

Aspetti neurobiologici dell'attaccamento

Neurobiological aspects of attachment

D. MARAZZITI
I. RONCAGLIA
A. PICCINNI
L. DELL'OSSO

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia
e Biotecnologie, Università di Pisa

Key words

Attachment • Neuropeptides • Neurotrophins • Pair bonding • Social behaviour

Correspondence: Dr. Donatella Marazziti, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
Tel. +39 050 835412
Fax +39 050 21581
dmarazzi@psico.med.unipi.it

Summary

Objectives

The formation of social bonding is fundamental for several animals, particularly for humans who are the most immature at birth, for its prominent impact upon reproduction and survival. Reproductive behaviors, mother-infant attachment and adult-adult bonding depend on several neural and endocrine factors, most of which are still largely unknown.

The main aim of this article is to review the neurobiological correlates of attachment in both animals and humans.

Methods

Medline and PubMed (1970-2007) databases were searched for English language articles using the keywords attachment, neuropeptides, neurotrophins, pair bonding, social behavior. We reviewed papers that addressed the following aspects of attachment neurobiology: 1) infant-mother attachment; 2) mother-infant attachment; 3) adult-adult pair bonding formation; 4) human bonding.

Results

A large amount of data on the attachment process focuses on oxytocin and vasopressin, two neurohypophysial peptides. Interesting evidence implicates oxytocin in the infant's attachment response. Currently this neuropeptide seems to facilitate a rapid conditioned association to maternal odor cues, while linking environmental stimuli to the infant's memory of the mother. Oxytocin has been also implicated in the onset of maternal behavior in rats, while vasopressin appears to influence paternal behavior in prairie voles. Gonadal steroids are also critical for parental behavior development. Both neuropeptides play a central role in adult pair bonding process; oxytocin and vasopressin would modulate the neuroendocrine response, behaviors and emotions associated to preference formation and pair bonding. Most of the findings come from animal models and it is not clear whether the same mechanisms might be involved in human social attachment, although preliminary observations seem to suggest that this might be the case.

Conclusions

Social attachment is an important behavioral process, which involves multi-sensory processing, complex motor responses and cognitive functions, such as attention, memory, social recognition and motivation. Probably attachment is a one dimension only; infant, maternal and adult attachment are supposed to share the same neurobiological systems. Although only few data are available in humans, they are intriguing and seem to open even more exciting perspectives for the treatment of a broad range of neuropsychiatric disorders.

Introduzione

L'attaccamento è una dimensione della mente umana che si struttura a partire dalle prime relazioni che il neonato instaura con chi si prende cura di lui o lei (che si indica con il termine inglese *caregiver*), e include emozioni, processi cognitivi e comportamenti, mantenendosi pressoché inalterato nel corso della vita, e influenzando in maniera permanente i rapporti sociali del singolo individuo. È difficile immaginare per la

specie umana un qualunque processo che sia più importante dell'attaccamento per la sopravvivenza, dato che alla nascita la nostra immaturità è sconcertante, se confrontata con quella degli animali più vicini, per cui nessun neonato potrebbe sopravvivere se non fosse "sociale".

La teoria dell'attaccamento, proposta originariamente da Bowlby¹⁻³ integrò il modello psicoanalitico classico con osservazioni comportamentali del mondo animale di stampo etologico, con particolare riguardo

alle relazioni madre-cucciolo e madre-bambino. La teoria dell'attaccamento scardinò il primato delle pulsioni (libido o pulsione di vita e aggressività o pulsione di morte), ponendo al centro del comportamento e della psiche umana il sistema di attaccamento che diviene, quindi, il principale sistema motivazionale. Le interazioni tra madre e bambino, che iniziano già durante la gravidanza e che vanno dall'abbraccio allo scambio di sguardi, alla nutrizione, alla consolazione ecc., strutturano ciò che viene definito sistema di attaccamento, il sistema che guida, anche nella vita adulta, le interazioni e gli scambi relazionali affettivi. La relazione di attaccamento può essere definita dalla presenza di tre caratteristiche: in primo luogo la ricerca di vicinanza di una persona preferita, in secondo luogo l'effetto base sicura, e infine, la protesta per la separazione. La base sicura rappresenta per il bambino un trampolino per sviluppare la curiosità e l'esplorazione. La funzione di base sicura, che nei primi anni di vita viene assolta fisicamente dalla mamma, diviene poi, attraverso l'interiorizzazione dei comportamenti e degli affetti suscitati dalla mamma stessa, una struttura interna capace di consolare e proteggere. In questo modo il bambino, e poi l'adulto, può sentirsi libero di allontanarsi e differenziarsi gradualmente dal *caregiver* e iniziare a esplorare il mondo esterno, con la sicurezza di poterlo ritrovare al suo ritorno. La protesta per la separazione rappresenta la risposta primaria alla separazione dai genitori. La funzione della protesta è duplice: riparare il legame di attaccamento la cui rottura è minacciata dalla separazione e punire il *caregiver* per evitare ulteriori separazioni.

L'ontogenesi del sistema di attaccamento può essere suddivisa in tre fasi:

1. la prima fase (*orientamento e pattern di riconoscimento*), corrisponde al periodo che va dalla nascita ai primi sei mesi di vita. Alla nascita i bambini non sono in grado di distinguere le persone tra loro, ma reagiscono intensamente al contatto umano; verso la quarta settimana rispondono con un sorriso al volto umano, evocando, di riflesso, il sorriso negli altri; al terzo mese ha inizio la relazione di attaccamento;
2. la seconda fase (*attaccamento "set-goal"*), va dai sei mesi ai tre anni, periodo in cui compare "l'ansia per l'estraneo"⁴ e in cui lo scopo programmato del bambino (*set-goal* appunto) è mantenersi sufficientemente vicino alla madre che diventa la base sicura per le esplorazioni, e manifestare proteste per la separazione o in caso di pericolo;
3. la terza fase (*formazione di una relazione reciproca*) inizia con il terzo anno di vita e si caratterizza per un pattern relazionale più complesso in virtù dell'avvento del linguaggio, il bambino comincia a pensare ai genitori come a persone separate, con propri scopi e progetti e a escogitare modi per influenzarli.

Ciascun individuo possiede un particolare stile di attaccamento che caratterizza le sue interazioni affettive (relazioni di coppia, relazioni intime ecc.) e che influenzerà a sua volta lo stile d'attaccamento del proprio bambino. Lo stesso Bowlby aveva ipotizzato che nell'attaccamento vi fosse una solida base genetica e biologica, ma solo negli ultimi 30 anni, una serie di ricerche in vari animali e anche nell'uomo hanno cominciato a esplorare le sue basi anatomiche e neurobiologiche.

L'attaccamento sociale è fondamentale nella vita dei mammiferi e in particolare della specie umana, tuttavia il suo studio risulta particolarmente complesso. Le prime descrizioni relative ai processi comportamentali che sono alla base dell'attaccamento infantile, genitoriale e tra adulti risalgono al 1970⁵. I legami di attaccamento implicano percezioni multisensoriali, prevalentemente olfattive nei roditori e visive nei primati, e complesse risposte motorie (ricerca di vicinanza, comportamenti di accudimento e di difesa). L'attaccamento inoltre è sotteso da numerosi processi cognitivi quali l'attenzione, la memoria, il riconoscimento sociale e soprattutto la spinta motivazionale, che lega gli input sensoriali agli output motori. Negli animali non primati, l'aspetto motivazionale dell'attaccamento può essere valutato in termini di desiderio di vicinanza, di preferenza sociale o di risposta alla separazione; nell'uomo l'espressione più evoluta di questo particolare sistema motivazionale è l'esperienza amorosa.

A eccezione degli studi sulla maternità delle scimmie⁶ e di indagini recenti di *neuroimaging* sull'uomo⁷, le ricerche relative alla neurobiologia dell'attaccamento fino a ora sono state condotte su mammiferi non primati.

