

FACTORES BIOQUIMICOS DEL APRENDIZAJE

RUBÉN ARDILA

Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Cuando aprendemos algo ciertas transformaciones bioquímicas tienen lugar en el cerebro. Su naturaleza no se conoce muy bien a pesar de la gran cantidad de investigaciones realizadas sobre este problema en la última década. Psicólogos y bioquímicos están empeñados en una tarea común: encontrar los correlatos bioquímicos del aprendizaje. En este momento hay dos posiciones al respecto:

1. Unos afirman que cuando aprendemos algo se activan ciertas *sinapsis* en el cerebro; más tarde, cuando nos encontramos con la misma situación o con una situación similar, las mismas sinapsis tienen más tendencia a activarse que antes. Este podría ser considerado el enfoque *fisiológico* del aprendizaje. La idea de circuito reverberante, propuesta por Lorenté de Nó es básica en esta explicación.

2. Otros afirman que lo que aprendemos se codifica y se almacena en el interior de las células. Ciertas transformaciones ocurren en la estructura molecular del ácido ribonucleico (RNA) como consecuencia del aprendizaje. Este es el enfoque *bioquímico*, basado principalmente en los trabajos de Hydén en Suecia.

En otras palabras en el primer caso se afirma que los engramas se codifican a nivel celular, en el segundo que se codifican a nivel molecular.

El interés en los factores bioquímicos del aprendizaje parte de Lashley, el famoso psicólogo norteamericano, quien en la década de 1900 trabajó sobre los efectos de la cafeína y del sulfato de estricina sobre la retención. Tales drogas son estimulantes del sistema nervioso central. Cuando se estableció que en realidad tenían un efecto positivo sobre el aprendizaje, se usaron para tratar de probar la hipótesis de la *consolidación* de los trazos de memoria. Esta hipótesis fue propuesta originalmente por Müller y Pilzecker en 1900, y nuevamente estudiada por Hebb en 1949. Afirma que existen cambios estructurales en el sistema nervioso central a consecuencia del aprendizaje, y que tales cambios toman tiempo para ocurrir. La evidencia clínica nos dice que si una persona recibe un golpe en la cabeza olvida los acontecimientos que precedieron al choque en minutos, horas e incluso días; más adelante recupera la memoria, primero de los acontecimientos más lejanos, luego de los menos lejanos; pero lo sucedido exactamente antes del choque es posible que no lo re-

cuerde nunca más. La hipótesis de la consolidación explica esto diciendo que los trazos de memoria más antiguos están mejor consolidados; el golpe evitaría la consolidación del material reciente y elevaría el umbral de los recuerdos anteriores.

Duncan (1949) realizó experimentos sobre aprendizaje de evitación con el fin de probar la hipótesis en el laboratorio. Después de que el animal había aprendido la respuesta se le daba un choque eléctrico. Los períodos de tiempo entre el aprendizaje y el choque variaban en la siguiente forma: 20, 40, 60 segundos; 4 y 15 minutos; 1, 4 y 14 horas. Sus resultados mostraron gráficamente que la consolidación se altera a consecuencia del choque. Si éste se da 20 segundos después del aprendizaje, el animal no aprende casi nada. Sin embargo, los experimentos de Duncan han sido criticados desde el punto de vista metodológico. Los trabajos de Chorover y Schiller (1965) parecen ser mejor prueba a favor de la hipótesis de la consolidación.

Se afirma, en general, que la actividad neural continúa por cierto tiempo después de la respuesta. La permanencia del aprendizaje sería función del tiempo que esta actividad neural continúa antes de que venga una nueva experiencia a interferir con ella. Paré (1961) demostró que la cafeína administrada 5 segundos o 2 minutos después de que el animal ha alcanzado el criterio de aprendizaje, mejora la retención de la tarea 48 horas después. Aplicando Seconal (droga depresora), en los mismos intervalos, encontró peor retención debido tal vez a que se detiene la actividad neural. Ninguna de las dos drogas tenía efecto si se administraba una hora después de alcanzar el criterio de aprendizaje. Según esto la consolidación de la memoria continúa por lo menos durante dos minutos después de que el aprendizaje ha tenido lugar, pero una hora después ya ha cesado. Sería de desear que se estudiaran los puntos de tiempo intermedios.

