

Neurobiologia del cervello sociale nei disturbi d'ansia e dell'umore – Mini-review



Stefano Porcelli*

Ricevuto il 10 novembre 2022

Accettato il 5 dicembre 2022

Sommario

La conoscenza attuale permette di tracciare un iniziale quadro dei complessi substrati neurobiologici che sostengono il funzionamento del cervello sociale negli umani. L'alta complessità del cervello sociale determina tuttavia un'alta vulnerabilità verso diversi disturbi neuropsichiatrici. Nel presente articolo, ci siamo focalizzati sulle disfunzioni sociali presenti nei principali disturbi dell'umore e di ansia, descrivendo i substrati neurobiologici che sono stati associati a tali deficit. È interessante notare che tali substrati risultano simili in questi disturbi e simili a quelli riscontrati in altri disturbi neuropsichiatrici, seppure risultino impattati in misura diversa nelle diverse condizioni. Perciò, le disfunzioni sociali potrebbero rappresentare un dominio (parzialmente) indipendente con specifiche alterazioni biologiche alla sua base. Una migliore comprensione di tali basi neurobiologiche potrebbe aprire la strada allo sviluppo di trattamenti mirati per tali deficit.

Parole chiave: cervello sociale, disfunzione sociale, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia.

Abstract

Neurobiology of the Social Brain in Anxiety and Mood Disorders – Mini-review

Current knowledge allows to draw an initial picture of the complex neurobiological interplay underlying the functioning of the human social brain. The high complexity of the social

* Medico Psichiatra, Santagostino – La Tua Salute; via Temperanza 6 – Milano; e-mail: stefano.porcelli@santagostino.it.

Quaderni di Psicoterapia Cognitiva (ISSN 1127-6347, ISSNe 2281-6046), n. 51/2022
DOI: 10.3280/qpc51-2022oa15181

brain accounts for its high vulnerability to a number of neuropsychiatric disorders. We focused on social dysfunction in mood and anxiety disorders, underlying the neurobiological basis of social deficits in these disorders. Interestingly, the neurobiological substrates sustaining social deficits are similar across the different conditions and comparable to those observed in other neuropsychiatric disorders. Thus, social dysfunction may represent a (partially) independent domain with specific biological roots. A better understanding of these neurobiological substrates may pave the way for the development of targeted treatments.

Keywords: social brain, social dysfunction, mood disorders, anxiety disorders.

Introduzione

Il cervello umano mostra un'elevata specializzazione per la processazione degli stimoli sociali, che si può riscontrare a diversi livelli neurobiologici, dai singoli sistemi neurotrasmettitoriali ai complessi network neuronali (Porcelli *et al.*, 2019). L'insieme dei sistemi specializzati nella processazione degli stimoli sociali rappresenta quello che viene comunemente definito "cervello sociale". Questa elevata specializzazione per il processamento degli stimoli sociali ha portato alcuni autori a ipotizzare che la complessità della vita in comunità sia una delle principali pressioni evolutive per la nostra specie, analogamente ad altre specie sociali (Dunbar, 2009; Semendeferi *et al.*, 2002). In linea con tale ipotesi, il cervello sociale umano risulta composto da diverse strutture neurobiologiche che interagiscono in modo complesso tra di loro per il processamento corretto degli stimoli sociali provenienti dall'ambiente. La maggior parte delle strutture coinvolte "adatta" la propria funzione generale al processamento degli stimoli sociali, mentre alcune di esse sembrano svolgere un ruolo altamente specializzato proprio per il processamento di tali stimoli (ad esempio, il Nucleo del Letto della Stria Terminale – BNST, e il sistema dell'ossitocina – OXT).

La complessità dei sistemi che sottendono il funzionamento del "cervello sociale" determina tuttavia una intrinseca vulnerabilità a una serie di eventi patogeni, che possono colpire il "cervello sociale" a diversi livelli, determinando alterazioni delle capacità sociali del soggetto affetto evidenti a livello clinico. A riprova di ciò, spesso le alterazioni del funzionamento sociale rappresentano i primi sintomi di diversi disturbi neuropsichiatrici, manifestandosi molto prima della comparsa della sintomatologia clinica conclamata (Aa.Vv., 2014). Come alterazioni del funzionamento sociale intendiamo, in questo contesto, l'insieme dei deficit che determinano una riduzione della capacità del soggetto di integrare abilità comportamentali, cognitive e affettive al fine di adattarsi flessibilmente ai diversi contesti e alle richieste sociali

(Bierman & Welsh, 2000), risultando in comportamenti inadeguati, giudicati come negativi secondo gli standard di uno specifico contesto sociale (cioè una riduzione della competenza sociale del soggetto) (Dirks *et al.*, 2007).

Tra i diversi disturbi neuropsichiatrici impattanti le capacità sociali del soggetto affetto, la schizofrenia (SCZ) (Fett *et al.*, 2011; Green *et al.*, 2015), i disturbi dello spettro autistico e la sindrome da Hikikomori rappresentano probabilmente i disturbi dove le disfunzioni sociali appaiono più evidenti, rappresentando spesso un aspetto predominante del quadro clinico (Barak & Feng, 2016). Tuttavia, deficit nel funzionamento sociale sono stati riconosciuti e descritti anche nel contesto di altri disturbi neuropsichiatrici, quali il Morbo di Alzheimer e le altre demenze (Dickerson, 2015), la depressione maggiore ricorrente (DMR) (Kupferberg *et al.*, 2016), il disturbo bipolare (DB) (MacQueen *et al.*, 2001), i disturbi d'ansia (Plana *et al.*, 2014) e i disturbi di personalità borderline e antisociale (Cotter *et al.*, 2018).

Alterazione del funzionamento sociale, indipendentemente dalla loro causa, possono risultare in infruttuose interazioni sociali, che ripetendosi nel tempo, possono determinare un progressivo ritiro dalle relazioni e dalla vita sociale in generale. A sua volta, l'isolamento sociale e la deprivazione conseguente possono determinare un peggioramento sia dei sintomi neuropsichiatrici sia dei deficit nella cognitività sociale (Green & Leitman, 2008), generando un circolo vizioso di progressivo peggioramento (Cacioppo & Hawkey, 2009; Kennedy & Adolphs, 2012; Zhong *et al.*, 2017).

Il funzionamento sociale rappresenta però un fenotipo complesso, influenzato da una varietà di fattori socio-demografici, così come da deficit cognitivi in domini di base. Ciononostante, un crescente numero di evidenze suggerisce che la disfunzione sociale sia in larga parte indipendente da altri sintomi/deficit (si veda ad esempio Bowie *et al.*, 2006), inclusi i deficit cognitivi e perfino i deficit specifici della cognitività sociale. Perciò, le disfunzioni sociali osservate clinicamente nei diversi disturbi neuropsichiatrici potrebbero riflettere alterazioni a livello del cervello sociale stesso, che sono a loro volta in gran parte indipendenti dagli altri effetti patogeni dei rispettivi disturbi.

Lo scopo del presente articolo è riassumere le evidenze riguardo l'impatto dei disturbi d'ansia e dell'umore sul cervello sociale e sul funzionamento sociale dei soggetti affetti, utilizzando uno dei modelli più accettati attualmente (Bickart *et al.*, 2014b), che verrà brevemente presentato nei primi paragrafi. Discuteremo inoltre come questi differenti disturbi neuropsichiatrici possano alterare i substrati neurobiologici alla base del funzionamento sociale, risultando in disfunzioni sociali comuni, che nel tempo possono condurre a un esito comportamentale condiviso, il ritiro sociale.

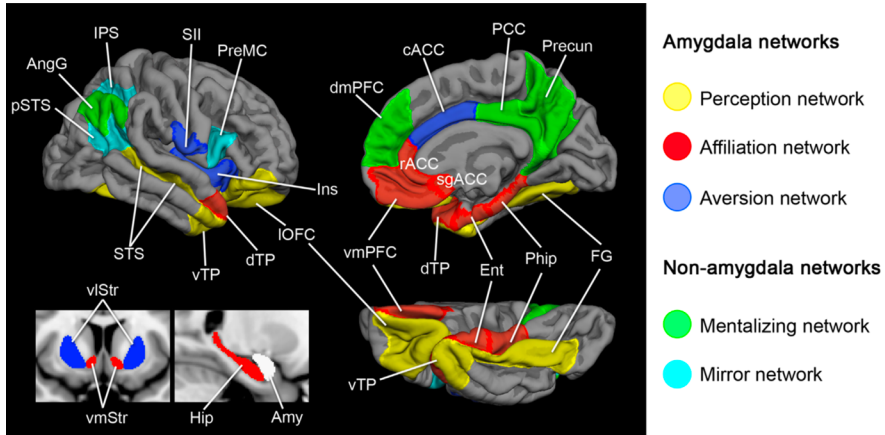
Substrati neuroanatomici del cervello sociale

Da un punto di vista neuroanatomico, il cervello sociale è un sistema dinamico e gerarchico di circuiti coinvolti in più semplici forme di processamento, principalmente automatico (come l'identificazione di stimoli sociali rilevanti), e di parziale sovrapposizione con sistemi coinvolti in ordini di processamento più complessi (come riflettere sui propri e altrui stati mentali). Le aree cerebrali principali attualmente considerate coinvolte nel cervello sociale sono la corteccia orbitofrontale (COF), l'amigdala, la corteccia temporale (in particolare il solco temporale superiore – STS) (Brothers, 1990), la corteccia mediale prefrontale (CPFm) e la corteccia cingolata anteriore (CCA) (Frith & Frith, 2006).

Bickart e Colleghi (Bickart *et al.*, 2014b) hanno illustrato in un'influente revisione le regioni chiave del cervello sociale e i circuiti neuronali coinvolti. Nel loro modello vengono identificati cinque principali network neuronali coinvolti nel cervello sociale (*Figura 1*). Tre di essi, parzialmente distinti, sono ancorati all'amigdala, che appare svolgere una funzione cruciale nel funzionamento sociale. Essi sono i network per la percezione sociale, per l'affiliazione sociale e per l'avversione sociale (Bickart *et al.*, 2014b). Gli altri due network coinvolti, già ampiamente descritti e riconosciuti, sono il network dei neuroni specchio (Rizzolatti & Craighero, 2004) e il *network* coinvolto nei processi di mentalizzazione (Frith & Frith, 2006) (*Figura 1*). Questi network si sovrappongono in parte agli otto network neuronali tradizionalmente identificati (Yeo *et al.*, 2011). Questo suggerisce che molte delle strutture coinvolte nel cervello sociale siano coinvolte anche in diversi altri processi mentali. Probabilmente esistono quindi molte interconnessioni e interdipendenze tra i diversi processi cerebrali che debbono ancora essere identificate e chiarite.

Nel presente articolo, utilizzeremo il modello proposto da Bickart e colleghi (Bickart *et al.*, 2014b) per discutere il funzionamento del cervello sociale da un punto di vista neuronale, in considerazione delle evidenze a supporto di tale modello (Hampton *et al.*, 2016; Kerestes *et al.*, 2017). Sebbene tale scelta implichi in parte una semplificazione della realtà (es. Bergan, 2015), riteniamo che tale modello possa fornire uno schema utile attraverso cui discutere le disfunzioni sociali presenti nei diversi disturbi neuropsichiatrici da un punto di vista neurobiologico.

Figura 1. I cinque ampi network neurali che sostengono i processi principali per il funzionamento sociale (riprodotta, con il permesso del BMJ Publishing Group Ltd., da Bickart *et al.*, 2014a).



- *Network per la percezione sociale*: IOFC = corteccia orbito-frontale laterale; vTP = polo temporale laterale; FG = giro fusiforme; STS = solco temporale superiore.
- *Network per l'affiliazione sociale*: dTP = polo temporale dorso-mediale; rACC = area rostrale della corteccia cingolata anteriore; sgACC = area subgenuale della corteccia cingolata anteriore; vmPFC = corteccia prefrontale ventero-mediale; Ent = corteccia entorinale; PHip = corteccia para-ippocampale; vmSt = Striato ventero-mediale.
- *Network per l'avversione sociale*: cACC = area caudale della corteccia cingolata anteriore; Ins = insula; SII = operculum somato-sensoriale; vlSt = Striato ventero-laterale.
- *Network per la mentalizzazione*: dmPFC = corteccia prefrontale dorso-mediale; PCC = corteccia del cingolo posteriore; Precun = precuneo; AngG = giro angolare (giunzione temporo-parietale).
- *Network dei neuroni a specchio*: pSTS = parte posteriore del solco temporale superiore; IPS = solco intraparietale; PreMC = corteccia premotoria.

La percezione sociale: identificazione e processamento degli stimoli sociali

L'identificazione degli stimoli sociali nell'ambiente che ci circonda è essenziale per ogni interazione sociale. Questo processo è largamente integrato con il sistema mnemonico, al fine di permettere l'identificazione di stimoli salienti sulla base di esperienze precedenti (Adolphs, 2009). Secondo il modello proposto da Bickart e colleghi (Bickart *et al.*, 2014b), questo processo è sostenuto dal *network* per la percezione sociale (Figura 1). Questo *network*

sembra processare le informazioni in modo rapido e automatico, modulando anche la vigilanza verso gli stimoli potenzialmente rilevanti (Herry *et al.*, 2007). Per modulare la vigilanza, interagisce con il *network* per la salienza, con cui mostra aree di parziale sovrapposizione (Seeley *et al.*, 2007). Il *network* per la salienza a sua volta attiva altri circuiti neuronali coinvolti in controlli cognitivi superiori (Menon, 2011) dopo la rilevazione di uno stimolo saliente.

Tra gli stimoli salienti sociali, vi sono quegli stimoli che ci permettono di capire le emozioni, il pensiero e di prevedere le azioni future degli altri. La maggior parte di tali stimoli proviene da alcune aree espressive del volto e del corpo dei soggetti con cui stiamo interagendo, come ad esempio lo sguardo, le labbra o la postura. È interessante a tal proposito notare come l'amigdala sia fortemente connessa con il *network* coinvolto nella percezione dei volti (Saygin *et al.*, 2011) (che comprende principalmente l'area fusiforme per le facce, la parte posteriore del STS; e l'area occipitale per le facce) (Pitcher *et al.*, 2011; Reddy & Kanwisher, 2007) e sembra modularne la funzionalità (Cohen Kadosh *et al.*, 2011; X. Wang *et al.*, 2016).

