

Efecto neuroprotector del enriquecimiento ambiental a nivel conductual en roedores sometidos a asfixia perinatal severa.

García, María Malena y Kobiec, Tamara.

Cita:

García, María Malena y Kobiec, Tamara (2025). *Efecto neuroprotector del enriquecimiento ambiental a nivel conductual en roedores sometidos a asfixia perinatal severa. XVII Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXXII Jornadas de Investigación XXI Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. VII Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. VII Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.*

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-004/165>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/eNDN/d7f>

EFEITO NEUROPROTECTOR DEL ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL A NIVEL CONDUCTUAL EN ROEDORES SOMETIDOS A ASFIXIA PERINATAL SEVERA

García, María Malena; Kobiec, Tamara

Pontificia Universidad Católica Argentina. Facultad de Psicología y Psicopedagogía. - Universidad Abierta Interamericana. Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La asfixia perinatal (AP) representa entre el 30% y el 35% de las muertes neonatales globales, consiste en un suministro de oxígeno insuficiente en el recién nacido, antes, durante o inmediatamente luego del parto. Genera repercusiones relativas a la salud mental debido al daño producido en el sistema nervioso inmaduro, siendo un problema significativo en la neonatología. El enriquecimiento ambiental (EA) es un tratamiento útil para mejorar las habilidades compensatorias del cerebro luego de la lesión, mejorando la función motora y cognitiva. Se realizó un modelo experimental en ratas Sprague Dawley que imita la lesión de AP, para evaluar mediante reflejos del neurodesarrollo el efecto neuroprotector del EA. Los animales sometidos a AP alojados en EA obtuvieron un mejor desempeño que aquellos que no recibieron tratamiento. No obstante, no lograron equiparar su desempeño con los grupos control. Por ende, se concluye que el EA ha ejercido un efecto neuroprotector parcial en la lesión por AP. A futuro, se recomienda realizar EA en las madres previo al embarazo y combinarlo con otros tratamientos farmacológicos. Asimismo, se podría extender la duración de la exposición al EA.

Palabras clave

Asfixia perinatal - Enriquecimiento ambiental - Neurodesarrollo - Neuroprotector

ABSTRACT

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF ENVIRONMENTAL ENRICHMENT ON BEHAVIORAL LEVEL IN RODENTS SUBJECTED TO SEVERE PERINATAL ASPHYXIA

Perinatal asphyxia (PA) accounts for 30–35% of global neonatal deaths and involves an insufficient supply of oxygen to the newborn before, during, or immediately after birth. It leads to mental health repercussions due to damage to the immature nervous system, making it a significant issue in neonatology. Environmental enrichment (EE) is a useful treatment to enhance the brain's compensatory abilities following injury, improving both motor and cognitive functions. An experimental model was developed in Sprague Dawley rats to simulate PA injury and assess the neuroprotective effect of EE through neurodevelopmental

reflex testing. PA animals housed in EE showed better performance than those without treatment. However, they did not reach the performance level of control groups. Therefore, EE is considered to exert a partial neuroprotective effect against PA injury. In the future, it is recommended to implement EE in mothers prior to pregnancy and to combine it with pharmacological treatments. Additionally, extending the duration of EE exposure may be beneficial.

Keywords

Perinatal asphyxia - Environmental enrichment - Neurodevelopment - Neuroprotective

INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal (AP) es comprendida como un estado de suministro de oxígeno insuficiente en el recién nacido, antes, durante o inmediatamente luego del parto. Es decir, la incapacidad de respirar con normalidad al momento del parto por un determinado periodo (Nagalo et al., 2024). Bioquímicamente, puede definirse como una afectación en el intercambio gaseoso, debido a la interrupción del flujo sanguíneo placentario. Dentro de las muertes relacionadas con complicaciones en el parto, la asfixia perinatal representa entre el 30% y 35% de las muertes neonatales globales (Moshiro et al., 2019).