Dati recenti evidenziano che i peptidi neuroipofisari ossitocina e vasopressina sono particolarmente importanti nella formazione delle relazioni sociali, tra cui la formazione di legami di coppia nei mammiferi monogami, l'inizio dei comportamenti parentali sia nei maschi sia nelle femmine e con tutta probabilità anche aspetti relativi all'attaccamento infantile. Inoltre, il ruolo di questi ormoni avrebbe una specificità di genere, con aspetti comportamentali mediati dall'ossitocina nelle femmine e dalla vasopressina nei maschi. Molti altri sistemi neurotrasmettitoriali sembrano comunque implicati nella regolazione dei meccanismi di attaccamento: prolattina, oppioidi, dopamina e acido gamma-aminobutirrico (GABA) in quello materno⁸; GABA, oppioidi e serotonina in quello infantile⁹, ma è importante sottolineare come nessuno di questi sistemi neurotrasmettitoriali funzioni in maniera indipendente. Per esempio, i recettori dell'ossitocina sono specificamente localizzati a livello delle cellule lattotrope dell'ipofisi¹⁰, gli oppioidi regolano il rilascio dell'ossitocina¹¹, ossitocina e vasopressina agiscono a livello di numerosi nuclei autonomici del tronco

encefalico. Molte di queste interazioni presentano una specificità regionale, dipendente dalla presenza di recettori o dall'influenza degli steroidi sessuali. Il coinvolgimento di ossitocina e vasopressina in forme diverse di attaccamento, da quella infantile a quella genitoriale a quella di coppia, ha sollevato l'ipotesi dell'esistenza di un unico circuito neuronale, già presente alla nascita, in grado di regolare le varie tipologie di attaccamento presenti nel corso della vita sulla base del contesto sociale ed endocrino. I dati provenienti dalla ricerca in questo settore suggeriscono piuttosto l'implicazione di vari circuiti nella regolazione sia dei comportamenti riproduttivi sia nell'attaccamento. Alcune regioni dell'amigdala laterale e del setto laterale e le loro proiezioni all'ipotalamo rostrale (area preottica mediale), attraverso il nucleo interstiziale della stria terminale, appaiono importanti per il comportamento parentale e per i legami di coppia. I circuiti che collegano l'ipotalamo rostrale all'area ventrale tegmentale potrebbero essere fondamentali per integrare le informazioni sociali con le vie della gratificazione, soprattutto in specie altamente affiliative che rispondono agli stimoli sociali con l'attivazione di potenti meccanismi di rinforzo. Molte di queste regioni sono ricche di recettori per ossitocina e vasopressina. Nei roditori, molte delle aree implicate nei comportamenti di attaccamento sono quelle limbiche che processano stimoli di natura olfattiva. Nei primati le aree limbiche implicate nei sistemi di attaccamento processano stimoli prevalentemente di natura visiva, ma anche provenienti da altre modalità sensoriali.

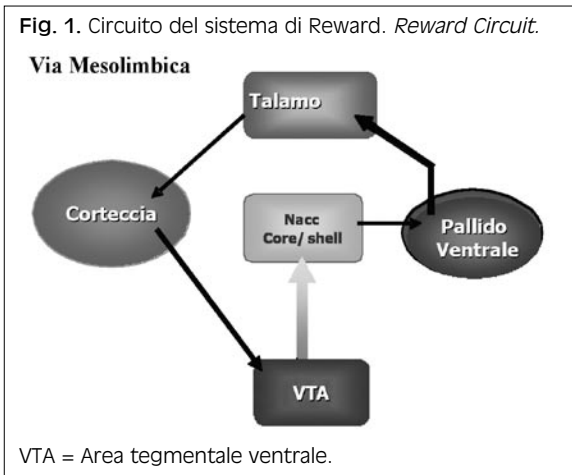
Passeremo adesso in rassegna i correlati biologici dell'attaccamento infantile, materno e tra adulti negli animali, soprattutto nei mammiferi e, quando siano disponibili dati, nell'uomo.

Attaccamento infantile

I pulcini appena nati mostrano un *imprinting* visivo che si estrinseca attraverso la tendenza duratura a seguire selettivamente la madre (o oggetti simili alla madre). Nel pulcino, il processo di *imprinting* consta di almeno tre stadi indipendenti: in primo luogo vi è la risposta di approccio che si associa a un'attivazione neurovegetativa e a un'inibizione dell'evitamento. Questa fase è seguita dallo stadio di acquisizione o di apprendimento, fase in cui i pulcini formano una memoria a lungo termine nei confronti dello stimolo che è stato loro impresso, e che è parzialmente pre-costituito¹². Infine, vi è un'inversione di tendenza, dall'approccio all'evitamento: in questo stadio, che coincide con il termine del periodo di apprendimento, i pulcini cominciano a evitare nuovi oggetti mentre continuano a seguire l'oggetto familiare che ha dato loro l'*imprinting*. La porzione intermedia mediale del

nucleo striato ventrale (IMHV) del cervello del pulcino riveste un ruolo chiave nell'acquisizione e nel precoce consolidamento della memoria degli stimoli visivi responsabili dell'*imprinting*¹³. La regione a essa adiacente, il neostriato medio-rostrale¹⁴, riceve l'*imprinting* esclusivamente da parte di stimoli uditivi¹⁵. L'*imprinting* di natura visiva o uditiva determina nel pulcino sia un incremento precoce e persistente del rilascio presinaptico di aminoacidi, sia modificazioni ultrastrutturali postsinaptiche in specifiche regioni corticali¹³. I piccoli di ratto riconoscono la madre attraverso un processo prevalentemente olfattivo in cui sono implicati circuiti noradrenergici¹⁶ e risultano facilmente condizionabili da stimoli associati all'odore o alle cure materne¹⁷. L'ossitocina sembra facilitare l'apprendimento di stimoli di natura sociale (come quelli che provengono dalla madre), fenomeno che risulta invece inibito dalla somministrazione di un suo antagonista¹⁸. A differenza degli studi sui pulcini, finora non è stata identificata nel cervello dei neonati di mammifero una regione corticale specificamente deputata all'attaccamento. Benché le esperienze sociali rivestano un ruolo cruciale nel normale sviluppo cerebrale e comportamentale dei mammiferi, non conosciamo il motivo per cui l'attaccamento sociale, ma non l'arricchimento ambientale generico¹⁹, sia in grado di modulare lo sviluppo cerebrale.

Nella specie umana i bambini formano un legame con i *caregivers* fin dalla nascita e tale legame continuerà a influenzare le relazioni emotive anche nell'età adulta. I sistemi dell'ossitocina e della vasopressina sono influenzati dalle esperienze sociali precoci. Nei mammiferi l'interazione del bambino con la madre ha profondi effetti sul comportamento che a loro volta possono determinare modificazioni durature di natura sia neuroanatomica sia neuroendocrina. Per esempio, le prime esperienze di vita sembrano in grado di influenzare i processi di neurogenesi in risposta allo stress nell'adulto, così come sono state dimostrate alterazioni persistenti dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in conseguenza di eventi vitali stressanti avvenuti in epoca precoce^{20,21}. È possibile che l'ossitocina sia il mediatore in grado di tradurre esperienze precoci quali la nascita, l'allattamento al seno e altri aspetti dell'interazione madre-bambino, in modificazioni comportamentali a breve e a lungo termine²². La mancanza delle cure materne sembra alterare il normale sviluppo dei sistemi dell'ossitocina e della vasopressina nei bambini piccoli e potrebbe interferire con gli effetti calmanti e confortanti prodotti dall'interazione dei bambini con i *caregivers*²³. I livelli di ossitocina e vasopressina infatti sono aumentati dalle esperienze sensoriali piacevoli di natura sociale come le carezze e gli odori. Studi in animali non primati hanno dimostrato che, quando le concentrazioni di questi ormoni aumentano, gli animali incrementano le loro interazioni sociali positive, per



esempio formano legami sociali, mostrano un attaccamento selettivo nei confronti dei genitori e creano una memoria di queste interazioni sociali.

L'ossitocina e i suoi recettori compaiono assai precocemente durante l'ontogenesi^{24 25} e, nelle prime due settimane dopo la nascita (sia nei roditori che nei primati), ne è stata riscontrata un'iperproduzione marcata in aree cerebrali limbiche. La somministrazione esogena di ossitocina riduce la risposta alla separazione nei cuccioli di ratto, in accordo alla teoria secondo cui questo peptide avrebbe un ruolo sia nell'attaccamento sia nella risposta alla separazione²⁶. La localizzazione dei recettori dell'ossitocina in aree cerebrali appartenenti al circuito della gratificazione quale il *nucleus accumbens* sembra rivestire un ruolo determinante nel rendere piacevoli le interazioni sociali (Fig. 1).

Attaccamento materno

Il comportamento materno dei mammiferi è estremamente variabile. Da una parte ci sono le specie con minimi comportamenti di accudimento come i topo-ragni e i conigli che trascorrono soltanto pochi minuti al giorno con la prole, dall'altra vi sono specie, compresi molti primati, che manifestano comportamenti di accudimento durante tutto il ciclo di vita. Tra questi due estremi troviamo numerose specie in cui il comportamento materno è ristretto al periodo del *post-partum*, con un inizio e una fine ben definiti, e che offrono pertanto l'opportunità di studiare i meccanismi neuronali che ne sono alla base.

La motivazione materna: il ratto

Il ratto norvegese è una specie in cui le femmine evitano il contatto o addirittura attaccano i più giovani

fino a poco prima del parto, momento in cui iniziano a costruire il nido, a difendere i piccoli e a sviluppare una postura arcuata della schiena adatta all'allattamento⁸.

