

Sosyal Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Aslıhan Sayın¹

¹Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), sosyal ilişki veya toplum önünde bir eylem yapmayı gerektiren durum ve ortamlara maruz kalınca aşırı anksiyete belirtilerinin ortaya çıkmasıyla karakterize bir ruhsal hastalıktır. Kişi, bu anksiyete belirtilerini yaşamamak için belirli ölçüde kaçınma davranışları geliştirebilir ve bu durum kişinin sosyal ve mesleki etkinliğini, günlük işlevselliğini belirgin düzeyde etkiler. Genellikle onlu yaşlarda başlayan bu bozukluğun etiolojisinde tek bir nedenden çok, birden fazla etken rol oynamaktadır. Bu biyolojik, genetik ve psikodinamik etkenlerin hiçbirinin SAB ile doğrudan ve kesin ilişkisi gösterilememiştir. Yine de, bu etkenlerin birkaçının bir araya gelmesi ile SAB'nin ortaya çıktığı düşünülebilir. Psikodinamik nedenler arasında ebeveyn davranışlarını model alma ve olumsuz yaşam olayları sayılabilir.

Tüm anksiyete bozukluklarında ortak olan etyolojik etkenlerin dışında, SAB'ye özgül olarak tespit edilmiş bazı nörobiyolojik etkenler de vardır. Bu yazının amacı; SAB etiolojisinde rol oynadığı düşünülen nörobiyolojik etkenlerin bir gözden geçirilmesini sunmaktır.

Sosyal Anksiyete Bozukluğunun Genetiği

Özellikle yaygın alt tipi olmak üzere, SAB'nin ailesel geçiş gösterdiği ve birinci derece akrabalarda görülme oranının normal topluma göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mev-

cuttur (Fyer ve ark. 1993, Mannuzza ve ark. 1995, Stein ve ark. 1998).

Eğer SAB'nin genetik bir yönünün olduğunu kabul edersek, "tam olarak neyin kalıtımla geçtiği" sorusu akla gelmektedir. Tüm bir bozukluğun genetik olarak geçme olasılığından çok, genel olarak anksiyete bozukluklarına, özgül olarak da SAB'ye yatkınlık yaratan bazı özelliklerin geçiyor olma olasılığı daha gerçekçi gözükmektedir. Bu açıdan en çok tartışılan özellik "davranışsal inhibisyon"dur.

Davranışsal inhibisyon yeni ve tanınmayan uyaranlara karşı korkulu ve çekingen yaklaşım eğilimi olarak tanımlanabilir (Kagan ve ark. 1987). Davranışsal inhibisyon gösteren çocuklarda yeni uyaran yaklaşımları zaman alır ve böyle bir uyaranla karşılaştıklarında anneleriyle yakın temas halinde bulunma eğilimi gösterirler. Davranışsal inhibisyon göreceli olarak süregenlik gösterir ve genetik bir bileşeni olma olasılığı yüksektir (Robinson ve ark. 1992). Davranışsal inhibisyonun ileriki yaşamda anksiyete bozuklukları gelişimi için yatkınlık oluşturduğu, hatta bu bozuklukların "erken görünümü" olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, çocukluk çağında davranışsal inhibisyon gösteren çocukların, erişkin yaşamda özellikle SAB, panik bozukluğu ve agorofobi gibi aşırı korku ve kaçınma davranışı gösteren bozukluklar olmak üzere, tüm anksiyete bozukluklarına yatkın olduklarını göstermiştir (Biederman ve ark. 1990, Rosenbaum ve ark. 1993). Muhtemelen

davranışsal inhibisyon bir mizaç özelliğidir ve SAB'ye dönüşmesi için ebeveyn-çocuk etkileşiminin bazı özellikleri (örneğin; aşırı eleştiricilik) gibi yaşam olaylarının varlığı gerekmektedir (Hirshfeld ve ark. 1997), fakat bu konuyla ilgili günümüzdeki bilgi yeterli değildir ve ileride bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sosyal Anksiyete Bozukluğunda Uyarıcı Maddeler

Anksiyete çalışmalarında kimyasal uyarıcılar sık olarak kullanılmış ve özgül bazı durumların biyolojik doğasını ayırt etmekte önemli bir rol oynamıştır. Kullanılan stratejiler laktat, CO₂, adrenalin, kafein veya pentagastrin gibi anksiyeteyi uyaran veya taklit eden dışarıdan verilen maddeleri içermektedir. Kimyasal uyarıcılar özellikle panik bozukluğu ile ilgili çalışmalarda kullanılmış ve panik atakları tetikledikleri gözlenmiştir. Kimyasal uyarım çalışmalarının özeti Tablo 1'de verilmektedir.