McGaugh (1966) trabajó con sulfato de estriquina, un estimulante. Dado 30 minutos después del criterio de aprendizaje mejoraba la retención. Sin embargo parece que el efecto de los estimulantes es aumentar la atención y elevar el estado de alerta, sin afectar el mecanismo del aprendizaje en sí mismo.

Irwin y Benuazizi (1966), y Krivanek y Hunt (1967) trabajaron con pentilinetrazol (Metrazol) que es menos tóxico y facilita el aprendizaje más que los estimulantes estandar como el sulfato de estriquina y el picrotoxin.

Después de esta introducción estudiaré con cierto detalle los trabajos de Hydén y otros científicos sobre RNA; la obra de Rosenzweig, Krech y Bennett sobre acetilcolina y colinesterasa; y la de Plotnikoff y otros sobre pemolina de magnesia.

RNA Y APRENDIZAJE

El profesor H. Hydén de Göteborg (Suecia) demostró que cuando las ratas aprenden un laberinto inclinado 45 grados se presenta un cambio en la cantidad y composición del RNA de las células cerebrales responsables de controlar el balance. En otro experimento hizo que las ratas tomaran los alimentos con la pata izquierda, y se observó que el contenido de RNA de las células nerviosas del lado derecho fue 22% mayor que las del lado opuesto. Además, las cantidades de adenina y guanina habían aumentado, mientras que disminuyó la citosina.

El RNA se considera "la molécula de la memoria" por 3 razones :

- a) Abunda en las células neuronales.
- b) Almacena información codificada.
- c) Determina y controla la forma específica de la proteínas que se sintetizan dentro de la célula.

En numerosos experimentos las variaciones observadas después de que los sujetos han aprendido son las siguientes :

A) En las neuronas :

1. Aumento de RNA
2. Variación en las 4 bases que forman el RNA

B) En la neuroglia :

1. Disminución del RNA
2. Cambio en la clase del RNA dominante.

Por otra parte, Cameron (1958) fue el primero en notar que el RNA parecía restaurar parcialmente la memoria de pacientes ancianos. El y sus colaboradores dedicaron numerosos estudios a descubrir la forma química más adecuada, la dosis y la manera de administración que diera mejores resultados.

Otra línea de investigación parte de McConnell (1962) y sus trabajos sobre "canibalismo" en planarias. McConnell condicionó planarias a contraerse con una luz que precedía un choque eléctrico, de acuerdo al procedimiento acostumbrado en condicionamiento clásico. Dividió este animal y lo dio a comer a otra planaria no condicionada. La consecuencia fue que el segundo animal mostró la reacción ante la luz que el primero había aprendido.

Zelman y sus colaboradores (1963) en lugar de dar de comer una planaria condicionada a otra no condicionada, transfirieron simplemente RNA de la primera a la segunda, y obtuvieron iguales resultados.

Jacobson y sus colaboradores (1965) lograron transferencia del

aprendizaje por medio del RNA en el animal favorito de los psicólogos: la rata blanca.

Cook y otros (1963) encontraron que el aprendizaje, tanto en hombres como en animales, puede mejorarse administrando ácidos nucleicos. Lamentablemente estas conclusiones no han sido aceptadas por otros investigadores.

Un grupo de científicos trabaja en este momento con *ribonucleasa*, la enzima que destruye el RNA. La idea original parte de los hallazgos de Flexner, en Pensilvania, quien trabajó con puomicín, un inhibidor de la síntesis de las proteínas; en este sentido su efecto es opuesto al del RNA, cuya función es sintetizar proteínas. Inyectando puomicín en el cerebro de las ratas que habían aprendido un laberinto en Y, Flexner logró pérdida de memoria, directamente proporcional a la dosis de la droga. Al estudiar en detalle sus hallazgos, observó que el puomicín bloquea la síntesis de las proteínas en el hipocampo y en los lóbulos temporales del cerebro. Esta línea de investigación puede considerarse complementaria de los trabajos de Hyén.

Por otra parte, también existen evidencias negativas. Parece ser que el RNA facilita más el aprendizaje de una respuesta motora simple que de discriminaciones complejas. Beaulieu (1967) experimentó con animales sometidos a privación de alimentos o de agua. En los primeros inyectó el doble de la dosis acostumbrada de RNA; observó que perdían peso menos rápidamente que los animales del grupo de control; pero todos murieron antes de terminar la segunda semana. Tales efectos tóxicos ocurren sólo si el animal no tiene acceso a agua ni alimento; en caso contrario no se presentan. Esto puede ser simplemente una complicación técnica o un hallazgo importante.

