

生命早期社交孤立破坏社会功能及内侧前额叶皮层调控机制

克丽比努尔·艾尔肯

西南大学心理学部, 重庆

收稿日期: 2024年1月9日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月25日

摘要

该综述文章探讨了生命早期社交孤立对个体心理健康和社会功能的长期负面影响, 特别聚焦于内侧前额叶皮层(mPFC)的作用。研究指出, 早期的社交孤立可以造成认知障碍和社交技能损害, 这些问题可能持续到成年期。结合人类和啮齿动物研究, 文章提出社交孤立可能通过损害mPFC神经元发育来影响成年后的社交行为, 并提出了可能的改善方案。文章为理解生命早期社交孤立如何通过影响mPFC神经发育进而损害成年后心理健康和社会功能提供了深刻洞察, 为制定针对性的心理健康干预措施奠定了理论基础。

关键词

社交孤立, 内侧前额叶皮层, 社会功能, 生命早期逆境, 母婴分离

Early Life Social Isolation Affecting Social Function: Regulation Mechanism of Medial Prefrontal Cortex

Kelibinuer·Aierken

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: Jan. 9th, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

This review explores the protracted adverse effects of social isolation in the early stages of life on the psychological well-being and sociability of individuals, with a particular focus on the role of the medial prefrontal cortex (mPFC). The studies suggest that social isolation experienced early in

life may lead to cognitive impairments and diminished social capabilities, complications that can persist into adulthood. Synthesizing research from both human subjects and rodent models, the article posits that social isolation may exert its influence on adult social conduct by detrimentally affecting the development of neurons in the mPFC, and proposes potential avenues for amelioration. The paper offers profound insights into understanding how early life social isolation can impact neurodevelopment in the mPFC, thereby impairing mental health and social functionality in later life, thereby laying a theoretical foundation for the formulation of targeted psychological health interventions.

Keywords

Social Isolation, Medial Prefrontal Cortex, Social Function, Early Life Adversity, Maternal Separation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

孤独越来越被认为会严重威胁心理健康，它对身体健康的损害可能是通过生理、心理或行为机制等方面[1]。社交孤立(Social Isolation, SI)指的是人与社会之间完全或是接近完全缺乏联系的状态[2]，在人类和啮齿动物研究中通常被认为是早期生活应激源[3]。儿童生命早期(童年和青春期)是控制生物体能量稳态和应激反应的神经回路成熟的关键时期，也是社交行为可塑性的关键期。生命早期经历社交孤立对心理和社会功能都有产生持续的影响，这可能会导致成年后的社会功能缺陷[4] [5]。

内侧前额叶皮层(the Medial Prefrontal Cortex, mPFC)作为大脑前额叶皮层(Prefrontal Cortex, PFC)子区，是调节社交行为的关键脑区。在人类童年和青春期，mPFC 神经机制的成熟发育对社会功能快速发展发挥关键作用[6]。在脑发育关键时期，经历社交孤立会导致前额叶皮层和神经发育不成熟[7]，进而导致社会功能障碍。

本文从生命早期 mPFC 发育关键期角度出发，谈论社交孤立对人类和啮齿动物心理和社会功能的影响，试图从神经机制层面回答：社交孤立如何破坏成年后的社会功能。结合人类和啮齿动物两方面的研究进展，研究社交孤立诱导的精神类疾病和行为缺陷，可为心理学、行为学和神经生物学等各个研究领域提供有力的证据。此外，深究生命早期社交孤立的影响不仅关乎理解神经发育和心理健康的关键因素，而且对促进长期的个体健康发展和社会发展具有重要意义。社交能力和心理健康问题的累积不仅为个体带来痛苦，也对社会资源产生压力，这再次突显了探讨该议题的必要性。早期识别社交孤立可能带来的长期影响，为政策制定和疾病预防提供了重要的策略方向。因此，本文旨在通过对生命早期社交孤立及其长远影响的探讨，为实现更加健康、适应性强的社会和促进心理健康干预的政策制定提供科学依据。

