



Modelado del Comportamiento de Ratas en Laberinto en Cruz Elevado Basado en Redes Neuronales Artificiales

D. A. Miranda¹, C. A. Conde¹, C. C. Celis¹, S. P. Corzo¹

¹Universidad Industrial de Santander, A.A. 678, Bucaramanga, Colombia

Recibido 23 de Oct. 2007; Aceptado 6 de Mar. 2009; Publicado en línea 30 de Abr. 2009

Resumen

El estudio del comportamiento de una rata de laboratorio en el laberinto en cruz elevado (LCE) es empleado en la comprensión de algunos estados anímicos y en pruebas de medicamentos ansiolíticos y ansiogénicos. Algunos autores sugieren que el modelado computacional de una rata de laboratorio en LCE permitiría un mejor entendimiento del funcionamiento del cerebro ante ciertos medicamentos y bajo ciertos estados anímicos. El modelado de una rata de laboratorio en LCE se puede realizar de diversas maneras, siendo el empleo de redes neuronales artificiales (RNA) una alternativa con un apreciable significado neurobiológico. Se reporta un modelo computacional del comportamiento de ratas Wistar macho expuestas durante cinco minutos al LCE bajo condiciones de luz controlada, inyectadas con solución salina, basado en una red neuronal artificial (RNA) backpropagation. Los parámetros de entrenamiento de la red fueron extraídos directamente del ambiente en que se realizó el experimento y se introdujeron a la RNA.

Palabras claves: laberinto en cruz elevado, ansiolítico, modelado computacional, red neuronal artificial backpropagation

Abstract

Study of laboratory rat behavior in elevated plus-maze (EMP) is used to understand mood states and to test anxiolytic and anxiogenic drugs. Some authors suggest that the computational modelling of a laboratory rat behavior in EMP would allow a better understanding of the brain operation under the effects of certain drugs and under certain mood states. The modeling of behavior of a laboratory rat in EMP can be conducted in different ways, being the artificial neural networks (ANN) an alternative with important neurobiological meaning. This paper shows a computational model of male Wistar rats injected with saline solution and exposed during five minutes to EMP under controlled conditions of light. The computational model is based in backpropagation artificial neural network (ANN). The parameters of training were extracted directly from the experimental environment and introduced into the ANN.

Key Words: elevated plus-maze, anxiolytic, computational modelling, backpropagation artificial neural network

©2009 Revista Colombiana de física. Todos los derechos reservados.

1. Introducción

El comportamiento exploratorio de ratas en Laberinto en Cruz Elevado (LCE) es utilizado en el estudio de trastornos de ansiedad generalizada [1]. Este modelo evalúa la exploración de la rata en un nuevo ambiente que presenta dos zonas diferentes: una potencialmente aversiva (brazos abiertos) y otra segura (brazos cerrados) [2,1]. El movimiento del animal puede ser explicado en primera aproximación como el resultado de una ponderación entre la motivación

de explorar y la aversión que experimenta en una determinada posición del laberinto [3]. En su estado natural la rata elige estar cerca de superficies verticales, preferiblemente rincones y lugares con poca iluminación, los campos abiertos y las alturas le causan aversión, lo que explica porque la rata permanezca más en los brazos cerrados que los brazos abiertos [4,2,1].

Debido a que la rata es un ente “inteligente”, no es posible realizar experimentos bajo un estricto control, lo que hace más complicado su estudio. Debido a esto, surge la idea de

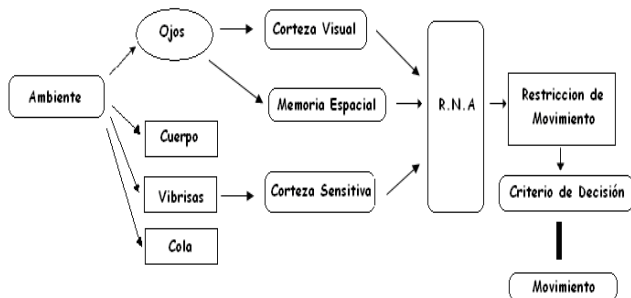


Fig. 1: Esquema del modelo computacional

plantear un modelo computacional que simule el comportamiento de una rata expuesta al LCE [5,3], relacionando los parámetros de entrada y salida que gobiernan su movimiento. Estos parámetros se caracterizan por no ser lineales. Dicha alinealidad sugiere el uso de Redes Neuronales Artificiales (RNA), como una herramienta para esta clase de análisis matemático [7,6,5].

2. Materiales y Métodos

Animales: Se evaluaron 33 ratas Wistar machos provenientes del bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander organizadas en un único grupo.