Laktat

Laktatın panik bozukluğu hastalarının %67'sinde, normal kontrollerin ise %13'ünde panik atak belirtilerini ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Cowley ve Arana 1990). Bu belirtilerin panik bozukluğunun farmakolojik tedavisi ile de yatıştığı gözlenmesi, laktatın ilgili sistemi aktive ettiğini düşündürmektedir. Laktatın anksiyetede etkilerini açıklamak için aşırı hassas beyin sapı kemoreseptörleri ve anormal şekilde hassas "boğulma alarm sistemi" de dahil olmak üzere, pek çok teori ortaya atılmıştır.

SAB hastalarında laktat duyarlılığını araştıran tek bir çalışma yapılmıştır ve normal kontrollere benzer olarak %6.7 hastada laktat infüzyonu sonrasında panik belirtileri görülmüştür, bu rakam panik bozukluğu hastaları için ise %48'dir (Liebowitz ve ark. 1985). Laktatın uyarıcı olduğu belirtilerin kendiliğinden ortaya çıkan panik belirtilerine benzediği, sosyal anksiyete belirtilerine benzemediği de bildirilmiştir. Bu bulgu, SAB'de anksiyete belirtilerinin panik bozukluğunda görülenlere göre daha nadir olduğu gerçeği ile birlikte değerlendirildiğinde, kemoreseptör sistemin anormal olmadığını düşündürmektedir.

CO₂

CO₂ ile uyarıcı çalışmaları da anksiyete araştır-

malarında sık olarak kullanılmıştır ve laktat gibi, etkilerini boğulma alarm sistemindeki aşırı duyarlılaşmış kemoreseptörler üzerinden gösterdiği düşünülmektedir.

Panik bozukluğu olan hastalarda panik oluşturan maddelerden olan CO₂'in solunmasıyla panik atakların tetiklendiğinin gösterilmesi, SAB'de benzer solunum işlev bozukluklarının ve duyarlılıkların olabileceğini düşündürmüştür. SAB'de CO₂ duyarlılığının araştırıldığı çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışma; CO₂ ile uyarılan paniğin SAB olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha sık, panik bozukluğu hastalarına göre ise daha seyrek ortaya çıktığını göstermiştir (Gorman ve ark. 1990, Papp ve ark. 1993). Son yapılan çalışmada ise; tek başına veya eş tanı olarak sosyal anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu tanıları olan tüm hasta gruplarında CO₂ hassasiyetinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Caldirola ve ark. 1997).

Tüm bu veriler sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalardaki kemoreseptör duyarlılığının, normal kontroller ve panik bozukluğu olan hastalar arasında bir düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Kafein

Kafein adenosin A1 ve A2A reseptör antagonistidir ve anksiyojenik etkisini adenosin reseptörlerini bloke ederek ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Adenosin A2A reseptörünün genetik alt tipleri, kişinin kafeinin anksiyete çıkarıcı etkisine olan duyarlılığını belirler. Yapılan çalışmalar, 4-6 fincan kahveye denk gelen 480 mg kafein miktarının, normal kontrollerin hiç birinde panik atağı tetiklemezken, panik bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında eşit oranda (3/11) panik atak başlattığını, oluşan belirtilerin sosyal anksiyete belirtilerinden çok panik atak belirtilerine benzediğini göstermiştir (Tancer ve ark. 1991, Bruce ve ark. 1991).

Kolesistokinin

Kolesistokininin pentapeptit bir alt ünitesi olan pentagastrin, amigdala da dahil olmak üzere beyin bir çok bölgesinde bulunan kolesistokinin-B reseptörü üzerinden etki ederek anksiyete belirtileri ortaya çıkardığı bilinmektedir. İlginç olarak

Tablo 1. Sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu ve sağlıklı kontrollerin kimyasal uyarım testlerine verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Kimyasal uyarıcı	Panik bozukluğu	Sosyal anksiyete bozukluğu	Sağlıklı kontroller
Laktat	+++	+	+
CO ₂	+++	++	+
Kolesistokinin	+++	++	+
Flumazenil	+++	+	-
Kafein	++	++	+

ortaya çıkan anksiyete belirtileri, sosyal anksiyete belirtilerine benzemektedir. Yine de, SAB olan hastalara ve sağlıklı kontrollere pentagastrinin verilmesiyle belirgin anksiyete ortaya çıkmış olsa da, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Uhde 1994). Diğer bir çalışmada SAB olanlarda kolesistokinine hassasiyette hafif düzeyde bir artış saptanmıştır, fakat bunun şiddeti panik bozukluğunda olduğu kadar yüksek değildir (Bell ve ark. 1998).

