



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
FACULTATEA DE PSIHOLOGIE ȘI ȘTIINTE ALE EDUCAȚIEI
ȘCOALA DOCTORALĂ “PSIHODIAGNOSTIC ȘI INTERVENȚII
PSIHOLOGICE VALIDATE ȘTIINȚIFIC”

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
ANXIETATEA ÎN RÂNDUL ADOLESCENȚILOR ȘI
ADULȚILOR: INVESTIGAREA VARIABILITĂȚII
ACTIVITĂȚII NEURONALE ȘI A PROCESELOR
COGNITIVE

AUTOR: DOCTORAND MUNTEANU-FORIJ OANA-GEORGIANA

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF. UNIV. DR. MÅNSSON NILS THOM KRISTOFFER

CLUJ NAPOCA, 2026

MULȚUMIRI

Doresc să îmi exprim sincera recunoștință coordonatorilor mei științifici, doamnei profesor Anca Dobrean de la Universitatea Babeș-Bolyai și domnului profesor Kristoffer Månsson de la Institutul Karolinska, pentru îndrumarea valoroasă, observațiile pertinente și sprijinul constant acordate pe parcursul acestei cercetări.

Sunt, de asemenea, profund recunoscătoare domnului profesor Daniel David, doamnei profesor Aurora Szentagotai, doamnei conferențiar Costina-Ruxandra Poetar, domnului lector Răzvan Predatu, precum și tuturor membrilor Departamentului de Psihologie Clinică și Psihoterapie din cadrul Universității Babeș-Bolyai, pentru sugestiile constructive, care au contribuit în mod semnificativ la calitatea acestei teze. Mulțumirile mele se îndreaptă și către colegii mei din cadrul Școlii Doctorale "Psihodiagnostic și intervenții psihologice validate științific", Universitatea Babeș-Bolyai, în special către Iulia Coșa și Daria Sîntoma, pentru sugestiile lor și pentru prietenie. Și, bineînțeles, multe mulțumiri prietenei mele din Sakartvelo, Ana Chirakadze.

Nu în ultimul rând, le mulțumesc părinților mei, soțului meu, Cristinei Székely și tuturor prietenilor mei pentru răbdarea și sprijinul lor. De asemenea, doresc să îmi exprim aprecierea și recunoștința deosebită față de doamna Prof. Dr. Elena Predescu și doamna Ș.L. Dr. Roxana Sipos, precum și față de colegii mei din rezidențiat și, mai ales, față de pacienții mei.

Notă

Subsemnata, MUNTEANU-FORIJ OANA-GEORGIANA, certific prin prezenta că:

- a) prezenta teză cuprinde rezultatele cercetării originale realizate de mine în vederea obținerii titlului de doctor;
- b) anumite părți ale tezei au fost transmise spre publicare. Coautorii incluși în publicații au fost menționați exclusiv în situațiile în care au contribuit la redactarea textului, interpretarea datelor sau la alte activități științifice relevante, contribuția acestora fiind prezentată în mod explicit în notele de subsol ale tezei;
- c) teza a fost redactată cu respectarea standardelor de redactare academică. Întregul conținut al tezei, precum și rezumatul acesteia, au fost redactate de mine, Munteanu-Forij Oana-Georgiana, asumându-mi întreaga responsabilitate pentru originalitatea și integritatea lucrării. Totodată:
 - a fost utilizat un program pentru verificarea respectării standardelor de redactare academică, iar teza a îndeplinit criteriile de conformitate;
 - o copie electronică a setului de date aferent cercetării a fost depusă la Departamentul/Școala Doctorală.

Data: 27.04.2026

Semnătura doctorandului,
Munteanu-Forij Oana-Georgiana

Rezultatele prezentei lucrări sunt în curs de publicare, după cum urmează:

A. Articole:

- **Din teză:**

- Munteanu-Forij, O.-G., Poetar, C.-R., Zika, O., Predescu, E., Șipoș, R., Dobrean, A., & Månsson, K. N. T. (2025) – Neuroimaging anxious children and adolescents before and after cognitive behavioral therapy: a systematic review (under review).
- Munteanu-Forij, O.-G., Florean, I.-S., Roman, G. D., Poetar, C.-R., & Dobrean, A. (2025) – Mapping associations between interpretation bias and adolescent social anxiety: a network analysis (under review).
- Munteanu-Forij, O.-G., Chirakadze, A., Manzouri, A., & Månsson, K. N. T. (2026) – Moment-to-moment neural variability during anticipation of public speaking in social anxiety disorder (in preparation).
- Munteanu-Forij, O.-G., Chirakadze, A., Manzouri, A., & Månsson, K. N. T. (2026) – Neural variability changes during cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder (in preparation).

- **În afara tezei:**

- Munteanu-Forij, O.-G., Grama, D., Florean, I.-S., & Dobrean, A. (2026) - From parental rejection to child psychopathology: unconditional self-acceptance as a transdiagnostic mediator, *Revista de Psihologie* (under consideration).
- Costandache, G. I., Munteanu, O., Salaru, A., Oroian, B., & Cozmin, M. (2023). An overview of the treatment of eating disorders in adults and adolescents: Pharmacology and psychotherapy. *Advances in Psychiatry and Neurology*, 32(1), 40–48. <https://doi.org/10.5114/ppn.2023.127237>
- Ionescu, A., Șipoș, R., Munteanu, O., Linta, A., Bălan, R., Dobrean, A., & Predescu, E. (2021). The role of anger and externalizing problems in the association between irritability and bullying as a perpetrator. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 27(4), 53–62.
- Predescu, E., Șipoș, R., Munteanu, O., Lupu, V., & Armean, S. M. (2021). Drug safety monitoring in ADHD via mobile applications: Romanian child and adolescent psychiatrists' attitudes – a pilot study. *Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 27(4), 35–42.

B. Conferințe:

- Munteanu, O.-G., Dobrean, A., Păsărelu, C.-R., & Predescu, E. (2023). Neuroimaging changes in anxiety disorders in children and adolescents. Oral presentation at the National Conference of Child and Adolescent Mental Health, Bucharest, Romania, 2023.
- Munteanu, O.-G., Predescu, E., & Dobrean, A. (2024). The effect of psychobiotics in the management of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children and adolescents. Poster presented at the 37th ECNP Congress, Milan, Italy, 2024.
- Dobrean, A., Poetar, C., Bălan, R., Florean, S., Balazsi, R., Coșa, I., & Munteanu, O. (2024). Cum putem livra online intervenții pentru tulburările de internalizare la copii și adolescenți. Oral presentation at the National Conference of Child and Adolescent Mental Health, Sibiu, Romania, 2024.
- Månsson, K., Zika, O., Ye, J., Munteanu, O., & Dobrean, A. (2025). *Enhancing cognitive-behavioural therapy through neuroscience*. Symposium presented at the European Association for Behavioural and Cognitive Therapies (EABCT) Congress, Glasgow, United Kingdom, 2025.

CUPRINS

1. FUNDAMENTARE TEORETICĂ	5
1.1. Introducere și problema de cercetare	5
1.2. Relevanța problemei de cercetare	7
1.3. Stadiul actual al literaturii	7
2. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI PREZENTAREA GENERALĂ A METODOLOGIEI	8
2.1. Obiectivul general.....	8
2.2. Obiective specifice.....	8
3. CONTRIBUȚII ORIGINALE	9
3.1. Studiul 1. Neuroimagistica în rândul copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate înainte și după terapia cognitiv-comportamentală: o sinteză sistematică	9
3.1.1. Introducere.....	9
3.1.2. Metodă.....	9
3.1.3. Rezultate.....	10
3.1.4. Discuții	15
3.1.5. Limitări și direcții viitoare	16
3.1.6. Concluzii	17
3.2. Studiul 2. Cartografierea asocierilor dintre biasurile de interpretare și anxietatea socială la adolescenți: o analiză de rețea	18
3.2.1. Introducere.....	18
3.2.2. Metodă.....	19
3.2.3. Rezultate.....	20
3.2.4. Discuții	24
3.2.5. Limite și direcții viitoare de cercetare.....	25
3.2.6. Concluzii	25
3.3. Studiul 3. Variabilitatea activității neuronale în timpul unui task de anticipare a discursului public în tulburarea de anxietate socială	26
3.3.1. Introducere.....	26
3.3.2. Metodă.....	26
3.3.3. Rezultate.....	28
3.3.4. Discuție	32
3.3.5. Limite și direcții viitoare	32
3.3.6. Concluzii	33
REFERENCES.....	44

1. FUNDAMENTARE TEORETICĂ

1.1. Introducere și problema de cercetare

1.1.1. Tulburările de anxietate

Anxietatea reprezintă un răspuns emoțional fundamental la o amenințare percepută, prezent încă din primii ani de viață, având diferite grade de intensitate. Deși este, în mod obișnuit, adaptativă, prin faptul că favorizează evitarea potențialelor pericole, aceasta devine dezadaptativă atunci când este excesivă, persistentă și interferează cu funcționarea cotidiană (Pine et al., 2009). În astfel de situații, se pot dezvolta tulburări de anxietate, caracterizate prin anxietate accentuată, activare fiziologică, comportamente de evitare și distres asociat sau afectarea funcționării (American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*, 5th ed., n.d.). Diferențierea dintre tulburările de anxietate depinde în mare măsură de contextul situațional și de factorii declanșatori specifici care precipită aceste simptome (Kowalchuk et al., 2022). Dovezile provenite dintr-o meta-analiză de mari dimensiuni sugerează că aproximativ 6,5% dintre copiii și adolescenții din întreaga lume îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru o tulburare de anxietate (Polanczyk et al., 2015). Ratele prevalenței pe parcursul vieții sunt considerabil mai ridicate, estimările din Statele Unite indicând că între 20% și 30% dintre persoane vor prezenta o tulburare de anxietate la un moment dat pe parcursul vieții (CDC, 2026).