Alterazioni nel riconoscimento delle emozioni degli altri possono determinare errate interpretazioni dei segnali sociali durante le interazioni interpersonali (es. Domes *et al.*, 2009), con conseguenze negative sulle relazioni sociali stesse, come vedremo più avanti nei disturbi d'ansia e dell'umore.

I network per l'affiliazione e l'avversione sociale

Gli stimoli sociali ambientali possono elicitare nei diversi individui sia risposte positive (pro-sociali) che negative (avversive). Le risposte pro-sociali includono quei comportamenti che sono iniziati per compassione o empatia (Lieberman, 2007), mentre quelle avversive sono quelle iniziate per disgusto o evitamento di estranei giudicati come non meritevoli di fiducia (Cosmides, 1992). L'amigdala sembra avere un ruolo primario anche nel funzionamento dei *network* che sottendono tali comportamenti pro-sociali e avversivi (Figura 1).

Secondo il modello proposto da Bickart e colleghi (Bickart *et al.*, 2014b), il *network* per l'affiliazione sociale è quello deputato a formare e mantenere i legami sociali. Esso comprende, tra le altre regioni, la CPF ventro-mediale (CPFvm), la CCA e le cortecce temporali mediali (Bickart *et al.*, 2012). L'amigdala e la CPFvm mostrano una connessione reciproca, con la CPFvm che sembra esercitare una funzione regolatoria verso l'amigdala, come supportato dall'associazione tra i livelli di connessione funzionale

tra queste due aree e la capacità di regolazione emotiva (Morawetz *et al.*, 2016). La regolazione emotiva è fondamentale per iniziare e mantenere interazioni sociali in modo proficuo. Infatti, soggetti con lesioni a livello della CPFvm mostrano un'ampia gamma di disfunzioni sociali, tra cui scoppi di ira, mancanza di empatia, mancanza di senso di colpa e di rimorso, apatia, indifferenza e scelte svantaggiose in compiti sociali (Krajbich *et al.*, 2009; Shamay-Tsoory *et al.*, 2003). In modo simile, altre alterazioni all'interno del network per l'affiliazione sociale (come quelle osservate nei pazienti affetti da demenza fronto-temporale) sono state associate a distacco emotivo, diminuita responsività a sentimenti e affetto e, in ultima istanza, a progressivo ritiro sociale (Sollberger *et al.*, 2009). Quando compiamo azioni pro-sociali, come ad esempio quando decidiamo di donare del denaro in beneficenza, l'area tegmentale ventrale (ATV) e le aree striatali si attivano (Inagaki *et al.*, 2016). Anche le fotografie di persone amate determinano un'attivazione della ATV e del nucleo caudato, aree coinvolte nel circuito mesolimbico del piacere (O'Connell & Hofmann, 2011). Queste aree sono coinvolte anche nel network per l'affiliazione sociale (Bickart *et al.*, 2014b), suggerendo che quest'ultimo moduli il circuito mesolimbico del piacere per il processamento della gratificazione secondaria a stimoli sociali. La modulazione del sistema del piacere secondaria a esperienze sociali precedenti, come l'accoppiamento o la convivenza, sembra coinvolta in modo determinante nel processo di attaccamento sociale (per maggiori dettagli si rimanda a Coria-Avila *et al.*, 2014).

Il ruolo del *network* per l'avversione sociale ricopre invece una funzione opposta, cioè ha il compito di proteggere l'individuo da interazioni sociali potenzialmente pericolose. Anche questo *network* vede nell'amigdala il proprio centro nevralgico e comprende la parte caudale della CCA e l'insula e le aree cerebrali verso cui proiettano connessioni, tra cui lo striato ventro-laterale, l'ipotalamo e il tronco cerebrale. Vissuti di avversione sociale, come il disgusto o la rabbia, attivano aree all'interno di questo network (Buckholz *et al.*, 2008). Anche questo *network* mostra ampie aree di sovrapposizione con il network per la salienza (Seeley *et al.*, 2007) ed è coinvolto nel condizionamento pavloviano. Questo tipo di condizionamento determina la comparsa di comportamenti evitanti in risposta a stimoli dolorosi, siano essi di natura somato-sensoriale che sociale (Balleine & O'Doherty, 2010). Alterazioni all'interno del *network* per l'avversione sociale possono determinare vari comportamenti sociali disfunzionali, quali difficoltà nel giudicare gli estranei (Koscik & Tranel, 2011), comportamenti inappropriati di approccio sessuale o di eccessiva familiarità (Adolphs *et al.*, 1995). Al contrario, un'iperattività di tale *network* è stata associata a

un aumento dell'evitamento sociale (Kaldewaij *et al.*, 2017). Bisogna infine sottolineare che studi preclinici suggeriscono che l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS) agisca come esecutore finale del network per l'avversione sociale (Seiglie *et al.*, 2015). Consistentemente, un'eccessiva attività dell'asse IIS è stata associata a una riduzione degli approcci sociali sia negli animali (File & Seth, 2003) che nei bambini (Lopez *et al.*, 2004). Intuitivamente, tutti i comportamenti aberranti derivanti da alterazioni del *network* per l'avversione sociale possono risultare in progressive difficoltà interpersonali, che ripetendosi nel tempo possono condurre l'individuo a un ritiro sociale clinicamente significativo.

È importante ricordare che i processi pro-sociali e avversivi non debbono essere considerati come completamente separati, così come le strutture neuronali che li sostengono risultano essere in parte sovrapposte (Lebow & Chen, 2016). Probabilmente, è il BNST a svolgere un ruolo di integrazione tra gli output del sistema limbico e il sistema somato-sensoriale (Lebow & Chen, 2016). In particolare, è stato ipotizzato che il BNST moduli la salienza delle informazioni proveniente dall'ambiente indipendentemente dalla loro valenza positiva o negativa. Probabilmente il BNST mostra delle sotto-specializzazioni a livello dei suoi diversi sub-nuclei (Lebow & Chen, 2016), che debbono essere ancora chiarite negli esseri umani e che verosimilmente rendono conto delle sue diverse funzioni nel processamento degli stimoli ambientali positivi e negativi (Lebow & Chen, 2016).

I network dei neuroni specchio e per la mentalizzazione: elementi costitutivi del funzionamento socio-cognitivo

La vita nel nostro complesso ambiente sociale richiede, dopo l'iniziale elaborazione degli stimoli sociali ambientali, un'ulteriore integrazione e ulteriori processi, che consentano la sofisticata interpretazione delle nostre e altrui intenzioni, emozioni, azioni e credenze (Barrett & Satpute, 2013; Rizzolatti & Sinigaglia, 2016). Questi complessi processi di integrazione socio-cognitiva sono in gran parte sostenuti da due *network* neuronali distinti, ma profondamente interconnessi, chiamati comunemente network dei neuroni specchio e *network* per la mentalizzazione (Barrett & Satpute, 2013; Rizzolatti & Sinigaglia, 2016).

Il *network* dei neuroni specchio comprende regioni cerebrali motorie temporali, parietali e sensoriali, che utilizzano i dati riguardo i movimenti motori e biologici percepiti per simulare e interpretare le azioni degli altri (Barrett & Satpute, 2013; Rizzolatti & Sinigaglia, 2016; Spunt *et al.*,

2011; Zaki *et al.*, 2010), così come le loro emozioni di base (Rizzolatti & Sinigaglia, 2016). Questo sistema consente la comprensione elementare delle azioni e delle emozioni altrui, basandosi principalmente sulle rappresentazioni sensoriali, motorie e viscerali di ciò che viene percepito (Rizzolatti & Sinigaglia, 2016). La comprensione elementare delle azioni e delle emozioni altrui non è però sufficiente per effettuare inferenze di ordine superiore su cause e conseguenze dei comportamenti altrui, ed è qui che entra in gioco il *network* per la mentalizzazione (Barrett & Satpute, 2013; Rizzolatti & Sinigaglia, 2016).

Il *network* per la mentalizzazione comprende regioni frontoparietali, che attingono da esperienze passate e conoscenze sociali per una rappresentazione arricchita e multimodale di informazioni socio-cognitive (Barrett & Satpute, 2013; Rizzolatti & Sinigaglia, 2016). Le aree cerebrali principali coinvolte in tale *network* sono il STS posteriore, la giunzione temporo-parietale (TPJ), i poli temporali anteriori, la CPF mediale (CPFm) (Frith & Frith, 2006), il giro cingolato posteriore/precuneo e il giro frontale inferiore (Schurz *et al.*, 2014). Il *network* per la mentalizzazione si sovrappone quindi in gran parte a tre *sub-network* del Default Mode Network (Buckner *et al.*, 2008; Hyatt *et al.*, 2015), ma risulta parzialmente distinto da esso per la sua funzione peculiare (Green *et al.*, 2015; Hyatt *et al.*, 2015). Il *network* per la mentalizzazione è spesso scomposto in una componente dorsale e una ventrale (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Kalbe *et al.*, 2010), le quali sembrano svolgere funzioni leggermente distinte (Andrews-Hanna *et al.*, 2010; Barrett & Satpute, 2013). Il *sub-network* dorsale (che include la CCA dorsale, la mPFC, il precuneo e i poli temporo-parietali) sembra essere maggiormente coinvolta quando è necessario fare inferenze socio-cognitive in base a informazioni astratte su terze persone (cioè informazioni esogene) (Barrett & Satpute, 2013). Il *sub-network* ventrale invece (che include la CCA ventrale, la mPFC e territori dei poli temporali mediali) sembra essere maggiormente coinvolta quando le inferenze socio-cognitive si basano principalmente su informazioni personali (endogene) (Andrews-Hanna *et al.*, 2010; Barrett & Satpute, 2013). Questa distinzione è tuttavia ancora preliminare, poiché dati più recenti suggeriscono un maggior livello di complessità nel *network* per la mentalizzazione, con la presenza di almeno tre *sub-network* che sostengono differenti aspetti del processo di mentalizzazione (per maggior dettagli si rimanda a Schurz *et al.*, 2014).

È utile sottolineare che i *network* dei neuroni specchio e per la mentalizzazione spesso operano in modo automatico, con un minimo sforzo o una minima decisione consapevole (Frith & Frith, 2006). Le evidenze disponibili suggeriscono che questi due *network* comunichino e interagiscano costan-

temente tra loro durante l'elaborazione socio-cognitiva (Barrett & Satpute, 2013). È stato ipotizzato che nelle rappresentazioni mentali principalmente guidate da fattori interni e scarsamente dipendenti da input sensoriali esterni (ad esempio dalla interocezione o dai pensieri automatici), il *network* per la mentalizzazione sia primariamente coinvolto. Al contrario, nelle rappresentazioni mentali guidate da *input* sensoriali esterne (ad esempio, la percezione di persone), i due *network* collaborino congiuntamente per dare un senso alla situazione sociale (Barrett & Satpute, 2013).

In conclusione, i *network* dei neuroni specchio e per la mentalizzazione ci permettono di interpretare le nostre e altrui intenzioni, emozioni e azioni, consentendo di generare la capacità di comunicare gli intenti (Frith & Frith, 2006). Tuttavia, abbiamo appena iniziato a comprendere come il nostro cervello consenta questi complessi processi e come i diversi processi patologici li alterino. Da un punto di vista clinico, l'avanzare della conoscenza in tale ambito potrebbe permettere lo sviluppo di interventi mirati a ripristinare la funzionalità di tali processi, fondamentali per mantenere un'adeguata vita sociale.

Il cervello sociale: sistemi neurotrasmettitoriali e comportamento sociale

La complessità dei processi descritti precedentemente a livello neuroanatomico funzionale, si riflette anche a livello neurotrasmettitoriale. A questo livello, il sistema dopaminergico (DA), oppioide (OP) e gabaergico (GABA) hanno probabilmente adattato parti dalle loro funzioni generali all'elaborazione di stimoli sociali, mentre i sistemi dell'OXT, della vasopressina (AVP) e in misura minore della serotonina (5-HT), mostrano una marcata specializzazione per l'elaborazione di questi stimoli. Questi sistemi neurotrasmettitoriali "specializzati" sembrano orchestrare la risposta neurale agli stimoli sociali, modulando gli altri sistemi "non specializzati". Purtroppo, la conoscenza attuale non consente di avere un quadro completo delle interazioni neurotrasmettitoriali che sostengono i vari aspetti del funzionamento sociale, così come di correlarlo in modo preciso al livello neuronale descritto nel precedente paragrafo (Porcelli *et al.*, 2019). Pertanto, in questo paragrafo ci focalizzeremo sui processi sociali più basilari, fornendo una visione di insieme dell'interazione presente tra i diversi sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti. Dove possibile, evidenzieremo i collegamenti con il livello neuroanatomico funzionale.

La percezione sociale

Una funzione chiave per la percezione è la determinazione della salienza degli stimoli ambientali, compresi quelli sociali. La salienza degli stimoli sociali, in particolare, è stata associata all'aumento della risposta neuronale a livello della ATV, del STS posteriore, della corteccia premotoria, del circuito del piacere (ad esempio, del *Nucleo Accumbens* – NAc, dello striato e della COF) e alla connettività tra amigdala, insula e caudato (Ma *et al.*, 2016) (aree che fanno parte del *network* per la percezione sociale (*Figura 1*) e del *network* per il piacere). A livello neurotransmittitoriale, la salienza è modulata centralmente dal sistema DA, con particolare rilevanza dei neuroni DA nella ATV e delle loro proiezioni verso le strutture mesolimbiche (inclusi amigdala centrale, BNST, e il NAc) (per maggiori dettagli si rimanda a Shamay-Tsoory e Abu-Akel, 2016). Il sistema dell'ossitocina (OXT) sembra modulare l'attività del sistema DA a questo livello, facilitando la salienza degli stimoli sociali, indipendentemente dalla loro valenza positiva o negativa (Groppe *et al.*, 2013; Guastella *et al.*, 2008). Il sistema OXT sembra essere a sua volta modulato dal sistema serotoninergico (5-HT), attraverso l'interazione con i recettori 5HT1a, 5HT2b/2c e AVPR1a (Bershad *et al.*, 2016; Kamilari-Britt & Bedi, 2015). Questa modulazione 5-HT probabilmente riflette l'integrazione delle informazioni mnemoniche e dello stato affettivo sulla percezione degli stimoli sociali (Svob Strac *et al.*, 2016).

