

Neuroprotección en asfixia perinatal desde un enfoque traslacional: Diálogo entre la psicobiología experimental y la neuropsicología del desarrollo.

Herrera, María Inés.

Cita:

Herrera, María Inés (2019). *Neuroprotección en asfixia perinatal desde un enfoque traslacional: Diálogo entre la psicobiología experimental y la neuropsicología del desarrollo*. XI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXVI Jornadas de Investigación. XV Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. I Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. I Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-111/265>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/ecod/tHh>

NEUROPROTECCIÓN EN ASFIXIA PERINATAL DESDE UN ENFOQUE TRASLACIONAL: DIÁLOGO ENTRE LA PSICOBIOLOGÍA EXPERIMENTAL Y LA NEUROPSICOLOGÍA DEL DESARROLLO

Herrera, María Inés

Universidad Católica Argentina - CONICET - Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

RESUMEN

La asfixia perinatal (AP) es un síndrome clínico caracterizado por la suspensión del suministro de oxígeno alrededor del nacimiento. Entre los niños que sobreviven a la AP, un 20-30% presenta secuelas en el neurodesarrollo. El estudio de tratamientos neuroprotectores se enmarca dentro del ámbito de la Investigación Traslacional (IT), es decir, aquella investigación aplicada que pretende traducir el conocimiento científico disponible para hacerlo útil a la población. En este sentido, el único tratamiento probado en el laboratorio que ha llegado a la cabecera del paciente para la encefalopatía provocada por la AP, encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), es la hipotermia terapéutica (HT). Desde esta lógica traslacional, resulta relevante el diálogo entre los estudios en modelos animales de AP desde el enfoque de la Psicobiología Experimental y aquellos estudios sobre el impacto de la HT en el ámbito clínico de la Neuropsicología del Desarrollo. De esta forma, se contribuirá a la prevención de discapacidades del desarrollo.

Palabras clave

Neuroprotección - Asfixia perinatal - Psicobiología Experimental - Neuropsicología del Desarrollo

ABSTRACT

NEUROPROTECTION IN PERINATAL ASPHYXIA FROM A TRANSLATIONAL APPROACH: DIALOGUE BETWEEN EXPERIMENTAL PSYCHOBIOLOGY AND DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY

Perinatal asphyxia (PA) is a clinical syndrome characterized by the suspension of oxygen supply around birth. Among children who survive PA, 20-30% present sequels in neurodevelopment. The study of neuroprotective treatments is framed within the scope of Translational Research (IT), that is, applied research that aims to translate the scientific knowledge available to make it useful for the population. In this sense, the only treatment tested in the laboratory that has reached the bedside for encephalopathy caused by PA, hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), is therapeutic hypothermia (TH). From this translational logic, the dialogue between studies in animal models of PA from

the perspective of Experimental Psychobiology and those studies on the impact of HT in the clinical setting of Developmental Neuropsychology is relevant. In this way, it will contribute to the prevention of developmental disabilities.

Key words

Neuroprotection - Perinatal asphyxia - Experimental Psychobiology - Developmental Neuropsychology

1. Introducción.

· Impacto de la asfixia perinatal en el neurodesarrollo.

La *asfixia perinatal* (AP) es un síndrome clínico caracterizado por la suspensión del suministro de oxígeno antes, durante o después del nacimiento (Adcock & Papile, 2008). La incidencia estimada de AP es de 1 cada 1000 nacimientos a término en países desarrollados y de 5 a 10 cada 1000 nacimientos a término en países en vías de desarrollo (McGuire, 2007). Entre los niños que sobreviven a la AP, un 20-30% presenta secuelas en el *neurodesarrollo*, es decir, en aquel proceso de maduración del sistema nervioso, necesario para la génesis de funciones psicológicas inferiores y superiores (Herrera-Marschitz et al., 2014). La gravedad de las secuelas en el neurodesarrollo dependerá de la extensión de la lesión, el desequilibrio metabólico durante el período de re - oxigenación y el estado de desarrollo de las regiones cerebrales afectadas (Morales et al., 2011). Los casos de AP severa han sido relacionados con encefalopatía crónica no evolutiva, discapacidad intelectual y epilepsia (Volpe, 2001), mientras que los casos de AP moderada han sido asociados a autismo (Van Handel et al., 2007) y déficit de atención e hiperactividad (Mañeru et al., 2001), entre otras *discapacidades del desarrollo* (Flores-Compadre et al., 2013).

