

Palmitoiletanolamida como neuroprotector en un modelo experimental de asfixia perinatal: efectos conductuales. Aproximación desde la psicología comparada.

Kobiec, Tamara y Herrera, María Inés.

Cita:

Kobiec, Tamara y Herrera, María Inés (2020). *Palmitoiletanolamida como neuroprotector en un modelo experimental de asfixia perinatal: efectos conductuales. Aproximación desde la psicología comparada. XII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXVII Jornadas de Investigación. XVI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. II Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. II Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-007/340>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/etdS/bzm>

PALMITOILETANOLAMIDA COMO NEUROPROTECTOR EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ASFIXIA PERINATAL: EFECTOS CONDUCTUALES. APROXIMACIÓN DESDE LA PSICOLOGÍA COMPARADA

Kobiec, Tamara; Herrera, María Inés

Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La asfixia perinatal (PA) es una complicación obstétrica frecuente que consiste en una interrupción temporal en el suministro de oxígeno alrededor del nacimiento. Numerosas investigaciones han sugerido que la PA constituye un factor de riesgo para diversos trastornos mentales y del neurodesarrollo. Sin embargo, aún no se ha encontrado una estrategia terapéutica eficaz para revertir los efectos deletéreos producidos por la PA. En el presente trabajo se evaluó, en el día postnatal 30, el efecto de la PA en la conducta murina y el grado de neuroprotección ejercida por la Palmitoiletanolamida (PEA), un mediador lipídico que ha mostrado eficacia en diversos modelos de injuria cerebral y neurodegeneración. Se utilizó el modelo murino de PA desarrollado por Bjelke y colaboradores, que constituye una valiosa herramienta experimental en el marco de la Psicología Comparada. Se estudió la conducta a través de las pruebas de Campo abierto y Laberinto elevado en cruz. La PA produjo una desregulación en las conductas prototípicas de rearing y grooming, mejorada a través del tratamiento con PEA, aunque no totalmente.

Palabras clave

Asfixia perinatal - Neuroprotección - Palmitoiletanolamida - Psicología Comparada

ABSTRACT

PALMITOYLETHANOLAMIDE AS A NEUROPROTECTOR IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PERINATAL ASPHYXIA: BEHAVIORAL EFFECTS. AN APPROACH FROM COMPARATIVE PSYCHOLOGY
Perinatal asphyxia (PA) is a frequent obstetric complication, consisting of a temporary interruption in the oxygen supply around the birth. Previous research has suggested that PA is a risk factor for various mental and neurodevelopmental disorders. However, an effective therapeutic strategy to reverse the deleterious effects produced by PA has not yet been found. In the present work, we evaluated, on postnatal day 30, the effect of PA on murine behavior and the degree of neuroprotection exerted by Palmitoylethanolamide (PEA), a lipid mediator that has shown efficacy in various models of brain injury and neurode-

generation. The murine PA model developed by Bjelke et al. was used, which constitutes a valuable experimental tool for Comparative Psychology. Behavior was studied applying Open Field and Elevated in Cross Labyrinth. PA produced a dysregulation in prototypical rearing and grooming behaviors, improved through treatment with PEA, although not totally.

Keywords

Perinatal asphyxia - Neuroprotection - Palmitoylethanolamide - Comparative Psychology

INTRODUCCIÓN

En este trabajo se realizó una investigación experimental cuantitativa acerca de la neuroprotección con Palmitoiletanolamida (PEA) en asfixia perinatal (PA), estudiando los efectos conductuales de la PA y las consecuencias de la administración de PEA en ratas de 30 días. Previamente, ya habíamos estudiado los efectos morfológicos y bioquímicos, tanto en el hipocampo como en el estriado (Herrera et al., 2018; Udovin et al., 2020) en este mismo punto temporal, por lo que restaba analizar los efectos comportamentales.

La PA es un síndrome clínico caracterizado por la suspensión del suministro de oxígeno que ocurre alrededor del nacimiento (Herrera-Marschitz et al., 2011). Esta puede ser causada por diferentes procesos, entre ellos la compresión del cordón umbilical, alteraciones en el intercambio de gases en la placenta y falla pulmonar del feto, produciendo falta de oxígeno (hipoxia) o de perfusión (isquemia) hacia distintos órganos del cuerpo durante el período perinatal, que, en seres humanos, empieza en la vigésimo octava semana de gestación y termina en el séptimo día post parto (Galeano, 2013).

