

# Aprendizaje espacial y laberinto de agua: metodología y aplicaciones

Paloma Vicens, Rosa Redolat\* y M<sup>a</sup> del Carmen Carrasco\*  
Universitat Rovira i Virgili y \* Universitat de València

El objetivo del presente trabajo es explicar la diferente metodología del laberinto de agua y las diversas aplicaciones que de este modelo se han realizado en la investigación sobre los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje espacial. Inicialmente se plantean los distintos procedimientos experimentales, considerando las observaciones metodológicas a tener en cuenta cuando se utiliza este paradigma conductual. Posteriormente, se analizan los hallazgos más relevantes obtenidos mediante esta prueba en distintas áreas de estudio. Se exponen datos experimentales sobre las bases neuroanatómicas y neuroquímicas del aprendizaje espacial, así como la influencia que en este aprendizaje puede tener el envejecimiento, la experiencia previa u otras variables intrínsecas y extrínsecas al sujeto. Se concluye que la conducta de los animales en el laberinto de agua es sensible a numerosos factores conductuales, farmacológicos o incluso sociales, lo que hace que sea un paradigma muy útil para la investigación sobre los procesos neurobiológicos del aprendizaje espacial.

*Spatial learning and water maze: methodology and utilities.* The main aim of the present work is to examine the methodology of the water maze and applications of this animal model to the study of neurobiological mechanisms of spatial learning and memory in rodents. Firstly, we present different experimental procedures which must be considered when applying this animal model. Then, we analyze the most important findings obtained in different research areas using the water maze. Relevant experimental data are presented about neuroanatomical and neurochemical bases of learning and memory, aging, influence of previous experience in the task or other factors both intrinsic and extrinsic on the subject, which could influence spatial learning. It is concluded that the behavior displayed by mice in the water maze is sensitive to a lot of behavioral, pharmacological or even social factors, which makes it a very useful paradigm in research on neurobiological processes of spatial learning.

Una de las características más importantes del ser humano es su capacidad de aprender y recordar. El hombre puede reconocer estímulos que ha visto antes, realizar asociaciones entre ellos e incluso orientarse de acuerdo con las relaciones que establece entre los estímulos. La mayoría de los animales también se orientan en el espacio para organizar sus conductas en relación con el entorno en que se encuentran en cada momento. La navegación espacial es importante para muchos de los repertorios conductuales de los animales: búsqueda de comida, conducta parental y reproductiva, regreso al nido o huida a un lugar seguro. El aprendizaje y la memoria espacial se relacionan con la capacidad de adquirir y retener asociaciones de las características del ambiente, lo que permite al organismo desenvolverse en el espacio. La memoria espacial consiste en múltiples mecanismos especializados en codificar, almacenar y recuperar información acerca de rutas, configuraciones y localizaciones espaciales (Kessels, de Haan, Kappele y Postman, 2001). Esta memoria puede ser evaluada mediante modelos animales en los que la solución de la tarea depende de la información es-

pacial disponible. Los roedores pueden adoptar cuatro formas principales de navegación para la resolución de tareas espaciales: orientación, guía, cartográfica y de integración de la ruta (Santín, Rubio, Begega, Miranda y Arias, 2000). En el aprendizaje de orientación los animales basan su búsqueda en movimientos aprendidos durante la ejecución de la tarea; en el aprendizaje de guía aprenden asociaciones entre los estímulos señal y la meta. Estas dos formas de navegación se explicarían mediante paradigmas asociativos de condicionamiento. El aprendizaje cartográfico, sin embargo, implica el uso de señales distales con las que los animales se forman una representación de su entorno (mapa cognitivo) mediante el que localizan la meta. Por último, la integración de la ruta consiste en un proceso de actualización de la información cuando las pistas ambientales no ofrecen la suficiente, mediante un sistema interno de referencia basado en el lugar de salida antes de iniciar la navegación, para lo que el animal podría utilizar principalmente pistas cinestésicas y señales vestibulares (Santín et al., 2000). Estas estrategias de navegación espacial parecen depender de distintos sistemas de memoria. Por ejemplo, en el laberinto de agua las ratas tienden a aproximarse a la plataforma sumergida desde una dirección conocida, sugiriendo la utilización de representaciones específicas para reconocer su localización, lo que implicaría establecer las relaciones entre los distintos estímulos (Wang y Spelke, 2002).

El laberinto de agua es uno de los modelos más empleados en el estudio de la memoria espacial en roedores. En este laberinto los animales tienen que nadar para localizar una plataforma oculta.

