

XVI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXXI Jornadas de Investigación. XX Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. VI Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. VI Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2024.

Efectos a nivel conductual del enriquecimiento ambiental en un modelo Murino de asfixia perinatal.

Kobiec, Tamara.

Cita:

Kobiec, Tamara (2024). Efectos a nivel conductual del enriquecimiento ambiental en un modelo Murino de asfixia perinatal. XVI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXXI Jornadas de Investigación. XX Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. VI Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. VI Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-048/178>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/evo3/fHr>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

EFFECTS A NIVEL CONDUCTUAL DEL ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL EN UN MODELO MURINO DE ASFIXIA PERINATAL

Kobiec, Tamara

CONICET - Pontificia Universidad Católica Argentina. Facultad de Psicología y Psicopedagogía. Centro de Investigaciones en Psicología y Psicopedagogía. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La asfixia perinatal (AP) es una complicación obstétrica frecuente, caracterizada por una interrupción temporal del suministro de oxígeno que ocurre alrededor del momento del nacimiento, y es factor de riesgo de numerosos trastornos neurológicos, psicológicos y psiquiátricos. El enriquecimiento ambiental (EA) ha mostrado tener efectos positivos en el sistema nervioso y su correlato conductual en patologías neurodegenerativas, síndrome de Down, trastornos del espectro autista y asfixia perinatal, entre otras, pero es poco lo que se sabe acerca de las consecuencias de este paradigma de alojamiento en los primeros días de vida. Se realizó un experimento con ratas Sprague Dawley sometidas a AP que recibieron alojamiento en jaulas con EA (y sus correspondientes grupos controles). Se evaluó a los animales con una batería de reflejos durante 21 días. Los animales asfícticos alojados en EA obtuvieron un mejor desempeño tanto en la aparición como en la latencia de la mayoría de los reflejos evaluados. Sin embargo, no lograron alcanzar en general el nivel de los grupos controles. Se sugiere experimentar con tratamientos combinados y realizar un seguimiento a largo plazo de los animales estudiados.

Palabras clave

Asfixia perinatal - Enriquecimiento ambiental - Neuroprotección - Conducta animal

ABSTRACT

EFFECTS IN BEHAVIOR OF ENVIRONMENTAL ENRICHMENT IN A MURINE MODEL OF PERINATAL ASPHYXIA

Perinatal asphyxia (PA) is a common obstetric complication, characterized by a temporary interruption of oxygen supply that occurs around the time of birth, and is a risk factor for numerous neurological, psychological and psychiatric disorders. Environmental enrichment (EA) has been shown to have positive effects on the nervous system and its behavioral correlate in neurodegenerative pathologies, Down syndrome, autism spectrum disorders and perinatal asphyxia, among others, but little is known about the consequences of this accommodation paradigm in the first days of life. An experiment was carried out with Sprague Dawley rats subjected to AP that received housing

in cages with EA (and their corresponding control groups). The animals were evaluated with a battery of reflexes for 21 days. Asphyctic animals housed in EA performed better in both the onset and latency of most of the reflexes tested. However, they generally failed to reach the level of the control groups. It is suggested to experiment with combined treatments and perform long-term monitoring of the animals studied.

Keywords

Perinatal asphyxia - Environmental enrichment - Neuroprotection - Animal behavior

Introducción

La asfixia perinatal (AP) es una complicación obstétrica frecuente, caracterizada por una interrupción temporal del suministro de oxígeno que ocurre alrededor del momento del nacimiento. La incidencia estimada es de 1 por cada 1000 nacimientos a término en países desarrollados y de 7 a 26 por cada 1000 nacimientos a término en países en vías de desarrollo. Dentro de este grupo, muchos neonatos fallecen durante el período neonatal, y entre los sobrevivientes, entre el 20 y el 30% presentan secuelas tanto a corto como a largo plazo (Workineh et al., 2020). Aunque la mortalidad ha disminuido en las últimas décadas gracias a los avances científicos, los casos de morbilidad han aumentado. La AP tiene numerosos efectos deletéreos, incluyendo alteraciones en los circuitos neuronales y gliales, así como en la sinapsis, evidenciándose en una mayor densidad de terminales presinápticos y espinas dendríticas estriatales y corticales (Udovin et al., 2020). Además, la AP induce necrosis y apoptosis, astrogliosis y desequilibrios en los sistemas dopaminérgico, GABAérgico, glutamatérgico y redox, produciendo estrés oxidativo y la agregación y ubiquitinación de proteínas (Lespay-Rebolledo et al., 2019; Udovin et al., 2020). Al afectar el sistema nervioso central de estas y otras maneras, la AP se constituye como un factor de riesgo para numerosos trastornos mentales y neurológicos (Herrera-Marschitz et al., 2014), entre ellos 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 et al., 2018).