La prevalencia aproximada en países desarrollados es de 1-5/1000 niños nacidos vivos, llegando a quintuplicarse en los países en vías de desarrollo, y posee una alta tasa de mortalidad y morbilidad tanto a corto como a largo plazo (Morales et al., 2011). Como la mortalidad ha disminuido en las últimas décadas, por el avance de la ciencia, hay más casos de morbilidad. La PA continúa siendo un problema de salud a nivel mundial,

constituyendo un factor de riesgo para numerosos trastornos mentales y neurológicos (Herrera-Marschitz et al., 2014), incluyendo discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista (Modabbernia et al., 2016), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Perna & Cooper, 2012), esquizofrenia (Pugliese et al., 2019) y trastornos neurodegenerativos (Gupta, Jadhav & Shrikhande, 2018), entre otros.

La única estrategia terapéutica utilizada en la clínica para disminuir el daño de la PA es la hipotermia. Sin embargo, la reducción del daño cerebral resulta parcial y es sumamente costosa, lo cual es un importante obstáculo teniendo en cuenta que los países con más alta incidencia de PA son los que se encuentran en vías de desarrollo (Morales et al., 2011), por lo que la búsqueda de otros agentes neuroprotectores es de importancia. Por esta razón, se está estudiando la Palmitoiletanolamida (PEA) como un posible neuroprotector en casos de PA. Este lípido endógeno, derivado de la reacción entre el ácido palmítico y la etanolamida, ha mostrado efectos neuroprotectores en distintos modelos de injuria cerebral y neurodegeneración (Herrera et al., 2016; 2018). Si bien se encuentra presente tanto en el cerebro murino como en el humano, se ha comprobado que su administración exógena aumenta sus propiedades homeostáticas y antiinflamatorias ante el daño cerebral (Herrera et al., 2016).

METODOLOGÍA

Animales de laboratorio

Fueron adquiridas 20 ratas preñadas del bioterio de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Buenos Aires, de la cepa *Sprague Dawley*. Los animales se mantuvieron a $21 \pm 2^\circ\text{C}$ y $65 \pm 5\%$ de humedad con acceso libre a alimentos y agua, en un ciclo de luz/oscuridad de 12:12 hs. Cada rata se usó solo una vez y se hicieron todos los esfuerzos para minimizar su sufrimiento y para reducir el número de animales utilizados. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la Guía del Instituto Nacional de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Garantía de Bienestar Animal, A-3033-01/protocolo #S01084) y siguiendo las normas bioéticas con certificación nacional del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Universidad de Buenos Aires (CICUAL). El número total de ratas utilizadas es de 63 crías macho, divididas en cuatro grupos: ratas nacidas por parto natural inyectadas con vehículo (grupo control+vehículo, $n=13$), ratas sometidas a PA e inyectadas con vehículo (grupo PA+vehículo, $n=15$), ratas nacidas por parto natural inyectadas con PEA (grupo control+PEA, $n=18$) y ratas sometidas a PA e inyectadas con PEA (grupo PA+PEA, $n=17$).

Instrumentos

Laberinto elevado en cruz: El instrumento consiste en un laberinto negro de melamina conformado por una plataforma central cuadrada (11 x 11 cm.) de la cual surgen cuatro brazos: dos brazos cerrados (50 x 11 x 40 cm.) y dos brazos abiertos (50 x 11 x 0,25 cm.), formando un laberinto en forma de cruz, elevado a una altura de 100 cm. sobre el nivel del piso. Las sesiones de prueba se grabaron usando una cámara digital Sony HDR-AS100V.

Campo abierto: El instrumento consiste en un cuadrado de melamina negra (60x60x40 cm.) rodeado por paredes de 40 cm. de alto. Las sesiones de prueba se grabaron usando una cámara digital Sony HDR-AS100V.

Procedimiento

Se utilizó el modelo experimental diseñado por Bjelke y colaboradores (1991), según el cual cuando las ratas preñadas paren su primera cría, a la rata madre se le realiza una eutanasia y sus cuernos uterinos se sumergen en agua a 37°C por 19 minutos, produciéndose entonces una asfixia severa. Luego, se retiran las crías de dentro de los cuernos y se las estimula manualmente hasta que su respiración sea normal. Finalmente, se las coloca cerca de una lámpara encendida para que recuperen el calor.