2. 生命早期社交孤立对基本心理功能的影响

2.1. 社交孤立影响心理功能——基于人类研究

生命早期社交孤立是导致心理功能发育不良和精神疾病发展的关键原因。生命早期的不良经历会对个体造成巨大影响，其表现为认知能力下降、情感体验缺失、社交行为异常、自我情绪调节能力弱等，使人难以建立亲密关系[8] [9]。生命早期生活经验会塑造大脑的神经可塑性，并且长期激活压力反应系统，

这时的不良影响会贯穿整个生命周期,对大脑的结构和神经发育也存在影响[10][11]。在这里,将“早期生活经历”定义为儿童时期(18岁之前)的生活经历,该时期个体对社会刺激的敏感性会提高,并且对同伴互动的需求也会增加。从生命早期成长经历而言,可以把社交孤立看作是精神疾病发展或恶化的关键因素之一,如情绪障碍、抑郁症、焦虑症、人格障碍、注意力缺陷多动障碍和自闭症谱系障碍(ASD)等疾病[11][12]。儿童福利机构的儿童会遭受社交孤立,他们表现出认知和社会情感发育延迟、注意力缺陷、情绪调节和社会依恋受损,患精神疾病的风险和出现语言障碍也大大[13][14][15]。语言问题可能会夸大他们的社交孤立程度,并会出现焦虑、抑郁、偏执和敌意等心理问题。

2.2. 社交孤立影响心理功能——基于啮齿动物研究

根据发育阶段特征选择合适的啮齿动物模型可模拟人类儿童期和青春期社交孤立逆境。啮齿动物是社会性动物,需在整个生命中保持群居。啮齿动物个体间的社交互动对于确保神经发育和生理成熟至关重要,尤其是在生命早期大脑正处于发育关键期,社会接触的频率和强度会达到顶峰[16][17]。在啮齿动物中社交孤立饲养模式通常被认为是早期生活压力源。为了验证社交孤立对儿童期和青少年期发育的影响,通常将儿童期定义为断奶前(对应于出生后21天前)[18],青少年期则定义在断奶和成年之间的时间段(对应于出生后21~40天左右的时间段),有研究证明,小鼠在出生后20~40天经历社交孤立会抑制其探索行为,而在出生后51~65天经历社交孤立则不会出现这种行为差异[8]。

母婴关系的质量决定成年后的适应社会能力和社会功能。在大多数哺乳动物中,母婴关系在断奶时终止。有人认为断奶不仅仅是从哺乳到独立进食的过渡,而是一种独特的、关键的、不可逆转的、决定成人情感和社会行为的行为变化过程,因此在此时期干预母婴关系可能会产生持久的影响[19][20][21][22][23]。因为新生啮齿动物出生后21天内需要靠母亲来维持生命和体温,所以儿童时期的社交孤立模型常用母婴分离(Maternal Separation, MS)范式。该范式通过剥夺生命早期社会环境来建立早期生活压力源。以目前的研究成果而言,母婴分离范式造成的社交孤立可分为两种:一种可称为部分社交孤立,是在母婴分离中,幼崽仅与其母亲分开,但是跟同胎幼崽在一起[24];另一种可称为完全社交孤立,是同时与母亲和同胎幼崽分开单独饲养[25]。Weiss等人认为,完全社交孤立可能引起更大程度的发育改变,因此这两种方式可导致母婴分离造成的社交孤立强度差异。在生命早期暴露于应激源(如母婴分离),幼崽表现出前额叶和海马体的树突树枝状减少,大脑背侧前扣带皮层损伤,并引起纹状体和海马内神经生化标志物(如BDNF)水平显著降低[26][27]。这些脑区的损伤会影响婴儿形成依恋关系,从而进一步影响婴儿和母亲的依恋过程 and 安全感,最后导致成年后的社交障碍[10][28]。

综上所述,生命早期的社交孤立是影响心理健康和神经发育的一个重要因素,其不良影响可能会延伸至成年,并对个体的社交能力、情绪管理和精神健康有持久的影响。啮齿动物研究提供了一个富有洞见的平台,用于探索社交孤立的生物学机制,并观察其对行为和神经发育的长期影响,弥补了单纯依赖问卷或行为观察的人类研究的局限性,使我们能够深入探究这些影响的神经生物学基础,并为未来预防和治疗相关心理健康问题提供理论支持。