La AP desencadena una lesión cerebral en evolución. La lesión hipóxico-isquémica incluye una fase latente, una fase de falla energética secundaria y una fase de lesión terciaria (Hassell et al., 2015). La falla energética primaria produce la pérdida de la integridad de la membrana celular neuronal. La falla energética secundaria, ocurre entre 6 y 48 horas después de la lesión inicial. Debido a la inflamación, excitotoxicidad y muerte celular en el recién nacido que impiden la regeneración de neuronas, dando paso a una lesión cerebral terciaria, la cual persiste durante meses e incluso años después de la lesión inicial, incluyendo déficits de mielina, reducción de la plasticidad neuronal y alteración en el número de células (Nair & Kumar, 2018). A largo plazo, puede ocasionar parálisis cerebral, trastornos convulsivos, trastornos motores, retrasos en el desarrollo y en el

habla, discapacidades de aprendizaje, auditivas, visuales y de alimentación, entre otras consecuencias. Entre las repercusiones más comunes relativas a la salud mental, se encuentran los trastornos del sueño y del estado del ánimo, los trastornos de personalidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista (TEA), agresividad, ansiedad, depresión y el desarrollo de esquizofrenia (Herrera et al., 2022; Shabani & Proverbio, 2025).

Actualmente, se ha estado desarrollando el tratamiento con hipotermia terapéutica, reduciendo la temperatura corporal total del recién nacido, o bien sólo de su cabeza. Sin embargo, no se han demostrado mejoras en los resultados de la hipoxia severa. Además de las barreras terapéuticas, se están reconociendo obstáculos relacionados con las dificultades en su accesibilidad y sus limitaciones financieras (Nair & Kumar, 2018). Por ende, aunque el tratamiento con hipotermia ha mejorado su pronóstico, la asfixia perinatal continúa siendo un problema significativo en la neonatología.

Desde la década de 1970, se ha estado utilizando ampliamente el enriquecimiento ambiental (EA) como un tipo de terapia no farmacológica para el daño cerebral, basada en la estimulación mediante la interacción con el ambiente (Figuracion & Lewis, 2021). Es una condición de alojamiento para animales, en amplios espacios, con una gran variedad de juegos y objetos para interactuar. Dichas características buscan estimular a los animales de tres maneras: socialmente, sensorialmente y mediante la actividad física, proporcionando estimulación cognitiva. Este paradigma de tratamiento es útil para mejorar las habilidades compensatorias espontáneas del cerebro (Gelfo & Petrosini, 2022). El EA podría atenuar los efectos dañinos de la asfixia, mediante la interacción entre el animal y el ambiente, gracias a la alta plasticidad del cerebro inmaduro y la relevancia de los estímulos externos en el desarrollo (Durán-Carabali et al., 2019). Puede potenciar la reparación endógena y restaurar la función conductual, actuando como modulador en la neurorrehabilitación de estos casos (Forbes et al., 2020).

La influencia del EA ha demostrado su eficacia para mejorar la capacidad de aprendizaje y memoria, facilitando un aumento de la neurogénesis (Cutuli et al., 2018). Mediante cambios bioquímicos y morfológicos (como la neurogénesis, el rebrote axonal y la ramificación dendrítica), induce la plasticidad cerebral, mejorando la función motora y cognitiva en el cerebro animal (Song et al., 2018). Por ende, se evidencia que el enriquecimiento ambiental puede mejorar los déficits tanto celulares como conductuales acaecidos por la hipoxia (Forbes et al., 2020). En el presente trabajo se reportarán los resultados registrados a nivel conductual de la influencia del EA como posible neuroprotector ante la AP severa. En este modelo experimental en ratas Sprague Dawley, se imita la lesión de hipoxia-isquemia y sus consecuencias. Los animales sometidos a asfixia presentan alteraciones funcionales en su neurodesarrollo y sus respuestas sensoriomotoras, los cuales serán evaluados a partir de reflejos del neurodesarrollo.

