

# A review of the enriched environment and its effects on learning, memory and cognitive disorders

Arman Keymoradzadeh<sup>1</sup> , Mohammad Rostampour<sup>2,3</sup>, Behrooz Khakpour Taleghani<sup>2,3\*</sup> 

1. Medical Student, Student Research Committee, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2. Associate Professor of Physiology, Neuroscience Research Center, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3. Associate Professor of Physiology, Physiology Department, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

## Abstract

**Received:** 26 Apr. 2021

**Revised:** 24 Jun. 2021

**Accepted:** 29 Jun. 2021

### Keywords

Enriched environment

Memory

Cognitive disorders


Central nervous system

### Corresponding author

Behrooz Khakpour Taleghani,  
Associate Professor of Physiology,  
School of Medicine, Guilan  
University of Medical Sciences,  
Rasht, Iran

**Email:** Khakpour\_b@yahoo.com



 doi.org/10.30514/icss.23.3.1

**Introduction:** Due to the lack of a definitive treatment to improve human cognitive disorders, researchers have focused on providing new approaches to partially improve or prevent the progression of memory and cognition disorders to reduce the patient's dependency on others. The enriched environment (EE) as a non-pharmacological treatment has drawn attention to improving the living conditions of laboratory animals by increasing social, cognitive, and physical stimuli. This review article discusses how EE affects cognitive disorders and the mechanisms underlying it.

**Methods:** The present study was conducted with the aim of reviewing English articles in the field of EE and their effect on memory and cognitive disorders. The keywords Enriched environment and Memory and Cognitive impairment were searched in the titles and abstracts of articles published in reputable international scientific databases. After several stages of removing duplicate and unrelated items, 69 articles were finally studied in this research.

**Results:** Enriched environment can improve memory and cognitive processes by creating a set of sensory, motor, social and cognitive stimuli. This improvement may be due to the EE's different effects on the number of neurons, neurons morphology, myelination, synapses and neurotransmitters, neurotrophic factors and neuro-inflammation.

**Conclusion:** Considering the role of EE in improving molecular and functional disturbances of the central nervous system in diseases such as depression and stroke, and the potency to reduce the risk of human's dementia; It can be hoped that in the near future, the EE will be used in the treatment of human's neurodegenerative diseases as a suitable and pleasant non-pharmacological therapy.

**Citation:** Keymoradzadeh A, Rostampour M, Khakpour Taleghani B. A review of the enriched environment and its effects on learning, memory and cognitive disorders. *Advances in Cognitive Sciences*. 2021;23(3):1-13.

## Extended Abstract

### Introduction

The main goal in treating diseases that cause memory dysfunction is to improve the condition or prevent the progression of memory and cognition impairment (1). Non-pharmacological treatments such as behavioral

therapy, fact-finding, art therapy, music therapy, phototherapy, interpersonal therapy, and occupational therapy are also used for these diseases (2). The first attempt at studying the effect of enhanced environments on animals

was made by the Italian Malacarne (1744-1844) (8). According to Malacarne, birds in enriched cages have larger brain volumes than birds in simple cages (8). In the 1960s, enriched environment (EE) was used as a scientific model, and its first neuroanatomical effect was studied in Berkeley's psychology lab (12). The EE as a non-pharmacological treatment can improve the living conditions of the laboratory animals compared to the animals in a standard cage by increasing social, cognitive, and physical stimuli (13). The EE is typically a large cage with various toys, tunnels, ladders for exploration, and a running wheel for training. Manipulating the normal environment by placing the devices as mentioned above or moving objects in a cage will change the social and physical environment and increase animals' cognition levels. Also, EEs can include hidden food pellets and various snacks placed in the toys to encourage animals to search and obtain food. This type of EE gives animals a special ability to control their environment and essential resources (13-15). It is generally believed that being in an EE for 3 to 6 weeks is enough to reduce learning and memory deficits in old rodents (20). It has been shown that lifelong exposure to the EE can have much stronger and more effective beneficial effects (21). Exposure to complex and enriched environments causes significant changes in brain weight, especially in the cerebral cortex and hippocampus thickness and weight (23). Over the last few years, the impact of living in an EE on cognitive development has been one of the hottest topics (5). Obviously, neurogenesis plays a crucial role in cognitive ability, as well as emotional behavior, which are both related to hippocampal function (27). It has been shown that EE increases the survival of new proliferating hippocampal granular neurons (28). The EE not only changes the number of neurons, but also alters the morphology of nerve cells, and increases the number of dendritic branches and spines (29). Given that dendritic spines are the site of synaptic connections; it seems that synapses number

increment is one of the main mechanisms to improve the cognitive status of the EE inhabitant animals. Even if the newly formed spines do not form functional synapses, they may still serve as a source of synapses that can be activated during stimulation, which would lead to, faster learning of rodents in enriched environments than rodents in standard environments (30). The increase of neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor, insulin-like growth factor-1, and nerve growth factor level is another mechanism that can be considered as motor and cognitive improvement followed by the presence in the EE. These factors may increase in different brain areas, including the cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum (35-38). Another probable effective mechanism is the EE effect on synaptic neurotransmission (39). It has been suggested that EE can increase the number of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in the rat hippocampus. Also, learning and memory improvement due to increased presynaptic NMDA receptors and the subsequent increase of norepinephrine secretion have been reported for the mice inhabited in the EE (44,45). Furthermore, it has been proved that cholinergic synaptic transmission is raised in the EE inhabited mice (45). The EE plays an important role in learning, memory, and cognition improvement by way of increasing the number of  $\alpha$ -7 receptors, which are often located in the CA1 region of the hippocampus (46). Moreover, the EE reduces the amount of acetylcholinesterase in the amygdala and also increases epinephrine in the experimental animal's brain (44). Furthermore, the EE increases dopamine level (48) in the amygdala and hippocampus of mice, along with increasing the number of serotonin receptors in the hippocampus (49). At the same time, the role of EE in preventing neurological disorders and neuro-inflammation has also been investigated. The obtained shreds of evidence suggest that behavioral interventions, which allow new neurons to survive, may protect us against Alzheimer's disease (52). The neu-

rogenic storage hypothesis states that EE can stimulate neurogenesis and allow the hippocampus to adapt properly to environmental damage (27). Inflammation in the hippocampus decreases the expression of brain-derived growth factors and nerve growth factors by increasing the expression of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha (59). The EE reduces the production of inflammatory cytokines and, on the other hand, increases the production of anti-inflammatory cytokines in the hippocampus to prevent the progression of neuro-inflammatory processes. Additionally, by increasing angiogenesis in the brain, the EE facilitates the elimination of harmful agents produced by neuroinflammation (15, 60).