3. 生命早期社交孤立对社会功能的影响

3.1. 生命早期社交孤立对社交行为的影响

生命早期的社交孤立破坏正常社交行为。社交孤立对个体行为的影响是一个重要的研究领域。在人类上的研究得出,社交孤立会引起社交回避、出现对社交的负面看法和社交能力下降等不良影响[2][29]。在啮齿动物研究中,社交孤立主要的长期症状可在许多行为实验中被观察到。研究证明,在青春期进行28天的社交孤立,大鼠表现出焦虑和抑郁样行为[30],雌性小鼠表现出明显的社交逃避,不愿与同类进

行交流[31], 并且诱发了学习缺陷[32]。Clemenza 等人利用像素跟踪系统评估社交孤立对小鼠身体活动的影响, 监测了同笼饲养伴侣小鼠与孤立小鼠的社交运动行为。实验证明与有伴侣的小鼠相比, 社交孤立的小鼠的社交活动水平较低[33]。

3.2. 生命早期社交孤立对攻击行为的影响

攻击行为的增加是社交孤立破坏社会功能的关键指标。研究人员利用单笼饲养模型模拟社交孤立, 他们将青春期 3 周龄的雌性和雄性小鼠分别连续单笼饲养 5 周, 结果发现雄性小鼠的攻击性明显增强, 表现出冷漠(不接触同伴)和攻击行为(咬脖颈) [31]。在生命早期经历母婴分离的成年雄性大鼠的攻击行为显著高于对照组动物[34]。由这些结果可以得出, 类似于母婴分离早期生活压力导致的社交孤立会导致情绪和社会功能发生强烈变化, 从而增加患精神病(如情绪和攻击性障碍)的风险。mPFC 是控制攻击行为的关键部位[35], 多条证据表明, 该区域的功能障碍会促进动物和人类出现异常攻击行为[36] [37] [38]。由此可以推测, 社交孤立引起的攻击行为的增加, 可能是 mPFC 功能受损导致的。

4. 生命早期社交孤立影响社会功能——内侧前额叶皮层发育机制

生命早期社交孤立破坏内侧前额叶皮层神经正常发育

生命早期社交孤立生命可破坏 mPFC 神经元的正常发育。群体生活在哺乳动物社会中很常见, 适应群体生活的进化压力被认为是啮齿动物 mPFC 进化的主要驱动力。小鼠出生后第一周经历母婴分离, 使 mPFC 的抑制性神经元和突触的数量减少, 并改变了神经发育和髓鞘形成, 导致成年后社交缺陷[39] [40]。纽约州立大学研究人员对单笼饲养模型模拟青春期社交孤立, 发现雄性小鼠的 mPFC 神经元放电活动减弱。这说明青春期的社交孤立损害了 mPFC 神经元放电活动。而雌性小鼠在在社交过程中神经元放电活动减弱, 自发性兴奋性突触后电流减弱。这就表明 mPFC 脑区锥体神经元放电活动的减弱与雄性小鼠攻击行为, 并且与雌性小鼠的社交障碍密切相关[31]。

生命早期社交孤立通过损害髓鞘发育, 进而导致社会功能受损。研究表明, mPFC 的髓鞘形成对于小鼠的社交能力是必要的[41] [42], 这表明 mPFC 中的髓鞘形成可能是 mPFC 功能完整性的关键要素之一。生命早期社交孤立导致前额叶皮质功能障碍和髓鞘功能减退[43]。有研究证明, 断奶后立即隔离 2 周的小鼠, 会出现 mPFC 相关行为的缺陷和 mPFC 深层的髓鞘形成不足, 并且这种损害不会随着重新引入社会环境而改善[44]。这些数据可以表明, 由社交孤立引起 mPFC 深层的髓鞘功能减退与 PFC 功能障碍有关。同样地, 刘佳等人也得出了相似的结论, 成年小鼠长期社交孤立会导致 PFC 少突胶质细胞的行为、转录和超微结构发生变化, 并导致成年小鼠髓鞘形成受损[45]。

鉴于这些发现可以得出, 社交孤立很可能导致 mPFC 神经元回路的生理变化。髓鞘形成是决定神经传导速度的关键机制, 它通过优化动作电位到达的时间来改变神经回路的神经元连接, 神经元的充分激发也是髓鞘形成所必需的。这些发现强调了生命早期社交经验在神经发育中的重要性, 并揭示了 mPFC 神经元和髓鞘发育不全可能是社交孤立影响社交功能的关键生物学机制。