Este paradigma resulta de especial interés, puesto que no necesita de la privación de agua o comida ni de la aplicación de una descarga eléctrica para motivar la conducta. Además, se requieren relativamente pocos ensayos, ya que los animales aprenden rápido, guiándose por claves extra-laberinto, y se pueden valorar los efectos de los fármacos sobre los procesos de aprendizaje y memoria de forma más efectiva que en otros laberintos de adquisición más lenta, como el laberinto radial, en el que resulta más difícil distinguir entre los efectos agudos y crónicos. No obstante, hay una correlación elevada entre los efectos de las manipulaciones farmacológicas en el laberinto de agua y el radial, aunque el primero parece ser más sensible a las alteraciones cognitivas (Myhrer, 2003). En el laberinto acuático también se evita que los animales utilicen claves no espaciales, como el olor para resolver la tarea, y, además, las estrategias de aprendizaje son más fáciles de detectar y cuantificar que en el laberinto radial (Hodges, 1996; D'Hooge y De Deyn, 2001). A pesar de todas estas ventajas, el hecho de que la inmersión en el agua puede aumentar el nivel de estrés de los animales, supone una variable importante a considerar a la hora de aplicar este modelo.

El objetivo del presente trabajo es exponer las características, metodología y aplicaciones del laberinto de agua, finalizando con algunas consideraciones sobre la investigación actual, tanto en humanos como en animales, que está permitiendo ampliar nuestro conocimiento de los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje y la memoria espacial.

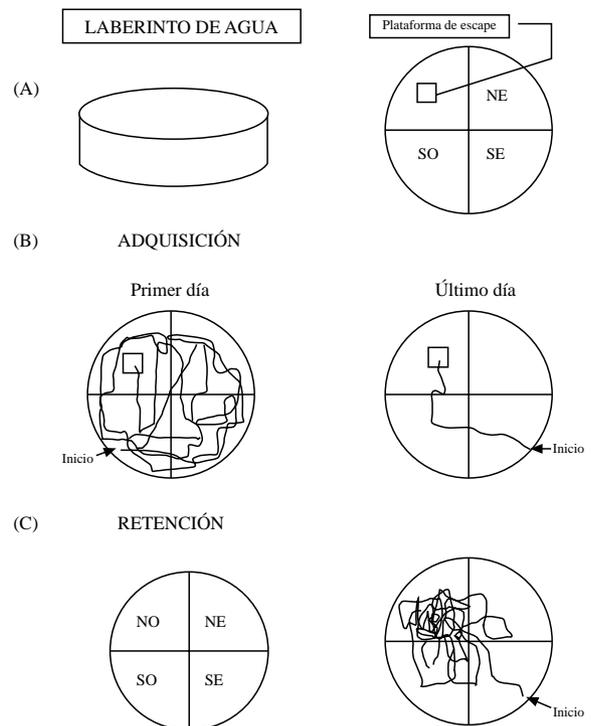
### El laberinto de agua

#### Descripción y procedimiento

El laberinto de agua fue diseñado por R.G. Morris para evaluar la memoria espacial en ratas (Morris, 1984). Consiste en una piscina circular llena de agua en la que se sitúa una plataforma que debe ser localizada por el animal y cuya temperatura oscila entre 18 y 27 °C, según se utilicen ratas o ratones. En el procedimiento tradicional, el agua se vuelve opaca con leche o alguna sustancia no tóxica, aunque se ha demostrado que no es necesario, ya que el animal nada con la cabeza por encima del agua, lo que le impide ver la plataforma. El laberinto también se adapta para ratones variando el tamaño del diámetro (120-200 cm para ratas y 73-180 cm para ratones) y la altura de las paredes (56-75 cm para ratas y 28-57 cm para ratones), así como la plataforma de escape (19 x 22 cm para ratas y 6 x 6 cm para ratones). La versión tradicional del laberinto es una tarea espacial en la que los animales nadan desde diferentes puntos de salida situados en el perímetro de la piscina hasta encontrar la plataforma sumergida en el agua. Con este test es posible valorar la memoria de referencia, si la plataforma permanece en el mismo lugar durante los ensayos; y la memoria de trabajo, cuando se cambia la plataforma de posición en cada ensayo. Así, la memoria de referencia es independiente de los ensayos y permite aprender el procedimiento general para la ejecución de la tarea. En cambio, la memoria de trabajo es una memoria temporal que depende de cada ensayo. Mediante variaciones metodológicas, el laberinto de agua también se utiliza como tarea no espacial. En este procedimiento la plataforma es visible y puede llevar acoplada alguna señal, por lo que los animales resuelven la tarea sin hacer uso, necesariamente, de la información espacial (esencial para la plataforma sumergida). De hecho, ambas versiones (oculta-visible) no son igualmente sensibles a los déficits conductuales.

Un deterioro en la versión visible sugeriría que el tratamiento experimental está afectando a otras capacidades más que al aprendizaje espacial «*per se*» (Morris, 1984). Sin embargo, incluso con la plataforma visible, los animales podrían hacer uso de información espacial para localizar la plataforma. Únicamente una ejecución correcta de la versión oculta junto con un deterioro de la visible indicaría que los déficits motivacionales o sensoriomotores no contribuyen significativamente al aprendizaje espacial (D'Hooge y De Deyn, 2001).

