléctrica débil parecía agradar a los animales. Ratas que habían sido introducidas en grandes cajas regresaban una y otra vez a la esquina donde habían recibido la descarga. Mediante esta técnica, Olds y Milner se dieron cuenta de que podían conducir a los roedores a casi cualquier lugar. Incluso, en algunos casos, elegían la estimulación antes que la comida. Si se apretaba el botón cuando las ratas se encontraban a medio camino en un laberinto que prometía un jugoso puré al final, los animales se quedaban clavados sin molestarse en alcanzar el premio.

Y lo que resultó aun más sorprendente: cuando se permitía a las ratas estimular su propio cerebro mediante una palanca que activaba los electrodos, estas lo hacían casi obsesivamente (más de 1000 veces en una hora). Cuando se apagaba la corriente, los animales accionaban la palanca unas cuantas veces más y después se iban a dormir.

A raíz de esos resultados, Olds y Milner declararon: «Quizás hayamos localizado en el cerebro un sistema cuya peculiar función consiste en producir un efecto de recompensa sobre el comportamiento». Las regiones identificadas (el núcleo accu-

EN SÍNTESIS

Investigaciones recientes han puesto al descubierto centros del cerebro que, cuando son estimulados, aumentan las sensaciones de placer.

Estos centros hedónicos no forman parte de los circuitos de recompensa considerados en el pasado como la base de los sentimientos positivos (una ruta que hoy se cree que interviene más en el deseo que en el placer).

Las regiones cerebrales superiores reciben la información de los circuitos de placer y de recompensa para crear la representación consciente de la cálida sensación de bienestar que asociamos con la alegría.

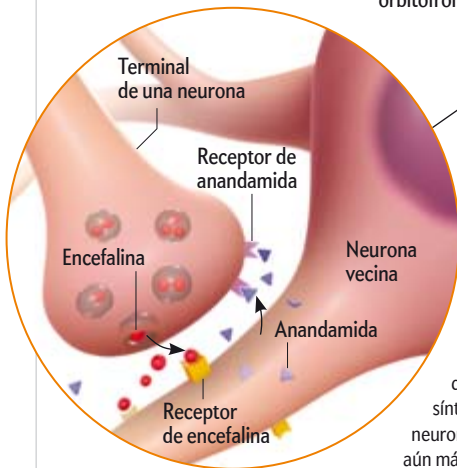
El desacoplamiento de los sistemas cerebrales que generan el deseo y el disfrute podría dar lugar a comportamientos adictivos (una información útil en el desarrollo de nuevos tratamientos).

Vías hacia el placer

El placer es una experiencia compleja que abarca distintos aspectos que van desde la anticipación y el deseo hasta la sensación y la satisfacción. No sorprende, por tanto, que varias regiones cerebrales cooperen en la generación de esta agradable sensación de bienestar.