I fattori neuroendocrini associati alla gestazione, al parto e all'allattamento rivestono probabilmente una funzione cruciale nell'indurre il passaggio da comportamenti di evitamento a quelli di accudimento: infatti le variazioni nei livelli di estrogeni e progesterone che si verificano durante la gestazione e il parto sono sufficienti a determinare comportamenti materni in femmine vergini²⁷. Nel cervello del ratto non è stato identificato un circuito specifico deputato alla maternità, tuttavia sembrano coinvolte numerose zone: l'area preottica mediale (MPOA), il nucleo della stria terminale (BNST), l'abenua laterale e l'area ventrale tegmentale (VTA)^{28 8 29}. La MPOA in particolare, sembra rivestire un ruolo centrale nell'integrazione di stimoli sensoriali periorali che permettono la costruzione del nido e il recupero dei piccoli³⁰. Nel ratto, i neuropeptidi che regolano la lattazione, ossitocina e prolattina, sono anche i mediatori centrali del comportamento materno, in particolare la somministrazione di prolattina facilita lo sviluppo di comportamenti materni in femmine non gravide esposte a steroidi gonadici, mentre gli inibitori ne riducono l'espressione³¹. Topi geneticamente privi del recettore della prolattina manifestano difficoltà nel comportamento di recupero dei piccoli e nella costruzione del nido³². Anche l'ossitocina facilita l'insorgenza dei comportamenti materni: è stato infatti dimostrato che l'iniezione di ossitocina nei ventricoli laterali di femmine di ratto nullipare e ovariectomizzate induceva la comparsa di comportamenti materni³³. Tali comportamenti risultavano invece inibiti dalla somministrazione di un antagonista o da lesioni ipotalamiche a carico delle cellule produttrici di ossitocina. La somministrazione di antagonisti dell'ossitocina, tuttavia, non è in grado di inibire i comportamenti materni una volta che questi si sono instaurati³⁴. Gli estrogeni sono fondamentali nel modulare la neurotrasmissione dell'ossitocina. Le variazioni fisiologiche degli steroidi sessuali che si verificano durante la gravidanza inducono, al momento o poco prima dell'espletamento del parto, un incremento dei recettori dell'ossitocina in due regioni del sistema limbico, il nucleo della stria terminale e il nucleo ventromediale dell'ipotalamo, determinando l'insorgenza della maternità³⁵. Questi risultati suggeriscono un possibile ruolo dell'ossitocina nell'indurre il passaggio dall'evitamento all'approccio nei confronti dei piccoli. Probabilmente la funzione dell'ossitocina si estrinseca a livello della VTA, della MPOA e del bulbo olfattivo dato che l'iniezione in tali aree di antagonisti specifici del neuropeptide inibisce lo sviluppo del comportamento materno^{36 37}. In molte specie di mammiferi e nel ratto in particolare, l'esordio dei comportamenti materni implica il superamento

della naturale tendenza all'evitamento dell'odore dei neonati. Nelle femmine di ratto l'inizio dell'accudimento dei piccoli è favorito da lesioni che riducono la processazione degli stimoli olfattivi³⁸. L'ossitocina, rilasciata a livello centrale al momento del parto³⁹, sembra ridurre il *firing* delle cellule mitrali e granulari nel bulbo olfattivo³⁷, determinando pertanto un'inibizione all'integrazione degli stimoli olfattivi e facilitando così i comportamenti di approccio.

Finora il ruolo dell'ossitocina nello sviluppo del comportamento materno nella specie umana non è stato studiato in maniera sistematica. Alcune ricerche hanno evidenziato come l'allattamento al seno, entro un'ora dalla nascita, quando i livelli di ossitocina sono molto elevati, potrebbe sottendere lo sviluppo di una relazione di attaccamento stabile e di lunga durata tra la madre e il bambino, oltre ad avere un effetto benefico sullo sviluppo del bambino⁴⁰.

Comportamento materno selettivo: la pecora

Dopo il parto, la femmina di ratto alleva qualunque piccolo si trovi all'interno del suo nido, manifestando un attaccamento generico, non selettivo nei confronti dei neonati, le pecore invece presentano modelli di attaccamento materno più rigorosi e selettivi, rifiutando, nel *post-partum*, qualunque agnello che non sia il proprio. Analogamente a quanto si verifica nel ratto, gli steroidi sessuali sono importanti nell'induzione del comportamento materno nella pecora; la prolattina invece sembra avere un ruolo marginale in tal senso⁴¹. È stato osservato che la stimolazione cervicovaginale (VCS) induce comportamenti materni in pecore non gravide sottoposte a steroidi gonadici⁴² ed è in grado di determinare l'accettazione di un agnello estraneo anche due o tre giorni dopo la formazione del legame di attaccamento al proprio agnello⁴³. L'anestesia epidurale inibisce gli effetti della VCS, suggerendo l'esistenza di un *feedback* a livello centrale⁴¹.

La VCS e la nascita stimolano potentemente il rilascio di ossitocina nel sistema nervoso centrale (SNC) della pecora⁴⁴, favorendo la comparsa del comportamento materno. L'iniezione di ossitocina nei ventricoli cerebrali (IVC) determina, entro 30 secondi, l'accettazione di un agnello estraneo anche in pecore non gravide^{45,46}. La somministrazione IVC di ossitocina, inoltre, può indurre la comparsa, nel *post-partum*, del comportamento materno precedentemente inibito dall'anestesia epidurale⁴⁷. Fino a ora non sono state identificate le aree cerebrali che mediano gli effetti dell'ossitocina sul comportamento materno, tuttavia, gli studi presenti in letteratura lasciano supporre l'esistenza di regioni cerebrali coinvolte nel processo di selettività dell'attaccamento e altre nella determinazione dell'insorgenza^{45,44,43}. L'iniezione di ossitocina nella

MPOA o nel bulbo olfattivo riduce l'atteggiamento di rifiuto nei confronti di agnelli estranei (in misura minore rispetto a quanto descritto nel ratto), tuttavia non rappresenta uno stimolo sufficiente alla comparsa del comportamento di accudimento. L'iniezione di ossitocina in prossimità delle cellule del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN), produttrici esse stesse di questo neuropeptide, è in grado di indurre l'intero complesso dei comportamenti materni nella pecora. Tale fenomeno probabilmente è spiegabile con la presenza di autorecettori che mediano un breve circuito a *feedback* positivo che incrementa il *firing* cellulare e il rilascio coordinato di ossitocina in molte aree terminali⁴⁸. Considerevoli dati avvalorano l'ipotesi di un ruolo centrale dell'ossitocina nell'induzione del comportamento materno, tuttavia l'esperienza di una precedente maternità sembra interagire con i suoi effetti a livello del SNC: l'ossitocina può indurre l'accettazione dell'agnello in una pecora senza esperienza di maternità in cui l'anestesia peridurale abbia inibito il comportamento materno⁴⁷, ma il rilascio di ossitocina nel bulbo olfattivo in femmine senza precedenti esperienze materne è ridotto durante il parto e virtualmente assente dopo VCS, se confrontate con femmine che hanno già sperimentato la maternità⁴⁹. Il ruolo degli stimoli olfattivi è supportato da una serie di esperimenti che hanno evidenziato che l'attività elettrica delle cellule mitrali del bulbo olfattivo della pecora nelle prime settimane dopo il parto rivela un incremento del 60% nel numero di quelle che rispondono in maniera preferenziale all'odore dei piccoli, rispetto a quanto si verifica durante la fase tardiva della gestazione⁵⁰: inoltre il 30% circa di queste cellule presenta una risposta specifica all'odore del proprio agnello⁵⁰. Entro 24 ore dal parto, l'odore del proprio agnello stimola selettivamente un forte incremento nella concentrazione intracellulare di glutammato e GABA nell'ambito del bulbo olfattivo⁵⁰. La pecora impara a riconoscere l'identità del suo agnello a seguito di un processo mediato dall'ossido nitrico che si verifica entro poche ore dalla nascita e che comporta un incremento del tono eccitatorio rispetto a quello inibitorio nelle sinapsi tra cellule mitrali e cellule granulo nel bulbo olfattivo⁵¹. Tali modificazioni neurochimiche a livello del bulbo olfattivo sono influenzate dagli steroidi sessuali⁵². Anche nel topo sembra presente un analogo meccanismo di condizionamento olfattivo⁵³.

Formazione di legami di coppia tra adulti

Circa il 5% dei mammiferi sono monogami e presentano comportamenti di accudimento nei due sessi^{54,55}. Le arvicole si sono dimostrate un eccellente modello per studi molecolari e cellulari di comportamenti sociali complessi⁵⁶; in particolare sono state ampia-

mente confrontate due specie del nord America per quanto concerne le differenze neuronali: le arvicole di prateria, monogame, e le arvicole di montagna che non formano legami sociali.

