

EFFECTOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA PSICOTERAPIA

ANGELA M. IRAGORRI, M.D.^{1,2}, LILIANA ROSAS, M.D.², GABRIEL HERNÁNDEZ, M.D.³
Y LUIS F. OROZCO-CABAL, M.D.¹

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, ²Clínica La Inmaculada;

³Departamento de Psiquiatría Hospital Militar Central, Docente Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Resumen

La psicoterapia permanece como una opción de tratamiento vigente en diversos tipos de trastornos psiquiátricos. Aunque su efectividad ha sido ampliamente demostrada desde hace más de dos décadas, los mecanismos biológicos mediante los cuales ejerce un efecto sobre el funcionamiento cerebral del paciente y su comportamiento, continúan siendo desconocidos. En este artículo se revisan los posibles mecanismos que median su efecto sobre el funcionamiento cerebral, entre ellos las bases celulares y moleculares de la memoria, las modificaciones en los sistemas neurotransmisores y la plasticidad sináptica. La revisión de la evidencia acumulada permite sugerir que la psicoterapia ejerce un efecto neurofisiológico al mismo nivel de los fármacos con acción psicotrópica, no obstante, diferencias en especificidad regional y de sistema blanco pueden explicar las diferencias que se observan entre estas dos formas de tratamiento.

Palabras clave: psicoterapia, plasticidad neuronal, aprendizaje, memoria

NEUROBIOLOGIC EFFECTS OF PSYCHOTHERAPY

Abstract

Psychotherapy remains an effective option in the treatment of diverse types of psychiatric disorders. Although its effectiveness has been widely demonstrated for more than two decades, the biological mechanisms by means of which it exerts an effect over the brain function and the patient's behavior, continues to be unknown. In this article we review the possible mechanisms that mediate its effect on the brain function, among them the cellular and molecular bases of memory, the modifications in the neurotransmitter systems and the synaptic plasticity. The review of the accumulated evidence allows us to suggest that psychotherapy exerts a neurophysiologic effect at the same level of psychotropic drugs; however, differences in regional specificity and of the white system may explain the differences that are observed between these two forms of treatment.

Key words: psychotherapy, neuronal plasticity, learning, memory

EFEITOS NEUROBIOLÓGICOS DA PSICOTERAPIA

Resumo

A psicoterapia permanece como uma opção vigente de tratamento em tipos diversos de transtornos psiquiátricos. Embora sua eficácia seja demonstrada extensamente por mais de duas décadas, o mecanismo biológico por meio de qual exerce um efeito na função cerebral do paciente e de seu comportamento, continua sendo desconhecido. Neste artigo são revistos os possíveis mecanismos que mediam seu efeito na função cerebral, entre eles as bases celulares e moleculares da memória, as modificações nos sistemas neurotransmissores e a plasticidade sináptica. A revisão da evidência acumulada permite sugerir que a psicoterapia exerce um efeito neurofisiológico ao mesmo nível que os fármacos com ação psicotrópica, entretanto, diferenças em especificidade regional e do sistema branco podem explicar as diferenças que são observadas entre estas duas formas do tratamento.

Palavras-chave: psicoterapia, plasticidade neuronal, aprendizagem, memória

Recibido: Mayo de 2009

Aceptado: Junio 30 de 2009

* Correspondencia: airagorri@gmail.com Dirección Postal: Unidad de Daño Cerebral, Clínica La Inmaculada, Cra 7 No. 68-10, Tel: 3581200, Bogotá, D.C., Colombia.

