

# Revisión

Andrea Mora-Gallegosa<sup>a</sup>, Sofía Salas<sup>a</sup>, Jaime Fornaguera-Tríasa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, Costa Rica*

<sup>b</sup>*Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica*

## Efectos del enriquecimiento ambiental dependiente de la edad en el comportamiento, funciones cognitivas y neuroquímica.

**Effects of age-dependent environmental enrichment on behavior, cognitive function and neurochemical features.**

## Resumen

El envejecimiento se ha relacionado con un declive cognitivo, que incluye efectos en detrimento del aprendizaje y la memoria. También se ha sugerido que el enriquecimiento ambiental puede ayudar a prevenir los declives cognitivos relacionados con la edad, pero existen resultados contradictorios en este tema debido, por ejemplo, al amplio espectro de protocolos de enriquecimiento ambiental utilizados, pero principalmente en relación con la edad en la que se inicia el enriquecimiento. Se ha reportado que animales jóvenes pueden beneficiarse más del enriquecimiento ambiental en comparación con animales maduros, reflejado a niveles conductual y neuroquímico. En nuestros estudios, ratas jóvenes y adultas maduras fueron sometidas a enriquecimiento ambiental y ambos grupos mostraron diferencias en relación con la habituación a un ambiente novedoso, y en el desempeño en una prueba de memoria espacial. Los animales jóvenes son claramente más activos en un ambiente novedoso y en la prueba de laberinto radial en comparación con ratas maduras. Estrategias cognitivas relacionadas con la memoria espacial de trabajo y de referencia evaluadas mediante el laberinto radial señalan que ratas maduras y jóvenes tienen diferentes estrategias para solucionar tareas, pero específicamente las ratas jóvenes enriquecidas presentan un mejor desempeño en esta tarea. Estos resultados correlacionan de manera positiva con el recambio de la DA en el estriado ventral (EV) y de glutamato y GABA en el hipocampo. Basándonos en estos resultados, concluimos que períodos tempranos del neurodesarrollo han mostrado ser más sensibles al enriquecimiento ambiental, y por otro lado, la cautela que muestran las ratas maduras parecen ser una estrategia efectiva para resolver tareas de memoria de trabajo y de referencia.

### Palabras clave

*envejecimiento, enriquecimiento ambiental, habituación, aprendizaje espacial, memoria, recambio de DA, GABA y Glu*

# Abstract

Aging is associated with cognitive decline, which includes detrimental effects on learning and memory. It has been suggested that environmental enrichment may help to prevent the age-dependent declining, but there are contradictory results. This may be due, at least in part, to the wide spectrum of protocols of environmental enrichment used, but in particular to the age at which the enrichment starts. It has been reported that young animals may profit more from the environmental enrichment than mature ones at behavioral and neurochemical levels. Nevertheless, in our study, young and mature adult rats were submitted to environmental enrichment and both groups showed specific differences in habituation to a novel environment, working and reference memory in a spatial task. Young rats are clearly more active in a novel environment and radial maze test, compared to mature rats. Cognitive strategies related to working and reference memory were evaluated with radial maze test, and our results show that mature and young rats have different strategies to solve tasks, although young enriched rats have a better performance on this test. These results are correlated with DA turnover in ventral striatum (VS) and glutamate and GABA in hippocampus. Based in our results, earlier developmental periods are shown to be more sensitive to environmental enrichment, and on the other side, the cautiousness showed by mature rats seems to be an effective strategy to solve reference and working memory tasks.

## Keywords

*aging, environmental enrichment, habituation, spatial learning, memory, DA turnover, GABA, Glu*

**Correspondencia:**

Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica

Rodrigo Facio Campus, 2060 San Pedro, Costa Rica.

Tel.: +506 25 11 8250.

Correo electrónico: andreamorag@gmail.com

# Introducción

En 1890, William James propuso el concepto de plasticidad como la capacidad de estructura del sistema nervioso central para adaptarse progresivamente a la experiencia. El concepto posteriormente fue extendido por otros como Santiago Ramón y Cajal quien realizó aportes sobre la adaptación funcional y morfológica de los grupos neuronales que ocurren durante procesos de aprendizaje y memoria.<sup>1,2</sup> En 1949, Donald Hebb estableció que la persistencia de una neurona excitando a otra de forma repetida, genera cambios metabólicos y estructurales que incrementan la eficiencia de disparo de la primera neurona. Esta evidencia llevó al estudio de los efectos de la estimulación física y social sobre la estructura y química neuronal relacionada a procesos de aprendizaje y memoria.<sup>3</sup> En condiciones de laboratorio, modelos animales de diferentes condiciones de alojamiento se han utilizado para evaluar los efectos mencionados anteriormente. Estos modelos difieren en grados de estimulación física, social y sensorial, por ejemplo, desde un ambiente “empobrecido” (ausencia de otros congéneres, objetos y espacio reducido) hasta una estimulación en niveles sensoriales, motores, sociales, conocido como “enriquecimiento ambiental”.<sup>4</sup>

En particular, el Enriquecimiento Ambiental (EA) ha brindado evidencia sobre el efecto de estas condiciones de alojamiento en la facilitación del aprendizaje y memoria.<sup>5</sup>

Diferentes investigaciones han resaltado el desempeño incrementado del EA en diferentes paradigmas de aprendizaje comparado con otras condiciones. La evidencia se ha presentado, por ejemplo, en memoria espacial utilizando el laberinto de agua de Morris,<sup>6</sup> el laberinto radial de 8 brazos.<sup>7</sup> Esta evidencia se ha reportado no solamente a nivel conductual, sino también con cambios en la morfología cerebral, neuroquímica y la funcionalidad de diferentes áreas cerebrales como el hipocampo (HPC).<sup>2,8</sup> Esta región también se ha visto involucrada con el comportamiento

adaptativo de los roedores a su ambiente.<sup>9,10</sup> También se ha encontrado evidencia en este sentido en otras regiones cerebrales, como lo es el estriado ventral (EV) específicamente en los paradigmas que incluyen motivación y reforzamiento donde además se ha encontrado un incremento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas en esta región.<sup>11</sup>