· Neuroprotección en asfixia perinatal desde la Investigación Traslacional.

El insulto primario provocado por la AP es exacerbado durante el período de reoxigenación, generándose mayor daño celular e inflamación. Esta fase tardía de injuria secundaria es la que ofrece

una ventana terapéutica y constituye el fundamento de la *neuroprotección*, una alternativa de tratamiento que intenta rescatar neuronas que de otro modo morirían, tal como se ha revisado recientemente (Herrera et al., 2017_a). El estudio de *tratamientos neuroprotectores* se enmarca dentro del ámbito de la *Investigación Traslacional (IT)*, es decir, aquella investigación aplicada y comprehensiva que pretende traducir el conocimiento científico disponible para hacerlo útil a la población. Si bien existen diversos modelos de IT, suele concordarse en la importancia del pasaje del laboratorio a la cabecera del paciente (Cabieses & Espinoza, 2011). En este sentido, el único tratamiento probado en el laboratorio que ha llegado a la cabecera del paciente para la encefalopatía provocada por la AP, *encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)*, es la *hipotermia terapéutica (HT)* (Blanco et al., 2011).

2. Aportes de la investigación en el marco de la Psicobiología Experimental.

Hace varios años se estableció un modelo experimental de AP (Bjelke et al., 1991). Este modelo de asfixia global en ratas implica la inmersión de los cuernos uterinos que contienen las crías en un baño de agua, inmediatamente después de la cesárea, simulando el parto demorado. Este método presenta otras ventajas traslacionales (Barkhuizen et al., 2017; Herrera et al., 2017_b; Herrera-Marschitz et al., 2014), como la inducción de AP en un momento en el que la madurez cerebral del roedor se parece al cerebro de un feto humano de 22–32 semanas de gestación (Semple et al., 2013). Este aspecto es de relevancia clínica ya que la prematuridad está asociada con la AP y aumenta el riesgo de morbilidad neurológica (Flores-Compadre et al., 2013). En los últimos 26 años, este modelo murino contribuyó al logro de abundantes avances científicos en el ámbito de la *Psicobiología Experimental* (Abril Alonso et al., 2009), habiéndose estudiado los efectos neuropatológicos, funcionales (Barkhuizen et al., 2017) y sinápticos de la AP en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Herrera et al., 2017_b), así como de diversos tratamientos neuroprotectores (Herrera-Marschitz et al., 2014; Muñiz et al., 2014), habiéndose trasladado la aplicación de HT al ámbito clínico (Blanco et al., 2011).

Como la HT ejerce una neuroprotección parcial, alrededor del 2010 comenzó a insistirse en la necesidad de poner a prueba *tratamientos combinados* de HT con otros agentes neuroprotectores (Cilio & Ferriero). Sin embargo, por el momento los agentes probados en combinación con la HT no han mostrado los efectos sinérgicos esperados (Azzopardi et al., 2016; Rügger et al., 2018). Además, en el contexto de los países en vías de desarrollo donde la incidencia de AP es mayor (McGuire, 2007), como es el caso de Latinoamérica y la Argentina en particular, los agentes probados con HT resultan altamente costosos, por lo que resulta conveniente estudiar el efecto de otros *agentes neuroprotectores* que sean *endógenos* (Tagin et al., 2015).