Introducción

La evidencia acumulada desde hace más de dos décadas demuestra de manera contundente, que en el tratamiento de un sinnúmero de condiciones psiquiátricas la combinación de farmacoterapia y psicoterapia es más efectiva, que el uso de cualquiera de las dos terapias de manera individual (1). La psicoterapia se puede definir como “un proceso interpersonal diseñado para ofrecer modificaciones de los sentimientos, pensamientos, actitudes y comportamientos que producen sufrimiento al individuo” (2). Implica un diálogo entre paciente y terapeuta repetido a lo largo de un tiempo, en unas condiciones que permanecen estables y basado en un modelo teórico determinado (3). En general, es bien aceptado que los psicofármacos tienen efectos agudos, mediados por la acción de sus principios activos sobre múltiples sistemas de neurotransmisión endógenos del sistema nervioso central que modulan las funciones psíquicas. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que sus efectos terapéuticos más importantes no se derivan de los logrados a corto plazo, sino de la capacidad de los psicofármacos para modificar a largo plazo y luego de su administración crónica, los procesos de transcripción génica en el sistema nervioso y por tanto su estructura, plasticidad y neurogénesis, de manera selectiva (4).

De igual manera, la evidencia indica que la exposición a estímulos ambientales complejos, tales como el proceso psicoterapéutico, tiene un efecto “*top-down*” en el funcionamiento cerebral que se puede rastrear hasta los niveles celular y sináptico. De hecho, algunos autores han propuesto que son las modificaciones sobre los sistemas neurales las que median el aprendizaje y la memoria, los responsables de los efectos de la psicoterapia en el funcionamiento de los individuos sometidos a ella (5). Luego es posible que este tipo de neuroadaptaciones, unidas a los efectos de los psicofármacos, contribuyan de manera positiva y sinérgica en el tratamiento combinado de los trastornos mentales. No obstante, los mecanismos biológicos que median el efecto de la psicoterapia en el funcionamiento cerebral y en el comportamiento no son todavía, completamente entendidos. En este artículo se realiza una revisión no sistemática de algunos de los efectos neurobiológicos de las psicoterapias, para contribuir a llenar este vacío teórico. Es importante mencionar que sólo se harán distinciones entre técnicas psicoterapéuticas cuando sea absolutamente necesario y a la luz de los hallazgos neurobiológicos disponibles. Se tiene conciencia de la heterogeneidad de técnicas psicoterapéuticas disponibles y de las corrientes teóricas que las sustentan.

Revisión histórica

La controversia acerca de las interacciones entre mente y cuerpo se remontan al año 400 AC, cuando Hipócrates sugirió que los pensamientos, sentimientos, percepciones y elecciones eran actividades originadas en el cerebro (6). Sin embargo, la investigación en neurociencias resurgió a partir de los trabajos de Santiago Ramón y Cajal y Camilo Golgi, quienes en la primera década del siglo XX recibieron un reconocimiento por su trabajo en la investigación de la conformación del sistema nervioso. En 1894 Santiago Ramón y Cajal sugirió que “el ejercicio mental facilita un mayor desarrollo del aparato protoplasmático y de las colaterales nerviosas en la parte del cerebro que se está utilizando. De esta manera, las conexiones preexistentes entre los grupos de células pueden reforzarse por la multiplicación de terminales de apéndices protoplasmáticos y colaterales nerviosas” (7). En 1937 James Papez planteó que la emoción era un proceso fisiológico y propuso una asociación entre el sistema límbico y las emociones (8). Donald Hebb, en 1949, propuso una hipótesis sobre neuroplasticidad, sugiriendo que el sistema nervioso central codificaba información mediante el fortalecimiento de conexiones cerebrales (9) y en 1973 Lomo y Bliss describieron por primera vez la potenciación a largo plazo, caracterizada por cambios en las conexiones interneuronales que favorecen el almacenamiento de memoria a largo plazo (10).

En 1989 Eric Kandel publicó un artículo sobre sus investigaciones en *Aplysia Californica* (un molusco que posee pocas neuronas en el sistema nervioso central, pero que son las neuronas más grandes del reino animal) en las que demostró como las conexiones sinápticas se pueden modificar y reforzar de forma permanente, por medio de la regulación del proceso de aprendizaje (11). Desde entonces son múltiples las investigaciones en animales y humanos que refutan los modelos antiguos que consideraban al cerebro como una estructura rígida, aceptándose que los patrones neuronales que subyacen los comportamientos y emociones evolucionan, al igual que la interpretación de la realidad y la subjetividad, desarrollándose y transformándose bajo diversas influencias, incluyendo la relación psicoterapéutica con su contenido verbal y no verbal (12).

