

# Socijalna fobija

---

**Janković, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:576859>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Domagoj Janković

SOCIJALNA FOBIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Domagoj Janković

SOCIJALNA FOBIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: izv.prof. dr.sc. Ika Rončević-Gržeta dr.med .

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_  
u/na \_\_\_\_\_,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc Jasna Grković dr.med.
2. Doc.dr.sc. Marina Letica Crepulja dr.med.
3. Doc.dr.sc. Ivana Ljubičić Bistrović dr.med.

Rad sadrži 48 navoda, stranica, 0 slika, 0 tablica, 56 literaturnih navoda.

## Sadržaj rada

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	1
3. Pregled literature o socijalnoj fobiji.....	1
3.1. Definicija socijalne fobije.....	2
3.2. Prevalencija socijalne fobije.....	2
3.3. Klinička slika socijalne fobije.....	2
3.4. Etiologija socijalne fobije.....	4
3.4.1. Uloga neurotransmitera u socijalnoj fobiji.....	5
3.4.1.1. Serotonin.....	5
3.4.1.2. Noradrenalin.....	6
3.4.1.3. Dopamin.....	7
3.4.1.4. Oksitocin.....	7
3.4.1.5. Periferni benzodiazepinski receptori.....	8
3.4.2. Moždani krugovi u socijalnoj fobiji.....	9
3.4.2.1. Amigdala.....	10
3.4.2.2. Jezgra raphe dorsalis.....	11
3.4.2.3. Locus coeruleus.....	11
3.4.2.4. Prefrontalna kora.....	12
3.4.2.5. Kora prednjeg cinguluma.....	13
3.4.2.6. Kora inzule.....	13
3.4.2.7. Striatum.....	14
3.5. Komorbiditet socijalne fobije.....	14
3.6. Genetika socijalne fobije.....	15

3.7. Psihosocijalni čimbenici u nastanku socijalne fobije.....	17
3.7.1. Ponašajna inhibicija.....	17
3.7.2. Utjecaj obiteljskog okruženja.....	19
3.7.3. Ponašajna inhibicija u interakciji sa čimbenicima okoliša.....	20
3.8. Kognitivni čimbenici i sigurnosno ponašanje.....	21
3.9. Liječenje socijalne fobije.....	23
3.9.1. Farmakoterapija.....	23
3.9.1.1. Inhibitori ponovnog povrata serotonina i inhibitori ponovnog povrata serotonina i noradrenalina.....	23
3.9.1.2. Inhibitori monoamino oksidaze.....	24
3.9.1.3. Benzodiazepini.....	24
3.9.1.4. Blokatori beta adrenergičkih receptora.....	25
3.9.1.5. Drugi lijekovi.....	25
3.9.2. Psihoterapija.....	26
3.9.2.1. Smanjenje anksioznosti.....	26
3.9.2.2. Poboljšanje socijalnog funkcioniranja.....	27
4. Rasprava.....	28
5. Zaključci.....	30
6. Sažetak.....	31
7. Summary.....	31
8. Literatura.....	32
9. Životopis.....	38

## Popis skraćenica

5-HTT	transporter serotonina
ADRB1	gen za beta 1 adrenergički receptor
COMT	katehol orto metil transferaza
CRF	faktor oslobađanja kortikotropina
dACC	dorzalna kora prednjeg cinguluma
dIPFC	dorzolateralna prefrontalna kora
DSM	dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje
fMRI	funkcionalna magnetska rezonancija
GABA	gama amino maslačna kiselina
GAD1	gen za glutamat dekarboksilazu
KBT	kognitivno bihevioralna terapija
MAO	monoamino oksidaza
MKB	međunarodna klasifikacija bolesti
PET	pozitronska emisijska tomografija
rACC	rostralna kora prednjeg cinguluma
SNRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina
SPECT	kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
vIPFC	ventrolateralna perofrontalna kora

## 1. Uvod

Socijalna fobija je česti duševni poremećaj u općoj populaciji i može imati značajni utjecaj na životno ostvarenje osobe, umanjiti kvalitetu života, te ukupno zadovoljstvo životom.

Pojam socijalna fobija prvi puta je upotrijebio Pierre Janet 1903. godine, a od tada je taj poremećaj imao i druga imena kao što su antropofobija, socijalna neuroza. Od vremena kada je skovano ime socijalne fobije pa sve do danas, taj je poremećaj vrlo loše istražen te je s vremenom dobio etiketu “zanemarenog anksioznog poremećaja“, za koju se smatra da je još uvijek prikladna (1).

Socijalna fobija najčešće započinje već u djetinjstvu, te se oko polovice pacijenata sjeća da su oduvijek bili takvi (2). Zbog postojanja socijalne fobije je pacijent značajno ometen u svom obrazovanju i radnom funkcioniranju, koji su značajno oštećeni.

Novija istraživanja pokazuju da je poremećaj često zastupljen kod djece, te da je učestalost socijalne fobije u značajnom porastu u zadnjih nekoliko desetljeća (3).

## 2. Svrha rada

S obzirom da je od postavljanja entiteta socijalne fobije do danas prošlo više od sto godina i usprkos brojnim istraživanjima iz područja neurobiologije, psihologije, sociologije i drugih znanosti nema jedinstvenog stava o etiologiji poremećaja, želio sam učiniti temeljiti pregled dosadašnjih spoznaja o uzrocima, prezentaciji i mogućnostima liječenja socijalne fobije.

## 3. Pregled literature o socijalnoj fobiji



### 3.1. Definicija socijalne fobije

Socijalna fobija se definira kao perzistentni strah od jedne ili više socijalnih situacija u kojima je osoba izložena nepoznatim ljudima ili mogućoj prosudbi od strane drugih ljudi. Kao posljedica toga, osoba koja ima socijalnu fobiju izbjegava socijalne situacije kojih se boji ili ih doživljava sa intenzivnom anksioznošću. Obično pacijenti sa socijalnom fobijom imaju niske razine samopouzdanja i tipično su sramežljivi. Iako oni u stvari žele društvo drugih, izbjegavaju socijalne interakcije i suzdržavaju se od izražavanja mišljenja zbog straha da će biti procijenjeni kao nepouzdana ili smiješni (2,3).

U klasifikaciji MKB-10 socijalna fobija je uvrštena pod šifrom F40.1 i definira se kao “Strah osobe da će je drugi ljudi pomno promatrati, a koji dovodi do izbjegavanja socijalnih situacija. Proširene socijalne fobije obično su udružene s niskim samopoštovanjem i strahom od kritiziranja. Mogu se pojaviti kao tegobe crvenjenja, drhtanja ruku, mučnine, nagle potrebe za mokrenjem i bolesnik je katkad za jednu od sekundarnih pojava anksioznosti uvjeren da je primarni problem. Simptomi mogu progredirati do paničnih napadaja” (3)

U klasifikaciji DSM-4 koji je izdala American Psychiatric Association je socijalna fobija uvrštena pod nazivom socijalni anksiozni poremećaj. Taj naziv jasnije naglašava pervazivnost i oštećenje koje stvara socijalna fobija, i jasnije ga odvaja od skupine specifičnih fobija. DSM-4 dalje razlikuje generalizirani anksiozni poremećaj, a DSM-5 razlikuje teži oblik socijalnog anksioznog poremećaja, čime se nastoji naglasiti težina i pervazivnost poremećaja. Nedostatak ovog pristupa je u niskom pragu za postavljanje dijagnoze, te može doći do preklapanja dijagnostičkih kriterija i uključivanja izbjegavajućeg poremećaja osobnosti te čak i zdravih osoba (4,5).

### 3.2. Prevalencija socijalne fobije

Životna prevalencija socijalne fobije je umjereno visoka u općoj populaciji od 1.9% do 12.1%. Najniže stope su nađene u Južnoj Koreji (0.53%) i Taiwanu (0.60%), a najviše stope su nađene u Rusiji (45.6%) i Švicarskoj (16.0%). Prevalencija socijalne fobije se u Europi kreće od 1.9% do 13.7%, a u SAD se kreće oko 5%. Socijalna fobija je češća kod žena nego kod muškaraca, do 2,6 puta. Podaci se razlikuju s obzirom na društvena očekivanja od žena i muškaraca u različitim društvenim sredinama (6).

### 3.3.Klinička slika socijalne fobije

U socijalnoj fobiji bolesnik ima strah da će se pred drugima osramotiti ili da će biti ponižen. Osobe sa socijalnom fobijom često izbjegavaju različite situacije u kojima bi se od njih očekivalo da uđu u interakcije sa drugima ili da izvode neke zadatke pred drugim ljudima. Najčešće socijalne fobije su od nastupa, jedenja ili pisanja na javnom mjestu te odlaska na socijalna okupljanja ili razgovore, od korištenja javnih nužnika i dr. Nadalje, čest strah kod osoba sa socijalnom fobijom je da će drugi ljudi otkriti i ismijavati njihovu anksioznost u socijalnim situacijama. Ovakva osoba može imati ograničen broj ili mnoge socijalne strahove. Socijalna fobija se može svrstati u nekoliko podtipova: fobija od verbalnog nastupa pred drugima, fobija od drugih ograničenih socijalnih situacija ili generalizirana fobija. Socijalna fobija se opisuje kao generalizirana kada se socijalna anksioznost pojavljuje u većini socijalnih situacija, predstavlja teže stanje. U usporedbi sa negeneraliziranom socijalnom fobijom, generalizirana socijalna fobija ima raniju dob početka, bolesnici su češće neoženjeni ili neudane, imaju više strahova od interakcija i češće postoji komorbiditet s netipičnom depresijom i alkoholizmom (7).