Laberinto en Cruz Elevado: El LCE es un dispositivo hecho en madera con 4 brazos distribuidos en forma de cruz. Cada brazo mide 50x12 cm y están elevados 50 cm sobre el suelo. Dos de sus brazos, Brazos Cerrados (BC), colocados uno al frente del otro tienen paredes laterales de 40 cm de altura permitiendo solamente como vía de acceso el centro del laberinto. Los otros dos brazos, Brazos Abiertos (BA), de iguales dimensiones y con igual orientación, tienen como paredes laterales un pequeño borde acrílico de 2 cm de altura.

2.1. Modelo Experimental:

Todos los animales recibieron una inyección intraperitoneal de solución salina (0.9%), en un volumen de 10ml/Kg, 30 minutos antes de ser expuestos al LCE. Los experimentos fueron ejecutados en condiciones de igual luminosidad. Cada animal fue colocado en el centro del laberinto con la cabeza orientada hacia un brazo cerrado permitiendo la exploración libre durante 5 minutos. Las sesiones fueron monitorizadas y filmadas en un sistema de TV-VHS para posterior registro y procesamiento de comportamientos

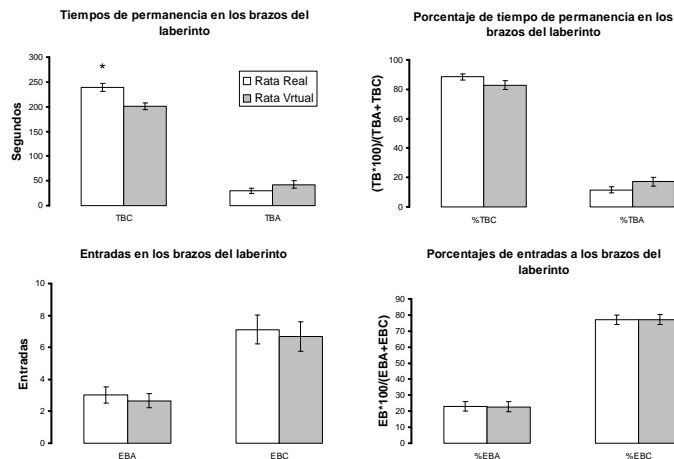


Fig. 2: Comparación de los parámetros comportamentales de las ratas reales vs. las ratas virtuales. *Tiempos en los brazos cerrados de las ratas reales significativamente mayor que el tiempo de las virtuales ($t = 3.608$, $p < 0.001$).

utilizando un conjunto de programas computacionales (Prostcom) elaborados para tal fin.

2.2. Modelo Computacional:

El modelo se diseñó como un grupo de funciones de Matlab que emulan computacionalmente la fisiología de ciertas estructuras corporales y cerebrales involucradas en la adquisición y tratamiento de señales biológicas, tal como se muestra en la fig. 1. Los algoritmos funcionan como sistemas entrada/salida y cada uno procesa cierta parte de la información que es introducida a la RNA. La RNA determina una de las cuatro posibles direcciones de movimiento de la rata virtual en el laberinto, respecto de su posición actual: adelante, atrás, derecha e izquierda. Se utiliza como sistema de referencia la cabeza del animal. El entorno en el que se encuentra la rata es el LCE dividido en 13 zonas, 3 zonas por brazo, y una zona central. El movimiento se restringe por las paredes y huecos que imposibilitan a la rata abandonar el LCE, por lo que siempre se encuentra en una zona definida. La selección de la arquitectura, algoritmo de aprendizaje y parámetros de entrenamiento de la RNA se basó en la minimización del fenómeno de sobreadaptación, o incapacidad de generalización, la cual consiste en la habilidad para asociar nuevas situaciones con anteriores ya aprendidas [7,6]. El entrenamiento de la RNA utiliza el algoritmo Backpropagation el cual se destaca por ser un aprendizaje supervisado [6]. El entrenamiento se basó en el algoritmo 'resilient backpropagation', con el cual las redes convergieron rápidamente (en menos de 1000 épocas). Los datos experimentales fueron utilizados para entrenar un grupo de 33 RNA, generando 33 ratas virtuales, que fueron simuladas posteriormente.

2.3. Variables medidas :

Las variables medidas fueron: el tiempo de permanencia en los brazos abiertos del laberinto (TBA), tiempos de perma-

nencia en los brazos cerrados del laberinto (TBC), entradas a los brazos abiertos (EBA), entradas a los brazos cerrados (EBC), porcentaje del tiempo de permanencia en los brazos abiertos (%TBA), semejante al anterior pero correspondiente a los brazos cerrados (%TBC), sumatoria de entradas a los brazos abiertos y cerrados (Cruz), significancia estadística (p). Se fijó el nivel de significancia en el 5%.

3. Resultados y Análisis

Tabla No.1 Resultados de las comparaciones entre los animales reales y virtuales para cada uno de los parámetros comportamentales (prueba t, columnas 2 y 3). Además, los resultados de las correlaciones de Spearman entre los datos de las variables de los animales virtuales y los de los reales con sus respectivos niveles de significancia.

