

PLAZERAREN OINARRI NEUROBIOLOGIKOAK: SARI-SISTEMA ZEREBRALA

LEYRE ECHEAZARRA ESCUDERO
EHUko irakaslea eta ikertzailea

Sari-sistema edo bide mesokortikolinbiko dopaminergiko deritzana plazerarekin erlazionatuta dagoen sare neuronal bat da. Sistema horren aurkikuntza oso garrantzitsua izan da neurozientzia eta psikologia arloan. Lehen pentsatzen zen jokabideetan eragina zuen faktore bakarra mina saihestea zela. Garuneko sari-zirkuitu neuronal honen aurkikuntzarekin batera, teoria zahar horiek baztertuz joan ziren, eta ikuspuntu berri bat agertu zen: nola minak hala plazerak eragina dute jokabideetan. Bestetik, droga-menpekotasunak eta erlazionatutako jokabideak ulertzeko ere oso baliagarria izan da.

PLAZERAREN ZENTROAREN AURKIKUNTZA

1950eko hamarkadan, James Olds eta Peter Milner zientzialariak garun-enborrean dagoen area bat (formazio sarekara deritzan garun-area, hain zuzen ere) ikertzen ari ziren McGill Unibertsitatean (Montreal, Kanada). Horretarako, estimulagailu elektriko bati konektatutako mikroelektrodo oso luze eta mehe batzuk jartzen zizkieten arratoiei, garun-area zehatz hori estimulatzeko asmoz. Garunean mina sentitzeko hartzailerik ez dagoenez, arratoiek ez zuten minik sentitzen, baina bai sentsazio gogaikarriak. Hau zen, hain zuzen ere, Olds eta Milner ikertzaileek ikusi nahi zutena: ea leku batera hurbildutakoan ematen zizkieten deskarga elektrikoak sentitzean arratoiek leku hori saihesten zuten ala ez.

Arratoi bat anesthesiatu zuten, mikroelektrodoak jarri zizkieten, eta esperimientua egin zuten. Ikertzaileak guztiz harrিতuta geratu ziren emaitza ikustean: arratoiak, leku horiek saihestu beharrean, deskarga elektrikoak jasotzen zituen lekuak nahiago zituen. Gainera, deskarga elektrikoak ematen zizkieten momentuaren arabera, leku bat edo bestea zuen gogoko; beste era batean esanda, ikertzaileek arratoia gidatu zezaketen haren garuna estimulatu. Azalpena honako hau zen. Dirudienez, mikroelektrodoa beste leku batean jarrita zegoen: septo peluzidoa deritzan area batean, zehazki. Normalean, horrelako akatsak egitea berri txarra da, esperimientua alferrik galtzen delako, baina kasu honetan ikertzaileen akatsa abantaila bihurtu zen. Olds eta Milner zientzialariek beren lehengo ikerkuntza-hipotesia berrantolatuz zuten, ustezko "jakin-minaren zentroa" deskubritu zutelakoan.

Zentro berri hori ikertzen jarraitzeko, diseinu esperimiental hau egin zuten: arratoiei beren burua estimulatzeko utzi zieten. Horre-



ARG.: © SEBASTIAN KAULITZKI/123RF

tarako, aspalditik Burrhus Frederich Skinner psikologoak asmatutako sistema bat erabili zuten: Skinnerren kutxak, alegia. Kutxa horietan, arratoiek palanka bat sakatzean jasotzen dute janaria (saria) edo sentsazio mingarriren bat (zigorra). Nahiko erraza egiten zaie arratoiei mekanismoa ulertzea, eta berehala erakusten dute zein palanka duten gogokoen. Kasu honetan, ikertzaileek aldaketa bat egin zuten: arratoiek palanka sakatzean, janaria jaso beharrean, beren garunaren area zehatzak estimulatu zituzten. Horrelako esperimentuak egin ondoren, ikertzaileek deskubritu zuten nola deskarga elektrikoak ematen zituen palankarako interesa neurritz kanpokoa zen, janarirakoa edo urerakoa baino askoz handiagoa. Arratoiek orduko mila aldiz sakatzen zuten palanka beren garuna estimulatzeko!