## Methods

This study was conducted to review the world's research literature on EE and its effects on memory and cognitive disorders. A review of the keywords: Enriched Environment, Memory, and Cognitive Impairment in the title and abstract of articles published in reputable international scientific databases were searched. Finally, after several steps of removing duplicate and unrelated items, 69 articles were used.

## Results

Different types of enriched environments create sensory, motor, social and cognitive stimuli for animals and can affect and improve their cognitive and behavioral abilities in different ways. It is better to encourage animals to search and play than an EE includes wheelchairs, colored objects, tunnels, ladders, mirrors, and hidden food pellets along with increasing the cage size and number of animals. Animals that live in such an environment have a remarkable ability to control their environment and essential resources. However, it should be noted that all enriched environments did not improve animal's cognition

or welfare; for example, in some strains of mice, it has been shown that many stimuli can lead to anxiety and/or aggressive behavior.

## Conclusion

In contrast to pharmacological interventions, behavioral treatments and an active lifestyle have shown encouraging benefits, and even in the elderly, they are more convenient to avoid the overconsumption of medicine, which is one of the typical characteristics of their age. Behavioral therapies like EE have had positive results in the prevention and treatment of cognitive impairments in animals. Although all benefits of EE in laboratory models are great, it will be challenging to apply it to human diseases if we do not understand how it affects humans. However, the efficacy of EE alongside medication for treating some pediatric diseases has been anecdotally shown. Having the fact that EE can reduce the occurrence of cognitive disorders, there are still many questions regarding it, which require clinical trials to clarify.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

All ethical principles were observed.

### Authors' contributions

All three authors were involved in the design and formulation of the argument.

### Funding

This article is written at personal expense.


### Acknowledgments

No need.

### Conflict of interest

There is no conflict of interest.

## مروری بر محیط غنی و اثرات آن بر یادگیری، حافظه و اختلالات شناختی

آرمان کی مرادزاده<sup>۱</sup>، محمد رستم پور<sup>۲،۳</sup>، بهروز خاکپور طالقانی<sup>۳،۲</sup> 

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
۳. دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

## چکیده

**مقدمه:** با توجه به عدم وجود درمان‌های قطعی برای اختلالات شناختی، پژوهشگران در مطالعات مختلف به ارائه روش‌های جدید به منظور بهبود نسبی و یا جلوگیری از تشدید اختلالات حافظه و شناخت به منظور کاهش وابستگی بیمار به دیگران تمرکز نموده‌اند. یکی از درمان‌های غیر دارویی که در مطالعات حیوانی جهت بهبود اختلالات شناختی مورد توجه قرار گرفته است، محیط غنی می‌باشد. محیط غنی اشاره به محیطی دارد که تحریکات اجتماعی، شناختی، و فیزیکی را برای یک موجود فراهم می‌آورد. در این مقاله مروری به چگونگی تأثیر محیط غنی بر اختلالات شناختی و مکانیسم‌های دخیل در آن پرداخته شده است. لذا این مطالعه با هدف مروری بر مقالات انگلیسی پیرامون محیط غنی و تأثیر آن بر حافظه و اختلالات شناختی انجام شد.

**روش کار:** در این مقاله کلید واژه‌های Enriched environment، Memory، و Cognitive impairment در عنوان و چکیده مقالات چاپ شده در پایگاه‌های علمی معتبر بین‌المللی مورد جستجو قرار گرفت. پس از چند مرحله حذف موارد تکراری و غیر مرتبط در نهایت از ۶۹ مقاله استفاده شد.

**یافته‌ها:** محیط غنی می‌تواند به واسطه ایجاد مجموعه‌ای از تحریکات حسی، حرکتی، اجتماعی و شناختی، موجب بهبود حافظه و روندهای شناختی شود. تغییرات ایجاد شده می‌تواند به دلیل تأثیرات گوناگونی باشد که حضور در محیط غنی بر تعداد نورون‌ها، مورفولوژی نورون‌ها، میلین‌سازی، سیناپس‌ها و انتقال‌دهنده‌های عصبی، عوامل نوروتروفیک و التهاب عصبی دارد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نقش محیط غنی در بهبود اختلالات مولکولی و عملکردی سیستم عصبی مرکزی در بیماری‌هایی مانند افسردگی و سکنه مغزی و کاهش خطر ابتلا به زوال عقل در انسان؛ می‌توان امیدوار بود تا در آینده نزدیک محیط غنی به معنی فراهم آوردن محیط زندگی مناسب و دلپذیر به عنوان یک راهکار غیر دارویی موثر در درمان بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در انسان مورد استفاده قرار گیرد.

دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۰۶

اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۰۴/۰۳

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۰۸

## واژه‌های کلیدی

محیط غنی

حافظه

اختلالات شناختی

سیستم عصبی مرکزی

## نویسنده مسئول

بهروز خاکپور طالقانی، دانشیار فیزیولوژی، رشت، کیلومتر ۸ جاده تهران، مجتمع دانشگاهی گیلان، دانشکده پزشکی

ایمیل: Khakpour\_b@yahoo.com



doi.org/10.30514/ics.23.3.1

## مقدمه

هدف اصلی در درمان بیماری‌هایی که موجب اختلال حافظه می‌شوند، بهبود و یا جلوگیری از تشدید اختلالات حافظه و شناخت به منظور کاهش وابستگی بیمار به دیگران است (۱). از درمان‌های غیر دارویی نیز برای این افراد استفاده می‌شود. از جمله درمان‌های غیر دارویی رایج می‌توان به رفتار درمانی، آشناسازی با واقعیت، هنر درمانی، موسیقی درمانی، نور درمانی، درمان بین فردی و کار درمانی اشاره کرد (۲).