Anksioznost kod socijalne fobije je vezana za podražaj, te u socijalnoj situaciji doživljava snažnu anksioznost sa pojavom različitih somatskih simptoma. Zanimljivo je da različiti anksiozni poremećaji obično imaju vlastiti sklop najupadljivijih somatskih simptoma. Na primjer, palpitacije i bolovi ili pritisak u prsima najčešći su kod paničnih napada, dok su znojenje, crvenilo i suha usta mnogo češći kod socijalne anksioznosti. Kod osoba sa socijalnom fobijom, kao reakcija na socijalnu situaciju koje se boje, može se razviti i pravi panični napad. Crvenjenje je glavni tjelesni simptom karakterističan za socijalnu fobiju, dok često prisutni sklop kognitivnih simptoma čine sklonost obraćanju pažnje na sebe, negativno procjenjivanje samoga sebe u pitanju socijalne uspješnosti, teškoće u procjenjivanju neverbalnih aspekata ponašanja, umanjivanja socijalne uspješnosti u pozitivnim interakcijama, te sklonosti pripisivanju socijalne uspješnosti drugima (8).

Osobe koje imaju samo ograničene socijalne strahove mogu općenito dobro funkcionirati i mogu biti razmjerno asimptomatske sve dok se ne suoče sa potrebom dolaska u fobičnu situaciju. Kad se suoče sa ovakvom potrebom, često osjećaju snažnu iščekujuću anksioznost. Mnogobrojni socijalni strahovi, s druge strane, mogu dovesti do kronične obeshrabanosti, socijalne izolacije i onesposobljavajućih radnih i međuljudskih problema. Često se za uklanjanje iščekujuće komponente ovog anksioznog poremećaja koriste alkohol i sedirajući lijekovi, a kod nekih osoba ovakva praksa može dovesti i do zlouporabe. U jednom istraživanju u kojemu su sustavno uspoređivani ljudi koji imaju fobiju od verbalnom nastupa pred drugima s ljudima koji imaju generaliziranu socijalnu fobiju, pokazalo se da su oni s generaliziranom socijalnom fobijom bili mlađi, slabije educirani i imali su više stope anksioznosti, depresije, strahova od negativnih socijalnih prosudbi i nezaposlenosti (9).

### 3.4. Etiologija socijalne fobije

### 3.4.1. Uloga neurotransmitera u socijalnoj fobiji

#### 3.4.1.1. Serotonin

Serotonin je neurotransmiter koji je uključen u regulaciju raspoloženja, spavanja, apetita, anksioznosti, impulzivnosti i seksualnosti, a ti efekti su posredovani putem barem sedamnaest različitih receptora za serotonin. Osobito se receptor 5-HT<sub>1A</sub> čini važnim za patofiziologiju anksioznih poremećaja. Animalne studije su pokazale modulacijski efekt aktivacije 5-HT<sub>1A</sub> receptora na glutamatergičke, GABAergičke i dopaminergičke neurone, osobito u prefrontalnoj kori i limbičkim područjima. Dokaz prema ključnoj ulozi serotonina u socijalnoj fobiji predstavlja dokaz da deplecija triptofana (prekursor serotonina) koja prolazno smanjuje serotonergičku neurotransmisiju može povećati stres od javnog nastupa kod pacijenata sa socijalnom fobijom kod pacijenata koji su liječeni sa inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Nađeno je da je deplecija triptofana bila povezana sa značajno višom razinom alfa amilaze u slini u zadatku javnog nastupa nego u grupi na placebo, a nije bilo razlike u odgovorima kortizola. Ovi nalazi su interpretirani kao visoka ranjivost autonomnog nervnog sustava pacijenta sa socijalnom fobijom, u usporedbi sa hipotalamo–pituitarno–adrenalnom osi (10,11,12).

Mnoge studije u biologijskoj psihijatriji su se fokusirale na transporter serotonina (5-HTT), protein koji predstavlja limitirajući faktor intrasinaptičke koncentracije serotonina. Promoter gena koji kodira 5-HTT ima dva alela, koji se obilježavaju kao kratki ili dugi aleli. Prisustvo dva duga alela je udruženo sa povećanim povratom serotonina. Nađeno je da je gubitak funkcije gena za transporter serotonina uključen ne samo u povećanu anksioznost, nego i u sposobnost da se savlada stres. U PET studiji na osamnaest pacijenata sa dijagnozom socijalne fobije po klasifikaciji DSM-4, koja je tražila od učesnika da izvedu stresni zadatak govora pred publikom

ili bez publike, su nađeni zanimljivi nalazi. Osobe sa jednom ili dvije kopije kratkog alela su pokazale značajno povećane osobine anksioznosti i povećani odgovor desne amigdale na provokaciju anksioznosti, u usporedbi sa osobama koje su homozigoti za dugi alel. Osim toga, osobe sa kratkim alelima su imale značajno više skorove depresije i anksioznosti na upitniku Beck Depression Inventory od onih sa dugim alelima. Osobe sa kratkim alelima su bile emocionalno vezane za promjene situacije (38). Nađeno je da su osobe sa kratkim alelom bile sklonije razvoju teške epizode depresije, ali samo ako su imale brojne traumatske životne događaje, kao što je zlostavljanje u djetinjstvu ili zanemarivanje, gubitak posla ili razvod. Druge studije su naglasile kako je veza između promotera kratkog alela transportera za serotonin i reaktivnosti u stresu posredovana putem razine funkcioniranja neuralnih puteva koji reguliraju emocije. Za vrijeme zadatka promatranja ustrašenih i ljutih izraza lica, osobe sa kratkim alelom su pokazale oko pet puta veću aktivnost amigdale nego homozigoti sa dugim alelom. Genetski posredovane promjene u funkciji transportera za serotonin utječu i na strukturu i na funkciju kortikolimbickih puteva koji reguliraju sposobnost mozga da se efektivno bori sa stresom. Neki autori sugeriraju da te neuralne promjene doprinose pojavi osobnih razlika u afektu i temperamentu koje su udružene sa varijacijom u genu za transporter serotonina. Ovi nalazi sugeriraju genetsku podlogu za vezu između serotonergičkih funkcija i moždanog procesiranja emocija (13,14,15).

#### 3.4.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin je neurotransmitter koji je uključen u regulaciju pažnje, koncentracije, pamćenja, uzbuđenja, emocija, spavanja, sanjanja i učenja. Djelovanje noradrenalina je posredovano putem različitih adrenergičkih receptora, takozvanih alfa i beta receptori za noradrenalin.

Simptomi autonomne prepodraženosti (crvenjenje, tahikardija, tremori) su česti simptomi u socijalnoj fobiji te sugeriraju uključenost noradrenalina. Kod pacijenata sa socijalnom fobijom i paničnog poremećaja su opisane više razine noradrenalina pred nekoliko desetljeća. Dvije odvojene studije su opisale da pacijenti sa socijalnom fobijom imaju veće povećanje pulsa nego kontrolni subjekti. Nađeno je da johimbin, antagonist  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora, povećava razine anksioznosti kod pacijenata sa socijalnom fobijom, te povećava razinu glavnog metabolita noradrenalina 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola u plazmi. Moguće je da je noradrenalin uključen u tipičnim simptomima prepodraženosti u socijalnoj fobiji, iako se ne čini da igra ključnu ulogu u patofiziologiji socijalne fobije (15,16,17).

#### 3.4.1.3. Dopamin

Dopamin je neurotransmiter koji modulira motivaciju, zadovoljstvo, kogniciju, pamćenje, učenje i finu motoričku kontrolu, kao i neke neuroendokrine odgovore. Postoji barem pet glavnih podtipova dopaminskih receptora, D1, D2, D3, D4, i D5. Intrasinaptička koncentracija dopamina je regulirana putem dopaminskog transportera koji se uglavnom nalazi u nigrostrijatalnim, mezolimbickim i mezokortikalnim putevima. Rezultati fMRI i SPECT studija su pokazali da pacijenti sa socijalnom fobijom imaju manju gustoću dopaminskog transportera nego kontrolni subjekti, te sugeriraju da postoji manji broj dopaminergičkih sinapsi i neurona u bazalnim ganglijima. Nedavno su uočene smanjene razine dopaminergičkih markera u frontalnim i limbickim moždanim regijama kod pacijenata sa socijalnom fobijom nego kod kontrolnih osoba. Rezultati pokazuju da socijalna fobija može biti udružena sa smanjenom dopaminergičkom transmisijom u središnjem živčanom sustavu (15, 18).

#### 3.4.1.4. Oksitocin

Oksitocin je neuropeptid koji se sastoji od devet aminokiselina, a stvara se u paraventricularnim i supraoptičkim jezgrama hipotalamusa. Nakon sinteze, oksitocin se prenosi aksonalnim transportom do neurohipofize (stražnja hipofiza), gdje se pohranjuje prije nego što se otpušta u krv. Oksitocin se otpušta iz hipotalamusa u središnji živčani sustav u odgovoru na specifične podražaje. Kod ljudi, oksitocin potiče socijalne interakcije i osjećaje privrženosti, te se smatra “prosocijalnim neuropeptidom”(19). Kod visoko socijalnih vrsta, oksitocin povećava ponašanje socijalnog pristupanja i vezivanje parova putem smanjivanja ponašajnih i neuroendokrinih odgovora na socijalni stres, te je sugerirano da posreduje nagrađujuće aspekte privrženosti. Kod sisavaca, razvoj privrženosti dijete- roditelj je kritično za preživljavanje djeteta i uspostavljanje čvrste veze će omogućiti regulacijske emocionalne funkcije kroz odraslo doba. Neke studije su ranije pokazale da kako rastu razine oksitocina, životinje povećavaju svoje pozitivne socijalne interakcije, stvaraju socijalne veze, pokazuju selektivnu privrženost dijete- roditelj i stvaraju pamćenje tih socijalnih interakcija.