Flumazenil

Flumazenil, panik bozukluğu olan hastalarda panik atakları tetikleyen bir benzodiazepin antogonistidir. Bu durumu açıklamak için önerilen mekanizma; GABA-benzodiazepin reseptör aktivite yelpazesinde ters agonist yönünde bir kaymadır (Nutt ve ark. 1990).

Flumazenille uyarılma yapılan bir çalışmada, SAB olan hastalarla normal kontroller arasında panik atak oluşumu açısından anlamlı bir fark bulunamamış olsa da, hasta grubunda anksiyete kontrol grubuna göre bir miktar daha fazla artmıştır (Bell ve ark. 1998). Bu bulgu, SAB'de özgül bir GABA-benzodiazepin reseptör anormallığı bulunmadığını düşündürmektedir.

Sosyal Anksiyete Bozukluğunda Nöroendokrin Anormallikler

Anksiyete ile büyüme hormonu arasında ilişki olduğuna dair oldukça fazla kanıt vardır. Panik bozukluğu ve SAB'de klonidine büyüme hormonu cevabında küntleşme olduğunun gösterilmesi, noradrenerjik sistemin aşırı aktif olması ile açıklanmaya çalışıldıysa da, bu hastalarda büyüme hormonu işlevinde genel bir azalmaya da işaret ede-

bilir. Bu konuda yapılmış hayvan çalışmaları ve hasta sayısı açısından kısıtlı insan çalışmaları, gelişim geriliğinde anksiyete düzeyinin yüksek olduğunu ve büyüme hormonu verilmesinden sonra anksiyetenin düzeldiğini göstermektedir (Bell ve ark. 1998).

Bu bulgular, bir anksiyete bozukluğunun varlığının büyüme hormonu yetersizliğine yol açabileceğini veya büyüme hormonu yetersizliğinin anksiyete bozukluğu gelişimi için risk faktörü oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, muhtemelen anksiyete ve korku davranışında temel rol oynayan nörotransmitter reseptör sistemindeki değişimler üzerinden ortaya çıkmaktadır.

SAB'de tiroid ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks ile ilgili çalışmalarda bu bozukluğa özgül bir patoloji saptanmamıştır.

Sosyal Anksiyete Bozukluğunda Nörotransmitterler

SAB nörobiyolojisinde en fazla üzerinde durulan nörotransmitterler noradrenalin, serotonin, GABA ve dopamindir. Bu konudaki bilgiler doğal ve kimyasal uyarım, tedavi etkinliği ve nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilmiştir (Tablo 2). Dopaminle ilgili bilgiler dışındaki sonuçların diğer anksiyete bozuklukları için de geçerli olması, nörotransmitterlerle ilgili bu bulguların SAB için özgül olmadığını, genel olarak anksiyete cevabının ortaya çıkmasında önemli olduklarını düşündürmektedir.

Noradrenalin

SAB nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar, hastalığın belirtileri adrenerjik aşırı aktivitenin karakteristik özellikleri olduğu için, ilk olarak noradrenalinin

Tablo 2. Sosyal anksiyete bozukluğunda noradrenerjik, serotoninerjik ve dopaminerjik sistem bozukluklarına dair kanıtlar

Nörotransmitter	Test	Sonuç	Anlamı
Noradrenalin	Doğal uyarım (toplum önünde konuşma, ortostatik uyarım)	Kalp hızı cevabında artış	Aşırı hassas otonomik sistem
		Kan basıncı cevabında artış	Otonomik reaktivite anormalliği
	Kimyasal uyarım	Klonidin verilmesiyle büyüme hormonu cevabının baskılanması	α 2-adrenerjik reseptör anormalliği
	Tedavi çalışmaları	β -adrenerjik reseptör blokörleri ile performans anksiyetesinde azalma olması	SAB'ye özgül olmayan bir etki
Serotonin	Kimyasal uyarım	m-CPP verilmesiyle anksiyete belirtilerinde artış	Aşırı hassas postsinaptik 5-HT ₂ reseptörleri
		Normal prolaktin cevabı	5-HT ₁ reseptörleri normal
		Fenfluramin verilmesi ile anksiyete belirtilerinde ve kortizol düzeyinde artış	Aşırı hassas postsinaptik 5-HT ₂ reseptörleri
	Tedavi etkinliği	SSRI'lar ve MAOI ile yapılan çalışmalarda gösterilmiş tedavi etkinliği	Serotoninerjik sistem işlevlerinde bozukluk
Dopamin	Klinik çalışmalar	BOS'da HVA düzeylerinde azalma Parkinson hastalığı ile sık eş tanı	Merkezi dopaminde azalma Bazal ganglionlarda dopamin aktivitesinde azalma
	Nörogörüntüleme çalışmaları	Daha düşük striatal dopamin geri alım bölgesi	Striatal presinaptik dopamin aktivitesinde azalma
		Daha düşük striatal D ₂ reseptör bağlanması	Striatal post-sinaptik D ₂ reseptör aktivitesinde azalma