Ossitocina e vasopressina

Le arvicole di prateria formano legami stabili dopo l'accoppiamento⁵⁶. L'accoppiamento (o la VCS) determina il rilascio di ossitocina e vasopressina⁵⁷ che sembrano pertanto coinvolte nella formazione di legami duraturi successivi all'accoppiamento. L'iniezione a livello del SNC di ossitocina e vasopressina facilita l'insorgenza di comportamenti monogami nelle arvicole di prateria, anche nel caso in cui l'accoppiamento sia impossibile^{26,58}; di contro la somministrazione prima dell'accoppiamento di antagonisti di vasopressina e ossitocina inibisce la comparsa di legami stabili^{26,59}. Gli antagonisti non alterano l'accoppiamento in sé, ma impediscono lo sviluppo della preferenza di partner che normalmente si manifesta nelle arvicole di prateria, a seguito dell'accoppiamento. Da queste osservazioni si può dedurre che nelle arvicole di prateria entrambi i peptidi neuroipofisari sono necessari e sufficienti alla formazione di legami di coppia. Al contrario né l'ossitocina né la vasopressina hanno effetti di rilievo sul comportamento sociale delle arvicole di montagna (promiscue)^{26,60}. Nonostante che tra le due specie di arvicola non si rilevino evidenti differenze nell'espressione dei neuropeptidi⁶¹, sono state riscontrate delle differenze nella distribuzione regionale dei recettori di ossitocina e vasopressina^{62,63}. Nelle arvicole monogame, in cui l'ossitocina e la vasopressina facilitano la formazione della preferenza di partner, i recettori sono espressi a elevati livelli nel *nucleus accumbens* e nelle regioni limitrofe, come la corteccia prefrontale e il pallido ventrale, associate a meccanismi di rinforzo e condizionamento. Al contrario, le arvicole di montagna (promiscue) presentano pochi recettori per ossitocina e vasopressina in queste sedi, mentre presentano un'elevata espressione recettoriale nel setto laterale. Nelle arvicole di prateria il blocco del recettore dell'ossitocina nel *nucleus accumbens* inibisce la formazione della preferenza di partner, mentre l'iperespressione del recettore V1a della vasopressina nel pallido ventrale la facilita, suggerendo un possibile ruolo dei recettori di queste aree cerebrali nella formazione di legami di coppia⁶⁴. Questa ipotesi è supportata dal riscontro di un'analogia distribuzione dei recettori della vasopressina nei topi monogami e nei primati, mentre diversa appare la distribuzione regionale di tali recettori in specie di roditori e di primati che non formano legami di coppia⁶⁵. Secondo un modello interpretativo semplice, il rilascio di ossitocina e vasopressina durante l'accoppiamento condurrebbe,

nelle specie monogame, all'attivazione di circuiti di rinforzo diversamente da quanto accade nelle specie non monogame. Tuttavia è interessante notare come, nelle arvicole di montagna, si verifichi un incremento dei recettori per l'ossitocina nel *post-partum*, fenomeno che si associa all'esordio di comportamenti di accudimento nei confronti dei piccoli⁶². Studi recenti hanno evidenziato l'importanza del *nucleus accumbens* e dei recettori D2 dopaminergici localizzati in questa sede, nella formazione della preferenza di partner nelle arvicole di prateria^{66,67}. Sembra che la somministrazione per via sistemica o direttamente nel *nucleus accumbens* di D2 agonisti faciliti la comparsa della preferenza di partner mentre la somministrazione di D2 antagonisti la inibirebbe.

È probabile che i neuropeptidi o l'accoppiamento attivino il circuito mesolimbico implicato negli effetti di rinforzo delle sostanze psicostimolanti. Studi condotti sul ratto hanno recentemente suggerito che gli effetti della dopamina sui meccanismi di rinforzo potrebbero essere mediati dall'incremento della trasmissione glutammatergica diretta al *nucleus accumbens*⁶⁸. Nelle specie monogame probabilmente, vi è una selettiva predisposizione al condizionamento da parte di stimoli sociali, in parte mediata dalla neurotrasmissione di ossitocina o vasopressina.

Alcuni studiosi, ipotizzando l'esistenza di una base molecolare per la monogamia, si sono focalizzati sullo studio delle differenze nella distribuzione neuroanatomica dei recettori tra le varie specie di arvicola. Le regioni codificanti per i recettori di ossitocina e vasopressina (V1a) sono essenzialmente identiche tra le specie monogame e le non monogame, tuttavia sono state rilevate notevoli differenze nella regione 5' terminale del gene che codifica per il recettore V1a tra le arvicole di montagna e le arvicole di prateria⁶⁹. È probabile che queste differenze molecolari contribuiscano alla specificità tissutale dell'espressione genica, determinando una differente distribuzione recettoriale tra le due specie. Si ritiene pertanto che l'ossitocina e la vasopressina possano rappresentare l'anello di congiunzione tra la risposta neuroendocrina all'accoppiamento e la formazione della preferenza di partner e, in ultima analisi, del legame di coppia. Sebbene i feromoni sembrano importanti per la funzione riproduttiva nelle arvicole di prateria⁷⁰, sono poco chiari i meccanismi con cui le arvicole imparano a identificare il proprio partner. Ossitocina e vasopressina sembrano implicate negli effetti di rinforzo degli psicostimolanti (cocaina)⁷¹, ma non ci sono finora evidenze scientifiche che questi neuropeptidi determinino di per sé un effetto di rinforzo. Di contro, ci sono consistenti evidenze che implicano ossitocina e vasopressina nel riconoscimento sociale e nella memoria sociale. I topi *knockout* per l'ossitocina, pur mantenendo tutti gli aspetti comportamentali legati alla maternità, mostrano una profonda amnesia sociale,

senza altri evidenti deficit cognitivi ⁷². A differenza di quanto dimostrato nelle pecore, nei topi *knockout* per l'ossitocina, gli stimoli sociali determinano un normale livello di attivazione del gene *c-fos* nel bulbo olfattivo, ma non nell'amigdala mediale e nei suoi siti di proiezione (nucleo della stria terminale e MPOA). Nel cervello murino, il nucleo mediale dell'amigdala è ricco di recettori per l'ossitocina; nei topi *knockout*, l'iniezione di ossitocina in questa sede, ma non nel bulbo olfattivo, ripristina il riconoscimento sociale ⁷³. Pertanto, è possibile che l'assenza di preferenza di partner nelle arvicole di prateria trattate con antagonisti di ossitocina e vasopressina sia il risultato di un'incapacità a riconoscere il partner piuttosto che a formare legami di coppia. È stato dimostrato che la somministrazione di inibitori della dopamina prima del test di preferenza del partner non interferisce con la capacità di riconoscimento, mentre la somministrazione successiva all'accoppiamento inibirebbe il processo di consolidamento della memoria del compagno ⁶⁶.

Legami di coppia nell'uomo

Nel cervello umano, i recettori dell'ossitocina sono concentrati in numerose regioni ricche di dopamina, in particolare nella sostanza nera, nel globo pallido e nell'area preottica ⁷⁴. Benché questo pattern di distribuzione sia analogo a quello delle specie monogame, i recettori per l'ossitocina e la vasopressina non sono stati riscontrati nello striato ventrale e nel pallido ventrale, regioni cerebrali che, come abbiamo visto, sono particolarmente ricche di questi recettori nelle arvicole monogame e nelle scimmie ⁷⁵. Sottoponendo a risonanza magnetica funzionale adulti che guardavano l'immagine del partner e confrontandoli con adulti che guardavano l'immagine di un amico, è stata riscontrata un'attivazione bilaterale del giro del cingolo anteriore (area 24 di Broadman), dell'insula mediale (area 14 di Broadman), del caudato e del putamen ⁷. Tale pattern di attivazione corticale differiva da quello riscontrato in studi relativi al riconoscimento dei volti, all'attenzione visiva, all'eccitamento sessuale e a altri stati emotivi, mentre presentava analogie con i risultati preliminari di uno studio di risonanza magnetica funzionale eseguito su madri che ascoltavano il pianto dei loro bambini ⁷⁶. Entrambi gli studi sull'attaccamento umano mostrano una marcata sovrapposizione tra il pattern di attivazione che si realizza mentre si guarda o si ascolta l'oggetto d'amore e quello che si ottiene nello stato di euforia indotto da psicostimolanti ⁷⁷; è quindi verosimile che i circuiti che regolano l'attaccamento si siano evoluti a partire dai circuiti della gratificazione. Di recente, è stata evidenziata una correlazione positiva e statisticamente significativa tra i livelli plasmatici di ossitocina e l'ansia relativa

all'attaccamento romantico, vale a dire i livelli di ossitocina aumentavano all'aumentare del punteggio riportato nella scala dell'ansia ⁷⁸ in accordo con i dati disponibili in letteratura, che mostrano proprietà ansiolitiche dell'ossitocina negli animali ^{79,80}, questo studio suggerisce che nella specie umana l'ossitocina potrebbe ridurre i livelli di ansia legati a una relazione affettiva, contribuendo alle sensazioni di benessere che le caratterizza ⁸¹⁻⁸⁴.

Neurotrofine e attaccamento

La storia della neurobiologia dell'attaccamento non si ferma qui, perché studi recenti hanno evidenziato anche un ruolo per le neurotrofine (NT).

La famiglia delle NT è composta da proteine strutturalmente simili che hanno un ruolo importante nella regolazione della sopravvivenza, della differenziazione e del funzionamento di popolazioni neuronali a livello del sistema nervoso sia centrale sia periferico. Attualmente comprende il fattore di crescita nervosa (*Nerve Growth Factor* [NGF]), il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* [BDNF]), la neurotrofina-3 (NT3), la neurotrofina-4/5 (NT4/5) e la neurotrofina-6 (NT-6) ⁸⁵. Queste diverse proteine sono strettamente correlate in termini di omologia di sequenza e specificità recettoriale; si legano e attivano uno specifico recettore della tirosina kinasi appartenente alla famiglia dei recettori Trk, inclusi i recettori TrkA, TrkB, TrkC e un recettore pan-neurotrofinico p75 ^{85,86}. Il BDNF è la neurotrofina maggiormente diffusa nel cervello dei mammiferi, sia durante lo sviluppo sia nella vita adulta. È un polipeptide costituito da due catene di 119 aminoacidi, con massa molecolare totale di 29.684 Da, che è codificato da un gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 13 la cui espressione è modulata dal fattore di trascrizione CREB.