Emaitza argi horiek ikusi ondoren, Olds eta Miler pentsatzen hasi ziren ikertutako garunaren area ez zela "jakin-minaren zentro" bat baizik eta "plazeraren zentroa". Zentro hori hobeto ikertu zen, eta, esperimentu batzuk egin ondoren, egitura eta neuronen sarea deskribatu zen. Sari-sistema deitzen, plazerarekin erlazionatuta dagoelako, edo bide mesokortikolinbiko dopaminergikoa; mesokortikolinbiko zirkuituaren osagai nagusiak mesenzefaloko gune bentral tegmentela (VTA) eta prosenzefaloko accumbens nukleoa (NAC), garun kortex prefrontala (PF) eta amigdala direlako, eta bestetik, dopaminergikoa zirkuitu hori osatzen duten neuronek dopamina neurotransmisorea erabiltzen dutelako.

SARI-SISTEMAREN EGITURA ETA FUNTZIONAMENDUA

Sari-sistema garunaren erdiko hainbat area interkonektatuz osatuta dagoen zirkuitu bat da. VTAn neurona dopaminergikoen zelulagorputzak (edo somak) aurkitzen dira. Handik, neurona dopaminergikoen luzakinak (edo axoiak) proiektatzen dira beste leku batzuetara, eta sari-sistemaren ardatz zentrala osatzen dute. Axoi horiek accumbens nukleora heltzen dira, eta handik, amigdalara eta kortex prefrontalera. Gainera, sari-sistema beste garun-area batzuekin konektatzen da: hipokanpoarekin, estriatuarekin eta mesenzefaloko edo kortexeko beste gune batzuekin.

Azaldu dugu zirkuitu hori osatzen duten neuronek dopamina neurotransmisorea erabiltzen dutela. Nahiz eta dopamina neurotransmisore nagusia izan, sistema konplexu eta integratu honetan beste neurotransmisore batzuek parte hartzen dute. Beraz, neuro-

na glutamatergikoak, GABAergikoak, serotoninergikoak, noradrenergikoak edo opioidergikoak aurki daitezke sistema honetan.

Nola aktibatzen da sari-sistema osatzen duen neuronen sarea? Estimulu batek ATVko neuronak aktibatzen dituenean, sortutako nerbio-bulkada axoien bidez garraiatzen da proiektio-lekuetaraino, eta, azkenean, dopamina-jarioak gertatzen dira garun-area horietan (axoien muturrean dopamina gordeta dagoelako). Alde batetik, accumbens nukleoa aktibatzen da; garun-area hori sariekin, barrearekin, plazerarekin, mendekotasunekin eta beldurrarekin erlazionatuta dago. Bestetik, emozioak sormenarekin erlazionatuta dagoen garun-areara, amigdalara, heltzen da dopamina; baita hipokanpora ere, oroimena kontrolatzen duen garun-areara, alegia. Bukatzeko, kortex prefrontalera ere proiektatzen dira axoi dopaminergikoak. Area hori nortasunarekin, erabakiak hartzeko prozesuekin, portaera sozialarekin eta beste prozesu kognitibo konplexuekin erlazionatuta dago. Leku horietan guztietan dopaminak plazera eragiten du.

Konexioak alderantzizko eran ere gertatzen dira. ATVko neuronetara kortex prefrontaleko eta accumbens nukleoko neuronen axoiak heltzen dira. Kortex prefrontaleko neuronak glutamatergikoak dira, hau da, glutamato neurotransmisorea (kitzikatzailea) jariatzen dute. Accumbens nukleoko neuronak, berriz, GABAergikoak dira, hau da, GABA

edo azido gamma-aminobutirikoa (inhibitzatzailea) jariatzen dute. Beraz, eragina kontrako da: glutamatoak ATVko neurona dopaminergikoak estimulatzen ditu, eta, ondorioz, dopamina-jarioak gertatzen dira; GABA neurotransmisoreari esker, ordea, dopamina gutxiago jariatzen da. Horrela erregulatzen da zenbat dopamina heltzen den proiektio lekuetara.

PLAZERAREKIN ETA DROGA-MENPEKOTASUNAREKIN ERLAZIOA

Olds eta Milner zientzialariek ikusi zuten bezala, gizakion ATVko proiektio-lekuetan dopamina-jarioek plazera eragiten dute. Dopamina-jarioak gertatzen dira garuna elektrikoki estimulatuz, arratoiengan egin zen moduan. Egia esan, ATVko neurona dopaminergikoak aktibatzen dituen edozer atsegingarria da. Sexua, janaria, edaria, musika edo jokoa era naturalean errefortzu positiboak dira, sari-sistema aktibatzen baitute. Drogek berdin jokutzen dute, hiperaktibitate dopaminergikoa eragiten dutelako. Kasu guztietan, menpekotasuna sortu ahal da; adibidez, sexurako, janarirako edo txanpon-makinetarako menpekotasuna. Droga-kasuetan, errazago gerta daiteke, hau da, helburu bezala droga-kontsumoa duen aztura patologikoa ezartzen da ehuneko handi batean.