Dentro de las variaciones de los protocolos de EA, la edad en la cual empieza este tipo de alojamiento, se ha reportado como crítico y esencial para tener los efectos más pronunciados<sup>7</sup>, aunque los resultados en este tema también han sido inconsistentes.<sup>12,13,14</sup> Leggio demostró que el enriquecimiento ambiental iniciado inmediatamente post-destete y prolongado hasta al menos 3 meses, induce a los animales a ser más eficientes en su desempeño en tareas espaciales. Además, otros han reportado que el enriquecimiento ambiental puede prevenir o retrasar las consecuencias negativas del envejecimiento en paradigmas de aprendizaje y memoria.<sup>13</sup>

La investigación en modelos animales en ratas ha demostrado que animales más viejos son menos eficientes en procesos de aprendizaje. Por ejemplo, utilizando diversos protocolos del laberinto de agua de Morris, algunas investigaciones han reportado que las ratas envejecidas tienen un aprendizaje más lento<sup>15</sup> y un déficit en memoria espacial de referencia<sup>16</sup>. Debido a que estas habilidades cognitivas parecen estar disminuidas con el envejecimiento,<sup>15</sup> la implementación de un modelo de estimulación como el EA, que incremente memoria espacial y el mejore el aprendizaje, constituye un camino promisorio para el mejoramiento de esas habilidades en diferentes edades. En el presente artículo, se pretende discutir la literatura relacionada con el EA y hacer referencia a nuestro más reciente trabajo en este tema, en relación con la modulación del EA y la edad en la memoria espacial. El objetivo del artículo se centrará en aspectos conductuales relacionados con procesos de habituación a un ambiente novedoso, memoria espacial de trabajo

y de referencia y neuroquímica en el HPC y el EV en el aprendizaje y memoria, específicamente en su asociación con la motivación y el reforzamiento.<sup>17</sup>

## Efectos en habituación

La habituación es un tipo de aprendizaje que se da debido a la exposición repetida a un estímulo particular en el que el animal se vuelve menos responsive hacia ese estímulo.<sup>18</sup> Uno de los estudios pioneros en relación con la habituación<sup>19</sup> menciona nueve parámetros característicos de la habituación, compartidos por diversos organismos. Entre esos parámetros, los autores mencionan que entre más débil sea el estímulo (menos aversivo), más rápida será la habituación, pero también señalan que, dado que un estímulo particular evoca una respuesta, la aplicación repetida del estímulo resulta en una disminución de la respuesta. Otro parámetro se refiere a que, si se da un entrenamiento en series repetidas de habituación, esta ocurrirá más rápidamente.<sup>19</sup>

Estos parámetros relacionados con la habituación de las ratas a un ambiente novedoso, han sido típicamente estudiados en la prueba de campo abierto. Aunque la prueba de campo abierto varía entre laboratorios, normalmente se utiliza un aparato circular, cuadrado o rectangular con paredes alrededor y su tamaño varía, de 25 cm<sup>2</sup> a 250 cm<sup>2</sup>.<sup>20</sup> La habituación en este contexto, se alcanza después de la exposición repetida a la prueba o incluso en la cinética intraprueba.<sup>21,4</sup> Esta prueba ha sido utilizada para estudiar el comportamiento espontáneo en un ambiente novedoso e inescapable, siendo la locomoción y la exploración dos de los comportamientos más frecuentemente estudiados.<sup>22,20</sup>

La exposición a un ambiente novedoso incrementa el comportamiento exploratorio en la rata, mostrando, por ejemplo, altos niveles de exploración vertical (exploración sobre las dos patas traseras) y locomoción. La exposición a un nuevo ambiente elicitó el conflicto entre la exploración y el temor innato hacia la novedad,<sup>20</sup> pero se espera que este temor sea superado y que esos comportamientos (exploración vertical y locomoción) disminuyan

después de un breve periodo de tiempo, debido a las características de la habituación previamente mencionadas. Por lo tanto, los animales en los primeros minutos tenderán a explorar su entorno, para obtener información sobre su ambiente, por lo que posteriormente la exploración disminuye, permitiendo al animal evitar situaciones riesgosas.<sup>21</sup> La ausencia de este patrón de comportamiento (alta exploración inicial que disminuye con el tiempo), sugiere altos niveles de impulsividad o falta de capacidad inhibitoria, llevando a una alta exposición al peligro.<sup>23</sup> Otros estudios han sugerido que la locomoción y la exploración vertical serán reemplazados por otros comportamientos emergentes como el acicalamiento.<sup>24,4</sup>

Otra variable que se ha descrito para evaluar la habituación en una prueba de campo abierto, es el tiempo destinado en el área central.<sup>25</sup> El área central es usualmente delimitada virtualmente en el centro del campo abierto y usualmente corresponde a un cuarto del total del área de la prueba. Se espera que las ratas eviten esta zona puesto que representa un potencial riesgo debido a los altos niveles de exposición que implica permanecer en esta área. Cuando animales jóvenes han sido sometidos a esta prueba, nuestros resultados no muestran diferencias en la exploración del área central, pero se encuentra una clara disminución en el tiempo destinado a esta área en la segunda exposición al campo abierto (datos no mostrados). Estos resultados podrían indicar que la habituación está ocurriendo entre la primera y la segunda exposición al campo abierto, aunque la edad es otro factor que se debe tomar en cuenta para explicar estos resultados. Una posible explicación se refiere a los cambios en el desarrollo del animal que pueden ocurrir entre el primer y segundo campo abierto, pues es un periodo donde ocurren cambios notables en los individuos pues pasan de la adolescencia a la adultez. A nivel cerebral también ocurren cambios importantes durante este periodo temprano del desarrollo, reflejado en comportamientos como la locomoción y la exploración.<sup>26</sup> : Sequeira-Cordero reporta estas diferencias en el tiempo del área central entre ratas adolescentes y ratas adultas, lo

que sugiere que el efecto de la edad puede ser más relevante que las condiciones de alojamiento para esta variable.