Deseo y disfrute

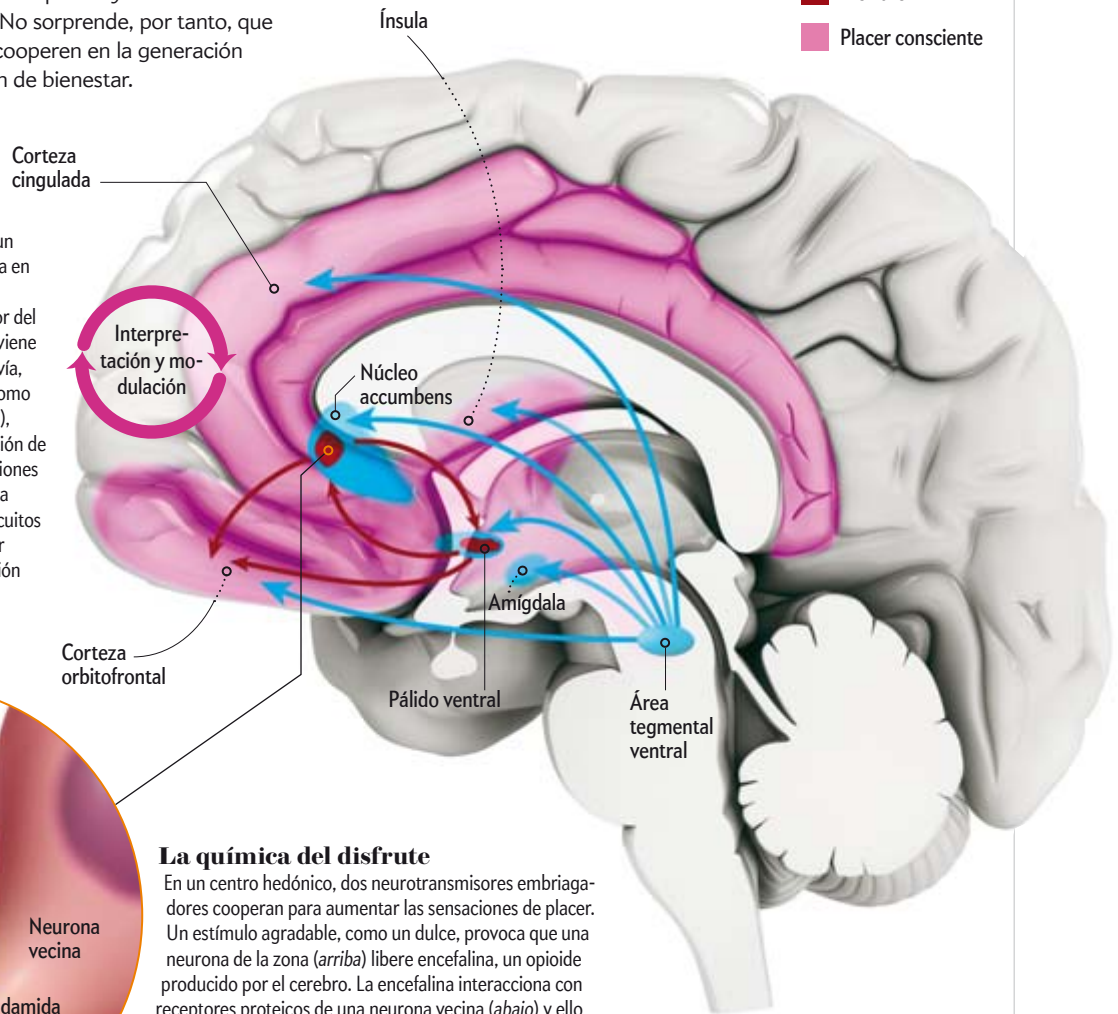
Durante un tiempo se pensó que un circuito neural (azul) que comienza en el tronco encefálico y alcanza el prosencéfalo era el único mediador del placer. Pero en realidad este interviene más en el deseo. Además de esta vía, los llamados centros hedónicos, como los dos que se muestran aquí (rojo), interactúan para crear la sensación de disfrute. Un conglomerado de regiones corticales (rosa) traduce después la información recibida desde los circuitos del deseo y del disfrute a un placer consciente, y reajusta esta sensación basándose en las informaciones procedentes de otras regiones cerebrales.



La química del disfrute

En un centro hedónico, dos neurotransmisores embriagadores cooperan para aumentar las sensaciones de placer. Un estímulo agradable, como un dulce, provoca que una neurona de la zona (arriba) libere encefalina, un opioide producido por el cerebro. La encefalina interacciona con receptores proteicos de una neurona vecina (abajo) y ello podría estimular la síntesis de anandamida, la versión cerebral de la marihuana. Al difundirse la anandamida desde su lugar de síntesis puede interactuar con receptores de la primera neurona, lo que intensifica la sensación de placer y tal vez estimule aún más la producción de encefalina. Estas dos sustancias juntas forman un bucle de disfrute que dispara el placer.