Kultura guztietan garunean eragina duten hainbat substantzia erabiltzen dira. Substantzia horiek leunak izan ahal dira (kafeina,



Skinnerren kutxak erabili ziren sari-sistema ikertzeko. Arratoiek, palanka sakatzen zutenean, deskarga elektriko bat jasotzen zuten garun-area zehatz batean, mikroelektrodo baten bidez. ARG.: © LUKA CULLIG/123RF.



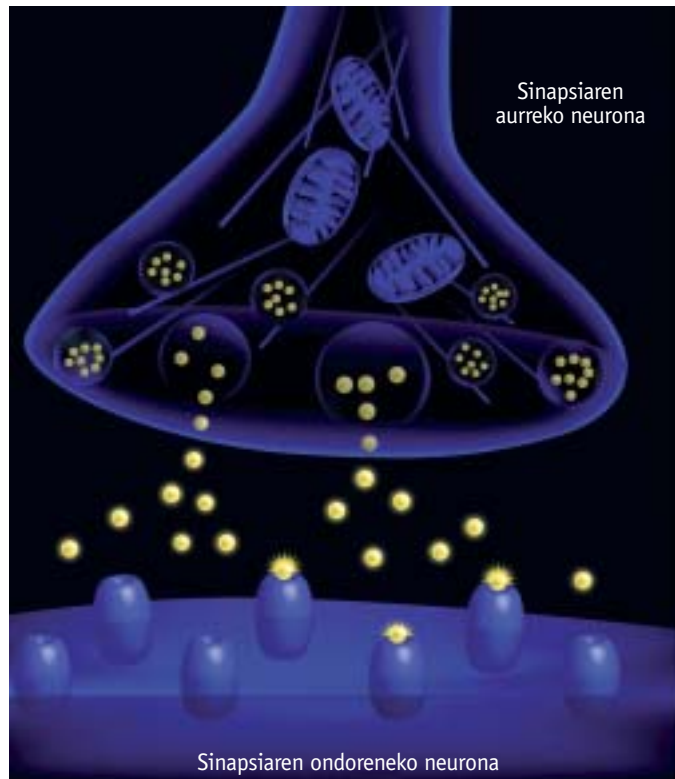
esaterako) edo oso potentzia handikoak (adibidez, kokaina edo morfina). Beste batzuk lasaigarriak edo haluzinogenoak dira. Efektuak oso desberdinak dira. Kafea, kokaina edo anfetaminak bizigarriak dira, hots, logura kentzen dute eta funtzio mentala bizkortzen dute. Lasaigarriek (alkohola, barbiturikoak, bentzodiazepinak edo GHB), berriz, logura eragiten dute, eta koordinazioa eta erreflexuak oztopatu egiten dituzte. Opiodeek (morfina edo heroina) analgesia eta euforia eragiten dute, eta haluzinogenoek (LSD, meskalina edo ketamina) aldatu egiten dituzte zentzumenak, pertzepzioa eta gogo-aldartea. Efektua edozein delarik ere, neurri batean edo bestean, kasu guztietan droga-kontsumoa neurritz gaineko bihur daiteke. Horren arrazoia izan daiteke drogak neurona dopaminergikoen efektua indartzen duten substantzia eraginkorrek direla, edo, beste modu batean esanda, plazera sentiarazteko potentzia handiko sustantziak direla.

Nola indartzen dute dopaminaren akzioa? Adibidez, kokainak edo anfetaminek luzatu egiten dute dopaminaren efektua, neurotransmisorea neuronan arteko lekuetan (hots, sinapsietan) denbora luzez gertzen delako. Horrela, dopaminaren eragina luzeagoa da, eta ondorioz, baita plazer-sentsazioa ere. Mekanismoa honako hau da: dopamina axoitik behin askatuta eta hurrengo neuronan eragin ondoren, sinapsitik desagertzen da, proteina batek dopamina hartzen duelako axoira berriro eramateko. Kokainak edo anfetaminek proteina garraiatzaile hori blokeatu egiten dute.

