

Comunicación Breve

Patrones de movimiento en campo abierto de la rata con conducta autista sometida a estimulación musical

Patterns of movement in the open field of the rat with autistic behavior subjected to musical stimulation

Monje-Reyna Daniela¹, García-Hernández Luis I², Coria-Ávila Genaro A², Toledo María R²,
Hernández-Aguilar María E², Manzo-Denes Jorge²

¹Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver. ²Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.

Recibido: 15 de octubre de 2017

Aceptado: 05 de enero de 2018

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2018/20/20.html

Resumen

El trastorno del espectro autista se manifiesta con una serie de alteraciones sensoriales y del comportamiento de distinta intensidad y severidad, por lo que su diagnóstico se basa en la evaluación conductual. La activación sensorial auditiva, mediante la estimulación musical, es una de las intervenciones que se han implementado para revertir este trastorno. Sin embargo, en modelos animales aún no se ha evaluado el impacto de la estimulación musical. Este trabajo implementó la estimulación musical en un modelo de inducción posnatal de autismo, donde se expuso a ratas Wistar a música clásica desde el día p1 al p30 para evaluar conductas motrices en campo abierto. Sujetos de ambos sexos presentaron mayor actividad locomotriz cuando recibieron la estimulación musical en comparación con el grupo que no estuvo expuesto. Estos datos sugieren que la vía auditiva activa significativamente a los circuitos involucrados en la locomoción.

Palabras clave: Autismo, Conducta, Música, Valproato.

Abstract

Autism spectrum disorder represents a series of sensory and behavioral alterations of different intensity and severity, so that its diagnosis is based exclusively on behavioral evaluation. Auditory sensory activation, through musical stimulation, is one of the different interventions that have been implemented for the improvement of this disorder. However, the impact of musical stimulation on autism has not yet been evaluated in animal models. This work implemented the musical stimulation in a model of postnatal autism induction of autism, where subjects were exposed to stimulation with classical music from day p1 to p30 in order to evaluate their motor behavior in open field tests. Autistic subjects, both females and males, presented increased locomotor activity when they received musical stimulation. Thus, it is suggested that the auditory pathway significantly activates the circuits involved in locomotion.

Keywords: Autism, Behaviour, Music, Valproate.

*Correspondencia: Dr. Jorge Manzo. Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana. Médicos y odontólogos s/n, Unidad del Bosque, 91010 Xalapa Enriquez, Veracruz, México. Teléfono: (228) 841-8900 Ext. 16309. Correo electrónico: jmanzo@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



I. Introducción

El trastorno del espectro autista en niños es una condición que inicia en la infancia temprana y permanece a lo largo de la vida. Se presenta con diferentes grados de severidad y, desde los inicios de su clasificación, el diagnóstico conductual ha sido la base para su reconocimiento clínico. Su etiología puede responder a factores genéticos o epigenéticos que implican un neurodesarrollo alterado.^{1,4} Aunque se observa una gama de manifestaciones dentro del espectro autista, se resaltan tres alteraciones características: interacción social disminuida, déficits de comunicación y conductas restringidas o repetitivas.

Actualmente se cuenta con diversos modelos en murinos para el estudio del fenotipo autista que han abierto nuevas oportunidades de investigación en animales.^{1,4} Dentro de ellos, el uso del valproato administrado posnatalmente en roedores ha demostrado alterar de manera particular los patrones de desarrollo cerebral, poniendo de manifiesto conductas propias del espectro autista.⁴ La administración de valproato como teratógeno afecta la estructura neuronal, la correcta arborización y la poda dendrítica,^{1,4} impidiendo una apropiada sinaptogénesis y una función neuronal adecuada, lo que se refleja en una alteración de funciones motoras y sensoriales. Tanto en humanos como en estos modelos animales se presentan respuestas atípicas a la estimulación sensorial y se ha encontrado que la disfunción de conductas motoras y sensitivas están presentes en más del 70% de los individuos.⁴ Esto concuerda con el trabajos de Khongrum y Wattanathorn⁵ en los que, con el uso de una arena de campo abierto, los animales autistas tratados con valproato presentaron menor exploración al ambiente respecto a los controles.⁵ Aunado a alteraciones sensoriomotoras, el paradigma de campo abierto ha servido para evaluar conductas de ansiedad, bajo la premisa de que conforme el animal avanza hacia el centro de la arena se encuentra más desprotegido que en los laterales o esquinas, y esto le ocasiona un