5. 总结与展望

本文旨在探讨生命早期社交孤立如何通过影响 mPFC 的神经发育进而改变社会功能的具体机制。人类和啮齿动物研究表明, 生命早期社交孤立对大脑结构发育和与心理健康问题相关的行为具有重大且潜在的长期影响。若在生命早期的发育阶段暴露于慢性压力(如社交孤立), 将会导致神经可塑性的显著改变, 神经可塑性功能的变化会影响大脑多个区域突触神经传递, 这会对大脑发育造成长期且不可逆转的损害, 进一步影响个体成年后的各类行为。

为了实现这一目标,可以提出以下基本理论假设:1) 社交孤立导致社会功能障碍,并且会破坏 mPFC 的正常发育,若通过增加神经元和髓鞘活动是否能逆转社交孤立引起的社会功能障碍?在未来的研究思路,首先可基于动物行为学手段考察社交孤立对大鼠的社交功能及相关心理功能(包括:焦虑、抑郁和执行功能)产生的影响,接着通过光遗传或者化学遗传学技术鉴定不同神经元和髓鞘种类,直接干预 mPFC,确定其上游和下游目标脑区,揭示生命早期社交孤立破坏社会功能的神经环路;2) 运用在实际的社会或临床实践:通过认知训练改善 mPFC 的发育缺陷引起的社会功能。生命早期是大脑神经可塑性关键期,但现有研究发现青少年期和成年以后的大脑也具有可塑性。从临床实践的角度考虑,可专注于成年后通过学习与认知训练引起的神经可塑性变化,对改善社交孤立引起的 mPFC 的发育缺陷提出合理的干预方面的建议,为后续改善成年后的社会功能缺陷提供帮助。3) 通过再社会化改善早期社交孤立所引起的社会功能障碍。研究表明,儿童福利机构长大的儿童在被收养后,重新接触社会环境和家庭环境可以逆转认知发展缺陷[13] [14]。啮齿动物研究结果也佐证了这一点,再社会化可以通过恢复髓鞘和神经元发育,使行为恢复正常,并且提高认知能力[45] [46] [47]。成年后的再社会化可在一定程度上改善生命早期社交孤立引起的社会功能缺陷,减少攻击行为,增加良好的亲社会行为。

在对生命早期社交孤立及其对内侧前额叶皮层(mPFC)影响的研究文献进行深入分析时,我们发现了几个关键的方法学限制和研究间的不一致之处。首先,研究样本的选择存在显著的偏差。大多数研究集中在特定的啮齿动物模型上,尤其是小鼠和大鼠,这可能限制了研究发现的泛化性。虽然这些模型为理解生命早期社交孤立的影响提供了宝贵的生物学洞察,但人类研究的缺乏意味着我们无法直接将这些发现应用于更广泛的人口。其次,实验设计方面的差异也对研究结果产生了影响。例如,社交孤立的时间长度、开始的生命阶段以及是否采用了再社会化干预等因素在不同研究中有所不同,这些因素都被证明对 mPFC 的发展和社会功能的影响有重要影响。关于研究结果的一致性,虽然大部分研究都支持生命早期社交孤立对 mPFC 发展和社会功能有负面影响的观点,但结果具体表现在不同研究之间有显著差异。例如有些研究发现社交孤立导致攻击行为增加,而其他研究则发现社交退缩或焦虑行为的增加。这些差异可能反映了不同研究方法的局限性,也可能揭示了潜在的生物学和环境因素的复杂相互作用。

理论上,我们的综述强调了生命早期社交孤立与 mPFC 发展之间复杂的相互作用,及其对个体社会功能的长远影响。我们指出了现有理论框架在解释社交孤立影响的生物学机制方面的不足,并提出了一个更综合的视角。这种综合性的理解为开发针对性的干预措施提供了理论基础,旨在缓解或逆转社交孤立的不利影响。

实践上,本综述提供了对现有干预措施有效性的深入见解,并强调了在干预设计中考虑个体差异的重要性。我们指出,有效的干预策略应基于对生命早期社交孤立影响深层机制的理解,包括对 mPFC 及其在社会行为中作用的探索。此外,我们的分析强调了发展早期评估工具的必要性,以便及时识别受社交孤立影响的个体,并实施早期干预。