Existen relativamente pocos estudios que toman en cuenta la edad y el enriquecimiento ambiental cuando se estudian procesos de habituación.<sup>27,28,29</sup> El proceso de habituación parece ser más eficiente en ratas enriquecidas en comparación con otras condiciones de alojamiento.<sup>21,28,4,5</sup> Ratones criados en esas condiciones muestran menores niveles de locomoción y exploración vertical. Por lo tanto, estas ratas destinan más tiempo en otros comportamientos como el acicalamiento, considerado en ciertas condiciones un indicador de habituación, como se mencionó anteriormente.<sup>21,28,4</sup> Sin embargo, no existe una clara evidencia de los efectos del envejecimiento sobre los procesos de habituación. En nuestro laboratorio, hemos encontrado que ratas más jóvenes muestran un comportamiento más activo a lo largo de 3 exposiciones al campo abierto en un periodo de dos meses, es decir, que estas ratas recorren una distancia mayor y destinan más tiempo en exploración vertical que ratas más maduras. Sin embargo, cuando se añaden las condiciones de alojamiento, ratas enriquecidas muestran un comportamiento menos activo comparado con sus contrapartes controles. Este resultado concuerda con la teoría de que el enriquecimiento induce modificaciones a diferentes niveles que facilitan la habituación.<sup>7</sup>

En otro experimento similar al anterior, se comparó el efecto de la edad y el alojamiento en la locomoción en dos campos abiertos que se realizaron en un periodo de dos meses. Los animales que se utilizaron variaron desde 60 hasta 350 días postnatales (DPN), es decir, desde ratas jóvenes hasta ratas envejecidas. Nuestros resultados muestran que aunque la locomoción disminuyó a lo largo de 10 minutos de prueba para ambos grupos de alojamiento, los animales de EA mostraron menores niveles de locomoción comparados con el grupo control (**Figura 1a y 1b**). Estos resultados apoyan la hipótesis de que el EA disminuye la locomoción a través de un procesamiento de información más eficiente, que por consiguiente,

lleva a la habituación. En relación con la edad, comparamos a las ratas más jóvenes (DPN60) con las más viejas (DPN350) y encontramos que la locomoción disminuye conforme la edad incrementa, lo cual ha sido reportado previamente en la literatura.<sup>30</sup> Nuestros propios resultados<sup>7</sup>, sugieren que ratas jóvenes (DPN60 y DPN90) se benefician más del EA en comparación con estadios más tardíos del desarrollo (DPN350).

En resumen, nuestros datos sobre los procesos de habituación concuerdan con la teoría de habituación como una característica evolutiva, donde las ratas deben extraer información de un ambiente novedoso para evaluar sus posibles riesgos y peligros.<sup>21</sup> Por lo tanto, los sujetos deben aprender a discriminar cuando un ambiente es seguro y desplegar otros comportamientos que mantengan su seguridad. Nuestros resultados apoyan esta propuesta en la que una habituación más eficiente se ha observado en animales criados en una condición de enriquecimiento, pues muestran menos locomoción y exploración vertical y altos niveles de acicalamiento. Adicionalmente, encontramos que la edad tiene un impacto importante en la exploración, donde ratas jóvenes exploran más que las adultas y envejecidas.

### Efectos en memoria espacial

Olton y Samuelson (1976) demostraron que la prueba de laberinto radial es una herramienta muy valiosa para evaluar el aprendizaje y la memoria. Este laberinto consiste de un área central desde la cual se extienden 8 brazos. Todos los brazos son iguales en largo y ancho y al final de cada uno de ellos hay un pequeño orificio con reforzadores, los cuales pueden volverse a colocar entre ensayos, dependiendo del protocolo.<sup>31</sup> También existen variaciones en el número de brazos del laberinto, pero normalmente tienen entre 8, 11 y 17 brazos.<sup>32</sup> Para evaluar la memoria especial en el laberinto radial, la memoria especial de referencia y la memoria de trabajo se miden a través de la cuantificación de los errores cometidos.<sup>32,33,6</sup> Los errores en memoria espacial de referencia y memoria de trabajo se miden a través de la cuantificación de errores cometidos.<sup>32,33,6</sup> Los errores en memoria especial de referencia se

cuentan cuando los sujetos entran a brazos no reforzados, ya que se espera que a través de los ensayos, el animal recuerde cuáles brazos están reforzados y cuáles no lo están.<sup>34,33</sup> Por otro lado, los errores en memoria de trabajo espacial, se cuentan cuando una rata entra a un brazo previamente visitado en la misma sesión.<sup>32,11,31</sup> Normalmente, se espera que los animales muestren una curva de aprendizaje, disminuyendo el número de errores a través de los ensayos y los días,<sup>35</sup> pero puede haber otros factores, como la edad o las condiciones de alojamiento, que pueden mejorar o empeorar este tipo de aprendizaje y parecen afectar el desempeño en la adquisición de la memoria espacial.<sup>31,36,7</sup>

