

When all eyes are on you : studies into threat processing and pharmacological treatment of social anxiety disorder

Citation for published version (APA):

Schutters, S. (2011). *When all eyes are on you : studies into threat processing and pharmacological treatment of social anxiety disorder*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20110908ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110908ss](https://doi.org/10.26481/dis.20110908ss)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



**Samenvatting
en
Discussie**

De Sociale Angststoornis (SAD) is een vaak voorkomende, invaliderende psychiatrische aandoening die gekenmerkt wordt door een extreme angst voor een negatieve beoordeling door anderen. SAD gaat vaak gepaard met andere aandoeningen zoals depressies en alcoholisme. Het is aangetoond dat verscheidene neurobiologische, psychologische en sociale factoren een rol spelen bij SAD, maar de precieze etiologie en pathogenese van deze aandoening zijn nog niet bekend. SAD kan behandeld worden met farmacotherapie en/of psychotherapie, maar wordt nog vaak onderbehandeld (**hoofdstuk één**).

In deze thesis wordt SAD onderzocht vanuit verschillende perspectieven. In **hoofdstuk twee** wordt een algemeen overzicht van de studies gepresenteerd. **Deel I** van deze thesis doelt op het verrijken van ons begrip van SAD door de *verwerking van bedreiging* te onderzoeken in deze stoornis met behulp van verschillende methodes, zoals een CO₂-experiment, een emotie herkenningstaak en een epidemiologisch onderzoek. Het doel van **Deel II** is om nieuwe medicatie te testen om de *farmacologische behandeling* van SAD te verbeteren.

Deel I. Verwerking van Bedreiging in de Sociale Angststoornis

Angst voor bepaalde potentieel gevaarlijke stimuli, zoals pijn is normaal en kan bijdragen aan de overlevingskans van de mens en/of aan het succes van een persoon. Als er echter sprake is van een extreme gevoeligheid voor potentieel bedreigende, maar alledaags voorkomende stimuli kan dit problematisch zijn in iemands leven en kan er een angststoornis ontstaan. Bij experimenteel onderzoek naar de verwerking van bedreiging kunnen zowel fysiologische als psychologische stimuli gebruikt worden.

In **hoofdstuk drie** hebben we de 35% CO₂-gevoeligheid van SAD patiënten onderzocht om na te gaan of er sprake is van een overgevoeligheid voor fysiologisch bedreigende stimuli. De inhalatie van een hoge concentratie CO₂ triggert waarschijnlijk een alarm centrum in de hersenen, omdat het een mogelijk teken van verstikking kan zijn. 35% CO₂ experimenten hebben herhaaldelijk getoond dat patiënten met een paniekstoornis overgevoelig zijn en paniekaanvallen krijgen bij het inhaleren van 35% CO₂. SAD patiënten hebben vaak ook paniekachtige symptomen, zoals zweten, hartkloppingen of zelfs paniekaanvallen en daarom zou het kunnen dat zij ook overgevoelig zijn voor CO₂. Ten eerste werd er een 35% CO₂-experiment uitgevoerd, waaraan 16 patiënten met SAD, 16 gezonde controles en 16 patiënten met een paniekstoornis deelnamen. Ten tweede werd er een meta-analyse gedaan met de resultaten van ons experiment in combinatie met data van andere 35% CO₂-experimenten waaraan SAD patiënten deelnamen. Onze resultaten tonen dat SAD patiënten niet dezelfde overgevoelig-

heid voor 35% CO₂ hebben als patiënten met een paniekstoornis, maar ze zijn mogelijk wel sensitiever dan gezonde controles. Deze data veronderstellen dat de pathofysiologie van SAD verschilt met die van de paniekstoornis en dat een overgevoeligheid voor bedreigende fysiologische prikkels mogelijk niet op de voorgrond staat bij SAD.

Hoofdstuk vier doelde op het onderzoeken van de gevoeligheid voor bedreigende psychologische stimuli. 24 SAD patiënten en 26 gezonde controles voerden een emotie herkenningstaak uit, waarbij ze de emotie moesten noemen die uitgebeeld werd door het gepresenteerde gezicht. De patiënten met SAD hadden meer moeite met het herkennen van bedreigende (boos en walgend kijkende) gezichten. Dit kan mogelijk verklaard worden door vermijding van het verwerken van bedreigende informatie.