Conducta de apego durante la psicoterapia

Desde la década de los 50, cuando Bowlby desarrolló la teoría del apego, se ha hecho evidente en psiquiatría y en otros campos, que el desarrollo de un vínculo emocional en el contexto de una experiencia sensitiva, modifica considerablemente los efectos de la experiencia. La conducta

de apego involucra un vínculo afectivo persistente a través del tiempo, con una persona específica, emocionalmente significativa y no intercambiable, que despierta el deseo de mantener la proximidad de esta figura (13). Los mamíferos sociales parecen compartir un tipo de respuesta fisiológica y comportamental a largo o corto plazo, frente al estrés inducido por la separación del cuidador primario. Los mecanismos de socialización involucran un sistema complejo de circuitos abiertos al mundo exterior y a la capacidad del cuidador para responder "suficientemente bien" y en el momento apropiado ante las diferentes necesidades.

En etapas tempranas de la vida, los mecanismos de aprendizaje (esencialmente inconscientes) intervienen a nivel motor, cognitivo y neuropsicológico, permitiendo el aprendizaje de reglas y patrones de interacción a los que han sido expuestos. Este almacenamiento implícito de los prototipos relacionales, influencia posteriormente la manera en que el sujeto considera, inicia, o interpreta las relaciones futuras. Es una información no consciente, que puede determinar la tendencia a repetir los patrones originales, incluso aquellos que son patológicos. La exposición temprana a una figura de apego inadecuada puede predisponer al individuo, en especial si tiene un número limitado de modelos, a involucrarse en relaciones que presentan deficiencias similares, o que son inadecuadas (12). Muchos estudios han mostrado que las experiencias adversas tempranas provocan un incremento en la expresión génica para factor liberador de corticotropina (CRF) y podría modular la respuesta al estrés por el resto de la vida (13). Algunas situaciones relacionadas con la separación y el abandono en etapas tempranas de la vida, pueden tener consecuencias a largo plazo, que estarían relacionadas con un almacenamiento irreversible de una respuesta particular al estrés inicial en la amígdala. La psicoterapia se puede considerar como una forma de aprendizaje implícito y explícito, a través del desarrollo de una relación paciente-terapeuta, que permite reparar los patrones disfuncionales aprendidos.

¿Cómo estimula la psicoterapia las células del sistema nervioso central y las sinapsis?

Diversas teorías postulan algunos efectos de la psicoterapia en el sistema nervioso central (15):

- * *La psicoterapia afecta las tasas metabólicas cerebrales.* Algunas investigaciones han demostrado una disminución en la tasa metabólica del núcleo caudado izquierdo, tras

la utilización de fluoxetina o psicoterapia, en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (16,17).

- * *La psicoterapia afecta el metabolismo de la serotonina.* Vii-namaki *et al* utilizaron imágenes de SPECT antes y un año después de psicoterapia dinámica, en una paciente con trastorno afectivo bipolar en episodio depresivo, comparando los hallazgos con las imágenes de SPECT de un paciente con trastorno afectivo bipolar que no recibió psicoterapia y diez controles sanos. Los dos pacientes mostraron inicialmente disminución de la captación de serotonina en la corteza prefrontal y el tálamo, comparado con los controles. Después de un año, la paciente que recibió psicoterapia tenía una captación normal de serotonina (18). En el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, mediante terapia comportamental, se ha demostrado la presencia de cambios en la actividad serotoninérgica, a través de la medición de los cambios de niveles plaquetarios de serotonina (15). Adicionalmente, Baxter *et al* observaron en estudios con PET, que la tasa metabólica de glucosa en la cabeza del núcleo caudado derecho cambia, cuando se trata de manera satisfactoria el trastorno obsesivo compulsivo con fluoxetina, o con terapia comportamental (16).
- * *La psicoterapia estimula los procesos relacionados con la plasticidad cerebral.* Se ha postulado que durante la psicoterapia, el aprendizaje a través de la exploración aumenta los potenciales en las sinapsis de la vía perforante. Este aumento en las sinapsis se ha demostrado en modelos animales con ratas entrenadas, en los que el aprendizaje aumenta la densidad de espinas dendríticas, en comparación con el grupo control y sugiriendo la formación de nuevas sinapsis (19). Se ha demostrado también que la estimulación ambiental aumenta el peso del cerebro, el espesor cortical, el número de células gliales, la relación glía-neurona, el tamaño del cuerpo y el núcleo neuronal y el número de sinapsis (20).