MATERIALES Y MÉTODO

Muestra

Los procedimientos descriptos a continuación fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Abierta Interamericana (protocolo # 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). Se utilizaron ratas preñadas, de la cepa Sprague Dawley, del Bioterio Central de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires. Luego se trabajó con las crías macho de dichos animales. Se analizó a un total de 82 crías, divididas en sus correspondientes grupos experimentales. Los animales se alojaron en jaulas con temperatura ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) y humedad ($65 \pm 5\%$) constantes, bajo un ciclo luz/oscuridad de 12:12 h, comenzando la luz a las 7 a.m. Recibieron comida y agua natural ad libitum. Las jaulas con enriquecimiento ambiental (61 x 112 x 41 cm) contenían materiales de anidación (papel, algodón y viruta), juguetes de estimulación sensorial y ruedas de ejercicio, que se limpiaban y renovaban cada 48 h para mantener la novedad. Las jaulas estándar (22 x 29 x 14 cm) solo contenían viruta.

Modelo Experimental de Asfixia Perinatal

La asfixia perinatal severa se indujo según el modelo de Bjelke et al. (1991). Tras el nacimiento de la primera cría por parto vaginal, los cuernos uterinos extraídos por histerectomía se sumergieron en agua a 37°C por 19 minutos. Luego, las crías fueron extraídas y estimuladas manualmente hasta recuperar la respiración. Al finalizar, se asignaron a madres sustitutas que habían parido en las últimas 24 horas (Herrera et al., 2022). Se formaron los siguientes subgrupos: crías nacidas por parto vaginal en jaulas estándar (CTL-ST), sometidas a asfixia asfixia en jaulas estándar (AP-ST), nacidas por parto vaginal en jaulas enriquecidas (CTL-EA) y sometidas a asfixia en jaulas enriquecidas (AP-EA).

Evaluación del Neurodesarrollo

Desde el día posnatal número 1, hasta el día posnatal número 21, se tomaron las medidas diarias de indicadores de neurodesarrollo, además de las medidas de su peso, dentro de la franja horaria entre las 12:00 y las 15:00 hs. Se registraron los siguientes reflejos (Herrera et al., 2022; Nguyen et al., 2017; Ruhela et al., 2019). En primer lugar, el reflejo de enderezamiento: Las crías fueron posicionadas sobre su espalda, con las cuatro patas hacia arriba. Se tomó registro del día de aparición del reflejo y luego, hasta el día postnatal 21, el tiempo en segundos (latencia) en que tarda la cría en completar la tarea. En segundo lugar, el reflejo de enderezamiento en el aire: Las crías fueron sujetadas por la cola, a una altura de 50 centímetros sobre una superficie blanda. Se dejó caer a la cría y se observó su capacidad de enderezarse, cuando la cría logra girar hasta caer sobre sus patas. Se tomó registro del día de aparición del

reflejo. En tercer lugar, el reflejo de agarre de extremidades: Las crías fueron sostenidas en el aire, colocando sus extremidades superiores sobre una varilla delgada. Se tomó registro del día en que la cría logró agarrar la varilla y quedar suspendida en el aire. En cuarto lugar, la geotaxis negativa: Las crías fueron colocadas sobre una superficie de rejilla inclinada a 45°, con la cabeza hacia abajo. Se tomó el tiempo que la cría tardó en girar y subir hasta la cima de la superficie. Se tomó registro del día de aparición del reflejo y luego la latencia en llegar a la cima. En quinto lugar, el reflejo de marcha: Se colocaron las crías en el centro de un círculo de 15cm de diámetro dibujado sobre un papel. Se tomó registro del día de aparición del reflejo (cuando la cría logra salir del círculo, con sus cuatro patas fuera del mismo.) y luego, hasta el día postnatal 21, la latencia en salir del círculo.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de la información recolectada y el procesamiento de datos, se utilizó el software SPSS Statistics 25. La distribución normal y la igualdad de varianzas se verificaron mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene. Para poder describir los efectos del tratamiento y las diferencias entre los grupos, se realizaron análisis estadísticos mediante análisis de varianza (ANOVA). Por un lado, se utilizó el ANOVA de dos vías con las condiciones de nacimiento (CTL y AP) y de alojamiento (ST y EA) para reportar las diferencias en cuanto a la aparición de los reflejos. Por otro lado, se utilizó el ANOVA de medidas repetidas para reportar la evolución del peso y la latencia de los reflejos de enderezamiento, geotaxis negativa y reflejo de marcha, correlacionando las condiciones de cada grupo y el día postnatal. Se utilizó el análisis post hoc de Bonferroni. Las diferencias con una probabilidad del 5% o menos se consideraron significativas. Los resultados se expresaron como medias \pm SEM.