Un compuesto lipídico endógeno presente en cantidades consi-

derables en el cerebro humano y murino, la *Palmitoiletanolamida (PEA)* (Guida et al., 2017), ha mostrado resultados eficaces en diversos modelos de injuria cerebral y neurodegeneración, de acuerdo a lo que se ha revisado y reportado (Herrera et al., 2016). A su vez, este compuesto ha presentado propiedades terapéuticas en casos clínicos de discapacidades del desarrollo (Antonucci et al., 2015; Bertolino et al., 2017). En el marco de la investigación en Psicobiología Experimental, se han encontrado recientemente propiedades neuroprotectoras de la PEA tanto a nivel conductual como celular, subcelular y bioquímico (Herrera et al., 2018) en el modelo experimental de AP originalmente desarrollado por Bjelke et al. (1991). Futuros estudios deberán poner a prueba el efecto neuroprotector del *tratamiento combinado* de HT y PEA en el mismo modelo experimental de AP donde se ha encontrado que la PEA aminora el daño neuronal y funcional, tanto en el hipocampo (Herrera et al., 2018) y en el estriado a los 30 días postnatales (P30) (Udovin, Kobiec, Herrera et al., 2019, en revisión), como en el hipocampo a los 21 días postnatales (Herrera et al., en preparación). Además, estudios previos han reportado efectos neuroprotectores de la HT en el mismo modelo animal de AP a nivel de la estructura neuronal (Muñiz et al., 2014). Resulta relevante entonces ahondar en el impacto en el neurodesarrollo de la HT y su combinación con otros tratamientos neuroprotectores a partir de pruebas conductuales que midan la aparición e integración de reflejos necesaria para el desarrollo de funciones psicológicas inferiores y superiores (Kiss et al., 2009, 2013), y su respectivo seguimiento comportamental a largo plazo.

3. Diálogo de los hallazgos en Psicobiología Experimental con la investigación clínica desde la Neuropsicología del Desarrollo.

Siguiendo una lógica traslacional, en paralelo a la experimentación animal de tratamientos combinados desde la Psicobiología Experimental, resulta relevante la investigación desde la *Neuropsicología del Desarrollo* con respecto a la *eficacia clínica* de la HT (Cabieses & Espinoza, 2011). Estudios de *revisión sistemática* y *meta-análisis* realizados entre 2007 y 2013 reportaron la eficacia de la HT para reducir la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de edad de niños que presentaron EHI (Edwards et al., 2010; Jacobs et al., 2013; Shah, 2010; Shulzke et al., 2007; Tagin et al., 2012). Las revisiones sistemáticas y meta-análisis son técnicas que surgieron en el seno de la *Medicina Basada en Evidencia*, y son considerados el estándar dorado a la hora de evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles en la medicina asistencial (González et al., 2011). Una revisión sistemática es la búsqueda y evaluación crítica de todos los estudios de investigación que dan respuesta a una misma pregunta, claramente definida, que se realiza utilizando una metodología sistemática y explícita. Esto permite obtener un acervo exhaustivo de evidencia, que luego puede ser resumida, evaluada en términos de calidad y

analizada estadísticamente, utilizando la técnica conocida como meta-análisis (González et al., 2011). La principal ventaja de la técnica es la posibilidad de realizar un análisis formalizado de la evidencia científica, lo que permite resolver contradicciones, valorar el peso de la evidencia, hallar fuentes de heterogeneidad en los resultados y generar nuevas hipótesis. Por ello tiene un rol fundacional en el establecimiento de una línea de IT, al servir para identificar las áreas en las que se necesita más investigación, las características de la población que podrían alterar los resultados clínicos y las características de los tratamientos clínicos disponibles que reducen o incrementan la eficacia (Cabienes y Espinoza, 2011).

Alrededor del 2010, comenzó a manifestarse en el ámbito clínico y científico la necesidad de estudiar, no sólo los efectos combinados de la HT con otros agentes neuroprotectores en animales de laboratorio (Cilio & Ferriero, 2010), sino también los *efectos a largo plazo en el neurodesarrollo* de niños con EHI sometidos a HT (Higgins et al., 2011). En esta línea, los últimos años se han caracterizado por la implementación de diversos ensayos clínicos de gran envergadura en el marco de la Neuropsicología del Desarrollo. Han estudiado el impacto de la HT en el desarrollo neuropsicológico de niños de 6 a 8 años de edad (Natarajan et al., 2016; Shankaran et al., 2016), siendo éste un objetivo de mayor valor clínico que el estudio de los efectos de la HT en el corto plazo. Por lo tanto, futuras revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios clínicos centrados en los efectos de la HT en el neurodesarrollo a largo plazo serán necesarios para continuar avanzando en este ámbito de investigación traslacional. Dicho avance contribuirá a la *prevención de discapacidades del desarrollo*, la cual resulta de gran relevancia clínica en la *Psicología Pediátrica*, subespecialidad de la *Psicología de la Salud* que ha presentado un crecimiento notable en Latinoamérica en los últimos 20 años (Méndez-Venegas & Maya del Moral, 2011).