La gratificazione e il dolore sociali

La percezione degli stimoli sociali come gratificanti o punitivi ha profonde radici evolutive (Dunbar & Shultz, 2007). Infatti, si formano e si mantengono legami con i membri della propria specie perché farlo determina gratificazione (ad esempio, nella relazione di attaccamento con i genitori, nelle interazioni tra pari, nell'accoppiamento), così come si cerca di evitare isolamento e rifiuto sociale per i vissuti di angoscia e di dolore (sociale) che tali situazioni determinano. Intuitivamente, alterazioni nella processazione della gratificazione e del dolore sociale possono quindi determinare nel tempo ripetute interazioni sociali infruttuose, portando il soggetto a ritirarsi progressivamente dalla vita in comunità. Questi processi sembrano particolarmente importanti nei disturbi d'ansia e dell'umore, come discuteremo più avanti.

Diversi sistemi neurotransmittitoriali sono coinvolti nella codifica degli stimoli sociali come gratificanti o punitivi. Questi processi sono fondamen-

tali per il funzionamento dei *network* per l'affiliazione e per l'avversione sociali descritti nei paragrafi precedenti. Come per altre forme di gratificazione, anche per la gratificazione sociale la DA svolge un ruolo primario. Più nel dettaglio, l'attivazione dei neuroni DA della ATV è risultata direttamente associata all'inizio e alla durata di una interazione sociale (Gunaydin *et al.*, 2014; Scott-Van Zeeland *et al.*, 2010). Tali neuroni DA attivano a loro volta il NAc, che si ritiene codifichi i segnali di gratificazione attraverso l'attivazione dei neuroni spinosi medi (NSM) che esprimono il recettore D1 (Yager *et al.*, 2015). A questo livello, l'OXT sembra in grado di potenziare l'attivazione della ATV durante l'anticipazione di stimoli sociali gratificanti o punitivi (Groppe *et al.*, 2013). È necessaria inoltre un'interazione con il sistema 5-HT perché il NAc decodifichi gli stimoli sociali come gratificanti o punitivi (Dolen *et al.*, 2013), probabilmente integrando informazioni derivanti da esperienze precedenti e dallo stato emotivo del soggetto. A questa complessa interazione partecipa un altro sistema neurotrasmettitoriale, fondamentale per l'elaborazione della gratificazione o punizione da stimoli sociali, il sistema oppioide (OP), che contribuisce insieme al sistema DA a mediare sia gli aspetti edonici della gratificazione sociale (Blass & Fitzgerald, 1988), sia i sentimenti negativi associati al dolore sociale (Johnson & Dunbar, 2016). In particolare, è stato riportato che una bassa attivazione dei recettori OP a livello del guscio del NAc determini sentimenti di angoscia di separazione/abbandono (Koob & Volkow, 2016), mentre un aumento della loro attivazione risulta associata a sentimenti di conforto dovuti al ricongiungimento (Eisenberger, 2012). Tali effetti sembrano derivare dalla modulazione che tali recettori OP determinano sul sistema DA (Job *et al.*, 2007), probabilmente a livello dei neuroni NSM (Yager *et al.*, 2015). A sua volta, infine, il sistema OP viene modulato dai sistemi OXT e AVP, oltre ad altri sistemi, come quello endocannabinoide (Johnson & Dunbar, 2016), che determinano anche la modulazione a lungo termine del sistema OP (in termini di disponibilità dei recettori in diverse aree del cervello), in particolare durante il neurosviluppo (Nummenmaa *et al.*, 2015) (per maggiori dettagli si rimanda a Porcelli *et al.*, 2019).

Non dobbiamo dimenticare che la gratificazione e il dolore sociale, come altri stimoli gratificanti e punitivi, determinano processi di rinforzo verso le fonti di tali stimoli, che a loro volta generano meccanismi di anticipazione. Le proiezioni 5-HT del nucleo dorsale del rafe verso il NAc sembrano giocare un ruolo primario nell'elaborazione dei processi di rinforzo, come l'apprendimento condizionato (Dolen *et al.*, 2013). Anche le proiezioni provenienti dai neuroni DA della ATV verso la CPFm e l'amigdala sembrano coinvolte in questi processi, così come il *feedback* regolatorio fornito dalla

proiezione glutammatergica dalla CPFm al NAc. Anche altre strutture cerebrali intermedie, come l'area preottica mediale (Coria-Avila *et al.*, 2014) e il BNST (Lebow & Chen, 2016) sono probabilmente coinvolte in questi processi. È interessante notare che il sistema OXT sembra aumentare le risposte neurali alla gratificazione sociale in diverse aree del cervello coinvolte nel processamento del piacere sociale (oltre al NAc, l'insula, il precuneo, la CCA pregenuale anteriore, la COF, il pallido ventrale e il mesencefalo (Ma *et al.*, 2016)). Anche il sistema 5-HT contribuisce a modulare l'attività neurale dei circuiti limbici e corticali in risposta agli stimoli ambientali (Macoveanu, 2014), probabilmente tramite una via diretta tra i neuroni 5-HT del rafe dorsale e la CPF ventero mediale, la quale fornisce il controllo corticale sui circuiti del tronco cerebrale che regolano le decisioni e le azioni socio-emozionali (Challis & Berton, 2015). Coerentemente, è stato ipotizzato che il nucleo 5-HT del rafe dorsale svolga un ruolo centrale nella valutazione del contesto ambientale (Challis *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2016). Analogamente ad altre aree cerebrali, gli effetti inibitori del sistema 5-HT sono probabilmente mediati dal sistema GABAergico (Challis & Berton, 2015). Va tuttavia sottolineato che esistono probabilmente svariate altre interazioni tra il sistema 5-HT e quello OXT, che consentono la fine regolazione necessaria alla modulazione del comportamento sociale. Tuttavia, le esatte interazioni e la gerarchia tra i sistemi 5-HT e OXT devono ancora essere chiariti nel dettaglio, in particolare nell'uomo (es. Bicks *et al.*, 2015; Marlin *et al.*, 2015). Infine, il sistema OP all'interno dello striato ventrale sinistro sembra fondamentale anche nella anticipazione e quindi nella motivazione verso la gratificazione sociale (Chelnokova *et al.*, 2014; Koob & Volkow, 2016).

A livello neurale, è possibile distinguere due *network* collegati allo striato, il primo sostiene la motivazione verso una futura gratificazione (il circuito DA dello striato ventrale, che probabilmente si sovrappone ai *network* per l'affiliazione e l'avversione) (Bickart *et al.*, 2014b), il secondo monitora l'esito delle azioni per ottimizzare le scelte future per ottenere gratificazione (circuito DA dello striato dorsale) (Skuse & Gallagher, 2009), vale a dire determina l'apprendimento associativo, probabilmente coinvolgendo nuclei specifici dell'amigdala, del BNST e alcuni specifiche aree della ATV (Fudge *et al.*, 2017). In questo secondo circuito la vasopressina (AVP) gioca verosimilmente un ruolo modulatore primario (Skuse & Gallagher, 2009). Questi due circuiti neurali sono anche coinvolti nella complessa percezione cognitiva della fiducia verso gli altri e nell'altruismo reciproco (Skuse & Gallagher, 2009).

Apprendimento sociale e formazione e mantenimento di legami

I processi di gratificazione e dolore sociale sono importanti anche perché determinano la formazione e il mantenimento dei legami sociali. Infatti, la gratificazione conseguente la ripetizione di una specifica interazione sociale porta alla formazione di un legame sociale più forte, sostenuto da modifiche a lungo termine all'interno dei circuiti neurali coinvolti. Tuttavia, i meccanismi esatti che sostengono questa modulazione a lungo termine rimangono da chiarire completamente, in particolare nell'uomo (per maggiori dettagli si rimanda a Coria-Avila *et al.*, 2014). Alcuni autori hanno suggerito che l'interazione del sistema DA con i sistemi OXT e AVP sia fondamentale per la formazione dei legami sociali. In particolare, per la formazione del legame, i loro effetti sulla salienza degli stimoli sociali (che facilita il riconoscimento sociale) e sulle proprietà di rinforzo del sistema DA del piacere sono considerati cruciali. A livello neurale, le corteccie sensoriali (principalmente quella olfattiva, uditiva e tattile) proiettano verso l'amigdala mediale e il setto laterale, aree fondamentali per il riconoscimento sociale. L'amigdala mediale – e il BNST a essa strettamente connesso – proiettano fibre AVP verso il pallido ventrale e al setto laterale, mentre le fibre OXT che giungono al NAc molto probabilmente provengono da neuroni della zona preottica o dell'ipotalamo. Queste aree sono state collegate all'apprendimento associativo (Fudge *et al.*, 2017). L'attivazione di queste aree durante interazioni sociali positive può determinare il rilascio locale di OXT e AVP, determinando effetti di rinforzo verso l'interazione sociale con uno specifico soggetto (Insel, 2010).

Modulazione dello stato affettivo

È noto come lo stato affettivo moduli la motivazione verso gli stimoli sociali. Infatti, quando ci sentiamo tristi, il desiderio di interazione sociale di solito diminuisce. Reciprocamente, gli stimoli sociali possono modulare lo stato affettivo (ad esempio, la presenza di amici/parenti può aiutare a migliorare il nostro umore). Coerentemente, i sistemi sopra discussi sono coinvolti nella regolazione affettiva e ne sono a loro volta influenzati. In particolare, l'OXT sembra avere un effetto inibitorio sul network per l'avversione sociale (Domes *et al.*, 2007; Ma *et al.*, 2016) e sul suo esecutore finale, l'asse IIS (Lehmann *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2013). Pertanto, l'attivazione del sistema OXT determina una diminuzione dell'ansia e dell'eccitazione, promuovendo uno stato di calma (Baribeau & Anagnostou, 2015). Questi meccanismi OXT-relati sono

ritenuti mediare anche l'effetto positivo del supporto sociale in situazioni avverse (Alvares *et al.*, 2010). Tale effetto positivo del sistema OXT sembra realizzarsi tramite interazioni con il sistema dell'ormone per il rilascio della corticotropina (ORC), nel nucleo paraventricolare e nel BNST (Dabrowska *et al.*, 2011), che provocano a cascata un'inibizione dell'asse IIS (Dabrowska *et al.*, 2011). A livello neurale, si pensa che l'effetto del supporto sociale sia mediato da un'attivazione dei network per l'affiliazione e per la mentalizzazione e da una disattivazione del network per l'avversione (Bickart *et al.*, 2014b), probabilmente attraverso una modulazione del sistema GABAergico da parte del sistema OXT. L'efficacia di questa modulazione dipende in gran parte dalle condizioni ambientali durante il neurosviluppo, dato che il corretto sviluppo del sistema OXT sembra essere condizionato da esse (Hostinar *et al.*, 2014).

Il cervello sociale nei disturbi d'ansia e dell'umore

Storicamente i *deficit* nel funzionamento sociale sono stati maggiormente studiati in quei disturbi in cui tali deficit erano più evidenti (cioè i disturbi dello spettro autistico, la schizofrenia e, più recentemente, l'Hikikomori (Barak & Feng, 2016; Li & Wong, 2015). Tuttavia, negli ultimi anni è diventato sempre più evidente come alterazioni del funzionamento sociale siano presenti anche in altri disturbi neuropsichiatrici, compresi i disturbi dell'umore (Kupferberg *et al.*, 2016a) e i disturbi d'ansia (Gkika *et al.*, 2018). Nei disturbi dell'umore la disfunzione sociale è stata a lungo sottostimata, pur determinando considerevoli conseguenze cliniche negative (Haro *et al.*, 2014), probabilmente perché i *deficit* sociali risultano più sottili e meno evidenti, rispetto ad altri disturbi neuropsichiatrici. Similmente, a parte nel disturbo da ansia sociale in cui la problematica sociale è evidente fin dalla sua concettualizzazione, anche negli altri disturbi d'ansia descritti, i *deficit* sociali sono stati spesso sottostimati e poco investigati. Va sottolineato che in queste due classi di disturbi, i *deficit* nel funzionamento sociale mostrano un'ampia variabilità, suggerendo che i processi patofisiologici alla base di tali *deficit* impattino in maniera differente i soggetti affetti, probabilmente in ragione di elementi protettivi o di vulnerabilità indipendenti dalla *noxa* patogena stessa. Nei prossimi paragrafi analizzeremo quali alterazioni neurobiologiche sottendono verosimilmente le disfunzioni sociali riscontrabili in questi disturbi, sottolineando i pattern comuni e differenti, secondo il modello riportato precedentemente. È al di là degli scopi del presente articolo analizzare nel dettaglio le disfunzioni sociali presenti nei diversi disturbi, per cui si rimanda a *review* dedicate (Ba *et al.*, 2022; Essau *et al.*, 2014; Kupferberg, *et al.*, 2016; MacQueen *et al.*, 2001).

Il cervello sociale nei Disturbi dell'Umore

Il cervello sociale nella Depressione Maggiore Ricorrente

Le disfunzioni sociali nella depressione maggiore ricorrente (DMR) sono pervasive e comprendono quasi ogni aspetto delle capacità sociali (Kupferberg *et al.*, 2016). Più nel dettaglio, nella DMR sono stati descritti *deficit* nei processi di gratificazione e punizione sociale, nella processazione dei segnali sociali e nella capacità di mentalizzazione. Questi difetti primari sono probabilmente alla base di altre disfunzioni sociali osservate nella DMR, quali la diminuzione della motivazione verso le interazioni sociali, la maggiore sensibilità al rifiuto tra pari, la diminuzione della propensione alla collaborazione, l'evitamento della competizione e le alterazioni del processo decisionale sociale (Kupferberg *et al.*, 2016). Analizzeremo ora le basi neurobiologiche che si ipotizzano sottendere tali deficit nella DMR.