综上所述,我们的综述不仅填补了现有文献中的关键空白,而且为理论发展和实践应用提供了新的方向,同时为未来的研究设定了具体的路径和目标。通过这些努力,我们期望促进对生命早期社交孤立影响的更深刻理解,并为相关的心理健康和社会功能问题提供有效的预防和干预策略。尽管目前的研究为我们提供了宝贵的见解,但未来的研究需要采用更加标准化和多样化的方法,包括跨种类的研究、长期随访以及采用综合性评估工具,以更全面地理解生命早期社交孤立对 mPFC 发展及其后续社会功能影响的复杂机制。此外,研究应致力于解决现有研究中发现的不一致性,并探索不同个体之间反应差异的潜在原因,以便更准确地预测和干预相关的心理健康和社会功能问题。因此,未来研究应重点关注以下几个方面:

第一,通过比较各项研究,我们发现尽管大多数研究支持生命早期社交孤立对 mPFC 发展和社会功

能有负面影响的观点，但结果的具体表现和强度在不同研究之间有显著差异。这反映了实验设计的复杂性以及生物学和环境因素之间复杂相互作用的影响。因此，未来的研究需要更加关注方法学的标准化、实验条件的一致性和跨研究比较的可行性，以便更准确地理解生命早期社交孤立的影响，进而为相关心理健康和社会功能问题的预防和干预提供科学依据。

第二，mPFC 不只是社交行为有关脑区，它也是调控情绪、动机、学习、注意力的控制的重要脑区。在这里我们只讨论了社交孤立通过作用于 mPFC 神经机制发育从而影响社会功能的内在机制，但并未讨论 mPFC 的发育缺陷导致的情绪、动机等因素的改变，从而间接地影响社会功能的过程。未来研究可以深入探索 mPFC 发育缺陷对情绪、动机等非社交认知过程的影响，以及这些影响如何间接地改变个体的社会功能。可以利用不同类型的神经科学研究技术，如功能磁共振成像(fMRI)、正电子发射断层扫描(PET)、电生理技术等，来观察 mPFC 在情绪和动机调节过程中的活动模式，以及当这些过程受损时，它们是如何影响社会功能的。

参考文献

- [1] Leigh-Hunt, N., Bagguley, D., Bash, K., Turner, V., Turnbull, S., Valtorta, N. and Caan, W. (2017) An Overview of Systematic Reviews on the Public Health Consequences of Social Isolation and Loneliness. *Public Health*, **152**, 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>
- [2] Pourriyahi, H., Yazdanpanah, N., Saghadzadeh, A. and Rezaei, N. (2021) Loneliness: An Immunometabolic Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 12162. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212162>
- [3] Wright, I.K., Ismail, H., Upton, N. and Marsden, C.A. (1991) Effect of Isolation Rearing on 5-HT Agonist-Induced Responses in the Rat. *Psychopharmacology*, **105**, 259-263. <https://doi.org/10.1007/BF02244319>
- [4] Kuniishi, H., Nakatake, Y., Sekiguchi, M. and Yamada, M. (2022) Adolescent Social Isolation Induces Distinct Changes in the Medial and Lateral OFC-BLA Synapse and Social and Emotional Alterations in Adult Mice. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **47**, 1597-1607. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01358-6>
- [5] Shi, D.D., Zhang, Y.D., Ren, Y.Y., Peng, S.Y., Yuan, T.F. and Wang, Z. (2021) Predictable Maternal Separation Confers Adult Stress Resilience via the Medial Prefrontal Cortex Oxytocin Signaling Pathway in Rats. *Molecular Psychiatry*, **26**, 7296-7307. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01293-w>
- [6] Bicks, L.K., Koike, H., Akbarian, S. and Morishita, H. (2015) Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Frontiers in Psychology*, **6**, Article No. 1805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>
- [7] Yamamuro, K., Yoshino, H., Ogawa, Y., Makinodan, M., Toritsuka, M., Yamashita, M., Corfas, G. and Kishimoto, T. (2018) Social Isolation during the Critical Period Reduces Synaptic and Intrinsic Excitability of a Subtype of Pyramidal Cell in Mouse Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, **28**, 998-1010. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx010>
- [8] Arakawa H. (2018) Ethological Approach to Social Isolation Effects in Behavioral Studies of Laboratory Rodents. *Behavioural Brain Research*, **341**, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.022>
- [9] Xia, N. and Li, H. (2018) Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, **28**, 837-851. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7312>
- [10] A Andemir, E., Post, A., Dischinger, U.S., Palme, R., Slattery, D.A., O'Leary, A. and Reif, A. (2019) Limited Effects of Early Life Manipulations on Sex-Specific Gene Expression and Behavior in Adulthood. *Behavioural Brain Research*, **369**, Article ID: 111927. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111927>
- [11] Yamamuro, K., Bicks, L.K., Leventhal, M.B., Kato, D., Im, S., Flanigan, M.E., Garkun, Y., Norman, K.J., Caro, K., Sadahiro, M., Kullander, K., Akbarian, S., Russo, S.J. and Morishita, H. (2020) A Prefrontal-Paraventricular Thalamus Circuit Requires Juvenile Social Experience to Regulate Adult Sociability in Mice. *Nature Neuroscience*, **23**, 1240-1252. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0695-6>
- [12] Loades, M.E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Linney, C., McManus, M.N., Borwick, C. and Crawley, E. (2020) Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **59**, 1218-1239.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009>
- [13] Bos, K., Zeanah, C.H., Fox, N.A., Drury, S.S., McLaughlin, K.A. and Nelson, C.A. (2011) Psychiatric Outcomes in Young Children with a History of Institutionalization. *Harvard Review of Psychiatry*, **19**, 15-24.