En la fase de adquisición se introduce al animal con el hocico apuntando hacia las paredes de la piscina para que busque la plataforma durante 60 o 120 seg. Caso de no encontrarla se le coloca entre 20 o 30 seg en la plataforma. Se considera que un animal ha encontrado la plataforma cuando permanece en ella 5 o 10 seg. Después se retira al animal de la plataforma y se le deja descansar brevemente antes de iniciar el siguiente ensayo. Este procedimiento se repite en los distintos ensayos y a lo largo del entrenamiento. La capacidad del animal para localizar eficientemente la plataforma depende de la utilización de las claves que rodean a la piscina, siendo necesarias al menos dos señales extra-laberinto para localizar la meta invisible (Prados y Trobalon, 1998). Después de esta fase de adquisición o aprendizaje, que puede durar varios días, se realiza una prueba final de retención o «ensayo de prueba» sin plataforma durante 60 o 100 seg. Ésta es una prueba de preferencia espacial en la que si el animal ha aprendido nadará más tiempo en el cuadrante meta, es decir, donde previamente estaba situada la plataforma (ver Figura 1).



**Figura 1.** (A) Laberinto de agua y lugar donde se sitúa la plataforma sumergida (representada por un pequeño cuadrado). (B) Trayectoria que realiza el animal para alcanzar la plataforma sumergida durante la fase de adquisición. En el primer día de entrenamiento muestra un patrón de búsqueda desorientado, mientras que el último día su trayectoria es directa hacia la plataforma sumergida. (C) Trayectoria del animal en la prueba final sin plataforma. En esta prueba de retención nada más tiempo en el cuadrante donde estaba situada la plataforma

### *Evaluación de la ejecución*

Las medidas conductuales más utilizadas son la latencia de escape en los ensayos de adquisición (tiempo que transcurre hasta que alcanza la plataforma) y el porcentaje de tiempo en el cuadrante meta durante la prueba final. La adquisición se refleja en las menores latencias de escape a lo largo de los días y la retención en el mayor porcentaje de tiempo en el cuadrante meta. Estas medidas se registran mediante cronómetros o por métodos computerizados, ya que ambos registros presentan correlaciones elevadas. El Ethovision u otros analizadores de imagen digital valoran conductas más específicas (distancia a la meta, velocidad de natación, agudeza de nado o error en el ángulo de la cabeza) y son más sensibles a los factores que afectan la ejecución (Gerlai, 2001). Es posible determinar también el «error de búsqueda», basado en la distribución de la ejecución del animal en los ensayos de entrenamiento. Esta medida refleja la mejora para localizar el objetivo y es más sensible a los efectos de la edad sobre la ejecución que el registro de la distancia recorrida (Gallagher, Burwell y Burchinal, 1993). Durante la prueba final se pueden valorar distintos parámetros: exactitud del ángulo de la cabeza, porcentaje del camino recorrido en el cuadrante de entrenamiento o número de cruces sobre el lugar donde se localizaba anteriormente la plataforma.

### *Aplicaciones del laberinto de agua*

#### *Estudio de las bases neuroanatómicas del aprendizaje espacial*

Existe amplia evidencia del papel crítico que juega el hipocampo en la memoria declarativa en humanos y la espacial en roedores. En 1978, O'Keefe y Nadel propusieron que el hipocampo podría ser la estructura cerebral a través de la cual se forma el mapa cognitivo que permite al animal navegar en el espacio. Los animales realizarían una representación de las relaciones espaciales mediante las estimaciones de la distancia y las relaciones entre estímulos. Investigaciones posteriores indicaron que esta estructura podría ser importante en la formación del «engrama», observando que la potenciación a largo plazo (PLP) ocurre más rápidamente en el hipocampo. Aunque la PLP del hipocampo se ha asociado a diversos tipos de aprendizaje, se ha relacionado más claramente con el aprendizaje espacial (D'Hooge y De Deyn, 2001). Los circuitos del hipocampo son marcadamente plásticos, y esta capacidad está mediada en gran parte por procesos de potenciación y depresión a largo plazo. Los mecanismos de plasticidad sináptica en el hipocampo son un paso hacia la formación de la memoria a largo plazo y su alteración podría subyacer a los déficits de memoria observados en sujetos de edad avanzada (Shapiro, 2001). El descubrimiento de O'Keefe y Dostrovsky (1971) sobre la existencia de las células de lugar en el hipocampo, las cuales se activan cuando el animal se encuentra en una localización concreta dentro de un ambiente, evidencia la importancia de esta estructura en el aprendizaje espacial. El hipocampo contendría un mapa cognitivo formado por células de lugar con el que el animal podría moverse en su entorno. Estas células han sido descritas en ratas y ratones y parecen codificar una representación polimodal del lugar (Cho, Giese, Tanila, Silva y Eichenbaum, 1998), lo que apoyaría la hipótesis de que el hipocampo está implicado en la formación del mapa cognitivo (Cain, 1998). El envejecimiento podría modificar el patrón de activación de las células de lugar, aunque los datos no son totalmente concluyentes (Tanila, Shapiro, Gallagher y Eichenbaum, 1997).