U studijama je nađeno da je smanjena gustoća receptora za oksitocin bila povezana sa patofiziologijom socijalne fobije, što može objasniti pogrešne kognitivne procjene u pacijenata sa socijalnom fobijom. Nisu nađene značajne razlike razina oksitocina kod pacijenata sa socijalnom fobijom u usporedbi sa zdravim kontrolnim subjektima, ali su kod pacijenata sa socijalnom fobijom visoke razine oksitocina bile udružene sa težim simptomima socijalne anksioznosti i sa nezadovoljstvom sa socijalnim vezama. Sveukupno, ovi nalazi podržavaju utisak da je oksitocin prosocijalni hormon, te kao takav može utjecati na razvoj socijalne fobije i drugih poremećaja. Međutim, istraživanje u tom području kod ljudi je tek na početku i potrebni su podaci u kliničkim uzorcima (19,20).

#### 3.4.1.5. Periferni benzodiazepinski receptori

Neki podaci sugeriraju da periferni benzodiazepinski receptori (sadašnji naziv je translokator proteini) koji su smješteni na vanjskoj membrani mitohondrija, mogu igrati ulogu u patofiziologiji socijalne fobije i drugih anksioznih poremećaja. Mnoge funkcije su udružene direktno ili indirektno sa perifernim benzodiazepinskim receptorima, uključujući regulaciju transporta kolesterola i sintezu steroidnih hormona, transport porfirina, sintezu hema, apoptozu, proliferaciju stanice, transport aniona, regulaciju mitohondrijalnih funkcija i imunomodulaciju. Nekoliko studija je pokazalo da postoji povećana gustoća perifernih benzodiazepinskih receptora za vrijeme akutnog stresa i njihova smanjena gustoća kod kroničnog stresa. Abnormalno niske vrijednosti receptora na trombocitima su nađene kod pacijenata sa paničnim poremećajem, posttraumatskim stresnim poremećajem i generaliziranim anksioznim poremećajem dok nasuprot tome kod pacijenata sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem su nađene normalne vrijednosti receptora (21,22).

#### 3.4.2. Moždani krugovi u socijalnoj fobiji

Amigdala i medijalni prefrontalni korteks se smatraju ključnim regijama u socijalnoj fobiji. Amigdala igra ključnu ulogu u pobuđenju i emocionalnom odgovoru, osobito u odgovoru straha. Amigdala je također povezana sa jezgrom locus coeruleus, koji otpušta noradrenalin u odgovoru na stres, i sa paraventrikularnom jezgrom hipotalamusa, što dovodi do aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Postoje recipročne veze između amigdale i senzornog talamusa i prefrontalne, insularne i somatosenzorne kore. Amigdala prima grube senzorne informacije o podražajima koji izazivaju anksioznost izravno iz talamusa i osim toga prima više obrađene informacije iz kortikalnih asocijativnih područja i kontekstualni input iz hipokampusa. Amigdala se dalje projicira u periakveduktalno sivo područje i u striatum, koji



služe izvršnim aspektima anksioznosti uključujući autonomne, endokrine i skeletne motoričke odgovore. U tom okviru, postoji brzi, manje ugođeni put koji odgovara na neposredne prijetnje, koji se aktivira putem direktnog inputa iz senzornog talamusa. Osim toga postoji sporiji, puno ugođeniji način koji koristi ulaz iz talamusa i korteksa i dozvoljava vrijednu kortikalnu procjenu informacija koje su povezane sa prijetnjom (23).

#### 3.4.2.1. Amigdala

Već par desetljeća, više nalaza je podržavalo ključnu ulogu amigdale u kondicioniranju i procesiranju straha. Senzorna vlakna iz vidnih, auditivnih, olfaktornih, nociceptivnih i visceralnih puteva kroz prednji talamus dolaze u lateralnu jezgru amigdale, koja je povezana sa centralnom jezgrom amigdale. Centralna jezgra amigdale služi kao središnje mjesto za obradu informacija i za izvršne odgovore autonomnog i ponašajnog odgovora straha. Eferenti centralne jezgre amigdale se šire prema parabrahijalnoj jezgri i u lateralni hipotalamus. Pretjerani odgovori amigdale u socijalnoj fobiji se javljaju kod javnog nastupa ili kod anticipacije javnog nastupa i kod negativnih komentara te također u odgovoru na neutralne, ljutite, prezrive, sretno i shematske ljutite izraze lica. Prednji cingularni korteks i susjedna prefrontalna područja kontroliraju pažnju na podražaje koji su povezani sa opasnošću i inhibiraju aktivnost amigdale putem regulacije sa vrha. Dok amigdala može biti trigger regija koja je predominantno odgovorna za izazivanje izvjesnih emocija, čini se da je prefrontalni korteks modulacijska regija koja je važna za emocionalnu kontrolu. Podaci iz slikovnog prikaza mozga mogu implicirati da prefrontalni korteks, uključujući ventromedijalne i dorzolateralne regije, vrši inhibicijsku kontrolu nad aktivacijom amigdale i te je predložena slična regulacijska uloga za prednji cingularni korteks. U jednom ispitivanju sa primjenom fMRI su pacijenti sa socijalnom fobijom i kontrolna skupina bili izloženi gledanju neprijateljskih i sretnih izraza lica za vrijeme fMRI

ispitivanja. Zanimljivo je da su pacijenti sa socijalnom fobijom imali pretjeranu aktivaciju desne amigdale u usporedbi sa kontrolnom skupinom. Studije aktivacije kod pacijenata sa socijalnom fobijom, su pokazale pretjeranu aktivaciju amigdale kod različitih socijalno-emocionalnih podražaja, uključujući anticipacijsku i situacijsku anksioznost zbog javnog nastupa. Međutim, nejasno je da li je amigdala općenito pretjerano responsivna ili reagira isključivo na podražaje koji su specifični za poremećaj. Nađeno je da je povećana aktivnost amigdale udružena sa smanjenom aktivacijom meziofrontalne kore kod pacijenata sa anksioznim poremećajima (15, 24,25).

#### 3.4.2.2. Jezgra raphe dorsalis

Drugo područje koje je od interesa za krugove koji su povezani sa socijalnom fobijom je jezgra raphe dorsalis, gdje se stvara serotonin. Projekcije iz prefrontalne kore i locus coeruleus inhibiraju aktivnost jezgara raphe, dok projekcije iz jezgara raphe inhibiraju locus coeruleus, te inhibiraju i hipotalamus i amigdalnu. Jezgre raphe dorsalis imaju receptore za vezivanje CRF. Davanje CRF u jezgre raphe dorsalis smanjuje razinu otpuštanja serotonina u lateralni septum, što se može oslabiti putem prethodnog davanja antagonista receptora za CRF. Neuronima jezgre raphe dorsalis inerviraju bazalne ganglije, dok medijani neuroni inerviraju limbičke strukture. Dva glavna puta se projiciraju iz jezgara raphe dorsalis u periakveduktalnu sivu tvar i također u amigdalnu i frontalnu koru, koji posreduju izbjegavajuće ponašanje prema potencijalnim opasnostima. Zanimljivo je da D-fenfluramin, tvar koja povećava otpuštanje serotonina, smanjuje porast anksioznosti u testu nastupa ispred video kamere, u usporedbi sa kontrolnim ispitanicima (15,26,27).

#### 3.4.2.3.Locus coeruleus

Aktivnost locus coeruleusa je uključena u povećanu pažnju u odgovoru na opasnost. Paragigantocellularne jezgre i jezgre prepositus hypoglossi su primarni modulatori otpuštanja noradrenalina putem locus coeruleusa. Osobito, jezgre prepositus hypoglossi imaju receptore za CRF koji povećavaju otpuštanje noradrenalina u odgovoru na stres (15,28).

#### 3.4.2.4.Prefrontalna kora

Kod pacijenata sa socijalnom fobijom su opisane promjene u serotonergičkom sustavu u meziofrontalnim područjima kore mozga za vrijeme pretjerane responsivnosti amigdale. Nekoliko funkcionalnih studija je opisalo povećanu ili alteriranu aktivaciju amigdale na podražaj gledanjem izraza lica kod pacijenata sa socijalnom fobijom, i također su potvrdile specifičnu udruženost povećane responsivnosti na tjeskobna ili ljutita lica kod tih pacijenata. Nedavno je opisan hipoaktivni odgovor dorzolateralne prefrontalne kore (dlPFC) kod pedijatrijskih pacijenata sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem i onih sa drugim anksioznim poremećajima, uključujući socijalnu fobiju. Ovi nalazi sugeriraju da postoji nedovoljno učešće dlPFC koje je povezano sa procjenom pogreške kod anksioznosti i koje se pojavljuje u ranim stadijima bolesti. U kliničkom pokusu je učinjen elektroencefalogram (EEG) regionalne aktivnosti mozga kod dvadeset i tri pacijenta sa socijalnom fobijom- prije i nakon kognitivno-bihevioralne terapije (KBT). Rezultati su pokazali da su pacijenti prije tretmana sa KBT imali višu moždanu aktivnost u mirovanju desno frontalno, a nakon tretmana sa KBT su imali višu aktivnost lijevo frontalno. Viša električna moždana aktivnost lijevo frontalno prije tretmana je predskazivala veće smanjenje socijalne anksioznosti, kada se uspoređuje stanje prije i poslije tretmana sa KBT i manju socijalnu anksioznost poslije tretmana u odnosu na stanje prije tretmana. Ta povezanost je bila specifična za asimetriju alfa valova u EEG-u frontalno. Ovi

nalazi sugeriraju da asimetrija moždane aktivnosti u EEG frontalno u mirovanju može biti prediktor promjene simptoma kod pacijenata sa socijalnom fobijom koji prolaze učinkoviti psihološki tretman (15,29,30).

