

**“La potenza della parola”: come cambiamo nella narrazione
psicoterapeutica**

***“The power of the speech”: how we change in the psychotherapeutic
narrative***

Elena Dell'Aquila¹, Marzia Duval², Salvatore De Lucia³

¹ *Università di Napoli Federico II*

² *Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università di Napoli Federico II*

³ *Programma Dipartimentale di Psicopatologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II*

Autore responsabile per la corrispondenza: Marzia Duval, Department of Neuroscience and Reproductive and Odontostomatological Science, University of Naples Federico II, Naples, Italy; e-mail: duval@unina.it.

Inviato: 03/12/2021

Accettato: 05/01/2022

Abstract

Scopo di questo articolo è la revisione scientifica in merito alla relazione tra neurogenesi e psicoterapia. Recenti studi hanno rilevato intime corrispondenze tra la codifica della memoria e la costruzione degli eventi tracciandone i modelli neurali, mettendo in evidenza il ruolo essenziale che il nostro linguaggio svolge nel processo di trasmissione dei propri ricordi ad altri cervelli e nella loro elaborazione, giungendo a vere e proprie modificazioni fenotipiche. In considerazione del modello traslazionale, i progressi delle neuroscienze hanno contribuito alla comprensione dei processi attivati dalla relazione psicoterapeutica, fornendo importanti indicazioni sulle dinamiche relazione-apprendimento collegate ai concetti di plasticità neuronale, influenza dell'ambiente sull'espressione genetica e interazione ambiente-cervello. La ricerca conferma quanto la neurogenesi sia il fondamento per una condizione psico-fisica ottimale dell'individuo, sebbene rimangano ancora da chiarire le modalità necessarie ad attivarla.

Parole chiave

Neurogenesi; Neuroplasticità; Epigenetica; Psicoterapia; Relazione terapeutica; Modello Traslazionale.

Abstract

The purpose of this paper is a scientific review of the relationship between neurogenesis and psychotherapy. Recent studies have revealed the existence of meaningful correspondences between memory encoding and the construction of events tracing their neural models. It has been highlighted the crucial role of language in processing and transmitting its memories to other brains and in their processing getting substantial phenotypic modifications. In consideration of the translational model, the progress of neuroscience has contributed to understanding the processes activated by the psychotherapeutic relationships, providing us with essential information on the relationship-learning dynamics linked to neuronal plasticity, the influence of the environment on genetic expression and the environment-brain interaction. Research confirms that neurogenesis is the foundation for an optimal psycho-physical condition of the individual however, the mechanism underlying its activation remains to be clarified.

Key words

Neurogenesis; Neuroplasticity; Epigenetics; Psychotherapy; Therapeutic relationship; Translational Model.

Introduzione

Nel 1909 Walter Jarvis Barlow scrive il primo articolo registrato su PubMed, dal titolo “Psychotherapy – Original Articles”, e pone le prime questioni circa l’uso della psicoterapia e il suo rapporto con la medicina: *“Too long have we considered this (la psicoterapia) belonging to the occult and mystic and have seemed afraid to accept the true value of mental and moral treatment. There has been a feeling, with large medical representation, that psychotherapy and all its branches was only a fad to meet the existing conditions and would soon disappear as other fads have come and gone”*¹. Da allora fino ad oggi sono stati registrati 249.293 articoli scientifici sulla psicoterapia, ben poca cosa rispetto agli oltre 4 milioni sul cancro!

I temi trattati riguardano studi soprattutto relativi agli effetti della psicoterapia nelle diverse psicopatologie e tipi di trattamento (depressione, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo post-traumatico da stress; psicoanalisi, terapia cognitivo-comportamentale, terapia familiare etc.) (Arosio et al., 2021; Inta et al. 2017; Patterson e Vakili., 2014). All’interno della suddetta linea di ricerca, è ampiamente sottolineato l’importanza dell’integrazione tra un approccio psicofarmacologico e psicoterapeutico nella cura dei disturbi più gravi, tenendo conto così di una visione più complessa e integrata dell’intervento (Kornhuber e Gulbins, 2021; Stazi e Wirths, 2021).

Recentemente alcuni studi hanno indirizzato il loro interesse su tecniche quali la meditazione, la mindfulness, l’esercizio fisico e tutti hanno posto l’accento sul peso che queste hanno sulle modificazioni comportamentali e sul senso di benessere e salute dei soggetti: è emerso come tali attività, per mezzo dell’ippocampo, consentano la generazione di nuovi neuroni e il consolidamento di sinapsi già esistenti (Shors et al., 2014; Muller et al., 2021).

Il primo articolo (Bach-y-Rita, 1981) che nomina il termine “neuroplasticità” nel titolo, pone tale costrutto in relazione con il recupero da emiplegia dopo la riabilitazione; da allora si trovano su PubMed 1.203 pubblicazioni nelle quali non sempre la relazione tra psicoterapia e neuroplasticità

¹ “Per troppo tempo l’abbiamo considerata (la psicoterapia) appartenere all’occulto e al mistico e sembravamo aver paura di accettare il vero valore della cura mentale e morale. C’è stata la sensazione, con ampia rappresentazione medica, che la psicoterapia e tutte le sue branche fossero solo una moda di rispondere alle condizioni esistenti e che sarebbe presto scomparsa come le altre mode che sono venute e andate via.”

emerge, ma dalle quali è stato possibile evidenziare il rapporto stretto tra neuroplasticità e neurogenesi. Affinché ci si ponga nella possibilità di cogliere la complessità di suddetto legame, nello specifico calato all'interno del contesto terapeutico, è opportuno esplicitare a cosa ci riferiamo quando parliamo di questi due fenomeni.

Rassegna clinica tra neuroplasticità e neurogenesi.