1.1.2. Tulburarea de anxietate socială

Conform *Manualului de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale* (DSM-5), tulburarea de anxietate socială este caracterizată prin frică și anxietate persistente în situații sociale, care conduc frecvent la evitarea acestora și la afectarea semnificativă a funcționării sociale sau academice/profesionale. Anxietatea este, de regulă, disproporționată în raport cu amenințarea reală și trebuie să persiste cel puțin șase luni. În plus, simptomele nu pot fi explicate mai bine prin consumul de substanțe, o altă tulburare mintală sau o afecțiune medicală (American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*, 5th ed., n.d.).

1.1.3. Mecanisme cognitive în tulburarea de anxietate socială

Au fost propuse mai multe modele teoretice pentru a explica menținerea tulburării de anxietate socială la adulți (Clark, 1995; Heimberg et al., 2014; Hofmann, 2007; Rapee & Heimberg, 1997), existând dovezi empirice consistente care susțin mecanismele lor principale. Deși au fost dezvoltate modele adaptate pentru populațiile mai tinere (Leigh & Clark, 2018; Spence & Rapee, 2016; Wong & Rapee, 2016), dovezile empirice la copii și adolescenți rămân mai limitate și mai puțin consistente (Halldorsson & Creswell, 2017). Rezultatele existente (Rapee et al., 2024) sugerează că anxietatea socială la copii și adolescenți este asociată cu așteptări accentuate de evaluare negativă (Erath et al., 2007; Kley et al., 2011), percepții negative asupra propriei performanțe (Alfano et al., 2006; Lau et al., 2023) și o atenție crescută orientată către sine (Blöte et al., 2014), deși unele studii raportează rezultate mixte (Halldorsson et al., 2019; Leigh et al., 2023).

Modelele cognitiv-comportamentale ale tulburării de anxietate socială evidențiază rolul procesării distorsionate a informației în dezvoltarea și menținerea simptomelor (Clark & McManus, 2002; Heimberg et al., 2014). Unul dintre principalele tipuri de distorsiuni cognitive este biasul de interpretare, prin care indivizii tind să atribuie semnificații negative sau catastrofice situațiilor sociale ambigue sau ușor negative (Chen et al., 2020). Un alt tip important de bias este cel atențional, definit fie ca orientarea rapidă a atenției către stimuli amenințători (Bantın et al., 2016), fie ca dificultatea unei persoane de a-și direcționa atenția de la aceștia, comparativ cu stimulii neutri (Fox et al., 2002). Componenta afectivă a unui proces cognitiv dezadaptativ mai amplu, denumit procesare anticipatorie

sau procesare pre-eveniment este reprezentată de anxietatea anticipatorie (Wong, 2016). Procesarea anticipatorie implică analizarea posibilelor rezultate, focalizarea asupra anxietății anticipate, rememorarea eșecurilor sociale anterioare, generarea unor imagini de sine negative și anticiparea unei performanțe slabe sau a respingerii sociale (Vassilopoulos et al., 2017; Wong, 2016).

1.1.4. Neuroimagistica în psihiatrie

Progresele în domeniul neuroimagisticii transformă cercetarea psihiatrică prin posibilitatea de a cartografia cu o mai mare precizie structura și funcția creierului la niveluri diferite, de la molecule până la rețele neuronale de mari dimensiuni. Investigațiile neuroimagistice non-invazive pot constitui indicatori valoroși ai diferențelor individuale, deoarece tulburările psihice pot fi înțelese în termenii disfuncției cerebrale (Doehrmann et al., 2013). De la introducerea sa în anul 1990, imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI) a devenit o tehnică non-invazivă utilizată pe scară largă pentru investigarea funcției cerebrale, oferind o rezoluție spațială ridicată și o aplicabilitate extinsă în diverse domenii de cercetare (Glover, 2011). Aceasta măsoară semnalul dependent de nivelul de oxigenare al sângelui (*blood oxygen level-dependent* – BOLD), care reflectă modificările activității neuronale atât în timpul sarcinilor experimentale, cât și în stare de repaus (Nosari et al., 2024).

1.1.5. Variabilitatea activității neuronale în psihiatrie

În pofida progreselor către medicina de precizie, psihiatria încă nu dispune de biomarkeri validați clinic pentru majoritatea tulburărilor psihice. O limitare majoră constă în fidelitatea redusă și validitatea limitată a indicatorilor neuroimagistici utilizați în mod obișnuit (Elliott et al., 2020; Noble et al., 2019), ceea ce le reduce valoarea predictivă. Aceste provocări nu pot fi depășite doar prin creșterea dimensiunii eșantioanelor, subliniind necesitatea unor indicatori ai activității neuronale cu o fidelitate, validitate și utilitate clinică superioare (Tsikonofilos et al., 2025).

În cercetările bazate pe fMRI, funcția cerebrală este, în mod obișnuit, dedusă din media activării neuronale, calculată prin media semnalelor RMN de-a lungul timpului pentru fiecare individ. Această abordare presupune că media activării neuronale surprinde cel mai relevant semnal, iar variabilitatea este considerată zgomot și nu o activitate cu semnificație funcțională (Garrett et al., 2013a). În prezent, variabilitatea semnalului cerebral, considerată anterior doar zgomot, este recunoscută drept un indicator relevant al funcției neuronale, oferind informații complementare privind cogniția, dezvoltarea și afecțiunile clinice (Garrett et al., 2013b).

1.1.6. Intervenții psihologice bazate pe dovezi în tulburările de anxietate

Numeroase cercetări empirice privind tratamentul tulburărilor de anxietate în rândul copiilor susțin eficacitatea terapiei cognitiv-comportamentale (CBT) (Cartwright-Hatton et al., 2011; Dickson et al., 2022; James et al., 2020), aceasta fiind recunoscută pe scară largă drept intervenția psihologică de referință (*gold standard*) (Stiede et al., 2023). La adulți, o meta-analiză recentă (Öst et al., 2023) a arătat că CBT pentru tulburările de anxietate conduce la reduceri semnificative ale simptomelor de anxietate și depresie atât la finalul tratamentului, cât și la evaluările ulterioare. Cu toate acestea, rezultatele tratamentului rămân variabile. Rezultatele meta-analizelor studiilor clinice randomizate indică rate de recuperare cuprinse între 47% și 66% la copii și adolescenți (Warwick et al., 2017), evidențiind necesitatea identificării unor predictorii ai răspunsului terapeutic. În plus, deși CBT este considerat un tratament eficient pentru diverse tulburări psihice (Cuijpers et al., 2013), formatul său față în față poate fi limitat de factori precum costurile, accesul redus și stigmatizarea (Gunter & Whittal, 2010; Mohr et al., 2010). Astfel, terapia cognitiv-comportamentală livrată prin internet (iCBT) a apărut ca o alternativă promițătoare, care poate contribui la depășirea acestor bariere (Andersson, 2016).

1.2. Relevanța problemei de cercetare

Tulburările de anxietate se numără printre cele mai frecvente afecțiuni psihice la nivel mondial și debutează, de regulă, în copilărie, adolescență sau la începutul vieții adulte. Această patologie are un impact extins asupra sănătății mintale și fizice (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018), prin reducerea calității vieții, o povară economică crescută și un risc crescut de suicid (Chen et al., 2025). Din cauza variabilității mari a prezentării clinice, a comorbidităților psihiatrice frecvente și a evoluției cronice a tulburării, identificarea persoanelor aflate la risc și diferențierea subtipurilor de tulburări de anxietate rămân dificile, limitând posibilitatea adaptării intervențiilor optime. Dezvoltarea unor biomarkeri fideli rămâne un obiectiv esențial, având în vedere potențialul acestora de a îmbunătăți identificarea precoce a riscului și precizia diagnosticului. Dincolo de detectare, astfel de biomarkeri ar putea oferi informații privind eterogenitatea marcată a simptomatologiei tulburărilor de anxietate, ar permite o stadializare mai obiectivă a severității și ar sprijini stratificarea pacienților în subgrupuri relevante din punct de vedere clinic, în vederea unor intervenții țintite (Lisboa et al., 2023).