Hoofdstuk vijf beschrijft een grote epidemiologische studie in de algemene populatie. Zowel personen met SAD als die met paranoïde symptomen zijn bang voor sociale bedreigingen, maar de inhoud van hun angst is verschillend: terwijl degenen met SAD bang zijn voor een negatieve beoordeling, zijn paranoïde personen bang voor beschadiging door anderen. Onze epidemiologische studie toont dat typische sociale angstgedachten (zoals denken dat anderen je beoordelen) het ontstaan van paranoïde gedachten vooraf gaan. Beide syndromen zijn geassocieerd met gedragsmatige geremdheid, terwijl traumatische ervaringen en cannabis gebruik enkel gelinkt zijn met paranoïde symptomen. Deze data suggereren dat een geremd temperament een risico factor is voor de ontwikkeling van symptomen gerelateerd aan angst voor sociale bedreiging, zoals sociale angst symptomen en zelfs paranoia in geval van traumatisering en cannabis gebruik.

De studies van deel I suggereren allen dat er sprake is van een afwijkende verwerking van bedreiging in SAD. Integratie van de resultaten is echter lastig aangezien er verschillende methodes werden gebruikt. Daarom zal iedere studie apart besproken worden.

Onze studie over de verwerking van fysiologische bedreiging (CO₂-inhalatie) in SAD is in overeenstemming met andere chemische experimenten, zoals pentagastrine en cafeïne infusie, waarbij over het algemeen gevonden wordt dat SAD patiënten minder gevoelig zijn dan patiënten met een paniekstoornis maar enigszins meer dan gezonde controles (Coupland, 2001). Bij deze chemische experimenten worden echter voornamelijk paniekaanvallen opgewekt, en sommige studies met SAD patiënten hebben gerapporteerd dat de ervaringen uitgelokt door het experiment anders waren dan hun natuurlijk voorkomende sociale angst (Caldirolo, Perna, Arancio, Bertani, & Bellodi, 1997; Liebowitz, et al., 1985). Daarom lijkt het erop dat de 35% CO₂ challenge voornamelijk een goed model is voor paniek (Esquivel, Schruers, & Griez, 2008). Tot nu toe is er nog geen valide fysiologisch experimenteel model voor sociale angst of SAD. We stellen voor dat toekomstige chemische studies specifieke meetinstrumenten voor

sociale angst gebruiken en een psychologische provocatie toepassen door bijvoorbeeld een spreektaak of een autobiografisch script.

Onze emotie herkennings studie draagt bij aan het concept van een afwijkende verwerking van sociale bedreiging in SAD. Deze afwijkende informatie verwerking lijkt bovendien een neurobiologische basis te hebben, want hersenscans hebben herhaaldelijk aangetoond dat patiënten met SAD een verhoogde neurale respons hebben bij het bekijken van bedreigende gezichten (Amir, et al., 2005; Phan, Fitzgerald, Nathan, & Tancer, 2006; Stein, Goldin, Sareen, Zorrilla, & Brown, 2002). Toekomstige studies zijn nodig om de neurobiologische basis van de afwijkende verwerking van sociale/psychologische bedreiging in SAD verder te onderzoeken. Farmacologische experimenten in combinatie met exposure aan bedreiging kunnen bijdragen aan het verhelderen van de onderliggende biologische abnormaliteiten. Onderzoek naar het effect van behandeling op afwijkingen in informatie verwerking in SAD patiënten kan verduidelijken of deze afwijkingen veranderlijke fenomenen zijn. Bovendien dient onderzocht te worden of psychologische en farmacologische behandelingen hetzelfde effect hebben op de verwerking van bedreigende informatie. Wat betreft de emotie herkenningstaak, stellen we voor dat toekomstige studies een tijdsrestrictie gebruiken, want er zijn nu steeds meer studies die aantonen dat er een bimodaal patroon is in aandachtsprocessen bij SAD, waarbij een initiële verhoogde alertheid voor sociale prikkels (Gamble & Rapee, 2010; Heuer, Lange, Isaac, Rinck, & Becker, 2010; Streit, et al., 2003), gevolgd wordt door vermijding van deze stimuli (Garner, Mogg, & Bradley, 2006).