■ Deseo
■ Disfrute
■ Placer consciente



bens, situado en la base del prosencéfalo, y la corteza cingulada, que forma un collar alrededor del haz fibroso que conecta las mitades izquierda y derecha del cerebro) se consagraron como la base operativa del circuito de la recompensa.

Casi de inmediato, otros científicos reprodujeron esos efectos al realizar descubrimientos similares en primates superiores y humanos. Heath, en particular, llevó la interpretación de sus resultados hasta el límite, insistiendo en que la estimulación de esas regiones no solo reforzaba el comportamiento sino que también producía sensaciones de euforia. En opinión de muchos científicos, así como del público general, tales estructuras se identificaron como el principal centro cerebral del placer.

Sin embargo, hace unos diez años, comenzamos a preguntarnos si la autoestimulación eléctrica constituía la mejor me-

didada del placer. ¿Cómo podíamos estar seguros de que los sujetos activaban esas regiones porque les gustaba lo que sentían y no por alguna otra razón? Para explorar el circuito del placer de una manera más exacta, pensamos que hacía falta concebir una manera diferente de identificar lo que en realidad generaba disfrute en los sujetos (incluidos los animales).

UNA MEDIDA DEL PLACER

En los experimentos con personas, evaluar el placer constituye una tarea bastante sencilla: solo hay que preguntar. Por supuesto, puede que las valoraciones resultantes no reflejen con exactitud las sensaciones subyacentes. Esta estrategia no se puede aplicar en los animales de laboratorio, pero en cambio en ellos se pueden explorar con más facilidad los procesos biológicos.

Existe un enfoque alternativo inspirado en Charles Darwin. En su libro de 1872 *La expresión de las emociones en los animales y en el hombre*, Darwin observó que los animales cambian su estado afectivo en respuesta a las situaciones ambientales (dicho de otro modo, hacen muecas). Se sabe que los mecanismos neurales que subyacen a estas expresiones funcionan de un modo similar en la mayoría de los mamíferos. De ahí que ciertos gestos faciales se hayan conservado en animales tan distantes como los roedores y los humanos (por ejemplo, la expresión de fruición ante un alimento sabroso).

La comida constituye uno de los placeres más universales, así como un requisito fundamental para la supervivencia. También es una de las herramientas experimentales más accesibles que usan los psicólogos y neurocientíficos para estudiar el comportamiento animal. En nuestras investigaciones hemos encontrado que la respuesta a la comida nos ofrece una ventana desde la que observar placeres íntimos.

Cualquiera que haya pasado algún tiempo con recién nacidos sabrá que incluso los humanos más jóvenes tienen sus medios para informar a sus cuidadores del sabor de un alimento. Los sabores dulces hacen relamerse los labios con satisfacción, mientras que los amargos suelen recibirse con bocas abiertas, sacudidas de cabeza y limpiezas vigorosas de la boca. Esta misma respuesta también ocurre en ratas, ratones y primates no humanos. Cuanto más guste el sabor, más a menudo se relamen los labios. Si se graban en vídeo las respuestas a la comida y se cuenta después el número de veces que los sujetos sacan la lengua (como queriendo capturar cada molécula de sabor), podemos medir cuánto ha complacido un determinado estímulo gustativo. Esta información la hemos empleado para deducir la parte del cerebro donde reside el placer.

DESEAR NO ES DISFRUTAR

Una de las primeras cosas que descubrimos es que el placer en el cerebro no se produce donde (o como) se creía. Las regiones que habían sido identificadas por Olds y Milner, en la parte frontal del cerebro, son activadas por la dopamina, un neurotransmisor liberado por neuronas que se originan cerca del tronco encefálico. Si estas áreas regulasen el placer, inundarlas con dopamina (o eliminar la dopamina por completo) debería alterar la respuesta de un animal ante un estímulo agradable. Pero no observamos tal efecto.