Alterazioni nella processazione della gratificazione sociale sono state ampiamente dimostrate nei soggetti affetti da DMR (Derntl *et al.*, 2011; Nusslock & Alloy, 2017). Tali alterazioni sono state associate a una ridotta reattività del NAc (che è parte del *network* per l'affiliazione sociale discusso sopra) (*Figura 1*) agli stimoli di gratificazione sociale (Laurent & Ablow, 2012). Le cause di tale ipo-reattività non sono ancora del tutto note, ma evidenze pre cliniche suggeriscono un ruolo delle proiezioni DA dalla ATV al NAc (Chaudhury *et al.*, 2013). Tali proiezioni sono a loro volta modulate dal sistema OXT (Groppe *et al.*, 2013) e probabilmente dalla cascata molecolare BDNF-mediata (Wook Koo *et al.*, 2016). Dobbiamo però ricordare che l'attività del NAc è influenzata anche da altre aree cerebrali, ognuna delle quali ha effetti specifici sul comportamento sociale. Per cui la iporeattività del NAc agli stimoli sociali osservata nei soggetti affetti da DMR è probabilmente il risultato delle diverse modulazioni fornite dalle proiezioni verso quest'area dalla ATV, dal talamo, dalla CPF e dall'ippocampo (Kupferberg *et al.*, 2016; Vialou *et al.*, 2014). Oltre alla riduzione della capacità di esperire gratificazione sociale, i soggetti affetti da DMR mostrano anche una maggiore sensibilità verso l'esclusione sociale, con maggiore intensità/durata dei sentimenti negativi suscitati dal rifiuto sociale (cioè risultano più sensibili al “dolore sociale”) (Hsu *et al.*, 2015). Le reazioni neurobiologiche scatenate dal dolore sociale determinano inoltre un aumento dei livelli di stress/*arousal* (Liu *et al.*, 2014), facilitando l'instaurarsi di pregiudizi cognitivi di ordine superiore (ad esempio, aspettative negative verso interazioni sociali future), contribuendo quindi alla genesi di quei *bias* cognitivi tipici della DMR (Liu *et al.*, 2014). Quindi i soggetti affetti da DMR sono caratterizzati

da una ridotta capacità di provare piacere in seguito a gratificazione sociale e da un'umentata sensibilità al dolore sociale. Queste caratteristiche determinano l'instaurarsi nel tempo di risposte comportamentali maladattive, quali interazioni sociali caratterizzate da alti gradi di aggressività o l'evitamento delle stesse (quindi il ritiro sociale) (Kupferberg *et al.*, 2016).

Sebbene, come sottolineato in precedenza, l'amigdala sembri avere un ruolo primario nell'elaborazione del dolore sociale, i sentimenti di disagio sociale secondari all'esclusione sociale sono stati associati principalmente, a livello neuronale, all'attività dell'insula (Masten *et al.*, 2009) e alla sua attività di modulazione sul NAc (Leong *et al.*, 2016). L'insula svolge inoltre un ruolo di integrazione delle informazioni provenienti dagli stati interni e dai contesti sociali, determinando lo stato affettivo globale del soggetto. Questi dati preliminari suggeriscono una disfunzione dell'intero network dell'avversione sociale (che include sia l'amigdala che l'insula) (Bickart *et al.*, 2014b), più che alterazioni delle singole aree coinvolte. Tenendo in considerazione che la CPF dorso laterale (CPFdl) sembra regolare nei soggetti sani le risposte emotive automatiche a livello dell'amigdala e dell'insula (Hooley *et al.*, 2005), l'iperattività di tali aree osservata nei soggetti affetti da DMR potrebbe essere causata anche da un *deficit* di tale attività regolatoria da parte della CPFdl stessa. Infine, l'attività neuronale della CCA sub-genuale (CCAsg) è stata associata a un'interpretazione negativa del rifiuto sociale, con un apprendimento condizionato che potrebbe aumentare le successive risposte emotive al dolore sociale, in un circolo vizioso negativo che nel tempo può condurre a risposte comportamentali maladattive, quali il ritiro sociale (Kupferberg *et al.*, 2016). Un'altra possibile conseguenza è l'evitamento della competizione sociale, spesso descritta nella DMR (Kupferberg *et al.*, 2016). A livello cognitivo, l'evitamento della competizione sociale nella DMR è stato attribuito ai *bias* cognitivi che tendono a determinare una sovrastima dei rischi della competizione e a un'eccessiva auto-attribuzione delle cause di un possibile fallimento. Purtroppo, l'evitamento della competizione sociale tende a sua volta ad alimentare i sentimenti di autocommiserazione e autosvalutazione di questi soggetti (Glaser *et al.*, 2014). A livello neurale, questa disfunzione è stata associata ad alterazioni nei network per l'affiliazione e per l'avversione sociale. Ciò non sorprende, in quanto la competizione sociale elicit l'anticipazione sia della ricompensa sociale (in caso di vittoria) sia del dolore sociale (in caso di sconfitta). Altre aree cerebrali sembrano tuttavia coinvolte nella processazione della competizione sociale, quali la corteccia parietale inferiore bilaterale e l'abenula (Kupferberg *et al.*, 2016a). L'abenula in particolare sembra svolgere un ruolo primario sia nella regolazione dei comportamenti sociali competitivi che nella gratificazione

secondaria a essi (Chou *et al.*, 2016). L'attività di quest'area risulta alterata nella DMR (Proulx *et al.*, 2014) e ciò potrebbe spiegare la ridotta motivazione verso la competizione sociale osservata nei soggetti affetti (Kupferberg *et al.*, 2016b). Le alterazioni del processamento del piacere e del dolore sociale potrebbero inoltre essere le cause primarie di altri comportamenti sociali disfunzionali osservati nella DMR, quali l'aumento della preferenza per l'equità sociale a costo di benefici personali e la difficoltà a mantenere la cooperazione reciproca (Gradin *et al.*, 2016).

Oltre a queste disfunzioni sociali, i pazienti con DMR mostrano una compromissione nel riconoscimento delle emozioni (Dalili *et al.*, 2015) e un pregiudizio emotivo negativo (Naranjo *et al.*, 2011), che determinano dei *deficit* secondari nella comunicazione ricettiva (Kupferberg *et al.*, 2016). A livello neurale, tali *deficit* sembrano associati a un'alterata risposta delle aree coinvolte nell'elaborazione degli stimoli sociali (ad esempio, l'amigdala, l'insula, il giro paraippocampale, l'area facciale fusiforme e il putamen per il riconoscimento dei volti (Stuhrmann *et al.*, 2011), con un'iperattivazione in seguito a stimoli sociali negativi (ad esempio, espressioni di disgusto o di rabbia) e a una ipoattivazione in risposta a stimoli sociali positivi (ad esempio, espressioni di felicità). Queste alterazioni della risposta neurale sono probabilmente associate ad alterazione del funzionamento non solo delle singole aree cerebrali citate, ma dell'intero *network* per la percezione, l'affiliazione e l'avversione sociale (Bickart *et al.*, 2014b). Tuttavia, non si può escludere che tali alterazioni siano secondarie a una modulazione inadeguata di questi *network* da parte della CPF ventrale e dorso-laterale, in quanto sono stati riscontrati pattern di attivazioni anomale anche in queste aree durante l'elaborazione di stimoli sociali come il viso (Kupferberg *et al.*, 2016a). Un altro possibile correlato neurale dell'ipersensibilità a stimoli sociali negativi/minacciosi, è rappresentato dall'aumentata connettività tra lo CCAsg e l'amigdala, riscontrata nei pazienti affetti da DMR (Stuhrmann *et al.*, 2011). Quindi, il deficit generale nel riconoscimento delle emozioni e il bias cognitivo negativo osservati nei pazienti affetti da DMR potrebbero essere dovuti sia a un'alterazione del controllo *top-down* da parte della dIPFC sui *network* limbici (Groenewold *et al.*, 2013) sia a una iperattivazione del CCAsg verso stimoli sociali negativi (Stuhrmann *et al.*, 2011).

Oltre alle alterazioni descritte sopra, i pazienti affetti da DMR mostrano anche deficit nei processi di mentalizzazione, in particolare nell'effettuare inferenze corrette sugli stati mentali altrui (Bora & Berk, 2016), nella comprensione dell'umorismo e del sarcasmo paradossale (Kupferberg *et al.*, 2016a). Tali *deficit* sembrano essere presenti anche nelle fasi di remissione del disturbo (Inoue *et al.*, 2006). È interessante notare che sebbene tali *defi-*

cit siano di gran lunga inferiori a quelli riscontrati in altri disturbi, come la schizofrenia (Wolkenstein *et al.*, 2011), le aree cerebrali interessate sono le medesime e appartengono al network per la mentalizzazione (*Figura 1*). In particolare, alterazioni a livello della PFC ventrale e dorso-laterale e delle regioni temporo-parietali sono state osservate anche nei soggetti affetti da DMR (Conson *et al.*, 2015; Cusi *et al.*, 2012). Un possibile correlato del *bias* cognitivo negativo osservato nei processi di mentalizzazione nei pazienti con DMR è stato identificato in un'iperattività del CCAsg anteriore (Pincus *et al.*, 2010). D'altra parte, è stato ipotizzato che i *deficit* di mentalizzazione osservati in questi soggetti possano dipendere più da difetti di connettività tra le aree coinvolte nella mentalizzazione, più che a deficit di singole aree coinvolte (Kupferberg *et al.*, 2016a).

I *deficit* descritti sopra possono essere le cause primarie di un'altra alterazione del funzionamento sociale osservato nella DMR: la riduzione della capacità di empatia. Infatti, sebbene i pazienti affetti da DMR possano mostrare un livello addirittura superiore di empatia rispetto ai soggetti sani, essi tendono a interpretazioni causali dirette e automatiche rispetto alla fonte del dolore osservato. A causa dei difetti di mentalizzazione sopra riportati, spesso questi soggetti tendono ad attribuire a sé stessi la causa del dolore osservato negli altri, con conseguenti sentimenti di colpa (Kupferberg *et al.*, 2016a). Le basi neurali dell'empatia non sono state ancora identificate con precisione, anche se dati preliminari suggeriscono un coinvolgimento della corteccia somato-sensoriale destra e della CCA sinistro-medio-anteriore.

Le disfunzioni nel funzionamento sociale che abbiamo descritto hanno chiaramente un correlato anche a livello neurotrasmettitoriale, anche se la conoscenza attuale non permette di avere un quadro completo e integrato. In particolare, è stata riportata nella DMR un'alterazione del sistema oppioide, che sembra essere associata ai deficit nel processamento della gratificazione e del dolore sociale. Più nel dettaglio, è stata osservata una ridotta attivazione dei recettori μ -oppioidi nel NAc agli stimoli di gratificazione sociale (Hsu *et al.*, 2013). Non è chiaro, tuttavia, se tale ipoattivazione sia dovuta a un difetto primario del sistema OP o se sia una conseguenza di una compromissione della modulazione dello striato da parte della CPFm (Kupferberg *et al.*, 2016a) o del sistema 5-HT (principalmente il nucleo del rafe dorsale) (Takahashi *et al.*, 2012). Alterazioni del sistema 5-HT sono state associate inoltre ad anomalie della connettività tra CPFm e amigdala, che si pensa giocare un ruolo nella determinazione del bias affettivo negativo (Robinson *et al.*, 2013). Per quanto riguarda invece l'ipersensibilità al rifiuto/dolore sociale, sembra che il sistema OXT giochi un ruolo primario, poiché ridotti livelli plasmatici di OXT sono stati riscontrati nei soggetti MDD dopo tali stimoli

negativi, rispetto ai soggetti sani (Jobst *et al.*, 2015). Infine, varianti geniche all'interno del 5-HTT sono state associate all'ampiezza della risposta dell'amigdala a stimoli sociali negativi, suggerendo un coinvolgimento del sistema 5-HT anche nella sensibilità al rifiuto (Hariri *et al.*, 2002).

In conclusione, la MDD sembra impattare su molti dei substrati neurobiologici che sottendono il funzionamento sociale. Sebbene la maggioranza delle disfunzioni descritte tendano a ridursi e scomparire nelle fasi di remissione del disturbo, alcune di esse sembrano perdurare anche in tale fase. È interessante notare che tali disfunzioni variano ampiamente tra i soggetti affetti da MDD, suggerendo la presenza di altri fattori protettivi/peggiorativi nei diversi pazienti, che debbono ancora essere compresi.

Il Cervello Sociale nel Disturbo Bipolare

Similmente alla DMR, anche il Disturbo Bipolare (DB) causa varie alterazioni del funzionamento sociale. In particolare, è stato riportato che il 30-60% dei pazienti BD mostra un *deficit* nel funzionamento sociale (MacQueen *et al.*, 2000). Tali *deficit* possono essere presenti nelle diverse fasi del disturbo, compresa la fase di remissione (Anaya *et al.*, 2016). In questo contesto è importante sottolineare che sebbene il circa il 65% dei pazienti BP possa raggiungere lo stato di remissione clinica dopo un episodio acuto, solo il 35% circa ha un recupero completo del funzionamento globale (Haro *et al.*, 2011). Coerentemente, diverse evidenze suggeriscono un'eterogeneità di *outcome* nei pazienti DB, con un gruppo di pazienti che mostra un ottimo recupero funzionale, un gruppo con scarso recupero funzionale e un gruppo con recupero intermedio (Sole *et al.*, 2018). Tale eterogeneità è presente anche a livello neurocognitivo, dove un gruppo di pazienti DB mostra delle performance cognitive simili ai soggetti sani, un gruppo mostra principalmente deficit nella velocità di processamento e un gruppo mostra deficit diffusi, a livello di apprendimento verbale, memoria di lavoro e abilità esecutive, in modo analogo ai pazienti affetti da schizofrenia (Burdick *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2016). È intuitivo supporre quindi che anche i *deficit* nel funzionamento sociale mostrino un'eterogeneità all'interno del DB, con diversi gradi di compromissione. Purtroppo, gli studi condotti finora su tale aspetto non hanno investigato i diversi *cluster* di pazienti DB separatamente, quindi nel corso del presente paragrafo ci focalizzeremo sui deficit riscontrati globalmente nel DB.