Hasta la fecha, no se ha identificado una estrategia terapéutica eficaz para mitigar los efectos nocivos producidos por la AP. La única estrategia terapéutica actualmente empleada en la clínica para reducir el daño causado por la AP es la hipotermia. No obstante, la efectividad en la reducción del daño cerebral es parcial y el tratamiento resulta extremadamente costoso, lo que representa un desafío considerable dado que los países con mayor incidencia de AP son aquellos en vías de desarrollo (Wor-kineh et al., 2020). Por esta razón, la búsqueda de otros agentes neuroprotectores es de suma importancia.

El enriquecimiento ambiental (EA) es un paradigma de alojamiento animal en el cual los animales son alojados en jaulas más grandes de lo habitual y expuestos a estímulos físicos -correr en una rueda, entrar y salir de un túnel-, cognitivos -exploración del entorno, manipulación de objetos-, sensoriales -estímulos visuales y auditivos- y sociales -convivencia e interacción con otros animales- (Ball et al., 2018).

El EA ha mostrado aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor de crecimiento nervioso y el factor neurotrófico derivado de células gliales (Jungling et al., 2017). Asimismo, promueve la maduración de oligodendrocitos y la mielinización (Forbes et al., 2020), reduce la muerte neuronal inducida por la AP y otras patologías (Orso et al., 2021), mejora la expresión de proteínas presinápticas y la liberación de neurotransmisores (Song et al., 2021), entre otros efectos positivos. En términos conductuales, las mejoras asociadas con el EA se reflejan en mejores resultados en pruebas cognitivas y de neurodesarrollo, así como en el desarrollo motor. Se ha destacado especialmente la mejora de la memoria, la reducción de conductas ansiosas y el mejor rendimiento en pruebas de inteligencia (Durán-Carabali et al., 2020; Forbes et al., 2020; Orso et al., 2021; Song et al., 2021).

En este trabajo se presentarán los resultados a nivel conductual de un tratamiento neuroprotector con EA en un modelo de AP severa, en ratas Sprague Dawley.

Materiales y métodos

Animales de laboratorio

Se recibieron 10 ratas preñadas, una semana antes de la fecha probable de parto, de la cepa Sprague Dawley, del bioterio central de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires. Fueron alojadas en el bioterio del Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud, de la Universidad Abierta Interamericana (CAECIHS.UAI-CONICET). Las condiciones de temperatura y humedad fueron $22\pm 2^\circ\text{C}$ y $65\pm 5\%$, respectivamente. Se empleó un ciclo de luz/oscuridad de 12:12, comenzando el periodo de luz a las 7am. Se les proporcionó alimento balanceado y agua natural *ad libitum*.

Asfisia perinatal

Se utilizó el modelo de AP creado por Bjelke y colaboradores (1991), según el cual, llegado el momento del parto, se anestesió

sió a la madre con Ketamina 100 mg/kg y luego se eutanasió. Mediante una incisión abdominal se aislaron los cuernos uterinos y se sumergieron en agua a 37°C por 19 minutos para inducir una asfisia severa en las crías. Estas se retiraron de los cuernos y se les realizó estimulación manual hasta que se restableció la respiración regular. Luego se las colocó bajo una fuente de calor hasta recuperar la actividad fisiológica normal. Una vez recuperadas, fueron alojadas con madres sustitutas en la jaula correspondiente, según el grupo al que pertenecieran. Se establecieron 4 grupos experimentales: ratas nacidas vía vaginal alojadas en jaulas con EA (CTL + EA, $n = 12$), ratas nacidas vía vaginal alojadas en jaula estándar (CTL+ST, $n = 12$), ratas asfícticas alojadas en jaulas con EA (AP + EA, $n=14$) y ratas asfícticas alojadas en jaula estándar (AP + ST, $n=15$).