Tal es la situación en este momento. Las lagunas abundan, muchos más trabajos tanto psicológicos como bioquímicos se precisan antes de que podamos tener una imagen clara del efecto del RNA sobre el aprendizaje.

ACETILCOLINA Y COLINESTERASA

Rosenzweig, Krech y Bennett (1960) en California, estudiaron los efectos de la acetilcolina y la colinesterasa sobre el aprendizaje. Su hipótesis inicial fue que debería presentarse un aumento de *colinesterasa* en la corteza visual o somática, según que el animal siguiera signos visuales o somáticos al aprender el laberinto. Esto se relaciona históricamente con el problema de si las ratas se orientan por estímulos visuales o por movimientos. Rosenzweig y sus colaboradores hallaron lo contrario de lo esperado: las ratas no diferían en cuanto a concentración de colinesterasa en la corteza visual o

somitiva. En cambio encontraron que aquellos animales que siguen signos espaciales tienen más colinesterasa en todas las áreas. Al mismo tiempo se observó que las ratas "inteligentes" seleccionadas por Tryon durante muchas generaciones, tienen más tendencia a seguir estímulos espaciales, mientras que las ratas "tontas" siguen estímulos visuales.

Los autores formularon entonces una segunda hipótesis: el nivel total de colinesterasa refleja la eficacia de transmisión sináptica y está directamente relacionado con la capacidad de resolver problemas. Sin embargo, experimentalmente encontraron que la medida más importante no es la cantidad total sino la proporción entre actividad cortical y actividad subcortical (C/S) de la colinesterasa. Bajos valores de C/S están en relación con rápido aprendizaje de laberintos. Observaron también que ratas criadas en un ambiente enriquecido, con abundantes estímulos, tienen cuando adultas una proporción de C/S más baja. Ratas criadas en relativo aislamiento tienen un C/S más alto. Las primeras aprenden más rápidamente. En los grupos seleccionados genéticamente por Tryon, las "inteligentes" tienen un C/S más bajo que las ratas "tontas". En otras palabras esto significa que la química cerebral puede manejarse por selección genética.

Estudiando la *acetilcolina* y sus relaciones con la colinesterasa, después de muchos experimentos que dieron resultados contradictorios, se halló lo siguiente: existe una proporción óptima de acetilcolina a colinesterasa para facilitar el aprendizaje. Entre más eficiente es la *transmisión sináptica*, determinada por el nivel absoluto de acetilcolina y por la relación entre acetilcolina y colinesterasa, mejor es la capacidad de aprender.

Otros autores han confirmado estos hallazgos. Deutsch y sus colaboradores (1966) encontraron que inyectando disopropil fluorofosfato, una droga que destruye la colinesterasa, se olvida lo aprendido. Su efecto depende del tiempo transcurrido entre el aprendizaje y la aplicación de la droga. Dándola 30 minutos después del aprendizaje se logró amnesia completa. Los autores explican sus resultados mostrando cómo se altera la proporción entre acetilcolina y colinesterasa en el cerebro de los animales de experimentación.

PEMOLINO DE MAGNESIO Y APRENDIZAJE

Algunos bioquímicos aseguran que el RNA inyectado por vía intraperitoneal no llega al cerebro. Estudios fluoroscópicos parecen demostrarlo. Con el fin de superar este problema, Glasky y Simon (1966) inyectaron otra droga, pemolino de magnesio, también llamada Cylert, que estimula la síntesis del RNA en el cerebro. Analizando los tejidos cerebrales de las ratas que recibieron esta

droga se observó mayor actividad del RNA en ellas que en el grupo de control.

El siguiente paso era estudiar los efectos del pemolino de magnesio en el aprendizaje, y esta fue la labor de Plotnikoff (1966). El trabajó con aprendizaje de evitación. El grupo al cual se le administró la droga 30 minutos antes de la sesión de entrenamiento aprendió significativamente más rápido que el grupo de control al cual se le aplicó una solución salina. Las latencias también fueron más cortas y la extinción más lenta.