rolü üzerine odaklanılmıştır. Noradrenalinin SAB nörobiyolojisindeki önemini anlamak için yapılan çalışmalarda 3 temel yöntem kullanılmıştır; bunlar doğal uyarım, nöroendokrin ve kimyasal uyarım ile tedavi çalışmalarıdır.

Doğal uyarım çalışmaları postural değişimi (ortostatik uyarım) ve toplum önünde konuşmayı kullanmışlardır. Bir çalışmada, ortostatik uyarımdan sonra, SAB olan hastaların panik bozukluğu olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek plazma noradrenalin düzeyleri olduğu gösterilmiştir (Stein ve ark. 1992). Bir diğer sonuç da; ortostatik uyarımdan hemen sonra, kan basıncındaki düşmenin SAB olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha az olduğu şeklindedir ki bu

da sempatik hiperaktivite göstergesidir (Coupland ve ark. 1995).

Toplum önünde konuşma uyarımını kullanan çalışmalarda yaygın SAB olan hastalarla normal kontroller arasında kalp hızı açısından fark olmadığı gösterilmiş (Levin ve ark. 1993). Fakat özgün tip sosyal anksiyete bozukluğunda aynı uyarım sonrasında kalp hızı tepkisinin normal kontrollerden fazla olduğu gösterilmiştir (Heimberg ve ark. 1990). SAB'nin yaygın ve özgül alt tiplerinde doğal uyarımlara cevap olan kalp hızı gibi fizyolojik değişimler açısından fark olduğu diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (Hofmann ve ark. 1995).

Kimyasal uyarım çalışmaları SAB'deki otonomik hiperaktivitenin doğasını reseptör işlevi düzeyinde

araştırmaya çalışmışlardır. Bu çalışmalar aşırı anksiyetenin lokus sereleusda artmış ateşleme ve bunun sonucunda sinaptik aralığa aşırı noradrenalin salınımı ile ilişkili olduğu hipotezi üzerine kurulmuştur. Daha özgül olarak, hipotalamus düzeyindeki $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler araştırılmıştır ve aşırı noradrenalin salınımına bağlı olarak post-sinaptik $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerin sayısında ve buna bağlı olarak, salınımı hipotalamik $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı olan büyüme hormonu salınımında bir azalma olacağı düşünülmüştür (Uhde 1994).

SAB nörobiyolojisinde gözden geçirdiğimiz tüm bu çalışmalar; otonomik hiperaktivite, toplum önünde konuşma ve ortostatik uyarımlara artmış noradrenalin cevabı, $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör işlev bozuklukları olduğunu desteklese de, çalışmalar arasında bazı uyumsuzluklar vardır ve sonuçlar her zaman yinelenememiştir. Sosyal anksiyete bozukluğunda birincil noradrenerjik işlev bozukluğuna karşıt kanıtlar β -adrenerjik reseptör blokörlerin ile yapılmış plasebo kontrollü çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmalarda yaygın SAB'de klinik olarak anlamlı etkileri olmadığı gösterilmiştir (Liebowitz ve ark. 1992, Turner ve ark. 1994). Yine de, β -blokörlerin özellikle performans anksiyetesi belirtilerinde etkin olarak kullanılıyor olmaları, noradrenerjik işlev bozukluğunun SAB'de diğer nörotransmitter sistemlerindeki birincil işlev bozukluklarının ifade edildiği bir son yolak olduğunu düşündürmektedir (Li ve ark. 2001).