#### 3.4.2.5. Kora prednjeg cinguluma

Izrazi lica straha i gađenja dovode do odgovora pretjerane aktivacije rostralne kore prednjeg cinguluma (rACC) kod pacijenata sa socijalnom fobijom. Jedna studija je opisala povećanu aktivaciju orbitofrontalne kore na ljutitu melodiju glasa. Suprotno tome, druge studije su opisale smanjenu aktivaciju i smanjene stope metabolizma glukoze u ventromedijalnoj prefrontalnoj kori, a koje su obje porasle nakon tretmana sa tiagabinom. Razine omjera glutamat/kreatin i and N-acetilaspartat/kreatin su bile povećane u rACC i čini se da su povezane sa težinom simptoma. Studije funkcije dorzalne kore prednjeg cinguluma (dACC) kod pacijenata sa socijalnom fobijom su bile ponešto proturječne. Nađena je veća aktivacija dACC kao odgovor na negativne komentare i na izraze lica koja pokazuju grubost ili gađenje dok je tretman sa nefazodonom smanjio aktivaciju dACC. Suprotno tome, druge studije su opisale smanjenu aktivaciju dACC kod anticipacije govora pred publikom kao i smanjeni metabolizam glukoze u mirovanju. Jedno moguće objašnjenje tih proturječja je da su odgovori medijalne prefrontalne kore/dACC na lica u pacijenata sa socijalnom fobijom bili vremenski odgođeni. Najzad, jedna studija je opisala smanjeno vezivanje receptora 5-HT1A u kori prednjeg cinguluma kod pacijenata sa socijalnom fobijom, iako nije specificirano da li se taj nalaz javlja u dACC ili rACC (15,31,32).

#### 3.4.2.6. Kora inzule

Aktivacija kore inzule čini se da je povećana kod pacijenata sa socijalnom fobijom za vrijeme anticipacije govora u javnosti i u odgovoru na emocionalne izraze lica, uključujući shematske izraze lica (15,33).

#### 3.4.2.7.Striatum

Jedna studija je pokazala aktivaciju kaudatusa za vrijeme implicitnih zadataka učenja rečenica kod pacijenata sa socijalnom fobijom, a druga je sugerirala da je vezivanje D2 receptora i gustoća transportera za dopamin smanjena u striatumu pacijenata sa socijalnom fobijom (15,34,35).

Na kraju se može zaključiti da je socijalna fobija slabo istražena sa stanovišta neurobiologije poremećaja. Dostupni podaci o mogućoj neurobiologiji su oskudni, često se dobivaju iz nalaza koji su dobiveni za druge anksiozne poremećaje i uglavnom su hipotetski. Čini se da serotonin ima glavnu ulogu u socijalnoj fobiji, te nije iznenađujuće da je on glavna meta sadašnjih lijekova, tj inhibitora ponovnog povrata serotonina. Međutim, nesumnjivo je da su noradrenalin, dopamin i oksitocin također važni u socijalnoj fobiji. Za oksitocin se smatra da je ključni element u neuralnim procesima koji potiču društvenost. Zanimljivo je da postoje podaci da davanje oksitocina intranazalno ima anksiolitičke i prosocijalne mogućnosti, tako da modulacija tog peptida i razvoj agonista/antagonista koji djeluju na razini njegovih receptora čini se da čini daljnji korak u istraživanju i otkrivanju drugih lijekova za ovaj poremećaj (15,36).

#### 3.5.Komorbiditet socijalne fobije

Komorbiditet sa drugim psihijatrijskim poremećajima je čest kod socijalne fobije, osobito sa drugim anksioznim poremećajima, kao što je opsesivno-kompulzivni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, panični poremećaj i dismorfofobija. Pacijenti sa socijalnom također mogu oboljeti od major depresije, distimije ili bipolarnе depresije. Osobe sa socijalnom fobijom su često sklone zlouporabi alkohola i drugim ovisnostima (19).

### 3.6. Genetika socijalne fobije

Istraživanja genetike socijalne fobije pokazuju da anksiozni poremećaj može imati umjerenu genetsku predispoziciju. Podaci koji to podupiru dolaze iz obiteljskih studija odraslih koje pokazuju da su članovi obitelji osoba sa socijalnom fobijom skloniji da imaju socijalnu fobiju nego kontrolna skupina. To se čini da je slučaj osobito kod generalizirane socijalne fobije. Nađeno je da roditelji sa anksioznim poremećajima često imaju djecu koja imaju izraženu anksioznost, te druge poremećaje kao što je depresija i inhibicija ponašanja. Prisutnost anksioznosti kod roditelja može također pridonijeti lošijem ishodu liječenja kod mladih sa anksioznim poremećajima (37,38, 39).

Merikangas i suradnici su našli da ako oba roditelja imaju anksiozni poremećaj, da se dijagnostira socijalna fobija kod 36,4% njihove djece, što je daleko više u usporedbi sa 12,5% ako samo jedan roditelj ima anksiozni poremećaj i 0.0% ako nijedan roditelj nema anksiozni poremećaj (40).

Analiza povezivanja genoma za socijalnu fobiju je pokazala povezanost regije na kromosomu 16 u blizini promotera za transporter noradrenalina, koji se smatra genom kandidatom za socijalnu fobiju (41,42). Smatra se da ponašajna inhibicija i neurotičnost imaju genetsku osnovu te da doprinose razvoju više vrsta psihopatologije a ne nekom pojedinom poremećaju. Neki

geni kandidati su bili povezivani sa socijalnom anksioznošću iako još nema dosljednih nalaza. Udruživana je introverzija, koja je karakteristična za osobe sa socijalnom anksioznošću i članove njihovih obitelji sa funkcionalnom varijantom gena ADRB1 (gen za beta 1 adrenergički receptor) i polimorfizmima gena za COMT (katehol-orto-metiltransferaza). Smoller i suradnici su našli snažnu povezanost između gena za CRH i ponašajne inhibicije. Polimorfizmi u promoteru gena za transporter serotonina 5HTTLPR su povezani sa sramežljivošću u dvije odvojene studije djece. Smoller i suradnici su našli povezanost između ljudskog ortologa mišjeg gena RGS2 ( utječe na anksioznost miša) sa introverzijom i povećanom aktivacijom amigdale i inzule kod gledanja emocionalnih izraza lica. Istraživanje populacije je pronašlo da varijacija gena GAD1 (gen uključen u sintezu GABA) je značajno udružena sa čimbenikom internaliziranja-neurotičnost za koji se smatra da je značajan za socijalnu fobiju (41).

Pokazano je učešće dopaminergičkih puteva u socijalnoj fobiji. Naime nađeno je da je kod bolesnika koji imaju Parkinsonovu bolest, u kojoj postoji deficit dopamina u striatumu, povećana stopa pojave socijalne fobije. U jednoj studiji je nađeno da postoji smanjena aktivacija glave lijeve jezgre kaudatusa za vrijeme zadataka učenja, što uključuje i striatum, kod pacijenata sa socijalnom fobijom (41).

Smatra se da amigdala igra značajnu ulogu u odgovoru na strah, što dokazuje aktivacija amigdale na gledanje emocionalnih izraza lica u mnogim funkcionalnim slikovnim istraživanjima, 73. Nađeno je da jačina aktivacije amigdale na emocionalne izraze lica pozitivno korelira sa težinom simptoma socijalne fobije, 74, kao i jačina aktivacije kore inzule bilateralno (regija mozga za koju se također smatra da ima važnu ulogu u anksioznim poremećajima kroz posredovanje interoceptivne obrade kod anksioznih osoba (41,43).

Nađene su abnormalnosti kortikolimbickih te moguće kortikostriatnih krugova kod socijalne fobije. Ovi krugovi posreduju kognitivne i afektivne procese i što omogućuje integraciju slikovnih istraživanja mozga sa kognitivnim teorijama koje se fokusiraju na iskrivljene

pretpostavke o sebi i socijalnom svijetu, i sa empirijskim podacima o obradi informacija iz domene pažnje, pamćenja, prosudbe i interpretacije. Postoje nalazi da se abnormalna aktivacija amigdale i inzule mogu normalizirati sa uspješnim liječenjem lijekovima i psihoterapijom.

Postoje brojni nalazi koji podupiru ulogu serotoninergične disfunkcije. Nađeno je da varijacija promotera gena za transporter serotonina utječe na jačinu aktivacije amigdale i inzule, te da deplecija serotonina ukida pozitivne učinke liječenja antidepresivima (41,44).

### 3.7. Psihosocijalni čimbenici u nastanku socijalne fobije

#### 3.7.1. Ponašajna inhibicija

Vrsta temperamenta koja je najčešće povezana sa generaliziranom i socijalnom anksioznošću je ponašajna inhibicija ili obrazac sramežljivosti, izbjegavanja i opreznost prema novim podražajima iz okoline kao što su stranci ili novi objekti ili događaji. Takvi se obrasci mogu prepoznati od dojenačke dobi. U dojenačkoj dobi takva djeca često plaču i pokazuju veću motoričku aktivnost u odgovoru na nove podražaje. Ta djeca kao dojenčad pokazuju sramežljivost a kao mala djeca pokazuju anksioznost i strašljivost i osobine visoko reaktivnog simpatičkog živčanog sustava (44). Kod te djece su prisutni fiziološki znakovi uzbuđenja u mirovanju (viša razina kortizola i veća reaktivnost na nove podražaje, ubrzanje otkucaja srca, smanjeno navikavanje otkucaja srca, širenje zjenica i povećana napetost mišića grkljana, za razliku od djece koja nisu ponašajno inhibirana. Ponašajna inhibicija i povezani konstrukti sramežljivosti su trajne karakteristike u razvojnim stadijima od dojenačke dobi do odrasle dobi (46).