Terwijl de eerste twee studies de verwerking van bedreiging bij SAD onderzochten in een experimentele setting, exploreert de derde studie symptomen gerelateerd aan het verwerken van sociale bedreiging in een natuurlijke omgeving. De sterke associatie tussen sociale angst en paranoïde symptomen en hun sterke link met een geremd temperament zou eventueel kunnen duiden op een aangeboren basis van problemen met het omgaan met sociale bedreiging. Omgevingsfactoren zoals traumatische ervaringen en cannabis lijken bovendien bij te dragen aan de ontwikkeling van paranoïde symptomen. Omdat SAD mogelijk gerelateerd is aan meer subtiele omgevingsfactoren, kan onderzoek naar de invloed van dagelijkse sociale ervaringen op sociale angst en SAD bijdragen aan het beter begrijpen van de rol van de omgeving op de ontwikkeling en de instandhouding van deze aandoening. Het concept "social defeat", gedefinieerd als de chronische ervaring van een onderdanige positie of een 'outsider' status, wordt hedendaags uitgebreid onderzocht in het kader van psychose, en speelt mogelijk een medierende rol in de associatie tussen sociale angst en paranoia; deze hypothese vraagt om verder onderzoek. Naast dit theoretisch belang heeft de epidemiologische studie mogelijk ook klinische implicaties, omdat de resultaten als ze bevestigd worden in klinische studies, pleiten voor het ontwikkelen van aangepaste psycho-educatie en behandel-

strategieën voor personen met sociale angstgedachten in verband met een verhoogd risico op paranoïde symptomen.

Deel II. Farmacologische behandeling van de Sociale Angststoornis

SAD kan farmacologisch behandeld worden met 'selective serotonine reuptake inhibitors' (SSRI's) zoals paroxetine, maar deze medicijnen zijn niet altijd effectief en ze kunnen vervelende bijwerkingen veroorzaken. Mirtazapine en quetiapine zijn medicijnen met een ander werkingsmechanisme, waardoor ze minder kans geven op bepaalde bijwerkingen zoals seksuele disfunctie en mogelijk ook werkzaam zijn bij SAD.

Hoofdstuk zes beschrijft een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie met mirtazapine bij 60 patiënten met de gegeneraliseerde vorm van SAD. Er waren geen significante verschillen tussen mirtazapine en placebo wat betreft de effectiviteit. We vonden een gemiddelde daling op de Liebowitz Sociale Angst Schaal (LSAS) van 13.5 ± 16.9 in de mirtazapine groep en 11.2 ± 17.8 in de placebo groep. Het percentage responders (gebaseerd op een LSAS afname $\geq 40\%$ en een goede of zeer goede globale klinische verbetering) was 13% in beide groepen. De resultaten van deze studie suggereren dat mirtazapine goed getolereerd wordt, maar niet effectief is voor behandeling van SAD.

Het doel van **Hoofdstuk zeven** was om te onderzoeken of de combinatie van mirtazapine en paroxetine een groter therapeutisch effect en minder seksuele bijwerkingen veroorzaakt dan paroxetine monotherapie in de gegeneraliseerde SAD. Beide behandelingen tonen een significante LSAS afname en een vergelijkbaar aantal responders (paroxetine and mirtazapine: 52.4%, paroxetine and placebo: 59.1%). Seksuele disfunctie (gebaseerd op een score ≥ 19 op de Arizona Seksuele Ervaringen Schaal) was aanwezig bij 50% van de patiënten behandeld met paroxetine en placebo, en bij 38% van de patiënten behandeld met paroxetine en mirtazapine. Deze resultaten tonen aan dat mirtazapine de therapeutische effectiviteit van paroxetine in SAD waarschijnlijk niet vergroot, maar mogelijk wel gunstige effecten heeft op seksuele disfunctie.

In **Hoofdstuk acht** wordt een open pilot studie met quetiapine bij 13 patiënten met de gegeneraliseerde vorm van SAD gepresenteerd. Er was een substantiële afname van de LSAS, en 69% van de totale groep kan beschouwd worden als responders (gemiddelde dosis van quetiapine: 250 mg). Deze pilot studie suggereert dat quetiapine mogelijk effectief is voor SAD en vraagt om verder placebo-gecontroleerd onderzoek met dit medicijn.