1.3. Stadiul actual al literaturii

Experți din cadrul National Institutes of Health și al U.S. Food and Drug Administration au propus un cadru conceptual care definește biomarkerii drept „o caracteristică măsurată și evaluată în mod obiectiv ca indicator al unui proces biologic normal, al unui proces patologic sau al unui răspuns biologic la o intervenție terapeutică” (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Eforturile de identificare a unor biomarkeri obiectivi în psihiatrie își au originea în primele asocieri dintre patologia cerebrală și demență (Context of use, 2026; Kalia & Costa E Silva, 2015) și s-au extins ulterior pentru a include neuroimagingul, electroencefalografia (EEG), indicatorii cognitivi și comportamentali, abordările genetice și omice (Abi-Dargham et al., 2023), biomarkerii fiziologici (Mens et al., 2025), biomarkerii sangvini (Niculescu et al., 2015; Niculescu & Le-Niculescu, 2022) și biomarkerii digitali (Mulinari, 2024). În pofida acestor progrese, clasificarea tulburărilor psihice din *Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale* rămâne bazată pe simptome, întrucât majoritatea biomarkerilor nu prezintă încă o validitate și o aplicabilitate clinică suficiente (Cuthbert et al., 2026).

2. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI PREZENTAREA GENERALĂ A METODOLOGIEI

2.1. Obiectivul general

Prezenta lucrare și-a propus să investigheze modificările activității neuronale în rândul indivizilor cu anxietate, cu accent pe potențialul acestora de a servi drept biomarkeri. Această perspectivă este în concordanță cu modelele dimensionale ale psihopatologiei, precum Research Domain Criteria (RDoC) (Insel, 2014), care prioritizează integrarea datelor neurobiologice și comportamentale în detrimentul categoriilor diagnostice tradiționale. Prin focalizarea asupra mecanismelor subiacente, această abordare urmărește identificarea unor subgrupuri mai omogene, contribuind astfel la îmbunătățirea preciziei diagnostice și la dezvoltarea unor intervenții mai specifice și mai eficiente. În concordanță cu acest obiectiv, abordările de tip psihiatrie de precizie și psihologie clinică de precizie urmăresc depășirea modelului tradițional, prin utilizarea markerilor obiectivi pentru ghidarea selecției tratamentului la nivel individual, optimizarea rezultatelor terapeutice și îmbunătățirea procesului decizional clinic (Williams & Whitfield Gabrieli, 2024).

În plus față de obiectivul principal, un obiectiv secundar a fost investigarea unor procese cognitive, precum biasul de interpretare la adolescenți și procesarea anticipatorie la adulți, în relație cu anxietatea socială, subliniind importanța evaluării integrate a mecanismelor implicate în psihopatologie.

2.2. Obiective specifice

Primul obiectiv al acestei lucrări a fost evaluarea sistematică și critică a dovezilor existente bazate pe imagistica prin rezonanță magnetică (MRI) privind modificările activității neuronale asociate terapiei cognitiv-comportamentale (CBT) la copiii și adolescenții cu tulburări de anxietate (Studiul 1). Mai precis, (1) au fost integrate rezultatele referitoare la modificările activității cerebrale survenite în urma CBT raportate în literatura de specialitate și (2) au fost investigați indicatorii activității neuronale pre-tratament care ar putea prezice îmbunătățirea clinică în această populație (Studiul 1).

Al doilea obiectiv a vizat cartografierea relațiilor dintre biasurile de interpretare și anxietatea socială la adolescenți, utilizând o abordare bazată pe analiza de rețea (*network analysis*). Mai exact, (1) au fost examinate asocierile dintre diferitele forme de bias de interpretare (ostil, amenințător și neutru) și diverse manifestări subclinice ale anxietății sociale și (2) a fost testată stabilitatea acestor structuri de rețea în funcție de vârstă și sex (Studiul 2).

Al treilea obiectiv specific a fost caracterizarea variabilității activității neuronale în timpul unei sarcini de anticipare a unui discurs public, utilizând o abordare de tip PLS (*Partial Least Squares*) la nivelul întregului creier. În mod specific, (1) s-a examinat dacă variabilitatea activității neuronale diferă între condiția de anticipare a discursului și condiția de bază (*baseline*), atât în interiorul grupurilor, cât și între grupuri (grupul cu tulburare de anxietate socială versus grupul de control), și (2) a fost investigată asocierea dintre variabilitatea activității neuronale și severitatea simptomelor de anxietate socială (de exemplu, scorurile LSAS-SR) (Studiul 3).

Ultimul obiectiv specific a fost investigarea variabilității activității neuronale în tulburarea de anxietate socială în raport cu modificarea severității simptomelor asociată tratamentului (Δ LSAS-SR). Mai exact, (1) s-a examinat dacă variabilitatea activității neuronale înaintea intervenției prezice îmbunătățirea simptomelor, (2) dacă variabilitatea activității neuronale este influențată de intervențiile de tip terapie cognitiv-comportamentală livrată prin internet (iCBT) și de tip modificare a biasului atențional (ABM), și (3) dacă modificările variabilității activității neuronale sunt asociate cu schimbările severității simptomelor. În plus, (4) au fost explorate diferențele dintre intervenții în ceea ce privește modificarea severității simptomelor (Studiul 4).

3. CONTRIBUȚII ORIGINALE

3.1. Studiul 1. Neuroimagistica în rândul copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate înainte și după terapia cognitiv-comportamentală: o sinteză sistematică

3.1.1. Introducere

Tulburările de anxietate reprezintă cele mai frecvente afecțiuni psihice la copii și adolescenți, prevalența de moment la nivel mondial fiind estimată la 6,5% (Polanczyk et al., 2015). În lipsa tratamentului, tulburările de anxietate pot conduce la o gamă largă de consecințe severe și de lungă durată, inclusiv un risc crescut de consum de substanțe, comportamente suicidare și dezvoltarea altor probleme de sănătate mintală și fizică (Asselmann et al., 2018; Strawn et al., 2021). Ghidurile clinice, sintezele sistematice și meta-analizele recomandă terapia cognitiv-comportamentală (CBT) ca tratament de primă linie pentru tulburările de anxietate (Higa-McMillan et al., 2016), cu o rată de recuperare după tratament de aproximativ 60% în rândul copiilor și adolescenților (Warwick et al., 2017). Deși cercetările susțin eficacitatea CBT în reducerea simptomelor de anxietate, o proporție semnificativă de pacienți nu atinge remisiunea în decursul unei perioade de tratament de 12 săptămâni (Bertie & Hudson, 2021; Ginsburg et al., 2011). Aceste rezultate evidențiază necesitatea dezvoltării și optimizării tratamentelor, cu accent pe creșterea ratelor de răspuns și de remisiune în această populație.

Comparativ cu indicatorii comportamentali sau clinici, markerii neuroimagistici pot reprezenta predictorii mai puternici ai răspunsului la tratament (Gabrieli et al., 2015), iar dezvoltarea acestor indicatori are potențialul de a identifica mecanisme neurobiologice specifice, contribuind în viitor la dezvoltarea unor abordări terapeutice personalizate (Sequeira et al., 2021). Cu toate acestea, în prezent nu există nicio sinteză sistematică a literaturii care să includă o evaluare critică a validității sau limitărilor studiilor privind CBT care utilizează investigații neuroimagistice. Având în vedere aceste lacune, este necesară o evaluare cuprinzătoare a domeniului pentru a clarifica relevanța clinică a neuroimagisticii în tulburările de anxietate la copii și adolescenți.

Scopul prezentului studiu este dublu: (1) de a realiza o sinteză sistematică a literaturii existente privind modificările neuroimagistice asociate cu CBT la copiii și adolescenții diagnosticați cu o tulburare de anxietate și (2) de a sintetiza literatura referitoare la predictorii neuroimagistici ai îmbunătățirii clinice la copiii și adolescenții cu tulburări de anxietate.

3.1.2. Metodă

Am realizat această sinteză sistematică în conformitate cu recomandările PRISMA. Protocolul a fost înregistrat *a priori*, în februarie 2019 (PROSPERO CRD42019126340).