conflicto natural entre explorar algo novedoso y la tendencia innata de escapar de una potencial amenaza.^{6,7} Sumado a las pruebas conductuales en autismo se encuentran diferentes tipos de alternativas de intervención terapéutica para humanos dirigidas a atender habilidades comunicativas, sociales y conductuales, entre las cuales se encuentra la estimulación musical,⁸ la cual cuenta con un amplio rango de técnicas sistematizadas y definidas que proveen un marco aplicable para el trabajo terapéutico en esta población.⁸⁻¹⁰ Las investigaciones muestran la preferencia de los sujetos por el estímulos musicales en comparación con estímulos verbales,⁹ concluyendo que probablemente la estructura regular de la música puede proveer una especie de andamiaje para la organización de entradas de información sensorial, y que la habilidad para detectar pequeños cambios tonales permanece conservada, lo que se relaciona con la memoria tonal, el procesamiento métrico y armónico, así como con el procesamiento de fonemas nativos.¹¹ Además, se ha observado el favorecimiento del desarrollo de conducta social, de cooperación y de contacto visual.¹¹

Las investigaciones en animales muestran que la exposición a algunas composiciones de Mozart (sonata para dos pianos K.448) tiene efectos óptimos en la conducta. Dentro de los hallazgos se encontró que animales con esta estimulación musical, eran más rápidos y cometían menos errores en las pruebas realizadas en un laberinto múltiple en T.¹² Utilizando también otras sonatas de Mozart (K.280 F, K.282 E, K.283 G), se ha observado el efecto neuroprotector a largo plazo contra déficits de memoria espacial,¹³ sugiriendo que la música estimula el procesamiento de la información espacial, así como mecanismos de excitación emocional.¹³

A pesar de la serie de investigaciones que a la fecha se han desarrollado en relación con la música y su efecto en la conducta motora, se carece de estudios que analicen el efecto de la estimulación musical en ratas con autismo inducido, lo que constituyó el objetivo del presente trabajo.

2. Material y métodos

2.1. Sujetos experimentales

Se utilizaron ratas macho y hembra de la cepa Wistar, que fueron puestas en cruce durante 12 días. Posteriormente se mantuvieron en el bioterio alojadas individualmente en cajas de acrílico transparente, con ciclo de luz invertido de 12-12 hrs (apagado de luz a las 8:00 hrs) con comida y agua ad libitum en todas las fases del experimento.

Después del nacimiento, las crías recibieron en el día post natal (PN) 10 una única

inyección subcutánea; dependiendo si pertenecían al grupo experimental o control, recibieron una inyección de valproato de sodio (VPA; Sigma- Aldrich, 400 mg/kg en solución salina al 0.9%), o únicamente solución salina al 0.9% (Ctrl). Las crías permanecieron alojadas junto a su madre hasta el día PN21 en el que fueron destetadas. Posterior al destete las ratas se mantuvieron juntas hasta el PN30, Figura 1.

Los protocolos experimentales se realizaron bajo los estándares de la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999).

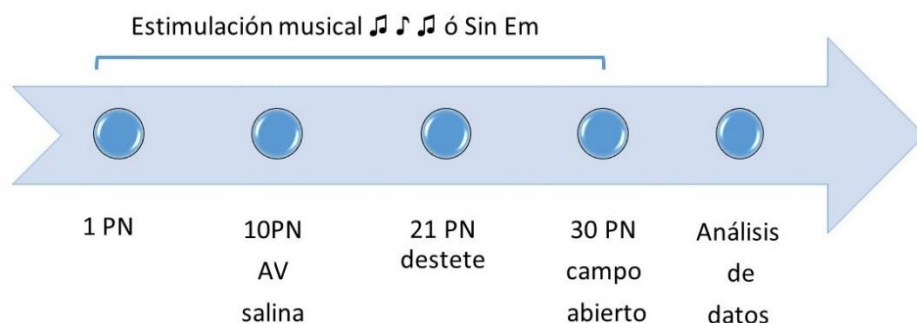


Figura 1. Representación esquemática del diseño experimental

La población total se dividió en cuatro grupos de ambos sexos. Cada grupo se conformó por 6 animales. El Grupo Control Control (CC) fueron ratas Ctrl de 30 días de edad postnatal que no recibieron estimulación musical. El Grupo Control Música (CM) fueron ratas Ctrl de 30 días de edad de que recibieron