Per “neuroplasticità” o “plasticità cerebrale” si intende la capacità del cervello di ristabilirsi a seguito di lesioni e, dunque, di recuperare la propria attività ristrutturandosi (Konorski, 1948). Tale abilità, tuttavia, non è una conseguenza adattiva esclusivamente legata a danni subiti, ma si estende anche ai fenomeni di apprendimento e a situazioni non familiari, all'interno dei quali il cervello può continuare a svilupparsi e cambiare, adattandosi agli ostacoli e agli eventi di vita (Kolb et al., 2011). Affinché la neuroplasticità possa aver luogo, è richiesta una determinata reattività da parte delle cellule: un ruolo fondamentale è ricoperto dalle molecole specializzate nel mantenimento e nella sopravvivenza a lungo termine dei neuroni – i fattori neurotrofici (NTFs). Attraverso operazioni di trascrizione e traduzione, il BDNF (fattore neurotrofico cerebrale) gestisce la produzione locale di proteine neurotrofiche sostenendo la strutturazione delle sinapsi. Il mantenimento della neuroplasticità per opera di NTFs si articola fino a giungere al fenomeno della neurogenesi, la quale ha luogo in uno specifico confine spazio-temporale, per opera di stimoli interni ed esterni, tra cui il BDNF (Waterhouse et al., 2012).

Il concetto di neurogenesi si riferisce alla nascita e alla crescita di nuovi neuroni; fenomeno questo comune in diverse specie di mammiferi, tra cui gli esseri umani (Amrein et al., 2011). La suddetta creazione avviene, nello specifico, in due regioni del cervello adulto: nel giro dentato (DG), un'area dell'ippocampo particolarmente reattiva agli stimoli ambientali (Shors, 2014), e nella zona sub-ventricolare dei ventricoli laterali (SVZ). La nascita dei futuri nuovi neuroni parte da una scissione delle cellule staminali neurali (NSCs).

Non tutte le cellule che si generano all'interno dell'ippocampo riescono poi a sopravvivere e, dunque, a trasformarsi in neuroni (Anderson et al., 2011). È possibile salvare queste nuove cellule che si generano all'interno dell'ippocampo e permettere la genesi di nuovi neuroni attraverso le esperienze in cui i soggetti sperimentano un apprendimento complesso e che richiede impegno: secondo Curlik e colleghi (2013), infatti, apprendere nuove abilità fisiche aumenta le probabilità dei nuovi neuroni di sopravvivere.

A partire da questa considerazione in questo articolo si riporta quanto emerge dalla letteratura scientifica circa la relazione tra “psicoterapia e neurogenesi”.

Gli studi sulla neurogenesi attualmente hanno ottenuto una rilevanza sia nel trattamento di patologie come il cancro o nell'infarto cerebrale o gli effetti dei chemioterapici su di essa, trovando anche nel campo della psicoterapia un proprio spazio. Da una prima ricerca sono stati selezionati 207 articoli, di questi solo 16 riportavano nel testo (abstract e keyword) un interesse specifico di valutazione degli effetti della psicoterapia sulla neurogenesi (Tabella 1).

Tabella 1. Suddivisione per macroaree degli articoli selezionati.

Psicoterapia e neurogenesi: 207 articoli, 1969-2021	
Generici su neurogenesi	78
Depressione, ansia	35
Modello animale	24
Processi mentali	18
Alzheimer	17
Psicosi, schizofrenia	17
Psicoterapia	16
Tinnito	2

Generici su neurogenesi

Nel 1962 Joseph Altman scrive il primo articolo sul fenomeno della neurogenesi nell'adulto, ignorato per più di 20 anni, in cui grazie alla timidina radioattiva, aveva identificato una nuova generazione di neuroni nel ratto adulto soprattutto nel bulbo olfattorio e nel giro dentato (Altman, 1962). Da allora sono stati fatti molti progressi nella ricerca sulle cellule staminali neuronali con grande entusiasmo dei ricercatori, sebbene alcuni di essi appaiano più cauti sottolineando come questo meccanismo sia stato accertato solo per alcune strutture cerebrali (Lois and Kelsch, 2014).

Un recente articolo di Turkin et al. (2021) ha analizzato la funzione della microglia in risposta ad insulti patogeni o infiammatori, della sua interazione con la serotonina illustrando come essa contribuisca alla neuroplasticità dell'ippocampo, promuovendo la neurogenesi e affermando la sua funzione nel mantenimento dell'umore.

Vengono approfonditi anche gli effetti dell'umore materno sul feto, come lo studio di Acosta et al. (2021) in cui vengono valutate le varianti genetiche del recettore dell'ossitocina e di come una variante (rs53576) e l'ansia prenatale materna mostrino una significativa interazione con i volumi dell'ippocampo destro nel portatore dell'allele A: le alterazioni endocrine materne hanno una ricaduta sull'ambiente endocrino del feto in via di sviluppo attraverso l'asse materno-placentare-fetale, che collega il feto alla madre. In questo modo gli ormoni materni, come l'ossitocina, possono attraversare la placenta. L'ansia è considerata un potente stimolatore del rilascio di ossitocina periferico e centrale. Quindi, è concepibile che una variante genetica nel gene recettore dell'ossitocina della prole possa interagire con l'ansia materna e modellare lo sviluppo del cervello fetale (Neumann e Slattery, 2016).

Modello animale

I modelli animali sono nell'ambito della ricerca quelli più importanti per quanto riguarda gli effetti dei farmaci, dell'apprendimento, della memoria, o sull'influenza dell'ambiente sull'attivazione del codice genetico e sua espressione fenotipica (epigenetica), utilizzando tecniche sofisticate come la fluorescenza fino alla optogenetica. Questi modelli non trovano un'applicazione diretta negli studi sulla psicoterapia per ovvi motivi etici, ma possono fornire nuovi assetti cognitivi per una riflessione sulla stessa, utilizzando il modello traslazionale.

Di questi citiamo il lavoro di Maurus et al. del 2019 che per valutare gli effetti aerobici degli esercizi su pazienti schizofrenici riportano gli studi su animali per comprendere le possibili alterazioni dei meccanismi epigenetici e della plasticità neuronale, così come meccanismi relativi alla differenziazione delle cellule gliali, dell'angiogenesi e conseguente neurogenesi. Tali studi, citati nell'articolo a sostegno della loro ipotesi, hanno riscontrato che l'esercizio aerobico ha effetti significativi sull'asse ipotalamo-ipofisario, sui fattori di crescita e meccanismi immunologici.