RESULTADOS

Respecto a la evolución del peso de los animales, se encontraron diferencias significativas entre las medidas de los cuatro grupos con un tamaño del efecto grande ($F_{(2,54)} = 8014.820$; $p < .001$; $?^2 = .990$, $\beta - 1 = 1$). Los valores del grupo AP – ST ($M = 21.001$) fueron significativamente menores a los demás grupos: a CTL – AE ($M = 24.030$; $p < .001$), a CTL – ST ($M = 25.995$; $p < .001$) y respecto a AP – AE ($M = 22.822$; $p < .05$).

En cuanto a la aparición del reflejo de enderezamiento, se identificaron los efectos del nacimiento y alojamiento sobre el día de aparición de este ($F_{(1)} = 1.119$; $p = .293$; $?p^2 = .014$; $\beta = .181$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas entre los grupos, siendo el grupo AP – ST el que más tardó en exhibir el reflejo, en comparación con los grupos CTL – ST ($p < .05$) y CTL – AE ($p < .05$). No se encontra-

ron otras diferencias estadísticamente significativas. En relación con la latencia del reflejo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F_{(2,6)} = 81.441$; $p < .001$; $?^2 = .514$; $\beta - 1 = 1$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas entre el grupo AP – ST ($M = 3.040$), que mayor latencia presentó, y el resto de los grupos: CTL – AE ($M = 1.589$; $p < .001$) que presentó menor latencia del reflejo, seguido CTL – ST ($M = 1.997$; $p < .001$), y por último AP – AE ($M = 3.235$; $p < .001$).

En cuanto al reflejo de enderezamiento en el aire, se identificó el efecto del nacimiento sobre el día de aparición del reflejo ($F_{(1)} = 1.098$; $p = .298$; $?p^2 = .014$; $\beta = .179$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas sobre el día de aparición entre los grupos CTL – ST y AP – ST ($p < .001$) y los grupos CTL – ST y AP – AE ($p < .05$). A su vez, el grupo CTL – AE mostró diferencias significativas con los grupos AP – ST ($p < .001$) y AP – AE ($p < .05$). El alojamiento (AE o ST) no parecería influir en la aparición del reflejo. En el reflejo de agarre de extremidades, el efecto de la variable grupo sobre el día de aparición del reflejo ($F_{(1)} = 4.548$; $p = .036$; $?p^2 = .055$; $\beta = .558$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas sobre el día de aparición del reflejo de agarre de extremidades entre el grupo AP – ST, siendo el que más tarde en exhibirlo y los grupos CTL – AE ($p < .001$), CTL – ST ($p < .001$) y AP – AE ($p < .05$).

En cuanto a la geotaxis negativa, no se identificó el efecto de las variables de alojamiento y nacimiento en la aparición del reflejo ($F_{(1)} = 0.767$; $p = .384$; $?p^2 = .010$; $\beta = .139$). En relación con la latencia del reflejo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($F_{(4)} = 46.43$; $p < .001$; $?^2 = .373$; $\beta - 1 = 1$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas en la latencia entre los grupos AP – ST, quien presentó mayor latencia ($M = 12.45$) y CTL – AE ($M = 11.65$; $p < .05$), que presentó menor. No se encontraron diferencias significativas con los otros grupos.

En el reflejo de marcha, se identificó el efecto del nacimiento y alojamiento en la aparición del reflejo ($F_{(1)} = 2.878$; $p = .094$; $?p^2 = .036$; $\beta = .388$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas sobre el día de aparición entre los grupos AP – ST y CTL – AE ($p < .05$) y entre los grupos AP – ST y AP – AE ($p < .05$). En comparación estos, el grupo AP – ST fue el que mayor tiempo tardó en exhibir el reflejo. En relación con la latencia del reflejo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($F_{(4,44)} = 194$; $p < .001$; $?^2 = 713$; $\beta - 1 = 1$). Los análisis post hoc llevados a cabo con Bonferroni mostraron diferencias significativas, en donde el grupo AP – ST ($M = 16.947$) mostró mayor latencia en el reflejo de marcha que los grupos CTL (CTL – AE ($M = 11.34$; $p < .001$) y CTL – ST ($M = 9.984$; $p < .001$)). El grupo AP – AE ($M = 14.254$) mostró una mayor latencia respecto al grupo CTL – ST ($p < .05$).