estimulación musical. El Grupo Autista Control (AC) fueron ratas VPA de 30 días de edad tratadas post natalmente con valproato que no recibieron estimulación musical. El Grupo Autista Música (AM) fueron ratas VPA de 30 días de edad tratadas que recibieron estimulación musical. Ver tabla 1.

Hembras y Machos			
AM	CM	AC	CC
Ratas tratadas post natalmente con valproato que reciben estimulación musical.	Ratas control que reciben estimulación musical	Ratas tratadas post natalmente con valproato que <i>no</i> reciben estimulación musical.	Ratas control que <i>no</i> reciben estimulación musical.

Tabla 1. La tabla muestra la forma en que se dividió a los sujetos para ambos sexos.

2.2. Estimulación Musical

Se inició la estimulación musical desde el día P1 al P30. Los animales fueron estimulados una hora diaria de manera grupal en su caja de acrílico en el 2° tercio de su ciclo de actividad. Las obras musicales utilizadas fueron: sonatas para piano, K.280 F, K.282 E, K.283 G y sonata para dos pianos K.448 1er Mov. de W. A. Mozart. La música fue emitida a una intensidad de 70 Db con las sonatas reproducidas de forma aleatoria.

2.3. Prueba conductual

2.3.1. Arena de campo abierto

En el día P30, cada animal pasó individualmente a un cuarto experimental que se mantuvo en las mismas condiciones ambientales del bioterio para respetar el ciclo de luz-oscuridad. En una arena de campo abierto con piso cuadrulado (90×90×30 cm), se colocó por separado a cada animal y se le dieron 5 minutos para habituación seguidos por 10 minutos de prueba, la cual fue videograbada. Finalizado este tiempo se regresó la rata a su caja de acrílico. La música sólo se emitió en los animales del grupo con estimulación musical.

2.3.2. Registro Conductual

Basados en trabajos previos, se seleccionaron como variables de respuesta la actividad locomotora, conductas exploratorias, ansiosas y estereotipias, y se registraron bajo las siguientes definiciones:[5.6.7.11](#)

Movimientos verticales: movimiento vertical que realiza la rata dentro en un mismo cuadro.

Movimientos horizontales: desplazamiento horizontal que realiza la rata a partir de un cuadro, sin importar el número de cuadros cruzados.

Tiempo en esquinas: tiempo que permanece o se detiene la rata en alguna esquina de la arena.

Tiempo en laterales: tiempo que permanece o se detiene la rata en cualquiera de los laterales de la arena.

Acicalamiento: tiempo que la rata acicala cualquier parte de su pelaje o se frota su cara con las patas delanteras.

Erguimientos: acción de la rata de erguirse sobre sus dos patas traseras.

3. Análisis estadístico

Se utilizó el programa Prism 7.00 (Graph pad) para analizar los datos. La normalidad fue evaluada utilizando el test de Shapiro-Wilk y Levene. Se utilizó la prueba U Mann-Whitney en donde el nivel de significación fue en $\alpha \leq .05$

4. Resultados

Los datos de mayor interés fueron los obtenidos entre el grupo autista con estimulación musical y el grupo autista sin estimulación musical. En el grupo de hembras se encontraron diferencias significativas en las siguientes conductas: movimientos horizontales, movimientos verticales y cruces por el centro. En el grupo de machos se encontraron diferencias significativas en las siguientes conductas: tiempo en esquinas. La tabla 2 resume los resultados entre los grupos de interés.