Estudios de lesión han subrayado también el papel crucial del hipocampo en la memoria espacial tanto en humanos como en animales. Por ejemplo, pacientes con lesiones hipocampales presentan graves dificultades para encontrar la plataforma en un test virtual del laberinto de agua (Astur, Taylor, Mamelak, Philpott y Sutherland, 2002). Sin embargo, nuestra comprensión de los mecanismos exactos mediante los que se procesa la información espacial no se conocen totalmente, habiéndose propuesto distintas hipótesis de trabajo. La teoría del mapa cognitivo (O'Keefe y Nadel, 1978) postula que el hipocampo es una estructura clave en la navegación cartográfica. Experimentos con el laberinto de agua apoyarían esta teoría, ya que las lesiones tanto del propio hipocampo como de otras estructuras de la formación hipocampal causan un grave deterioro en esta tarea. Por otra parte, los modelos relacionales inciden en el papel del hipocampo en la formación de relaciones complejas y flexibles entre los estímulos, y no solamente en las relaciones meramente topográficas (Eichenbaum, 1999). El hipocampo actuaría como «instrumento puente» que permitiría integrar los diferentes rasgos conductuales de la información en sus ambientes (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro y Tanila, 1999). Los trabajos realizados con el laberinto de agua también sugieren la implicación del sistema hipocampal en la formación de asociaciones o representaciones complejas entre los estímulos (D'Hooge y De Deyn, 2001). Esta idea concuerda con la evidencia neuroanatómica y neurofisiológica que muestra cómo el hipocampo integra múltiples áreas corticales relevantes para la percepción y la memoria, e interviene en la codificación de las asociaciones entre las características espaciales y temporales de los estímulos ambientales (Kessels et al., 2001).

Aunque la formación hipocampal es central para el aprendizaje espacial, el mecanismo neurobiológico subyacente a este aprendizaje podría implicar la acción coordinada con otras regiones cerebrales. McNaughton, Leonard y Chen (1989) descubrieron unas células en la corteza parietal (células de dirección de la cabeza) con propiedades complementarias a las células de lugar del hipocampo. Su actividad parece relacionarse con la orientación de la cabeza con respecto al entorno, independientemente de su localización, apoyando la hipótesis de que la corteza parietal integra y procesa tanto información visual como relativa al movimiento, ya que su lesión deteriora la ejecución en tareas espaciales. El hipocampo estaría más implicado en el procesamiento de señales distales y la corteza parietal con las proximales (Cressant, Mullet y Poucet, 1997). La contribución de la corteza parietal al procesamiento de la información espacial podría depender del grado de funcionalidad del hipocampo (Thinus-Blanc, Save, Rossi-Arnaud, Tozzi y Ammassari-Teule, 1996), aunque el papel de estas estructuras no puede aislarse de otras áreas cuya actividad está implicada en la integración y procesamiento que se hace del entorno. Las lesiones del núcleo accumbens, que actúa como una especie de «puente» entre sistema límbico y motor (Ploeger, Sprujit y Cools, 1994), deterioran la ejecución en el laberinto de Morris. También se ha sugerido que el estriado intervendría en la organización espacial de la conducta aunque de forma distinta al hipocampo. Este último sería el sustrato neural de la localización espacial «alocéntrica», relacionada con la formación de los mapas cognitivos; mientras que el núcleo caudado intervendría en la localización «egocéntrica» (basada en la propia situación del cuerpo) (Devan, Goad y Petri, 1996). Las lesiones cerebelosas y de los núcleos basales deterioran la ejecución en el laberinto de agua, sugiriendo su implicación en los aspectos procedimentales de la tarea (D'Hood-

ge y De Deyn, 2001). Otras regiones cerebrales como el tálamo y la corteza prefrontal participan en el aprendizaje espacial. El tálamo como principal estación de relevo (Conway, 1998) y la corteza prefrontal en la planificación y adaptación a las condiciones cambiantes en situaciones complejas (Granon y Poucet, 1995).

#### *Sistemas de neurotransmisión y aprendizaje espacial*

Diversos sistemas de neurotransmisión han sido estudiados en relación con el aprendizaje y la memoria espacial, aunque una inspección detallada de los datos revela que la acetilcolina y el glutamato han sido los más investigados (Myhrer, 2003). En general, las manipulaciones farmacológicas que suprimen la actividad colinérgica (escopolamina, mecamilamina...) producen déficits en la ejecución en el laberinto de agua. Sin embargo, los efectos de los agonistas colinérgicos como la nicotina dependen de distintos factores, como especie, dosis, régimen de administración y duración del tratamiento. En ratas, su administración aguda antes del entrenamiento mejora este aprendizaje tanto si presentan déficit, por envejecimiento o lesiones, como si son animales intactos (Riekkinen y Riekkinen, 1997; Hodges, Sowinski, Sinden y Netto, 1995). Sin embargo, en ratones NMRI intactos no se ha observado tal mejora tras el tratamiento agudo con nicotina (Lamberty y Gower, 1991), aunque en la cepa C57 se ha descrito un incremento de la tasa de aprendizaje tras administración crónica (Bernal, Vicens, Carrasco y Redolat, 1999). El sistema glutamatérgico también parece intervenir en este aprendizaje, ya que los antagonistas de los receptores NMDA, incluso a pequeñas dosis, deterioran la adquisición de estas tareas de forma específica (Caramanos y Shapiro, 1994). Además, la PLP en la mayoría de las sinapsis del hipocampo depende de la actividad de dichos receptores (Cain, 1998). Se ha evaluado el posible papel del sistema dopaminérgico, observándose que al inhibir la transmisión dopaminérgica, mediante la administración de neurolépticos, se impide el aprendizaje espacial (Ploeger et al., 1994). Además, la activación del sistema GABA también deteriora la capacidad espacial de los animales (McNamara y Skelton, 1993).