DISCUSIÓN

A partir de los resultados, se observaría que la exposición a la asfixia perinatal severa produce un retraso en el desarrollo de múltiples reflejos (biomarcadores tempranos de alteración neurológica). Esta observación concuerda con estudios previos de modelos murinos de AP (Barkhuizen et al., 2017). Asimismo, se observaría que el EA ejercería un efecto neuroprotector de modo parcial, ya que no restaura por completo el retraso en la expresión de los reflejos del neurodesarrollo. Esta afirmación es congruente con los resultados del estudio de Durán-Carabali et al. (2019) y Gelfo & Petrosini (2022).

El grupo AP – ST fue el que menor peso presentó, mostrando una diferencia significativa con AP – AE. Los grupos control fueron los que mayor aumento de peso presentaron. El grupo AP – ST fue el que más tardíamente expresó la aparición del reflejo de enderezamiento, de agarre de extremidades y de marcha. En el reflejo de enderezamiento en el aire, ambos grupos AP presentaron aparición tardía. En cuanto a la latencia de los reflejos de enderezamiento, geotaxis negativa, y de marcha, el grupo AP – ST fue el que mayor latencia exhibió. El grupo AP – AE presentó mayor peso y menor latencia en el reflejo de enderezamiento y de marcha que el grupo AP – ST. Sin embargo, en relación con los grupos control, presentó una latencia más tardía en el reflejo de enderezamiento en el aire y en el reflejo de marcha. Estas diferencias presentadas entre AP – ST y AP – AE demuestran que el grupo expuesto al ambiente enriquecido logra un mejor desempeño que el grupo sin tratamiento, aunque su estimulación cognitiva no logra equiparar al grupo AP con los grupos CTL. Se podría afirmar que hay un efecto neuroprotector parcial del EA, lo cual concuerda con Durán-Carabali et al. (2019) y Gelfo & Petrosini (2022). En adición, el grupo CTL – AE fue el que menor latencia exhibió en el reflejo de enderezamiento y en la geotaxis negativa, en comparación con el grupo CTL – ST. Esto podría indicar que el EA proporciona beneficios en incluso en ausencia de una lesión neurológica. Esto concuerda con estudios previos, donde se evidencia que el EA también puede ser utilizado para promover funciones biológicas sanas (Figuracion & Lewis, 2021). El presente estudio realizó una exposición a corto plazo del tratamiento propuesto. A futuro, se podrían investigar los efectos a largo plazo. Por ejemplo, el estudio de Song et al. (2018) de EA tuvo una duración de dos meses, en el que se evidenció mayor actividad sináptica. La evidencia sugiere que el EA mejora las funciones neuroconductuales, y que podría estar mediado por conexiones neurofisiológicas. Por ende, sería beneficioso la realización de análisis moleculares una vez finalizada la exposición al EA, para complementar la evidencia con diferencias a nivel neuronal. Asimismo, se debe tener en consideración que las crías permanecen en las jaulas con sus respectivas madres. La evidencia disponible respalda la existencia de la influencia del EA parental pre-reproductivo en el cerebro y el comportamiento tanto de la madre como de las crías. La estimulación parental previa a la reproducción puede potenciar el cuidado materno

posterior (Cutuli et al., 2018). Por lo cual, podría ser una variable para considerar. Por ejemplo, previo al nacimiento de las crías, se podría comenzar a estimular a la madre con EA para observar cambios en su comportamiento.