BIBLIOGRAFÍA

- al Naqeeb, N., Edwards, A.D., Cowan, F.M., & Azzopardi, D. (1999). Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*, *103*(6), 1263-1271.
- Abril Alonso, A., Ambrosio Flores, E., de Blas Calleja, M.R., Caminero Gómez, Á., García Lecumberri, C., & de Pablo González, J.M. (2009). *Fundamentos de psicobiología*. Sanz y Torres.
- Antonucci, N., Cirillo, A., & Siniscalco, D. (2015). Beneficial effects of palmitoylethanolamide on expressive language, cognition, and behaviors in autism: a report of two cases. *Case reports in psychiatry*, *2015*.
- Azzopardi, D., Robertson, N.J., Bainbridge, A., Cady, E., Charles-Edwards, G., Deierl, A., ... & Juszczak, E. (2016). Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, *15*(2), 145-153.
- Barkhuizen, M., Van den Hove, D.L.A., Vles, J.S.H., Steinbusch, H.W.M., Kramer, B.W., & Gavilanes, A.W.D. (2017). 25 years of research on global asphyxia in the immature rat brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *75*, 166-182.
- Bertolino, B. et al. (2017). *CNS neuroscience & therapeutics*, *23*(1), 87-98.
- Bertolino, B., Crupi, R., Impellizzeri, D., Bruschetta, G., Cordaro, M., Siracusa, R., ... & Cuzzocrea, S. (2017). Beneficial Effects of Co-Ultramicrosized Palmitoylethanolamide/Luteolin in a Mouse Model of Autism and in a Case Report of Autism. *CNS neuroscience & therapeutics*, *23*(1), 87-98.
- 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.
- Blanco, D., Garcia-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., & Cabañas, F. (2011, November). Neuroprotection with hypothermia in the newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Standard guidelines for its clinical application. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* (Vol. 75, No. 5, pp. 341-e1).
- Cabienes, B., & Espinoza, M.A. (2011). La investigación traslacional y su aporte para la toma de decisiones en políticas de salud. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, *28*, 288-297.
- Capani, F., Saraceno, G.E., Botti, V., Aon-Bertolino, L., de Oliveira, D.M., Barreto, G., ... & Coirini, H. (2009). Protein ubiquitination in postsynaptic densities after hypoxia in rat neostriatum is blocked by hypothermia. *Experimental neurology*, *219*(2), 404-413.
- Cilio, M.R., & Ferriero, D.M. (2010, October). Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 15, No. 5, pp. 293-298). WB Saunders.
- Edwards, A.D., Brocklehurst, P., Gunn, A.J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., ... & Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Bmj*, *340*, c363.
- Flores-Compadre, J.L., Cruz, F., Orozco, G., & García, A.E.V. (2013). Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Revista chilena de neuropsicología*, *8*(1), 26-31.
- Guida, F., Boccella, S., Iannotta, M., De Gregorio, D., Giordano, C., Belardo, C., ... & de Novellis, V. (2017). Palmitoylethanolamide reduces neuropsychiatric behaviors by restoring cortical electrophysiological activity in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Frontiers in pharmacology*, *8*, 95.
- Herrera, M.I., Mucci, S., Barreto, G.E., Kolliker-Frers, R., & Capani, F. (2017). Neuroprotection in Hypoxic-Ischemic Brain Injury Targeting Glial Cells. *Current pharmaceutical design*, *23*(26), 3899-3906.
- Herrera, M.I., Otero-Losada, M., Udovin, L.D., Kusnier, C., Kölliker-Frers, R., de Souza, W., & Capani, F. (2017). Could perinatal asphyxia induce a synaptopathy? new highlights from an experimental model. *Neural plasticity*, *2017*.