3.1.2.1. Căutarea literaturii de specialitate

Căutările sistematice au fost efectuate în bazele de date electronice PubMed, Web of Science și ProQuest la data de 27 octombrie 2025. Nu au fost aplicate restricții privind perioada de publicare. Au fost analizate titlurile și rezumatele studiilor. A fost utilizată o combinație a următoarelor cuvinte-cheie: *CBT, MRI, anxiety disorder, child OR adolescent*.

3.1.2.2. Selecția studiilor

3.1.2.2.1. Criterii de includere

Au fost incluse studiile care au îndeplinit următoarele criterii: au fost publicate într-o revistă evaluată prin proces de *peer review*; au utilizat tehnici de neuroimagistică (de exemplu, imagistica prin rezonanță magnetică – MRI) pentru identificarea unor regiuni cerebrale specifice (imagistică funcțională: bazată pe sarcină și/sau în stare de repaus, sau imagistică structurală); au examinat modificările activității neuronale asociate tratamentului prin CBT (fie înainte și după intervenție, fie ca predictorii ai răspunsului la tratament); au evaluat CBT ca intervenție de sine stătătoare sau în combinație

cu alte forme de psihoterapie; au inclus copii sau adolescenți (cu vârsta de până la 18 ani) cu un diagnostic clinic principal de tulburare de anxietate, stabilit conform criteriilor internaționale de diagnostic (de exemplu, DSM-IV, DSM-5); și au fost publicate în limba engleză.

3.1.2.2.2. Criterii de excludere

Au fost excluse studiile care nu au evaluat copii și adolescenți ($N = 2$). În cazul în care tulburarea de anxietate nu reprezenta diagnosticul principal, studiul nu a fost inclus. De asemenea, au fost excluse toate studiile care au utilizat metode de neuroimagistică diferite de MRI (de exemplu, electroencefalografia). Totodată, nu au fost incluse în prezenta sinteză: teze de doctorat, rezumate publicate în cadrul conferințelor, studii de caz, sinteze ale literaturii sau articole care nu au fost evaluate prin proces de *peer review*.

3.1.2.3. Extragerea datelor

Datele referitoare la caracteristicile demografice ale participanților (vârsta medie și procentul participanților de sex feminin), dimensiunea eșantionului din grupul CBT, diagnosticul principal, durata intervenției CBT, grupul de comparație, măsura utilizată pentru evaluarea îmbunătățirii clinice și mărimea efectului sunt prezentate în Tabelul 1 și Tabelul 2.

3.1.2.4. Evaluarea calității

Două persoane au realizat evaluarea în mod independent, utilizând instrumentele *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) (Sterne et al., 2016) și *Risk of Bias 2* (RoB 2) (Higgins et al., 2016). În situațiile în care au apărut neconcordanțe, cei doi evaluatori independenți au discutat împreună cu un al treilea autor.

3.1.3. Rezultate

3.1.3.1. Caracteristicile studiilor incluse

În urma efectuării căutărilor sistematice în bazele de date electronice, au fost identificate 532 de articole care îndeplineau criteriile. După eliminarea duplicatelor (69 de articole duplicate), au fost analizate 463 de rezumate, dintre care 446 au fost excluse deoarece nu aveau legătură cu subiectul. În final, au fost evaluate textele integrale ale celor 17 studii rămase, ceea ce a condus la excluderea altor două articole. Cele 15 studii rămase au fost incluse în sinteza sistematică. Diagrama de flux PRISMA este prezentată în Figura 1.

3.1.3.2. Evaluarea calității

Deși multe studii prezintă un risc scăzut de bias, există situații în care riscul este neclar, în special în ceea ce privește renunțarea participanților pe parcursul studiului și raportarea rezultatelor, aspecte care ar putea necesita o atenție suplimentară. Raportarea tratamentului medicamentos a fost, în mare parte, suficientă în cadrul studiilor, deși în câteva cazuri persistă unele inconsecvențe. Documentarea criteriilor de includere și excludere a fost, în general, riguroasă, deși nu a fost consecventă în toate studiile. În plus, patru studii (Burkhouse et al., 2020; Maslowsky et al., 2010; McClure et al., 2007; Strawn et al., 2016) s-au bazat exclusiv pe analize centrate pe regiuni de interes (ROI), ceea ce a condus la o perspectivă analitică relativ restrânsă și a limitat comparabilitatea cu studiile care au utilizat abordări la nivelul întregului creier.

3.1.3.3. Modificări ale activității neuronale înainte și după terapia cognitiv-comportamentală

Opt studii au examinat modificările activității neuronale pre-post CBT, iar șase dintre acestea (Byrne et al., 2025; Haller et al., 2024; Linke et al., 2025; Strawn et al., 2016; Westbrook et al., 2025; White et al., 2017) au investigat și predictorii rezultatelor terapeutice. Activitatea neuronală la nivelul cortexului cingular anterior (ACC) (Burkhouse et al., 2018; Strawn et al., 2016) și al insulei (Strawn et al., 2016) a crescut pre-post CBT (2/8, 25%, respectiv 1/8, 12,5%), iar aceste modificări au fost, de asemenea, corelate cu reducerea simptomelor clinice (a se vedea Figura 2A și Figura 2C).

Tabel 1

Caracteristicile studiilor incluse privind modificările activității neuronale înainte și după terapia cognitiv-comportamentală (aspect principal)

Studiu	Număr total pacienți (% femei)*	Vârsta medie (DS)*	Diagnostic primar	Tratament(e)	Comparator	Rezultate clinic	Cohen <i>d</i> pre-post
Maslowsky et al., 2010	7 (57.1%)	13.4 (1.7)	TAG	8 săpt. CBT	8 săpt. ISRS (fluoxetină), și HC	PARS	1.56
Strawn et al., 2016**	9 (77.8%)	12.9 (2.0)	TAG, FS, FS la risc pentru TAB	12 săpt. MBCT-C	Nu	PARS	Neraportat
Burkhouse et al., 2018	9 (77.8%)	14.6 (2.7)	TAG, FS, TAS	12 săpt. CBT	12 săpt. ISRS (sertralină), și HC	PARS, MASC, LSAS	2.66
Haller et al., 2024**	69 (77.8%)	12.8 (3.0)	TAG, FS, TAS	12 săpt. CBT + ABMT***	HC	PARS, CGI-I	0.90

Abrevieri: DS = deviație standard; CBT = terapie cognitiv-comportamentală; ABMT = tratament de modificare a biasului atențional (*Attention Bias Modification Treatment*); HC = controale sănătoase; TAG = tulburare de anxietate generalizată; FS = fobie socială; TAS = tulburare de anxietate de separare; TAB = tulburare afectivă bipolară; PARS = Scala de evaluare a anxietății pediatrice (*Pediatric Anxiety Rating Scale*); CGI-I = Scala Impresiei Clinice Globale – Îmbunătățire (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*); MASC = Scala multidimensională de anxietate pentru copii (*Multidimensional Anxiety Scale for Children*); LSAS = Scala Liebowitz de anxietate socială pentru copii și adolescenți (*Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents*). *Doar pentru CBT; ** A inclus și o componentă de predicție; *** Computerizat, în condiții activă/sham.

Table 2

Caracteristicile studiilor incluse privind predictorii răspunsului la CBT (aspect principal)

Studiu	Numărul total de pacienți CBT (% femei)*	Vârsta medie (DS)*	Diagnostic primar	Tratament	Comparator	Rezultate	Cohen <i>d</i> pre-post
McClure et al., 2010	7 (NR)	11.8 (1.8)	TAG, FS	8 săpt. CBT	8 săpt. ISRS (fluoxetină)	CGI-S, CGI-I	2.34
Kujawa et al., 2016	17 (64.7%)	13.1 (3.4)	TAG, FS, TAS	Până la 18 săpt. CBT	12 săpt. ISRS (sertralină)	PARS	2.19
Burkhouse et al., 2017	16 (68.8%)	14.5 (3.0)	TAG, FS	Până la 18 săpt. CBT	12 săpt. ISRS (sertralină)	PARS	2.58
White et al., 2017	54 (59.3%)	12.1 (2.8)	TAG, FS, TAS	Până la 12 săpt. CBT+ABMT placebo/activ**	HC	PARS	1.33 (ABMT activ); 1.00 (ABMT placebo)
							1.16
Gold et al., 2017	75 (58.7%)	12.1 (3.0)	TAG, FS, TAS	Minim 3 sesiuni CBT + ABMT activ/placebo***	HC	PARS	1.19
Burkhouse et al., 2020	28 (53.5%)	12.7 (3.7)	TAG, FS	Până la 18 săpt. CBT	12 săpt. ISRS (sertralină)	PARS	2.36
Sequeira et al., 2021	50 (NR)	11.0 (1.5)	TAG, FS, TAS	16 săpt. CBT	16 săpt. CCT și HC	PARS	2.75 responsivi la tratament/ 0.24 non- responsivi §
							1.49