Altro studio interessante riguarda l'uso degli inibitori del reuptake della serotonina. Al fine di comprendere la relazione tra la serotonina centrale (5-HT) e la neurogenesi nell'adulto, Song et al. (2016) hanno registrato un notevole aumento nella neurogenesi ippocampale nel topo con deficienza di 5-HT che può essere prevenuta con la somministrazione degli agonisti per i recettori 5-HT₂. Inoltre, essi hanno descritto che in questi casi venga garantita la sopravvivenza dei nuovi neuroni nell'ippocampo. Inoltre, i topi con deficienza di 5-HT mostravano comportamenti tipo depressivo e un aumento della memoria legata ai contesti paurosi. Queste scoperte dimostrano che la diminuzione della funzione del 5-HT centrale nell'età adulta può aumentare la neurogenesi ippocampale, rivelando così nuovi aspetti del 5-HT nel regolare la neurogenesi nell'adulto.

Per studiare gli effetti di una dieta ipercalorica, Sack et al. (2017) hanno studiato il volume della materia grigia e bianca con la morfometria basata sui voxel (VBM, voxel-based morphometry) a seguito di una dieta specifica sui topi con/senza attività fisica. I risultati dimostrano che a parità di dieta, quelli che effettuavano attività fisica avevano un aumento del volume della materia grigia nell'area CA1-3, giro dentato e dello strato granuloso dell'ippocampo. I topi con la sola dieta hanno mostrato un deficit nella memoria a lungo termine e nessun aumento della neurogenesi.

Psicopatologia

Gli articoli scientifici selezionati riportano una rassegna della letteratura che considera quanto esposto in precedenza e riportano come tali ricerche abbiano influenzato il lavoro clinico. Chiaramente, per problemi etici e per le attuali metodologie che risultano ancora eccessivamente invasive non sono stati studiati gli effetti della psicoterapia sulla neurogenesi. Qui di seguito si riassumono le principali caratteristiche degli articoli selezionati (Tabella 2).

Tabella 2. Elenco e sintesi degli articoli che trattano in maniera specifica il rapporto tra psicoterapia e neurogenesi.

Autori	Modello	Soggetti	Topic	Esperimenti riportati	Conclusioni
Bar M. 2009 Trends Cogn Sci	CBT, associazione	Adulti	Disturbi dell'umore	Neuroimaging, SSRIs, Computational model, ECT, TMS	Le capacità di apprendimento attraverso rappresentazioni associative giocano un ruolo importante per la predittività, riducendo l'imprevedibilità e assicurando una migliore sopravvivenza.
Ben-Naim S et al. 2020 Psychosomatics	Psicoterapia integrata	Adulti	Sperimentale applicazione modello biopsicosociale per convulsioni psicogene	CBT, psicoeducazione, valutazione comorbidità, condizionamento operante, sistema limbico. Trattamento individualizzato	Il modello propone una lettura delle convulsioni psicogene come esito di un'interazione tra fattori biologici, psicologici e sociali. Valutazione delle strategie di coping quale modalità individuale di risposta a stress passati e presenti. Studio pilota per una terapia multimodale integrata
Butler O. et al. 2018 Brain Behav	Studio pilota con MRI	Adulti	Sperimentale in PTSD	Misurazione volume materia grigia in ippocampo e amigdala	Lo studio rileva un aumento del volume della materia grigia in risposta alla terapia specifica in veterani con PTSD
Gorman J. M. 2016 Psychodyn Psichiatria	Psicoterapia psicodinamica	Teorico	Generico	Neurogenesi ippocampale, regolazione epigenetica, rimodellamento dendritico, controllo corticale/limbico, BiGABA, glutammato, oppioidi, glucocorticoidi, ossitocina	Citando Kandel (the brain is the organ of the mind) sottolinea un approccio integrato tra le diverse discipline sostenendo che la psicodinamica ha effetti a livello molecolare, cellulare e sul SNC
Harmer C. J. 2013 Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci	SSRI	Adulti	Teorico	Neuroimaging	Sostengono che gli effetti dei SSRI promuovono la plasticità neuronale e la neurogenesi così come modulano gli errori emozionali negativi nei pazienti depressi
Kaiser P 2014. Am J Clin Hypnosi	CBT, ipnosi	Caso clinico, infanzia	Ansia	Stress, esercizio fisico, dieta, regolazione emotiva, amigdala	L'ipnosi come strumento per regolare e favorire le competenze nella discriminazione e nell'auto-regolazione della reattività psicofisiologica, come strumento per aumentare la neuroplasticità, neurogenesi e la salute mentale e fisica.
Kim Y-K et al. 2017 Int J Mol Sci	Modello biopsicosociale per la comprensione della schizofrenia	Teorico	Trattamento specifico	Valutazione dei farmaci, GABA _A Sintomi negativi e cognitivi, meccanismi non dopaminergici, circuiti neuronali	Riportano che i sintomi cognitivi e negativi sono più strettamente collegati ai meccanismi non dopaminergici e richiedono un'attenta valutazione dei diversi stadi della patologia, un trattamento individualizzato, prevenzione riducendo i deficit cognitivi
Pedrosa Gil F. 2005 Dtsch Med Wochenschr	Psicosomatica	Solo abstract	Stress/HPA asse	Stress, HPA-axis, catecolamine e regioni cerebrale	La plasticità del cervello permette di concettualizzare una prospettiva neurobiologica della psicoterapia che rifletta la natura dinamica dell'interazione tra geni e ambiente in conseguenza allo stress.