#### *Cambios en el aprendizaje espacial durante el envejecimiento*

Los animales viejos adquieren la mayoría de las tareas espaciales más lentamente que los jóvenes. No obstante, existe gran variabilidad interindividual, ya que algunos animales viejos aprenden esta tarea tan eficientemente como los jóvenes, mientras otros muestran marcado deterioro (Gallagher et al., 1993). El declive relacionado con la edad en la actividad neural del hipocampo, y no el deterioro sensoriomotor, podría subyacer a algunos de estos déficits (Foster, 1999). La alteración de los mecanismos de plasticidad sináptica del hipocampo podría ser una de las causas del deterioro espacial observado en el envejecimiento (Shapiro, 2001). El paradigma de navegación espacial parece ser un modelo apropiado para evaluar tales déficits, ya que las representaciones del entorno dependen en gran medida de un funcionamiento hipocampal eficiente, el cual puede verse deteriorado en el proceso de envejecimiento en humanos y animales (Barnes, 1998). Al interpretar los déficits espaciales asociados al envejecimiento hay que considerar que en el aprendizaje del laberinto de agua se necesita retener información durante un período relativamente largo, siendo menores los requerimientos de la memoria reciente, cuyo déficit es un síntoma característico del envejecimiento animal y humano (Bartus,

2000). No obstante, deterioros clínicamente relevantes de las capacidades de navegación son aparentes a menudo en los estadios iniciales de la demencia y podrían incluso contribuir al diagnóstico (Moffat, Zonderman y Resnick, 2001).

#### *Efectos de la experiencia previa sobre el aprendizaje espacial*

Los efectos del entrenamiento previo se han examinado mediante diferentes diseños, siendo los más destacados el longitudinal y el transversal, y, en ocasiones, se ha utilizado una combinación de ambos. El deterioro relacionado con la edad en la ejecución de tareas espaciales puede modificarse por la experiencia en la misma tarea tanto en ratas (Bierley, Rixen, Tröster, y Beatty, 1986) como en ratones (Vicens, Redolat y Carrasco, 2002). La ejecución en tareas espaciales tiende a permanecer constante o incluso mejorar cuando son evaluadas repetidamente (Pitsikas, Biagini y Algeri, 1991; Vicens, Bernal, Carrasco y Redolat, 1999). Estudios longitudinales sugieren que los efectos beneficiosos del entrenamiento sobre el deterioro de la memoria espacial asociado a la edad podrían relacionarse con la plasticidad cerebral que se mantiene incluso a edades avanzadas, lo que induciría cambios neurobiológicos similares a los descritos tras la utilización de ambientes enriquecidos (Van Praag, Kempermann y Gage, 2000). El entrenamiento espacial en tareas de memoria incrementa el número de neuronas activadas en la corteza entorrinal. Esta estructura es importante durante el entrenamiento repetido en tareas espaciales, cuando los animales han formado una representación relacional del entorno, pero es menos relevante cuando no han formado tales representaciones (Santín, Aguirre, Rubio, Begega, Mirando y Arias, 2001).

#### *Otras aplicaciones del laberinto de agua*

Este paradigma no sólo ha sido utilizado en el estudio de las bases neuroanatómicas y neuroquímicas del aprendizaje y la memoria espacial o en el proceso de envejecimiento, sino que es útil en otros campos de investigación. Estudios comparativos entre las capacidades espaciales de ratas y ratones indican la existencia de diferencias entre especies, e incluso entre cepas, en la ejecución del laberinto de agua, pero no en otros laberintos como el radial. Se ha demostrado que los ratones son capaces de aprender el laberinto de agua aunque más lentamente que las ratas (Whishaw y Tomie, 1996). La tasa de adquisición y retención en este laberinto puede diferir entre cepas, lo que podría deberse a diferencias hipocampales (Ammassari-Teule y Passino, 1997), emocionales o de sensibilidad a nuevos ambientes (Lamberty y Gower, 1996). La existencia de dimorfismo sexual también ha sido descrita, lo que podría atribuirse a diferencias en actividad motora: al ser las hembras más activas que los machos, éstas cometerían más errores en el laberinto de agua (Berger-Sweeney, Arnold, Gabeau y Mills, 1995). Aunque las ratas macho adquieren más rápidamente esta tarea que las hembras, esta diferencia se invierte en animales previamente entrenados. La conducta tigmotáctica de arañar las paredes de la piscina también es sexodimórfica. Esta conducta aparece en los ensayos iniciales y es más frecuente en las hembras, lo que reflejaría mayor nivel de ansiedad (Perrot-Sinal, Kostenuik, Ossenkopp y Kavaliers, 1996).