- <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.549773>
- [14] Nelson, C.A., 3rd, Zeanah, C.H. and Fox, N.A. (2019) How Early Experience Shapes Human Development: The Case of Psychosocial Deprivation. *Neural Plasticity*, **2019**, Article ID: 1676285. <https://doi.org/10.1155/2019/1676285>
- [15] Pawliczuk, W., Kaźmierczak-Mytkowska, A., Srebnicki, T. and Wolańczyk, T. (2018) The Prevalence of Mental Disorders among Children and Youth Staying in Residential Institutions, Children's Homes—A Review of Epidemiological Studies. *Psychiatriapolska*, **52**, 345-353. <https://doi.org/10.12740/PP/75738>
- [16] Vanderschuren, L.J., Achterberg, E.J. and Trezza, V. (2016) The Neurobiology of Social Play and Its Rewarding Value in Rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **70**, 86-105. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.025>
- [17] Vanderschuren, L.J. and Trezza, V. (2014) What the Laboratory Rat Has Taught Us about Social Play Behavior: Role in Behavioral Development and Neural Mechanisms. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, **16**, 189-212. https://doi.org/10.1007/7854_2013_268
- [18] Vanderschuren, L.J., Achterberg, E.J. and Trezza, V. (2016) The Neurobiology of Social Play and Its Rewarding Value in Rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **70**, 86-105. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.025>
- [19] Čater, M. and Majdič, G. (2022) How Early Maternal Deprivation Changes the Brain and Behavior? *The European Journal of Neuroscience*, **55**, 2058-2075. <https://doi.org/10.1111/ejn.15238>
- [20] Chen, L. and Jackson, T. (2016) Early Maternal Separation and Responsiveness to Thermal Nociception in Rodent Offspring: A Meta-Analytic Review. *Behavioural Brain Research*, **299**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.022>
- [21] Crispel, Y., Katz, O., Ben-Yosef, D. and Hochberg, Z. (2013) Effects of Breastfeeding on Body Composition and Maturation Tempo in the Rat. *BMC Medicine*, **11**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-114>
- [22] Ou-Yang, B., Hu, Y., Fei, X.Y., Cheng, S.T., Hang, Y., Yang, C. and Cheng, L. (2022) A Meta-Analytic Study of the Effects of Early Maternal Separation on Cognitive Flexibility in Rodent Offspring. *Developmental Cognitive Neuroscience*, **56**, Article ID: 101126. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101126>
- [23] Zeng, H., Yu, Z., Huang, Q. and Xu, H. (2021) Attachment Insecurity in Rats Subjected to Maternal Separation and Early Weaning: Sex Differences. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **15**, Article ID: 637678. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.637678>