Para esos experimentos, nuestro colega Xiaoxi Zhuang, de la Universidad de Chicago, creó ratones que carecían de una proteína que recupera la dopamina tras su liberación por una neurona excitada, enviándola de vuelta al interior de la célula. Los animales transgénicos con esta mutación mantienen concentraciones inusualmente altas de dopamina en todo el cerebro. Sin embargo, los ratones no parecían obtener más placer con los dulces que sus compañeros de jaula no manipulados. En comparación con los roedores normales, los ratones con mayores niveles de dopamina corrían más rápido hacia las recompensas dulces; sin embargo, no relamían sus labios más a menudo. Al contrario, lo hacían incluso menos que los ratones que presentaban una cantidad media de dopamina.

Lo mismo se observa en ratas en las que se ha elevado el valor de dopamina por distintos medios. Por ejemplo, la inyección de anfetamina en el núcleo accumbens provoca un aumento de dopamina en esa área. Pero, de nuevo, los dulces no parecen más placenteros para esas ratas tras la estimulación química de la dopamina (aunque los animales están más motivados para obtenerlos).

A la inversa, las ratas en las que se ha eliminado la dopamina no muestran ningún deseo por los dulces. Estos animales morirán de hambre a menos que se los alimente activamente. Pero en cambio, si se coloca en su boca cualquier dulce lo encuentran placentero y se relamen los bigotes.

Parece, por tanto, que los efectos de la dopamina son más complejos de lo que se creía. La sustancia contribuiría más a la motivación que a la sensación real de placer. También en humanos, los niveles de dopamina parecen reflejar mejor su percepción de cuánto «deseen» una golosina más que cuánto les «gusta».

Lo mismo puede ocurrir con la adicción. Las drogas inundan el cerebro con dopamina, en especial las regiones asociadas con el deseo. Esta descarga de dopamina no solo provoca una intensa ansia, sino que también sensibiliza las células de esas regiones ante futuras exposiciones a la droga. Es más, el trabajo de nuestro colaborador Terry Robinson, de la Universidad de Michigan, hace pensar que esta sensibilización puede persistir durante meses o años. Por ello, incluso aunque una droga ya no aporte placer, Robinson arguye que un adicto sigue sintiendo una urgente necesidad de consumirla (una desafortunada consecuencia de la acción de la dopamina).

A raíz de esta nueva interpretación, pensamos que los electrodos del placer que estimulan la acumulación de dopamina en el cerebro de las ratas (y de humanos) podrían no ser tan placenteros como se suponía en un principio. En concordancia con esta idea, observamos que la activación de los electrodos que aumentan la dopamina en el núcleo accumbens de una rata la motivaban para que comiera y bebiera, pero no conseguían que la comida le resultara más placentera, sino justo lo contrario. Las ratas empujadas a ingerir dulces se limpiaban la boca y sacudían la cabeza (signos de desagrado) como si la corriente hubiera provocado que el dulce se amargara o les resultara desagradable. El hecho de que los electrodos fueren a las ratas a consumir grandes cantidades de una comida que no les produce placer demuestra que el deseo y el disfrute están controlados por mecanismos cerebrales diferentes.

Pensamos que ese control diferencial ocurre también en humanos. La aplicación de corriente a través de los clásicos electrodos del placer hizo sentir al menos a un paciente un fuerte deseo de beber. En otros, como en B-19, la estimulación eléctrica despertó un deseo sexual imperioso. En aquel tiempo, esas ansias de sexo se consideraron una prueba de placer. Pero en nuestra extensa revisión de la bibliografía jamás hemos hallado que un paciente encontrara expresamente placenteros los electrodos implantados. B-19 nunca exclamó: «¡Oh, qué agradable!». En lugar de ello, los electrodos provocaban en él, y también en otros, el deseo de recibir una nueva estimulación (probablemente, no porque les gustara sino porque se les inducía la necesidad).