continua

Pilhatsch M. et al. 2010 Thyroid Res	Hipotiroidismo e umore	Adulti	Teorico	Ormoni tiroidei come modulatori dell'attività metabolica cerebrale e neuroimaging	Grazie alle tecniche di neuroimaging è possibile evidenziare l'effetto degli ormoni tiroidei sul tessuto cerebrale
Rossi E.L. 2000 AmJClin Hypnosis	Ipnosi, psicosomatica	Teorico	Generico	Stress asse HPA	La ricerca neuroscientifica contribuisce grazie al modello matematico applicato all'approccio psicobiologico attraverso lo studio dell'ipnosi e degli effetti placebo come facilitatori della neurogenesi
Rossi E.L. 2002 AmJClin Hypnosis	Ipnosi	Teorico	Generico	Espressione genica, sintesi proteica, neurogenesi, aspettativa, apprendimento, memoria	Conceptual review sulle neuroscienze che costruiscono un ponte tra la mente e il corpo identificando la genomica cellulare e i loci sinaptici della memoria, apprendimento e comportamento. Le esperienze psicologiche del trauma, stress e sorpresa influenzano l'espressione genica e la sintesi proteica facilitando la neurogenesi e il problem solving. L'ipnosi è indicata come possibile modulatore dei neurotrasmettitori
Rossi E.L. 2002	Genomica psicosociale	Teorico Solo abstract	Generico	Interdisciplinarietà	Introduzione a una nuova disciplina della genomica psicosociale come fondamento per la medicina mente-corpo
Rossi E.L.; 2003	Ipnosi	Teorico	Generico	Epigenetica, cronobiologia, psiconeuroimmunologia, sonno, stress	Proposta di un nuovo paradigma che integri la localizzazione psicobiologica dell'esperienza ipnotica nel cervello e nel corpo. Sottolinea l'importanza di integrare le diverse ricerche sull'espressione genica, la neurogenesi e lo sviluppo neuronale. I parametri temporali dell'espressione genica e della neurosintesi nei processi di memoria, apprendimento e comportamento e il loro variare nel tempo
Shors T. J. Et al. 2014 Neurobiology of Learning and Memory	Esercizio fisico e mentale	Adulti	Sperimentale per MAP Training	Neurogenesi, attività fisica e mentale	I risultati preliminare di questo studio dimostrano un miglioramento degli indicatori della salute mentale e fisica con buona accettazione da parte dei soggetti
Thorens G., Zullino D. 2020 Rev Med Suisse	Psicoterapia e droghe psichedeliche	Solo abstract	Teorico	Sperimentazioni animali, umane e in vitro	Il rinnovato interesse per le droghe psichedeliche sottolinea l'effetto amplificato di una esperienza unica. Proponendo che l'efficacia del trattamento sta nel rafforzare l'esperienza psicoterapeutica grazie all'esposizione ad intenso e inusuale stimolo interno.
Umefumi J. Et al 2018 Psychiatry Clin Neurosci	Modello iPlasticity	Teorico	Attivazione in adulto del "periodo critico"	Periodo critico. Periodo critico indotto (iPlasticity), modello animale, fluoxetina	Il concetto di iPlasticity permette una rimodulazione della rete neuronale al fine di integrare stimoli interni ed esterni. Tale concetto è stato dimostrato nei roditori sia per la corteccia visiva, amigdala e corteccia prefrontale, mediato dall'attivazione del pathway BDNF/TrkB. Ciò potrebbe rappresentare una possibilità per il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici, come l'ambliopia, PTSD o disagio sociale.

Dalla Tabella 2 è possibile rilevare che alcuni articoli (Rossi, 2002; Pedrosa, 2005; Kaiser, 2014; Thorens e Zullino, 2020) pur trattando della relazione tra neurogenesi e psicoterapia non chiariscono le modalità di indagine del fenomeno. Molti degli articoli hanno una rilevanza per quanto concerne i possibili effetti che la psicoterapia produce a partire dagli eventi di vita, come la psicoterapia stessa permetta un'attivazione dei circuiti neuronali in quanto la parola intesa come "ambiente" possa attivare o disattivare dei geni e la relativa produzione di proteine all'interno del cervello (Rossi, 2000, 2002, 2003; Gorman, 2016), basando le loro ipotesi teoriche su metodologie di laboratorio specifiche, applicando così il modello traslazionale.

Harmer e Cowen (2013) nella loro ipotesi sostengono che gli stati umorali non trattati possano alterare le risposte neuronali. Studiando la letteratura di neuroimaging e dell'effetto dei SSRI, hanno potuto verificare che le modificazioni cerebrali fossero possibili solo attraverso processi di ri-apprendimento emotivo.

Da un punto di vista neuro-evolutivo (legato alla neurogenesi) la schizofrenia viene considerata come una risposta allo stress materno nel primo trimestre di gravidanza, incidendo particolarmente sull'ippocampo e altre strutture, attraverso una dinamica tra l'ambiente, il genoma e l'epigenoma. La possibilità di integrare gli effetti epigenetici in un modello bio-psico-sociale richiede l'attenzione agli stimoli che possono interferire ulteriormente sull'inibizione/eccitazione neuronale secondo lo schema proposto dal Research Domain Criteria costituito su criteri dimensionali focalizzati sui sintomi cognitivi e/o negativi. Secondo tale schema, i disturbi mentali sono classificabili sulla base di cinque circuiti, o criteri, che corrispondono a strutture cerebrali: nello specifico essi sono "emotività negativa", "emotività positiva", "processi cognitivi", "processi sociali" e "arousal/regolazione". Inoltre, ogni circuito si caratterizza per altri tre sottotipi: nel caso dell'emotività negativa, abbiamo ansia e stress, correlati ad una disfunzione dell'asse ipotalamico-pituitario-surrenale, poi paura, legata ad una disfunzione dell'amigdala, e aggressività, in relazione all'amigdala e all'ippocampo e ad ormoni come la vasopressina e il testosterone (Miller, 2010). Questo modello si fonda sulla cura individualizzata, preventiva, integrata nel ridurre i deficit cognitivi che sostengono il disturbo psichiatrico (Kim et al, 2017).

È stato condotto uno studio pilota con 20 soldati con diagnosi di disturbo post-traumatico da stress e valutazione attraverso test psicometrici e analisi del volume della materia grigia nell'ippocampo e nell'amigdala con metodica voxel-based., dopo psicoterapia di 6 settimane. Lo studio dimostra un aumento del volume della materia grigia (neurogenesi?) e diminuzione dei sintomi psicologici post-traumatici (Butler et al., 2018).

Nel proporre un trattamento per le convulsioni non epilettiche psicogene secondo un'ottica bio-psicosociale, Ben-Naim et al. (2020) hanno considerato l'influenza del sistema limbico sui circuiti neuronali coinvolti nella coscienza e nel controllo di processi sensoriali, motori e comportamentali. In tal senso essi rimandano all'utilizzo di tecniche specifiche per favorire l'apprendimento.

Nel 2018 Umemori et al. teorizzano il concetto di "iPlasticity" nel cervello adulto. Esso è uno stato che permette di ricablare le reti neuronali a seguito di stimoli interni e/o esterni identificando nella via BDNF/Trkh il meccanismo di trasformazione. Questo concetto è di particolare interesse in quanto sottolinea che anche il cervello adulto può assumere uno stato di plasticità simile a quello dello sviluppo e dell'infanzia.