Ključna komponenta ponašajne inhibicije je povlačenje u ponašanju i izbjegavanje. Ključne razlike između djece s visokom i niskom ponašajnom inhibicijom uključuju ograničeni kontakt



očima, održavanje blizine sa privrženim (sigurnim) osobama, nedostatak verbalnih izjava i izbjegavanje podražaja prijetnje (46,47).

S obzirom da su neka od ovih ponašanja temeljna za konstrukt ponašajne inhibicije i mogu se identificirati sa dvije godine ili ranije, moguće je da su kritični za razvoj socijalne anksioznosti i mogu biti čak standardna ili endofenotipovi. S obzirom na mnoge zajedničke biološke i ponašajne značajke između ponašajne inhibicije i socijalne fobije, postavlja se pitanje je li ponašajna inhibicija samo manifestacija socijalne fobije ili predstavlja srodni, ali različiti konstrukt. U retrospektivnim prisjećanjima odraslih koji imaju simptome socijalne anksioznosti i fobije se nalaze anamnestički podaci o ponašajnoj inhibiciji u djetinjstvu.

Postoje značajni dokazi da stabilan temperament ponašajne inhibicije u djetinjstvu značajno povećava rizik od razvoja socijalne fobije. U metaanalizi longitudinalnih studija je nađeno Clauss i Blackford otkrili su da je dijagnosticirana ponašajna inhibicija tijekom dojenačke dobi ili ranog djetinjstva povećala rizik od razvoja socijalne fobije tijekom djetinjstva do adolescencije sedam puta (46,48). Također je utvrđeno da je ponašajna inhibicija jači čimbenik rizika za socijalnu fobiju, više nego za druge anksiozne poremećaje ili depresiju. Rapee je pratio do adolescencije uzorak djece koja su bila raspoređena u dvije kategorije: ponašajna inhibicija ili bez ponašajne inhibicije u dobi od 4 godine. Gotovo 37% onih koji su kategorizirani kao ponašajna inhibicija u dobi od četiri godine su razvili socijalnu fobiju u dobi od petnaest godina, u usporedbi s 15% neinhibirane djece, a predškolska ponašajna inhibicija nije bila značajan prediktor ostalih oblika anksioznih poremećaja. Ono što ostaje nejasno jest zašto nisu sva ponašajno inhibirana djeca ostala i dalje inhibirana ili razvila socijalnu fobiju (46,49). Na primjer, Clauss i Blackford su metaanalizom utvrdili da je 43% ponašajno inhibirane djece razvilo socijalnu fobiju u daljnjem praćenju, što ukazuje da 57% djece nije razvilo socijalnu fobiju. Za sada su nepoznati unutrašnji ili vanjski čimbenici koji utječu na stabilnost ponašajne inhibicije i njezin utjecaj na razvoj socijalne fobije. Slično tome, nađeno je da mali, ali značajni

udio male djece za koju nije utvrđeno da imaju ponašajno inhibirani temperament u djetinjstvu kasnije prelazi u simptome socijalne fobije (15% u metaanalizi Claussa i Blackforda (48).

### 3.7.2. Utjecaj obiteljskog okruženja

Postoje značajni dokazi da socijalna fobija ima snažne obiteljske veze: djeca čiji roditelji imaju socijalnu fobiju imaju značajno povećani rizik od dobivanja poremećaja, a i roditelji djece koja imaju socijalnu fobiju češće imaju socijalnu fobiju od kontrolne skupine ( Elizabeth et al.,2006. Studije pokazuju da te obiteljske udruženosti mogu reflektirati povećani rizik za internaliziranje problema općenito, više nego specifični rizik za socijalnu fobiju (50).

Obiteljska podudarnost može odražavati utjecaj i nasljednosti i dijeljenja okoline (i njihove interakcije). Scaini, Belotti i Ogliari su u meta-analizi ispitivali različite utjecaje tih faktora na socijalnu fobiju i simptome socijalne anksioznosti kod djece i odraslih. Oni su našli značajne varijacije u rezultatima, sa procjenama da utjecaj nasljednosti varira od 13 do 60%, a da dijeljenje zajedničkog okruženja čini minimalni doprinos. Stoga, jedinstveno osobno iskustvo iz okruženja koje nije zajedničko (npr. obiteljsko), kao što je škola, vanjske aktivnosti i odnosi sa vršnjacima, mogu biti osobito važni kod socijalne fobije. Spence predlaže da je socijalna anksioznost temeljni, osobnosti-sličan konstrukt, dok dijagnoza socijalne fobije odražava interakciju između socijalne anksioznosti i životnog oštećenja. Životni utjecaj na socijalnu anksioznost vjerojatno je jako okolišno određen i stoga bi se očekivalo da će klinička dijagnoza biti manje pod utjecajem nasljednosti nego podliježećeg konstrukta socijalne anksioznosti.

S obzirom na ustanovljeni umjereni utjecaj nasljednih čimbenika na socijalnu fobiju, nastoji se utvrditi gene i biološke putove koji su uključeni u poremećaj. U središte istraživanja su postavljeni geni koji su povezani sa serotonergičkim i dopaminergičkim putovima. Do danas, međutim, nije bilo dosljednih nalaza koji bi mogli pokazati nedvojbeno da postoje specifični

geni povezani sa socijalnom fobijom osim onih koji su povezani sa općom predispozicijom za anksioznost ili za predisponirajući temperament kakva je ponašajna inhibicija. Smatra se da je veći učinak vanjskog okruženja u razvoju socijalne fobije od čimbenika zajedničkog okruženja (obitelji) i od mogućih genetskih čimbenika (46).

### 3.7.3. Ponašajna inhibicija u interakciji s čimbenicima okoliša

Kao potencijalni moderator utjecaja ponašajne inhibicije na socijalnu anksioznost je istraživao roditeljski stil. Postoje neki dokazi da prekomjerno kontrolirajući roditeljski stil utječe na povezanost između ponašajne inhibicije i kasnije socijalne anksioznosti.

Guyer i suradnici su istraživali je li autoritarnost roditelja (nedostatak emocionalne topline i podrške djetetu, netransparentna pravila i visoka razina kontrole) pogoršala utjecaj ponašajne inhibicije na funkcioniranje mozga koje je tipično za anksiozno-emocionalno reagiranje na zadatke vršnjačkog socijalnog stresora. Studija je ispitala tri regije mozga koje su povezane i sa ponašajnom inhibicijom i sa socijalnom anksioznosti, amigdalnu, striatum i ventrolateralnu prefrontalnu koru (vlPFC) pomoću snimanja funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI). Adolescenti koji su imali ponašajnu inhibiciju u ranom djetinjstvu i imali autoritarne roditelje u dobi od sedam godina, su pokazali smanjeni odgovor vlPFC na zadatak društvenog odbijanja. Odgovor vlPFC na odbijanje nije varirao kao funkcija autoritativnih roditelja za one bez ponašajne inhibicije. U pogledu aktivnosti amigdale, mladež sa ponašajnom inhibicijom je imala veću reaktivnost amigdale od onih bez ponašajne inhibicije, ali stil roditeljstva nije utjecao na ovaj odnos. Guyer i sur. primijetio da aktivnost vlPFC odražava procese koji uključuju modulaciju afektivnog odgovora na poticaje prijetnje ili nagrade i na ažuriranje ciljeva i vodiča za djelovanje. Guyer je predložio da ponašajna inhibicija u kombinaciji sa autoritarnim i grubim roditeljima može dovesti do poremećaja regulacijske funkcije vlPFC i do

oslabljene modulacije afektivnog odgovora i socijalnog učenja (52). Istraživači su ispitivali načine na koje genetski utjecaji za koje se smatra da su povezani sa pojavom ponašajne inhibicije mogu biti modulirani putem čimbenika okoliša, kao što su roditeljski stil i obiteljsko funkcioniranje. Na primjer, Fox, Nichols i suradnici su otkrili da je polimorfizam u promotorskom području gena za transporter serotonina (5-HTT) (povezan je sa aktivnosti serotonina) u interakciji s majčinom socijalnom podrškom u predviđanju inhibiranog ponašanja sa nepoznatim vršnjacima u srednjem djetinjstvu. Djeca s kombinacijom kratkog alela 5-HTT (bilo dva kratka ili jedan dugi, jedan kratki) i niske socijalne podrške su bili u povećanom riziku za inhibiciju ponašanja u srednjem djetinjstvu (53).

Prospektivna studija usvajanja Natsuaki i suradnika također je našla da roditeljsko ponašanje može utjecati na genetsku predispoziciju prema ponašajnoj inhibiciji. Za djecu čije biološke majke nisu imale socijalnu fobiju, responsivnost majke usvojiteljice nije utjecala na ponašajnu inhibiciju ili socijalnu anksioznost djeteta. Nasuprot tome, responsivnost majke usvojiteljice je utjecalo na smanjenje razine ponašajne inhibicije i socijalne anksioznosti kod djece čije su biološke majke imale socijalnu fobiju. Ovi dokazi sugeriraju da visoko pozitivno okruženje može ublažiti utjecaj genetske predispozicije za ponašajnu inhibiciju i socijalnu anksioznost (54).

Sveukupno, dosadašnja istraživanja pružaju uvjerljive dokaze o vezi između ponašajne inhibicije i socijalne fobije, te sugeriraju da je ova povezanost jača nego za ostale anksiozne poremećaje.