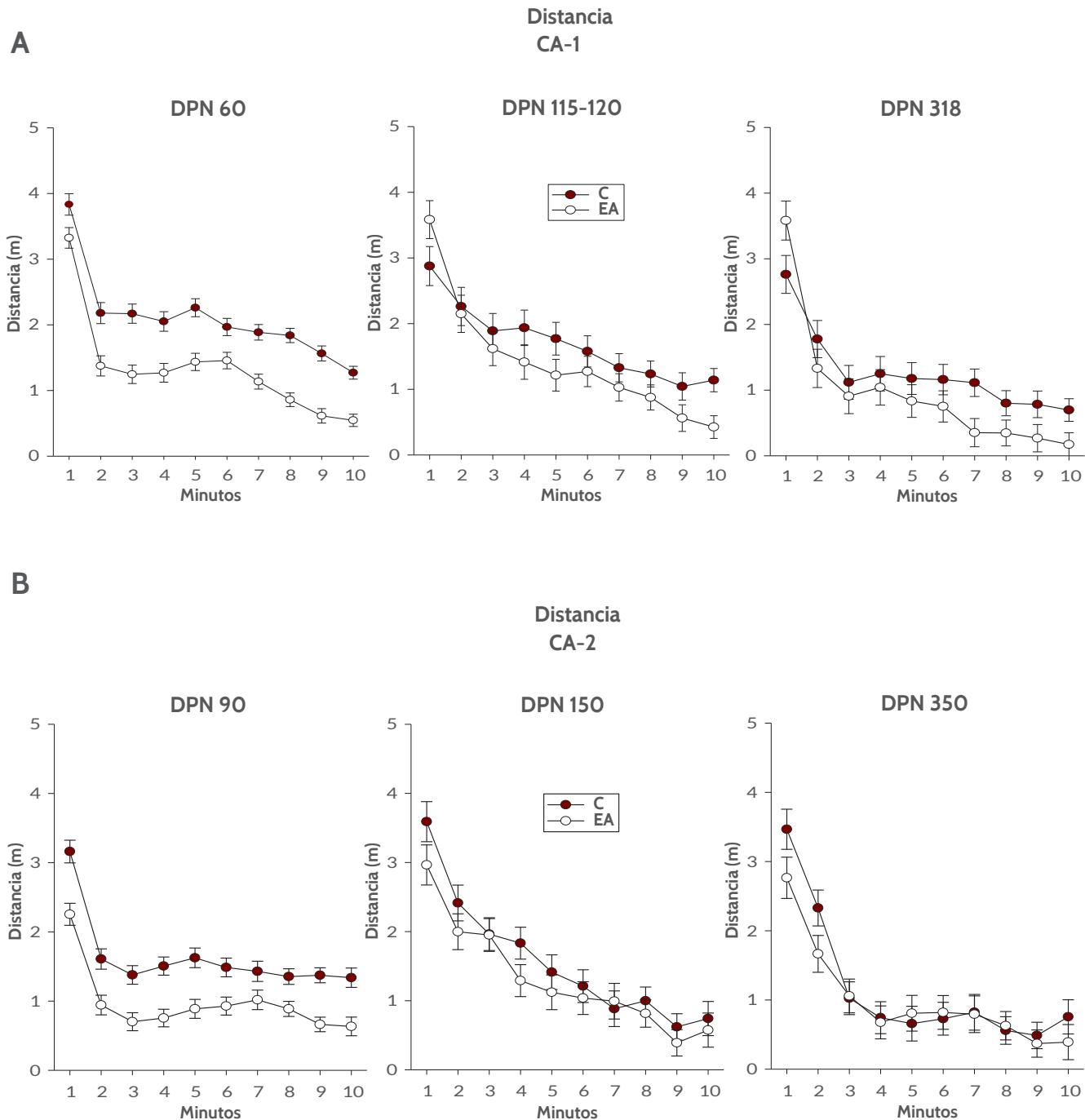
También, se ha sugerido que la resolución de este tipo de tareas puede ser producto de estrategias de forrajeo y no precisamente una medida de memoria espacial.<sup>34</sup> Para resolver este problema, se ha propuesto que no se refuercen todos los brazos sino solamente algunos de ellos y sin un patrón claro de reforzamiento.<sup>32</sup> Por ejemplo, una buena estrategia es poner los reforzadores en los brazos 1, 3, 4 y 7, por lo que los ángulos donde se ubican los reforzadores no son iguales. Así, se puede asegurar que la memoria espacial de referencia es lo que se necesita para resolver la tarea<sup>7</sup> y no solamente es la aplicación de una estrategia por parte del animal (por ejemplo, alternar entre brazos adyacentes).<sup>33</sup>

Aunque hay relativamente poca evidencia sobre el desempeño de ratas envejecidas en el laberinto radial, diferentes tipos de investigaciones apuntan a que estas ratas requieren más entrenamiento que ratas jóvenes y adultas para alcanzar criterios de desempeño eficiente.<sup>37,31</sup> Como se mencionó anteriormente, hay factores ambientales que pueden contribuir o prevenir el declive cognitivo asociado típicamente con la edad.<sup>36</sup> De hecho, el EA provee de estimulación sensorial, motora y cognitiva y por lo tanto, beneficia el aprendizaje y la memoria, especialmente en tareas espaciales.<sup>38,21,12,36</sup> Este beneficio se ve reflejado en un aprendizaje más rápido y más preciso en comparación con ratas control, sugiriendo que las ratas enriquecidas aprenden más rápidamente y utilizan mejores estrategias para resolver tareas espaciales.<sup>36</sup>