Molti studi in relazione alla neurogenesi e depressione riguardano i fattori neurotrofici (BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor) e indicano che un aumento dell'espressione genica di BDNF e della sua concentrazione periferica migliorano la plasticità neuronale e la neurogenesi (Arosio et al. 2021). Un altro importante capitolo è lo studio della serotonina come modulatore della neuroplasticità (Kraus et al., 2017), specialmente nell'infanzia, mostrando come una plasticità disfunzionale durante lo sviluppo abbia un importante impatto nelle funzioni cognitive ed emozionali successivamente nell'adulto e di come questa si possa modificare con l'uso della ketamina, dell'esercizio fisico o dell'apprendimento agendo sulla neuroplasticità, migliorando il trattamento della depressione.

La depressione maggiore è stata associata ad alterazioni endocrine e immunitarie soprattutto per quanto concerne la disregolazione del sistema adeno-ipotalamo-pituitario con conseguente ipercortisolismo e sbilanciamento delle citochine pro- e anti-infiammatorie, con conseguenze sull'angiogenesi e neurogenesi (Milenkovic et al, 2019).

Nonostante i risultati promettenti nel campo preclinico sulla ricerca di farmaci idonei per la depressione maggiore, la ricerca ha indicato un maggiore interesse per le varianti genetiche e i diversi polimorfismi per studiare l'interazione con i farmaci, indicando così un nuovo modello di cura e i determinanti epigenetici, per aumentare l'efficacia del trattamento.

Un altro importante aspetto relativo alla depressione è quello legato alla disfunzione cognitiva, trattata principalmente con la neuroriabilitazione o la terapia cognitivo-comportamentale che solo recentemente ha trovato ulteriori benefici, riducendo lo stato infiammatorio e promuovendo la neurogenesi, sottolineando l'importanza di un approccio integrato (Knight et al., 2019). L'obiettivo della psicoterapia cognitivo-comportamentale standard in relazione alla depressione è una ristrutturazione cognitiva (Beck, 2013), affinché possa verificarsi una modificazione delle credenze disfunzionali e dei pensieri automatici che sono stati sinapticamente registrati: il cambiamento dei comportamenti depressivi tocca in prima istanza le valutazioni distorte che la persona ha di sé e della propria vita e mira a giungere a cambiamenti di natura cognitiva e ad un livello metacognitivo, sui propri pensieri e giudizi (Caselli et al., 2017). La riabilitazione cognitiva (come ad esempio un ambiente stimolante, l'esercizio fisico, quello cognitivo e le abilità sociali) è considerata una strategia terapeutica per migliorare e mantenere le competenze cognitive. Un ambiente stimolante, inoltre, aumenta i fattori di crescita favorendo la neurogenesi, la sinaptogenesi come il rimodellamento cerebrale attraverso lo sviluppo, differenziazione e sopravvivenza dei neuroni (Farokhi-Sisakht et al., 2019).

Cosa cambia nel processo della psicoterapia?

A partire dal ruolo dell'apprendimento, delle associazioni (Bar M. 2003, 2004, 2007a, 2007b) e della memoria nei fenomeni di neuroplasticità e neurogenesi, alcuni studi (Centonze et al., 2005; Rossi, 2005) ipotizzano il processo di ricostruzione e riformulazione dei ricordi, nello specifico, e delle narrazioni della propria vita, in generale, all'interno della psicoterapia come elemento di riorganizzazione e formazione dei neuroni: le suddette modificazioni possono attivare il processo di trascrizione dei geni, andando ad apportare piccole modificazioni nel cervello (Mundkur, 2005).

Seguendo tali premesse, appare importante citare il modello della genomica psicosociale. Ogni essere umano nasce con un patrimonio genetico caratterizzato da una struttura fisica immutabile; tuttavia, nell'incontro dell'individuo con l'ambiente, possono avvenire delle modificazioni dell'espressione dei geni

– l'epigenetica (Eisenberg, 2004; Nestler et al., 2015). Uno dei personaggi più illustri ad aver fortemente sostenuto l'importanza epigenetica nei fenomeni di neurogenesi è Eric Kandel (1998): secondo il premio Nobel, le influenze provenienti dall'ambiente sono "biologicamente" incorporate, incarnate nell'alterazione dell'espressione di specifici geni nelle cellule nervose di determinate strutture cerebrali. Grazie a Kandel, possiamo avere una lettura innovativa anche di ciò che avviene durante la psicoterapia, superando la dicotomia mente-corpo, ma adottando una visione integrata di *continuum*, non caratterizzato dalla semplice somma delle parti: "*When a therapist speaks to a patient and the patient listens, the therapist is not only making eye contact and voice contact, but the action of neuronal machinery in the therapist's brain is having an indirect, and, one hopes, long-lasting effect on the neuronal machinery in the patient's brain; and quite likely, vice versa. Insofar as our words produce changes in our patient's mind, it is likely that these psychotherapeutic interventions produce changes in the patient's brain. From this perspective, the biological and socio psychological approaches are joined*" (p. 466).

Proprio in merito all'utilizzo delle parole e alle modificazioni neuronali, di particolare interesse appare essere uno studio condotto da Uri Hasson (2016). A partire dai suoi studi sulla comunicazione, egli afferma "[...] produzione e comprensione orale prevedono processi molto simili, abbiamo scoperto che più marcata è la somiglianza tra il cervello di chi ascolta e quello di chi parla, migliore è la comunicazione [...] il dialogo, in cui non sono solo io a parlare con voi, ma la comunicazione è più naturale, perché parlo e ascolto, e insieme cerchiamo di giungere ad una base comune ed a nuove idee. Dopotutto, la gente a cui ci associamo definisce chi siamo. Ed il desiderio di associarsi a un altro cervello è una caratteristica basilare che inizia fin dai primi anni di vita".