Serotonin

SAB'de serotoninin (5-HT) rolü hayvan modelleri, kimyasal uyarım çalışmaları ve SSRI'ların tedavi etkinliğini araştıran çalışmalarla gösterilmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında 5-HT_{1C} antagonizmasının sosyal etkileşimi arttırdığı, diğer 5-HT reseptör antagonizmasının ise böyle bir etki yaratmadığı gözlenmiştir (Kenet 1992). Hayvanlara paroksetin verilmesi sosyal etkileşimle geçirilen zamanı arttırmıştır ve bu etkinin 3 hafta sonunda ortaya çıkmış olması, bu etkinin 5-HT presinaptik işlevin artmış olmasına ve/veya postsinaptik 5-HT reseptör sayısında azalmaya bağlanmasına neden olmuştur (Lightowler ve ark. 1994). Fluoksetin ve triptofan gibi 5-HT'yi arttırıcı maddelerin veril-

mesinin, maymunlarda sosyal baskınlığı arttırdığı gözlenmiştir (Stein 1998). Günümüzdeki 5-HT hayvan modellerinin SAB nörobiyolojisi açısından kesin bilgileri vermek için yetersiz olduğunu söyleyebiliriz; yine de, bu modellerin hayvanlarda keşfetme davranışı, sosyal etkileşim ve boyun eğme/baskınlık gibi sosyal anksiyete bozukluğu ile ilişkili gibi görünen davranışları açıkladığı söylenebilir.

5-HT'nin SAB nörobiyolojisindeki etkisini gösteren diğer kanıtlar tedavi çalışmalarıdır. Sertralin (Katzelnick ve ark. 1995), fluvoksamin (den Boer ve ark. 1994), paroksetin (Stein ve ark. 1996, Baldwin ve ark. 1999) ve MAOI'leri (Versiani ve ark. 1992) ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda SAB olan hastalarda anlamlı ölçüde düzelme olduğu gösterilmiştir.

SAB'de 5-HT rolünü anlamaya yönelik kimyasal uyarım çalışmaları parsiyel 5-HT reseptör agonisti olan m-chloro-phenilpiperazin (m-CPP) ve 5-HT salgılatıcı bir ajan olan fenfluramin ile yapılmıştır. SAB olan hastalara fenfluramin (Tancer 1993) ve m-CPP (Hollander ve ark. 1998) verildiğinde anksiyete ve kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olacak şekilde artmışken, prolaktin yanıtları normal düzeyde kalmıştır. Bu bulgular, SAB'deki anksiyetenin aşırı hassas post-sinaptik 5-HT₂ reseptörlerine bağlı olabileceğini ve prolaktin yanıtından sorumlu olan 5-HT₁ reseptörlerinin normal işlevsellik gösterdiğini düşündürmektedir.

Panik bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi diğer anksiyete bozukluklarında 5-HT'nin önemi gösterilmiş olduğu için, SAB'de de 5-HT'nin rolü olduğunu gözlemek şaşırtıcı değildir. Önemli olan, SAB'de hangi 5-HT nöral döngülerinin ve reseptörlerinin rol oynadığını bula bilmektir. SAB'deki ruminatif olumsuz bilişlerin obsesyonel niteliği ve obsesif-kompulsif bozuklukla sık olarak eş tanı olabildiği göz önüne alındığında, SAB'de etkilenen 5-HT yollarının obsesif-kompulsif bozukluğa (örneğin; talamik-bazal ganglia-frontal korteks arasında) benzerlik göstermesi beklenmektedir. Buna ek olarak, SAB'nin ventral tegmental alandan (VTA) kaynaklanan mezolimbik ödül yollarından gelen sosyal bilgiyi birleştirmekteki bir eksiklikten kaynaklandığını, bu yüzden herhangi bir sosyal etkileşimin "riskinin"

"ödülünü" aşmış olarak algılandığını savunan araştırmacılar da vardır (Stein 1998).

γ-aminobutirik asit (GABA)

GABA'nın SAB nörobiyolojisinde rol oynadığına dair kanıtlar, alkolün sosyal anksiyeteyi ve inhibisyonu azalttığı ve SAB'de alkol bağımlılığının yüksek oranda eş tanı olarak görüldüğü klinik gözlemine dayanmaktadır. Tedavide kullanılan benzodiazepinlerin etkinliği de bu gözlemi desteklemektedir. 69 SAB olan hastayla yapılmış 14 haftalık plasebo kontrollü çalışmada gabapentinin sosyal anksiyete belirtilerini azalttığı sonucu da bir diğer destektir (Pande ve ark. 1999).