### 3.8. Kognitivni čimbenici i sigurnosno ponašanje

Socijalno anksiozni ljudi pokazuju kognitivne pristranosti i iskrivljenja u skladu s kognitivnim modelima koje su Clark i Wells te Rapee i Heimberg (55,56). Clark i Wells su nastojali objasniti

zašto socijalna anksioznost i dalje postoji unatoč ponavljanoj izloženosti zastrašujućim socijalnim situacijama u odsustvu averzivnih ishoda i zašto se ne događa izumiranje straha. Predložili su da se socijalno fobični pojedinci imaju pretjerano jaku želju da ostave povoljan dojam drugima o sebi i da drže uvjerenje da su riziku od ponašanja na neprikladan ili nekvalificirani način kada se nađu u društvenoj situaciji, što po njihovom uvjerenju može dovesti do katastrofalnih socijalnih posljedica. Tako oni socijalne situacije gledaju kao vrlo prijeteće, što dovodi do neprilagodljivog ciklusa događaja u kojem somatske i ponašajne simptome anksioznosti pojedinac tumači kao daljnji izvor prijetnje (da će drugi uočiti simptome i procijeniti ih negativno), pojedinac postaje zaokupljen sa svojim somatskim odgovorima i negativnim mislima, što pak ometa njegovu sposobnost usmjeravanja pozornosti na društveni zadatak, a anksiozno ponašanje osobe može zapravo navesti druge da manje pozitivno reagiraju na nju.

Rapee i Heimberg su predložili da se socijalna fobija nalazi na kontinuumu od blage sramežljivosti prema socijalnoj fobiji i izbjegavajućem poremećaju osobnosti, kao i za kognitivne procese koji su povezani sa socijalnom anksioznošću. Predložili su da osobe, kada se nađu u socijalnoj situaciji, stvaraju mentalnu predstavu o sebi onako kako vjeruju da ih drugi (publika) percipiraju. Ta reprezentacija je pod utjecajem sjećanja na prethodna iskustva, te unutarnjih i vanjskih znakova (povratne informacije publike). Tipično, socijalno fobična osoba pretpostavlja da publika drži nerealno visoke standarde i time podcjenjuje kvalitetu vlastite izvedbe i predviđa negativne ishode koji zauzvrat pokreću kognitivne, ponašajne i somatske simptome anksioznosti. Ovaj model primjećuje da prethodna iskustva i povijest učenja mogu pridonijeti razvoju socijalne anksioznosti kroz utjecaj na mentalnu predstavu osobe o sebi. Rapee i Heimberg su pridali posebnu važnost ulozi roditelja u komunikaciji informacija koje utječu na očekivanja njihova djeteta o negativnoj procjeni drugih i u poticanju izbjegavanja socijalnih situacija.

Oba su modela predložila da se socijalno anksiozni ljudi uključuju u sigurnosna ponašanja koja, iako su namijenjena sprečavanju štetnih ishoda, obično vode pojedinca da pripiše bilo koji društveni

uspjeh- sigurnosnom ponašanju, više nego vlastitoj vještini.

Stoga ta ponašanja pomažu u održavanju očekivanja prijete čak i u odsutnosti istinskih negativnih iskustava. Možda je i više važno, takva sigurnosna ponašanja često predstavljaju lošu socijalnu izvedbu i tako mogu smanjiti vjerojatnost uspjeha socijalnih ishoda (46,56).

### 3.9. Liječenje socijalne fobije

Liječenje socijalne fobije uključuje farmakoterapiju i psihoterapiju. Farmakoterapija može značajno umanjiti izbjegavanje i psihološki distres. Dalje, i kognitivni i fizički simptomi anksioznosti mogu značajno interferirati sa funkcioniranjem i dovesti do izbjegavanja situacija koje izazivaju strah, stoga lijekovi koji mogu izravno umanjiti anksioznost i fizičke simptome socijalne fobije mogu poboljšati funkcioniranje na socijalnom i radnom planu. Najzad, tendencije prema sramežljivosti i pretjeranoj brizi o socijalnim usporedbama su vjerojatno biološki utemeljene, što podupire korištenje farmakoterapije.

U liječenju socijalne fobije su primijenjeni brojni lijekovi. Ranije su primjenjivani inhibitori monoamino oksidaze, ireverzibilni i reverzibilni i benzodiazepini. U zadnjih dvadesetak godina su se istraživanja usredotočila na djelovanje inhibitora ponovne pohrane serotonina i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

#### 3.9.1. Farmakoterapija

#### 3.9.1.1. Inhibitori ponovnog povrata serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog povrata serotonina i noradrenalina (SNRI)

Podaci pokazuju da su SSRI visoko djelotvorni u liječenju socijalne fobije. Oni su zauzeli mjesto prve linije u liječenju s obzirom na povoljan profil nuspojava i uspješnost u liječenju komorbidne depresije. Među njima su se osobito pokazali učinkovitima paroksetin, escitalopram, fluvoksamin te venlafaksin.

#### Drugi antidepresivi

Od drugih antidepresiva korsnim se pokazao mirtazapin i reboksetin, a bupropion je bio nešto manje učinkovit.

#### 3.9.1.2. Inhibitori monoamino oksidaze

Ireverzibilni inhibitori MAO su bili prvi antidepresivi u liječenju socijalne fobije. Podaci pokazuju da su fenelzin i drugi ireverzibilni inhibitori MAO djelotvorni u liječenju mnogih bolesnika sa socijalnom fobijom. Međutim, nuspojave ireverzibilnih inhibitora MAO ograničavaju njihovo korištenje, osobito rizik od hipertenzivne krize kod unošenja tiramina u hrani ili nepridržavanje drugih ograničenja u prehrani.

Reverzibilni inhibitori MAO imaju slabiju sposobnost izazivanja nuspojava zbog unošenja tiramina, što omogućuje slobodniji režim prehrane. Nažalost se čini da su reverzibilni inhibitori MAO manje učinkoviti od ireverzibilnih u liječenju socijalne fobije.

#### 3.9.1.3. Benzodiazepini

Benzodiazepini su anksiolitici i imaju korisno djelovanje u liječenju anksioznih poremećaja, a time i socijalne fobije. Liječenje se može provoditi kontinuirano ali i za uzimanje lijeka po potrebi u slučaju strahova od izvedbe.

Rezultati su pokazali da su klonazepam i bromazepam, više nego alprazolam, se pokazali korisnima u liječenju socijalne fobije. Dobrobit od smanjene anksioznosti mora biti uravnotežena sa rizikom od sedacije koja može ometati funkcionalnost. Benzodiazepini se ne preporučuju kao monoterapija u liječenju pacijenata koji imaju komorbidnu depresiju.

#### 3.9.1.4. Blokatori beta adrenergičkih receptora

S obzirom na povezanost između anksioznosti, te simptoma periferne pobuđenosti (tremor, palpitacije i znojenje), te povećane razine noradrenalina u plazmi, beta blokeri mogu umanjiti autonomne simptome anksioznosti kod osoba koje imaju jaku anksioznost prije izvedbe.

Podaci su pokazali da beta blokatori nisu dovoljno efikasni u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, osim povremeno u individualnim specifičnim situacijama.

#### 3.9.1.5. Drugi lijekovi

##### Antiepileptici

Gabapentin je antiepileptik koji djeluje na voltažne kalcijeve kanale i ima GABA-ergično djelovanje, te se koristi za liječenje refrakterne parcijalne epilepsije. Pokazalo se da ima umjereni učinak na socijalnu anksioznost.

Pregabalin je antiepileptik koji ima analgetsko, anksiolitičko i antikonvulzivno djelovanje. U studiji liječenja socijalne fobije se pokazalo da je pregabalin u dozi od 600 mg/dan, ali ne u



dozi od 150 mg/dan bolji od placeba u liječenju socijalne fobije. Nuspojave pregabalina su bile uglavnom blage do umjerene i nije bilo teških nuspojava lijeka.

Topiramate je glutamatergični i GABA-ergični antiepileptik koji se koristi za različite psihijatrijske poremećaje. U studiji liječenja socijalne fobije je pokazao povoljan učinak kod 75% pacijenata, ali su svi pacijenti imali neke od nuspojava lijeka (gubitak tjelesne težine, parestezije, glavobolju, kognitivno oštećenje, gubitak apetita, gastrointestinalne smetnje, umor, zbunjenost, agitaciju ili metalni okus u ustima).

Levetiracetam je noviji antiepileptik koji modulira voltažne kalcijeve kanale u središnjem živčanom sustavu. Rezultati studije nisu pokazali značajan učinak levetiracetama na socijalnu fobiju, a imao je i blaže do umjerene nuspojave.

Valproična kiselina može imati anksiolitičko djelovanje zbog povećanja aktivnosti GABA u središnjem živčanom sustavu. Rezultati su pokazali umjereni učinak na smanjenje socijalne fobije. Nuspojave su bile blage i nije bilo težih nuspojava (46).

### 3.9.2. Psihoterapija

Psihoterapijski tretman socijalne fobije je fokusiran na dvije bazične strategije: smanjenje anksioznosti i poboljšanje u socijalnom funkcioniranju.

#### 3.9.2.1. Smanjenje anksioznosti

Glavna taktika u strategijama smanjivanja anksioznosti su tehnike izlaganja i kognitivnog restrukturiranja, te njihova kombinacija kognitivno bihevioralna terapija.

Izlaganje je u svojoj biti terapijska primjena činjenice da ponavljano i produljeno izlaganje socijalnoj situaciji koja izaziva anksioznost dovodi do značajnog smanjenja anksioznosti.

Tehnika izlaganja je osobito korisna kada postoji jaka tendencija izbjegavanja. Izlaganje započinje nižim intenzitetom, pacijent se navede da se suoči sa situacijom koje se boji, koja može biti i simulirana u kliničkim uvjetima. Kasnije se izlaganje proširuje na situacije među ljudima u stvarnom životu putem zadataka izlaganja pred drugima.