De studies gepresenteerd in deel II tonen aan dat mirtazapine geen krachtig medicijn is voor de behandeling van SAD, noch als monotherapie, noch als versterker van een SSRI behandeling, terwijl een lage dosering van quetiapine SAD symptomen substantieel lijkt te verbeteren. In de praktijk zou mirtazapine daarom niet beschouwd moeten worden als eerste keuze behandeling voor SAD zonder comorbiditeit. Van de andere kant lijkt mirtazapine wel seksuele dysfunctie te verminderen en kan daarom mogelijk toegepast worden als een toevoeging bij SSRI-behandeling wanneer er sprake is van versturende seksuele bijwerkingen. Quetiapine en andere atypische antipsychotica vormen mogelijk een alternatief voor SSRI's in de behandeling van SAD en verdienen verder onderzoek als monotherapie, maar ook als bijkomende behandeling bij SSRI's.

Theoretisch gezien kan de respons op farmacologische middelen aanwijzingen geven over welke neurotransmitter systemen betrokken zijn bij SAD. Wat betreft mirtazapine hadden we de hypothese dat dit middel effectief zou zijn in SAD door de antagoneerende effecten op de 5HT₂-receptor en/of door indirecte stimulatie van de serotonerge neurotransmissie. Echter, mirtazapine was niet effectief in onze studie en ook nefazodone, een 5HT₂-receptor antagonist faalde in een effectiviteitsstudie in SAD (Van Ameringen, et al., 2007). Daarom veronderstellen we dat niet 5HT₂-antagonisme, maar een toename van serotonerge neurotransmissie het belangrijkste is in de farmacologische behandeling van SAD. Bovendien werd het duale werkingsmechanisme van mirtazapine recentelijk bekritiseerd omdat humane studies nooit evidente serotonerge effecten van mirtazapine hebben aangetoond (Gillman, 2006). Quetiapine bindt op serotonerge, dopaminerge, noradrenerge, en histaminerge receptoren, en al deze systemen en hun interacties zouden theoretisch een rol kunnen spelen bij de behandeling van SAD.

Een aantal onbeantwoorde vragen betreffende de farmacologische behandeling van SAD verdienen verder onderzoek. Zo is het niet bekend welke symptomen verbeteren bij farmacotherapie, wat de optimale duur van behandeling is om een terugval te voorkomen en wat de beste behandelstrategie is in geval van comorbiditeit. Gecontroleerde lange-termijn studies met SAD patiënten met en zonder comorbide stoornissen zijn zeker nodig. Bovendien zijn de neurobiologische mechanismen van farmacologische effectiviteit in SAD niet duidelijk. Daarom stellen we voor dat toekomstige farmacologische behandel en experimentele studies de relatie onderzoeken tussen het werkingsmechanisme van een middel en de drie symptoom domeinen van SAD, namelijk fysiologische, cognitieve en gedragsmatige symptomen. Het is bijvoorbeeld mogelijk dat noradrenerge dysfunctie meer betrokken is bij fysiologische symptomen van sociale angst, terwijl dopaminerge afwijkingen voornamelijk een rol spelen bij cognitieve symptomen (Remy & Samson, 2003; Savitz, Solms, & Ramesar, 2006). Verdere verheldering

SAMENVATTING EN DISCUSSIE

van de neurobiologische basis van verschillende sociale angstsymptomen kan bijdragen aan de ontwikkeling van betere medicijnen voor de behandeling van SAD.

Referenties

- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J. S., Yonasak, N., & Miller, L. S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry*, *57*(9), 975-981.
- Caldirola, D., Perna, G., Arancio, C., Bertani, A., & Bellodi, L. (1997). The 35% CO₂ challenge test in patients with social phobia. *Psychiatry Res*, *71*(1), 41-48.
- Coupland, N. J. (2001). Social phobia: etiology, neurobiology, and treatment. *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 1*, 25-35.
- Esquivel, G., Schruers, K., & Griez, E. (2008). Experimental models: panic and fear. In R. J. Blanchard, D. C. Blanchard, G. Griebel & D. J. Nutt (Eds.), *Handbook of Anxiety and Fear*. Amsterdam: Elsevier B.V.
- Gamble, A. L., & Rapee, R. M. (2010). The time-course of attention to emotional faces in social phobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *41*(1), 39-44.
- Garner, M., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2006). Orienting and maintenance of gaze to facial expressions in social anxiety. *J Abnorm Psychol*, *115*(4), 760-770.
- Gillman, P. K. (2006). A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol*, *21*(2), 117-125.
- Heuer, K., Lange, W. G., Isaac, L., Rinck, M., & Becker, E. S. (2010). Morphed emotional faces: emotion detection and misinterpretation in social anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *41*(4), 418-425.
- Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., Gorman, J. M., Dillon, D., Davies, S., Stein, J. M., et al. (1985). Specificity of lactate infusions in social phobia versus panic disorders. *Am J Psychiatry*, *142*(8), 947-950.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., & Tancer, M. E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, *59*(5), 424-429.
- Remy, P., & Samson, Y. (2003). The role of dopamine in cognition: evidence from functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*, *16 Suppl 2*, S37-41.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav*, *5*(4), 311-328.
- Stein, M. B., Goldin, P. R., Sareen, J., Zorrilla, L. T., & Brown, G. G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(11), 1027-1034.
- Streit, M., Dammers, J., Simsek-Kraues, S., Brinkmeyer, J., Wolwer, W., & Ioannides, A. (2003). Time course of regional brain activations during facial emotion recognition in humans. *Neurosci Lett*, *342*(1-2), 101-104.