Periferal benzodiazepin reseptörleri stres cevabının düzenlenmesinde önemlidir ve panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarında azalmış oldukları gösterilmiştir. SAB olan 53 hastada yapılan bir çalışmada, periferal benzodiazepin reseptör sayısının hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (Johnson ve ark. 1998). Bu durum GABA işlev bozukluğunun bir çok anksiyete bozukluğunda ortak mekanizmanın bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenilin panik cevabını ortaya çıkardığı hipotezine dayanarak, SAB hastalarına flumazenil ve plasebo infüzyonu yapılarak panik belirtileri açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Coupland ve ark. 2000). Bu yüzden, her ne kadar GABAerjik ajanların sosyal anksiyete belirtilerini azalttığı ve diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi periferal benzodiazepin reseptörlerinin GABAerjik işlev bozukluğunun bir parçası olduğu bulgularına rağmen, SAB nörobiyolojisinde GABA'nın özgül rolü konusunda SPECT ve PET ile ilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dopamin

Diğer anksiyete bozukluklarından farklı olarak, SAB nörobiyolojisinde merkezi dopaminin azalmış olduğu görüşü, hayvan modelleri, klinik ve nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir. SAB tanısı alan hastaların beyin omurilik sıvısında

dopamin metaboliti olan homovanillik asit (HVA) düzeyleri hem panik bozukluğu hastalarına, hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşüktür (Johnson ve ark. 1994). Daha özgül olarak, striatal dopamin sistemi üzerinde durulmuştur. SAB olan hastaların putamen hacimlerinde, sağlıklı kontrollere göre daha fazla yaşa bağlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Potts ve ark. 1994). Bu bulgu, bazal gangliyonlarda dopamin azalması ile karakterize olan Parkinson hastalığının bu hasta grubunda daha yüksek insidansda gözlenmesinin olası bir açıklaması olabilir (Chase ve ark. 1998). Nörogörüntüleme çalışmaları da, SAB'de striatal dopaminin azaldığını desteklemektedir.

Tüm bu kanıtlar SAB'de merkezi dopamin aktivitesinde azalma olduğunu desteklese de, bunların çoğu dolaylı kanıtlardır ve başka çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaçları vardır. SAB'de dopamin hipotezinin en zayıf yanı; dopaminin doğrudan reseptör düzeyinde rolünü araştıran ve dopaminerjik ajanların tedavide etkinliğine dair çalışmaların eksikliğidir. D₂ bağlanma anormalliklerinin reseptör anormalliklerini mi, dopaminin sinaptik düzeyindeki farklılıkları mı gösterdiğini açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme çalışmaları özellikle bazal gangliyonlar veya striatal patoloji üzerinde durmuş ve bu bölgelerde dopaminerjik işlevlerin bozulmuş olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. SPECT kullanılarak yapılan çalışmalarda, normal kontrollere kıyasla SAB olan kişilerde striatumun dopaminerjik innervasyonunda ve striatal D₂ reseptör bağlanmasında azalma olduğu gösterilmiştir (Tiihonen ve ark. 1997, Schneier ve ark. 2000). MRS kullanılarak yapılan bir çalışmada; subkortikal, talamik, ve kaudat alanlarda kolin metaboliti düzeylerinde anormallik olduğu gözlenmiş, bu değişimler olası bir nöral atrofi ve dejenerasyon olarak yorumlanmıştır (Davidson ve ark. 1993, Tupler ve ark. 1997). Yapılan bir diğer MRS çalışmasında, sosyal anksiyetesi olan hastaların yaşlanmayla birlikte sağlıklı kontrollere göre putamen hacimlerinde daha fazla küçülme olduğu gözlenmiştir (Potts ve ark. 1994). Belirti uyarılması ile yapılan bir PET çalışmasında, anksiyeteye ilişkili değişimlere

ilaveten, SAB'ye özgü olarak sağ dorsolateral prefrontal korteks ve sol parietal korteks bölgesel beyin omurilik sıvısında artış olduğu gözlenmiştir (Bell ve ark. 1998). Hastaların korkuyla ilişkili bir uyarana maruz bırakıldığı bir fMRI çalışmasında SAB'nun patofizyolojisinde aşırı hassas bir amigdalanın olabileceği sonucuna varılmıştır (Birbaumer ve ark. 1998).