L'espressione del BDNF nel SNC è regolata positivamente dall'attività neuronale ⁸⁷; questo fenomeno è stato ben documentato nell'ippocampo, dove è fortemente influenzato dai livelli fisiologici e fisiopatologici dell'attività neuronale ⁸⁸. Le analisi *in vitro* e *in vivo* effettuate essenzialmente nell'ippocampo, nella corteccia cerebrale e nell'ipotalamo del ratto hanno dimostrato che la regolazione attività-dipendente di BDNF è mediata dai neurotrasmettitori classici: in generale, l'RNA_m del BDNF è *up*-regolato dal glutammato, dall'acetilcolina e dalla serotonina, mentre è *down*-regolato dal GABA. Il significato biologico di questa regolazione è duplice: un aumento localizzato provvede a un *feedback* positivo sulla funzione sinaptica, un aumento a seguito di un danno neuronale può proteggere i neuroni dall'eccitotossicità ^{87,89}.

Oltre che nelle popolazioni neuronali, l'RNA_m del BDNF è presente anche in molti tessuti e organi pe-

riferici non neuronali. Alcuni studi effettuati sul ratto riportano la sua presenza nella parete dell'aorta e in generale nelle cellule endoteliali, nel cuore, nei reni, nelle ghiandole sottomandibolari, nelle ovaie, nei gangli della radice dorsale, nella retina, nei muscoli e nei polmoni. In queste diverse sedi il BDNF, rilasciato dalle cellule bersaglio dei neuroni innervanti, ha il ruolo di promotore della sopravvivenza dei neuroni stessi. Il BDNF è presente anche nel circolo ematico come evidenziato per la prima volta circa una decina di anni fa⁹⁰. Nel siero i livelli di BDNF sono circa dieci volte più alti che nel plasma e questa differenza è determinata dal rilascio piastrinico di grandi quantità di BDNF durante l'attivazione. Le piastrine non producono BDNF, ma lo catturano dal plasma, internalizzandolo attraverso un trasportatore dal meccanismo ancora non noto⁹¹.

BDNF E ATTACAMENTO: STUDI SULL'ANIMALE

I dati della letteratura suggeriscono un coinvolgimento del BDNF quale mediatore degli effetti di degenerazione ippocampale prodotti dallo stress⁹²⁻⁹³. La separazione dalla madre è un modello animale di stress precoce, utilizzato per studiare lo sviluppo di comportamenti simil-depressivi nell'adulto⁹⁴⁻⁹⁶. I ratti separati dalla madre per periodi prolungati mostrano, da adulti, comportamenti anomali di tipo ansioso e un'esagerata risposta endocrina allo stress acuto^{97-101 95 102-104}. Studi recenti hanno mostrato che lo stress può ridurre l'espressione dell'RNAm che codifica il BDNF nell'ippocampo, nella neocortex e nell'amigdala, mentre può aumentarne l'espressione in altre aree cerebrali come l'ipotalamo¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Esaminando i livelli di RNAm nel cervello di ratti separati dalla madre al momento della nascita, sono emersi risultati differenti nel breve e nel lungo termine. Nel breve termine, si osserva un aumento dell'espressione genica del BDNF a livello della corteccia prefrontale e dell'ippocampo^{108 109}, mentre nel lungo termine è presente una diminuzione selettivamente nella corteccia prefrontale^{109 110}. Altri autori hanno invece riscontrato un incremento altamente significativo della concentrazione ippocampale di BDNF in ratti adulti che da neonati erano stati separati dalla madre per un tempo di 180 minuti al giorno, in confronto ai ratti tenuti separati dalla madre per solo 15 minuti al giorno. I livelli di BDNF nella corteccia frontale e nell'ipotalamo/nucleo paraventricolare non differivano tra i due gruppi. L'espressione dell'RNAm nelle aree CA1, CA3, giro dentato dell'ippocampo e nei nuclei paraventricolari dell'ipotalamo non risultava invece influenzata dalla separazione materna. Ripetute somministrazioni di bromodeossiridina nel giro dentato non provocavano alcuna differenza nella neurogenesi e nella sopravvivenza cellulare dei ratti adulti, che fossero stati separati dalla madre sia per 180 minuti sia per 15. Analogamente non vi erano differenze

significative nei due gruppi per quanto concerne il declino (età-dipendente) del processo di neurogenesi tra il terzo e il settimo mese di vita. Ne deriva che, se il BDNF stimola la neurogenesi e la riparazione cellulare, l'elevata concentrazione ippocampale di BDNF riscontrata nei ratti privati più a lungo della madre, potrebbe rappresentare una reazione compensatoria alla separazione durante il periodo neonatale, mantenendo così la neurogenesi nell'adulto a livelli identici a quella dei ratti allevati dalla madre.

La separazione cronica dalla madre determinerebbe la produzione di livelli anomali di BDNF in forma sia matura sia immatura (pro-BDNF), in diverse aree cerebrali, nonché significativi deficit nei circuiti ippocampali deputati alla memoria e all'apprendimento^{106 111}. La riduzione cronica del BDNF nell'ippocampo potrebbe determinare modificazioni della plasticità neuronale contribuendo alla manifestazione di comportamenti "simil-depressivi" quali le alterazioni nell'attività locomotoria e le stereotipie comportamentali osservabili nei ratti separati dalla madre⁹³.

Uno studio recente ha evidenziato come i ratti esposti a separazione dalla madre, da adulti manifestino deficit comportamentali, alterazione del funzionamento dell'asse ipotalamico-pituitario-surrenale (HPA) in risposta a stress acuti e alterazioni a lungo termine dei livelli di BDNF¹¹². È stato poi suggerito che il pro-BDNF abbia effetti diversi e in parte opposti rispetto al BDNF maturo sulla sopravvivenza cellulare e sulla plasticità sinaptica. Sembra che l'aumento dei livelli di pro-BDNF induca apoptosi e deprima a lungo termine la funzione ippocampale, mentre l'aumento dei livelli di BDNF maturo determini un aumento della sopravvivenza cellulare e della *long-term potentiation*¹¹³⁻¹¹⁶.

Inoltre è stato osservato un incremento dei livelli di BDNF maturo e immaturo nella VTA¹¹² regione cerebrale che contiene neuroni dopaminergici implicati nei circuiti della gratificazione. Molti studi hanno dimostrato che lo stress attiva i neuroni dopaminergici della VTA e stimola la trasmissione dopaminergica nei ratti¹¹⁷⁻¹²⁰, mentre l'iniezione di BDNF nella VTA produce un incremento dei comportamenti simil-depressivi nei ratti¹²¹. Recentemente è riscontrata una significativa riduzione delle concentrazioni di BDNF maturo nello striato di ratti adulti sottoposti alla nascita a separazione cronica dalla madre¹¹², in accordo con i risultati precedenti¹⁰⁹.

Sono stati esaminati gli effetti dell'isolamento precoce sulla proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare nel giro dentato del porcellino d'India: i risultati di questo studio mostrano che lo sviluppo in condizioni di isolamento riduce la proliferazione cellulare dell'ippocampo, verosimilmente attraverso la riduzione dell'espressione del BDNF e ostacola la migrazione dei nuovi neuroni

verso lo strato delle cellule granulari, probabilmente mediante l'alterazione di densità e morfologia delle cellule gliali radiali¹²². L'ampia riduzione numerica delle cellule granulari conseguente all'allevamento in condizione di isolamento enfatizza il ruolo degli stimoli ambientali come modulatori fondamentali nel processo di neurogenesi.

Alcuni autori invece, hanno studiato gli effetti dell'arricchimento ambientale precoce sulla neuroplasticità e sul comportamento¹²³. Essere allevati in un nido comune (CN), ovvero un singolo nido dove tre madri tengono insieme i loro piccoli e condividono i comportamenti di accudimento dalla nascita allo svezzamento, offre ai piccoli in fase di sviluppo un ambiente altamente stimolante dal punto di vista sociale. Da adulti, i topi allevati in un nido comune, confrontati con topi allevati in un nido standard, mostrano un incremento del livello di BDNF e una più lunga sopravvivenza delle cellule bromodeossiridina-positiva nell'ippocampo. I topi allevati nel nido comune inoltre, pur mostrando livelli di esplorazione e di attività locomotoria simili a quelli dei topi allevati in nido standard, presentano un aumento dei comportamenti di tipo ansioso. Da tali osservazioni si evince che una stimolazione ambientale altamente socializzante in fase precoce produce un incremento della neuroplasticità, condizione che però sembra correlare con un aumento dei comportamenti di tipo ansioso-depressivo nell'età adulta¹²³.