No sólo las variables intrínsecas a los sujetos desempeñan un papel relevante en la capacidad espacial, sino que otros factores pueden modular el aprendizaje. Se ha demostrado que el estrés deteriora las tareas de memoria hipocampo-dependientes como el laberinto de agua (Smith, 1996). Las ratas expuestas durante tres

meses a corticosterona (suficiente para mimetizar los niveles hormonales que se observan tras un estrés moderado) presentan déficits espaciales y una reducción de la plasticidad sináptica en el hipocampo (Bodnof, Humphreys, Lehman, Diamond, Rose y Meaney, 1995). El incremento crónico en los niveles de glucocorticoides circulantes estaría relacionado con la pérdida de células hipocámpales y la subsiguiente alteración en la ejecución del laberinto de agua (Sandi, Loscertales y Guaza, 1997). Factores como el alcohol, las sustancias tóxicas, la privación de sueño, el aislamiento o la nutrición, que pueden deteriorar el aprendizaje y la memoria espacial, también han sido investigados con este modelo. Por ejemplo, la privación de sueño paradójico en intervalos específicos (5-8 h) tras la adquisición de esta tarea deteriora la ejecución de los animales cuando la plataforma permanece oculta pero no cuando es visible (Smith y Rose, 1996). El aislamiento social, aunque altera otras conductas, como la habituación en campo abierto, no parece inducir un deterioro espacial, sino que incluso puede mejorar la adquisición del laberinto de agua (Wongwitdech y Marsden, 1996). Factores relacionados con la nutrición, como la administración de antioxidantes o la restricción calórica, podrían resultar útiles en la prevención de los déficits en la ejecución del laberinto de agua que se asocian generalmente con el envejecimiento (Casadesus, Shukitt-Hale y Joseph, 2002).

#### Consideraciones finales

El modelo del laberinto de agua refleja la complejidad de la navegación espacial, mostrando cómo los animales se orientan eficientemente en el espacio mediante su capacidad de establecer y retener asociaciones entre estímulos ambientales. A pesar de tratarse de una tarea aversivamente motivada que causa cierto grado de estrés, lo que podría estar influyendo en su ejecución, este paradigma resulta muy útil para investigar los mecanismos neurobiológicos implicados en el aprendizaje y la memoria espacial. Un aspecto metodológico importante es que permite una evaluación exhaustiva de la capacidad espacial de los animales, tanto en los ensayos de entrenamiento como en la prueba final, pudiéndose obtener diferentes medidas de su conducta espacial. Además, en comparación con el laberinto radial, el laberinto acuático posee ciertas ventajas como es el que resulte más fácil detectar y cuantificar las diferentes estrategias de búsqueda, así como su mayor sensibilidad a los cambios que en estas estrategias producen las lesiones cerebrales o la administración de fármacos (Hodges, 1996).

Un hecho de gran interés es que, debido a las dificultades de evaluar de forma sistemática la navegación en humanos, se están

desarrollando ambientes virtuales que hacen posible su utilización en el laboratorio. Su aplicación virtual en la investigación con humanos amplía las posibilidades de explorar los mecanismos neurobiológicos de la capacidad espacial, ya que los programas de ordenador permiten simular la complejidad del aprendizaje espacial. De hecho, estas medidas pretenden ser similares a las que se aplican para evaluar envejecimiento cognitivo en otras especies (Moffat et al., 2001), sugiriéndose que el conocimiento que se adquiere a través del aprendizaje en dichos ambientes se traslada a la navegación en el mundo real. Mediante la navegación virtual en humanos se ha comprobado la existencia del mismo dimorfismo sexual que en otras especies, lo que le confiere validez ecológica para la comparación interespecie (Moffat, Hampson y Hatzipantelis, 1998).

La evaluación mediante el laberinto de agua de los deterioros cognitivos asociados al envejecimiento constituye actualmente una línea de investigación destacada. Las ratas envejecidas no muestran necesariamente pérdida de neuronas en el hipocampo, aunque podrían existir alteraciones en el funcionamiento hipocámpal. La causa principal del deterioro podría ser el fallo hipocámpal en la codificación de las diferencias en la información contextual que difiere a través de las experiencias. La heterogeneidad de la capacidad de la memoria espacial asociada al envejecimiento podría estar relacionada con las diferentes capacidades de procesamiento del hipocampo joven y viejo. Estudios recientes señalan una estrecha correlación entre la memoria espacial evaluada en el laberinto de agua y las representaciones espaciales en el hipocampo (Gallagher, Bizon, Hoyt, Helm y Lund, 2003).

En suma, a pesar de su relativa simplicidad, el laberinto de agua constituye un paradigma sensible a numerosos factores conductuales, farmacológicos e incluso sociales. El hecho de que se puedan realizar distintos procedimientos experimentales que permiten diferenciar entre los aspectos espaciales y no espaciales de la tarea, así como la posibilidad que brinda de obtener un exhaustivo repertorio conductual, hacen que este modelo sea uno de los más aplicados en el estudio del aprendizaje relacional. Además, su utilización virtual en la experimentación con humanos confirma en gran medida lo hallado con roedores y demuestra que este paradigma es un instrumento crítico para el estudio del aprendizaje y la memoria espacial.