El tratamiento respectivo (vehículo o PEA) fue administrado en la primera hora de vida por medio de una inyección subcutánea. La dosis utilizada fue de 10 mg/kg. La dosis de 10 mg/kg de PEA (0879/10, Tocris Bioscience, Bristol, Inglaterra) ha mostrado resultados efectivos como neuroprotector en numerosos modelos de injuria cerebral y neurodegeneración (Herrera et al., 2016). Luego, las ratas fueron colocadas en jaulas con una madre sustituta que había parido en las últimas 24 horas. Después del destete, se colocaron entre tres y cuatro animales por jaula, de diferentes grupos experimentales, para poder descartar variables extrañas provenientes de que los animales no hayan tenido la misma madre o ambiente.

Pruebas de conducta

En el día postnatal 30, todas las ratas fueron sometidas a pruebas de conducta en una habitación aislada, entre las 8 y las 17 horas. Los instrumentos fueron limpiados con etanol luego de cada prueba para minimizar los estímulos olfativos. Durante las pruebas, se reprodujo sonido blanco y antes de las mismas se dejó aclimatar al animal al nuevo ambiente durante cinco minutos; de esta manera se controlaron variables extrañas. Las pruebas administradas fueron:

Laberinto elevado en cruz: Se ubicó a la rata en la plataforma central, frente a un brazo abierto. Se la dejó explorar libremente durante 5 minutos y luego se la regresó a la jaula. Se consideró que la rata entra en un brazo del laberinto cuando se encuentra con sus cuatro patas adentro. Se midió la distancia total recorrida y el tiempo transcurrido en brazos cerrados. Las ratas que se cayeron del laberinto fueron excluidas del estudio. Se evaluaron las conductas de *rearing*, exploración, y *grooming*, acicalamien-

to. Esta prueba se aplica para evaluar actividad exploratoria y niveles de ansiedad.

Campo abierto: Las ratas fueron colocadas en el centro del aparato y se les permitió explorarlo por 5 minutos. Se cuantificó la distancia total recorrida y el número de líneas cruzadas, así como las conductas prototípicas de *rearing* y *grooming*. Esta prueba se utiliza para examinar la locomoción, la actividad exploratoria y los cambios emocionales inducidos por la exposición a un medio novedoso.

Las variables conductuales fueron registradas *a posteriori* por dos observadores ciegos, previamente entrenados, y el tiempo fue cuantificado utilizando la función correspondiente del programa ANY-maze.

RESULTADOS

Los resultados estadísticos evidencian que ni la locomoción ni la actividad en general fueron afectadas por la PA en el día postnatal 30. En cuanto al número de líneas cruzadas en la prueba Campo Abierto, el ANOVA de dos vías informó que ni la condición de nacimiento ($F_{(1,50)}=1.93$, $p=0.1716$) ni el tratamiento recibido ($F_{(1,50)}=0.6706$, $p=0.4172$) han influido significativamente. Tampoco fueron significativos la condición de nacimiento y el tratamiento en cuanto al tiempo que los animales pasaron en los brazos cerrados en la prueba Laberinto elevado en cruz ($F_{(1,54)}=0.03662$, $p=0.8493$; $F_{(1,54)}=3.624$, $p=0.0646$, respectivamente). Asimismo, la condición de nacimiento y el tratamiento no fueron significativos en la distancia total recorrida en Campo Abierto ($F_{(1,50)}=0.8553$, $p=0.3592$; $F_{(1,50)}=0.005146$, $p=0.9431$, respectivamente) ni en la prueba del Laberinto elevado en cruz ($F_{(1,32)}=0.1234$, $p=0.7272$; $F_{(1,32)}=2.645$, $p=0.1119$, respectivamente) (Herrera, 2019).