Condiciones de alojamiento

Los grupos experimentales fueron alojados desde su nacimiento hasta el día postnatal 21 (P21) en jaulas de ambiente enriquecido de $61\times 110\times 40$ cm que incluían diversos materiales de anidación (tiras de papel, algodón, viruta), túneles, bloques de madera, juguetes comerciales de plástico y ruedas de ejercicio que se intercambiaron 2 veces por semana para favorecer la curiosidad. Los grupos controles fueron alojados en jaulas estándar ($30\times 40\times 20$ cm).

Evaluación del neurodesarrollo

Durante los primeros 21 días postnatales, se controló el peso de cada animal y se les realizó una serie de pruebas del neurodesarrollo para medir la aparición de ciertos reflejos y signos que indican la maduración del sistema nervioso. Estas pruebas se realizaron en una sala de comportamiento aislada entre las 11 y las 15 horas.

Las pruebas realizadas fueron:

- Apertura de ojos: se registra el día en que la rata tiene los dos ojos abiertos.
- Reflejo de enderezamiento en el aire: se registra el primer día en que la rata logra caer en cuatro patas al ser arrojada boca debajo desde una altura de 50 cm sobre un algodón.
- Reflejo de colocación de extremidades: se registra el primer día en que la rata coloca las patas delanteras sobre la mesa tras tocar la parte posterior de las mismas con el borde de la mesa mientras el animal se encuentra suspendido.
- Reflejo de agarre de extremidades: se registra el primer día en que la rata se agarra a una varilla al tocar sus extremidades con la misma, mientras el animal está suspendido.
- Reflejo de marcha: se coloca al animal en el centro de un círculo de 13 cm. de diámetro y se registra el día cuando logran salir del mismo con sus cuatro miembros. Desde el día de la aparición, se registra diariamente el tiempo de latencia en segundos para lograr la tarea.
- Reflejo de sobresalto auditivo: se registra el primer día de respuesta de sobresalto ante un aplauso fuerte.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías con las condiciones de nacimiento (CTL y AP) y alojamiento (ST y AE) como los factores principales, así como el análisis de su interacción, para los la apertura de ojos, reflejo de aparición de marcha, reflejo de agarre de extremidades, reflejo de enderezamiento en el aire, reflejo de colocación de extremidades y reflejo de sobresalto auditivo. En el caso de la evolución del peso de los animales y la latencia del reflejo de marcha, se realizó ANOVA de dos vías, con las condiciones de cada grupo (CTL-EA, CTL-ST, AP-EA, AP-ST) y día postnatal (P1 a P21) como factores principales y se analizó su interacción. Se trató de un ANOVA mixto, de medidas repetidas, ya que el peso y la marcha se midió en cada día postnatal para cada animal. Las diferencias con una probabilidad del 5% o menos se consideraron significativas. Los resultados se expresaron como medias \pm SEM. La distribución normal y la igualdad de varianzas se verificaron mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene, respectivamente. Se utilizó el análisis post hoc de Tukey.

Consideraciones éticas

Los procedimientos realizados en los animales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Abierta Interamericana (# 0-10837), en línea con los principios de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Garantía de Bienestar Animal, A-3033-01/ protocolo # S01084).

Resultados

Con respecto a la evolución del peso de los animales, tanto los factores principales: grupo ($F_{(3)} = 37.27$; $p = .000$) y día postnatal ($F_{(20)} = 2671.23$; $p = .000$) fueron significativos, como así también su interacción ($F_{(60)} = 42.78$; $p = .000$). La media de peso en gramos de los animales del grupo CTL-EA fue de 23.05, la del grupo CTL-ST de 17.17, la del grupo AP-EA de 24.29 y la del grupo AP-ST de 28.53. Este análisis cumple con la prueba de esfericidad de Mauchly ($p = .000$; Greenhouse-Geiser = .149) El análisis post-hoc de Tukey mostró una diferencia de medias significativa en la interacción entre todos los grupos ($p = .000$ en todos los casos) excepto entre los grupos AP-EA y CTL-EA ($p = .481$).