Da quanto finora riportato, è chiaro che le manipolazioni ambientali precoci possono avere un impatto sullo sviluppo del SNC, contribuendo a delineare differenze individuali nelle risposte fisiologiche e comportamentali all'ambiente. In particolare, l'interruzione della relazione madre-figlio, anche per un breve periodo, produce, nell'adulto, delle modificazioni neuroendocrine, neurochimiche e comportamentali, anche se ancora non si conoscono precisamente i meccanismi che sottendono tali cambiamenti¹²⁴. Dati recenti suggeriscono che le neurotrofine potrebbero essere i mediatori in grado di tradurre gli effetti delle manipolazioni esterne sullo sviluppo del cervello. L'NGF e il BDNF rivestono un ruolo importante nella fase dello sviluppo cerebrale, mentre nell'animale adulto sono principalmente responsabili del mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale dei neuroni. Modificazioni del livello delle neurotrofine durante gli stadi critici dello sviluppo potrebbero risultare in cambiamenti a lungo termine della plasticità neuronale e determinare una maggiore vulnerabilità all'invecchiamento e alla psicopatologia¹⁰⁸.

Per chiarire l'ontogenesi del BDNF, sono stati analizzati i livelli di espressione del gene del BDNF nelle varie fasi di sviluppo delle arvicole di prateria e di montagna¹²⁵, dove l'RNAm del BDNF compare precocemente e transitoriamente con una specificità re-

gionale. Nel giro dentato e nella regione CA3 dell'ippocampo, l'RNAm per il BDNF è presente in epoca neonatale, aumenta gradualmente durante lo sviluppo e raggiunge un picco durante lo svezzamento, per poi ritornare rapidamente a livelli inferiori tipici dell'età adulta. Nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, i livelli di RNAm si mantengono invariati fino allo svezzamento per poi presentare un significativo incremento e raggiungere i livelli dell'adulto all'età di tre mesi. L'RNAm presenta inoltre un pattern di sviluppo specie-specifico: nella corteccia del cingolo, il processo di differenziazione mostra un incremento transitorio nella seconda e nella terza settimana dopo la nascita, seguito da un decremento in epoca adulta nelle arvicole di prateria, ma persiste invariato durante tutto lo sviluppo nelle arvicole di montagna. In generale, le arvicole di montagna raggiungono un pattern adulto nell'espressione dell'RNAm più precocemente rispetto alle arvicole di prateria. Nel loro insieme questi dati indicano che la funzione del BDNF è probabilmente diversa nel cervello infantile rispetto a quello adulto e che le due specie di arvicola differiscono nel pattern ontogenetico dell'espressione dell'RNAm per il BDNF in maniera regione-specifica, aspetto che probabilmente è correlato alle diversità in termini di strategie di vita e di sviluppo cerebrale e comportamentale.

Nel cervello dei mammiferi, la neurogenesi adulta sembra verificarsi primariamente nella zona subventricolare (SVZ) e nel giro dentato (DG) dell'ippocampo e sembra essere influenzata da fattori sia esogeni sia endogeni. Sono stati esaminati gli effetti dell'esposizione al maschio o dell'isolamento sociale sui livelli di neurogenesi delle femmine adulte di arvicola. Mediante un *marker* di proliferazione cellulare (BrdU) è stata riscontrata attività di neurogenesi in varie aree cerebrali tra cui la SVZ, il DG, l'amigdala, l'ipotalamo, la neocortex e il caudato/putamen. Due giorni di esposizione a un maschio incrementano significativamente il numero delle cellule marcate con BrdU nell'amigdala e nell'ippocampo delle femmine di arvicola rispetto a quanto si verifica in una condizione di isolamento sociale. Tale differenza si mantiene costante a livello dell'amigdala, mentre in sede ippocampale, l'esposizione al maschio, confrontata con l'esposizione ad altre femmine sembra determinare un aumento della neurogenesi nelle femmine di arvicola. Nella SVZ, due giorni di isolamento sociale stimolano la proliferazione cellulare rispetto all'esposizione a femmine, ma questa differenza non si mantiene costante nel tempo. Le differenze di gruppo per quanto concerne l'apoptosi sembrano invece irrilevanti. Complessivamente questi dati indicano che gli effetti dell'ambiente sociale influenzano la proliferazione neuronale nelle femmine adulte di arvicola con una modalità stimolo e sito specifica¹²⁶.

Neurotrofine e attaccamento romantico: studi sull'uomo

Recentemente è stato indagato per la prima volta il livello periferico delle neurotrofine in soggetti innamorati¹²⁷. Gli autori hanno esaminato se la fase iniziale di una relazione romantica fosse correlata ad alterazioni dei livelli circolanti delle neurotrofine. I livelli plasmatici di NGF, BDNF, NT-3 e NT-4 sono stati misurati su un totale di 58 soggetti che si erano innamorati di recente e sono stati confrontati con i valori di due gruppi di controllo, costituiti da individui single o impegnati in una relazione di lunga durata. I livelli di NGF sono risultati significativamente più elevati nei soggetti innamorati rispetto ai soggetti dei gruppi di controllo. Da notare che vi era anche una correlazione positiva significativa tra i livelli di NGF e l'intensità dell'amore romantico misurata mediante la *Scala dell'amore appassionato*. Non sono state

riscontrate differenze nella concentrazione delle altre neurotrofine in studio. In 39 soggetti innamorati che, dopo 12-24 mesi, mantenevano la stessa relazione ma non si trovavano più nello stato mentale in cui dicevano di trovarsi al momento della valutazione iniziale, i livelli plasmatici di NGF decrescevano fino a diventare indistinguibili da quelli dei gruppi di controllo. Nel complesso questi risultati suggeriscono che alcuni comportamenti e/o manifestazioni psicologiche associate alla fase dell'innamoramento potrebbero essere messe in relazione con l'aumento dei livelli di NGF nel circolo ematico. Questa neurotrofina potrebbe giocare un ruolo nel meccanismo molecolare dell'amore romantico agendo come fine modulatore di distinte funzioni endocrine. Più in generale si può ipotizzare che le neurotrofine siano coinvolte nelle relazioni sociali, direttamente o attraverso la modulazione dei sintomi che regolano la risposta allo stress.

Bibliografia

- 1 Bowlby J. *Attachment and loss*. Vol. 1. *Attachment*. New York: Basic Books 1969 [trad. it. *Attaccamento e perdita*. Vol. 1. *L'attaccamento alla madre*. Torino: Boringhieri 1972].
- 2 Bowlby J. *Attachment and loss*. Vol. 2. *Separation*. New York: Basic Books 1973 [trad. it. *Attaccamento e perdita*. Vol. 2. *La separazione dalla madre*. Torino: Boringhieri 1975].
- 3 Bowlby J. *Attachment and loss*. Vol. 3. *Loss, sadness and depression*. New York: Basic Books 1980 [trad. it. *Attaccamento e perdita*. Vol. 3. *La perdita della madre*. Torino: Boringhieri 1983].
- 4 Spitz R. *Il primo anno di vita del bambino* [1958]. Firenze: Giunti Barbera 1962.
- 5 Harlow H, Suomi S. *The nature of love-simplified*. *Amer Psychol* 1970;25:161-8.
- 6 Martel FL, Nevison CM, Rayment FD, Simpson MJ, Keverne EB. *Opioid receptor blockade reduces maternal affect and social grooming in rhesus monkeys*. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:307-21.
- 7 Bartels A, Zeki S. *The neural basis of romantic love*. *Neuroreport* 2000;11:3829-34.
- 8 Numan M. *Maternal behavior*. In: Knobil E, Neill J, editors. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press 1994, p. 221-302.
- 9 Winslow JT, Insel TR. *Serotonergic modulation of the rat pup's ultrasonic vocal development: studies with MDMA*. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:212-20.
- 10 Breton C, Pechoux C, Morel G, Zingg HH. *Oxytocin receptor messenger ribonucleic acid: characterization, regulation, and cellular localization in the rat pituitary gland*. *Endocrinology* 1995;136:2928-36.
- 11 Bicknell RJ, Leng G. *Endogenous opiates regulate oxytocin but not vasopressin secretion from the neurohypophysis*. *Nature* 1982;298:161-2.
- 12 Bolhuis J, Honey R. *Imprinting, learning, and development: from behavior to brain and back*. *Trends Neurosci* 1998;21:306-11.
- 13 Horn G. *Visual imprinting and the neural mechanisms of recognition memory*. *Trends Neurosci* 1998;21:300-5.
- 14 Metzger M, Jiang S, Braun K. *Organization of the dorsocaudal neostriatum complex: a retrograde and anterograde tracing study in the domestic chick with special emphasis on pathways relevant to imprinting*. *J Comp Neurol* 1998;395:380-404.
- 15 Bredenkotter M, Braun K. *Changes of neuronal responsiveness in the mediostral neostriatum/hyperstriatum after auditory filial imprinting in the domestic chick*. *Neuroscience* 1997;76:355-65.
- 16 Sullivan R, Wilson D. *The locus coeruleus, norepinephrine, and memory in newborns*. *Br Res Bull* 1994;35:467-72.
- 17 Johnson B, Leon M. *Spatial distribution of [14 C]-deoxyglucose uptake in the glomerular layer of the rat olfactory bulb following early odor preference learning*. *J Comp Neurol* 1996;376:557-66.
- 18 Nelson E, Panksepp J. *Oxytocin and infant-mother bonding in rats*. *Behav Neurosci* 1996;110:583-92.
- 19 vanPraag H, Kemperman G, Gage F. *Neural consequences of environmental enrichment*. *Nature Rev Neurosci* 2000;1:191-8.
- 20 Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. *Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationships to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder*. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:185-92.
- 21 Mirescu C, Gould JDE. *Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress*. *Nature Neurosci* 2004;7:841-6.
- 22 Carter CS. *Developmental consequences of oxytocin*. *Physiol Behav* 2003;79:383-97.
- 23 Fries AB, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. *Early experience in humans associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17237-40.