CENTROS HEDÓNICOS

El deseo y el disfrute intervienen a la vez para que una experiencia se perciba como gratificante. Por lo que tiene sentido que los verdaderos centros del placer del cerebro (aquellos directamente responsables de generar sensaciones placenteras) estén ubicados en algunas estructuras identificadas previamente como partes del circuito de recompensa. Uno de esos centros hedónicos se halla en una subregión del núcleo accumbens, el área periférica medial. Y otro se sitúa en el pálido ventral, una estructura profunda del cerebro cercana a la base del prosencéfalo que recibe la mayoría de sus señales del núcleo accumbens.

Para localizar esos centros, buscamos regiones cerebrales que, al ser estimuladas, amplificaran la sensación de placer (por

ejemplo, haciendo que las cosas dulces resultaran aún más agradables). La estimulación química de esos centros con encefalina (una sustancia producida por el cerebro similar a la morfina) aumenta el gusto de las ratas por el dulce. La anandamida, versión cerebral del principio activo de la marihuana, hace lo mismo. Otra hormona liberada por el cerebro cuando se tiene hambre, la orexina, puede estimular también los centros hedónicos, lo que ayuda a potenciar el sabor de las comidas.

Cada uno de esos centros constituye solo una pequeña parte de las estructuras en las que residen (tan solo alrededor de un milímetro cúbico en el cerebro de una rata y probablemente no más de un centímetro cúbico en un humano). Sin embargo, como las islas de un archipiélago, se conectan unos a otros (y a otras regiones cerebrales que procesan señales de placer) para formar un poderoso circuito integrado del placer.

Ese circuito es bastante robusto. Sobre la base de nuestra experiencia, la inutilización de distintos componentes del circuito del placer no disminuye la respuesta habitual a un dulce. Con una excepción. Dañar el pálido ventral parece eliminar la capacidad de un animal para disfrutar de una comida agradable, que la percibe como repugnante.

Por otra parte, sentir una euforia intensa es más difícil que disfrutar los pequeños placeres de cada día. Esto puede ser debido a que un fuerte aumento del placer (como el inducido químicamente en animales de laboratorio) parece requerir la activación de toda la red a la vez. La ausencia de uno solo de los componentes debilita la euforia.

No está claro si el circuito del placer, y en particular, el pálido ventral, funciona de la misma manera en los humanos. La mayoría de las personas que acuden a la consulta con un daño limitado en esas estructuras presentan también afectadas las zonas adyacentes. Por tanto, es difícil valorar si en los humanos el pálido ventral y otros componentes del circuito son fundamentales para la sensación de placer. Conocemos un caso de un paciente cuyo pálido ventral se dañó durante una sobredosis de droga. Después de aquello, contaba que sus sentimientos estaban dominados por la depresión, la desesperanza, la culpa y la incapacidad de sentir placer, lo que apunta al papel central de esa estructura hasta hoy minusvalorada.

HASTA LA SACIEDAD

El circuito no actúa en solitario para regular las sensaciones de alegría. Existen otras regiones del cerebro que entran en juego para añadir el cálido destello de placer a una sensación o experiencia. Esas estructuras superiores contribuyen a determinar lo agradable de una experiencia en unas circunstancias concretas. Tienen en cuenta, por tanto, si uno está hambriento o saciado, o si ya ha tenido suficiente de un placer en particular. Después de comerse una bandeja entera de *brownies*, por ejemplo, incluso un adicto confeso al chocolate encontrará mucho menos apetecible una chocolatina.

En el caso de la comida, la saciedad selectiva puede haber evolucionado en parte porque empuja a los animales a buscar una amplia variedad de nutrientes en lugar de fijarse en un único alimento favorito. Parece estar codificada en cierta zona del cerebro, la corteza orbitofrontal. Localizada debajo de la corteza prefrontal (que en los humanos se halla justo sobre los ojos), recibe información del núcleo accumbens y del pálido ventral. Parece modular la representación consciente del placer, al aportar esa deliciosa oleada de bienestar que asociamos con la gratificación y al atenuar tal sensación cuando ya tenemos suficiente.