En cuanto a la apertura ocular, el ANOVA de dos vías reveló que el factor alojamiento ($F_{(1)} = 7.37$; $p = .010$) así como la interacción entre alojamiento y nacimiento ($F_{(1)} = 10.29$; $p = .003$) resultaron significativos, pero no sucedió lo mismo en el factor nacimiento ($F_{(1)} = .002$; $p = .961$). El análisis post-hoc de Tukey reveló que existen diferencias significativas entre los grupos CTL-ST y CTL-EA, y en este caso el grupo CTL con alojamiento EA obtuvo un mejor desempeño en este reflejo. Ahora bien, en el caso de los grupos AP también hubo una diferencia a favor de los animales en jaulas EA, pero esta no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

En el reflejo de agarre de extremidades, el análisis estadístico reveló que no resultaron significativos el factor nacimiento ($F_{(1)}$

= 2.10; $p = .15$) ni el factor alojamiento ($F_{(1)} = .25$; $p = .61$) tomados aisladamente pero sí resultó significativa su interacción ($F_{(1)} = 14.04$; $p = .001$). El análisis post-hoc de Tukey reveló la existencia de diferencias significativas entre los grupos CTL-ST y AP-ST ($p = .009$) y entre los grupos AP-EA y AP-ST ($p = .002$), resultando el grupo AP-EA el de mejor rendimiento.

Con respecto al reflejo de enderezamiento en el aire, el ANOVA bifactorial reveló que el factor nacimiento ($F_{(1)} = 50.81$; $p = .00$) y la interacción entre nacimiento y alojamiento ($F_{(1)} = 4.92$; $p = .032$) resultaron significativos, sucediendo lo contrario con el factor alojamiento ($F_{(1)} = 2.85$; $p = .099$). En el análisis post-hoc de Tukey resultaron significativas las interacciones entre los siguientes grupos: CTL-EA y AP-EA ($p = .003$), CTL-EA y AP-ST ($p = .000$), CTL-ST y AP-EA ($p = .008$), CTL-ST y AP-ST ($p = .000$), AP-EA y AP-ST ($p = .006$). El grupo AP-EA obtuvo un desempeño significativamente mejor que el grupo AP-ST, aunque sin alcanzar los valores de los grupos controles.

En cuanto al reflejo de sobresalto auditivo, el análisis estadístico reveló que los factores nacimiento ($F_{(1)} = .02$; $p = .87$) y alojamiento ($F_{(1)} = .67$; $p = .41$) no resultaron significativos tomados aisladamente, pero sí resultó significativa su interacción ($F_{(1)} = 2.39$; $p = .13$). En cuanto al análisis post-hoc de Tukey, este reveló que no existieron interacciones significativas entre ninguno de los grupos.

En el reflejo de colocación de extremidades, el análisis estadístico ANOVA de dos vías reveló que no es significativo el factor nacimiento ($F_{(1)} = .23$; $p = .63$) mientras que sí resultaron significativos el factor alojamiento ($F_{(1)} = 18.34$; $p = .000$) y la interacción entre ambos factores ($F_{(1)} = 15.05$; $p = .000$). Con respecto al análisis post-hoc de Tukey, este señaló que entre los grupos CTL-EA y AP-EA hubo diferencias significativas ($p = .009$), al igual que entre los grupos CTL-EA y AP-ST ($p = .014$). También existieron diferencias significativas entre los grupos CTL-ST y AP-EA ($p = .025$) al igual que entre los grupos AP-EA y AP-ST ($p = .000$). El grupo AP-EA fue el que obtuvo un mejor rendimiento.