Sosyal anksiyete bozukluğu nörobiyolojisi için bütünleyici bir yaklaşım

SAB'nin nörobiyolojisi ile ilgili yapılmış olan ve bu yazıda gözden geçirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; bu hasta grubunu, diğer anksiyete bozukluğu hastalarından ve sağlıklı kontrollerden ayıran en önemli ve kanıtlanmış özelliği striatal dopaminerjik işlevler olduğu söylenebilir. Pre ve post-sinaptik striatal dopaminerjik işlev bozukluğu sosyal anksiyete bozukluğunda temel rolü oynamaktadır ve muhtemelen yaşanan sosyal anksiyetenin düzeyini belirlemektedir. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçlarına göre; bazal ganglia-talamik döngüler bir kapı görevi görebilir; duyu korteksten frontal kortekse giden sosyal bilgiyi denetler ve bu filtredeki bozukluklar, SAB'de görülen tekrarlayıcı olumsuz bilişlerden sorumlu olabilir. Amigdalayla striatal bağlantılar da sosyal duyumlarla ilgili bellek ile korku ve utanç gibi duyguların işlenmesinde rol oynayabilir. Serotonin keşif davranışı, sosyallik ve sosyal hiyerarşiyi düzenlemede önemli olduğu gösterilmiştir ve aşırı hassaslaşmış 5-HT₂ reseptörlerin sosyal anksiyete katkıda bulunduğu dair kanıtlar

vardır. Noradrenalin ile ilgili bulgular çelişkili olsa da, otonomik hiperaktivite, ortostatik ve sosyal uyarımlara karşılık olarak artmış noradrenalin cevabı, muhtemel α 2-adrenerjik reseptör işlev bozukluğu ve özgül ve yaygın SAB arasında kalp hızı tepkiselliği açısından farklılıkların olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu sonuçların çeşitliliği ve özgül olmaması, noradrenalin işlev bozukluğunun SAB etiolojisinde birincil bir rol oynamaktan çok, diğer anksiyete bozukluklarıyla ortak olan nöral döngü anormallikleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. GABAerjik ajanların tedavide etkinliğinin tartışılmaz olmasına karşın, SAB'de GABA'nın rolüyle ilgili çalışmalar henüz erken fazdadır ve ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır. Aile ve ikiz çalışmaları SAB'nun kalıtsal özellik gösterdiğini düşündürmektedir. Moleküler ve genetik çalışmalar kalıtılan özelliğin doğasını açıklamak açısından ümit vericidir. Bu özellikler için adaylar; davranışsal inhibisyon, şizoid-kaçınan özellikler, utangaçlık ve özgül sosyal anksiyete belirtileridir.

SAB'nin nörobiyolojik etiolojisinin anlaşılması için, nörotransmitter ve nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar birleştirilerek, korteks, bazal ganglia, talamus ve amigdalayı içeren bir nöral döngü modelinin oluşturulması, ileride yapılacak çalışmalar için bir kılavuz görevi görebilir.

Yazışma adresi: Dr. Aslıhan Sayın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Beşevler Ankara, asli-hansayin@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

- Baldwin D, Bobes J, Stein DJ ve ark. (1999) Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 175:120-126.
- Bell CJ, Malizia AL, Nutt DJ (1998) The neurobiology of social phobia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 8:311-313.
- Biederman J, Rosenbaum JF, Hirshfeld DR ve ark. (1990) Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 21-26.
- Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O ve ark. (1998) fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobias. *Neuroreport*, 9:1223-1226.
- Bruce M, Scott N, Shine P ve ark. (1991) Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 867-869.
- Caldirola D, Perna G, Arancio C ve ark. (1997) The 35% CO₂ challenge test in patients with social phobia. *Psychiatry Res*, 71: 41-48.
- Chase TN, Oh JD, Blanchet PJ (1998) Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology*, 51 (Suppl 2): 30-35.
- Coupland NJ, Bailey JE, Potokar JP (1995) Abnormal cardiovascular responses to standing in panic disorder and social phobia. *J Psychopharmacol*, 9 (Suppl 3): 73.
- Coupland NJ, Bell C, Potokar JP ve ark. (2000) Flumazenil challenge in social phobia. *Depress Anxiety*, 11: 27-30.
- Cowley D, Arana G (1990) The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 277-284.
- Davidson JR, Krishnan KR, Charles HC ve ark. (1993) Magnetic resonance spectroscopy in social phobia: preliminary findings. *J Clin Psychiatry*, 54 (Dec Suppl): 19-25.