La amígdala es probablemente responsable de la extinción de asociaciones sensoriales y cognitivas del trauma, de la activación de memorias traumáticas y está demostrado el aumento de su actividad en pacientes con trastorno por estrés postraumático. La extinción es un proceso por medio del cual se debilita la respuesta a un estímulo condicionado por exposición repetida al mismo, en ausencia de estímulos no condicionados, pareciendo estar mediada por la corteza orbitofrontal (21). Durante la psicoterapia se evocan memorias explícitas y, en teoría, la activación de las memorias emocionales y la asociación del recuerdo con la emoción, activan la amígdala. La participación del

paciente en un proceso activo de aprendizaje nuevo, lleva a la extinción de las asociaciones sensoriales y cognoscitivas del trauma original. Olvidar los recuerdos traumáticos no es un proceso pasivo e involucra nuevos aprendizajes, probablemente a través de la activación de la corteza orbitofrontal (15).

Bases celulares del aprendizaje y la memoria

La psicoterapia se puede entender como una experiencia inter- e intra-personal que resulta, según el tipo de psicoterapia, en la disminución de un conjunto de síntomas determinados, o en un mejor autoconocimiento. Esta concepción particular del proceso psicoterapéutico sugiere que el aprendizaje es uno de los procesos neurobiológicos implicados en este tipo de tratamiento. Aprendizaje consiste en la modificación permanente del comportamiento, como resultado de la exposición repetida a un patrón de estímulos determinado (5). El proceso de aprendizaje es indisoluble de la memoria y ésta última se define como todos aquellos procesos cognoscitivos mediante los cuales la información aprendida se codifica en el sistema nervioso, persistiendo de manera variable y evocándose de manera voluntaria.

El proceso de construcción de las memorias y la modificación del comportamiento según la experiencia, están relacionados con cambios estructurales y funcionales dinámicos en la transmisión sináptica en circuitos neuronales selectos. Existen dos modelos animales que han sido fundamentales en el descubrimiento de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a los procesos de la memoria y el aprendizaje: los reflejos protectores de retracción de la *Aplysia californica*, y la potenciación a largo plazo en el hipocampo de los mamíferos (22). Una revisión detallada de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la memoria de la *Aplysia californica* se publicó recientemente (23) y en este artículo se hará referencia principalmente, a los mecanismos subyacentes al fenómeno de potenciación a largo plazo, en el hipocampo de los mamíferos.

Potenciación a largo plazo (PLP) se está transformando en un término genérico, para una o más situaciones en las que una sinapsis se vuelve más efectiva como resultado de su actividad previa. Este fenómeno fue descrito originalmente por Bliss *et al* en 1973, utilizando una preparación de hipocampo de conejo (10). En el reporte inicial los autores describieron como la estimulación de la vía perforante en el hipocampo, con un tren de estímulos de alta frecuencia, produce un aumento sostenido de la amplitud de los

potenciales postsinápticos en las células granulares de giro dentado. Sus hallazgos confirmaron la existencia de un fenómeno en el que la fuerza de la relación entre elementos sinápticos variaba según su actividad.