El análisis estadístico ANOVA de dos vías indica que en la aparición del reflejo de marcha el factor alojamiento resultó significativo ($F_{(1)} = 14.05$; $p = .03$), mientras que no lo fueron el factor nacimiento ($F_{(1)} = 1.26$; $p = .26$) y la interacción entre ambos factores ($F_{(1)} = 2.29$; $p = .13$). El análisis post-hoc de Tukey reveló que la interacción entre los grupos CTL-EA y AP-ST resultó significativa ($p = .03$), al igual que la interacción entre los grupos AP-EA y AP-ST ($p = .10$), resultando mejor el rendimiento del grupo AP-EA. Con respecto a la latencia de este mismo reflejo, el ANOVA de dos vías mixto, de medidas repetidas intersujeto, indicó que tanto los factores principales: grupo ($F_{(3)} = 5.92$; $p = .003$) y día postnatal ($F_{(10)} = 21.07$; $p = .000$) fueron significativos, como así también su interacción ($F_{(30)} = 207.05$; $p = .000$). Este análisis cumple con la prueba de esfericidad de Mauchly ($p = .000$; Greenhouse-Geiser = .511). El análisis post-hoc de Tukey mostró diferencias de medias significativas en la

interacción entre los grupos CTL-EA y AP-ST ($p = .036$), y entre los grupos AP-EA y AP-ST ($p = .017$), resultando nuevamente superior el rendimiento del grupo AP-EA.

Discusión

Los resultados evidenciarían que la AP produce un retraso en el neurodesarrollo y que el tratamiento temprano con AE es parcialmente eficaz en esta patología. Estas observaciones concuerdan con estudios previos donde utilizaron el AE como neuroprotector en casos de AP y otras enfermedades neurodegenerativas (Pugliese et al., 2019).

Entre los parámetros físicos se puede observar que los animales alojados en AE obtuvieron un peso por debajo de las ratas alojadas en jaula estándar, aunque se mantuvieron en un peso saludable. Investigaciones previas han señalado que las ratas, especialmente las machos, alojadas en AE tienden a disminuir de peso, lo cual puede deberse al ejercicio físico realizado (Kiss et al., 2013).

No se encontraron diferencias significativas en la prueba de sobresalto auditivo entre los animales mantenidos en jaula estándar o en jaula de EA, lo cual en parte podría explicarse por la ausencia de estímulos auditivos en el protocolo de EA utilizado. En futuros estudios, deberían incluirse este tipo de estímulos para poder evaluar si se produce alguna diferencia en este sentido.

En cuanto a la latencia del reflejo de marcha, se evidencia un retraso en el grupo AP alojado en jaula estándar, pero existe una variabilidad intragrupo muy marcada, que puede deberse al número pequeño de los grupos o al estrés que podrían haber influenciado a los animales en el momento de la prueba, por lo que debería repetirse para comparar resultados.

Con respecto a la aparición de los reflejos de colocación de extremidades y de marcha, el EA logró revertir los efectos perniciosos de la AP, superando incluso a los grupos controles. En cuanto a la apertura ocular, el reflejo de agarre de extremidades y el reflejo de enderezamiento en el aire, se puede observar que hubo un retraso en la aparición de los mismos en los animales asfícticos alojados en jaula estándar, lo cual resalta los efectos deletéreos de la AP. Si bien en los animales alojados en EA hay una mejoría en los reflejos antes mencionados, no se llega a revertir totalmente la injuria causada por la AP. Estos resultados apoyan la hipótesis acerca de la necesidad de evaluar el uso de agentes neuroprotectores combinados, por ejemplo utilizar AE junto con Palmitoiletanolamida, Melatonina, estrógenos, entre otros, que ya han evidenciado tener efectos beneficiosos pero parciales en AP, por lo que su combinación tal vez podría lograr un efecto sinérgico (Herrera et al., 2022).

Finalmente, sería interesante en el futuro realizar experimentos de EA en casos de AP no sólo a corto plazo, como en la presente investigación, sino también a mediano y largo plazo (por ejemplo, en el P30, P60, P120). En estas etapas del desarrollo puede evaluarse de forma más completa el desarrollo del sistema nervioso (no sólo a través de los reflejos). También, al llevarse a cabo un