Con la ayuda de técnicas de neuroimagen, hemos descubierto que la actividad de una pequeña región de la corteza orbitofrontal, la zona medioanterior, muestra una estrecha correlación con el placer subjetivo de una sensación agradable, como el sabor de la leche con cacao. Con el primer sorbo, la zona exhibe una enorme actividad. Cuando los sujetos han consumido suficiente bebida, la actividad cesa, lo que produce que la experiencia deje de resultar placentera.

Los estudios sobre los efectos terapéuticos de la estimulación profunda del cerebro aportan más datos sobre el importante papel de la zona medioanterior en el placer humano [véase «Marcapasos para el cerebro», por Morten L. Kringelbach y Tipu Z. Aziz; MENTE Y CEREBRO, n.º 42]. La técnica se está usando para tratar algunas afecciones y se ha visto que atenúa el dolor crónico en personas que no responden a otros tratamientos. En uno de nuestros pacientes, un amputado que sentía dolor en la pierna que le faltaba, la estimulación en un área del tronco encefálico no solo le alivió el dolor, sino que además le produjo sensaciones de placer. Los estudios de neuroimagen revelaron que además se producía una ráfaga de actividad en la zona medioanterior. El tratamiento de la depresión y otros tipos de anhedonia (incapacidad para experimentar placer) mediante este tipo de estimulación en centros específicos del sistema del placer constituye un campo activo de investigación [véase «Neuromodulación contra la depresión resistente», por C. V. Torres Díaz et al.; MENTE Y CEREBRO, n.º 55].

Del mismo modo, los nuevos estudios pueden revelar la manera en que se relacionan los circuitos que gobiernan el placer y la recompensa. En circunstancias normales, los centros hedónicos están acoplados al sistema de recompensa mediado por dopamina, de tal modo que deseamos lo que nos hace sentir bien, y evitamos o nos mostramos indiferentes a lo que no. En el caso de la adicción, estos sistemas se desconectan de algún modo, lo que provoca que el individuo siga deseando intensamente cosas que ya no le producen placer. Tal disociación podría contribuir a otros comportamientos compulsivos, como los atracones de comida o la ludopatía. Entender cómo y por qué ocurre este desacoplamiento puede ayudarnos a descubrir mejores métodos para anular los cambios cerebrales que llevan a la adicción, y así restaurar la coincidencia natural entre el deseo y el disfrute.

Aristóteles dijo una vez que la felicidad consiste en dos ingredientes fundamentales: *hedonia*, o placer, más *eudaimonia*, darle significado a nuestra vida. Aunque se ha progresado en la descripción de las bases biológicas de la *hedonia*, sabemos muy poco acerca de cómo el cerebro crea el concepto más amplio de una vida bien vivida. Esperamos, sin embargo, que con el tiempo este rompecabezas también pueda resolverse, y que lo que se descubra ayude a la gente a unir placer y propósito, elevando las experiencias de cada día a algo realmente satisfactorio, quizás incluso sublime.

PARA SABER MÁS

Pleasure centers in the brain. James Olds en *Scientific American*, octubre de 1956.

A common neurobiology for pain and pleasure. Siri Leknes e Irene Tracey en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, págs. 314-320, abril de 2008.

The pleasure center: Trust your animal instincts. Morten L. Kringelbach. Oxford University Press, 2008.

Pleasures of the brain. Dirigido por Morten L. Kringelbach y Kent C. Berridge. Oxford University Press, 2010.

Building a neuroscience of pleasure and well-being. Kent C. Berridge y Morten L. Kringelbach en *Psychology of Well-Being: Theory, Research, and Practice*, vol. 1, n.º 3, octubre de 2011. www.psywb.com/content/1/1/3.