VARIABLE	t	p	Spearman	p
TBC*	3.608	<0.001	0.438	0.0109
TBA	1.38	0.172	0.625	0.0001
%TBC	1.562	0.123	0.604	0.000195
%TBA	1.562	0.123	0.604	0.000195
EBA	0.536	0.594	0.914	1.10E-13
EBC	0.33	0.742	0.912	1.56E-13
%EBA	0.0657	0.948	0.919	4.31E-14
%EBC	0.0657	0.948	0.919	4.31E-14
CRUZ	0.432	0.667	0.941	3.44E-16

Se diseñó una rata virtual con características de ente autó-mata, es decir, capaz de tomar decisiones de movimiento a partir de los estímulos externos encontrados en el entorno, y de procesos mentales propios del animal. Esta característica posibilita estudios futuros del comportamiento de la rata en ambientes diferentes al LCE.

La RNA entrenada se utiliza en el modo de asociación de patrones: patrones de comportamiento exploratorio [6]. El modelo neurobiológico utilizado, fue tomado del trabajo de C. Salum, S. Morato y A.C. Roque-da-Silva [4] sobre el desarrollo de modelos computacionales de la exploración de ratas en LCE. Para caracterizar la aversión y ganas de exploración de la rata, se definieron parámetros visuales [4,2] y táctiles [8] tales como: densidad de iluminación [4,2], densidad de paredes y densidad de alturas (para la aversión), y densidad de novedad (para la exploración).

Los parámetros comportamentales en el laberinto (TBA, %TBA, EBA, EBC y cruzamientos) obtenidos de la red neuronal (ratas virtuales) fueron comparados con los comportamientos medidos directamente de los animales reales utilizando pruebas t. De esta comparación se obtuvo una significancia máxima de 0.0109, lo cual sugiere que es posible caracterizar la aversión y exploración por medio de parámetros tales como densidad de paredes, densidad de huecos, densidad de iluminación, y densidad de novedad.

En la tabla 1 (columnas 4 y 5) se presentan los resultados de las pruebas estadísticas, en las que se encontraron ajustes lineales significativos ($p < 0.05$ para todos). En la fig. 2 y

la tabla 1 se pueden apreciar la alta correlación de los datos para brazo abierto (BA), y para brazo cerrado (BC), excepto para el caso de tiempo de permanencia en los brazos cerrados (TBC). Esta diferencia se puede atribuir a múltiples causas, entre las que se destacan: La asignación de grandes intervalos de permanencia para la rata virtual, los cuales variaron entre 2 s y 100 s, de acuerdo al caso; y el error en los datos experimentales, al no haber eliminado de los tiempos de permanencia en las posiciones, aquellos intervalos en los que la rata presentaba una conducta ajena a la exploratoria, tal como girar aleatoriamente, o acicalarse el hocico, etc.

Conclusiones

Se diseñó una rata virtual con características de ente autó-mata basada en un modelo neurofisiológico de la rata y una red neuronal artificial (RNA). La definición de los parámetros de entorno: densidad de iluminación, densidad de paredes y densidad de alturas, y densidad de novedad, además del uso de RNA, permitieron al modelo computacional reproducir el comportamiento de rata en laberinto en cruz. Los resultados obtenidos sugieren que el modelo propuesto puede ser aplicado en el estudio de: efecto de drogas ansiolíticas y ansiogénicas en el comportamiento de ratas, cambios de comportamiento del animal ante diferentes intensidades de iluminación, entre otros.

Referencias

- [1] Lister, R., The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 92, 180-185, 1987
- [2] Griebel, G., Moreau, J., Jenck, F., Martin, J., Misslin, R., Some critical determinants of the behaviour of rats in the elevated plus-maze. *Behavioural Processes* 29, 37-48, 1993
- [3] Salum, C., Morato, S., Roque-da-Silva, A.C., Anxiety-like behavior in rats: a computational model. *Neural Networks* 13, 21-29, 2000
- [4] Conde, C.A., Ayala, J., Botelho de Oliveira, S., Berena, A., Velásquez, M.C., La vía visual puede ser el disparador de ansiogenicidad en el modelo del laberinto en cruz elevado. *Salud UIS* 33, 190-195, 2001
- [5] Henriques, A., Araújo, A., Morato, S., Clustering exploratory activity in an elevated plus-maze with neural networks. *IEEE*, 17-22, 2000
- [6] Haykin, Simon. *Neural Networks: A comprehensive foundation* (Prentice Hall, New Jersey, USA). 1999
- [7] Ghirlanda, S., Enquist, M., Artificial neural networks as models of stimulus control. *Animal Behaviour* 56, 1383-1389, 1998
- [8] Treit, D., Fundytus, M., Thigmotaxis as a test for anxiolytic activity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 31, 959-962, 1989