Sexo	♀			♂		
Grupos	AM y AC	AM y CM	AC y CC	AM y AC	AM y CM	AC y CC
Movimientos Horizontales	U= 2;p< 0.0087	U= 0;p< 0.0022	U=13;p= 0.4848	U=9;p= 0.5619	U=16;p= 0.7987	U=0; p< 0.0095
Movimientos Verticales	U= 1;p< 0.0065	U= 0;p< 0.0022	U= 14;p= 0.5541	U= 4.5;p=0.1333	U=14.5;p=0.6234	U=6; p= 0.2571
Tiempo en Esquinas	U=11;p= 0.3095	U=14;p= 0.5887	U= 0;p< 0.0022	U= 3;p< 0.0303	U=11 ;p= 0.3095	U=3 ;p<0.0303
Tiempo en Laterales	U=11;p= 0.5368	U=8;p= 0.1320	U= 8;p= 0.2468	U=8 ; p= 0.2468	U=12 ;p= 0.3939	U= 8 ;p= 0.2468
Acicalamiento	U=13;p= 0.4545	U=16;p= 0.8182	U=7;p= 0.0844	U=6 ;p= 0.1255	U=17 ;p= 0.9372	U=12 ;p= 0.6623
Cruces por el Centro	U=4;p< 0.0346	U=1 ; p< 0.0065	U= 4;p< 0.0411	U=5.5;p= 0.0974	U=10.5;p= 0.2385	U=10.5;p= 0.5152
Erguimientos	U=11 ;p= 0.3290	U= 3.5;p< 0.0173	U= 9.5;p< 0.1905	U=15 ; p>0.9999	U=15.5;p= 0.7294	U=11.5;p= 0.5736

Tabla 2. La tabla muestra para ambos sexos, a los grupos: autista que recibió estimulación musical AM; grupo autista control AC; el grupo control que recibió estimulación musical CM y el grupo control sin estimulación musical CC.

5. Discusión

Los resultados indican que los sujetos autistas, tanto hembras como machos, presentan mayor actividad locomotora cuando han recibido la estimulación musical y en general una tendencia de exploración a su ambiente en comparación con los otros grupos. Esto difiere respecto a lo que otros autores han encontrado en modelos animales o en humanos.^{7,14} Es probable que la estimulación musical que los animales recibieron activó vías motoras, mostrando que la vía motora puede ser activada con la música. Esto nos lleva a considerar el impacto favorable que puede tener la estimulación musical en el trastorno, pues sabemos que en el autismo las deficiencias en aprendizaje y control motor es algo generalizado y se relaciona con las conductas repetitivas y ritualistas que presentan.¹⁵ Además, en un estudio previo mostramos que la actividad motora constante tiene beneficios a largo plazo.¹⁶

Para adentrarnos más en los resultados, es necesario conocer la base neural que lo subyace. El complejo olivar y el cuerpo trapezoide forman parte de la vía auditiva, ahí se integra información para localizar el origen de un sonido, enviando señales muy procesadas a otras estructuras neurales, como a la formación reticular, que implica a la vía auditiva en reacciones por ruido, o del puente a otras vías del sistema nervioso como al nervio facial y trigémino.^{15, 17,18} Se sabe que las alteraciones en tallo y cerebelo, no solo se manifiesta en trastornos motores sino en las alteraciones sensoriales auditivas

que se presentan de manera reiterada en los autistas (hiperacusia, hipoacusia).¹⁹ Esto facilita entender como la estimulación de la vía auditiva pudiera activar vías motoras. Sin embargo, en este estudio no se presentan diferencias significativas para afirmar que la estimulación musical por sí sola ocasione cambios a nivel conductual. Las mejorías observadas en humanos con la terapia musical podrían deberse a la conjunción de estrategias aplicadas a los sujetos, donde además de la estimulación musical, realizan otras tareas como cantar o tocar algún instrumento, lo que estimula diferentes circuitos neurales que ayudan a mejoras en las conductas atípicas a pesar de que persistan déficits a nivel neurobiológico.