I pazienti con DB sembrano mostrare, con la premessa dell'eterogeneità descritta sopra, *deficit* a livello della percezione degli stimoli sociali, della mentalizzazione (van Neerven *et al.*, 2021), dell'empatia (Ibanez *et al.*, 2018), della regolazione affettiva, del processamento della gratificazione e

del dolore sociale e della motivazione sociale (Cusi *et al.*, 2012; Gillissie *et al.*, 2022). I substrati neurali di tali deficit sono stati investigati negli ultimi decenni. Purtroppo, anche in questo caso, la stragrande maggioranza degli studi si è focalizzata sull'analisi di singole aree cerebrali. È tuttavia probabile che tali alterazioni riflettano alterazioni a livello di network neuronali complessi, come quelli descritti in precedenza.

Entrando più nel dettaglio, nei pazienti DB i deficit nell'elaborazione delle emozioni facciali sembrano essere associati a un'attivazione anomala delle regioni sottocorticali limbiche, del giro frontale inferiore e da un'ipoattivazione della CPF ventrale, del giro frontale inferiore, del giro bilaterale inferiore e frontale superiore sinistro, dell'insula destra, del giro fusiforme destro, del giro occipitale bilaterale, del cuneo e del precuneo (Brotman *et al.*, 2014; Horacek *et al.*, 2015; Hulvershorn *et al.*, 2012; Surguladze *et al.*, 2010; Tesli *et al.*, 2015). La maggior parte di queste aree sono incluse nei network per la percezione, l'avversione e l'affiliazione sociale, oltre che nei network per la mentalizzazione (Figura 1), non sorprendentemente in quanto il processamento dell'emozione del volto richiede l'integrazione di tali processi. Durante gli episodi acuti di malattia, cioè durante le fasi depressive e maniacali, tali deficit appaiono modificarsi in modo congruente all'umore, con una maggiore reattività rispettivamente agli stimoli sociali negativi e positivi, riscontrabile anche a livello neurale, in particolare nelle regioni sottocorticali e limbiche deputate all'elaborazione delle emozioni (Turchi *et al.*, 2016). Tale alterata reattività è stata inoltre associata in entrambi le fasi dell'umore a un'alterata attività modulatrice da parte della CPF su tali aree (Almeida *et al.*, 2009; Foland *et al.*, 2008). Questo dato è in linea con le evidenze più recenti che suggeriscono un'alterazione diffusa della connettività neurale nel DB (Ching *et al.*, 2022), supportando l'ipotesi che i deficit osservati clinicamente possano essere sottesi da alterazione del funzionamento di network neurali complessi più che di singole aree cerebrali. È da evidenziare, tuttavia, che gli studi sul DB mostrano un'ampia eterogeneità, con risultati a volte contrastanti (Turchi *et al.*, 2016). Questo potrebbe essere dovuto alla presenza di cluster di pazienti con deficit diversi, come suggerito dagli studi sugli esiti funzionali (Ba *et al.*, 2022; Haro *et al.*, 2011) e sui domini cognitivi di base (Burdick *et al.*, 2014; Jensen *et al.*, 2016).

Purtroppo, sono carenti in letteratura studi che hanno analizzato il funzionamento sociale nel DB a livello neurotrasmettitoriale. Anche se l'eziologia del disturbo stesso è ancora ignota, vari studi hanno evidenziato un ruolo dei processi coinvolti nella plasticità neuronale, nella trasmissione monoaminergica, nell'omeostasi dell'infiammazione, nei pathway cellulari metabolici e del funzionamento mitocondriale (McIntyre *et al.*, 2020). Come abbiamo

descritto in precedenza, molti di questi processi risultano coinvolti nel funzionamento del Cervello Sociale. È quindi probabile che alterazioni a livello di tali processi siano alla base delle disfunzioni sociali osservate, anche se nuovi studi dedicati sono necessari per avere un quadro più dettagliato a questo livello.

Il cervello sociale nei Disturbi d'Ansia

Sebbene gli studi che hanno investigato il funzionamento sociale nei disturbi d'ansia si siano concentrati principalmente sul disturbo d'ansia sociale (DAS) (Stein & Stein, 2008), dove tali *deficit* risultano evidenti sin dalla sua definizione diagnostica, deficit nel funzionamento sociale sono stati riscontrati anche in altri disturbi d'ansia, quali il disturbo da attacchi di panico (DP), il disturbo d'ansia generalizzato (DAG), il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e il disturbo post traumatico da stress (DPTS) (Plana *et al.*, 2014), sebbene in intensità e pattern differenti. In particolare, il DPTS sembra differenziarsi maggiormente dagli altri disturbi d'ansia, in termini di deficit nella cognitività sociale, con maggiori deficit nella mentalizzazione e nel riconoscimento delle emozioni (Plana *et al.*, 2014) (da notare che il PTSD non viene più considerato tra i disturbi d'ansia nella quinta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). I pazienti affetti da DAS, DAG, DOC o DP mostrano invece principalmente bias attributivi, seppure anche in questi disturbi siano state descritte alterazioni della mentalizzazione e del riconoscimento delle emozioni (Gkika *et al.*, 2018; O'Toole *et al.*, 2013; Plana *et al.*, 2014). Nel resto del paragrafo ci focalizzeremo maggiormente sul SAD, in quanto gli studi che hanno investigato il cervello sociale negli altri disturbi d'ansia non sono sufficienti per tracciare un quadro sufficientemente approfondito.

Il DAS è il più comune disturbo d'ansia (Stein & Stein, 2008) e sembra esordire precocemente, seppure la sua prevalenza aumenti sino alla prima età adulta (Spence & Rapee, 2016). L'intensità della sintomatologia, così come il suo impatto sul funzionamento globale, mostra un'ampia variabilità nei pazienti, in un continuum che va dall'eccessiva timidezza alla severa fobia sociale (Spence & Rapee, 2016). Il DAS è spesso in comorbidità con altre patologie psichiatriche, quali la depressione maggiore, l'abuso di alcol e sostanze e altri disturbi d'ansia. Sebbene un nesso causale non sia stato dimostrato, studi longitudinali suggeriscono che il DAS giovanile aumenti il rischio di sviluppare depressione maggiore (Beesdo-Baum *et al.*, 2012) e condotte di abuso (Black *et al.*, 2015; Buckner & Turner, 2009) in età adulta.

A livello neurale, l'inibizione comportamentale osservata nel DAS è stata associata a un'attivazione aberrante a livello dell'amigdala e della CPF (Fox *et al.*, 2005). In particolare, i pazienti affetti da DAS mostrano un'aumentata reattività dell'amigdala bilaterale in risposta a stimoli sociali significativi (Hattingh *et al.*, 2012), come osservato anche nel DAG (Hamm *et al.*, 2014; Monk *et al.*, 2008). Come descritto in precedenza, l'amigdala sembra essere un'area fondamentale per i *network* che sostengono l'affiliazione, l'avversione e la percezione sociale (*Figura 1*). Purtroppo, i dati disponibili ad oggi non permettono di chiarire in modo più preciso se l'attivazione aberrante osservata in questa area rifletta alterazioni specifiche in questi *network*, anche se probabilmente il *network* per l'avversione sociale gioca un ruolo rilevante in questi pazienti, dato il timore del dolore sociale (per esempio del rifiuto/giudizio sociale) osservato clinicamente (Stein & Stein, 2008). I dati sulla CPF sono invece più discordanti, con evidenze che suggeriscono una diversa attivazione delle aree ventro-mediali rispetto a quelle ventero-laterali, anche se le evidenze a riguardo non permettono ancora conclusioni definitive (Spence & Rapee, 2016). Altre aree cerebrali sembrano essere implicate nel DAS, come la CPF ventero-laterale, l'ippocampo, la CCA (Caouette & Guyer, 2014), aree coinvolte nei *network* che sostengono il funzionamento sociale descritti in precedenza (*Figura 1*). Alterazioni a livello di queste aree sono state associate a un difetto nell'interpretazione degli stimoli sociali, mentre alterazioni a livello dello striato, del nucleo caudato e del putamen sono state associate ad alterazioni dell'anticipazione di potenziali gratificazioni/punizioni sociali (Caouette & Guyer, 2014). È importante notare che queste ultime alterazioni non sono state invece riscontrate nel DAG, suggerendo un loro ruolo specifico nel DAS (Guyer *et al.*, 2012).

A livello neurotrasmettitoriale, similmente ad altri disturbi, le conoscenze attuali non permettono di tracciare un quadro globale delle alterazioni alla base delle disfunzioni sociali osservate nel DAS e negli altri disturbi d'ansia. I vari studi genetici condotti finora hanno dimostrato l'importanza dell'interazione "geni X ambiente" (e quindi dell'epigenetica) in questa categoria di disturbi (Bartlett *et al.*, 2017). Tra i diversi geni investigati sinora, tre associazioni sono state replicate estesamente negli studi gene x ambiente condotti finora, per loci all'interno del BDNF, del FKBP5 e del 5-HTT (Sharma *et al.*, 2016). Alcuni autori hanno ipotizzato che tali varianti geniche determinino il fenotipo clinico solo in presenza di fattori ambientali negativi, in particolari durante le fasi precoci di vita (per esempio Caspi *et al.*, 2003). Questo potrebbe suggerire che eventi negativi durante le fasi precoci di vita, in combinazione con una predisposizione genica, possano determinare alterazioni nella responsività dei *network* descritti in precedenza a stimoli sociali am-

bientali. In particolare, la modulazione del sistema serotonergico potrebbe essere deficitaria, comportando un'attivazione aberrante del network per l'avversione sociale e un deficit nell'anticipazione/motivazione verso nuovi stimoli sociali (Klauke *et al.*, 2011; Porcelli *et al.*, 2019). Resta infine ancora da chiarire nel dettaglio il ruolo del sistema dell'OXT nei disturbi d'ansia, nonostante convergenti evidenze ne sottolineino la potenziale importanza. In particolare, studi sui bambini hanno evidenziato una correlazione negativa tra concentrazioni di OXT (sia nel plasma che a livello del fluido cerebrospinale) e la presenza di sintomi d'ansia (Carson *et al.*, 2015). Alterazioni genetiche all'interno del gene per il recettore dell'OXT sono state inoltre associate sia all'evitamento del pericolo (tratto temperamentale correlato all'ansia) sia ad attivazione aberrante dell'amigdala in seguito a stimoli sociali (Wang *et al.*, 2014). Studi condotti con la somministrazione intranasale di OXT suggeriscono inoltre come questo sistema sia correlato alla percezione degli stimoli sociali, in particolare al riconoscimento delle emozioni altrui (Shahrestani *et al.*, 2013), probabilmente attraverso una modulazione del *network* per la percezione sociale. Il sistema OXT sembra inoltre potenziare la risposta agli stimoli sociali da parte di tutti i *network* descritti in precedenza (Burkner *et al.*, 2017; Dunsmoor & Paz, 2015), anche se i dettagli di tale modulazione non sono ancora stati compresi nel dettaglio, così come le sue interazioni con il sistema della vasopressina (Tabak *et al.*, 2016) e dell'ORC (Winter & Jurek, 2019).

Discussione: alterazioni del cervello sociale nei disturbi d'ansia e dell'umore

Il cervello umano mostra diversi gradi di specializzazione per l'elaborazione degli stimoli sociali, che sono rilevabili a partire dal livello dei neurotrasmettitori fino ai *network* neuronali. Nei paragrafi iniziali abbiamo fornito una breve sintesi dei sistemi neuronali e dei neurotrasmettitori che sostengono il funzionamento sociale (cioè il cervello sociale), sottolineando le complesse interazioni tra i sistemi necessarie per una corretta elaborazione degli stimoli sociali in conformità con il contesto ambientale e le precedenti esperienze personali. Una complessità così elevata è intrinsecamente associata a un'alta suscettibilità a diversi stimoli patogeni. *Deficit* in uno di questi processi possono causare difficoltà personali e problemi interpersonali. Di conseguenza, le disfunzioni sociali sono frequentemente osservate in una serie di disturbi neuropsichiatrici e spesso rappresentano i primi segni di queste malattie. La deprivazione sociale conseguente a tali alterazioni contribuisce

a sua volta a un ulteriore peggioramento della sintomatologia del disturbo e della cognizione sociale stessa innescando un circolo vizioso (ad esempio, Treméau *et al.*, 2016; Zhong *et al.*, 2017).

Le disfunzioni sociali sembrano essere almeno parzialmente indipendenti da altri sintomi/*deficit*, riflettendo probabilmente alterazioni specifiche a livello del cervello sociale stesso (Porcelli *et al.*, 2019). Seguendo questa ipotesi, abbiamo analizzato le basi neurobiologiche delle disfunzioni sociali osservate nei principali disturbi d'ansia e dell'umore, disturbi in cui tale sintomatologia è stata investigata specificatamente solo negli ultimi anni. Evidenze convergenti suggeriscono che le disfunzioni sociali osservate siano secondarie a pattern patofisiologici convergenti, indipendentemente dalla noxa patogena iniziale, in modo analogo ad altri disturbi neuropsichiatrici (Porcelli *et al.*, 2019). Ad esempio, la disfunzione sociale può essere secondaria a una svalutazione sistematica degli stimoli sociali o dei vantaggi legati alle interazioni sociali, aspetti associati all'equilibrio eccitatorio/inibitorio delle regioni corticali, come la CPF (Bicks *et al.*, 2015). Alterazioni nella processazione della gratificazione e del dolore sociali possono contribuire alla svalutazione sistematica degli stimoli sociali ambientali. Ad esempio, nel disturbo d'ansia sociale, si è osservata un'aumentata sensibilità agli stimoli sociali dolorosi (ad esempio, l'esclusione sociale) (Hattingh *et al.*, 2012), mentre nella DMR si è osservata una ridotta attivazione neuronale in seguito a stimoli di gratificazione sociale (Derntl *et al.*, 2011).