Kognitivno restrukturiranje se temelji na pretpostavci da pogrešno mišljenje, koje se hrani pogrešnim vjerovanjima, stvara socijalnu anksioznost. Psihoterapeut koji liječi pacijenta najprije treba identificirati pogreške u mišljenju (nerazumno zaključivanje, npr pretjerivanje, zanemarivanje protu-dokaza) koje proizlaze iz izlaganja pacijenta. Potom se nastoji oslabiti široko obuhvaćajuća uvjerenja, odnosno kognitivne sheme koje utječu na ponašanje takvih osoba npr. da „biti iznad prijekora jamči sigurnost“. Od pacijenata se zahtijeva da se između seansi suočavaju sa situacijama koje izazivaju anksioznost i da prepoznaju misli koje im stvaraju anksioznost, te da protiv njih bore uz pomoć metoda koje su naučili na seansama. Kognitivno restrukturiranje je općenito princip terapije koja se temelji na socijalnim zadacima izlaganja koji su postupni i testiranje pretpostavki pacijenta. Tehnike izlaganja i kognitivno-bihevioralna terapija su korisne i za pojedinačnu i višestruku socijalnu fobiju, te obično dovode do poboljšanja stanja nakon osam do dvanaest seansi.

#### 3.9.2.2. Poboljšanje socijalnog funkcioniranja

Razvijena su dva pristupa za poboljšanje socijalnog funkcioniranja. Prvi, koji je više strukturalan, nastoji poboljšati socijalno funkcioniranje indirektno, na način korekcije deficitarnih socijalnih vještina ili problema u strukturi fobičnog socijalnog ponašanja. Strukturalni deficiti mogu biti npr. na razini skretanja pogleda očima, loše podešavanje vremena ili na razini tvrdnje.

Drugi pristup postavlja stres u funkciju socijalnog ponašanja. On nastoji trenirati socijalno fobične pacijente da razviju više neobrambenih načina suočavanja svakodnevnim stvarnim situacijama i da ih svakodnevno koriste. Naglasak u terapiji je na nalaženje načina ponašanja pacijenata koji će osposobiti pacijente da se bolje uklope i učestvuju u socijalnim situacijama i preuzimanju socijalnih uloga. Npr, pacijente se trenira i ohrabruje da priznaju da su uznemireni ili da su pogriješili u svojoj izvedbi, započinjanju kontakta, te da budu čvrsti i preuzmu odgovornost ili da se u izvedbi ponašaju kao da su oni učitelji ili odgojitelji idr. Takav funkcionalni pristup podrazumijeva da postoji puno načina za postizanje socijalnih ciljeva (npr govor u javnosti ili približavanje strancu) koji mogu biti korisni, a eventualni neuspjesi ne moraju nužno biti loši, jer neki drugi način može više odgovarati određenoj situaciji.

Nađeno je da su bihevioralni i kognitivni pristupi jednakog učinka ili bolji nego farmakoterapija u većini studija, ovisno o korištenoj medikaciji (46).

#### 4. Rasprava

Socijalna fobija se očituje kao strah od nastupa u javnosti, iznošenja svojeg mišljenja pred drugima, jedenja među nepoznatim osobama, upoznavanja važnih osoba, tj strah od negativne prosudbe od strane drugih osoba. Ako je osoba prisiljena biti u takvim situacijama, javljaju se izraženi simptomi anksioznosti, znakovi povećane pobuđenosti autonomnog živčanog sustava (jako lupanje srca, ubrzanje disanja, pojačano znojenje, osjećaj mučnine, povećana mišićna napetost). Pojavljuju se kognitivne interpretacije negativnog predznaka (da je izvedba osobe loša i neadekvatna i da će biti negativno procijenjena). Poremećaj obično počinje u adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi, a tijek ovog poremećaja je obično vrlo kroničan. Početak simptoma nekada može biti akutan, nakon ponižavajućeg socijalnog iskustva, no mnogo češće ima šuljajući početak tijekom više mjeseci ili godina, te bez nekog jasnog precipitirajućeg

dogadaja. Često se bolesnici prisjećaju da su imali socijalnu fobiju u srednjoj a katkada čak i u osnovnoj školi. Učestalost socijalne fobije je visoka u široj populaciji, a podaci govore i da je u porastu u zadnjih nekoliko desetljeća. Socijalna fobija je jasno kronično stanje s mogućim velikim oštećenjima. Više od polovine bolesnika sa socijalnom fobijom navodi značajna oštećenja u nekim područjima svoga života, neovisno o stupnju socijalne potpore koju imaju.

Prediktori dobrog ishoda socijalne fobije uključuju početak bolesti nakon jedanaeste godine života, odsutnost psihijatrijskog komorbiditeta, te višu obrazovnu razinu.

Za sada ne postoji jednoznačno mišljenje zašto se javlja socijalna fobija, ali postoji mnogo istraživanja i podataka o rizičnim čimbenicima koji mogu dovesti do razvoja socijalne fobije.

Među važne čimbenike rizika se ubrajaju genetski čimbenici, što podupiru ispitivanja blizanaca, koja pokazuju veću vjerojatnost javljanja poremećaja kod jednojajčanih blizanaca nego kod dvojajčanih blizanaca.

Kod socijalno fobičnih osoba postoji laka pobudljivost autonomnog živčanog sustava što dovodi do različite reakcije na događaje u okolini, a što se također može objasniti genetskim razlikama.

Značajna uloga u razvoju socijalne fobije se pripisuje osobinama temperamenta, osobito prisutnosti ponašajne inhibicije. Obrazac ponašajne inhibicije se može identificirati još u ranoj dječjoj dobi i obilježava ga povećani stres u nepoznatim situacijama i izbjegavanje nepoznatih situacija. Kod djece sa ponašajnom inhibicijom se često nalazi povećana aktivacija hipotalamo-pituitarne-adrenalne osi, retikularnog aktivacijskog sustava i simpatikusa u odgovoru na nepoznatu situaciju što također podupire ulogu genetskih čimbenika u razvoju poremećaja.

Istraživani su utjecaji čimbenici obitelji i odgoja na razvoj socijalne fobije. Nađeno je da postoji povoljan učinak emocionalne privrženosti i podržavanja od strane majke na usvajanje socijalnih vještina, međutim do sada još nije potpuno jasno koliki je utjecaj roditeljskog postupanja na razvoj socijalne fobije.

Nasuprot tome, nađeno je da postoji značajan utjecaj osobnog iskustva traumatičnih socijalnih događaja. Glavna negativna socijalna iskustva su bila pretjerano ismijavanje, zadirkivanje, kritiziranje, odbijanje i zlostavljanje, pri čemu je postojala međusobna interakcija između sklonosti ka povlačenju socijalno fobičnih osoba i negativne reakcije vršnjaka.

Socijalnu fobiju pokušavaju objasniti brojne teorije, koje se mogu svrstati u psihološke (evolucijska, psihodinamska, kognitivne teorije i teorije koje se zasnivaju na uvjetovanju) i neurobiološke (neurotransmitterska, poremećaj u aktivaciji neuronskih krugova). Model stresne dijadeze, tj ideja da su rizični faktori za razvoj mentalnog poremećaja biološka predispozicija te izloženost okolišnim događajima ili stresorima koji izazovu ili pojačaju ekspresiju te biološke predispozicije čini se da objedinjuje psihološke i neurobiološke teorije. Iako za sada još nijedna od teorija nije zauzela vodeći položaj u tumačenju etiologije poremećaja, značajno su doprinijele mogućnostima liječenja, te se u liječenju mogu primijeniti različiti postupci koji imaju za cilj smanjiti anksioznost, te povećati socijalno funkcioniranje. Na psihološkim teorijama se zasnivaju psihoterapijski postupci koji se primjenjuju u liječenju socijalne fobije, a među kojima je osobito uspješna kognitivno- bihevioralna terapija. Neurobiološke terapije su doprinijele razvoju lijekova, od kojih se osobito ističu inhibitori ponovne pohrane serotonina.

## 5. Zaključci

Socijalna fobija predstavlja česti duševni poremećaj u populaciji, za koji se smatra da je u značajnom porastu u nekoliko zadnjih desetljeća, ali se unatoč tome razmjerno rijetko dijagnosticira.

Poremećaj je uglavnom kroničnog tijeka i dovodi do značajnih oštećenja na emocionalnom, socijalnom, radnom planu i do osjećaja smanjene kvalitete života.

Etiologija poremećaja do danas nije razjašnjena, u tumačenju etiologije se isprepliću neurobiološki, psihološki i socijalni čimbenici.

U liječenju poremećaja se koriste različiti pristupi, uglavnom su se uspješnim pokazale psihoterapija i medikacija, osobito inhibitori ponovnog povrata serotonina.

## 6. Sažetak

Socijalna fobija se definira kao perzistentni strah osobe da će je drugi ljudi pomno promatrati i negativno prosuđivati. Kao posljedica toga, osoba koja ima socijalnu fobiju izbjegava socijalne situacije kojih se boji ili ih doživljava sa intenzivnom anksioznošću. Kada je osoba prisiljena ući u fobičnu situaciju ili u nju uđe ne očekujući je, doživljava snažnu anksioznost sa pojavom različitih somatskih simptoma, kao što su crvenjenje, drhtanje ruku, mučnina, palpitacije, nagla potreba za mokrenjem i druge. Etiologija poremećaja je nepoznata, ali se smatra da u nastanku poremećaja postoji umjereni utjecaj genetskih čimbenika. Socijalna fobija najčešće započinje u ranoj adolescenciji i ima kroničan tijek koji dovodi do značajnih oštećenja u obrazovnom i radnom funkcioniranju, životnom ostvarenju te dovodi do osjećaja smanjene kvalitete života. Čest je komorbiditet sa drugim psihijatrijskim poremećajima. U liječenju se koriste psihoterapijski postupci i različiti lijekovi, od kojih su najznačajniji inhibitori ponovnog povrata serotonina i kognitivno-bihevioralna terapija.