- 24 Shapiro LE, Insel TR. *Ontogeny of oxytocin receptors in rat forebrain: a quantitative study*. Synapse 1989;4:259-66.
- 25 Tribollet E, Goumaz M, Raggenbass M, Dreifuss JJ. *Appearance and transient expression of vasopressin and oxytocin receptor in the rat brain*. J Recept Res 1991;11:333-46.
- 26 Winslow JT, Shapiro LE, Carter CS, Insel TR. *Oxytocin and complex social behaviors: species comparisons*. Psychopharmacol Bull 1993;29:409-14.
- 27 Bridges RS. *A quantitative analysis of the roles of dosage, sequence, and duration of estradiol and progesterone exposure in the regulation of maternal behavior in the rat*. Endocrinology 1984;114:930-40.
- 28 Corodimas KP, Rosenblatt JS, Morrell JI. *The habenular complex mediates hormonal stimulation of maternal behavior in rats*. Behav neurosci 1992;106:853-65.
- 29 Numan M, Sheehan TP. *Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior*. Ann NY Acad Sci 1997;807:101-25.
- 30 Numan M, Corodimas K P, Numan MJ, Factor E M, Piers WD. *Axon-sparing lesions of the preoptic area and substantia innominata disrupt maternal behavior in rats*. Behav Neurosci 1988;102:381-95.
- 31 Bridges RS, Rosheim PM. *Prolactin (PRL) regulation of maternal behavior in rats: bromocriptine treatment delays and PRL promotes the rapid onset of behavior*. Endocrinology 1990;126:837-48.
- 32 Lucas B, Ormandy C, Binart N, Bridges R, Kelly P. *Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior*. Endocrinology 1998;139:4102-7.
- 33 Pedersen CA, Prange AJ. *Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin*. Proc Natl Acad Sci USA 1979;76:6661-5.
- 34 Skutella T, Weber T, Jirkowski GF. *Coexistence of oxytocin and tyrosine hydroxylase in the rat hypothalamus, an immunocytochemical study*. J Neural Transm Gen Sect 1993;94:55-61.
- 35 Caldwell JD, Walker CH, Pedersen CA, Barakat AS, Mason GA. *Estrogen increases affinity of oxytocin receptors in the medial preoptic area-anterior hypothalamus*. Peptides 1994;15:1079-84.
- 36 Pedersen CA, Caldwell JO, Walker C, Ayers G, Mason GA. *Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas*. Behav neurosci 1994;108:1163-71.
- 37 Yu G-Z, Kaba H, Okutani F, Takahashi S, Higuchi T. *The olfactory bulb: a critical site of action for oxytocin in the induction of maternal behavior in the rat*. Neuroscience 1996;72:1083-8.
- 38 Fleming AS, Rosenblatt JS. *Olfactory regulation of maternal behavior in rats: II. Effects of peripherally induced anosmia and lesions of the lateral olfactory tract in pup-induced virgins*. J Comp Physiol psychol 1974;86:233-46.
- 39 Landgraf R, Neumann I, Russel J, Pittman Q. *Push-pull perfusion and microdialysis studies of central oxytocin and vasopressin release in freely moving rats during pregnancy, parturition and lactation*. NY Acad Sci 1992;652:326-39.
- 40 Kennell JH, Jerauld R, Wolfe H, Chesler D, Kreger NC, McAlpine W. *Maternal behavior one year after early and extended post-partum contact*. Develop Med Child Neurol 1974;16:172-9.
- 41 Levi F, Kendrick KM, Keverne EB, Porter RH, Romeyer A. *Physiological, sensory, and experiential factors of parental care in sheep*. In: Rosenblatt JS, Snowdon CT, editors. *Parental care: evolution, mechanisms and adaptive significance*. San Diego: Academic Press 1996, p. 385-416.
- 42 Keverne EB, Levy F, Poindron P, Lindsay DR. *Vaginal stimulation: an important determinant of maternal bonding in sheep*. Science 1983;219:81-3.
- 43 Kendrick KM, Levy F, Keverne EB. *Importance of vaginocervical stimulation for the formation of maternal bonding in primiparous and multiparous parturient ewes*. Physiol Behav 1991;50:595-600.
- 44 Kendrick KM, Levy F, Keverne EB, Chapman C, Baldwin BA. *Microdialysis measurement of oxytocin, aspartate, GABA and glutamate release from the olfactory bulb of sheep during vaginocervical stimulation*. Brain Res 1988;442:171-7.
- 45 Kendrick KM, Keverne EB, Chapman C, Baldwin BA. *Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behavior in the sheep*. Neuroendocrinology 1987;46:56-61.
- 46 Keverne EB, Kendrick KM. *Oxytocin facilitation of maternal behavior in sheep*. Ann NY Acad Sci 1992;652:83-101.
- 47 Levi F, Kendrick K, Keverne E, Piketty V, Poindron P. *Intracerebral oxytocin is important for the onset of maternal behavior in inexperienced ewes delivered under peridural anesthesia*. Behav Neurosci 1992;106:427-32.
- 48 Da Costa APC, Guevara-Guzman RG, Ohkura S, Goode JA, Kendrick KM. *The role of oxytocin release in the paraventricular nucleus in the control of maternal behaviour in the sheep*. J Neuroendocrinol 1996;18:163-77.
- 49 Levi F, Kendrick KM, Goode JA, Guevara-Guzman R, Keverne EB. *Oxytocin and vasopressin release in the olfactory bulb of parturient ewes: changes with maternal experience and effects on acetylcholine, γ -aminobutyric acid, glutamate and noradrenaline release*. Brain Res 1995;669:197-206.
- 50 Kendrick KM, Levy F, Keverne E. *Changes in the sensory processing of olfactory signals induced by birth in sheep*. Science 1997;256:833-6.
- 51 Kendrick KM, Guevara-Guzman R, Zorrilla J, Hinton MR, Broad KD, Mimmack M, et al. *Formation of olfactory memories mediated by nitric oxide*. Nature 1997;388:670-4.
- 52 Guevara-Guzman R, Barrera-Mera B, De La Riva C, Kendrick K. *Release of classic neurotransmitters and nitric oxide in the rat olfactory bulb, evoked by vaginocervical stimulation and potassium, varies with the oestrus cycle*. Eur J Neurosci 2000;12:80-8.
- 53 Brennan P, Shellinck H, De La Riva C, Kendrick K, Keverne E. *Changes in neurotransmitter release in the main olfactory bulb following an olfactory conditioning procedure*. Neuroscience 1998;87:583-90.
- 54 Kleiman DG. *Monogamy in mammals*. Q Rev Biol 1977;52:39-69.
- 55 Dewsbury DA. *The comparative psychology of monogamy*. In: Leger DW, editor. *American zoology. Nebraska symposium on motivation*. Lincoln, NB: Nebraska University Press 1988, p. 1-50.
- 56 Carter C, DeVries A, Getz L. *Physiological substrates of mammalian monogamy: the prairie vole model*. Neurosci Biobehav Rev 1995;19:303-14.
- 57 Witt DM. *Oxytocin and rodent sociosexual responses: from behavior to gene expression*. Neurosci Biobehav Rev 1995;19:315-24.