En nuestros estudios, evaluamos los efectos del EA en relación con la edad, comparando animales jóvenes y de mediana edad. Encontramos que animales jóvenes enriquecidos tienen un mejor desempeño comparados con animales control y con ratas adultas maduras (enriquecidas y controles), reflejando una disminución de los errores de memoria de trabajo y de referencia y por consiguiente un mejoramiento de la resolución de la tarea a lo largo de los días.<sup>7</sup> Adicionalmente, medimos la exploración vertical y el acicalamiento (**Figuras 2a y 2b**). La exploración vertical fue mayor en ratas jóvenes los primeros días de prueba y fue disminuyendo a lo largo de los días, en contraste con las ratas maduras que se mantuvieron estables durante los días en relación con esta conducta. Además, las ratas jóvenes enriquecidas mostraron conductas más eficientes, pues concluyen la tarea de forma más eficiente y más precisa que los otros grupos (**Figura 2a**). Contrario a la conducta de exploración, las ratas maduras mostraron mayores niveles de acicalamiento en comparación con jóvenes control y enriquecidas. Además, se vio una tendencia de las ratas jóvenes enriquecidas a disminuir este comportamiento a lo largo de los días (**Figura 2b**). Tomando en cuenta todos los comportamientos medidos (errores cometidos, exploración vertical y acicalamiento), se encuentra que los animales en enriquecimiento mejoraron sus habilidades espaciales cuando ese alojamiento comienza en edades tempranas, pero no así si comienza en etapas más tardías de la vida.<sup>7</sup>

Tomando en consideración los resultados anteriormente mencionados, se observa que aunque los animales enriquecidos resolvieron la tarea más rápido, los animales adultos maduros cometieron menos errores en memoria de trabajo espacial y en memoria de referencia. Basándonos en esto, sugerimos que los animales maduros utilizan diferentes estrategias para forrajear y lidiar con situaciones retadoras en comparación con animales jóvenes, los cuales son significativamente más activos los primeros dos días de prueba lo que hace que concluyan la prueba más rápidamente, pero sin una discriminación eficiente sobre cuáles brazos visitar o no. Las ratas maduras son más lentas, pero parecen tomar decisiones de manera más precisa.<sup>7</sup>

**Figura 1.** Distancia recorrida en la prueba del campo abierto. CA-1 fue el primer campo abierto después de haber iniciado el enriquecimiento ambiental y sus respectivos controles. CA-2 fue el segundo. DPN (día postnatal) indica la edad en la que se realizó el campo abierto.



Se puede concluir, tomando en cuenta lo anterior, que ratas jóvenes y maduras tienen diferentes estrategias para resolver tareas espaciales, y el enriquecimiento ambiental contribuye a reducir esos errores y mejorar el desempeño general de la prueba. Aparentemente, ratas maduras no son tan sensibles a los efectos de las condiciones de alojamiento como los animales jóvenes, al menos en lo que se puede observar del desempeño en el laberinto radial.<sup>7</sup>

## Efectos en la neuroquímica del cerebro (GABA, Glu y DA)

El cerebro posee una gran plasticidad sináptica, mostrando una alta capacidad para modificar conexiones acordes a estímulos externos, por lo que es importante estudiar la influencia de las condiciones de alojamiento, como el enriquecimiento ambiental, en variables relacionadas con el cerebro y el comportamiento.<sup>9</sup> En 1960, se llevaron a cabo los primeros estudios para demostrar los efectos del enriquecimiento en el cerebro y cómo estas condiciones de alojamiento mejoran las habilidades de aprendizaje y memoria.<sup>38</sup> Estos estudios se llevaron a cabo inicialmente en ratas jóvenes, y posteriormente, las preguntas sobre otros grupos de edad más avanzados, comenzaron a aparecer.<sup>38</sup> Hasta ahora, existen resultados controversiales sobre los efectos positivos del enriquecimiento en animales viejos a nivel cerebral. La evidencia sugiere que el envejecimiento y el alojamiento producen cambios a niveles neuroanatómicos y neuroquímicos<sup>39,9,2</sup> pero estos cambios parecen variar dependiendo de las regiones cerebrales y los sistemas de neurotransmisores.<sup>11,21</sup>