Por el contrario, la conducta de *rearing* (exploración vertical), un comportamiento prototípico en las ratas, se vio alterada en el día postnatal 30 como consecuencia de la PA, como se puede deducir de los resultados. Con respecto al tiempo dedicado a esta conducta en la prueba Campo Abierto, el ANOVA de dos vías señaló que la condición de nacimiento y el tratamiento influyeron significativamente en este comportamiento ($F_{(1,54)}=5.51$, $p=0.0226$; $F_{(1,54)}=5.779$, $p=0.0197$, respectivamente). Sin embargo, la interacción entre estos dos factores no resultó significativa ($F_{(1,54)}=2.888$, $p=0.095$). El análisis post hoc indicó que las ratas asfícticas tratadas con vehículo mostraron una disminución significativa en el tiempo dedicado al *rearing* en relación con el grupo control tratado con vehículo ($p=0,04$). Esta alteración del comportamiento se invirtió en los animales asfícticos tratados con PEA ($p=0,009$), los cuales no presentaron diferencias significativas con respecto a los controles ($p=0,06$). Se encontraron resultados similares en la prueba Laberinto elevado en cruz en cuanto al tiempo dedicado al *rearing*. En esa prueba, tanto la condición de nacimiento como el tratamiento fueron variables significativas ($F_{(1,36)}=41.26$, $p<0.0001$; $F_{(1,36)}=10.69$, $p=0.0024$, respectivamente), y su interacción tam-

bién lo fue ($F_{(1,36)}=11.67$, $p=0.0016$). El análisis post hoc señaló una reducción significativa en el tiempo dedicado a la conducta de *rearing* como consecuencia de la PA ($p=0.0009$), lo cual se revirtió después del tratamiento con PEA ($p=0.0009$). Los animales asfícticos tratados con PEA no mostraron diferencias significativas con respecto a los controles ($p=0.0643$). Tanto en la prueba Campo Abierto como en el Laberinto elevado en cruz, el tratamiento con PEA en el grupo control no tuvo un efecto significativo sobre el tiempo dedicado al *rearing* en relación con las ratas control tratadas con vehículo ($p=0,0628$; $p=0.0619$, respectivamente) (Herrera, 2019).

Aunque las variables de tratamiento y nacimiento no resultaron significativas con respecto al tiempo que pasaron las ratas en los brazos abiertos de la prueba Laberinto elevado en cruz ($F_{(1,54)}=3.203$, $p=0.0813$; $F_{(1,54)}=1.189$, $p=0.2819$), se analizó también otro comportamiento relacionado con la ansiedad: el *grooming*, conducta de acicalamiento prototípica en ratas. En cuanto al tiempo dedicado a esta conducta en la prueba Campo Abierto, las condiciones de nacimiento y el tratamiento influyeron significativamente ($F_{(1,59)}=6.015$, $p=0.0172$; $F_{(1,59)}=16.64$, $p=0.0001$, respectivamente), pero su interacción no resultó significativa ($F_{(1,59)}=3.405$, $p=0.8767$). El análisis post hoc señaló que el tiempo dedicado al *grooming* aumentó en forma significativa como resultado de la PA ($p=0.04$), lo cual pudo revertirse después del tratamiento con PEA ($p=0.0009$). El grupo asfíctico tratado con PEA presentó diferencias significativas con respecto a los animales controles ($p=0.06$). El tiempo dedicado al *grooming* en el Laberinto elevado en cruz también se alteró como consecuencia de la PA, pero el tratamiento con PEA no revirtió los valores en esta ocasión. La condición de nacimiento resultó significativa ($F_{(1,32)}=14.15$, $p=0.0007$), pero no así la variable de tipo de tratamiento ($F_{(1,32)}=0.0001$, $p=0.9906$) como tampoco la interacción entre ambos ($F_{(1,32)}=0.02445$, $p=0.8767$). El análisis post hoc reveló que el tiempo dedicado al *grooming* aumentó significativamente en los animales asfícticos inyectados con vehículo en relación con los controles tratados con vehículo ($p=0.0412$), pero esto no se invirtió en el grupo asfíctico tratado con PEA ($P=0.0645$), el cual presentó diferencias significativas con los controles ($p=0.0389$). En las pruebas Campo Abierto y Laberinto elevado en cruz, el tratamiento con PEA en las ratas control no tuvo un efecto significativo sobre el tiempo dedicado al *grooming* en comparación con las ratas control inyectadas con vehículo ($p=0.0641$; $p=0.0623$, respectivamente) (Herrera, 2019).