Van Ameringen, M., Mancini, C., Oakman, J., Walker, J., Kjernisted, K., Chokka, P., et al. (2007). Nefazodone in the treatment of generalized social phobia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 68(2), 288-295.



**Summary
and
Discussion**

The research reported in the present thesis examined SAD from different perspectives with two main aims. Part I aimed at enhancing our understanding of SAD by exploring threat processing in this condition by means of different methodological tools, such as a CO₂-challenge, an emotion recognition task and epidemiological research. The aim of Part II was to investigate new drug treatments to improve the pharmacological treatment of SAD.

Part I. Threat processing in Social Anxiety Disorder

In chapter three, we investigated 35% CO₂-sensitivity in SAD patients to evaluate if hypersensitivity to physiological threatening stimuli is involved. 35% CO₂ challenges have repeatedly shown to induce panic attacks in patients with panic disorder. SAD patients often experience panic-like symptoms, such as sweating, palpitations or even panic attacks and therefore, they also may be hypersensitive to CO₂. First, a 35% CO₂-experiment including 16 SAD patients, 16 normal controls and 16 patients with panic disorder was performed. Second, a meta-analysis of the results of our experiment and previous 35% CO₂-response data was conducted. Our results showed that SAD patients do not share an exaggerated 35% CO₂-sensitivity with panic disorder patients, although they may be more sensitive than normal controls. These data imply that the pathophysiology of SAD differs from panic disorder and suggest that hypersensitivity to threatening psychological cues is not specifically linked to SAD.

Chapter four aimed at examining sensitivity to psychologically threatening cues, using a facial recognition task in which 24 SAD patients and 26 normal controls were asked to label the emotion depicted by the faces. We found a reduced recognition of threatening faces in SAD, which may be explained by avoidance of processing of threat. This study suggests that SAD patients display a deviant processing of threatening information.

Chapter five represents a large general population study, exploring pathways of comorbidity of SAD and paranoid symptoms, which are both characterized by fear of social threat. The study revealed that the high co-occurrence of these syndromes is not merely an overlap in symptomatology and that social anxiety cognitions predict onset of paranoid symptoms. Behavioural inhibition is a shared temperamental vulnerability, while trauma and cannabis use appear to be more specifically linked to the pathogenesis of paranoid symptoms. The data suggest that in a natural environment, an inhibited temperament is an important risk factor for development of symptoms related to fear of social threat, such as social anxiety symptoms or even paranoia in case of victimization and cannabis use.

The studies of part I all suggest that processing of threat may be deviant in SAD. Nevertheless, integration of the results is difficult since the studies used different methodologies. Therefore, each study will be discussed particularly.

Our study of physiological threat processing in SAD, using CO₂-inhalation as a possible sign of suffocation, is in line with other chemical challenges such as pentagastrin and caffeine, suggesting that SAD patients generally are less sensitive than panic disorder patients and slightly more than healthy controls (Coupland, 2001). Chemical challenges predominantly seem to mimic panic attacks, and some studies in SAD patients even reported that the sensations provoked by the challenge were different from their naturally occurring social anxiety (Caldirola, Perna, Arancio, Bertani, & Bellodi, 1997; Liebowitz, et al., 1985). Accordingly, the 35% CO₂ challenge appears to be a valid model for panic (Esquivel, Schruers, & Griez, 2008), but not for SAD. We suggest that future chemical challenges assess social anxiety symptoms specifically and may include a psychological provocation of social fear, such as a speech task or an autobiographic script.