- Den Boer JA, van Vliet IM, Westernberg HG (1994) Recent advances in the psychopharmacology of social phobia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 18: 625-45.
- Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TF ve ark. (1993) A direct-interview family study of social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 286-293.
- Gorman JM, Papp LA, Goetz RR ve ark. (1990) High dose carbon dioxide challenge test in anxiety disorder patients. *Biol Psychiatry*, 28: 743-757.
- Heimberg RG, Hope DA, Dodge CS ve ark. (1990) DSM-III-R subtypes of social phobia: Comparison of generalized social phobics and public speaking phobics. *J Nerv Ment Dis*, 173: 172-179.
- Hirshfeld DR, Biederman J, Brody D ve ark. (1997) Expressed emotion toward children with behavioral inhibition: Associations with maternal anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36: 910-917.
- Hofmann SG, Newman MG, Ehlers A, Roth WT (1995) Psychophysiological differences between subgroups of social phobia. *J Abnorm Psychol*, 104: 224-31.
- Hollander E, Kwon J, Weiller F ve ark. (1998) Serotonergic function in social phobia: a comparison to normal controls and obsessive-compulsive disorder subjects. *Psychiatry Res*, 79: 213-217.
- Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ ve ark. (1994) Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry*, 36: 425-427.
- Johnson MR, Marazziti D, Brawman-Mintzer O ve ark. (1998) Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, 43: 306-309.
- Kagan J, Reznick JS, Snidman N (1987) The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child Dev*, 58: 1459-1473.
- Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH ve ark. (1995) Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry*, 152: 1368-71.
- Kenet GA (1992) 5-HT_{1C} receptor antagonists have anxiolytic-like actions in the rat social interaction model. *Psychopharmacology*, 107: 379-384.
- Levin AP, Saoud JB, Strauman T ve ark. (1993) Responses of "generalized" and "discrete" social phobics during public speaking. *J Anxiety Disord*, 7: 207-221.
- Li D, Chokka P, Tibbo P (2001) Toward an integrative understanding of social phobia. *J Psychiatry Neurosci*, 26: 190-202.
- Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM ve ark. (1985) Specificity of lactate infusions in social phobia versus panic disorders. *Am J Psychiatry*, 142: 947-950.
- Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R ve ark. (1992) Phenzelzine versus atenolol in social phobia: a placebo controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 290-300.
- Mannuzza S, Schneier FR, Chapman TF ve ark. (1995) Generalized social phobia: Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 230-237.
- Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S (1990) Flumazenil provocation of panic attacks: Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 917-925.
- Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW ve ark. (1999) Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 19: 341-348.
- Papp LA, Klein DF, Martinez JM ve ark. (1993) Diagnostic and substance specificity of carbon-dioxide-induced panic. *Am J Psychiatry*, 150: 1149-1157.
- Potts NLS, Davidson JR, Krishnan KR ve ark. (1994) Magnetic resonance imaging in social phobia. *Psychiatry Res*, 52: 35-42.
- Robinson JL, Kagan J, Reznick JS ve ark. (1992) The heritability of inhibited and uninhibited behavior: A twin study. *Dev Psychol*, 28: 1030-1037.
- Rosenbaum JF, Biederman J, Bolduc-Murphy EA ve ark. (1993) Behavioral inhibition in childhood: A risk for anxiety disorders. *Harvard Rev Psychiatry*, 1: 2-16.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A ve ark. (2000) Low dopamine D2 receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry*, 157: 457-459.
- Stein MB (1998) Neurobiological perspectives on social phobia: From affiliation to zoology. *Biol Psychiatry*, 44:1277-1285.
- Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL ve ark. (1998) A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry*, 155: 169-174.
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB ve ark. (1996) Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA*, 280: 708-713.
- Stein MB, Tancer ME, Uhde TW (1992) Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 311-317.
- Tancer ME (1993) Neurobiology of social phobia. *J Clin Psychiatry*, 54 (Suppl): 26-30.
- Tancer ME, Stein MB, Uhde TW (1991) Lactate response to caffeine in panic disorder; a replication using an 'anxious control group'. *Biol Psychiatry*, 29: 57.
- Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K ve ark. (1997) Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*, 154: 239-242.
- Tupler LA, Davidson JR, Smith RD ve ark. (1997) A repeat proton magnetic resonance spectroscopy study in social phobia. *Biol Psychiatry*, 42: 419-424.
- Turner SM, Biedel D, Jacob RG (1994) Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol*, 62: 350-358.
- Uhde T (1994) Anxiety and growth disturbance; is there a connection? A review of biological studies in social phobia. *J Clin Psychiatry*, 55 (suppl): 17-27.
- Versiani M, Nardi AE, Mundim FD ve ark. (1992) Pharmacotherapy of social phobia: a controlled study with moclobemide and phenzelzine. *Br J Psychiatry*, 161: 353-360.