#### Agradecimientos

Financiado por «Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica» (I+D+I) (Código proyecto: BSO2000-1194).

#### Referencias

- Ammassari-Teule, M. y Passino, E. (1997). The dorsal hippocampus is selectively involved in the processing of spatial information even in mice with a genetic hippocampal dysfunction. *Psychobiology*, 25, 118-125.
- Astur, R.S., Taylor, L.B., Mamelak, A.N., Philpott, L. y Sutherland, R.J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behavioural Brain Research*, 132, 77-84.
- Barnes, C.A. (1998). Memory changes during normal aging: neurobiological correlates. En: Martínez, Jr.J.L., Kesner, R.P. *Neurobiology of learning and memory*. Academic Press, California, pp. 247-287.
- Bartus, R.T. (2000). On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Experimental Neurology*, 163, 495-529.
- Berger-Sweeney, J., Arnold, A., Gabeau, D. y Mills, J. (1995). Sex differences in learning and memory in mice: effects of sequence of testing and cholinergic blockade. *Behavioral Neuroscience*, 109, 859-873.
- Bernal, M.C., Vicens, P., Carrasco, M.C. y Redolat, R. (1999). Effects of nicotine on spatial learning in C57BL mice. *Behavioral Pharmacology*, 10, 333-336.
- Bierley, R.A., Rixen, G.J., Tröster, A.I. y Beatty, W.W. (1986). Preserved spatial memory of rats survives 10 months without training. *Behavioral & Neural Biology*, 45, 223-29.