Le strutture cerebrali e i neurotrasmettitori associati alle disfunzioni sociali sono in gran parte gli stessi nei diversi disturbi, indipendentemente dal meccanismo patofisiologico specifico. Probabilmente le disfunzioni neurobiologiche associate alle disfunzioni sociali che sono state identificate nelle ultime decadi riflettono alterazioni a livello di complesse reti neurali (*Figura 1*) (Bickart *et al.*, 2014b), piuttosto che alterazioni in singole aree cerebrali, come discusso in precedenza. A supporto di tale ipotesi, le aree cerebrali associate nei diversi disturbi a specifiche alterazioni del funzionamento sociale sono in gran parte le stesse e risultano coinvolte nei *network* neurali che sostengono il funzionamento sociale. Sfortunatamente, l'attuale conoscenza scientifica non permette di avere un quadro completo delle basi neurobiologiche che sostengono il funzionamento sociale e come queste vengano alterate dai meccanismi patofisiologici dei diversi disturbi neuropsichiatrici. In particolare, l'esatta correlazione tra alterazioni biochimiche-neurotrasmettitoriali e funzionamento neurale dei diversi *network* deve essere ancora in gran parte chiarita. Probabilmente un approccio combinato, che applichi tecniche complementari e modelli preclinici, è necessario per avanzare la co-

noscenza in questo campo. Inoltre, una valutazione più precisa e puntuale delle diverse disfunzioni sociali è probabilmente altrettanto necessaria per l'avanzamento della conoscenza, tenendo in considerazione dell'impatto di molteplici fattori sul funzionamento sociale stesso.

Gli studi condotti finora dimostrano tuttavia che i fattori esterni/interni aspecifici (come la sintomatologia, il funzionamento neurocognitivo, le caratteristiche socio-demografiche, ecc.), spiegano solamente una piccola percentuale della varianza del funzionamento sociale osservata nei pazienti (Bowie *et al.*, 2008; Fett *et al.*, 2011). Al contrario, alterazioni specifiche nei *network* che sostengono il funzionamento sociale sembrano spiegare fino al 40% della varianza del comportamento sociale (ad esempio, l'ampiezza della rete sociale del soggetto) (Bickart *et al.*, 2012). Anche per tali ragioni, il funzionamento sociale può essere considerato un dominio transdiagnostico, con substrati neurobiologici specifici che lo sostengono (Cuthbert, 2015). Una migliore conoscenza di tali substrati e degli effetti su di essi delle diverse *noxae* patogene potrebbe guidare lo sviluppo di nuovi trattamenti mirati, in grado di ripristinare/migliorare il funzionamento sociale dei pazienti affetti da significative compromissioni in tale area di funzionamento, come una parte dei pazienti affetti dai disturbi d'ansia e dell'umore.

Bibliografia

- Aa.Vv. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- Abu-Akel, A. & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. [Review]. *Neuropsychologia*, 49(11): 2971-2984. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012.
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Annual Review of Psychology*, 60: 693-716. DOI: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163514.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. & Damasio, A.R. (1995). Fear and the human amygdala. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Journal of Neuroscience*, 15(9): 5879-5891.
- Almeida, J.R., Versace, A., Mechelli, A., Hassel, S., Quevedo, K., Kupfer, D.J. & Phillips, M.L. (2009). Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological Psychiatry*, 66(5): 451-459. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.03.024.
- Alvares, G.A., Hickie, I.B. & Guastella, A.J. (2010). Acute effects of intranasal oxytocin on subjective and behavioral responses to social rejection. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(4): 316-321. DOI: 10.1037/a0019719.

- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F.F., Vieta, E., Bonnin Cdel, M. & Ayuso-Mateos, J.L. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5): 386-398. DOI: 10.1111/acps.12535.
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R. & Buckner, R.L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuron*, 65(4): 550-562. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.02.005.
- Ba, Z., Chen, M., Lai, J., Liao, Y., Fang, H., Lu, D., ... Lin, X. (2022). Heterogeneity of psychosocial functioning in patients with bipolar disorder: Associations with sociodemographic, clinical, neurocognitive and biochemical variables. *Frontiers in Psychiatry*, 13: 900757. DOI: 10.3389/fpsy.2022.900757.
- Balleine, B.W. & O'Doherty, J.P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Neuropsychopharmacology*, 35(1): 48-69. DOI: 10.1038/npp.2009.131.
- Barak, B. & Feng, G. (2016). Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. [Review]. *Nature Neuroscience*, 19(6): 647-655. DOI: 10.1038/nn.4276.
- Baribeau, D.A. & Anagnostou, E. (2015). Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. [Review]. *Frontiers in Neuroscience*, 9: 335. DOI: 10.3389/fnins.2015.00335.
- Barrett, L.F. & Satpute, A.B. (2013). Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(3): 361-372. DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.012.
- Bartlett, A.A., Singh, R. & Hunter, R.G. (2017). Anxiety and Epigenetics. [Review]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 978: 145-166. DOI: 10.1007/978-3-319-53889-1_8.
- Beesdo-Baum, K., Knappe, S., Fehm, L., Hofler, M., Lieb, R., Hofmann, S.G. & Wittchen, H.U. (2012). The natural course of social anxiety disorder among adolescents and young adults. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(6): 411-425. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01886.x.
- Bergan, J.F. (2015). Neural Computation and Neuromodulation Underlying Social Behavior. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Integrative and Comparative Biology*, 55(2): 268-280. DOI: 10.1093/icb/icv061.
- Bershad, A.K., Miller, M.A., Baggott, M.J. & de Wit, H. (2016). The effects of MDMA on socio-emotional processing: Does MDMA differ from other stimulants? [Review]. *Journal of Psychopharmacology*, DOI: 10.1177/02698811166663120.
- Bickart, K.C., Brickhouse, M., Negreira A., Sapolsky D., Feldman Barrett, L., Dickerson B.C. (2014a). Atrophy in distinct corticolimbic networks in frontotemporal dementia relates to social impairments measured using the Social Impairment Rating Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(4): 438-448. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304656.
- Bickart, K.C., Dickerson, B.C. & Barrett, L.F. (2014b). The amygdala as a hub in brain networks that support social life. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Neuropsychologia*, 63: 235-248. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.013.
- Bickart, K.C., Hollenbeck, M.C., Barrett, L.F. & Dickerson, B.C. (2012). Intrinsic amy-

- dala-cortical functional connectivity predicts social network size in humans. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Journal of Neuroscience*, 32(42): 14729-14741. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1599-12.2012.
- Bicks, L.K., Koike, H., Akbarian, S. & Morishita, H. (2015). Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. [Review]. *Frontiers in Psychology*, 6: 1805. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01805.
- Bierman, K.L. & Welsh, J.A. (2000). Assessing social dysfunction: the contributions of laboratory and performance-based measures. [Review]. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 29(4): 526-539. DOI: 10.1207/S15374424JCCP2904_6.
- Black, J.J., Clark, D.B., Martin, C.S., Kim, K.H., Blaze, T.J., Creswell, K.G. & Chung, T. (2015). Course of alcohol symptoms and social anxiety disorder from adolescence to young adulthood. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(6): 1008-1015. DOI: 10.1111/acer.12711.
- Blass, E.M. & Fitzgerald, E. (1988). Milk-induced analgesia and comforting in 10-day-old rats: opioid mediation. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 29(1): 9-13.
- Bora, E. & Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. [Meta-Analysis Review]. *Journal of Affective Disorders*, 191: 49-55. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.023.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K. & Harvey, P.D. (2008). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Biological Psychiatry*, 63(5): 505-511. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.05.022.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K. & Harvey, P.D. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3): 418-425. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.3.418.
- Brothers, L. (1990). The neural basis of primate social communication. *Motivation and Emotion*, 14(2): 81-91.
- Brotman, M.A., Tseng, W.L., Olsavsky, A.K., Fromm, S.J., Muhrer, E.J., Rutenberg, J.G., ... Leibenluft, E. (2014). Fronto-limbic-striatal dysfunction in pediatric and adult patients with bipolar disorder: impact of face emotion and attentional demands. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Psychological Medicine*, 44(8): 1639-1651. DOI: 10.1017/S003329171300202X.
- Buckholtz, J.W., Asplund, C.L., Dux, P.E., Zald, D.H., Gore, J.C., Jones, O.D. & Marois, R. (2008). The neural correlates of third-party punishment. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuron*, 60(5): 930-940. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.016.
- Buckner, J.D. & Turner, R.J. (2009). Social anxiety disorder as a risk factor for alcohol use disorders: a prospective examination of parental and peer influences. [Comparative Study] [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Drug and Alcohol Dependence*, 100(1-2): 128-137. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2008.09.018.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R. & Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38. DOI: 10.1196/annals.1440.011.

- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M. & Malhotra, A.K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Psychological Medicine*, 44(14): 3083-3096. DOI: 10.1017/S0033291714000439.
- Burkner, P.C., Williams, D.R., Simmons, T.C. & Woolley, J.D. (2017). Intranasal Oxytocin May Improve High-Level Social Cognition in Schizophrenia, But Not Social Cognition or Neurocognition in General: A Multilevel Bayesian Meta-analysis. [Meta-Analysis]. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6): 1291-1303. DOI: 10.1093/schbul/sbx053.
- Cacioppo, J.T. & Hawkley, L.C. (2009). Perceived social isolation and cognition. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10): 447-454. DOI: 10.1016/j.tics.2009.06.005.
- Caouette, J.D. & Guyer, A.E. (2014). Gaining insight into adolescent vulnerability for social anxiety from developmental cognitive neuroscience. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Developmental cognitive neuroscience*, 8: 65-76. DOI: 10.1016/j.dcn.2013.10.003.
- Carson, D.S., Berquist, S.W., Trujillo, T.H., Garner, J.P., Hannah, S.L., Hyde, S.A., ... Parker, K.J. (2015). Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Molecular Psychiatry*, 20(9): 1085-1090. DOI: 10.1038/mp.2014.132.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., ... Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Science*, 301(5631): 386-389. DOI: 10.1126/science.1083968.
- Challis, C. & Berton, O. (2015). Top-Down Control of Serotonin Systems by the Prefrontal Cortex: A Path toward Restored Socioemotional Function in Depression. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(7): 1040-1054. DOI: 10.1021/acscchemneuro.5b00007.
- Challis, C., Boulden, J., Veerakumar, A., Espallergues, J., Vassoler, F.M., Pierce, R.C., ... Berton, O. (2013). Raphe GABAergic neurons mediate the acquisition of avoidance after social defeat. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neuroscience*, 33(35): 13978-13988, 13988a. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2383-13.2013.
- Chaudhury, D., Walsh, J.J., Friedman, A.K., Juarez, B., Ku, S.M., Koo, J.W., ... Han, M.H. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nature*, 493(7433): 532-536. DOI: 10.1038/nature11713.
- Chelnokova, O., Laeng, B., Eikemo, M., Riegels, J., Loseth, G., Maurud, H., ... Leknes, S. (2014). Rewards of beauty: the opioid system mediates social motivation in humans. [Controlled Clinical Trial Letter Research Support, N.I.H., Extramural]. *Molecular Psychiatry*, 19(7): 746-747. DOI: 10.1038/mp.2014.1.
- Ching, C.R.K., Hibar, D.P., Gurholt, T.P., Nunes, A., Thomopoulos, S.I., Abe, C., ... Andreassen, O.A. (2022). What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Human Brain Mapping*, 43(1): 56-82. DOI: 10.1002/hbm.25098.
- Chou, M.Y., Amo, R., Kinoshita, M., Cherng, B.W., Shimazaki, H., Agetsuma, M., ... Okamoto, H. (2016). Social conflict resolution regulated by two dorsal habenular subregions in zebrafish. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Science*, 352(6281): 87-90. DOI: 10.1126/science.aac9508.

- Cohen Kadosh, K., Cohen Kadosh, R., Dick, F. & Johnson, M.H. (2011). Developmental changes in effective connectivity in the emerging core face network. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cerebral Cortex*, 21(6): 1389-1394. DOI: 10.1093/cercor/bhq215.
- Conson, M., Errico, D., Mazzarella, E., Giordano, M., Grossi, D. & Trojano, L. (2015). Transcranial Electrical Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Processing of Social Cognitive and Affective Information. [Randomized Controlled Trial]. *PLoS One*, 10(5): e0126448. DOI: 10.1371/journal.pone.0126448.
- Coria-Avila, G.A., Manzo, J., Garcia, L.I., Carrillo, P., Miquel, M. & Pfaus, J.G. (2014). Neurobiology of social attachments. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 43: 173-182. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.04.004.
- Cosmides, L. & Tooby, J. (1992) Cognitive Adaptations for Social Exchange (pp. 163-228). In: J.H. Barkow, L. Cosmides, J. Tooby (eds.), *The Adapted Mind: Evolutionary Psychology and the Generation of Culture*. Oxford: Oxford University Press.
- Cotter, J., Granger, K., Backx, R., Hobbs, M., Looi, C.Y. & Barnett, J.H. (2018). Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. [Meta-Analysis Review Systematic Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84: 92-99. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.014.
- Cusi, A.M., Nazarov, A., Holshausen, K., Macqueen, G.M. & McKinnon, M.C. (2012). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review Systematic Review]. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(3): 154-169. DOI: 10.1503/jpn.100179.
- Cuthbert, B.N. (2015). Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. [Review]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1): 89-97.
- Dabrowska, J., Hazra, R., Ahern, T.H., Guo, J.D., McDonald, A.J., Mascagni, F., ... Rainnie, D.G. (2011). Neuroanatomical evidence for reciprocal regulation of the corticotrophin-releasing factor and oxytocin systems in the hypothalamus and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat: Implications for balancing stress and affect. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9): 1312-1326. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.003.
- Dalili, M.N., Penton-Voak, I.S., Harmer, C.J. & Munafò, M.R. (2015). Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychological Medicine*, 45(6): 1135-1144. DOI: 10.1017/S0033291714002591.
- Derntl, B., Seidel, E.M., Eickhoff, S.B., Kellermann, T., Gur, R.C., Schneider, F. & Habel, U. (2011). Neural correlates of social approach and withdrawal in patients with major depression. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Society for Neuroscience*, 6(5-6): 482-501. DOI: 10.1080/17470919.2011.579800.
- Dickerson, B.C. (2015). Dysfunction of social cognition and behavior. [Case Reports Review]. *Continuum*, 21(3): 660-677. DOI: 10.1212/01.CON.0000466659.05156.1d.
- Dirks, M.A., Treat, T.A. & Weersing, V.R. (2007). Integrating theoretical, measurement, and intervention models of youth social competence. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Clinical Psychology Review*, 27(3): 327-347. DOI: 10.1016/j.cpr.2006.11.002.
- Dolen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K.W. & Malenka, R.C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nature*, 501(7466): 179-184. DOI: 10.1038/nature12518.