- 58 Williams J, Insel T, Harbaugh C, Carter C. *Oxytocin administered centrally facilitates formation of partner preference in female prairie vole (Microtus ochrogaster)*. J Neuroendocrinol 1994;6:247-50.
- 59 Insel TR, Hulihan TJ. *A gender specific mechanism for pair bonding: oxytocin and partner preference formation in monogamous voles*. Behav Neurosci 1995;109:782-9.
- 60 Young LJ, Winslow JT, Nilsen R, Insel TR. *Species differences in V1a receptor gene expression in monogamous and nonmonogamous voles: behavioral consequences*. Behav Neurosci 1997;111:599-605.
- 61 Wang ZX, Zhou L, Hulihan TJ, Insel TR. *Immunoreactivity of central vasopressin and oxytocin pathways in microtine rodents: a quantitative comparative study*. J Comp Neurol 1996;366:726-37.
- 62 Insel TR, Shapiro LE. *Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles*. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:5981-5.
- 63 Insel TR, Wang Z, Ferris CF. *Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents*. J Neurosci 1994;14:5381-92.
- 64 Pitkow LJ, Sharer CA, Ren X, Insel TR, Terwilliger EF, Young LJ. *Facilitation of affiliation and pair-bond formation by vasopressin receptor gene transfer into the ventral forebrain of a monogamous vole*. J Neurosci 2001;21:7392-6.
- 65 Young LJ. *Oxytocin and vasopressin receptor and species-typical social behaviors*. Horm Behav 1999;36:212-21.
- 66 Wang Z, Yu G-Z, Cascio C, Liu Y, Gingrich B, Insel TR. *Dopamine D2 receptor-mediated regulation of partner preferences in female prairie voles: a mechanism of pair bonding*. Behav Neurosci 1999;113:602-11.
- 67 Gingrich B, Liu Y, Cascio C, Wang Z, Insel TR. *Dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens are important for social attachment in female prairie voles*. Behav Neurosci 2000;114:173-83.
- 68 Everitt B, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. *Associative process in addiction and reward: the role of amygdala-ventral striatal subsystems*. Ann NY Acad Sci 1998;877:412-38.
- 69 Young L, Nilsen R, Waymire K, MacGregor G, Insel T. *Increased affiliative responses to vasopressin in mice expressing the V1a receptor from a monogamous vole*. Nature 1999;400:766-8.
- 70 Carter CS, Witt DM, Shneider J, Harris L, Volkening D. *Male stimuli are necessary for female sexual behavior and uterine growth in prairie voles (Microtus ochrogaster)*. Horm Behav 1987;21:74-82.
- 71 Kovacs GL, Telegdy G. *Role of oxytocin in memory, amnesia, and reinforcement*. In: Amico J, Robinson AG, editors. *Oxytocin: clinical and laboratory studies*. New York: Elsevier 1985, p. 359-71.
- 72 Ferguson J, Aldag J, Winslow J, Insel TR, Young LJ. *Neural activation in the socially amnesic mouse*. Soc Neurosci Annu Meeting 2000;30:373-8.
- 73 Ferguson J, Young L, Hearn E, Insel T, Winslow J. *Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene*. Nature Genet 2000;25:284-8.
- 74 Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ. *Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study*. Brain Res 1991;555:220-32.
- 75 Wang Z, Toloczko D, Young LJ, Moody K, Newman JD, Insel TR. *Vasopressin in the forebrain of common marmosets (Callithrix jacchus): studies with in situ hybridisation, immunohistochemistry and receptor autoradiography*. Brain Res 1997;768:147-56.
- 76 Lorberbaum JP, Newman JD, Dubno JR, Horwitz AR, Nahas Z, Teneback CC, et al. *Feasibility of using fMRI to study mothers responding to infant cries*. Depress Anxiety 1999;10:99-104.
- 77 Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. *Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion*. Neuron 1997;19:591-611.
- 78 Marazziti D, Dell'Osso B, Baroni S, Mungai F, Catena M, Rucci P, et al. *A relationship between oxytocin and anxiety of romantic attachment*. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006;2:28.
- 79 Bale TL, Davis AM, Auger AP, Dorsa DM, McCarthy MM. *CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior*. J Neurosci 2001;21:2546-52.
- 80 Windle RJ, Gamble LcE, Kershaw YM, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. *Gonadal-steroid modulation of stress-induced hypothalamo-pituitary-adrenal activity and anxiety behavior: role of central oxytocin*. Endocrinology 2006;147:2423-31.
- 81 Carter CS. *Oxytocin and sexual behavior*. Neurosci Biobehav Rev 1992;16:131-44.
- 82 Uvnäs-Moberg K. *Physiological and endocrine effects of social contacts*. Ann NY Acad Sci 1997;807:146-63.
- 83 Insel TR, Young LJ. *The neurobiology of attachment*. Nat Rev Neurosci 2001;2:129-36.
- 84 Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. *Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to social stress*. Biol Psychiatry 2003;54:1389-98.
- 85 Patapoutian A, Reichardt LF. *Trk receptors: mediators of neurotrophin action*. Curr Opin Neurobiol 2001;11:272-80.
- 86 Poo MM. *Neurotrophins as synaptic neuromodulators*. Nat Rev Neurosci 2001;2:24-32.
- 87 Lindholm D, da Penha Berzaghi M, Cooper J, Thoenen H, Castren E. *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 increase neurotrophin-3 expression in the rat hippocampus*. Int J Dev Neurosci 1994;12:745-51.
- 88 Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, Gall CM. *BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF*. Neuron 1991;6:937-48.
- 89 Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmer E, Kokaia M. *Neurotrophins and brain insults*. Trends Neurosci 1994;17:490-6.
- 90 Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu M, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. *Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum*. Protein Expr Purif 1995;6:465-71.
- 91 Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. *Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation*. Thromb Haemost 2002;87:728-34.
- 92 Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:597-606.

- ⁹³ Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-27.
- ⁹⁴ Hall FS. Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12:129-62.
- ⁹⁵ Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res* 2000;122:81-103.
- ⁹⁶ Arborelius L, Hawks BW, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Increased responsiveness of presumed 5-HT cells to citalopram in adult rats subjected to prolonged maternal separation relative to brief separation. *Psychopharmacology (Berl.)* 2004;176:248-55.
- ⁹⁷ Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1993;18:195-200.
- ⁹⁸ Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor neural systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology* 1996;137:1212-8.
- ⁹⁹ Biagini G, Pich EM, Carani C, Marrama P, Agnati LF. Postnatal maternal separation during the stress hyporesponsive period enhances the adrenocortical response to novelty in adult rats by affecting feedback regulation in CA1 hippocampal field. *Int J Dev Neurosci* 1998;16:187-97.
- ¹⁰⁰ McIntosh J, Anisman H, Merali Z. Short- and long-periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent effects. *Brain Res Dev Brain Res* 1999;113:97-106.
- ¹⁰¹ Wigger A, Neumann ID. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiol Behav* 1999;66:293-302.
- ¹⁰² Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on hypothalamo-pituitary-adrenal-axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry* 2004;55:367-75.
- ¹⁰³ Huot RL, Thirivikraman KV, Meaney MJ, Plotsky PM. Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:366-73.
- ¹⁰⁴ Kalinichev M, Easterling KW, Plotsky PM, Holtzman SG. Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73:131-40.
- ¹⁰⁵ Smith MA, Makino S, Kvetnasky R, Post RM. Stress increases brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid in the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 1995;136:3743-50.
- ¹⁰⁶ Smith MA, Makino S, Kvetnasky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in hippocampus. *J Neurosci* 1995;15:1768-77.
- ¹⁰⁷ Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kessler JP. Physical activity-dependent treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in animal model. *Behav Brain Res* 2001;120:87-95.
- ¹⁰⁸ Cirulli F, Berry A, Alleve E. Early disruption of the mother-relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:73-82.
- ¹⁰⁹ Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry* 2004;55:708-14.
- ¹¹⁰ Greisen MH, Altar CA, Bolwig TG, Whitehead R, Wortwein G. Increased adult hippocampal brain-derived neurotrophic factor and normal levels of neurogenesis in maternal separation rats. *J Neurosci Res* 2005;79:772-8.
- ¹¹¹ Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH, McNamara RK. Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Res* 2002;950:52-63.
- ¹¹² Lippman M, Bress A, Nemeroff CB, Plotsky PM, Monteggia LM. Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *Eur J Neurosci* 2007;25:3091-8.
- ¹¹³ Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 1994;263:1618-23.
- ¹¹⁴ Korte M, Kang H, Bonhoeffer T, Schuman E. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation. *Neuropharmacology* 1998;37:553-9.
- ¹¹⁵ Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 2005;25:5455-63.
- ¹¹⁶ Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Charuttini C, Pang PT, Milner TA, et al. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nature Neurosci* 2005;8:1069-77.
- ¹¹⁷ Horger BA, Roth RH. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit Rev Neurobiol* 1996;10:395-418.
- ¹¹⁸ Di Chiara G, Loddo P, Tanda G. Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to aversive and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for psychobiology of depression. *Biol Psychiatry* 1999;46:1624-33.
- ¹¹⁹ Yadid G, Overstreet DH, Zangen A. Limbic dopaminergic adaptation to a stressful stimulus in a rat model of depression. *Brain Res* 2001;896:43-7.
- ¹²⁰ Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol* 2003;16(Suppl.2):3-9.
- ¹²¹ Eisch AJ, Bolanos CA, deWit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:994-1005.
- ¹²² Rizzi S, Bianchi P, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Neonatal isolation impairs neurogenesis in the dentate gyrus of the guinea pig. *Hippocampus* 2007;17:78-91.
- ¹²³ Branchi I, D'Andrea I, Sietzema J, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, et al. Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BrdU-positive cells while increasing anxiety- and "depression"-like behavior. *J Neurosci Res* 2006;83:965-73.

- ¹²⁴ Kuma H, Miki T, Matsumoto Y, Gu H, Li HP, Kusaka T, et al. *Early maternal deprivation induces alterations in brain-derived neurotrophic factor expression in the developing rat hippocampus*. *Neurosci Lett* 2004;372:68-73.
- ¹²⁵ Liu Y, Fowler CD, Wang Z. *Ontogeny of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the forebrain of prairie and mountain voles*. *Dev Brain Res* 2001;127:51-61.
- ¹²⁶ Fowler CD, Liu Y, Ouimet C, Wang Z. *The effects of social environment on adult neurogenesis in the female prairie vole*. *J Neurobiol* 2002;51:115-28.
- ¹²⁷ Emanuele E, Politi P, Bianchi M, Minoretti P, Bertona M, Geroldi D. *Raised plasmanerve growth factor levels associated with early-stage romantic love*. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:288-94.