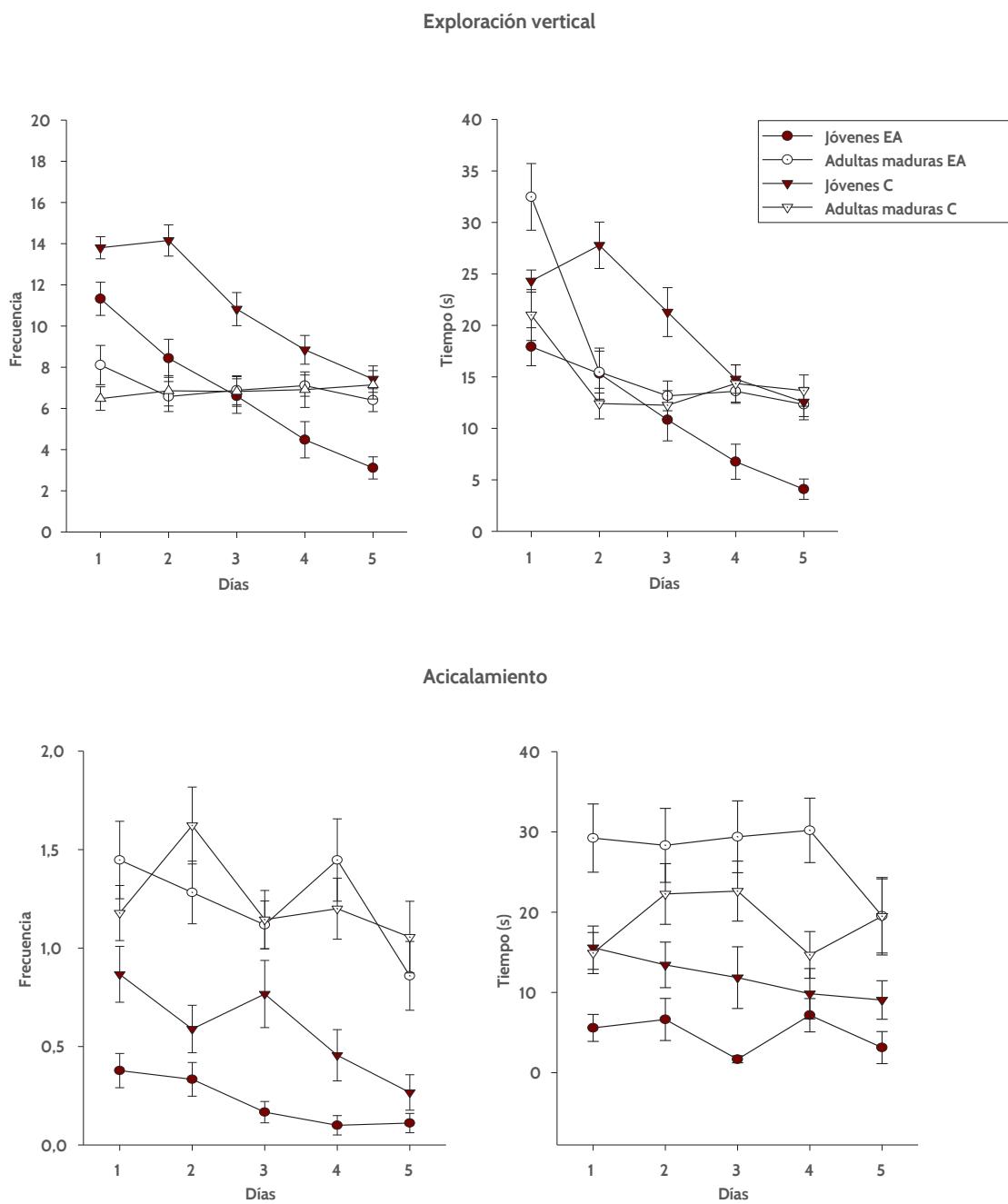
Existen regiones cerebrales que se han relacionado con procesos particulares de la plasticidad sináptica,<sup>9</sup> como el hipocampo y su rol principal en la neurogénesis,<sup>39,40</sup> entre otras funciones cerebrales relacionadas con aprendizaje y memoria. Se sabe también que el estriado ventral es una región involucrada en circuitos relacionados con la motivación y el reforzamiento<sup>41</sup> y la corteza prefrontal, considerada la región de la neocorteza más desarrollada y relacionada con control y funciones cognitivas<sup>42</sup> y plasticidad.<sup>2</sup> En estas

regiones en particular, la dopamina se ha reportado que juega un papel importante en el reforzamiento positivo, que a su vez, mejora procesos de aprendizaje y la formación la memoria.<sup>43,17,11,44</sup> Nuestros resultados mostraron altos niveles de DA en el estriado ventral en ratas jóvenes enriquecidas comparadas con grupos control y ratas maduras (enriquecidas y control)<sup>7</sup>. Tomando en cuenta estos datos y hallazgos conductuales, se puede explicar el desempeño eficiente de las ratas enriquecidas observado en pruebas como el campo abierto y el laberinto radial.<sup>39,5</sup> Específicamente, animales jóvenes enriquecidos no solamente terminan la prueba más rápido, sino también encontrando los reforzadores de forma más precisa, reflejando una disminución en las visitas a brazos no reforzados a lo largo de los días en comparación con sus contrapartes controles (datos no mostrados). Esta evidencia también nos permite sugerir que el enriquecimiento puede interferir con procesos de aprendizaje asociados con reforzamiento, activando el sistema dopaminérgico en el estriado ventral, por ejemplo.<sup>44</sup>

Por otro lado, la dopamina en la corteza prefrontal, se ha reportado que se ve incrementada en sujetos bajo condiciones de estrés y ha sido asociada con problemas en memoria de trabajo.<sup>8</sup> Nuestros sujetos jóvenes presentan menores niveles de DA en la corteza prefrontal, especialmente los sujetos jóvenes enriquecidos. Esto podría estar asociado con un comportamiento exploratorio y subsecuentemente una habituación como consecuencia de la optimización de redes corticales necesarias para comportamientos adaptativos.<sup>2</sup>

Por otro lado, la concentración de Glu en el HPC se ha incrementado en ratas jóvenes enriquecidas comparadas con animales control y envejecidas (control y enriquecidas),<sup>7</sup> lo que podría ser importante para promover la plasticidad y aumentar la memoria a través de la generación de la potenciación a largo plazo (PLP) en esta región cerebral.<sup>45,5</sup> De forma interesante, también encontramos altos niveles de GABA en el HPC de ratas jóvenes enriquecidas, y aunque inicialmente esto podría resultar contradictorio, considerando que GABA es la principal molécula

**Figura 2.** Frecuencia y tiempo de exploración vertical (a) y acicalamiento (b) a lo largo de los cinco días de prueba del laberinto radial.



inhibitoria en el sistema nervioso central,<sup>45</sup> y tiene un rol importante en la inhibición de la formación de la PLP.<sup>46</sup> Sin embargo, se ha reportado que GABA tiene un rol central como modulador,<sup>45</sup> lo que podría explicar sus niveles aumentados en cerebros altamente activos. Niveles elevados de Glu y GABA están positivamente correlacionados con un mejor desempeño de las ratas jóvenes enriquecidas en el laberinto radial, lo que sugiere que tienen una asociación directa con la formación de la memoria.<sup>46,43,45</sup>

Considerándolos juntos, tanto la edad como el alojamiento, modulan diferencialmente los niveles de neurotransmisores en diversas áreas cerebrales. Esto es un tema importante en el estudio de procesos cerebrales y sus resultados conductuales. El estudio de cómo las interacciones y los niveles de neurotransmisores cambian en diferentes procesos de desarrollo, pueden ayudar a caracterizar conductual y cognitivamente el desempeño de diferentes edades, tanto en modelos animales como humanos. Además, esto podría ayudar a encontrar diferentes factores que podrían retrasar el declive cognitivo y motor del envejecimiento y mejorar la calidad de vida a través de la estimulación social y ambiental adecuada.