Ključne riječi: anksioznost; socijalna fobija; neurotransmiter; farmakoterapija; kognitivno bihevioralna terapija.

## 7. Summary

Social phobia is defined as a persistent fear of a person that other people will observe him or her closely and judge him or her negatively. As a result, a person who has a social phobia avoids social situations that he fears or experiences them with intense anxiety. When a person is forced to enter a phobic situation or enters it without expecting it, he experiences strong anxiety with the appearance of various somatic symptoms, such as redness, trembling hands, nausea, palpitations, sudden need to urinate and others. The etiology of the disorder is unknown, but it is believed that there is a moderate influence of genetic factors in the development of the disorder. Social phobia most often begins in early adolescence and has a chronic course that leads to significant impairment in educational and work functioning, life achievement, and leads to feelings of reduced quality of life. Comorbidity with other psychiatric disorders is common. Psychotherapeutic procedures and various medications are used in the treatment, the most important of which are serotonin reuptake inhibitors and cognitive behavioral therapy.

Key words: Anxiety; Phobia, social; Neurotransmitter; Drug Therapy: Cognitive Behavioral Therapy.

## 8. Literatura

1. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Social phobia: review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42(7):729–736.
2. Stein MB, Gorman JM. Unmasking social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2001; 26(3): 185–189.
2. Heimberg RG, Stein MB, Hiripi E, Kessler RC. Trends in the prevalence of social phobia in the United States: a synthetic cohort analysis of changes over four decades. *European Psychiatry*. Cambridge University Press; 2000;15(1):29–37.

- 3.MKB-10. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
- 4.DSM 5. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014.
- 5.Kerns CE, Comer JS, Pincus DB, et al. Evaluation of the proposed social anxiety disorder specific change for DSM-5 in a treatment-seeking sample of anxious youth. *Depress Anxiety*. 2013; 30(8): 709–715.
- 6.Pietrini F, Lelli L, Lo Sauro C, et al. Epidemiologia della fobia sociale. *Rivista di Psichiatria*. 2009; 44(4): 203–213.
7. Mannuzza S, Schneier FR, Chapman TF, Liebowitz MR, Klein DF, Fyer AJ. Generalized Social Phobia: Reliability and Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(3):230–237.
8. Alden LE, Wallace ST. Social phobia and social appraisal in successful and unsuccessful social interactions. *Behav Res Ther*. 1995 Jun;33(5):497-505.
9. Heimberg RG et al. DSM-III-R subtypes of social phobia: Comparison of generalized social phobics and public speaking phobics. 1990.
10. Blier P, de Montigny C. Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(2 Suppl): 91S–98S.
11. Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, et al. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(9): 1081–1089.
12. Van Veen JF, van Vliet IM, de Rijk RH, et al. Tryptophan depletion affects the autonomic stress response in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(10):1590–1594.



13. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301(5631): 386–389.
14. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274(5292):1527–1531.
15. Marazziti D, Abelli M, Baroni S, Carpita B, Ramacciotti CE, Dell'Osso L. Neurobiological correlates of social anxiety disorder: an update. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press; 2015;20(2):100–11.
16. Harley CW. A role for norepinephrine in arousal, emotion and learning? Limbic modulation by norepinephrine and the Kety hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987;11(4): 419–448.
17. Potts NL, Book S, Davidson JR. The neurobiology of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; 11(Suppl 3): 43–48.
18. Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol*. 2004; 61(5): 641–644.
19. Marazziti D, Catena Dell'osso M. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem*. 2008; 15(7):698–704.
20. Stevens FL, Wiesman O, Feldman R, et al. Oxytocin and behavior: evidence for effects in the brain. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013; 25(2): 96–102.
21. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*. 2006; 27(8): 402–409.
22. Marazziti D, Rotondo A, Martini C, et al. Changes in peripheral benzodiazepine receptors in patients with panic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 1994;29(1): 8–11.

23. Cannistraro PA, Rauch SL. Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies. *Psychopharmacol Bull.* 2003; 37(4): 8–25.
24. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12(2): 169–177.
25. Cooney RE, Atlas LY, Joormann J, et al. Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: is neutral really neutral? *Psychiatry Res.* 2006; 148(1): 55–59.
26. Hajós M, Richards CD, Székely AD, Sharp T. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience.* 1998; 87(1): 95–108.
27. Price ML, Lucki I. Regulation of serotonin release in the lateral septum and striatum by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci.* 2001; 21(8): 2833–2841.
28. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 697(1): 173–188.
29. Fitzgerald KD, Liu Y, Stern ER, et al. Reduced error-related activation of dorsolateral prefrontal cortex across pediatric anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013; 52(11):1183–1191.
30. Moscovitch DA, Santesso DL, Miskovic V, et al. Frontal EEG asymmetry and symptom response to cognitive behavioral therapy inpatients with social anxiety disorder. *Biol Psychol.* 2011; 87(3): 379–385.
31. Amir N, Klumpp H, Elias J, et al. Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(9): 975–981.
32. Evans KC, Simon NM, Dougherty DD, et al. A PET study of

tiagabine treatment implicates ventral medial prefrontal cortex in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(2): 390–398.

33. Lorberbaum JP, Kose S, Johnson MR, et al. Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*. 2004; 15(18): 2701–2705.

34. Sareen J, Campbell DW, Leslie WD, et al. Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(3): 396–404.

35. Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, et al. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2): 239–242.

36. Stevens FL, Wiesman O, Feldman R, et al. Oxytocin and behavior: evidence for effects in the brain. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013; 25(2): 96–102.

37. Strawinsky A. *Fearing Others: The Nature and Treatment of Social Phobia*. Cambridge University Press. 2007.

38. Barlow DH. Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *American Psychologist*. 2000;55:1247–1263.

39. Fyer, A. J., Mannuzza, S., Chapman, T. F., Liebowitz, M. R., & Klein, D. F. A direct interview family study of social phobia. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50: 286- 293.7

40. Merikangas, K. R., Avenevoli, S., Acharyya, S., Zhang, H., & Angst, J. The spectrum of social phobia in the Zurich Cohort Study of young adults. *Biological Psychiatry*. 2002; 51:81-91.

41. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *The lancet*. 2008; 371(9618): 1115-1125.

42. Gelernter, J., Page, G., Stein, M., & Woods, S. (2004) Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: evidence for a chromosome-16 risk locus. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:59- 66.

43. Stein MB, Simmons A, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 318–27.

44. Hariri AR, Drabant EM, Weinberger DR. Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 888–97.
45. Kagan J. Temperament contributions to social behavior. *American Psychologist*. 1989; 44: 668- 674.
46. Stravynski A. *Fearing others: The nature and treatment of social phobia*. Cambridge University Press. 2007.
47. Rapee RM. The development and modification of temperamental risk for anxiety disorders: Prevention of a lifetime of anxiety? United States: Elsevier Inc. 2002; 52: 947-957.
48. Clauss J A, Blackford JU. Behavioral inhibition and risk for developing social anxiety disorder: A meta-analytic study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012; 51(10):1066-1075.
49. Rapee RM. Preschool environment and temperament as predictors of social and nonsocial anxiety disorders in middle adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014; 53(3): 320.
50. Elizabeth J, King N, Ollendick T H, Gullone E, Tonge B, Watson S, et al. Social anxiety disorder in children and youth: A research update on aetiological factors. *Counselling Psychology Quarterly*. 2006; 19(2):151-163.
51. Scaini S, Belotti R, Ogliari A. Genetic and environmental contributions to social anxiety across different ages: A meta-analytic approach to twin data. *Journal of Anxiety Disorders*. 2014; 28(7): 650-656.
52. Guyer AE, et al. Temperament and parenting styles in early childhood differentially influence neural response to peer evaluation in adolescence. *Journal of abnormal child psychology*. 2015; 43 (5): 863-874.

53. Fox NA, Nichols KE, Henderson HA, Rubin K, Schmidt L, Hamer D, et al. Evidence for a gene-environment interaction in predicting behavioral inhibition in middle childhood. *Psychological Science*. 2005; 16(12): 921-926.
54. Natsuaki MN, Leve LD, Neiderhiser JM, Shaw DS, Scaramella LV, Ge X et al. Intergenerational transmission of risk for social inhibition: The interplay between parental responsiveness and genetic influences. *Development and Psychopathology*. 2013; 25(1): 261-274.
55. Clark DM, Wells A. A cognitive model of social phobia. In R.G.Heimberg, M. R. Liebowitz, D. A. Hope, & F. R. Schneier (Eds.), *Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment: theoretical and empirical approaches*. New York: Guilford Press. 1995; 69- 93.
- 56: Heimberg RG, Brozovich FA, Rapee RM. A cognitive behavioral model of social anxiety disorder: Update and extension. In S. G. Hofmann, & P. M. DiBartolo (Eds.), *Social anxiety (2nd ed)*. San Diego: Academic Press. 2010.

## 9. Životopis

Domagoj Janković je rođen 1996. godine u Rijeci. Završio je osnovno i srednjoškolsko obrazovanje u Rijeci, Salezijansku gimnaziju, klasični smjer, te se 2015. godine upisao na Medicinski fakultet u Rijeci, kojega redoviti pohađa. Tijekom osnovnog obrazovanja je sudjelovao na županijskom natjecanju iz matematike i kemije, a u gimnaziji je sudjelovao na natjecanju iz povijesti.

Tijekom školovanja se bavio sportskim aktivnostima, do unatrag nekoliko godina je bio aktivni član Judo kluba Rijeka, a kasnije se rekreativno bavio boksom.