- [24] Ellenbroek, B.A. and Cools, A.R. (1998) The Neurodevelopment Hypothesis of Schizophrenia: Clinical Evidence and Animal Models. *Neuroscience Research Communications*, **22**, 127-136. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6769\(199805/06\)22:3<127::AID-NRC1>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6769(199805/06)22:3<127::AID-NRC1>3.0.CO;2-X)
- [25] Weiss, I.C., Domeney, A.M., Moreau, J.L., Russig, H. and Feldon, J. (2001) Dissociation between the Effects of Pre-Weaning and/or Post-Weaning Social Isolation on Prepulse Inhibition and Latent Inhibition in Adult Sprague—Dawley Rats. *Behavioural Brain Research*, **121**, 207-218. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00166-8](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00166-8)
- [26] Ognibene, E., Adriani, W., Caprioli, A., Ghirardi, O., Ali, S.F., Aloe, L. and Laviola, G. (2008) The Effect of Early Maternal Separation on Brain Derived Neurotrophic Factor and Monoamine Levels in Adult Heterozygous Reeler Mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **32**, 1269-1276. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.023>
- [27] Roceri, M., Hendriks, W., Racagni, G., Ellenbroek, B.A. and Riva, M.A. (2002) Early Maternal Deprivation Reduces the Expression of BDNF and NMDA Receptor Subunits in Rat Hippocampus. *Molecular Psychiatry*, **7**, 609-616. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001036>
- [28] Bagot, R.C., Van Hasselt, F.N., Champagne, D.L., Meaney, M.J., Krugers, H.J. and Joëls, M. (2009) Maternal Care Determines Rapid Effects of Stress Mediators on Synaptic Plasticity in Adult Rat Hippocampal Dentate Gyrus. *Neurobiology of Learning and Memory*, **92**, 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.03.004>
- [29] Grammer, J. and Zelikowsky, M. (2022) Neuroscience: The Sting of Social Isolation. *Current Biology: CB*, **32**, R572-R574. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.05.036>
- [30] Jin, S., Zhao, Y., Jiang, Y., Wang, Y., Li, C., Zhang, D., Lian, B., Du, Z., Sun, H. and Sun, L. (2018) Anxiety-Like Behaviour Assessments of Adolescent Rats after Repeated Maternal Separation during Early Life. *Neuroreport*, **29**, 643-649. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001010>
- [31] Tan, T., Wang, W., Liu, T., Zhong, P., Conrow-Graham, M., Tian, X. and Yan, Z. (2021) Neural Circuits and Activity Dynamics Underlying Sex-Specific Effects of Chronic Social Isolation Stress. *Cell Reports*, **34**, Article ID: 108874. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108874>
- [32] Korosi, A., Naninck, E.F., Oomen, C.A., Schouten, M., Krugers, H., Fitzsimons, C. and Lucassen, P.J. (2012) Early-Life Stress Mediated Modulation of Adult Neurogenesis and Behavior. *Behavioural Brain Research*, **227**, 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.037>
- [33] Clemenza, K., Weiss, S.H., Cheslack, K., Kandel, D.B., Kandel, E.R. and Levine, A.A. (2021) Social Isolation Is