- Herrera, M.I., Udovin, L.D., Toro-Urrego, N., Kusnier, C.F., Luaces, J.P., & Capani, F. (2018). Palmitoylethanolamide ameliorates hippocampal damage and behavioral dysfunction after perinatal asphyxia in the immature rat brain. *Frontiers in neuroscience*, 12, 145.
- Herrera-Marschitz, M., Neira-Pena, T., Rojas-Mancilla, E., Espina-Marchant, P., Esmar, D., Perez, R., ... & Bustamante, D. (2014). Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Frontiers in neuroscience*, 8, 47.
- González, I.F., Urrutia, G., & Alonso-Coello, P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Revista española de cardiología*, 64(8), 688-696.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Higgins, R.D., Raju, T., Edwards, A.D., Azzopardi, D.V., Bose, C.L., Clark, R.H., ... & Hirtz, D. (2011). Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *The Journal of pediatrics*, 159(5), 851-858.
- Jacobs, S.E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W.O., Inder, T.E., & Davis, P.G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
- Kiss, P., Szogyi, D., Reglodi, D., Horvath, G., Farkas, J., Lubics, A., ... & Gabriel, R. (2009). Effects of perinatal asphyxia on the neurobehavioral and retinal development of newborn rats. *Brain research*, 1255, 42-50.
- Kiss, P., Vadasz, G., Kiss-Illes, B., Horvath, G., Tamas, A., Reglodi, D., & Koppan, M. (2013). Environmental enrichment decreases asphyxia-induced neurobehavioral developmental delay in neonatal rats. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 22258-22273.
- Mañeru, C., Junqué, C., Botet, F., Tallada, M., & Guardia, J. (2001). Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia. *Brain Injury*, 15(12), 1029-1039.
- McGuire, W. (2007). Perinatal asphyxia. *BMJ clinical evidence*, 2007.
- Melis, M., Pillolla, G., Luchicchi, A., Muntoni, A. L., Yasar, S., Goldberg, S. R., & Pistis, M. (2008). Endogenous fatty acid ethanolamides suppress nicotine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons through nuclear receptors. *Journal of Neuroscience*, 28(51), 13985-13994.
- Méndez-Venegas, J., & Maya-del Moral, A. (2011). Psicología pediátrica. *Acta Pediátrica de México*, 32(4), 231-239.
- Morales, P., Bustamante, D., Espina-Marchant, P., Neira-Peña, T., Gutiérrez-Hernández, M. A., Allende-Castro, C., & Rojas-Mancilla, E. (2011). Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes?. *EPMA Journal*, 2(2), 211-230.
- Muñiz, J., Romero, J., Holubiec, M., Barreto, G., González, J., Saint-Martin, M., ... & Capani, F. (2014). Neuroprotective effects of hypothermia on synaptic actin cytoskeletal changes induced by perinatal asphyxia. *Brain research*, 1563, 81-90.
- Natarajan, G., Pappas, A., & Shankaran, S. (2016, December). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). In *Seminars in perinatology* (Vol. 40, No. 8, pp. 549-555). WB Saunders.
- Prats-Viñas, J.M. (2007). A favor de la detección precoz e intervención moderada: ¿Hasta qué punto es efectiva la estimulación temprana. *Rev Neurol*, 44(Supl 3), S35-S37.
- Rüegger, C. M., Hagmann, C. F., Bührer, C., Held, L., Bucher, H. U., Wellmann, S., & EpoRepair Investigators. (2015). Erythropoietin for the repair of cerebral injury in very preterm infants (EpoRepair). *Neonatology*, 108(3), 198-204.
- Saraceno, G.E., Bertolino, M.L.A., Galeano, P., Romero, J.I., Garcia-Segura, L.M., & Capani, F. (2010). Estradiol therapy in adulthood reverses glial and neuronal alterations caused by perinatal asphyxia. *Experimental Neurology*, 223(2), 615-622.
- Sarnat, H.B., & Sarnat, M.S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of neurology*, 33(10), 696-705.
- 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.
- Shah, P.S. (2010, October). Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 15, No. 5, pp. 238-246). WB Saunders.
- Shankaran, S., Natarajan, G., Chalak, L., Pappas, A., McDonald, S.A., & Laptook, A.R. (2016, October). Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. In *Seminars in perinatology* (Vol. 40, No. 6, pp. 385-390). WB Saunders.
- Schulzke, S.M., Rao, S., & Patole, S.K. (2007). A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy—are we there yet?. *BMC pediatrics*, 7(1), 30.
- Tagin, M.A., Woolcott, C.G., Vincer, M.J., Whyte, R.K., & Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 558-566.
- Tagin, M., Abdel-Hady, H., ur Rahman, S., Azzopardi, D.V., & Gunn, A.J. (2015). Neuroprotection for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy in low-and middle-income countries. *The Journal of pediatrics*, 167(1), 25-28.
- Van Handel, M., Swaab, H., De Vries, L. S., & Jongmans, M. J. (2007). Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European journal of pediatrics*, 166(7), 645-654.
- Volpe, J.J. (2001). Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 7(1), 56-64.