محیط غنی به عنوان یک راهکار غیر دارویی اشاره به محیطی دارد که قادر است مجموعه‌ای از تحریکات اجتماعی، شناختی و فیزیکی را برای یک موجود فراهم آورد. یک محیط غنی‌شده به طور معمول به صورت یک قفس بزرگ با وسایل تودرتو، اسباب بازی‌های مختلف، تونل و نردبان برای اکتشاف و چرخ گردان برای ورزش می‌باشد (۳). دستکاری محیط عادی با قرار دادن وسایل ذکرشده داخل قفس و

و بیشتری بین نورون‌ها شود (۱۰). در ادامه، Hebb در سال ۱۹۴۷ این فرضیه را مطرح کرد که حیواناتی که در دوران نوزادی در محیط‌های غنی پرورش می‌یابند، از توانایی دائمی بیشتری برای حل مسئله برخوردارند. این یافته بر اساس این واقعیت بود که موش‌های صحرایی که به عنوان حیوان خانگی استفاده می‌شدند و شرایط زندگی و تحریکات محیطی بیشتری را تجربه کرده بودند، در تست‌های آزمایشگاهی نسبت به موش‌های صحرایی آزمایشگاهی عملکرد بهتری داشتند (۱۱). در نهایت، در دهه ۱۹۶۰ محیط غنی به عنوان یک الگوی علمی به کار گرفته شد و در آزمایشگاه روان‌شناسی Berkeley بود که اولین اثرات نورواناتومیک محیط غنی بر مغز به روشنی نشان داده شد (۱۲).

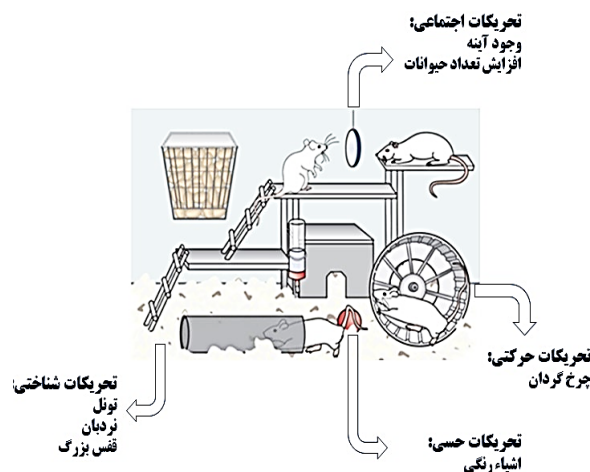
### الگوهای غنی‌سازی محیط

اصطلاح محیط غنی به معنای بهبود شرایط نگهداری و ایجاد رفاه بیشتر برای حیوانات آزمایشگاهی در مقایسه با حیوانات نگهداری شده به روش استاندارد می‌باشد (شکل ۱) (۱۳). بهبود شرایط زندگی از راه بزرگتر کردن قفس نگهداری حیوانات، زیاد کردن تعداد حیوانات در هر قفس و افزایش تحریکات حسی، حرکتی، شناختی و اجتماعی به دست می‌آید (۱۴). به منظور افزایش تحریکات حسی و شناختی از وسایل رنگی مختلف، تونل، توپ‌های رنگی، نردبان و ... در هر قفس استفاده می‌شود (۱۵). برای افزایش تحریکات اجتماعی، برخی مطالعات در داخل قفس نگهداری حیوانات، آینه قرار داده‌اند (۱۶). برای افزایش فعالیت حرکتی از چرخ‌های گردان جهت انجام تمرینات داوطلبانه در قفس نگهداری حیوانات استفاده می‌شود (۱۷). در خاتمه باید خاطر نشان ساخت که هر چند پروتکل‌های طراحی محیط غنی در مطالعات مختلف بسیار متفاوت بوده است؛ هیچ‌گونه توافقی در این باره که کدام یک از الگوهای محیط غنی مفیدترین محیط برای تأثیر بر حیوان است وجود ندارد.

یا جابه‌جا کردن محل اشیاء باعث ایجاد تغییر در محیط اجتماعی و فیزیکی و افزایش قدرت شناخت در حیواناتی نظیر موش شده است (۴). همچنین گزارش شده که قرار گرفتن در محیط غنی خطر ابتلا به زوال عقل را در انسان کاهش می‌دهد (۴). محیط غنی اثرات مثبت بر رفتارهای شناختی و عاطفی از جمله یادگیری و حافظه دارد (۵) و همچنین موجب افزایش توانایی در رو به رو شدن با اضطراب، ترس و استرس می‌شود (۶). مطالعات انجام شده نشان داده است که قرار گرفتن در معرض یک محیط پیچیده و تحریک‌کننده می‌تواند موجب تغییر در مورفولوژی نورون‌ها، میلین‌سازی و تشکیل سیناپس در دوران بلوغ، بزرگسالی و پیری شود (۳). به علاوه به نقش محیط غنی در بهبود اختلالات مولکولی و عملکردی سیستم عصبی مرکزی در بیماری‌هایی مانند افسردگی، سکتة مغزی، ترومای مغزی و اسکیزوفرنی نیز اشاره شده است (۷). در این مقاله مروری به چگونگی تأثیر محیط غنی بر اختلالات شناختی و مکانیسم‌های دخیل در آن پرداخته شد.

### تاریخچه غنی‌سازی محیط

اولین تلاش‌ها جهت بررسی تأثیر غنی‌سازی محیط بر حیوانات توسط Malacarne ایتالیایی (۱۸۱۶-۱۷۴۴) انجام گرفت. Malacarne پی برد که پرندگانی که در محیط غنی حضور داشته‌اند، حجم مغز (به ویژه مخچه) بزرگتری نسبت به پرندگان قرار گرفته در محیط ساده دارند (۸). سپس، Charles Robert Darwin در سال ۱۸۷۴ به بررسی نقش تحریکات محیطی بر اندازه مغز حیوانات پرداخت و نشان داد که مغز خرگوش‌های خانگی، کوچک‌تر از گونه‌های وحشی است. توجیه او برای این اختلاف، حبس تحمیل شده به دلیل خانگی بودن حیوانات بود (۹). در قرن بیستم، Ramon y Cajal (۱۹۱۳) اظهار داشت که تحریک مغز به واسطه محرک‌های محیطی می‌تواند موجب برقراری ارتباطات جدید



شکل ۱. الگوی غنی‌سازی محیط

موش‌های صحرایی سالمند داشته است (۲۰). به طور کلی عقیده بر این است که حضور در محیط غنی به مدت ۳ تا ۶ هفته کافی است تا باعث کاهش نقصان یادگیری و حافظه در جوندگان سالمند شود (۱۵). برخی مطالعات به بررسی تأثیر مدت زمان طولانی‌تر حضور در محیط غنی بر حافظه پرداخته‌اند؛ برای مثال در مطالعه‌ای مشخص شد که ۲۴ ساعت قرار گرفتن در شرایط محیط غنی به مدت ۱۰ هفته موجب بهبود حافظه فضایی در موش‌های صحرایی پیر شده است (۲۱) و یا نتایج حاصل از بعضی از مطالعات حاکی از آن است که حضور مادام‌العمر در محیط غنی می‌تواند اثرات بسیار قوی‌تر و موثرتری به همراه داشته باشد (۲۲) (جدول ۱).