# Conclusiones

El envejecimiento se ha caracterizado normalmente por un declive a nivel funcional y físico, pero que puede ser preventido o retrasado por factores ambientales como el enriquecimiento ambiental. Este tipo de alojamiento se ha relacionado con efectos beneficiosos en el comportamiento y la cognición. Nuestro objetivo principal fue mostrar la interacción entre la edad y las condiciones de alojamiento en relación con el comportamiento y la cognición, mostrando diferentes experimentos con la prueba de campo abierto y el laberinto radial. También analizamos los efectos de la interacción en neurotransmisores cerebrales.

En el presente trabajo, hemos descrito los efectos de la edad y el enriquecimiento social y físico sobre la habituación y la memoria espacial. En este sentido, hemos señalado que la estimulación física y social puede mejorar esas habilidades cognitivas e interactuar con la edad como un factor protector, principalmente en estadios tempranos del neurodesarrollo.

Basándonos en nuestros resultados, ratas jóvenes y ratas maduras adultas mostraron diferentes patrones conductuales de habituación y exploración, independientemente de sus condiciones de alojamiento. Ratas jóvenes mostraron una mayor exploración y acicalamiento que las ratas maduras en la prueba de campo abierto. Esto podría sugerir que las ratas adultas maduras extraen y procesan información de su ambiente en una forma diferente comparados con los animales jóvenes. Sin embargo, cuando se analiza el laberinto

radial, se encuentra que a nivel cognitivo, ratas jóvenes enriquecidas superan a sus contrapartes controles y a ambos grupos de ratas maduras. Esto es más evidente cuando se analizan en conjunto las diferentes variables correspondientes a los 5 días de prueba. Las ratas enriquecidas fueron más precisas y cometieron menos errores que los otros grupos a lo largo de los días. Este tipo de condiciones de alojamiento no parecen mejorar el desempeño de ratas adultas maduras, probablemente porque este es un periodo del desarrollo menos sensible a los efectos de las manipulaciones en el ambiente en comparación con las ratas jóvenes. Esto fue también evidente cuando los neurotransmisores cerebrales se relacionaron con el desempeño en el laberinto radial, confirmando un mejoramiento de las ratas jóvenes enriquecidas sobre los demás grupos.

Finalmente, demostramos que los efectos de las condiciones de alojamiento son diferentes cuando comienzan a diferentes edades. Ratas en estadios tempranos del desarrollo parecen beneficiarse más del enriquecimiento ambiental que las ratas maduras, y esta evidencia es consistente con procesos de neurodesarrollo. Sin embargo, las ratas maduras también tienen la posibilidad de mostrar plasticidad cerebral y aprender tareas complejas, pero en una forma más lenta que las ratas más jóvenes. Esto es importante pues nos permite sugerir que el enriquecimiento ambiental puede funcionar como un método de protección o como terapia si se induce en un momento indicado del desarrollo.

## Conflictos de intereses

No declaramos conflictos de interés.

## Fuentes de financiamiento

No hay fuentes de financiamiento.

# Referencias

1. Kandel E., Schwartz, J., (2001) Thomas J. *Principles of Neural Science*. Spain: Mc Graw Hill.
2. Mora, F., Segovia, G., Del Arco, A. (2007) Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Research Reviews*; 55: 78-88.
3. Rozenweig, ES., Bennett, EL. (1996) Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioral Brain Research*; (78) 1: 57-65
4. Brenes, J., Padilla, M., Fornaguera, J. (2009). A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. *Behavioral Brain Research*; 197: 125-37.
5. Simpson, J., Kelly, J. P. (2011) The impact of environmental enrichment in laboratory rats- behavioural and neurochemical aspects. *Behavioral Brain Research*; 222: 246-264.
6. Carrillo-Mora P, Giordano M, Santamaría A. (2009) Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behav. Brain Research*; 203: 151-164.
7. Mora-Gallegos, A., Rojas-Carvajal, M., Salas, S., Saborío-Arce, A. Fornaguera, J., & Brenes, JC. (2015) Age-dependent effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry. *Neurobiology of learning and memory*; 96-104
8. Segovia, G., Del Arco, A., Mora, F. (2009) Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. *Journal of Neural Transmission*; 116: 1007-1016.
9. Mohammed, A., Zhu, S., Darmopil, S., Hjerling, J., et al. (2002) Environmental enrichment and the brain. *Progress in Brain Research*; 138: 109-133.
10. Florian, C., Roullet P. (2004) Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behavioural Brain Research*; 154: 365-74.
11. Myhrer, T. (2003) Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res. Rev.*; 41: 268-287.
12. Leggio, J. G., Mandolesi, L., Federico, F., et al. (2005) Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behavioral Brain Research*; 163: 78-90.
13. Bennett, J. C., McRae, P. A., Levy, L. J., & Frick, K. M. (2006). Long-term continuous, but no daily, environmental enrichment reduces spatial memory decline in aged male mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 85: 139-152.
14. Harburger, L. L., Lambert, T. J., & Frick, K. (2007) Age-dependent effects of environmental enrichment on spatial reference memory in male mice. *Behavioral Brain Research*; 185, 43-48.
15. Foster, TC. (2012). Dissecting the age-related decline on spatial learning and memory tasks in rodent models: N-methyl D-aspartate receptors and voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels in senescent synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol*; 96 (3): 283-303.
16. Bizon, JL., LASarge, CL., Montgomery, KS, et al. (2009) Spatial reference and working memory across the lifespan of male Fischer 344 rats. *Neurobiology of Aging*; 30 (4): 646-655
17. Bowman, R. E., Beck, K. D., & Luine, V. N. (2003). Chronic stress effects on memory: Sex differences in performance and monoaminergic activity. *Hormones and Behavior*; 43: 48-59.
18. Dubovicky. (2004). Effect of chronic emotional stress on habituation processes in open field in adult rats. *New York Academy of Sciences*; 1098: 199-206.
19. Thompson, R., Spencer, W. (1966) Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*; 73 (1): 16-43
20. Gould, T. D. (Ed.). (2009). *Mood and anxiety related phenotypes in mice: characterization using behavioral tests*. New York: Humana Press.
21. Schrijver, N.C.A., Bahr, N.I., Weiss, I.C. Würbel, H. (2002) Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav*; 73: 209-224.
22. Ossenkopp y Mazmanian (1985). The principle of aggregation in psychobiological correlational research: an example from the open field test. *Animal Learning and Behavior*; 13:339-344.
23. Ferland, J. M. N., Zeeb, F. D., Yu, K., et al. (2014) Greater sensitivity to novelty in rats is associated with increased motor impulsivity following repeated exposure to a stimulating environment: implications for the etiology of impulse control deficits. *European Journal of Neuroscience*; 40 (12): 3746-3756.