Gli eventi di cui facciamo esperienza generano dei cambiamenti all'interno dei processi mentali, andando a modificare le strutture anatomiche e, viceversa, i meccanismi cerebrali caratterizzano i processi intrapsichici e relazionali (Kandel, 1998). Quando parliamo di nuovi modi di pensare e di agire, facciamo riferimento alle nuove esperienze che le persone sperimentano in psicoterapia e, quindi, a processi di apprendimento che i soggetti vivono. Ognuno di noi incarna memorie registrate lungo tutto il ciclo di vita (Maguire, 2007; Hassabis et al., 2007; Honey et al., 2012): è proprio attraverso la narrazione degli avvenimenti, la condivisione dei propri ricordi (Binder e Desai, 2011) agli altri (Chen et al., 2017; Dikker et al., 2014; Zadbhoo et al., 2017; Kanske, 2018; Nguyen et al., 2019; Kim et al., 2020), la loro elaborazione (Regev et al., 2013; Yeshurun et al., 2017; Förster e Kanske, 2021), la riattivazione dei circuiti sinaptici che hanno registrato l'esperienza e il processo di apprendimento che si acquisisce durante la psicoterapia che può avvenire un cambiamento delle connessioni cerebrali. Se prendiamo in esame il caso della risposta di allarme ad uno stimolo spaventoso, la psicoterapia può, per mezzo di nuove elaborazioni e riflessioni, potenziare la capacità di simbolizzazione e, così, della risposta da parte della corteccia sull'amigdala. La corteccia prefrontale riesce allora ad avere un maggior margine di libertà nell'elaborazione cognitiva, influenzando così non solo la raccolta in memoria della nuova esperienza, ma anche le successive esperienze emotive (Quidé et al., 2012).

² "Quando un terapeuta parla a un paziente e il paziente ascolta, il terapeuta non sta solo effettuando il contatto visivo e il contatto vocale, ma l'azione del macchinario neuronale nel cervello del terapeuta sta avendo un effetto indiretto e, si spera, duraturo sul macchinario neuronale nel cervello del paziente; e molto probabilmente viceversa. Nella misura in cui le nostre parole producono cambiamenti nella mente del nostro paziente, è probabile che questi interventi psicoterapeutici producano cambiamenti nel cervello del paziente. Da questa prospettiva, gli approcci biologico e sociopsicologico sono uniti."

Un importante contributo teorico all'interno di un modello psicoterapeutico specifico, la terapia cognitivo-comportamentale, viene riportato da Bar (2009) secondo il quale un aspetto peculiare della psicoterapia sarebbe rappresentato dal favorire le associazioni tra le diverse percezioni, sensazioni, emozioni, pensieri che sostengono i processi della memoria, affinché possano sostenere la sopravvivenza dei neuroni generati dall'ippocampo: secondo lo studioso, maggiore è il numero di associazioni migliore è la qualità dello stato emotivo.

Discussione

Dalla disamina della letteratura, sebbene sia stata ipotizzata la possibilità di trovare dei fondamenti per evolvere da un pensiero dualistico dell'esistenza umana, al momento non è ancora possibile "misurare" gli effetti della psicoterapia sui processi di modificazione cellulari.

Concetti come la neurogenesi, la neuroplasticità, l'epigenetica, lo studio della connettività nel modello animale e nello studio sull'uomo con tecniche non invasive di neuroimaging, lo studio clinico degli effetti dei farmaci etc. ci pongono di fronte all'interrogativo di come applicare tali realtà nella pratica della psicoterapia.

Il modello traslazionale (Benchside, Bedside, and Community) (Luke et al. 2018) viene in nostro soccorso permettendo di guardare alla ricerca scientifica con un nuovo significato: i benefici di un sapere possono avere un'importante ricaduta sul singolo e sulla società. Tale modello cerca di colmare il divario tra ricerca scientifica e pratica clinica secondo un movimento che va "dal laboratorio al letto del paziente" e viceversa: la ricerca traslazionale, infatti, nasce con l'obiettivo di generare nuove conoscenze utili all'applicazione clinica e, con un movimento bidirezionale, partire dalle informazioni che ci dà l'esperienza con il paziente in termini di successi e insuccessi o complicanze, per migliorare l'attività di ricerca.

Lo scopo degli studi traslazionali è quello di combinare aree scientifiche, risorse, esperienze e tecniche per migliorare la prevenzione, la diagnosi e le terapie (Matanova et al., 2018).

La neurogenesi, la crescita e la connettività neuronale sono meccanismi alla base di ogni apprendimento e adattamento, per mezzo dei quali si assiste alla generazione di nuovi neuroni in diverse aree del cervello. Processi quali l'apprendimento, la memoria, il funzionamento dell'amigdala e/o dell'ippocampo sono sostenuti da questo processo di base, soprattutto nella loro modulazione attraverso il meccanismo di inibizione/eccitazione. Ogni psicoterapia dovrebbe teorizzare chiaramente come l'apprendimento sia considerato, in quanto esso è l'epifenomeno dei cambiamenti comportamentali, emotivi, sinaptici e dunque dell'espressione genetica (Frewen et al, 2010; Garland et al, 2010; Schiele et al., 2020).

Nuovi stimoli ci vengono dal ricercatore Hasson (2016). Egli ha letto uno stesso brano a due gruppi di soggetti, presentato la narrazione con due incipit diversi. Le modificazioni cerebrali sono state raccolte attraverso tecniche di neuroimaging e hanno evidenziato risultati degni di nota: i membri all'interno dello stesso gruppo presentavano un'attivazione delle medesime attivazioni cerebrali, mentre le persone appartenenti all'altro gruppo, che avevano ascoltato la diversa presentazione, riportavano attivazioni cerebrali diverse; inoltre, anche attraverso le loro narrazioni, era stato attribuito un senso diverso alla storia ascoltata. Anche altri autori hanno evidenziato "come una storia" modifichi il nostro cervello (Baldassano et al. 2017).

Conclusioni

I nostri cervelli si caratterizzano per una memoria esplicita che vede l'attivazione del lobo temporale mediale e dell'ippocampo, e per una memoria implicita gestita dall'amigdala e dalle aree a questa collegate quali l'ipotalamo, il tronco-encefalico, i nuclei della base, il cervelletto e le aree corticali associative (sistema sensoriale-motorio).

Attraverso questa densa attività cerebrale i ricordi, le emozioni e i sentimenti si articolano come processi fortemente interconnessi, permettendo un'elaborazione emotiva per mezzo di due sistemi neurali: possiamo costruire un significato emotivo delle esperienze che viviamo attraverso il sistema ventrale (corteccia prefrontale, regioni ventrali del giro cingolato anteriore e amigdala), e siamo in grado di regolare gli stati affettivi grazie all'attività del sistema dorsale (corteccia prefrontale, regioni dorsali del giro cingolato anteriore e ippocampo) (Malhotra e Sahoo, 2017).