Byrne et al., 2025	121 (60.3%)	12.8 (2.6)	TAG, FS, TAS	12 săpt. CBT + 9 săpt. ABMT active/fals	HC	PARS, CGI-I	0.88 (ABMT activ); 1.23 (ABMT fals)
							1.05
Linke et al., 2025	80 (≈62.1%)	12.5 (2.9)	TAG, FS, TAS	8-12 săpt. CBT + ABMT active/fals	HC	PARS	NR
Westbrook et al., 2025	67 (62.7%)	11.13 (1.37)	TAG, FS, TAS	16 săpt. CBT	16 săpt. CCT și HC	PARS	NR
Zugman et al., 2025	54 (61%, setul de date A); 15 (67%, setul de date B)	13.1 (2.7; setul de date A); 13.2 (3.4; setul de date B)	Orice TA conform DSM-5	12 săpt. CBT + ABMT active/fals (setul de date A); 8 săpt. CBT (setul de date B)	HC	PARS	1.52 (setul de date A); 0.95 (setul de date B)
							1.23
							Total: 1.73

Abrevieri: NR = neraportat; DS = deviație standard; TAG = tulburare de anxietate generalizată; SP = fobie socială; SAD = tulburare de anxietate de separare; TA = tulburare de anxietate; PARS = Scala de evaluare a anxietății pediatrice (*Pediatric Anxiety Rating Scale*); CGI-S = Scala Impresiei Clinice Globale – Severitate (*Clinical Global Impression – Severity Scale*); CGI-I = Scala Impresiei Clinice Globale – Îmbunătățire (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*); CCT = terapie centrată pe copil (*Child-Centered Therapy*); CBT = terapie cognitiv-comportamentală (*Cognitive Behavioral Therapy*); ABMT = tratament de modificare a biasului atențional (*Attention Bias Modification Treatment*); s. = ședință. * Doar pentru CBT.

** Începând cu ședința a 5-a și până la ședința a 12-a de CBT.*** Doar pentru 40 de participanți, începând cu săptămâna a 5-a. § Cohen *d* nu a fost raportat pentru întregul eșantion de participanți care au beneficiat de CBT.

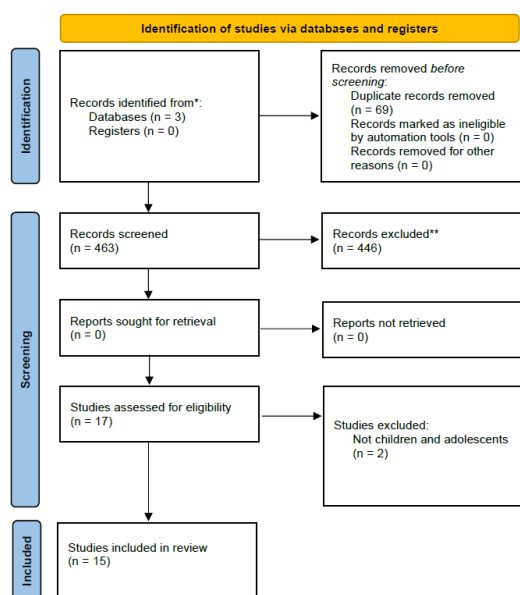


Figura 1. Diagrama PRISMA

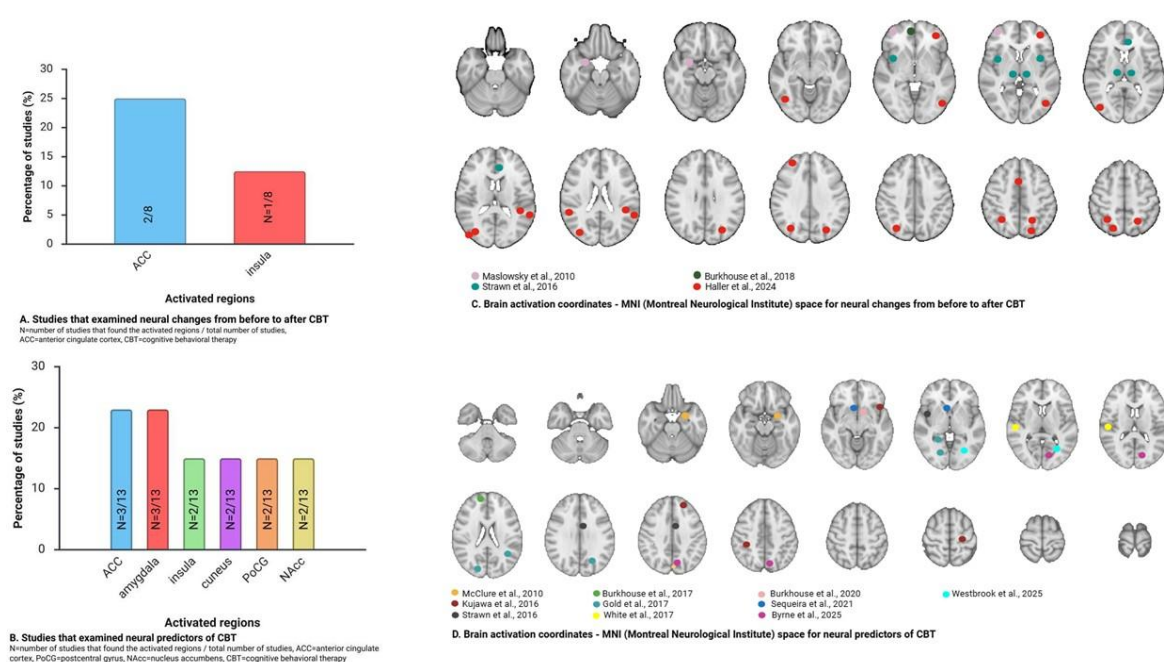


Figura 2. Rezultatele studiilor și tiparele de activare neuronală

3.1.3.4. Activitatea neuronală ca predictor al rezultatelor terapeutice în CBT

Activitatea neuronală la nivelul cortexului cingular anterior (ACC) (Burkhouse et al., 2017; Sequeira et al., 2021; Strawn et al., 2016), precum și activitatea sau conectivitatea asociată amigdalei (Byrne et al., 2025; Maslowsky et al., 2010; White et al., 2017), s-au dovedit a prezice rezultatele CBT în trei studii (3/13, 23%). O proporție redusă dintre studii (2/13, 15%) a constatat că activitatea sau conectivitatea la nivelul insulei (Strawn et al., 2016; White et al., 2017) și al precuneusului/cuneusului (Byrne et al., 2025; Westbrook et al., 2025), activitatea girusului postcentral (Kujawa et al., 2016; White

et al., 2017), precum și activitatea sau structura nucleului accumbens (Burkhouse et al., 2020; Sequeira et al., 2021) prezic rezultatul tratamentului (a se vedea Figura 2B și Figura 2D).

3.1.4. Discuții

Scopul prezentului studiu a fost de a realiza o sinteză sistematică a studiilor privind: 1) modificările activității neuronale înainte și după CBT la copiii și adolescenții cu tulburări de anxietate și 2) predictorii neuronali ai îmbunătățirii clinice după CBT. O anumită convergență a rezultatelor din literatura analizată sugerează implicarea cortexului cingular anterior, a insulei și a amigdalei. Cortexul cingular anterior și insula au prezentat o activitate crescută pre-post CBT (în 2/8, 25%, respectiv 1/8, 12,5% dintre studii), iar aceste modificări au fost corelate cu schimbările simptomelor. În plus, activitatea sau conectivitatea în aceste regiuni a fost identificată drept predictor pre-tratament al rezultatelor CBT (în 3/13, 23%, respectiv 2/13, 15% dintre studii). De asemenea, activitatea neuronală sau conectivitatea amigdalei a fost raportată ca predictor al rezultatului tratamentului (3/13, 23%).

Deși numărul actual de studii care investighează markerii activității neuronale asociați cu CBT la copii și adolescenți este relativ redus, aceste rezultate evidențiază fidelitatea identificării unor potențiali predictorii ai rezultatelor CBT, care ar putea contribui la dezvoltarea intervențiilor personalizate și la îmbunătățirea rezultatelor clinice. Cu toate acestea, literatura actuală prezintă mai multe limitări importante care trebuie abordate în studiile viitoare.

O minoritate dintre studiile incluse în această sinteză a pus accentul pe analize la nivel de rețea, în loc să se concentreze exclusiv asupra unor regiuni cerebrale individuale. Mai exact, doar trei studii (Haller et al., 2024; Linke et al., 2025; Sequeira et al., 2021) și-au extins aria de interes pentru a include rețele precum circuitele recompensei, atenției, îndepărtându-se astfel de accentul pus pe regiuni singulare și izolate, precum amigdala.