- Domes, G., Heinrichs, M., Glascher, J., Buchel, C., Braus, D.F. & Herpertz, S.C. (2007). Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological Psychiatry*, 62(10): 1187-1190. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.03.025.
- Domes, G., Schulze, L. & Herpertz, S.C. (2009). Emotion recognition in borderline personality disorder-a review of the literature. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Journal of Personality Disorders*, 23(1): 6-19. DOI: 10.1521/pedi.2009.23.1.6.
- Dunbar, R.I. (2009). The social brain hypothesis and its implications for social evolution. [Addresses]. *Annals of Human Biology*, 36(5):562-572. DOI: 10.1080/03014460902960289.
- Dunbar, R.I. & Shultz, S. (2007). Evolution in the social brain. [Review]. *Science*, 317(5843): 1344-1347. DOI: 10.1126/science.1145463.
- Dunsmoor, J.E. & Paz, R. (2015). Fear Generalization and Anxiety: Behavioral and Neural Mechanisms. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Biological Psychiatry*, 78(5): 336-343. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.04.010.
- Eisenberger, N.I. (2012). The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6): 421-434. DOI: 10.1038/nrn3231.
- Essau, C.A., Lewinsohn, P.M., Olaya, B. & Seeley, J.R. (2014). Anxiety disorders in adolescents and psychosocial outcomes at age 30. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Affective Disorders*, 163, 125-132. DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.033.
- Fett, A.K., Viechtbauer, W., Dominguez, M.D., Penn, D.L., van Os, J. & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3): 573-588. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.001.
- File, S.E. & Seth, P. (2003). A review of 25 years of the social interaction test. [Review]. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3): 35-53.
- Foland, L.C., Altshuler, L.L., Bookheimer, S.Y., Eisenberger, N., Townsend, J. & Thompson, P.M. (2008). Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychiatry Research*, 162(1): 27-37. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.04.007.
- Fox, N.A., Henderson, H.A., Marshall, P.J., Nichols, K.E. & Ghera, M.M. (2005). Behavioral inhibition: linking biology and behavior within a developmental framework. [Review]. *Annual Review of Psychology*, 56: 235-262. DOI: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141532.
- Frith, C.D. & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. [Comment Review]. *Neuron*, 50(4): 531-534. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.05.001.
- Fudge, J.L., Kelly, E.A., Pal, R., Bedont, J.L., Park, L. & Ho, B. (2017). Beyond the Classic VTA: Extended Amygdala Projections to DA-Striatal Paths in the Primate. *Neuropsychopharmacology*, 42(8): 1563-1576. DOI: 10.1038/npp.2017.38.
- Gillissie, E.S., Lui, L.M.W., Ceban, F., Miskowiak, K., Gok, S., Cao, B., ... McIntyre, R.S. (2022). Deficits of social cognition in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Review Systematic Review]. *Bipolar Disorders*, 24(2): 137-148. DOI: 10.1111/bdi.13163.
- Gkika, S., Wittkowski, A. & Wells, A. (2018). Social cognition and metacognition in social anxiety: A systematic review. [Review Systematic Review]. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 25(1): 10-30. DOI: 10.1002/cpp.2127.

- Glaser, Y.G., Zubieta, J.K., Hsu, D.T., Villafuerte, S., Mickey, B.J., Trucco, E.M., ... Heitzeg, M.M. (2014). Indirect effect of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variation on negative emotionality and alcohol use via right ventrolateral prefrontal cortex. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Journal of Neuroscience*, 34(11): 4099-4107. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3672-13.2014.
- Gradin, V.B., Perez, A., Macfarlane, J.A., Cavin, I., Waiter, G., Tone, E.B., ... Steele, J.D. (2016). Neural correlates of social exchanges during the Prisoner's Dilemma game in depression. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychological Medicine*, 46(6): 1289-1300. DOI: 10.1017/S0033291715002834.
- Green, M.F., Horan, W.P. & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10): 620-631. DOI: 10.1038/nrn4005.
- Green, M.F. & Leitman, D.I. (2008). Social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4): 670-672. DOI: 10.1093/schbul/sbn045.
- Groenewold, N.A., Opmeer, E.M., de Jonge, P., Aleman, A. & Costafreda, S.G. (2013). Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2): 152-163. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.015.
- Groppe, S.E., Gossen, A., Rademacher, L., Hahn, A., Westphal, L., Grunder, G. & Spreckelmeyer, K.N. (2013). Oxytocin influences processing of socially relevant cues in the ventral tegmental area of the human brain. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological Psychiatry*, 74(3): 172-179. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.12.023.
- Guastella, A.J., Mitchell, P.B. & Mathews, F. (2008). Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. [Randomized Controlled Trial]. *Biological Psychiatry*, 64(3): 256-258. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.02.008.
- Gunaydin, L.A., Grosenick, L., Finkelstein, J.C., Kauvar, I.V., Fenno, L.E., Adhikari, A., ... Deisseroth, K. (2014). Natural neural projection dynamics underlying social behavior. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Cell*, 157(7): 1535-1551. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.017.
- Guyer, A.E., Choate, V.R., Detloff, A., Benson, B., Nelson, E.E., Perez-Edgar, K., ... Ernst, M. (2012). Striatal functional alteration during incentive anticipation in pediatric anxiety disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural]. *The American Journal of Psychiatry*, 169(2): 205-212. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11010006.
- Hamm, L.L., Jacobs, R.H., Johnson, M.W., Fitzgerald, D.A., Fitzgerald, K.D., Langenecker, S.A., ... Phan, K.L. (2014). Aberrant amygdala functional connectivity at rest in pediatric anxiety disorders. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 4(1): 15. DOI: 10.1186/s13587-014-0015-4.
- Hampton, W.H., Unger, A., Von Der Heide, R.J. & Olson, I.R. (2016). Neural connections foster social connections: a diffusion-weighted imaging study of social networks. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(5): 721-727. DOI: 10.1093/scan/nsv153.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., ... Weinberger, D.R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. [Comparative Study]. *Science*, 297(5580): 400-403. DOI: 10.1126/science.1071829.

- Haro, J.M., Kahle-Wroblewski, K., Bruno, G., Belger, M., Dell'Agnello, G., Dodel, R., ... Argimon, J.M. (2014). Analysis of burden in caregivers of people with Alzheimer's disease using self-report and supervision hours. [Multicenter Study Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 18(7): 677-684. DOI: 10.1007/s12603-014-0036-0.
- Haro, J.M., Reed, C., Gonzalez-Pinto, A., Novick, D., Bertsch, J. & Vieta, E. (2011). 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *European Neuropsychopharmacology*, 21(4): 287-293. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.08.001.
- Hattingh, C.J., Ipser, J., Tromp, S.A., Syal, S., Lochner, C., Brooks, S.J. & Stein, D.J. (2012). Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6: 347. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00347.
- Herry, C., Bach, D.R., Esposito, F., Di Salle, F., Perrig, W.J., Scheffler, K., ... Seifritz, E. (2007). Processing of temporal unpredictability in human and animal amygdala. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neuroscience*, 27(22): 5958-5966. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5218-06.2007.
- Hooley, J.M., Gruber, S.A., Scott, L.A., Hiller, J.B. & Yurgelun-Todd, D.A. (2005). Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological Psychiatry*, 57(7): 809-812. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.012.
- Horacek, J., Mikolas, P., Tintera, J., Novak, T., Palenicek, T., Brunovsky, M., ... Alda, M. (2015). Sad mood induction has an opposite effect on amygdala response to emotional stimuli in euthymic patients with bipolar disorder and healthy controls. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(2): 134-142.
- Hostinar, C.E., Sullivan, R.M. & Gunnar, M.R. (2014). Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Psychological Bulletin*, 140(1): 256-282. DOI: 10.1037/a0032671.
- Hsu, D.T., Sanford, B.J., Meyers, K.K., Love, T.M., Hazlett, K.E., Walker, S.J., ... Zubieta, J.K. (2015). It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Molecular Psychiatry*, 20(2): 193-200. DOI: 10.1038/mp.2014.185.
- Hsu, D.T., Sanford, B.J., Meyers, K.K., Love, T.M., Hazlett, K.E., Wang, H., ... Zubieta, J.K. (2013). Response of the mu-opioid system to social rejection and acceptance. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Molecular Psychiatry*, 18(11): 1211-1217. DOI: 10.1038/mp.2013.96.
- Hulvershorn, L.A., Karne, H., Gunn, A.D., Hartwick, S.L., Wang, Y., Hummer, T.A. & Anand, A. (2012). Neural activation during facial emotion processing in unmedicated bipolar depression, euthymia, and mania. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Biological Psychiatry*, 71(7): 603-610. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.10.038.
- Hyatt, C.J., Calhoun, V.D., Pearlson, G.D. & Assaf, M. (2015). Specific default mode sub-networks support mentalizing as revealed through opposing network recruitment by social and semantic fMRI tasks. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Human Brain Mapping*, 36(8): 3047-3063. DOI: 10.1002/hbm.22827.

- Ibanez, A., Garcia, A.M., Esteves, S., Yoris, A., Munoz, E., Reynaldo, L., ... Manes, F. (2018). Social neuroscience: undoing the schism between neurology and psychiatry. [Review Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Society for Neuroscience*, 13(1): 1-39. DOI: 10.1080/17470919.2016.1245214.
- Inagaki, T.K., Ray, L.A., Irwin, M.R., Way, B.M. & Eisenberger, N.I. (2016). Opioids and social bonding: naltrexone reduces feelings of social connection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(5): 728-735. DOI: 10.1093/scan/nsw006.
- Inoue, Y., Yamada, K. & Kanba, S. (2006). Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *Journal of Affective Disorders*, 95(1-3): 125-127. DOI: 10.1016/j.jad.2006.04.018.
- Insel, T.R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. [Review]. *Neuron*, 65(6): 768-779. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.005.
- Jensen, J.H., Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L.V. & Miskowiak, K.W. (2016). Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: Associations with functional abilities. *Journal of Affective Disorders*, 205: 378-386. DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.018.
- Job, M.O., Tang, A., Hall, F.S., Sora, I., Uhl, G.R., Bergeson, S.E. & Gonzales, R.A. (2007). Mu (μ) opioid receptor regulation of ethanol-induced dopamine response in the ventral striatum: evidence of genotype specific sexual dimorphic epistasis. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological Psychiatry*, 62(6): 627-634. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.11.016.
- Jobst, A., Sabass, L., Palagyi, A., Bauriedl-Schmidt, C., Mauer, M.C., Sarubin, N., ... Padberg, F. (2015). Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Psychiatric Research*, 60: 170-177. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.001.
- Johnson, K.V. & Dunbar, R.I. (2016). Pain tolerance predicts human social network size. *Scientific Reports*, 6: 25267. DOI: 10.1038/srep25267.
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A.T., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Bangard, C., ... Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cortex*, 46(6): 769-780. DOI: 10.1016/j.cortex.2009.07.010.
- Kaldewaij, R., Koch, S.B., Volman, I., Toni, I. & Roelofs, K. (2017). On the Control of Social Approach-Avoidance Behavior: Neural and Endocrine Mechanisms. [Review]. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 30: 275-293. DOI: 10.1007/7854_2016_446.
- Kamilar-Britt, P. & Bedi, G. (2015). The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Controlled studies in humans and laboratory animals. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57: 433-446. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.016.
- Kennedy, D.P. & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11): 559-572. DOI: 10.1016/j.tics.2012.09.006.
- Kerestes, R., Chase, H.W., Phillips, M.L., Ladouceur, C.D. & Eickhoff, S.B. (2017). Multimodal evaluation of the amygdala's functional connectivity. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroimage*, 148: 219-229. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.023.
- Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., Pauli, P., Zwanzger, P., Baumann, C., ... Domschke, K. (2011). Serotonin transporter gene and childhood trauma--a G x E effect on anxiety sensitivity. *Depression and Anxiety*, 28(12): 1048-1057. DOI: 10.1002/da.20840.

- Koob, G.F. & Volkow, N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. [Review]. *Lancet Psychiatry*, 3(8): 760-773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- Koscik, T.R. & Tranel, D. (2011). The human amygdala is necessary for developing and expressing normal interpersonal trust. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Neuropsychologia*, 49(4): 602-611. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.023.
- Krajbich, I., Adolphs, R., Tranel, D., Denburg, N.L. & Camerer, C.F. (2009). Economic games quantify diminished sense of guilt in patients with damage to the prefrontal cortex. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Journal of Neuroscience*, 29(7): 2188-2192. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5086-08.2009.
- Kupferberg, A., Bicks, L. & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. [Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69: 313-332. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.002.
- Kupferberg, A., Hager, O.M., Fischbacher, U., Brandle, L.S., Haynes, M. & Hasler, G. (2016). Testing the social competition hypothesis of depression using a simple economic game. *BJPsych Open*, 2(2): 163-169. DOI: 10.1192/bjpo.bp.115.001362.
- Laurent, H.K. & Ablow, J.C. (2012). A cry in the dark: depressed mothers show reduced neural activation to their own infant's cry. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(2): 125-134. DOI: 10.1093/scan/nsq091.
- Lebow, M.A. & Chen, A. (2016). Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Molecular Psychiatry*, 21(4): 450-463. DOI: 10.1038/mp.2016.1.
- Lehmann, M.L., Brachman, R.A., Martinowich, K., Schloesser, R.J. & Herkenham, M. (2013). Glucocorticoids orchestrate divergent effects on mood through adult neurogenesis. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Journal of Neuroscience*, 33(7): 2961-2972. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3878-12.2013.
- Leong, J.K., Pestilli, F., Wu, C.C., Samanez-Larkin, G.R. & Knutson, B. (2016). White-Matter Tract Connecting Anterior Insula to Nucleus Accumbens Correlates with Reduced Preference for Positively Skewed Gambles. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuron*, 89(1): 63-69. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.015.
- Li, T.M. & Wong, P.W. (2015). Youth social withdrawal behavior (hikikomori): A systematic review of qualitative and quantitative studies. [Review]. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(7): 595-609. DOI: 10.1177/0004867415581179.
- Lieberman, M.D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Annual Review of Psychology*, 58: 259-289. DOI: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085654.
- Liu, R.T., Kraines, M.A., Massing-Schaffer, M. & Alloy, L.B. (2014). Rejection sensitivity and depression: mediation by stress generation. *Psychiatry*, 77(1): 86-97. DOI: 10.1521/psyc.2014.77.1.86.
- Lopez, N.L., Vazquez, D.M. & Olson, S.L. (2004). An integrative approach to the neurophysiological substrates of social withdrawal and aggression. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Development and Psychopathology*, 16(1): 69-93.
- Luo, M., Li, Y. & Zhong, W. (2016). Do dorsal raphe 5-HT neurons encode "beneficialness"? [Review]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 135: 40-49. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.008.