- Closely Linked to a Marked Reduction in Physical Activity in Male Mice. *Journal of Neuroscience Research*, **99**, 1099-1107. <https://doi.org/10.1002/jnr.24777>
- [34] Veenema A.H. (2009) Early Life Stress, the Development of Aggression and Neuroendocrine and Neurobiological Correlates: What Can We Learn from Animal Models? *Frontiers in Neuroendocrinology*, **30**, 497-518. <https://doi.org/10.1016/j.yfrme.2009.03.003>
- [35] Siegel, A., Bhatt, S., Bhatt, R. and Zalcman, S.S. (2007) The Neurobiological Bases for Development of Pharmacological Treatments of Aggressive Disorders. *Current Neuropharmacology*, **5**, 135-147. <https://doi.org/10.2174/157015907780866929>
- [36] Blair, R.J. (2015) Psychopathic Traits from an RDoC Perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, **30**, 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.011>
- [37] MARquez, C., Poirier, G.L., Cordero, M.I., Larsen, M.H., Groner, A., Marquis, J., Magistretti, P.J., Trono, D. and Sandi, C. (2013) Peripuberty Stress Leads to Abnormal Aggression, Altered Amygdala and Orbitofrontal Reactivity and Increased Prefrontal MAOA Gene Expression. *Translational Psychiatry*, **3**, E216. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.144>
- [38] Takahashi, A., Nagayasu, K., Nishitani, N., Kaneko, S. and Koide, T. (2014) Control of Intermale Aggression by Medial Prefrontal Cortex Activation in the Mouse. *PLOS ONE*, **9**, E94657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094657>
- [39] Braun, K. and Bock, J. (2011) The Experience-Dependent Maturation of Prefronto-Limbic Circuits and the Origin of Developmental Psychopathology: Implications for the Pathogenesis and Therapy of Behavioural Disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **53**, 14-18. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04056.x>
- [40] Tenkumo, C., Ohta, K.I., Suzuki, S., Warita, K., Irie, K., Teradaya, S., Kusaka, T., Kanenishi, K., Hata, T. and Miki, T. (2020) Repeated Maternal Separation Causes Transient Reduction in BDNF Expression in the Medial Prefrontal Cortex during Early Brain Development, Affecting Inhibitory Neuron Development. *Heliyon*, **6**, E04781. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04781>
- [41] Liu, J., Dupree, J.L., Gacias, M., Frawley, R., Sikder, T., Naik, P. and Casaccia, P. (2016) Clemastine Enhances Myelination in the Prefrontal Cortex and Rescues Behavioral Changes in Socially Isolated Mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **36**, 957-962. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3608-15.2016>
- [42] McKenzie, I.A., Ohayon, D., Li, H., De Faria, J.P., Emery, B., Tohyama, K. and Richardson, W.D. (2014) Motor Skill Learning Requires Active Central Myelination. *Science (New York, N.Y.)*, **346**, 318-322. <https://doi.org/10.1126/science.1254960>
- [43] Makinodan, M., Rosen, K.M., Ito, S. and Corfas, G. (2012) A Critical Period for Social Experience-Dependent Oligodendrocyte Maturation and Myelination. *Science*, **337**, 1357-1360. <https://doi.org/10.1126/science.1220845>
- [44] Makinodan, M., Ikawa, D., Miyamoto, Y., Yamauchi, J., Yamamuro, K., Yamashita, Y., Toritsuka, M., Kimoto, S., Okumura, K., Yamauchi, T., Fukami, S.I., Yoshino, H., Wanaka, A. and Kishimoto, T. (2016) Social Isolation Impairs Remyelination in Mice through Modulation of IL-6. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **30**, 4267-4274. <https://doi.org/10.1096/fj.201600537R>
- [45] Liu, J., Dietz, K., DeLoyht, J.M., Pedre, X., Kelkar, D., Kaur, J., Vialou, V., Lobo, M.K., Dietz, D.M., Nestler, E.J., Dupree, J. and Casaccia, P. (2012) Impaired Adult Myelination in the Prefrontal Cortex of Socially Isolated Mice. *Nature Neuroscience*, **15**, 1621-1623. <https://doi.org/10.1038/nn.3263>
- [46] An, D., Chen, W., Yu, D.Q., Wang, S.W., Yu, W.Z., Xu, H., Wang, D.M., Zhao, D., Sun, Y.P., Wu, J.C., Tang, Y.Y. and Yin, S.M. (2017) Effects of Social Isolation, Re-Socialization and Age on Cognitive and Aggressive Behaviors of Kunming Mice and BALB/C Mice. *Animal Science Journal*, **88**, 798-806. <https://doi.org/10.1111/asj.12688>
- [47] Makinodan, M., Ikawa, D., Yamamuro, K., Yamashita, Y., Toritsuka, M., Kimoto, S., Yamauchi, T., Okumura, K., Komori, T., Fukami, S.I., Yoshino, H., Kanba, S., Wanaka, A. and Kishimoto, T. (2017) Effects of the Mode of Re-Socialization after Juvenile Social Isolation on Medial Prefrontal Cortex Myelination and Function. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 5481. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05632-2>