**اثر مدت زمان حضور بر تأثیرگذاری محیط غنی**  
یکی از متغیرهای پر اهمیت که می‌تواند بر کارایی محیط غنی اثرگذار باشد، مدت زمان حضور در آن است. در این راستا، در مطالعه‌ای حضور موش‌های آزمایشگاهی به مدت ۷ روز در محیط غنی برای بهبود اختلال حافظه اجتماعی و افزایش نورون‌زایی، کافی بوده است (۱۸). همچنین مشاهده شده که حضور موش به مدت ۱۴ روز باعث بهبود حافظه تشخیص خود به خودی اشیاء (Object Recognition Spontaneous) در آزمون رفتاری Y-maze arena می‌گردد (۱۹). از سویی، مطالعه‌ای نشان داد که حتی در معرض قرار گرفتن دوره‌های کوتاه مدت روزانه ۳ ساعت به مدت ۸ هفته اثرات مثبت بر شناخت

جدول ۱. اثر مدت زمان حضور در محیط غنی بر تأثیرگذاری محیط غنی در مطالعات مختلف

منبع	مکانیسم	آزمون رفتاری	مدت زمان حضور	مدل حیوانی
(۱۸)	افزایش نورون‌زایی	بهبود حافظه اجتماعی	۷ روز	انزوای اجتماعی
(۶۲)	افزایش محافظت نورونی	بهبود حافظه احترازی	۲۱ روز	استرس روانی مزمن
(۶۳)	افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor)	بهبود حافظه احترازی	۲۸ روز	اعتیاد به مرفین
(۱۵)	کاهش التهاب عصبی هیپوکمپ	بهبود حافظه فضایی	۲۸ روز	التهاب سیستمیک
(۶۴)	افزایش محافظت نورونی، فعال شدن مسیر wnt/ $\beta$ -catenin	بهبود حافظه فضایی	۲۸ روز	دمانس واسکولار
(۶۵)	-	بهبود حافظه فضایی	۳۰ روز	ترک مت-آمفتامین
(۶۶)	بهبود LTP	بهبود حافظه احترازی	۴۰ روز	ایسکمی مغزی
(۲۱)	-	بهبود حافظه فضایی	۷۰ روز	موش‌های سالم
(۶۷)	کاهش پلاک‌های پیری در هیپوکمپ، کاهش Amyloid scavenger receptor (SR-BI) (class B member 1)	بهبود حافظه فضایی	۴ ماه	آلزایمر
(۳)	کاهش التهاب عصبی، افزایش فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز و فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor)	بهبود حافظه فضایی	۴ ماه	آنفلوانزا

تراکم خارهای دندریتی و افزایش سلول‌های هرمی (Pyramidal) و ستاره‌ای (Stellate) می‌باشند (۲۴). تغییرات در مورفولوژی دندریت با تغییرات سیناپسی همراه است، در نتیجه جای تعجب نیست که محیط غنی با افزایش تعداد سیناپس‌ها و اتصالات سیناپسی، انتقال سیناپسی را در قشر مغز افزایش داده و از این راه، تعادل تحریک/مهار را برهم زند (۲۵).

**سازوکار تأثیر محیط غنی**  
قرار گرفتن در محیط‌های پیچیده و غنی‌شده سبب تغییرات مورفولوژیکی قابل توجه و در پی آن افزایش وزن مغز، به ویژه وزن و ضخامت قشر مغز و هیپوکمپ می‌شود (۲۳). برخی عوامل موثر در این تغییرات بزرگ مورفولوژیک شامل: افزایش تراکم و اندازه نورونی، شاخه‌ها و طول دندریت،

### محیط غنی و نورون‌زایی

یکی از موضوعاتی که بیشترین توجه را طی سال‌های اخیر به خود جلب کرده است، تأثیر حضور در محیط غنی بر نورون‌زایی و کمک آن به پیشبرد عملکرد شناختی می‌باشد (۵). جوندگانی که ظرفیت نورون‌زایی بیشتری دارند، عملکرد بهتری را نیز در آزمون‌های حافظه فضایی بروز می‌دهند که نشان‌دهنده رابطه میان میزان یادگیری و تعداد نورون‌های جدید است (۲۶). در حال حاضر مطالعات بی‌شماری وجود دارد که نشان می‌دهند نورون‌زایی در بزرگسالی در هر دو رفتار شناختی و احساسی وابسته به هیپوکمپ نقش دارد (۲۷). نشان داده شده است که محیط غنی باعث افزایش بقای نورون‌های گرانولی جدید می‌شود که در شکنج دندانه‌ای (Dentate Gyrus (DG)) هیپوکمپ (۲۸) تکثیر می‌یابند. از سویی، مهار فارماکولوژیکی تکثیر سلولی در هنگام حضور در محیط غنی از نورون‌زایی هیپوکمپ و هرگونه بهبود حافظه مبتنی بر هیپوکمپ جلوگیری می‌کند (۵). بر اساس نظر Kempermann ترکیب چالش‌های شناختی با ورزش فیزیکی در حفظ مخزن نورون‌های جدید در DG که بعداً می‌توانند در مواجهه با چالش‌های شناختی به کار گرفته شوند، بسیار موثر خواهد بود. میزان این نورون‌زایی به سن موش و مدت زمان سکونت در محیط غنی بستگی دارد (۲۷). به طور کلی؛ تشدید تکثیر سلولی و افزایش توان بقای سلول‌های عصبی در شکنج دندانه‌ای حیوانات بالغ پس از قرار گرفتن در محیط غنی به اثبات رسیده است (۵).