DISCUSIÓN

Consecuencias conductuales de la PA y la neuroprotección con PEA

La PA produjo una disminución significativa en el tiempo dedicado al *rearing*, el cual es un comportamiento de exploración vertical en respuesta a la novedad (Herrera et al., 2018), a través del cual la rata busca obtener mayor información de la que logra

explorando horizontalmente, tanto a nivel visual como olfatorio (Lever, Burton & O'Keefe, 2006). Esta alteración podría explicarse por el tiempo excesivo dedicado al *grooming* por los animales asfícticos, cuyo aumento se ha vinculado previamente con un aumento en los niveles de ansiedad (Kalueff & Tuohimaa, 2005), los cuales podrían interferir en la exploración libre de las ratas (Lever et al., 2006).

El *grooming* es una conducta típica en roedores, realizada con el fin de acicalamiento, reducción de estrés y termorregulación. Su intensificación puede estar relacionada con el incremento de la temperatura corporal que puede producir el estrés, aumentado por la PA (Barros et al., 1994). Es decir que, al igual que lo ocurrido en el caso del *rearing*, la alteración de esta conducta nos está señalando altos niveles de ansiedad (Lever et al., 2006; Smolinsky et al., 2009).

Las modificaciones en las conductas prototípicas no podrían ser causadas por alteraciones en la locomoción o en la actividad global dado que no hubo diferencias en la cantidad de tiempo que los animales estuvieron en los brazos cerrados del Laberinto elevado en cruz como así tampoco en el número de líneas cruzadas ni en la distancia total recorrida tanto en el Campo Abierto como en el Laberinto elevado en cruz (Herrera et al., 2018). En efecto, las alteraciones en la locomotricidad como consecuencia de la PA suelen evidenciarse en edades posteriores, habitualmente a partir de los 45 días postnatales, a través de la hiperactividad (Simola et al., 2009; Morales et al., 2010), por lo que sería interesante realizar futuros estudios conductuales a largo plazo.

Los valores disminuidos, como consecuencia de la PA, de la conducta de *rearing* tanto en la prueba de Campo abierto como en el Laberinto elevado en cruz se vieron restaurados por el tratamiento con PEA, por lo que, en este sentido, ejerció una protección adecuada. Ahora bien, los animales asfícticos tratados con PEA difirieron en el tiempo dedicado al *grooming* en comparación con las ratas asfícticas inyectadas con vehículo en el Campo abierto, pero no así en el Laberinto elevado en cruz. Sin embargo, esto podría no ser consecuencia de que la PEA no ejerció un efecto neuroprotector sino de que el hecho de haber medido únicamente el tiempo durante el cual el animal realizaba la conducta de *grooming* puede no haber sido un indicador suficiente. Estudios previos (Spruij et al., 1992; Smolinsky et al., 2009) han señalado que este comportamiento puede verse afectado en su realización, a raíz de injurias cerebrales o drogas, por ejemplo no llevándose a cabo en dirección céfalocaudal o haciéndolo desordenadamente, y no necesariamente en su duración. Por esta razón sería interesante tener en cuenta estos datos en estudios futuros, y entonces poder efectuar un análisis más detallado de la conducta de *grooming*, determinando con mayor seguridad el efecto de la PEA en este caso.

Aplicaciones a la Psicología Comparada

El presente trabajo se llevó a cabo teniendo en cuenta la posible futura aplicación de los hallazgos realizados en seres humanos, es decir, desde la perspectiva de la Psicología Comparada, que procura una mejor comprensión de la persona humana a través del uso, en este caso, de modelos animales de laboratorio, por su mayor sencillez, costo económico, simplicidad en el manejo de variables y motivos éticos (Domjan, 2010). Así también, la experimentación en animales es una de las fases de la Investigación Traslacional, que busca maximizar los beneficios del conocimiento científico, de forma tal que resulte beneficioso para la población general. Esta etapa es necesaria para desarrollar potenciales nuevos tratamientos, evaluando su seguridad y eficacia en primer lugar a través de experimentos controlados en animales de laboratorio.

Con respecto al modelo murino utilizado en el presente trabajo, este ya se ha mostrado adecuado para la investigación de los orígenes del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y de la esquizofrenia (Barkhuizen, 2017) y por reproducir de manera bastante precisa ciertas situaciones de PA prevalentes en la clínica, como la circular de cordón (Capani et al., 2009). Asimismo, se trata de una asfixia de tipo global, que es la más frecuente en situaciones perinatales en seres humanos. Además, al existir grandes semejanzas entre el cerebro humano y el de la rata, y tratarse de un animal mamífero, su modo de parto y posibilidad de PA es similar al humano.