En última instancia, las estrategias implementadas en la clínica probablemente dependerán de un enfoque multidisciplinario. Es decir, no sólo se necesitaría un tratamiento contextual como lo es el enriquecimiento ambiental, sino que debería complementarse con intervenciones farmacológicas asemejarse más estrechamente con el desarrollo normal (Forbes et al., 2020). Existe el potencial para desarrollar terapias combinadas y adyuvantes con agentes que puedan actuar sobre el proceso fisiopatológico en diferentes fases (Nair & Kumar, 2018). Por ejemplo, la combinación sinérgica del enriquecimiento ambiental con la Palmitoiletanolamida, la Melatonina, Cannabinoides, Eritropoyetina y otros. Estas terapias que potencian la respuesta neuroprotectora endógena son prometedoras, pero requieren estudios adicionales (Hassell et al., 2015; Herrera et al., 2022).

BIBLIOGRAFÍA

- 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. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91041-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91041-X)
- Cutuli, D., Berretta, E., Laricchiuta, D., Caporali, P., Gelfo, F., & Petrosini, L. (2018). Pre-reproductive Parental Enriching Experiences Influence Progeny's Developmental Trajectories. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 254. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00254>
- Durán-Carabali, L. E., Arcego, D. M., Sanches, E. F., Odorcyk, F. K., Marques, M. R., Tosta, A., Reichert, L., Carvalho, A. S., Dalmaz, C., & Netto, C. A. (2019). Preventive and therapeutic effects of environmental enrichment in Wistar rats submitted to neonatal hypoxia-ischemia. *Behavioural Brain Research*, 359, 485-497. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.036>
- Figuracion, K. C. F., & Lewis, F. M. (2021). Environmental enrichment: A concept analysis. *Nursing Forum*, 56(3). 703-709. <https://doi.org/10.1111/nuf.12565>
- Forbes, T. A., Goldstein, E. Z., Dupree, J. L., Jablonska, B., Scafidi, J., Adams, K. L., Imamura, Y., Hashimoto-Torii, K., & 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>
- Gelfo, F., & Petrosini, L. (2022). Environmental Enrichment Enhances Cerebellar Compensation and Develops Cerebellar Reserve. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9). 5697. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095697>
- Hassell, K. J., Ezzati, M., Alonso-Alconada, D., Hausenloy, D. J., & Robertson, N. J. (2015). New horizons for newborn brain protection: Enhancing endogenous neuroprotection. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 100(6). F541-F552. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306284>

- Herrera, M. I., Udoval, L. D., Kobiec, 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>
- Moshiro, R., Mdoe, P., & Perlman, J. M. (2019). A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 489. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00489>
- Nagalo, K., Toguyéni, L., Douamba, S., Konaté, B., Porgo, S., Bélemviré, A., Sanwidi, M., Kyélé, C., & Yé, D. (2024). Perinatal Asphyxia in a Hospital Setting in a Developing Country. *Annals of Pediatrics*, 7(1), 1135. <https://online.publuer.com/543971/1220675>
- Nair, J., & Kumar, V. H. S. (2018). Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children*, 5(7), 99. <https://doi.org/10.3390/children5070099>
- Nguyen, A. T., Armstrong, E. A., & Yager, J. Y. (2017). Neurodevelopmental Reflex Testing in Neonatal Rat Pups. *Journal of Visualized Experiments*, 122, 55261. <https://doi.org/10.3791/55261>
- Ruhela, R. K., Soni, S., Sarma, P., Prakash, A., & Medhi, B. (2019). Negative geotaxis: An early age behavioral hallmark to VPA rat model of autism. *Annals of Neurosciences*, 26(1), 25-31. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.260106>
- Shabani, N., & Proverbio, A. M. (2025). Neonatal hypoxia: Impacts on the developing mind and brain. *Frontiers in Cognition*, 4, 1565759. <https://doi.org/10.3389/fcogn.2025.1565759>
- Song, S.-Y., Chae, M., Yu, J. H., Lee, M. Y., Pyo, S., Shin, Y.-K., Baek, A., Park, J.-W., Park, E. S., Choi, J. Y., & Cho, S.-R. (2018). Environmental Enrichment Upregulates Striatal Synaptic Vesicle-Associated Proteins and Improves Motor Function. *Frontiers in Neurology*, 9, 465. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00465>