### محیط غنی و دگرگونی‌های سیناپسی

حضور در محیط غنی نه تنها در تعداد نورون‌ها تغییر ایجاد می‌کند، بلکه مورفولوژی سلول‌های عصبی را نیز دگرگون نموده و باعث افزایش تعداد شاخه‌ها و خارهای دندریتی می‌شود (۲۹). با توجه به این که خارهای دندریتی محل ایجاد اتصالات سیناپسی می‌باشند؛ این گونه به نظر می‌رسد که یکی از اصلی‌ترین سازوکارهای بهبود وضعیت شناختی حیوانات حاضر در محیط غنی، افزایش تعداد سیناپس‌ها باشد. خارهای اضافی را حتی اگر سیناپس عملکردی ایجاد نکنند، می‌توان در دوره‌های غنی‌سازی حفظ کرد. این ساختارهای خاموش می‌توانند مجموعه‌ای از سیناپس‌ها را تشکیل دهند که آمادگی فعال شدن در زمان تحریک را دارند و ممکن است نقش اساسی در یادگیری داشته باشند که به موش‌های محیط غنی اجازه‌ی یادگیری سریع‌تر نسبت به هم‌تایان خود در شرایط استاندارد را می‌دهد (۳۰). بیشتر سیناپس‌هایی که نورون‌های هرمی هیپوکمپ را به یکدیگر متصل می‌کنند، در خارهای دندریتی قرار دارند (۳۱). در حقیقت، موش‌های بزرگ شده در محیط غنی در مقایسه با موش‌های بزرگ شده در شرایط استاندارد تفاوت‌های

بزرگی در تراکم سیناپس، مورفولوژی خارهای دندریتی و فعالیت عصبی هیپوکمپ دارند (۳۲). علاوه بر این، محیط غنی بیان پروتئین‌های پیش و پس‌سیناپسی دخیل در فرایند سیناپس‌زایی را نیز افزایش می‌دهد (۳۳). همچنین در جوندگانی که در محیط غنی نگهداری شده‌اند تغییراتی در میزان بیان ژن‌های مربوط به سازمان‌دهی مجدد و تقویت سیناپس‌های موجود و تشکیل سیناپس‌های جدید مشاهده شده است (۲۹). در این راستا یک مطالعه نشان داد که پروتکل محیط غنی روزانه ۳ ساعت به مدت ۲ ماه در موش‌های صحرایی ۱۸ ماهه، توانست باعث افزایش تعداد آستروسیت‌ها با مورفولوژی پیچیده‌تر نسبت به موش‌هایی شود که در شرایط استاندارد نگهداری شده بودند (۳۴).

### محیط غنی و عوامل نوروتروفیک

از مولکول‌هایی که در نتیجه حضور در محیط غنی افزایش پیدا می‌کنند، عوامل نوروتروفیک هستند. عوامل نوروتروفیک پروتئین‌هایی هستند که بقاء، تقسیم، رشد، تمایز و پلاستیسیته نورون‌ها را تقویت می‌کنند و در تغذیه سلول‌های عصبی نقش دارند. از جمله عوامل نوروتروفیکی که به واسطه حضور در محیط غنی افزایش پیدا می‌کنند می‌توان به عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (۳۵)، فاکتور رشد شبه انسولین - یک عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (۳۶) و فاکتور رشد عصبی (۳۷) اشاره کرد. این عوامل در پی حضور در محیط غنی در مناطق مختلف مغزی از جمله: قشر مغز، هیپوکمپ و مخچه افزایش می‌یابند (۳۸). به نظر می‌رسد افزایش این عامل‌های نوروتروفیک یکی از عوامل زمینه‌ساز بهبود عملکرد حرکتی و شناختی ناشی از حضور در محیط غنی باشد (۳۸).

### محیط غنی و انتقال دهنده‌های عصبی

بهبود اختلالات عصبی به دنبال حضور در محیط غنی ممکن است به دلیل تغییرات ایجاد شده در مقدار میانجی‌های سیناپسی، تعداد گیرنده‌های آنها (۳۹) و افزایش پروتئین‌های سیناپسی مانند PSD95 باشد (۴۰). اگرچه در رابطه با شکل‌پذیری سیناپسی طولانی مدت توجه بیشتری بر روی سیستم گلوتاماترژیک معطوف شده است، ولی بسیاری از مطالعات نقش بسیار پر اهمیتی برای سایر میانجی‌ها و تعدیل‌کننده‌های سیناپسی قائل شده‌اند (۴۱). شواهد بسیار روشنی وجود دارد مبنی بر این که استیل کولین، نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین با تأثیر بر هیپوکمپ در انواع یادگیری، حافظه، شناخت و پدیده تقویت طولانی مدت نقش مهمی را ایفا می‌نمایند (۴۱، ۴۲). مجموعه هسته‌های نورونی کولینرژیک در هسته سپتوم میانی، منبع اصلی استیل کولین هیپوکمپ است (۴۱). منبع نوراپی‌نفرین مغز عمدتاً هسته لوکوس سرتلوس است و یکی از

آنزیم‌های آپوپتوزی را کاهش می‌دهد (۵۳). محیط غنی، نورون‌زایی هیپوکمپ، واکنش ایمنی سیناپتوفیزین (Synaptophysin) و سطح نوروتروفین‌ها را در مغز افزایش می‌دهد (۵۴). اولین مدرک مبنی بر این که محیط غنی می‌تواند در یک مدل ژنتیکی اختلال مغزی مفید باشد، با استفاده از موش‌های ترانسژنیک دچار بیماری هانتینگتون ارائه شد (۵۵). در این مدل حیوانی نشان داده شده است که غنی‌سازی پیچیده محیط (ورزش + محیط غنی شده) باعث کاهش رفتارهای حرکتی غیر طبیعی، بهبود حافظه فضایی، افزایش سطح سیناپتوفیزین هیپوکمپ و نئوکورتکس و حتی به تأخیر افتادن آغاز اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی می‌شود (۵۶).

### محیط غنی و التهاب عصبی

التهاب عصبی در انسان باعث پیشرفت بیماری‌هایی نظیر آلزایمر، پارکینسون و مالتیل اسکروزیس می‌شود (۵۷). همچنین در بسیاری از مدل‌های حیوانی، فعال شدن سیستم ایمنی در پی مواجهه با ذرات ویروسی و باکتریایی موجب اختلال در یادگیری و حافظه شده است (۵۸). التهاب در هیپوکمپ با افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (شامل اینترلوکین یک-بتا، اینترلوکین شش و فاکتور نکروز تومور-آلفا (Tumor necrosis factor alpha)) و بیان فاکتورهای رشد مشتق از مغز و فاکتور رشد عصبی را کاهش می‌دهد (۵۹). محیط غنی باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی (۱۵) و افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی در هیپوکمپ شده (۱۵) و از عوارض ناشی از التهاب عصبی جلوگیری می‌کند همچنین محیط غنی به واسطه افزایش رگ‌زایی موجب دفع راحت‌تر مواد سمی ناشی از التهاب عصبی از مغز می‌شود (۶۰). نتایج برخی از مطالعات نشان می‌دهد که حضور در محیط غنی تأثیر معناداری بر سطح اینترلوکین یک-بتا، اینترلوکین ده و فاکتور نکروز تومور-آلفا در هیپوکمپ موش‌های شاهد ندارد (۱۵). این بدان معنی است که سطح پایه اینترلوکین یک-بتا و فاکتور نکروز تومور-آلفا در هیپوکمپ ممکن است تحت تأثیر شرایط طبیعی مانند حضور در محیط غنی قرار نگیرد. علاوه بر این، نشان داده شده است که بیان اینترلوکین ده معمولاً فقط در صورت وجود التهاب عصبی تغییر می‌کند و در موش‌های سالم، حضور در محیط غنی با افزایش سطح اینترلوکین ۱۰ همراه نیست (۶۱).