También esta investigación se realizó teniendo en cuenta el estudio de Semple y colaboradores (2013), quienes llevan a cabo una comparación entre el desarrollo cerebral murino y humano, basándose principalmente en los hitos madurativos del cerebro, que son similares en ambas especies, señalando la equivalencia aproximada entre los 30 días postnatales de la rata y la edad de entre 4 y 11 años del ser humano, período en el que se suelen manifestar los trastornos del neurodesarrollo asociados a la PA (Herrera-Marschitz et al., 2017). Ahora bien, es necesario recordar que las posibles generalizaciones y/o extrapolaciones de la psicología animal a la humana deben realizarse de manera prudente y adecuada (Ardila, 2007).

En este sentido, son particularmente interesantes los hallazgos conductuales realizados en la presente investigación acerca del aumento de las conductas ansiosas en los animales asfícticos y de su posterior hiperactividad (Simola et al., 2008; Morales et al., 2009), ya que este incremento también suele encontrarse en niños que han sufrido PA (Calamandrei et al., 2004) y puede relacionarse con trastornos del neurodesarrollo, tales como el trastorno de atención con hiperactividad (Hoeger et al., 2000). Por lo tanto el tratamiento con PEA, sustancia que se halla presente tanto en el cerebro humano como en el murino y que en ambos casos puede ser inyectada asimismo de modo exógeno, parece ser prometedor para aminorar estos comportamientos. En futuras investigaciones se podrán realizar estudios en etapas del desarrollo tanto más tempranas como más tardías, para

evaluar el efecto neuroprotector de la PEA en diversas edades. Asimismo, dado que el tratamiento con PEA en algunos casos podría no haber logrado revertir completamente el daño producido por la PA, sería interesante combinar esta sustancia con otros tratamientos, como el enriquecimiento ambiental, que ya han demostrado una efectividad parcial en el modelo experimental de PA, de modo de lograr un efecto sinérgico entre ambos procedimientos. De la misma manera, futuros estudios podrán profundizar en la comparación entre ratas y seres humanos, tanto a nivel morfológico y bioquímico como conductual, con la necesaria prudencia en las generalizaciones y/o extrapolaciones de la psicología animal a la humana.