Sin embargo otros autores consideran que el pemolino de magnesio no mejora el aprendizaje sino que aumenta la actividad general y por esto parece tener influencia sobre el aprendizaje. El efecto estimulante de esta droga parece requerir cierto tiempo para presentarse. Ciertos detalles más bien técnicos tienen importancia, y como no siempre se han controlado, diversos autores han obtenido distintos resultados: vía de administración, dosis de la droga, duración del tratamiento, tarea a aprender, etc.

El pemolino de magnesio se ha administrado a sujetos humanos. Cameron observó notable mejoría en la memoria de sus pacientes que no tenían severo deterioro antes de la droga; los que mejoraron tenían severo deterioro antes de la droga; los que mejoraron tenían un cociente de memoria superior a 60 antes del tratamiento. En otros estudios con seres humanos se ha observado que la droga por su carácter estimulante produce en estado de alerta que puede influir sobre la capacidad de aprender.

CONCLUSIONES

Después de pasar revista a los trabajos que estudian la influencia del RNA sobre el aprendizaje, de la acetilcolina y la colinesterasa, y del pemolino de magnesio, queda una idea muy general sobre los factores bioquímicos del aprendizaje. Esta es una área an la cual diversos especialistas colaboran, sobretodo psicólogos y bioquímicos. El panorama no está muy claro todavía, y en algunos casos los resultados contradictorios nos indican que es preciso seguir investigando en esa dirección.

Cameron, quien trabajó en esta área con sujetos humanos, insiste en que la memoria *normal* no puede mejorarse por medio de drogas. Hace notar que la capacidad de aprender que un individuo tiene es función de la interacción existente entre la química y la estructura de su cerebro; de modo que aumentar una mínima parte de ese sistema sólo sirve para desequilibrar el resto. No existe evidencia de que el aprendizaje normal y complejo en seres humanos pueda ser mejorado.

Sin embargo es preciso esperar los resultados de más investigaciones antes de decir la última palabra al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Beaulieu, C. The effects of RNA on experimentally induced memory impairment. *Psychon. Sci.*, 1966, 6, 339-340.
- Beaulieu, C. RNA, water consumption and toxicity. *Psychon. Sci.*, 1967, 7, 193-194.
- Burns, J. T., House, R. F., Fensch, C. C., y Miller, J. C. Effects of magnesium pemoline and dextroamphetamine on human learning. *Sci.*, 1967, 155, 849-851.
- Cameron, D. E. The use of ribonucleic acid in aged patients with memory impairment. *Amer. J. Psychiat.*, 1958, 114, 943.
- Cameron, D. E. Magnesium pemoline and human performance. *Sci.*, 1967, 157, 958-959.
- Cameron, D. E., Sved, S., Solyom, L., Wainrib, B., y Barik, A. Effects of ribonucleic acid on memory defect in the aged. *Amer. J. Psychiat.*, 1963, 120, 320-325.
- Chorover, S. L., y Schiller, P. H. Short-term retrograde amnesia (RA) in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1965, 59, 73-78.
- Cook, L., Davidson, A., Davis, D. J., Green, H., y Fellows, E. J. Ribonucleic acid: Effect on conditioned behavior in rats. *Sci.*, 1963, 141, 268-269.
- Deutsch, J. A., Hamburg, M. D. y Dahl, H. Anticholinesterase induced amnesia and its temporal aspects. *Sci.*, 1966, 151, 221-223.
- Deutsch, J. A. y Liebowitz, S. F. Amnesia or reversal of forgetting by anticholinesterase depending simply on time of injection. *Sci.*, 1966, 153, 1017-1018.
- Duncan, C. P. The retroactive effect of electroshock on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1949, 42, 32-44.
- Fjerdingstad, E. J., Nissen, Th., y Roigaard-Petersen, H. H. Effect of ribonucleic acid (RNA) extracted from the brain of trained animals on learning in rats. *Scand. J. Psychol.*, 1965, 6, 1-6.
- Glasky, A. J. y Simon, L. N. Magnesium pemoline: enhancement of brain RNA polymerases. *Sci.*, 1966, 151, 702-703.
- Grossman, S. P. *A Textbook of Physiological Psychology*, New York: Wiley, 1967.
- Hebb, D. O. *The Organization of Behavior*, New York: Wiley, 1949.
- Hilgard, E. R. y Bower, G. H., *Theories of Learning* (3rd ed.), New York: Appleton-Century-Crofts, 1966.
- Hyden, H. Activation of nuclear RNA or neurons and glia in learning. En Kimble, D. P. (Ed.), *Learning, Remembering and Forgetting*, Vol. 1. Palo Alto: Science and Behavior Books, 1965.
- Hyden, H. y Egyhazi, E. Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, 1962, 48, 1366-1373.
- Hyden, H., y Egyhazi, E. Changes in RNA content and base composition in cortical neurons of rats in a learning experiment involving transfer of handedness. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, 1964, 52, 1030-1035.
- Irwin, S., y Bemuzizi, A. Pentylentetrazol enhances memory function. *Sci.*, 1966, 152, 100-102.
- Jacobson, A. L., Babich, F. R., Bubash, S. y Jacobson, A. Differential approach tendencies produced by injection of ribonucleic acid from trained rats. *Sci.*, 1965, 150, 636-637.
- Krivanek, J., y Hunt, E. The effect of posttrial injections of pentylentetrazol, strychnine and Mephenesin on discrimination learning. *Psychopharmacologia*, 1967, 10, 189-195.
- Kulkarni, A. S. Magnesium pemoline: facilitation of instrumental avoidance learning. *Psychon. Sci.*, 1967, 9, 39-40.
- Lorenté de Nó, R. Cerebral cortex: architecture. En Fulton, J. F. *Physiology of the Nervous System*, New York: Oxford University Press, 1949.