### بحث

انواع مختلفی از محیط غنی وجود دارد و هر یک از آنها می‌توانند به واسطه ایجاد تحریکات حسی، حرکتی، اجتماعی و شناختی، تأثیرات

مهم‌ترین خروجی‌های آن، هیپوکمپ می‌باشد (۴۳-۴۱). نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی در ناحیه تگمنتوم قدامی و بخش متراکم ماده سیاه (Substantia nigra pars compacta) دو منبع اصلی دوپامین مغز هستند (۴۱). منبع اصلی سروتونین مغز نیز گروهی از هسته‌ها به نام هسته‌های رافه می‌باشند (۴۱). محیط غنی موجب افزایش تعداد گیرنده‌های ان - متیل - دی - آسپاراتات ((NMDA) - N-methyl-D-aspartate receptor) در هیپوکمپ موش می‌شود (۴۴). همچنین گزارش شده است که روند بهبود یادگیری و حافظه در موش‌هایی که در محیط غنی قرار گرفته‌اند حاصل از افزایش تعداد گیرنده‌های پیش‌سیناپسی NMDA و افزایش ترشح نوراپی‌نفرین ناشی از آن می‌باشد (۴۵). انتقال سیناپسی کولینرژیک در حیوانات قرار گرفته در محیط غنی افزایش می‌یابد (۴۵). ثابت شده است محیط غنی با افزایش تعداد گیرنده‌های  $\alpha$ -7 که غالباً در ناحیه CA1 هیپوکمپ قرار دارند، نقش بسیار مهمی در پیشبرد یادگیری، حافظه و اعمال شناختی دارد (۴۶). همچنین گزارش شده است که محیط غنی موجب کاهش میزان استیل کولین استراز در آمیگدال می‌شود (۴۴). محیط غنی نوراپی‌نفرین را در مغز افزایش می‌دهد (۴۴). افزایش سیگنالینگ نوراپی‌نفرین و بتا‌آدرنرژیک در سطح لیگاند و گیرنده، واسطه اصلی عملکرد محیط غنی به دنبال آسیب نورونی ناشی از آمیلوئید بتای انسانی گزارش شده است. علاوه بر آن، اثر مهارکننده محیط غنی بر سیستم ایمنی از راه پیام‌رسانی بتا‌آدرنرژیک و فعال شدن گیرنده‌های  $\beta$ 2 اعمال می‌شود (۴۷). شواهدی وجود دارد که محیط غنی میزان دوپامین را در آمیگدال و هیپوکمپ موش افزایش داده است (۴۸). همچنین محیط غنی تعداد گیرنده‌های سروتونین را نیز در هیپوکمپ افزایش می‌دهد (۴۹).

### محیط غنی و اختلالات عصبی

بیماری آلزایمر نوعی اختلال تحلیل برنده عصبی است که عمدتاً نئوکورتکس و هیپوکمپ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مشخصه پاتولوژیک این بیماری پلاک‌های آمیلوئید و گره‌های نوروفیبریلاری (Neurofibrillary tangles) می‌باشد (۵۰، ۵۱). شواهد موجود نشان می‌دهند که مداخلات رفتاری که موجب بقای نورون‌های جدید می‌شوند ممکن است ما را در مقابل این بیماری محافظت کنند (۵۲). فرضیه ذخیره نورونرژیک حاکی از آن است که محیط غنی نورون‌زایی را تحریک کرده و به هیپوکمپ اجازه می‌دهد تا با آسیب‌های محیطی بهتر مقابله کند (۲۷). علاوه بر سایر مزایای مشاهده شده محیط غنی در مدل‌های بیماری آلزایمر، نشان داده شده است که رگ‌زایی در نواحی مرتبط با عملکرد شناختی را افزایش داده، استرس اکسیداتیو مغزی و بیان



## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق در پژوهش

در این پژوهش هیچ نوع نمونه انسانی یا حیوانی مورد استفاده قرار نگرفته است و شامل ملاحظات اخلاقی نمی‌باشد. تمامی پژوهش‌های بررسی شده یا استفاده شده در این مطالعه، در منابع مورد اشاره دقیق قرار گرفته‌اند تا حقوق نویسندگان حفظ شود.

### مشارکت نویسندگان

هر سه نویسنده در نگارش و جمع‌آوری این مقاله شرکت داشته‌اند.

### منابع مالی

برای انجام این مطالعه از هیچ سازمان و یا ارگانی کمک‌های مالی دریافت نشده است.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از سرکار خانم سمانه قربانی شیرکوهی به جهت کمک در ترجمه بخش‌هایی از مقاله تشکر به عمل می‌آورند.

### تعارض منافع

این پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافی نداشته است.

متفاوتی بر رفتار و شناخت حیوانات اعمال کنند. تغییرات ایجاد شده می‌تواند به دلیل تأثیراتی باشد که حضور در محیط غنی بر تعداد نورون‌ها، سیناپس‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی، عوامل نوروتروفیک و التهاب عصبی دارد. جدا از قرار دادن چرخ گردان، اشیاء رنگی، تونل، نردبان، آینه و افزایش اندازه قفس و یا تعداد حیوانات، محیط غنی می‌تواند دارای پلت‌های غذای پنهان شده و انواع خوراکی‌های قرار گرفته در اسباب بازی‌ها برای تشویق حیوانات به جستجو و کار برای به دست آوردن غذا باشد. این نوع محیط غنی توانایی ویژه‌ای برای کنترل محیط و منابع ضروری به حیوانات می‌بخشد. با این حال، همه انواع محیط غنی بر رفاه حیوانات موثر نیستند و ممکن است موجب بهبود شناخت نشوند؛ به عنوان مثال، در برخی از سویه‌های موش سوری، مشخص شده است که بسیاری از محرک‌ها می‌توانند اضطراب و رفتار پرخاشگرانه را برانگیزند.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نقش محیط غنی در بهبود اختلالات مولکولی و عملکردی سیستم عصبی مرکزی در بیماری‌هایی مانند افسردگی و سکنه مغزی و کاهش خطر ابتلا به زوال عقل در انسان؛ می‌توان امیدوار بود تا در آینده نزدیک محیط غنی به معنی فراهم آوردن محیط زندگی مناسب و دلپذیر به عنوان یک راهکار غیر دارویی موثر در درمان بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در انسان مورد استفاده قرار گیرد.