- Bodnof, S.R., Humphreys, A.G., Lehman, J.C., Diamond, D.M., Rose, G.M. y Meaney, M.J. (1995). Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *The Journal of Neuroscience*, 15, 61-69.
- Cain, D.P. (1998). Testing the NMDA, long-term potentiation, and cholinergic hypotheses of spatial learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 22, 181-193.
- Casadesus, G., Shukitt-Hale, B. y Joseph, J.A. (2002). Qualitative versus quantitative caloric intake: are they equivalent paths to successful aging? *Neurobiology of Aging*, 23, 747-769.
- Caramanos, Z. y Shapiro, M.L. (1994). Spatial memory and N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists APV and MK-801: memory impairments depend on familiarity with the environment, drug dose, and training duration. *Behavioral Neuroscience*, 108, 30-43.
- Cho, Y., Giese, K.P., Tanila, F.P., Silva, A.J. y Eichenbaum, J. (1998). Unstable hippocampal spatial representations in aCaMKII $\alpha$ 286A point mutant and CREB knockout mice. *Science*, 279, 867-870.
- Conway, E.L. (1998). Brain lesions and delayed water maze learning deficits after intracerebroventricular spermine. *Brain Research*, 800, 10-20.
- Cressant, A., Muller, R.U. y Poucet, B. (1997). Failure of centrally placed objects to control the firing fields of hippocampal place cells. *Journal of Neuroscience*, 17, 2.531-2.542.
- D'Hooge, R. y de Deyn, P.P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36, 60-90.
- Devan, B.D., Goad, E.H. y Petri, H.L. (1996). Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiology of Learning & Memory*, 66, 305-323.
- Eichenbaum, H. (1999). The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioral Brain Research*, 103, 123-133.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M. y Tanila H. (1999). The hippocampus, memory and place cells: is it spatial memory or memory space? *Neuron*, 23, 209-226.
- Foster, T.C. (1999). Involvement of hippocampal synaptic plasticity in age-related memory decline. *Brain Research Reviews*, 30, 236-249.
- Gallagher, M., Bizon, J.L., Hoyt, E. C., Helm, K.A. y Lund, P.K. (2003). Effects of aging on the hippocampal formations in a naturally occurring animal model of mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, 38, 71-77.
- Gallagher, M., Burwell, R. y Burchinal, M. (1993). Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience*, 107, 618-626.
- Gerlai, R. (2001). Behavioral tests of hippocampal function: simple paradigms complex problems. *Behavioral Brain Research*, 125, 269-277.
- Granon, S. y Poucet, B. (1995). Medial prefrontal lesions in the rat and spatial navigation: evidence for impaired planning. *Behavioral Neuroscience*, 109, 474-484.
- Hodges, H. (1996). Maze procedures: the radial-arm and the water maze compared. *Cognitive Brain Research*, 3, 167-181.
- Hodges, H., Sowinski, P., Sinden, J.D., Netto, C.A. y Fletcher, A. (1995). The selective 5-HT $_3$  receptor antagonist WAY100289, enhances spatial memory in rats with ibotenate lesions of the forebrain cholinergic projection system. *Psychopharmacology*, 117, 318-332.
- Kessels, R.P.C., de Haan, E.H.F., Kappele, L.J. y Postma, A. (2001). Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews*, 35, 295-303.
- Lamberty, Y. y Gower, A.J. (1991). Cholinergic modulation of spatial learning in mice in a Morris-type water maze. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 309, 5-19.
- Lamberty, Y. y Gower, A.J. (1996). Arm width and brightness modulation of spontaneous behavior of two strains of mice tested in the elevated plus-maze. *Physiology & Behavior*, 59, 439-444.
- McNamara, R.K. y Skelton, R.W. (1993). The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. *Brain Research Reviews*, 18, 33-49.
- McNaughton, B.L., Leonard, B. y Chen, L.L. (1989). Cortical-hippocampal interactions and cognitive mapping: A hypotheses based on reintegration of the parietal and inferotemporal pathways for visual processing. *Psychobiology*, 17, 236-246.
- Moffat, S.D., Zonderman, A.B. y Resnick, S.M. (2001). Age differences in spatial memory in a virtual environments navigation task. *Neurobiology of Aging*, 22, 787-796.
- Moffat, S.D., Hampson, E. y Hatzipantelis, M. (1998). Navigation in a virtual maze: sex differences and correlation with psychometric measures of spatial ability in humans. *Evolution and Human Behavior*, 19, 73-87.
- Morris, R.G.M. (1984). Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11, 47-60.
- Myhrer, T. (2003). Neurotransmitter system involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Research Reviews*, 41, 268-287.
- O'Keefe, J. y Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research*, 34, 171-175.
- O'Keefe, J. y Nadel, L. (1978). The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon.
- Perrot-Sinal, T.S., Kostenuik, M.A. Ossenkopp, K.P. y Kavaliers, M. (1996). Sex differences in performance in the Morris water maze and the effects of initial nonstationary hidden platform training. *Behavioral Neuroscience*, 110, 1.309-1.320.
- Pitsikas, N., Biagini, L. y Algeri, S. (1991). Previous experience facilitates preservation of spatial memory in the senescent rat. *Physiology & Behavior*, 49, 823-825.
- Ploeger, G.E., Spruijt, B.M. y Cools, A.R. (1994). Spatial localisation in the Morris water maze in rats: Acquisition is affected by intra-accumbens injections of the dopaminergic antagonist haloperidol. *Behavioral Neuroscience*, 108, 927-934.
- Prados, J. y Trobalon, J.B. (1998). Locating an invisible goal in a water maze requires at least two landmarks. *Psychobiology*, 26, 42-48.
- Riekkinen, M. y Riekkinen, P. (1997). Nicotine and D-cycloserine enhance acquisition of water maze spatial navigation in aged rats. *NeuroReport*, 8, 699-703.
- Sandi, C., Loscertales, M. y Guaza, C. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, 9, 637-642.
- Santín, L.J., Rubio, S., Begega, A., Miranda, R. y Arias, J.L. (2000). Aprendizaje espacial e hipocampo. *Revista de Neurología*, 31, 455-462.
- Santín, L.J., Aguirre, J.A., Rubio, S., Begega, A., Miranda, R. y Arias, J.L. (2001). Spatial memory and c-fos expression in supramammillary nucleus, anterior cingulate gyrus, and entorhinal cortex. *Psicothema*, 13, 214-221.
- Shapiro, M. (2001). Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps. *Archives of Neurology*, 58, 874-881.
- Smith, C. y Rose, G.M. (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiology & Behavior*, 59, 93-97.
- Smith, M.A. (1996). Hippocampal vulnerability to stress and aging: possible role of neurotrophic factors. *Behavioral Brain Research*, 78, 25-36.
- Tanila, H., Shapiro, M., Gallagher, M. y Eichenbaum, H. (1997). Brain aging: changes in the nature of information coding by the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 17, 5.155-5.166.
- Thinus-Blanc, C., Save, E., Rossi-Arnaud, C., Tozzi, A. y Ammassari-Teule, M. (1996). The differences shown by C57BL/6 and DBA/2 inbred mice in detecting spatial novelty are subserved by a different hippocampal and parietal cortex interplay. *Behavioral Brain Research*, 80, 33-40.
- Van Praag, H., Kempermann, G. y Gage, F.H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Neuroscience Reviews*, 1, 191-198.
- Vicens, P., Bernal, M.C., Carrasco, M.C. y Redolat, R. (1999). Previous training in the water maze: Differential effects in NMRI and C57BL mice. *Physiology and Behavior*, 67, 197-203.
- Vicens, P., Redolat, R. y Carrasco, M.C. (2002). Effects of early spatial training on water maze performance: A longitudinal study in mice. *Experimental Gerontology*, 37, 575-581.
- Wang, R.F. y Spelke, E. (2002). Human spatial representation: insights from animals. *Trends in Cognitive Neuroscience*, 6, 376-382.
- Whishaw, I.Q. y Tomie, J.A. (1996). Of mice and mazes: Similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiology & Behavior*, 60, 1.191-1.197.
- Wongwitdech, N. y Marsden, C.A. (1996). Effects of social isolation rearing on learning in the Morris water maze. *Brain Research*, 715, 119-124.