Our emotion recognition study adds to the concept of deviant processing of social threat in SAD. The deviant processing of threatening facial cues seems to have a neurobiological basis, since neuroimaging studies have repeatedly shown increased neural responses to threatening faces in SAD (Amir, et al., 2005; Phan, Fitzgerald, Nathan, & Tancer, 2006; Stein, Goldin, Sareen, Zorrilla, & Brown, 2002). Future projects are warranted to further explore neurobiological underpinnings of deviant processing of social/psychological threat in SAD patients. Pharmacological challenges in combination with exposure to threat may help in elucidating underlying biological abnormalities. Research into effects of treatment on biases in threat processing in SAD patients may clarify if these biases are state or trait phenomena, and in addition may clarify if psychological and pharmacological treatments have similar effects on processing of threatening information. With regard to the emotion recognition task specifically, we suggest that future studies use a time restriction in their task, as there is now growing evidence for a bimodal pattern in attentional processes in SAD, in which hypervigilance for social cues at the start of exposure (Gamble & Rapee, 2010; Heuer, Lange, Isaac, Rinck, & Becker, 2010; Streit, et al., 2003), is followed by active avoidance of this information (Garner, Mogg, & Bradley, 2006).

Whereas the first two studies examined threat processing of SAD patients in an experimental setting, the third study investigated occurrence of symptoms related to processing of social threat in a natural environment. In this perspective, the strong association between social anxiety and paranoid symptoms, which in turn were both associated with inhibited temperament, might indicate that problems in dealing with social threat may have an inborn basis. Environmental influences such as traumatic experiences and cannabis use rather seem to predispose the development of the para-

noid phenotype. Since SAD may be related to more subtle environmental factors, research on the impact of daily social experiences on social anxiety and SAD may help in understanding the role of environment in the development and maintenance of the condition. Social defeat, a concept which is currently investigated in the field of psychosis research, may play a mediating role in the association between social anxiety and paranoia; this warrants further investigation. Apart from its theoretical significance, the epidemiological study may have clinical implications, as the results, if confirmed in clinical populations, call for development of adapted psycho-education and treatment strategies for individuals with social anxiety cognitions, who are at risk for later paranoia.

Part II. Pharmacological treatment of Social Anxiety Disorder

Chapter six describes a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with mirtazapine in generalized SAD. There were no significant differences between mirtazapine and placebo with regard to response or responder rates. We found a mean decrease on the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) of 13.5 ± 16.9 in the mirtazapine group and 11.2 ± 17.8 in the placebo group. The responder rate (based on LSAS reduction $\geq 40\%$ and Clinical Global Impression of Improvement of 'much' or 'very much' improved) was 13% in both groups. The results of this study suggest that mirtazapine is well tolerated, but not effective for treatment of SAD.

The aim of **Chapter seven** was to investigate if combination of mirtazapine with paroxetine causes a greater therapeutic effect and less sexual side effects than paroxetine monotherapy in SAD. Both treatments showed a significant LSAS reduction and their response rates were similar (paroxetine and mirtazapine: 52.4%, paroxetine and placebo: 59.1%). Sexual dysfunction (based on Arizona Sexual Experience Scale ≥ 19) was found in half of patients treated with paroxetine and placebo, and in 38% of patients treated with paroxetine and mirtazapine. These results indicate that mirtazapine does not enhance therapeutic efficacy of paroxetine in SAD, but may have beneficial effects on sexual dysfunction.

Chapter eight represents a pilot study with quetiapine in generalized SAD. There was a substantial decrease in LSAS, and 69% of the last-observation-carried-forward sample was considered responders with a mean dose of 250 mg quetiapine. This open pilot study suggests that quetiapine may be effective in SAD and warrants further placebo-controlled studies with this agent.