Profilul clinic al participanților poate influența rezultatele terapeutice, factori precum vârsta, diagnosticul principal, comorbiditățile, severitatea simptomelor și sprijinul social modelând evoluția psihopatologiei. În prezenta sinteză sistematică, majoritatea participanților au vârste cuprinse între 10 și 16 ani, iar tulburarea de anxietate generalizată (TAG) a fost cel mai frecvent diagnostic principal în cadrul studiilor incluse. Acest lucru reflectă probabil prevalența mai ridicată a TAG la adolescenți comparativ cu copiii mai mici (Rapee et al., 2023), dar limitează totodată generalizarea rezultatelor actuale la alte tulburări psihice frecvente.

Un alt aspect esențial îl reprezintă variabilitatea modalităților de tratament. Mai multe studii au combinat terapia cognitiv-comportamentală (CBT) cu intervenții adjuvante, precum antrenamentul de modificare a biasului atențional (ABMT) ori terapia cognitivă bazată pe mindfulness. Această diversitate metodologică îngreunează comparațiile directe dintre CBT utilizată ca intervenție de sine stătătoare și CBT integrată cu alte abordări terapeutice.

Variabilitatea protocoalelor CBT utilizate în cadrul studiilor, precum *Social Effectiveness Therapy for Children*, *Coping CAT* sau *CAT Project* (Kendall & Hedtke, 2006), creează dificultăți în sintetizarea rezultatelor. Majoritatea studiilor au utilizat protocolul CAT (*Coping CAT* sau *CAT Project*) pentru CBT (Burkhouse et al., 2020; Burkhouse et al., 2018, 2017; Byrne et al., 2025; Gold et al., 2017; Kujawa et al., 2016; Linke et al., 2025; Westbrook et al., 2025; Zugman et al., 2025), despre care s-a demonstrat că reduce în mod eficient simptomele de anxietate la copii și adolescenți (Lenz, 2015). În plus, acest protocol este specific anumitor diagnostice, vizând anxietatea generalizată, anxietatea de separare și anxietatea socială. Prin urmare, rezultatele actuale nu pot fi generalizate cu ușurință la alte protocoale CBT adaptate pentru tulburarea de panică, fobiile specifice sau mutismul selectiv ori la alte afecțiuni.

Succesul terapiei este influențat nu numai de abordarea terapeutică aleasă, ci și de expertiza terapeuților, implicarea pacienților și diferențele individuale, precum comorbiditățile. Este de remarcă

faptul că doar un singur studiu (Strawn et al., 2016) a evaluat implicarea copiilor în terapie la jumătatea tratamentului, utilizând Scala Alianței Terapeutice pentru Copii (*Therapeutic Alliance Scale for Children*), iar un singur studiu (Maslowsky et al., 2010) a luat în considerare comorbiditățile pacienților. În ceea ce privește calitatea metodologică și estimarea riscului de bias, toate studiile au ridicat semne de întrebare în cel puțin un domeniu (de exemplu, administrarea concomitentă de medicație sau biasul de includere/excludere).

Fidelitatea, definită drept consistența unei măsurători în condiții similare, este fundamentală atât în cercetare, cât și în practica clinică (Elliott et al., 2020). Meta-analize recente (Elliott et al., 2020; Noble et al., 2019) au evidențiat fidelitatea test-retest remarcabil de scăzută a măsurilor fMRI tradiționale, precum conectivitatea funcțională și fMRI bazată pe sarcini. Indicii cu fidelitate scăzută au în mod inerent o putere predictivă limitată, ceea ce împiedică utilizarea lor ca biomarkeri sau pentru predicția rezultatelor clinice. Byrne et al. (2025) au evidențiat o fidelitate test-retest scăzută a conectivității amigdalei și nu au identificat dovezi ale unor modificări ale activității neuronale specifice tratamentului, consolidând astfel preocupările potrivit cărora măsurile de conectivitate nu prezintă stabilitatea necesară pentru transpunerea în practica clinică. În schimb, Linke et al. (2025) au arătat că eficiența neuronală prezintă o fidelitate test-retest moderată pe un interval de 11-18 săptămâni, un nivel de stabilitate rar întâlnit în cazul măsurilor fMRI la copii și adolescenți, susținând astfel potențialul acestora ca biomarker reproductibil.

3.1.5. Limitări și direcții viitoare

Această sinteză sistematică evidențiază mai multe limitări care ar trebui luate în considerare în interpretarea rezultatelor. Literatura de specialitate privind această temă cuprinde un număr limitat de studii, caracterizate printr-o eterogenitate semnificativă a metodelor utilizate. În consecință, realizarea unei meta-analize a cercetărilor disponibile nu este fezabilă în prezent. În plus, dimensiunile reduse sau limitate ale eșantioanelor pot conduce la rezultate cu un grad mai redus de generalizabilitate, cu o putere statistică mai scăzută și potențial influențate de biasul de eșantionare. O altă limitare a literaturii actuale o reprezintă variația considerabilă a abordărilor metodologice, inclusiv diferențele privind paradigmele de neuroimagică și tehnicile de analiză a datelor. Eșantioanele studiilor au fost eterogene în ceea ce privește manifestările clinice, mulți participanți prezentând afecțiuni comorbide. Un aspect important îl reprezintă fidelitatea utilizării predicțiilor bazate pe fMRI în practica clinică. Deși tehnologia RMN este mai puțin accesibilă la nivel global, numărul spitalelor dotate cu aparatură RMN este în creștere. Este important de menționat că, dacă se demonstrează eficiența RMN în predicția clinică, acest lucru ar putea justifica o finanțare mai mare și ar putea stimula eforturile de îmbunătățire a accesibilității și disponibilității acestei tehnologii în sistemele de sănătate.

Propunem ca cercetările viitoare să abordeze limitările evidențiate în această sinteză. Aproape jumătate dintre studii (7/15) au în prezent eșantioane relativ mici ($N < 30$), fiind necesare studii de dimensiuni mai mari pentru creșterea puterii statistice și testarea generalizabilității rezultatelor la persoane noi, neincluse în eșantioanele inițiale. Deși sinteza noastră a inclus un interval larg de vârstă (6–18 ani), adolescenții sunt suprareprezențați în literatura de specialitate, iar studiile viitoare ar trebui să includă și persoane mai tinere (respectiv, 6–9 ani) și să integreze perspective developmentale asupra tulburărilor de anxietate. În plus, în majoritatea studiilor analizate, participantele de sex feminin sunt mai numeroase, ceea ce limitează, de asemenea, generalizabilitatea rezultatelor existente în literatura de specialitate.

În ceea ce privește aplicabilitatea practică, deși activitatea cortexului cingular anterior (ACC), a insulei sau a amigdalei prezintă potențial pentru predicția răspunsurilor diferențiate la tratament, utilitatea lor clinică rămâne limitată. Studiile comparative care evaluează mai multe abordări terapeutice în funcție de biotipuri distincte sunt rare, astfel încât clinicienii continuă să recurgă la opțiunile standard

de primă linie. Cu toate acestea, neuroimagistica pediatrică a înregistrat progrese importante în direcția reducerii acestui decalaj.

3.1.6. Concluzii

Această sinteză sistematică evidențiază potențialul neuroimagisticii de a îmbunătăți înțelegerea modificărilor asociate terapiei cognitiv-comportamentale la copiii și adolescenții cu tulburări de anxietate. Deși rezultatele sunt promițătoare, domeniul se confruntă cu dificultăți generate de inconsecvențele metodologice, dimensiunile reduse ale eșantioanelor și numărul limitat de replicări. Cercetările viitoare ar trebui să acorde prioritate studiilor cu eșantioane mai mari, protocoalelor standardizate și tehnicilor riguroase de validare, pentru a îmbunătăți fidelitatea și aplicabilitatea clinică.

3.2. Studiul 2. Cartografierea asocierilor dintre biasurile de interpretare și anxietatea socială la adolescenți: o analiză de rețea

3.2.1. Introducere

Adolescența reprezintă o perioadă critică de dezvoltare, în care au loc transformări profunde la nivelul arhitecturii neuronale, abilităților cognitive și adaptării socio-emoționale (Andrews et al., 2021; Dahl et al., 2018; Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!) - Second edition, n.d.). În această perioadă de tranziție, relațiile cu egali devin din ce în ce mai importante, iar adolescenții manifestă o reactivitate a activității neuronale crescută, biasuri atenționale și o sensibilitate emoțională accentuată față de semnalele sociale (Blakemore & Mills, 2014; Cheng et al., 2024; Sequeira et al., 2025). În acest context de dezvoltare, temerile sociale îndeplinesc o funcție adaptativă, favorizând sensibilitatea față de normele grupului și contribuind la menținerea acceptării sociale (Gilbert, 2001). Totuși, atunci când teama de o posibilă evaluare negativă depășește nivelurile normative, aceasta poate conduce la evitare persistentă și distres (Sequeira et al., 2025). Această traiectorie dezadaptativă poate culmina cu tulburarea de anxietate socială (TAS), o tulburare care debutează cel mai frecvent în adolescență și care are adesea un caracter cronic și un impact funcțional semnificativ (Alves et al., 2022).