La asociación entre PLP y la memoria nace de dos conceptos: uno teórico y otro clínico-experimental. La PLP representa la demostración biológica de las reglas planteadas por Hebb en el siglo pasado: "cuando un axón de una célula A es lo suficientemente cercano para excitar una célula B o toma parte en su activación de manera repetida o sostenida, algún proceso de crecimiento o cambio metabólico tiene lugar en una o ambas células de tal forma que la eficiencia de A en la activación de la célula B se aumenta" (traducido por el autor del inglés p. 494) (9). En segundo lugar, como se mencionó anteriormente la PLP se describió inicialmente en el hipocampo, una estructura neural con un papel crítico en la consolidación de los contenidos de la memoria declarativa. Hallazgos más recientes indican que la PLP se relaciona con otras formas específicas de memoria, tales como la espacial y de orientación y con otras estructuras neurales como la amígdala, donde media el condicionamiento a estímulos aversivos.

En el hipocampo, la PLP se puede inducir en cualquiera de sus tres vías sinápticas principales: la vía perforante, la vía de las fibras musgosas y las colaterales de Schaffer. La *vía perforante* se origina principalmente de las neuronas glutamatérgicas de la lámina II de la corteza entorrinal y se proyecta a través del subículo, hacia las células granulares del giro dentado y región CA3 del hipocampo. Esta vía neuronal contiene información de las cortezas polimodales dirigida hacia el hipocampo. Su estimulación produce potenciales postsinápticos excitatorios (glutamatérgicos) en las dendritas de las células granulares. La *vía de las fibras musgosas* está compuesta por axones amielínicos de las células granulares del giro dentado. Estas neuronas se proyectan a la porción proximal de las dendritas de las neuronas piramidales en CA3 y a otras células en la capa polimórfica. Las sinapsis de las fibras musgosas sobre las neuronas tienen un área mayor para el establecimiento de zonas activas, en comparación con otras sinapsis del hipocampo. Durante cada estímulo, 5 a 10 cuantos de neurotransmisor se liberan a la hendidura sináptica. La cercanía de la terminal sináptica con el soma y la cantidad de neurotransmisor liberado hacia la hendidura sináptica, favorece la generación de potenciales postsinápticos de gran magnitud en las neuronas de CA3. Las neuronas piramidales en CA3, a su vez, se proyectan hacia las neuronas piramidales de CA1, así como a otras regiones adyacentes

dentro de CA3, estableciendo múltiples circuitos excitatorios en el hipocampo. Las proyecciones hacia las neuronas en CA1, se denominan colaterales de Schaffer. Las neuronas piramidales de CA1 son neuronas glutamatérgicas que a su vez se proyectan nuevamente hacia el subículo.

La PLP en el hipocampo es sinapsis específica. Por ejemplo, la PLP en las fibras musgosas no es asociativa, mientras que en las otras sinapsis hipocámpicas si lo es. La principal diferencia entre estas dos formas de PLP reside en que en las fibras musgosas, la PLP no depende de la activación de los receptores NMDA, o del aumento de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} en la célula postsináptica. La inducción de la PLP está mediada por el aumento de las concentraciones de Ca^{2+} en el terminal presináptico, que media la formación de complejos Ca^{2+} -calmodulina y la activación de la síntesis de AMP cíclico. No obstante, existe controversia sobre el rol de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} en la terminal presináptica (24) y se ha reportado que las oleadas transitorias de Ca^{2+} no son modificadas durante la inducción de PLP en las fibras musgosas. La PLP en esta vía se asocia a un aumento en la probabilidad de liberación de neurotransmisores, así como también a cambios estructurales que incluyen formación de nuevas zonas activas, activación de sinapsis silenciosas; fenómenos novedosos en las fases iniciales de la PLP.

Contrariamente, la inducción de la PLP en otras sinapsis del hipocampo es dependiente de la activación de receptores NMDA para glutamato. El glutamato liberado en respuesta a la estimulación prolongada e intensa de las vías aferentes, resulta en la activación de los receptores no-NMDA (AMPA y Kainato). La activación de estos ionóforos ligando-dependientes potencial postsináptico en la neurona postsináptica. De ser suficiente, esta despolarización local libera el bloqueo de Mg^{2+} de los receptores NMDA activados en presencia de glutamato y glicina. El influjo de Ca^{2+} a través de los receptores despolariza las células y produce mayor liberación de Ca^{2+} de las reservas intracelulares, creando un mecanismo de retroalimentación positiva. El aumento del Ca^{2+} intracelular es un paso fundamental en la inducción de la PLP en estas sinapsis (25). El Ca^{2+} forma complejos con la calmodulina que a su vez, activan cinasas como la CaMKII y la PKC. CaMKII luego fosforila las subunidades GluR1 de los receptores AMPA y aumenta su afinidad por el glutamato y su conductancia (26). Adicionalmente, la fosforilación por parte de CaMKII sobre receptores parece modular la migración de receptores silentes desde el citoesqueleto a la membrana de las espinas dendríticas (27,29). Como estos