Se si pensa alla psicoterapia come ad un processo che consente ad un soggetto attraverso l'esperienza con il terapeuta di apprendere nuovi modi di stare in relazione, si può cogliere quanto questa, per mezzo delle attivazioni cerebrali citate, possa apportare un cambiamento profondo e radicale nel soggetto. Tale cambiamento coinvolge tanto l'architettura neuronale quanto l'espressione comportamentale individuale, permettendo l'acquisizione di nuovi modi di pensare (Sahay et al., 2011).

Sebbene le psicoterapie siano frammentate dai diversi sistemi teorici e in processi di intervento settorializzati, è necessario riconoscere su quali implicazioni si possa fondare una moderna psicoterapia. Pertanto, per superare i limiti della medicalizzazione della sofferenza umana, promuovendo la prevenzione del disagio psichico, l'emotività e i processi cognitivi è necessario porsi in un movimento di integrazione che tenga conto della complessità dell'esperienza di vita e/o di malattia in una prospettiva sia evolutivistica che storica, culturale e sociale (Gilbert, 2019; Hunter, 2020). Tutto questo, per ritrovare la libertà di rispondere alla imprevedibilità della esistenza e dell'Altro.

Bibliografia

- Acosta, H., Tuulari, J.J., Kantojarvi, K., Lewis, J.D., Hashempour, N., Scheinin, N.M., Lehtola, S.J., Fonov, V.S., Collins, D.L., Evans, A., Parkkola, R., Lähdesmäki, T., Saunavaara, J., Merisaari, H., Karlsson, L., Paunio, T., Karlsson, H. (2021). A variation in the infant oxytocin receptor gene modulates infant hippocampal volumes in association with sex and prenatal maternal anxiety. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 307:111207.
- Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brain of adult mammals? *Science*, 135: 1127-1128.
- Amrein, I., Isler, K., e Lipp, H.P. (2011). Comparing adult hippocampal neurogenesis in mammalian species and orders: influence of chronological age and life history stage. *European Journal of Neuroscience*, 34 (6): 978–987.
- Anderson, M.L., Sisti, H., Curlik, D.M., Shors T.J. (2011). Associative learning increases neurogenesis during a critical period. *European Journal of Neurosci.*, 33:175–181.
- Arosio, B., Guerini, F.R., Voshaar, R.C.O., Aprahamian, I. (2021). Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective. *Frontiers in Behaviour Neuroscience*, 15:626906.
- Bach-y-Rita, P. (1981). Brain plasticity as a basis of the development of rehabilitation procedures for hemiplegia. *Scand J Rehabil Med.*, 13(2-3):73-83.
- Baldassano, C., Chen, J., Zadbood, A., Pillow, J. W., Hasson, U., & Norman, K. A. (2017). Discovering event structure in continuous narrative perception and memory. *Neuron*, 95(3): 709-721.
- Bar, M. (2004). Visual objects in context. *Nat Rev Neurosci*; 5:617–629.

<https://doi.org/10.53240/topic001.12>

- Bar, M. (2007). The proactive brain: Using analogies and associations to generate predictions. *Trends Cogn Sci.*, 11: 280–289.
- Bar, M. (2009). A cognitive neuroscience hypothesis of mood and depression. *Trends Cogn. Sci.*, 13(11): 456–463.
- Bar, M., e Aminoff, E. (2003). Cortical analysis of visual context. *Neuron*, 38: 347–58.
- Bar, M., Aminoff, E., Mason, M., Fenske, M. (2007). The units of thought. *Hippocampus*, 17:420–428.
- Barlow, W.J. (1909). Psychotherapy. *Cal State J Med.*, 7(8): 274-9.
- Beck, J.S. (2013). *La terapia cognitivo-comportamentale*. Astrolabio, Roma.
- Binder, J. R., e Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in cognitive sciences*, 15(11): 527-536.
- Bramham, C. R., Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.*, 76: 99–125.
- Caselli, G., Ruggiero, G.M., Sassaroli, S. (2017). *Rimuginio. Teoria e terapia del pensiero ripetitivo*. Cortina, Milano.
- Centonze, D., Siracusano, A., Calabresi, P., e Bernardi, G. (2005). Removing pathogenic memories: A neurobiology of psychotherapy. *Molecular Neurobiology*, 32: 123-132.
- Chen, J., Leong, Y. C., Honey, C. J., Yong, C. H., Norman, K. A., e Hasson, U. (2017). Shared memories reveal shared structure in neural activity across individuals. *Nature neuroscience*, 20(1): 115-125.
- Curlik, D.M., Maeng, L.Y., Agarwal, P.R., e Shors, T.J. (2013). Physical skill training increases the number of surviving new cells in the adult hippocampus. *PLoS One.*; 8(2): e55850.
- Dikker, S., Silbert, L. J., Hasson, U., e Zevin, J. D. (2014). On the same wavelength: predictable language enhances speaker–listener brain-to-brain synchrony in posterior superior temporal gyrus. *Journal of Neuroscience*, 34(18): 6267-6272.
- Eisenberg, L. (2004). Social psychiatry and the human genome: Contextualising heritability. *British Journal of Psychiatry*, 184: 101-103.
- Farokhi-Sisakht, F., Farhoudi, M., Sadigh-Eteghad, S., Mahmoudi, J., Mohaddes, G. (2019). Cognitive rehabilitation improves ischemic stroke-induced cognitive impairment: role of growth factors. *J. Stroke Cerebrovasc Dis* 28(10): 104299.
- Förster, K., e Kanske, P. (2021). Exploiting the plasticity of compassion to improve psychotherapy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 39: 64-71.
- Frewen, P. A., Dozois, D. J., e Lanius, R. A. (2010). Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: empirical and methodological review. *Focus*, 8(1): 92-109.
- Garland, E. L., Fredrickson, B., Kring, A. M., Johnson, D. P., Meyer, P. S., e Penn, D. L. (2010). Upward spirals of positive emotions counter downward spirals of negativity: Insights from the broaden-and-build theory and affective neuroscience on the treatment of emotion dysfunctions and deficits in psychopathology. *Clinical psychology review*, 30(7): 849-864.
- Gilbert, P. (2019). Psychotherapy for the 21st century: An integrative, evolutionary, contextual, biopsychosocial approach. *Psychol Psychother.*, 92(2): 164-189
- Honey, C. J., Thompson, C. R., Lerner, Y., e Hasson, U. (2012). Not lost in translation: neural responses shared across languages. *Journal of Neuroscience*, 32(44): 15277-15283.
- Hunter, J. (2020). The role of psychotherapy in a general hospital: *American Journal of Psychotherapy*, 73(4): 117-118.
- Inta, D., Lang, U.E., Borgwardt, S., Meyer-Lindenberg, A., Gass, P. (2017). Microglia activation and schizophrenia: lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning?. *Schizophren Bull.*, 43(3): 493-496.
- Kandel, E.R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 155: 457-469.
- Kanske, P. (2018). The social mind: Disentangling affective and cognitive routes to understanding others. *Interdisciplinary Science Reviews*, 43(2): 115-124.
- Kim, J. J., Cunningham, R., e Kirby, J. N. (2020). The neurophysiological basis of compassion: An fMRI meta-analysis of compassion and its related neural processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108: 112-123.
- Knight, M.J., Mills, N.T., Baune, B.T. (2019). Contemporary methods of improving cognitive dysfunction in clinical depression. *Expert Rev Neurother*, 19(5): 431-443.
- Kolb, B., Mohamed, A., Gibb, R. (2011). Searching for factors underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain. *J Commun Disord*, 44(5): 503-14.
- Konorski, J. (1948). Conditioned reflexes and neuron organization. *J. Clin. Psychol.*, 6: 107-107.
- Kornhuber, J., e Gulbins, E. (2021). New molecular targets for antidepressant drugs. *Pharmaceuticals*, 2; 14(9): 894.