Revista Interamericana de Psicología

- McConnell, J. V. Memory transfer through cannibalism in planarians. *J. Neuropsychiatr.*, 1962, 3, 542.
- Müller, G. E. y Pilzecker, A. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z. Psychol.*, 1900, Supp. 1.
- Paré, W. The effect of caffeine and Seconal on a visual discrimination task. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1961, 54, 506-509.
- Plotnikoff, N. Magnesium pemoline; enhancement of learning and memory of a conditioned avoidance response. *Sci.*, 1966, 151, 703-704.
- Richter, D. (Ed.), *Aspects of Learning and Memory*, New York: Basic Books, 1966.
- Rosenzweig, M. R., Krech, D. y Bennett, E. L. A search of relations between brain chemistry and behavior. *Psychol. Bull.*, 1960, 57, 476-492.
- Smith, R. G. Magnesium pemoline: lack of facilitation in human learning, memory and performance tests. *Sci.*, 1967, 155, 603-605.
- Stratton, L. O. y Petrinovich, L. Post-trial injections of an anti-cholinesterase drug and maze learning in two strains of rats. *Psychopharmacologia*, 1963, 5, 47-54.
- Talland, G. A. Improvement of sustained attention with Cylert. *Psychon. Sci.*, 1966 6, 493-494.
- Zeiman, A., Kabor, L., Jacobson, R. y McConnell, J. V. Transfer of training through injections of "conditioned" RNA into untrained worms. *Worm Runners Digest*, 1963, 5, 14-21.

RESUMEN

Este artículo presenta los principales trabajos realizados sobre la influencia de factores bioquímicos en el aprendizaje. Se da importancia a las investigaciones de Hydén sobre RNA, de Rosenzweig, Krech y Bennett sobre la acetilcolina y la colinesterasa, y de Plotnikoff y Cameron sobre el pemolino de magnesio. Se insiste en las áreas que deben todavía ser investigadas con el fin de obtener una imagen coherente de los fundamentos bioquímicos del aprendizaje.

ABSTRACT

This article presents the principal work done on the influence of biochemical factors on learning. Importance is given to the research of Hydén on RNA, of Rosenzweig, Krech and Bennett on acetylcholine and cholinesterase, and of Plotnikoff and Cameron on pemolino de magnesio.

Emphasis is put on the areas that should still be investigated with an end to obtaining a coherent picture of the biochemical foundations of learning.

RESUMO

O presente trabalho discute os principais estudos realizados sobre a influência de fatores bioquímicos na aprendizagem. Atenção especial é dedicada à pesquisas de Hydén sobre RNA, de Rosenzweig, Krech, e Bennett sobre acetilcolina e colinesterase, e de Plotnikoff e Cameron. Nota-se as áreas que ainda necessitam ser pesquisadas para a obtenção de uma imagem coerente dos fundamentos bioquímicos da aprendizagem.