The studies presented in part II suggest that mirtazapine is not a potent drug in the treatment of SAD, neither as monotherapy, nor as enhancer of SSRI treatment, whereas a low dosage of quetiapine seems to improve SAD symptoms substantially. These studies have added knowledge about pharmacological treatment of SAD. In clinical practice, mirtazapine should not be considered as treatment of choice for SAD without comorbidity. On the other hand, mirtazapine seems to diminish sexual dysfunction, therefore it may be used as an add-on for SSRI-treatment with disturbing sexual side effects. Quetiapine and other atypical antipsychotics may be an effective alternative for treatment of SAD and merit further investigation as monotherapy, but also as augmentation therapy in addition to SSRI's. In a theoretical sense, responses to pharmacological agents may help in clarifying which neurotransmitter systems are involved in SAD. With regard to mirtazapine, it was hypothesized that this agent would be effective in SAD, due to its antagonistic effects on the 5HT₂-receptor and/or indirect stimulation of serotonergic neurotransmission. However, mirtazapine was not effective in our study and nefazodone, a 5HT₂-receptor antagonist also failed to show efficacy in SAD (Van Ameringen, et al., 2007). Therefore, we postulate that not 5HT₂-antagonism, but increase in serotonergic neurotransmission is most important for the treatment of SAD. Furthermore, the dual acting potency of mirtazapine has been argued recently due to the absence of demonstrable serotonergic effects in humans (Gillman, 2006). Quetiapine works on serotonergic, dopaminergic, noradrenergic, and histaminergic receptors, thus all of these systems and their interactions may be involved in the treatment of SAD as well.

A number of unanswered questions regarding pharmacological treatment of SAD merit further consideration and research. It is not known which symptoms improve with pharmacotherapy, what is the optimal duration of treatment to prevent relapse and what is the best management strategy in case of comorbidity. Long-term studies with SAD patients with and without comorbid disorders are definitely needed. The neurobiological underpinnings of the efficacy of current drug treatments are not clear. We suggest that future pharmacological treatment and challenge studies investigate the relation between the agent's mechanism of action and the three symptom domains in SAD specifically, namely physiological, cognitive and behavioural symptoms. For instance, it is possible that noradrenergic dysfunction is involved in physiological symptoms of social anxiety, whereas dopaminergic disturbances may mainly underlie cognitive symptoms (Remy & Samson, 2003; Savitz, Solms, & Ramesar, 2006). Further elucidation of the neurobiological underpinnings of different social anxiety symptoms may guide the development of better drug treatments for SAD.

References

- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J. S., Yanasak, N., & Miller, L. S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry*, *57*(9), 975-981.
- Caldirola, D., Perna, G., Arancio, C., Bertani, A., & Bellodi, L. (1997). The 35% CO₂ challenge test in patients with social phobia. *Psychiatry Res*, *71*(1), 41-48.
- Coupland, N. J. (2001). Social phobia: etiology, neurobiology, and treatment. *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 1*, 25-35.
- de Boer, T. (1996). The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry*, *57 Suppl 4*, 19-25.
- Esquivel, G., Schruers, K., & Griez, E. (2008). Experimental models: panic and fear. In R. J. Blanchard, D. C. Blanchard, G. Griebel & D. J. Nutt (Eds.), *Handbook of Anxiety and Fear*. Amsterdam: Elsevier B.V.
- Gamble, A. L., & Rapee, R. M. (2010). The time-course of attention to emotional faces in social phobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *41*(1), 39-44.
- Garner, M., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2006). Orienting and maintenance of gaze to facial expressions in social anxiety. *J Abnorm Psychol*, *115*(4), 760-770.
- Gillman, P. K. (2006). A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol*, *21*(2), 117-125.
- Heuer, K., Lange, W. G., Isaac, L., Rinck, M., & Becker, E. S. (2010). Morphed emotional faces: emotion detection and misinterpretation in social anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *41*(4), 418-425.
- Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., Gorman, J. M., Dillon, D., Davies, S., Stein, J. M., et al. (1985). Specificity of lactate infusions in social phobia versus panic disorders. *Am J Psychiatry*, *142*(8), 947-950.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., & Tancer, M. E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, *59*(5), 424-429.
- Remy, P., & Samson, Y. (2003). The role of dopamine in cognition: evidence from functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*, *16 Suppl 2*, S37-41.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav*, *5*(4), 311-328.
- Stein, M. B., Goldin, P. R., Sareen, J., Zorrilla, L. T., & Brown, G. G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(11), 1027-1034.

SUMMARY AND DISCUSSION

- Streit, M., Dammers, J., Simsek-Kraues, S., Brinkmeyer, J., Wolwer, W., & Ioannides, A. (2003). Time course of regional brain activations during facial emotion recognition in humans. *Neurosci Lett*, *342*(1-2), 101-104.
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Oakman, J., Walker, J., Kjernisted, K., Chokka, P., et al. (2007). Nefazodone in the treatment of generalized social phobia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, *68*(2), 288-295.