## References

1. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(22):1670-1679.
2. Douglas S, James I, Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2004;10(3):171-177.
3. Jurgens HA, Johnson RW. Environmental enrichment attenuates hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2012;26(6):1006-1016.
4. Viola GG, Binder LB, Muccini E, Martins WC, Cristaldo PF, Tasca CI, et al. Environmental enrichment condition does not alter glutamine synthetase activity in the hippocampus and cerebral cortex of Swiss albino mice. *Journal of Systems and Integrative Neuroscience*. 2015;1(1):29-32.
5. Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *European Journal of Neuroscience*. 2005;21(2):513-521.
6. Schloesser RJ, Lehmann M, Martinowich K, Manji HK, Herkenham M. Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Molecular Psychiatry*. 2010;15(12):1152-1163.
7. Hannan AJ. Environmental enrichment and brain repair: Harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2014;40(1):13-25.

8. Renner MJ, Rosenzweig MR. Enriched and impoverished environments: Effects on brain and behavior. New York:Springer;1987.
9. Darwin C. The descent of man and selection in relation to sex. Vol. 1 D. Wisconsin:Appleton;1896.
10. Ramon y Cajal SR. (1913-14) Estudios sobre la degeneración del sistema nervioso. Madrid: Moya, [Reprint and 2nd ed with additional translations by DeFelipe J, Jones EG]. New York:Oxford University Press;1991.
11. Hebb DO. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *American Psychologist*. 1947;2:306-307.
12. Krech D, Rosenzweig MR, Bennett EL. Relations between brain chemistry and problem-solving among rats raised in enriched and impoverished environments. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1962;55(5):801-807.
13. Staszuk C, Bienert-Zeit A. The equine periodontium: The (re) model tissue. *The Veterinary Journal*. 2012;194(3):280-281.
14. Beaver BV. Environmental enrichment for laboratory animals. *The official Journal of the Institute for Laboratory Animal Research*. 1989;31(2):5-11.
15. Keymoradzadeh A, Hedayati Ch M, Abedinzade M, Gazor R, Rostampour M, Taleghani BK. Enriched environment effect on lipopolysaccharide-induced spatial learning, memory impairment and hippocampal inflammatory cytokine levels in male rats. *Behavioural Brain Research*. 2020;394:112814.
16. Fuss J, Richter SH, Steinle J, Deubert G, Hellweg R, Gass P. Are you real? Visual simulation of social housing by mirror image stimulation in single housed mice. *Behavioural Brain Research*. 2013;243:191-198.
17. Berggren KL, Kay JJM, Swain RA. Examining cerebral angiogenesis in response to physical exercise. In: Milner R, editor. *Cerebral Angiogenesis*. New York:Humana Press;2014. pp. 139-154.
18. Monteiro BMM, Moreira FA, Massensini AR, Moraes MFD, Pereira GS. Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. *Hippocampus*. 2014;24(2):239-248.
19. Darwish H, Mahmood A, Schallert T, Chopp M, Therrien B. Simvastatin and environmental enrichment effect on recognition and temporal order memory after mild-to-moderate traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2014;28(2):211-226.
20. Sampedro-Piquero P, Begega A, Zancada-Menendez C, Cuesta M, Arias JL. Age-dependent effects of environmental enrichment on brain networks and spatial memory in wistar rats. *Neuroscience*. 2013;248:43-53.
21. Bennett JC, McRae PA, Levy LJ, Frick KM. Long-term continuous, but not daily, environmental enrichment reduces spatial memory decline in aged male mice. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2006;85(2):139-152.
22. Kobayashi S, Ohashi Y, Ando S. Effects of enriched environments with different durations and starting times on learning capacity during aging in rats assessed by a refined procedure of the Hebb-Williams maze task. *Journal of Neuroscience Research*. 2002;70(3):340-346.
23. Diamond MC, Ingham CA, Johnson RE, Bennett EL, Rosenzweig MR. Effects of environment on morphology of rat cerebral cortex and hippocampus. *Journal of Neurobiology*. 1976;7(1):75-85.
24. Jung CKE, Herms J. Structural dynamics of dendritic spines are influenced by an environmental enrichment: an in vivo imaging study. *Cerebral Cortex*. 2014;24(2):377-384.
25. Landers MS, Knott GW, Lipp HP, Poletaeva I, Welker E. Synapse formation in adult barrel cortex following naturalistic environmental enrichment. *Neuroscience*. 2011;199:143-152.
26. Sisti HM, Glass AL, Shors TJ. Neurogenesis and the spacing effect: Learning over time enhances memory and the survival of new neurons. *Learning & Memory*. 2007;14(5):368-375.
27. Andersen SL, Teicher MH. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in Neurosciences*. 2008;31(4):183-191.
28. Segovia G, Yague AG, García-Verdugo JM, Mora F. Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. *Brain Research Bulletin*.

2006;70(1):8-14.

29. Kreft H, Jetz W. Global patterns and determinants of vascular plant diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(14):5925-5930.

30. Keck T, Hubener M, Bonhoeffer T. Interactions between synaptic homeostatic mechanisms: An attempt to reconcile BCM theory, synaptic scaling, and changing excitation/inhibition balance. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017;43:87-93.

31. Matsuzaki M, Ellis-Davies GCR, Nemoto T, Miyashita Y, Iino M, Kasai H. Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nature Neuroscience*. 2001;4(11):1086-1092.

32. Rampon C, Jiang CH, Dong H, Tang Y-P, Lockhart DJ, Schultz PG, et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(23):12880-12884.

33. Lambert TJ, Fernandez SM, Frick KM. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2005;83(3):206-216.

34. Sampedro-Piquero P, De Bartolo P, Petrosini L, Zancada-Menendez C, Arias JL, Begega A. Astrocytic plasticity as a possible mediator of the cognitive improvements after environmental enrichment in aged rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2014;114:16-25.

35. Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B, Persson H, Winblad B, Lindfors N. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neuroscience Letters*. 1992;138(1):153-156.