- Ma, Y., Shamay-Tsoory, S., Han, S. & Zink, C.F. (2016). Oxytocin and Social Adaptation: Insights from Neuroimaging Studies of Healthy and Clinical Populations. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(2): 133-145. DOI: 10.1016/j.tics.2015.10.009.
- Macoveanu, J. (2014). Serotonergic modulation of reward and punishment: evidence from pharmacological fMRI studies. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Brain Research*, 1556: 19-27. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.02.003.
- MacQueen, G.M., Young, L.T. & Joffe, R.T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(3): 163-170. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2001.00059.x.
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Robb, J.C., Marriott, M., Cooke, R.G. & Joffe, R.T. (2000). Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(5): 374-381. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2000.101005374.x.
- Marlin, B.J., Mitre, M., D'Amour J.A., Chao, M.V. & Froemke, R.C. (2015). Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nature*, 520(7548): 499-504. DOI: 10.1038/nature14402.
- Masten, C.L., Eisenberger, N.I., Borofsky, L.A., Pfeifer, J.H., McNealy, K., Mazziotta, J.C. & Dapretto, M. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(2): 143-157. DOI: 10.1093/scan/nsp007.
- McIntyre, R.S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B.I., Lopez-Jaramillo, C., Kessing, L.V., ... Mansur, R.B. (2020). Bipolar disorders. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Lancet*, 396(10265): 1841-1856. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. [Review]. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10): 483-506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- Monk, C.S., Telzer, E.H., Mogg, K., Bradley, B.P., Mai, X., Louro, H.M., ... Pine, D.S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Archives of General Psychiatry*, 65(5): 568-576. DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.568.
- Morawetz, C., Kellermann, T., Kogler, L., Radke, S., Blechert, J. & Derntl, B. (2016). Intrinsic functional connectivity underlying successful emotion regulation of angry faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(12): 1980-1991. DOI: 10.1093/scan/nsw107.
- Naranjo, C., Kornreich, C., Campanella, S., Noel, X., Vandriette, Y., Gillain, B., ... Constant, E. (2011). Major depression is associated with impaired processing of emotion in music as well as in facial and vocal stimuli. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Affective Disorders*, 128(3): 243-251. DOI: 10.1016/j.jad.2010.06.039.
- Nummenmaa, L., Manninen, S., Tuominen, L., Hirvonen, J., Kalliokoski, K.K., Nuutila, P., ... Sams, M. (2015). Adult attachment style is associated with cerebral mu-opioid receptor availability in humans. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Human Brain Mapping*, 36(9): 3621-3628. DOI: 10.1002/hbm.22866.
- Nusslock, R. & Alloy, L.B. (2017). Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC

- and translational neuroscience perspective. [Review]. *Journal of Affective Disorders*. DOI: 10.1016/j.jad.2017.02.001.
- O'Connell, L.A. & Hofmann, H.A. (2011). Genes, hormones, and circuits: an integrative approach to study the evolution of social behavior. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(3): 320-335. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.12.004.
- O'Toole, M.S., Hougaard, E. & Mennin, D.S. (2013). Social anxiety and emotion knowledge: a meta-analysis. [Meta-Analysis]. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(1): 98-108. DOI: 10.1016/j.janxdis.2012.09.005.
- Pincus, D., Kose, S., Arana, A., Johnson, K., Morgan, P.S., Borckardt, J., ... Nahas, Z. (2010). Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo controlled fMRI study. *Frontiers in Psychiatry*, 1: 134. DOI: 10.3389/fpsy.2010.00134.
- Pitcher, D., Walsh, V. & Duchaine, B. (2011). The role of the occipital face area in the cortical face perception network. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Experimental Brain Research*, 209(4): 481-493. DOI: 10.1007/s00221-011-2579-1.
- Plana, I., Lavoie, M.A., Battaglia, M. & Achim, A.M. (2014). A meta-analysis and scoping review of social cognition performance in social phobia, posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Journal of Anxiety Disorders*, 28(2): 169-177. DOI: 10.1016/j.janxdis.2013.09.005.
- Porcelli, S., Van Der Wee, N., van der Werff, S., Aghajani, M., Glennon, J.C., van Heukelum, S., ... Serretti, A. (2019). Social brain, social dysfunction and social withdrawal. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 97: 10-33. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.012.
- Proulx, C.D., Hikosaka, O. & Malinow, R. (2014). Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. [Review]. *Nature Neuroscience*, 17(9): 1146-1152. DOI: 10.1038/nn.3779.
- Reddy, L. & Kanwisher, N. (2007). Category selectivity in the ventral visual pathway confers robustness to clutter and diverted attention. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Current Biology*, 17(23): 2067-2072. DOI: 10.1016/j.cub.2007.10.043.
- Rizzolatti, G. & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Annual Review of Neuroscience*, 27: 169-192. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230.
- Rizzolatti, G. & Sinigaglia, C. (2016). The mirror mechanism: a basic principle of brain function. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(12): 757-765. DOI: 10.1038/nrn.2016.135.
- Robinson, O.J., Overstreet, C., Allen, P.S., Letkiewicz, A., Vytal, K., Pine, D.S. & Grillon, C. (2013). The role of serotonin in the neurocircuitry of negative affective bias: serotonergic modulation of the dorsal medial prefrontal-amygdala 'aversive amplification' circuit. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Intramural]. *NeuroImage*, 78: 217-223. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.075.
- Saygin, Z.M., Osher, D.E., Augustinack, J., Fischl, B. & Gabrieli, J.D. (2011). Connectivity-based segmentation of human amygdala nuclei using probabilistic tractography. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *NeuroImage*, 56(3): 1353-1361. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.006.
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F. & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. [Meta-Analysis Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42: 9-34. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.009.

- Scott-Van Zeeland, A.A., Dapretto, M., Ghahremani, D.G., Poldrack, R.A. & Bookheimer, S.Y. (2010). Reward processing in autism. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Autism Research*, 3(2): 53-67. DOI: 10.1002/aur.122.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., ... Greicius, M.D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Journal of Neuroscience*, 27(9): 2349-2356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
- Seiglie, M.P., Smith, K.L., Blasio, A., Cottone, P. & Sabino, V. (2015). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide induces a depressive-like phenotype in rats. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(20): 3821-3831. DOI: 10.1007/s00213-015-4045-4.
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N. & Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 5(3): 272-276. DOI: 10.1038/nn814.
- Shahrestani, S., Kemp, A.H. & Guastella, A.J. (2013). The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neuropsychopharmacology*, 38(10): 1929-1936. DOI: 10.1038/npp.2013.86.
- Shamay-Tsoory, S.G. & Abu-Akel, A. (2016). The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. [Review]. *Biological Psychiatry*, 79(3): 194-202. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.07.020.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., Berger, B.D. & Aharon-Peretz, J. (2003). Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(3): 324-337. DOI: 10.1162/089892903321593063.
- Sharma, S., Powers, A., Bradley, B. & Ressler, K.J. (2016). Gene x Environment Determinants of Stress- and Anxiety-Related Disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Annual Review of Psychology*, 67: 239-261. DOI: 10.1146/annurev-psych-122414-033408.
- Skuse, D.H. & Gallagher, L. (2009). Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(1): 27-35. DOI: 10.1016/j.tics.2008.09.007.
- Sole, B., Bonnin, C.M., Jimenez, E., Torrent, C., Torres, I., Varo, C., ... Reinares, M. (2018). Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(6): 516-527. DOI: 10.1111/acps.12871.
- Sollberger, M., Stanley, C.M., Wilson, S.M., Gyurak, A., Beckman, V., Growdon, M., ... Rankin, K.P. (2009). Neural basis of interpersonal traits in neurodegenerative diseases. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropsychologia*, 47(13): 2812-2827. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.006.
- Spence, S.H. & Rapee, R.M. (2016). The etiology of social anxiety disorder: An evidence-based model. [Review]. *Behaviour Research and Therapy*, 86: 50-67. DOI: 10.1016/j.brat.2016.06.007.
- Spunt, R.P., Satpute, A.B. & Lieberman, M.D. (2011). Identifying the what, why, and how of an observed action: an fMRI study of mentalizing and mechanizing during action observation. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1): 63-74. DOI: 10.1162/jocn.2010.21446.

- Stein, M.B. & Stein, D.J. (2008). Social anxiety disorder. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Lancet*, 371(9618): 1115-1125. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60488-2.
- Stuhrmann, A., Suslow, T. & Dannlowski, U. (2011). Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 1(1): 10. DOI: 10.1186/2045-5380-1-10.
- Surguladze, S.A., Marshall, N., Schulze, K., Hall, M.H., Walshe, M., Bramon, E., ... McDonald, C. (2010). Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroimage*, 53(1): 58-64. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.069.
- Svob Strac, D., Pivac, N. & Muck-Seler, D. (2016). The serotonergic system and cognitive function. [Review]. *Translational Neuroscience*, 7(1): 35-49. DOI: 10.1515/tnsci-2016-0007.
- Tabak, B.A., Meyer, M.L., Dutcher, J.M., Castle, E., Irwin, M.R., Lieberman, M.D. & Eisenberger, N.I. (2016). Oxytocin, but not vasopressin, impairs social cognitive ability among individuals with higher levels of social anxiety: a randomized controlled trial. [Randomized Controlled Trial]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(8): 1272-1279. DOI: 10.1093/scan/nsw041.
- Takahashi, H., Takano, H., Camerer, C.F., Ideno, T., Okubo, S., Matsui, H., ... Suhara, T. (2012). Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PNAS*, 109(11): 4281-4284. DOI: 10.1073/pnas.1118687109.
- Tesli, M., Kauppi, K., Bettella, F., Brandt, C.L., Kaufmann, T., Espeseth, T., ... Andreassen, O.A. (2015). Altered Brain Activation during Emotional Face Processing in Relation to Both Diagnosis and Polygenic Risk of Bipolar Disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS One*, 10(7): e0134202. DOI: 10.1371/journal.pone.0134202.
- Tremeau, F., Antonius, D., Malaspina, D., Goff, D.C. & Javitt, D.C. (2016). Loneliness in schizophrenia and its possible correlates. An exploratory study. *Psychiatry Research*, 246, 211-217. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.09.043.
- Turchi, F., Amodeo, G., Favaretto, E., Righini, S., Mellina, E., La Mela, C. & Fagiolini, A. (2016). [Neural basis of social cognition in bipolar disorder]. [Review]. *Rivista di Psichiatria*, 51(5): 177-189. DOI: 10.1708/2476.25886.
- van Neerven, T., Bos, D.J. & van Haren, N.E. (2021). Deficiencies in Theory of Mind in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A systematic review of secondary literature. [Review Systematic Review]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 249-261. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.011.
- Vialou, V., Bagot, R.C., Cahill, M.E., Ferguson, D., Robison, A.J., Dietz, D.M., ... Nestler, E.J. (2014). Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: role of DeltaFosB. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neuroscience*, 34(11): 3878-3887. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1787-13.2014.
- Wang, J., Qin, W., Liu, B., Zhou, Y., Wang, D., Zhang, Y., ... Yu, C. (2014). Neural mechanisms of oxytocin receptor gene mediating anxiety-related temperament. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain Structure and Function*, 219(5): 1543-1554. DOI: 10.1007/s00429-013-0584-9.
- Wang, X., Song, Y., Zhen, Z. & Liu, J. (2016). Functional integration of the posterior superior temporal sulcus correlates with facial expression recognition. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Human Brain Mapping*, 37(5): 1930-1940. DOI: 10.1002/hbm.23145.

- Winter, J. & Jurek, B. (2019). The interplay between oxytocin and the CRF system: regulation of the stress response. [Review]. *Cell and Tissue Research*, 375(1): 85-91. DOI: 10.1007/s00441-018-2866-2.
- Wolkenstein, L., Schonenberg, M., Schirm, E. & Hautzinger, M. (2011). I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Journal of Affective Disorders*, 132(1-2): 104-111. DOI: 10.1016/j.jad.2011.02.010.
- Wook Koo, J., Labonte, B., Engmann, O., Calipari, E.S., Juarez, B., Lorsch, Z., ... Nestler, E.J. (2016). Essential Role of Mesolimbic Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Social Stress-Induced Depressive Behaviors. *Biological Psychiatry*, 80(6): 469-478. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.12.009.
- Wu, X., Wu, J., Xia, S., Li, B. & Dong, J. (2013). Icaritin opposes the development of social aversion after defeat stress via increases of GR mRNA and BDNF mRNA in mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behavioural Brain Research*, 256: 602-608. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.09.034.
- Yager, L.M., Garcia, A.F., Wunsch, A.M. & Ferguson, S.M. (2015). The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Neuroscience*, 301: 529-541. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033.
- Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R.L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neurophysiology*, 106(3): 1125-1165. DOI: 10.1152/jn.00338.2011.
- Zaki, J., Hennigan, K., Weber, J. & Ochsner, K.N. (2010). Social cognitive conflict resolution: contributions of domain-general and domain-specific neural systems. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Neuroscience*, 30(25): 8481-8488. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0382-10.2010.
- Zhong, B.L., Chen, S.L., Tu, X. & Conwell, Y. (2017). Loneliness and Cognitive Function in Older Adults: Findings From the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Journals of Gerontology – Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(1): 120-128. DOI: 10.1093/geronb/gbw037.