alojamiento más prolongado con ea, los animales podrían verse más beneficiados por el mismo, ya que se observó que las crías en las dos primeras semanas de vida, por su falta de desarrollo, hacían un uso muy escaso de los elementos incluidos en el EA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ball, N. J., Mercado, E., 3°, y Orduña, I. (2019). Enriched Environments as a Potential Treatment for Developmental Disorders: A Critical Assessment. *Frontiers in psychology*, 10, 466. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00466>
- 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.
- Durán-Carabali, L. E., Odorcyk, F. K., Greggio, S., Venturin, G. T., Sanchez, E. F., Schu, G. G., Carvalho, A. S., Pedroso, T. A., de Sá Couto-Pereira, N., Da Costa, J. C., Dalmaz, C., Zimmer, E. R., y Netto, C. A. (2020). Pre- and early postnatal enriched environmental experiences prevent neonatal hypoxia-ischemia late neurodegeneration via metabolic and neuroplastic mechanisms. *Journal of neurochemistry*, 10.1111/jnc.15221. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jnc.15221>
- Forbes, T. A., Goldstein, E. Z., Dupree, J. L., Jablonska, B., Scafidi, J., Adams, K. L., Imamura, Y., Hashimoto-Torii, K., y Gallo, V. (2020). Environmental enrichment ameliorates perinatal brain injury and promotes functional white matter recovery. *Nature communications*, 11(1), 964. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14762-7>
- Gupta, K., Jadhav, J. y 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. I., Udovin, L. D., Kobic, T., Toro-Urrego, N., Kusnier, C. F., Kölliker-Frers, R. A., Luaces, J. P., Otero-Losada, M., & Capani, F. (2022). Palmitoylethanolamide attenuates neurodevelopmental delay and early hippocampal damage following perinatal asphyxia in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 16, 953157. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.953157>
- Herrera-Marschitz, M., Neira-Pena, T., Rojas-Mancilla, E., Espina-Marchant, P., Esmar, D., Perez, R., Muñoz, V., Gutierrez-Hernandez, M., Rivera, B., Simola, N., Bustamante, D., Morales, P., & Gebicke-Haerter, P. J. (2014). Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Frontiers in neuroscience*, 8, 47. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00047>
- Jungling, A., Reglodi, D., Karadi, Z. N., Horvath, G., Farkas, J., Gaszner, B., y Tamas, A. (2017). Effects of Postnatal Enriched Environment in a Model of Parkinson's Disease in Adult Rats. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 406. <https://doi.org/10.3390/ijms18020406>
- Kiss, P., Vadasz, G., Kiss-Illes, B., Horvath, G., Tamas, A., Reglodi, D., & Koppán, M. (2013). Environmental enrichment decreases asphyxia-induced neurobehavioral developmental delay in neonatal rats. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 22258-22273. <https://doi.org/10.3390/ijms141122258>

- Modabbernia, A., Mollon, J., Boffetta, P., y 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. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2717-5>
- Orso, R., Creutzberg, K. C., Lumertz, F. S., Wearick-Silva, L. E., Sanches, E. F., Mestriner, R. G., Wegener, G., y Grassi-Oliveira, R. (2021). Early environmental enrichment rescues memory impairments provoked by mild neonatal hypoxia-ischemia in adolescent mice. *Behavioural brain research*, 407, 113237. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113237>
- Perna, R., y Cooper, D. (2012). Perinatal cyanosis: long-term cognitive sequelae and behavioral consequences. *Applied neuropsychology. Child*, 1(1), 48-52. <https://doi.org/10.1080/09084282.2011.643946>
- Pugliese, V., Bruni, A., Carbone, E. A., Calabrò, G., Cerminara, G., Sampogna, G., Luciano, M., Steardo, L., Jr, Fiorillo, A., Garcia, C. S., y De Fazio, P. (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. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.023>
- Song, S. Y., Pyo, S., Choi, S., Oh, H. S., Seo, J. H., Yu, J. H., Baek, A., Shin, Y. K., Lee, H. Y., Choi, J. Y., y Cho, S. R. (2021). Environmental Enrichment Enhances Ca_v 2.1 Channel-Mediated Presynaptic Plasticity in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3414. <https://doi.org/10.3390/ijms22073414>
- Workineh, Y., Semachew, A., Ayalew, E., Animaw, W., Tirfie, M., y Birhanu, M. (2020). Prevalence of perinatal asphyxia in East and Central Africa: systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 6(4), e03793. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03793>