24. Pleskacheva, M. (1996) Temporal characteristics of grooming in an open field in two strains of rats. *International Journal of Comparative Psychology*; 9 (3): 105-116.
25. Barbelivien, A., Herbeaux, K., Oberling, P., Kelche, C., Galani, R., & Majchrzak, M. (2006). Environmental enrichment increases responding to contextual cues but decreases overall conditioned fear in the rat. *Behavioural Brain Research*; 169 (2): 231-238.
26. Sequeira-Cordero, A., Mora-Gallegos, A., Cuenca-Berger, P., Fornaguera-Trías, J. (2013) Individual differences in the immobility behavior in juvenile and adult rats are associated with monoaminergic neurotransmission and with the expression of corticotrophin-releasing factor receptor 1 in the nucleus accumbens. *Behavioural Brain Research*; 252: 77-87.
27. Zimmermann, A., Stauffacher, M., Langhans, W., Wurbel, H. (2001) Enrichment-dependent differences in novelty exploration in rats can be explained by habituation. *Behavioral Brain Research*; 121:11-20
28. Elliott, B., Grunberg, N. (2005) Effects of social and physical enrichment on open field activity differ in male and female Sprague-Dawley rats. *Behavioural Brain Research*; 187-196
29. Rankin, A., Barry, B., Clayton, C., et al. (2009) Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of learning and memory*; 92 (2), 135-138.
30. Shukitt-Hale, B., Casadesus, Josep. (2001) Automated measurement of age-related changes in the locomotor response to environmental novelty and home-cage activity. *Mech Ageing Dev.*; 122 (15): 1887-97.
31. Rosenzweig, ES., Barnes, CA. (2003) Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Progress in Neurobiology*; 69 (3) 143-179
32. Olton, D. and Samuelson, R. (1976) Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology Animal Behavior Processes*; 2 (2): 97-116
33. Görisch J, Schwarting, R. (2006). Wistar rats with high versus low rearing activity differ in radial maze performance. *Neurobiol. Learn. & Memory*; 86: 175-187.
34. Hodges H. (1996). Mazes procedures: the radial-arm and water maze compared. *Cog. Brain Research*; 3: 167-181.
35. Morris RGM. (2001) Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*; 356: 1453-1465.
36. Harati, H., Majchrzak, M., Cosquer, B., et al. (2009) Attention and memory in aged rats: Impact of lifelong environmental enrichment. *Neurobiology of Aging*; 32, 718-736.
37. Caprioli, O., Ghirardi, Giuliani, Ramacci and Angelucci. (1991) Spatial Learning and Memory in the Radial Maze: A longitudinal study in rats from 4 to 25 months of age. *Neurobiology of aging*; 605-607.
38. Diamond, M. (2001) Response of the brain to enrichment. *Academia Brasileira de Ciencias*; 73: 211-220.
39. Van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F. H. (2000) Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*; 1: 191-198.
40. Kempermann, G., Jessberger, S., Steiner, B., Kronenberg, G. (2004) Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *TRENDS in Neurosciences*, 8: 447-452
41. Luine, V., Bowling, D., and Hearns, M. (1990) Spatial memory deficits in aged rats: contributions of monoaminergic systems. *Brain Research*; 271-278.
42. Cohen, M. (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*; 24: 167-202
43. Arbuthnott, G.W., Ingham, C.A., Wickens, J.R. (2000). Dopamine and synaptic plasticity in the neostriatum. *J. Anat.*; 196: 587-596.
44. Bäckmann, Lindenberger, Li, Nyberg. (2010). Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: recent data and future avenues. *Neuroscience and biobehavioral reviews*; 670-677.
45. Lanni, C., Govoni, S., Lucchelli, A., Boselli, C. (2009) Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell. Mol. Life Sci*; 66: 2985-3008.
46. Brioni, J.D. (1993) Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Curr. Trends Rev*; 28: 3-27.