Anxietatea socială se manifestă de-a lungul unui continuum al severității, mulți adolescenți raportând simptome semnificative fără a îndeplini criteriile necesare pentru un diagnostic clinic (Knappe et al., 2015; Spence & Rapee, 2016). Cu toate acestea, chiar și la nivel subclinic, anxietatea socială este asociată cu afectare funcțională semnificativă și cu un risc crescut pentru alte probleme de sănătate mintală (Knappe et al., 2009a; Tillfors & Van Zalk, 2015). Prevalența globală a tulburării de anxietate socială în rândul adolescenților a fost estimată la 8,3% (Salari et al., 2024), iar până la jumătate dintre adolescenți raportează simptome subclinice de anxietate socială (Aune et al., 2022; Jefferies & Ungar, 2020; Mörtberg et al., 2022; Ranta et al., 2024; Walder et al., 2025). Prin urmare, progresul în acest domeniu necesită descrierea traiectoriei de dezvoltare a simptomelor de anxietate socială în populația generală și elucidarea mecanismelor care stau la baza apariției tulburărilor de anxietate.

3.2.1.1. Relația dintre biasurile de interpretare și simptomele de anxietate socială

Un mecanism cognitiv promițător este biasul de interpretare, care a fost asociat în mod constant cu anxietatea atât în populațiile pediatrice, cât și în cele adulte (Chen et al., 2020; Rozenman et al., 2024) și a fost propus drept o posibilă cale prin care anxietatea se transmite de la părinți la copii (Subar & Rozenman, 2021). Acest bias pare să reprezinte o caracteristică dimensională a anxietății sociale în adolescență (Loscalzo et al., 2018), fiind evident nu doar în cazurile clinice de TAS, ci și în manifestările anxietății sociale din populația generală (Haller et al., 2016; Miers et al., 2008; Rodgers et al., 2022; Yu et al., 2019).

Biasurile de interpretare pot fi de tip ostil, atunci când situațiile sociale ambigue sunt percepute ca fiind intenționat dăunătoare, sau de tip amenințător, atunci când astfel de situații sunt interpretate ca indicând un potențial pericol (Dapprich et al., 2024). În general, tulburările de anxietate sunt asociate cu un bias de interpretare amenințător (Barrett et al., 1996; Waite et al., 2015), în timp ce tulburările de comportament disruptiv sunt asociate cu un bias de interpretare ostil (Martinelli et al., 2018; Verhoef et al., 2019). Cu toate acestea, dovezile indică și o suprapunere între acestea (Barrett et al., 1996; Bell-Dolan, 1995; Reid et al., 2006), copiii anxioși manifestând și biasuri ostile, iar copiii agresivi prezentând și biasuri de tip amenințător, probabil ca urmare a originii lor comune în sistemul de răspuns de tip „luptă sau fugă” (Andrews et al., 2021; Granic, 2014).

3.2.1.2. Teoria rețelelor

Pentru a înțelege mai bine modul în care variabilele cognitive interacționează cu simptomele TAS, teoria rețelelor în psihopatologie oferă un cadru important (Borsboom, 2017; Borsboom &

Cramer, 2013; Fried & Cramer, 2017). Această perspectivă conceptualizează tulburările mintale nu ca rezultat al unei singure cauze latente, ci ca sisteme alcătuite din elemente interconectate - simptome și alte variabile relevante - care se influențează reciproc (Borsboom, 2017). Astfel, analiza de rețea oferă o abordare metodologică pentru modelarea acestor dinamici, tratând simptomele și factorii cognitivi drept noduri, iar asocierile statistice dintre acestea drept muchii.

3.2.1.3. Obiective

Studiul de față a avut două obiective principale. Primul a fost reprezentat de investigarea asocierilor dintre diferite tipuri de biasuri de interpretare (ostil, amenințator și neutru) și diverse manifestări ale anxietății sociale la nivel subclinic în rândul adolescenților. Al doilea obiectiv a fost examinarea invarianței acestor structuri de rețea în funcție de sexul și vârsta adolescenților.

3.2.2. Metodă

3.2.2.1. Eșantion

La studiu au participat 1,431 de adolescenți (714 fete și 693 de băieți; $M_{\text{vârstă}} = 12,87$, $SD_{\text{vârstă}} = 1,06$; interval de vârstă = 10–16 ani). Datele au fost colectate de la elevi din clasele a V-a–a VIII-a, din nouă școli situate în cinci județe (Alba, Brașov, Cluj, Satu Mare și Suceava): $N = 178$ în clasa a V-a, $N = 392$ în clasa a VI-a, $N = 429$ în clasa a VII-a și $N = 362$ în clasa a VIII-a. Eșantionul a fost divers din punct de vedere etnic, fiind alcătuit din adolescenți români ($n = 1.384$), maghiari ($n = 9$), romi ($n = 6$), germani ($n = 2$) și adolescenți aparținând altor grupuri etnice ($n = 27$).

3.2.2.2. Instrumente

Biasul de interpretare a fost evaluat cu Ambiguous Social Scenario Task – Youth Version (ASST) (Dapprich et al., 2022). Acest instrument prezintă 10 situații sociale scurte, fiecare fiind urmată de trei interpretări alternative, care reflectă evaluări ostile, amenințătoare sau neutre. Un exemplu este: „Câteva persoane pe care le cunoști se uită la tine și încep să vorbească între ele. Ce ai crede...?”, iar variantele de răspuns ar putea fi: neutră - „Se uită întâmplător în direcția mea.”; amenințătoare - „Probabil bârfesc despre mine.”; și ostilă - „Arată foarte prost.”. Toți itemii pot fi consultați în Dapprich et al. (2024). Participanții estimează, pe o scală analog vizuală de la 0 la 100%, probabilitatea ca fiecare interpretare să le vină în minte, ceea ce permite selectarea simultană a mai multor interpretări pentru aceeași situație.

Simptomele de anxietate socială au fost măsurate cu Social Anxiety Scale for Adolescents - Short Form (SAS-A-SF) (Nelemans et al., 2019), care evaluează trei dimensiuni centrale ale anxietății sociale la adolescenți: teama de evaluare negativă (FNE), evitarea socială și distresul în situații noi (SAD_New) și evitarea socială și distresul generalizat (SAD_General), fiecare dimensiune fiind reprezentată de câte patru itemi (Alam et al., 2021).

Statutul socioeconomic (SES) a fost evaluat prin Family Affluence Scale (Currie et al., 2024), care oferă informații despre deținerea de către familie a unei mașini și a unui laptop, numărul de vacanțe și existența unei camere proprii pentru copil.

3.2.2.3. Procedură

După obținerea consimțământului informat al părinților și a asentimentului adolescenților, participanții au completat o baterie standardizată de chestionare de autoevaluare, concepută pentru a asigura consecvența procedurii. Instrumentele au fost administrate în școli, fie prin intermediul unui cod QR tipărit, fie printr-un link online accesibil atât de pe dispozitive mobile, cât și de pe computere. Colectarea datelor s-a desfășurat într-un mediu confidențial și lipsit de factori perturbatori, sub supravegherea unui cercetător instruit și a profesorului clasei.

3.2.2.4. Planul de analiză a datelor

Toate analizele de date au fost efectuate în R, utilizând interfața RStudio (Posit, n.d.). Într-o primă etapă, datele au fost verificate pentru a ne asigura că valorile se încadrează în intervalele acceptabile și a fost calculat procentul de date lipsă pentru fiecare item. De asemenea, am calculat testul Little

pentru a verifica dacă datele lipseau complet aleatoriu (*missing completely at random*, MCAR) (Little, 1988). Dacă testul Little este semnificativ statistic ($p < .05$), ipoteza nulă (MCAR) trebuie respinsă, iar analizele sunt efectuate în baza ipotezei alternative, conform căreia absența datelor depinde de scorurile disponibile în model.

Modelele de rețea au fost estimate sub forma unor modele grafice gaussiene (*Graphical Gaussian Models*, GGM), în care relațiile dintre variabile (muchii) reprezintă coeficienți de corelație parțială (Epskamp, Waldorp, et al., 2018). Toate modelele au fost estimate cu ajutorul algoritmului ggmModSelect (Isvoranu et al., 2022). Stabilitatea muchiilor a fost testată printr-o procedură bootstrap cu 1.000 de replicări și eliminarea a 25% dintre cazuri (*case-drop*). În ceea ce privește centralitatea, am calculat *bridge expected influence* (Jones et al., 2021). Acest indice de centralitate este calculat prin însumarea valorilor tuturor muchiilor prin care un nod este conectat cu noduri din afara comunității sale. Pentru a testa stabilitatea valorilor de centralitate, am calculat coeficientul de stabilitate a corelației (*correlation-stability coefficient*, CS).