Kalamuaren printzipio aktiboa (THC, alegia), berriz, hartzaille espezifikoek (CB1 deritzen hartzailleek) lotzen zaie. CB1 hartzaille horiek GABA jariatzen duten hainbat axoitan daude. THCaK GABAren askapena inhibitzen duenez eta GABA neurotransmisoreek ATVko neurona dopaminergikoen aktibitatea inhibitzen dutenez, orduan, THCaK deshinitu egiten du ATVko neuronan blokeoa (GABAk eragindakoa). Ondorioz, dopamina gehiago jariatzen da.

Nikotina, bestalde, axoi glutamatergikoko hartzaille nikotiniko espezifikoek lotzen zaie. Axoi glutamatergiko horiek ATVra heltzen dira. Glutamatoa neurotransmisore kitzikatzailea denez, ATVko neuronak aktibatzen ditu eta, ondorioz, dopamina jariatzen da proiektio-lekuetan.

Beste kasu batzuetan, sari-sisteman eragindako efektua ez da hain argia eta zuzena. Opiodeak, adibidez, hartzaille opioide espezifikoek lotzen zaizkie. Horrela, accumbens nukleoan eragina dute, eta, azkenean, neu-



Sinapsi kimiko baten egitura



Sinapsietan, dopamina neurotransmisorea jariatzen da, eta, gero, efektua behin eginda, leku horietatik desagertzen da. Kokainak sinapsietatik dopamina kentzen duen proteina garratzaile blokeatzen du. Ondorioz, dopamina geratzen da sinapsietan, eta haren eragina luzatzen da. ARG.: ©ALLLA/123RF.

rona dopaminergikoen aktibitatea aldatu egiten da. Hainbat substantzia haluzinogenok (LSDak, kasu) sistema serotonergikoan eragin dute eta, horrela, accumbens nukleoaren aktibitatea aldatu ahal da. Horrek dopaminaren aktibitatea molda dezake zeharka.

Ekintza-mekanismoak desberdinak izateaz gain, sari-sistema indartzeko gaitasuna desberdina da, eta menpekotasuna sortzeko indarra ere bai. Bukatzeko, beste ingurune-faktore asko kontuan hartu behar dira menpekotasunak ulertzeko. Hala eta guztiz ere, argi dagoena da sari-sistemaren aktibazio mailak zerikusia duela menpekotasun-sortzaileen gaitasunarekin. ●

BIBLIOGRAFIA

- BISHOP, M.P.; ELDER, S.T.; HEALTH, R.G.: "Intracranial self-stimulation in man". *Science*, 140 (1963), 394-6.
- FERNÁNDEZ-ESPEJO E.: "Bases neurobiológicas de la drogadicción". *Rev. Neurol.*, 34 (2002), 659-654.
- GIL-VERONA, J.A.; PASTOR, J.F.; DE PAZ, F.; BARBOSA, M.; MACÍAS-FERNÁNDEZ, J.A.; MANIEGA, M.A.; RAMI-GONZÁLEZ, L.; CAÑIZARES-ALEJOS, S.: "Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso". *Rev. Neurol.*, 36 (4) (2003), 361-365.

KOOB, G.F.; NESTLER, E.J.: "The neurobiology of drug addiction". *J Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9 (1997), 482-497.

KOOB, G.F.; SANNA, P.P.; BLOOM, F.E.: "Neuroscience of addiction". *Neuron.*, 21 (1998), 467-476.

LINDEN, D.L.: "La Brújula del Placer". (2011), Paidós. Espasa Libros S.L.U ISBN: 978-84-493-2625-7.

MALDONADO, R.: "The neurobiology of addiction". *J Neural Transm Suppl.*, 66 (2003), 1-14.

MENON, VINOD & LEVITIN, DANIEL, J.: "The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system". *NeuroImage*, 28(1) (2005), 175-84.

NESTLER, E.J.: "Molecular mechanisms of drug addiction". *J. Neurosci.*, 12 (1992), 2439-50.

OLDS, J.; MILNER, P.: "Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain". *J Comp Physiol Psychol*, 47 (6) (1954), 419-27.

OLDS J.: "Self-stimulation of the brain: its use to study local effects of hunger, sex and drugs". *Science*, 117 (1958), 315-324.

Wise, R.A.: "Addictive drugs and brain stimulation reward". *Annu. Rev. Neurosci.*, 19 (1990), 319-340.