cambios postsinápticos se correlacionan con la facilitación de la liberación presináptica de neurotransmisor, se postula que neurotransmisores retrógrados como el óxido nítrico, adenosina y más recientemente endocannabinoides, puedan estar involucrados en la inducción de PLP (30).

La PLP dependiente de los receptores NMDA se caracteriza por: cooperatividad, especificidad sináptica y asociatividad. Cooperatividad hace referencia al hecho que varias fibras aferentes deben estar activas simultáneamente para que la membrana postsináptica alcance un estado de despolarización suficiente para remover el bloqueo de Mg^{2+} de los receptores NMDA. Especificidad se refiere al hecho que la PLP sólo tiene lugar en los elementos postsinápticos que estuvieron activos durante la fase de inducción. Finalmente, asociatividad significa que tanto elemento presináptico como el postsináptico deben estar activos para la inducción de la PLP, un principio que se articula con los postulados de Hebb (31-32).

La inducción de la PLP, es similar a los procesos tempranos de la sensibilización, deshabitación y habituación, dado que no se ve afectada por inhibidores de la síntesis de proteínas. No es así en fases posteriores, cuando tiene lugar un aumento de transcripción génica en las neuronas. La activación de la transcripción se relaciona con las cascadas de señalización dependientes de AMP cíclico y las cinasas dependientes de los complejos Ca^{2+} -calmodulina. La síntesis de proteínas es necesaria para lograr cambios estructurales a largo-plazo que promuevan la formación de nuevos contactos sinápticos y zonas activas (33-34).

Conclusiones

La respuesta a la pregunta acerca de las bases neurobiológicas de la psicoterapia está íntimamente ligada a la evolución histórica de la concepción de la relación entre la mente y cerebro. La revisión de la evidencia acumulada permite sugerir que la psicoterapia ejerce un efecto neurofisiológico al mismo nivel de los fármacos con acción psicotrópica. No obstante, diferencias en especificidad regional y de sistema blanco pueden explicar las diferencias observadas entre estas dos formas de tratamiento. Los estudios han demostrado que la psicoterapia produce cambios a nivel de las tasas metabólicas neuronales, a nivel neuroquímico (en especial los niveles de serotonina) y estimulación de la plasticidad neuronal. Adicionalmente, al ser la psicoterapia un proceso equiparable a la exposición crónica a un estímulo controlado, parte de sus efectos sobre el comportamiento pueden explicarse a través de un

proceso de aprendizaje y, por eso, es válida la exposición de los mecanismos moleculares de la memoria y el aprendizaje.

Desde nuestra perspectiva, la discusión acerca del papel del apego en el estudio de la neurobiología de la psicoterapia es esencial, dado que el desarrollo de vínculos emocionales modifica de manera radical el impacto de los estímulos ambientales en el proceso de toma de decisiones. Aunque en el artículo se hace referencia a la psicoterapia en términos genéricos, no nos apartamos de la posibilidad que diferentes técnicas de psicoterapia tienen diferentes blancos a nivel neuronal. No obstante, no consideramos que exista suficiente evidencia para poder determinar de manera adecuada estas diferencias. Sin duda alguna este es una pregunta de investigación válida para futuros estudios.