36. Aberg MA, Aberg ND, Palmer TD, Alborn AM, Carlsson-Skwirut C, Bang P, et al. IGF-I has a direct proliferative effect in adult hippocampal progenitor cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2003;24(1):23-40.

37. Torasdotter M, Metsis M, Henriksson BG, Winblad B, Mohammed AH. Environmental enrichment results in higher

levels of nerve growth factor mRNA in the rat visual cortex and hippocampus. *Behavioural Brain Research*. 1998;93(1-2):83-90.

38. Angelucci F, De Bartolo P, Gelfo F, Foti F, Cutuli D, Bossu P, et al. Increased concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat cerebellum after exposure to environmental enrichment. *The Cerebellum*. 2009;8(4):499-506.

39. Mainardi M, Landi S, Gianfranceschi L, Baldini S, De Pasquale R, Berardi N, et al. Environmental enrichment potentiates thalamocortical transmission and plasticity in the adult rat visual cortex. *Journal of Neuroscience Research*. 2010;88(14):3048-3059.

40. Nithianantharajah J, Levis H, Murphy M. Environmental enrichment results in cortical and subcortical changes in levels of synaptophysin and PSD-95 proteins. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2004;81(3):200-210.

41. Bazzari AH, Parri HR. Neuromodulators and long-term synaptic plasticity in learning and memory: A steered-glutamatergic perspective. *Brain Sciences*. 2019;9(11):300.

42. Khakpour-Taleghani B, Reisi Z, Haghparast A. The blockade of D1/D2-like dopamine receptors within the dentate gyrus of Hippocampus decreased the reinstatement of morphine-extinguished conditioned place preference in rats. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2015;6(2):73-82.

43. Lashgari R, Khakpour-Taleghani B, Motamedi F, Shahidi S. Effects of reversible inactivation of locus coeruleus on long-term potentiation in perforant path-DG synapses in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008;90(2):309-316.

44. Li B-Y, Wang Y, Tang H, Chen S-D. The role of cognitive activity in cognition protection: From Bedside to Bench. *Translational Neurodegeneration*. 2017;6(1):1-17.

45. Grilli M, Zappettini S, Zanardi A, Lagomarsino F, Pittaluga A, Zoli M, et al. Exposure to an enriched environment selectively increases the functional response of the pre-synaptic NMDA receptors which modulate noradrenaline release in mouse hippocampus. *Journal of Neurochemistry*. 2009;110(5):1598-1606.

46. Yuan M, Zhang X-X, Fu X-C, Bi X. Enriched environment alleviates post-stroke cognitive impairment through enhancing  $\alpha 7$ -nAChR expression in rats. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2020;78(10):603-610.
47. Xu H, Rajsombath MM, Weikop P, Selkoe DJ. Enriched environment enhances  $\beta$ -adrenergic signaling to prevent microglia inflammation by amyloid- $\beta$ . *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10(9):e8931.
48. Li R, Wang X, Lin F, Song T, Zhu X, Lei H. Mapping accumulative whole-brain activities during environmental enrichment with manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2020;210:116588.
49. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Sale A, Maffei L. Nurturing brain plasticity: Impact of environmental enrichment. *Cell Death & Differentiation*. 2010;17(7):1092-1103.
50. Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. Viral parkinsonism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(7):714-721.
51. Keymoradzadeh A, Komaki A, Faraji N, Golipoor Z, Shahshahani P. The effect of different doses of melatonin on learning and memory deficit in Alzheimer model of rats. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2021;7(1):1-9.
52. Ekonomou A, Savva GM, Brayne C, Forster G, Francis PT, Johnson M, et al. Stage-specific changes in neurogenic and glial markers in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 2015;77(8):711-719.
53. Cabeza R. Prefrontal and medial temporal lobe contributions to relational memory in young and older adults. In: Zimmer H, Mecklinger A, Lindenberger U. Handbook of binding and memory: Perspectives from cognitive neuroscience. New York:Oxford University Press;2006. pp. 595-626.
54. Barnes DKA. Remote islands reveal rapid rise of southern hemisphere sea debris. *The Scientific World Journal*. 2005;5:915-921.
55. Blakemore C, Deacon R, York D, Hannan AJ. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature*. 2000;404(6779):721-722.
56. Nithianantharajah J, Barkus C, Murphy M, Hannan AJ. Gene-environment interactions modulating cognitive function and molecular correlates of synaptic plasticity in Huntington's disease transgenic mice. *Neurobiology of Disease*. 2008;29(3):490-504.
57. Kipnis J, Derecki NC, Yang C, Scrabble H. Immunity and cognition: What do age-related dementia, HIV-dementia and 'chemo-brain' have in common?. *Trends in Immunology*. 2008;29(10):455-463.
58. Zarifkar A, Choopani S, Ghasemi R, Naghdi N, Maghsoudi AH, Maghsoudi N, et al. Agmatine prevents LPS-induced spatial memory impairment and hippocampal apoptosis. *European Journal of Pharmacology*. 2010;634(1-3):84-88.
59. Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainotti G, et al. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Research*. 2010;88(5):1106-1112.
60. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nature Genetics*. 2004;36(8):827-835.
61. Talvani A, Teixeira MM. Inflammation and Chagas disease: Some mechanisms and relevance. *Advances in Parasitology*. 2011;76:171-194.
62. Kumar RS, Narayanan SN, Kumar N, Nayak S. Exposure to enriched environment restores altered passive avoidance learning and ameliorates hippocampal injury in male albino Wistar rats subjected to chronic restraint stress. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2018;8(4):231-236.
63. Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by prenatal exposure to morphine in juvenile rats. *Neuroscience*. 2015;305:372-383.
64. Jin X, Li T, Zhang L, Ma J, Yu L, Li C, Niu L. Environmental enrichment improves spatial learning and memory in vascular dementia rats with activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin signal pathway. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Ex-*

*perimental and Clinical Research*. 2017;23:207-215.

65. Hajheidari S, Miladi-Gorji H, Bigdeli I. Environmental enrichment prevents methamphetamine-induced spatial memory deficits and obsessive-compulsive behavior in rats. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2017;12(1):8-14.
66. Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Samaei SA, Rashidy-Pour A. Protective effects of enriched environment against transient

cerebral ischemia-induced impairment of passive avoidance memory and long-term potentiation in rats. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2017;8(6):443-452.

67. Balthazar J, Schowe NM, Cipolli GC, Buck HS, Viel TA. Enriched environment significantly reduced senile plaques in a transgenic mice model of Alzheimer's disease, improving memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:288.