BIBLIOGRAFÍA

- Ardila, R. (2007) Psicología en el contexto de las ciencias naturales, comportamiento y evolución. *Revista de la Academia colombiana de ciencias*, 31(120), 395-403.
- Barkhuizen, M., Van den Hove, D. L., Vles, J. S., Steinbusch, H. W., Kramer, B. W. & Gavilanes, A. W. (2017). 25 years of research on global asphyxia in the immature rat brain. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 75, 166-182.
- Barros, H. M., Tannhauser, S. L., Tannhauser, M. A. & Tannhauser, M. (1994) The effects of GABAergic drugs on grooming behavior in the Open Field. *Pharmacology & Toxicology*, 74(4-5), 339-344.
- Bjelke, B., Andersson, K., Ögren, S. O. & Bolme, P. (1991). Asphyctic lesion: proliferation of tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve cell bodies in the rat substantia nigra and functional changes in dopamine neurotransmission. *Brain research*, 543(1), 1-9.
- Calamandrei, G., Venerosi, A. P., Valanzano, A., de Berardinis, M. A., Greco, A., Puopolo, M. et al. (2004). Increased Brain Levels of F2-Isoprostane Are an Early Marker of Behavioral Sequels in a Rat Model of Global Perinatal Asphyxia. *Pediatric Research*, 55(1), 85-92.
- Capani, F., Saraceno, G. E., Botti, V., Aon-Bertolino, L., de Oliveira, D. M., Barreto, G. et al. (2009). Protein ubiquitination in postsynaptic densities after hypoxia in rat neostriatum is blocked by hypothermia. *Experimental neurology*, 219(2), 404-413.
- Domjan, M. (2010). *Principios de aprendizaje y conducta*. México: Wadsworth.
- Galeano, P. (2013). *Efecto protector del ambiente enriquecido y del entrenamiento físico sobre un evento hipóxico isquémico perinatal*. Buenos Aires: ININCA.
- Gupta, K., Jadhav, J. & Shrikhande, D. (2018). Study of clinical manifestations and complications of perinatal asphyxia: Observational study. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*, 7(4), 342 - 345.
- Herrera, M., Kölliker-Frers, R., Barreto, G., Blanco, E., & Capani, F. (2016). Glial Modulation by N-acylethanolamides in Brain Injury and Neurodegeneration. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 1-10.
- Herrera M., Udovin L., Toro-Urrego N., Kusnier C., Luaces J. & Capani F. (2018) Palmitoylethanolamide Ameliorates Hippocampal Damage and Behavioral Dysfunction After Perinatal Asphyxia in the Immature Rat Brain. *Frontiers in neuroscience*, 12, 145-155.
- Herrera, M. I. (2019). *Neuroprotección en asfisia perinatal. Evaluación de los efectos psicobiológicos tempranos del tratamiento con Palmitoyletanolamida*. Tesis de doctorado no publicada. Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires.
- Herrera-Marschitz, M., Morales P., Leyton L., Bustamante D., Klawitter V., Espina-Marchant P. et al. (2011). Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotoxicity Research*, 19, 603-627.
- Herrera-Marschitz, M., Neira-Pena, T., Rojas-Mancilla, E., Espina-Marchant, P., Esmar, D., Perez, R. et al. (2014). Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Frontiers in neuroscience*, 8, 40-57.
- Herrera-Marschitz, M., Perez-Lobos, R., Lespay-Rebolledo, C., Tapiabustos, A., Casanova-Ortiz, E., Morales, P., et al. (2017). Targeting sentinel proteins and extrasynaptic glutamate receptors: a therapeutic strategy for preventing the effects elicited by perinatal asphyxia? *Neurotoxicity research*, 33, 461-473.
- Hoeger, H., Engelmann, M., Bernert, G., Scidl, R., Bubna-Littitz, H., Mosgoeller, W. et al. (2000). Long term neurological and behavioral effects of graded perinatal asphyxia in the rat. *Life Sciences*, 66(10), 947-962.
- Lever, C., Burton, S. & O'Keefe, J. (2006). Rearing on hind legs, environmental novelty, and the hippocampal formation. *Reviews in the Neurosciences* 17(1), 111-134.
- Modabbernia, A., Mollon, J., Boffetta, P. & Reichenberg, A. (2016) Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1847-1859.
- Morales, P., Bustamante, D., Espina-Marchant, P., Neira-Peña, T., Gutiérrez Hernández, M. A., Allende-Castro, C. et al. (2011). Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA Journal*, 2(2), 211-230.
- Morales, P., Simola, N., Bustamante, D., Lisboa, F., Fiedler, J., Gebicke-Haerter, P. J. et al. (2010). Nicotinamide prevents the long-term effects of perinatal asphyxia on apoptosis, non-spatial working memory and anxiety in rats. *Experimental brain research*, 202(1), 1-14.
- Perna, R., & Cooper, D. (2012). Perinatal cyanosis: long-term cognitive sequelae and behavioral consequences. *Applied neuropsychology: Child*, 1(1), 48-52.
- Pugliese, V., Bruni, A., Carbone, E., Calabró, G., Cerminara, G., Sampogna, G. et al. (2019) Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: risk factors for Schizophrenia Spectrum Disorder, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research* 271, 23-30.
- Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-Haeusslein, L. J. (2013). Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in neurobiology*, 106, 1-16.
- Simola, N., Bustamante, D., Pinna, A., Pontis, S., Morales, P., Morelli, M. et al. (2009). Acute perinatal asphyxia impairs non-spatial memory and alters motor coordination in adult male rats. *Experimental brain research*, 185(4), 595-601.



Smolinsky, A., Bergner, C., LaPorte, J. & Kalueff, A. (2009). Analysis of grooming behavior and its utility in studying animal stress, anxiety and depression. *Neuromethods*, 42, 21-36.

Spruijt, B., Van Hooff, J. A. & Gispen, W. H. (1992). Ethology and Neurobiology of Grooming Behavior. *Physiological Reviews*, 72(3), 825-852.

Udovin L., Kobic T., Herrera M. I., Toro-Urrego N., Kusnier C., Kölliker-Frers R. et al. (2020) Partial Reversal of Striatal Damage by Palmitoylethanolamide Administration Following Perinatal Asphyxia. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1345.