Por otra parte, los resultados concuerdan con estudios en humanos que indican que la severidad del trastorno es menor en mujeres, así como la respuesta ante diferentes intervenciones es más favorable.^{16,20,21} Eso mismo lo vimos ya en nuestro grupo de trabajo,¹⁶ donde hubo una tendencia de las niñas a adquirir las habilidades para el juego virtual más rápido que los niños.¹⁶

6. Conclusión

La estimulación musical perinatal produce incrementos significativos en la conducta motora de los sujetos autistas.

7. Agradecimientos

Beca Conacyt No. 308916 (DMR), Cuerpos Académicos de Neurociencias (UV-CA-28) y Neuroquímica (UV-CA-304).

8. Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

9. Referencias

1. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. Review. *Int J Dev Neurosci.* 2005; 23(2-3):189-99.
2. Schneider T, Przewłocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30(1):80-9.
3. Chomiak T, Karnik V, Block E, Hu B. Altering the trajectory of early postnatal cortical development can lead to structural and behavioural features of autism. *BMC Neurosci.* 2010; 11:102.
4. Reynolds S, Millette A, Devine DP. Sensory and motor characterization in the postnatal valproate rat model of autism. *Dev Neurosci.* 2012; 34(2-3):258-67.
5. Khongrum J, Wattanathorn J. Laser Acupuncture Improves Behavioral Disorders and Brain Oxidative Stress Status in the Valproic Acid Rat Model of Autism. *J. Acupunct Meridian Stud.* 2015; 8(4):183-91.
6. Ennaceur A, Michalikova S, Chazot PL. Models of anxiety: responses of rats to novelty in an open space and an enclosed space. *Behav Brain Res.* 2006; 171(1):26-49.
7. Kerr DM, Downey L, Conboy M, Finn DP, Roche M. Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism. *Behav Brain Res.* 2013; 249:124-32.
8. Simpson K, Keen D. Music interventions for children with autism: narrative review of the literature. *J Autism Dev Disord.* 2011; 41(11):1507-14.
9. DePape AM R; Hall GBC; Tillmann B; Trainor LJ. Auditory Processing in High-Functioning Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *PLoS ONE.* 2012; 7(9):e44084.
10. Wigram T, Gold C. Music therapy in the assessment and treatment of autistic spectrum disorder: clinical application and research evidence. *Child Care Health Dev.* 2006; 32(5):535-42. Review.
11. Wan CY, Schlaug G. Neural pathways for language in autism: The potential for music-based treatments. *Future Neurology.* 2010; 5: 797–805.
12. Rausher FH; Robinson D; y Jens JJ. Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurological Research.* 1998; 20(5):427-432.
13. Amagdei A, Balteş FR, Avram J, Miu AC. Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions. *Int J Dev Neurosci.* 2010; 28(1):105-9.
14. Olexová L, Senko T, Stefánik P, Talarovičová A, Kršková L. Habituation of exploratory behaviour in VPA rats: animal model of autism. *Interdiscip Toxicol.* 2013; 6(4):222-7.
15. Inui T, Kumagaya S, Myowa-Yamakoshi M. Neurodevelopmental Hypothesis about the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11:354.
16. Crespo Celia N; García Luis I; Coria Genaro A; Carrillo Porfirio; Hernández María E; Manzo Jorge. Mejora de las habilidades motoras y cognitivas de niños

con autismo después de un periodo prolongado de juego con deportes virtuales. *Revista eNeurobiología* 2016; 7(15).

17. Rodier, P. M., Ingram, J. L., Tisdale, B., Nelson, S., and Romano, J. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J. Comp. Neurol.* 1996; 370(2): 247–261.

18. Hashimoto, T., Tayama, M., Murakawa, K., Yoshimoto, T., Miyazaki, M., Harada, M., et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J. Autism Dev. Disord.* 1995; 25(1): 1–18.

19. Gomes E, Pedroso FS, Wagner MB. Auditory hypersensitivity in the autistic spectrum disorder. *Pro Fono.* 2008; 20(4):279-84. Review.

20. Lai MC, Lombardo MV, Suckling J, Ruigrok AN, Chakrabarti B, Ecker C, et al. Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain.* 2013; 136:2799-2815.

21. Goddard L, Dritschel B, Howlin P. A preliminary study of gender differences in autobiographical memory in children with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014 Sep;44(9):2087-95.