<https://doi.org/10.53240/topic001.12>

- Kraus, C., Castrén, F., Kasper, S., Lanzenberger, R. (2017). Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience Biobehaviour Review*, 77: 317-326.
- Lois, C., e Kelsch, W. (2014). Adult neurogenesis and its promise as a hope for brain repair. *Frontiers in Neuroscience*, 8: 165.
- Luke, D.A., Sarli, C.C., Suiter, A.M., Carothers, B.J., Combs, T.B., Allen, J.L., Beers, C.E., Evanoff, B.A. (2018). The translational science benefits model: a new framework for assessing the health and societal benefits of clinical and translational sciences. *Clin. Trans. Sci.*, 11: 77-84.
- Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *Journal of neuroscience*, 27(52): 14365-14374.
- Malhotra, S., e Sahoo, S. (2017). Rebuilding the brain with psychotherapy. *Indian journal of Psychiatry*, 59(4): 411-419.
- Matanova, V., Kostova, Z., Kolev, M. (2018). Brain-based treatment- A new approach or a well-forgotten old? *Journal of Evaluation of Clinical Practice*, 24(4): 859-863.
- Maurus, I., Hasan, A., Röh, A., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Malchow, B., Schmitt, A., Falkai, P. (2019). Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 269(5): 499-515
- Milenkovic, V.M., Stanton, E.H., Nothdurfter, C., Rupprecht, R., Wetzel, C. H. (2019). The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Science*, 9;20(9): 2283.
- Miller, G. (2010). Beyond DSM: Seeking a Brain-Based Classification of Mental Illness. *Science*, 327: 1437.
- Muller, T., Mueller, B.K., Riederer, P., (2021). Perspective: treatment for disease modification in chronic neurodegeneration. *Cells*, 12; 10(4: 873).
- Mundkur, N. (2005). Neuroplasticity in children. *Indian Journal of Pediatrics*, 72: 855-857.
- Nestler, E.J., Pena, C.J., Kundakovic, M., Mitchell, A., e Akbarian, S. (2015). Epigenetic basis of mental illness. *Neuroscientist*, 22(5): 447-463.
- Neumann, I.D., Slattery, D.A. (2016). Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry*, 79 (3): 213-221.
- Nguyen, M., Vanderwal, T., e Hasson, U. (2019). Shared understanding of narratives is correlated with shared neural responses. *NeuroImage*, 184, 161-170.
- Patterson, J.E., e Vakili, S. (2014). Relationships, environment, and the brain: how emerging research is changing what we know about the impact of families on human development. *Family Process*, 53(1): 22-32.
- Quidé, Y., Witteveen, A.B., El-Hage, W., Veltman, D.J., Olf, M. (2012). Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1): 626-44.
- Regev, M., Honey, C. J., Simony, E., e Hasson, U. (2013). Selective and invariant neural responses to spoken and written narratives. *Journal of Neuroscience*, 33(40): 15978-15988.
- Rossi, E.L. (2005). The ideodynamic action hypothesis of therapeutic suggestion: Creative replay in the psychosocial genomics of therapeutic hypnosis. *European Journal of Clinical Hypnosis*, 6(2): 2-12.
- Sack, M., Lenz, J.N., Jakovcevski, M. et al. (2017). Early effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain volumetry and behavior: a combined MRI and histology study in mice. *Brain Imaging Behav*, 11(5): 1385-1396.
- Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O'Carroll, C.M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A., Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 466-70.
- Schiele, M. A., Gottschalk, M. G., e Domschke, K. (2020). The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders-A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clinical psychology review*, 77: 101830.
- Shors, T.J. (2014). The adult brain makes new neurons, and effortful learning keeps them alive. *Current Directions in Psychological Sciences*, 10.
- Song, N.N., Jia, Y.F., Zhang, L. (2016). Reducing central serotonin in adulthood promotes hippocampal neurogenesis. *Sci Rep.*, 3(6): 20338.
- Stazi, M., e Wirths, O. (2021). Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits, neuron loss, and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.*, 58(1): 204-216.

<https://doi.org/10.53240/topic001.12>

Turkin, A., Tuchina, O., Klempin, F. (2021). Microglia function on precursor cells in the adult hippocampus and their responsiveness to serotonin signaling. *Frontiers in Cellular Development Biology*, 24: 9: 665739.

Waterhouse, E.G., An, J.J., Orefice, L.L., Baydyuk, M., Liao, G.Y., Zheng, K., Lu, B., Xu, B. (2012). BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. *J. Neurosci.*, 32: 14318–14330.