Referencias

- Sadock (Eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Seventh Edition. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 2225-2234.
- Strupp H. Psychotherapy research and practice, an overview. *Handbook of psychotherapy and behavior change*. 1978;2:3-22.
- Vallejo J, Leal C. *Terapéuticas psicológicas. Tratado de psiquiatría*. 2005;1:1985-1994.
- Chesnokova V, Pechnick R N. Antidepressants and Cdk inhibitors: releasing the brake on neurogenesis? *Cell Cycle*. 2008;7(15):2321-2326.
- Kandel E R. Psychotherapy and the single synapse; The impact of psychiatric thought on neurobiological research. *New England Journal of Medicine* 1979;301(19):1028-1037.
- Churchland P S. *Brain-wise: studies in neurophilosophy*. Cambridge, Mass: MIT Press. 2002.
- Cajal S. Croonian Lecture: "La fine structure de centres nerveux". *Proceedings of the Royal Society of London*. 1894;55:441-468.
- Papez J. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Pathology*, 1973;38:725-743.
- Hebb D O. *The Organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York, Wiley 1949.
- Bliss, TV & Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*. 1973;232:331-356.
- Kandel E. Genes, nerve cells, and the remembrance of things past. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience*. 1989;1:103-125.
- Grosjean B. From synapse to psychotherapy: the fascinating evolution of neuroscience. *American Journal of psychotherapy*, 2005;59(3):181-197.
- Vargas A, Chaskel R. Neurobiología del apego. *Avances en psiquiatría biológica*. 2007;8:43-56.
- Nemeroff C V. Neurobiological consequences of childhood trauma. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2004;65(1):18-28.
- Liggan D Y, Kay D. Some Neurobiological Aspects of psychotherapy, A review. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research*, 1999;8:103-114.
- Baxter L R, Schwartz J M, Bergman K S. Caudate glucose metabolism rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49:681-689.
- Schwartz J, Stoessel P, Baxter L. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive compulsive behavior. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53:109-113.
- Viinamaki H, Kuikka J, Tiihonen J. Changes in monoamine transport density related to clinical treatment: a case controlled study. *Nordic Journal of Psychiatry* 1998;55:39-44.
- Andersen P, Moser E, Moser M B. Cellular correlates to spatial learning in the rat hippocampus. *The Journal of Physiology -Paris*. 1996;90(5-6):349-392.
- Schrott L M (1997) Effect of training and environment on brain morphology and behavior. *Acta Paediatrica*. 422:45-47
- LeDoux J E, Romanski L, Xagoraris A. Indelibility of subcortical emotional memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1989;1:238-243
- Kandel E R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001;294: 1030-1038.
- Castellucci V F. Animal models and behaviour: their importance for the study of memory. *Progress in Brain Research*. 2008;169:269-275.
- Johnston D, Amaral D G. *Hippocampus* In GM Shepard *The synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press. 2004;5:455-498.
- Quinta-Ferreira M E, Matias C M. Hippocampal mossy fiber calcium transients are maintained during long-term potentiation and are inhibited by endogenous zinc. *Brain Research*. 2004;1004:52-60.
- Byrne J H, Kandel E R. Presynaptic Facilitation revisited: state and time dependence. *The Journal Neuroscience*. 1996;16:425-435.
- Bortolotto, Z A, Collingridge G R. Involvement of calcium/calmodium dependent protein kinases in the setting of a molecular switch involved in hippocampal LTP. *Neuropharmacology*. 1998;37:535-544.
- Malenka R C, Nicoll R A. Silent synapses speak up. *Neuron* 1997;19:473-476.
- Malenka R C. The long-term potential of LTP. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4:923-926.
- Castillo P. Comunicación personal. 2009.
- Lisman, J, Lichtman J W, Sanes, J R. LTP: Perils and progress. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4:926-929.
- Lynch M A. Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*. 2004;84:87-136.
- Liao D, Hessler N A, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature*. 1995;375:400-404.
- Reid C A, Dixon D B, Takashi M, Bliss T V, Fine A. Optical quantal analysis indicates that long-term potentiation at single hippocampal mossy fiber synapses is expressed through increased release probability, recruitment of new release sites, and activation of silent synapses. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24:3618-3626.