Am testat invarianța tuturor rețelelor în funcție de sexul biologic și vârsta adolescenților [preadolescenți (≤ 12 ani) vs. adolescenți (≥ 13 ani)]. Invarianța a fost evaluată utilizând Network Comparison Test, cu 1.000 de permutări (van Borkulo et al., 2019).

Pentru prima rețea, estimată utilizând scorurile totale ASST și SAS, datele lipsă au fost gestionate prin imputare univariată la nivel de item. În final, pentru rețelele estimate la nivelul itemilor ASST împreună cu scorurile totale SAS, datele lipsă au fost gestionate prin metoda Full Information Maximum Likelihood (FIML). Trebuie menționat că scorurile totale SAS au fost calculate utilizând datele obținute după imputarea univariată la nivel de item. Datele și scripturile R utilizate în acest studiu sunt disponibile online (https://osf.io/gst4n/overview?view_only=80f41c731cb34ad9bcd94512e3e01ab2).

3.2.3. Rezultate

3.2.3.1. Statistici descriptive

Procentul datelor lipsă la nivel de item a variat de la 0,07% pentru informațiile privind sexul adolescentului până la 31,52% pentru itemul ASST_8B. Pentru itemii SAS, procentul mediu al datelor lipsă a fost de 0,54% (mediană = 0,56; interval: 0,35–0,70), iar pentru itemii ASST acesta a fost de 20,48% (mediană = 20,68; interval: 10,13 pentru ASST_5B – 31,52 pentru ASST_8B). În ceea ce privește tiparul datelor lipsă, testul Little nu a fost semnificativ statistic ($\chi^2 = 14716$, $df = 24499$, $p = .999$), indicând faptul că ipoteza conform căreia datele lipsesc complet aleatoriu (MCAR) nu poate fi respinsă.

Ipoteza normalității univariate a fost susținută: valorile asimetriei au variat între -0,18 și 1,5, iar valorile curtozei între -1,41 și 0,83. Totuși, normalitatea multivariată nu a fost susținută (testul Henze-Zirkler = 5724, $p < .001$).

3.2.3.2. Rețeaua bazată pe scorurile totale

Pentru prima rețea, bazată pe scorurile totale și incluzând ASST (interpretări amenințătoare, ostile și neutre) și SAS (teama de evaluare negativă, evitarea socială și distresul în situații noi, evitarea socială și distresul generalizat), am obținut indici de potrivire excelenți (RMSEA = 0,035, CFI = 1,00, TLI = 0,99).

Interpretarea amenințătoare a prezentat conexiuni pozitive cu toate cele trei subscale SAS, cea mai puternică fiind conexiunea cu teama de evaluare negativă (vezi Figura 3). Această conexiune a fost replicată în 100% dintre cele 1.000 de eșantioane bootstrap, utilizând subeșantioane care conțineau 75% din totalul datelor, ceea ce indică o conexiune stabilă. Conexiuni stabile, prezente în peste 80% dintre estimările bootstrap, au fost identificate și între interpretarea amenințătoare și evitarea socială și distresul generalizat (conexiune pozitivă; prezentă în 96% dintre estimările pe subeșantioane), precum

și între interpretarea ostilă și evitarea socială și distresul generalizat (conexiune negativă; prezentă în 86% dintre estimări).

În ceea ce privește centralitatea, coeficientul de stabilitate a corelației (CS) pentru *bridge expected influence* a fost excelent ($CS = .75$), susținând interpretarea indicilor de centralitate. Cel mai ridicat nivel de *bridge expected influence* a fost observat pentru interpretarea amenințătoare (vezi Figura 4), urmată de teama de evaluare negativă. Cel mai scăzut nivel de centralitate, caracterizat printr-o valoare negativă a *bridge expected influence*, a fost observat pentru interpretarea ostilă.

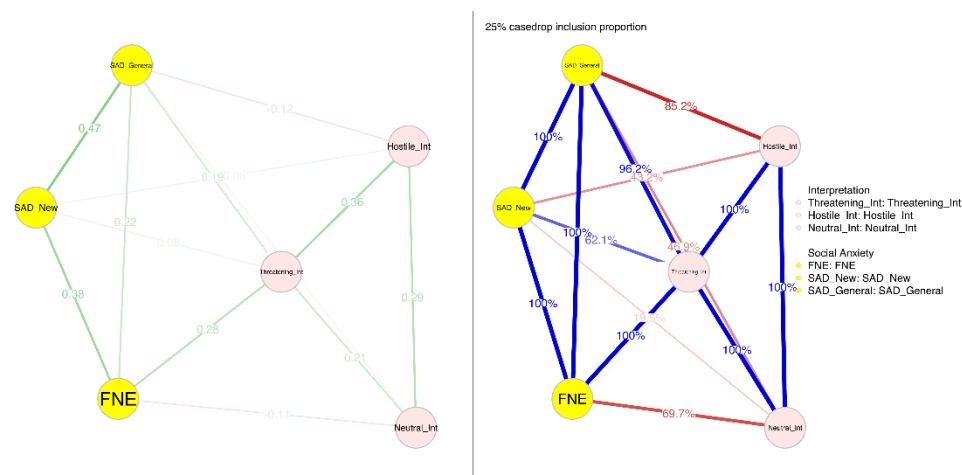


Figura 3. Asocierile de rețea dintre dimensiunile anxietății sociale și biasurile de interpretare

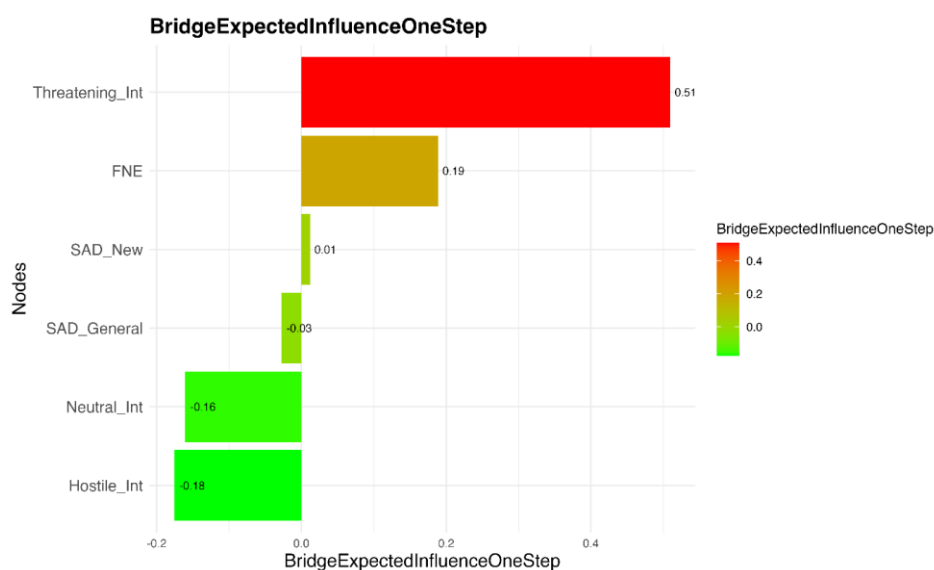


Figura 4. Bridge expected influence în cadrul dimensiunilor anxietății sociale și al nodurilor reprezentând biasurile de interpretare

3.2.3.3. Rețeaua dintre scenariile de interpretare amenințătoare și scorurile totale SAS

Pentru această rețea am obținut indici de potrivire excelenți ($RMSEA = 0,029$, $CFI = 0,99$, $TLI = 0,99$). Cea mai puternică conexiune a fost identificată între ASST-10A („Acum că toți știu, cu siguranță vor bârbi despre mine.”) și teama de evaluare negativă (vezi Figura 5). Această conexiune a fost replicată în 97% dintre cele 1.000 de eșantioane bootstrap, utilizând subeșantioane care conțineau 75% din totalul datelor, ceea ce indică o conexiune stabilă.

O altă conexiune stabilă între comunități, prezentă în peste 85% dintre estimări, a fost cea dintre ASST-9C („De ce nu mă place? Sper că nu a văzut nimeni că tocmai am fost împins.”) și teama de evaluare negativă.

În ceea ce privește centralitatea, coeficientul de stabilitate a corelației (CS) pentru *bridge expected influence* a fost excelent ($CS = .75$), susținând interpretarea indicilor de centralitate. Cel mai ridicat nivel de centralitate a fost observat pentru teama de evaluare negativă (vezi Figura 6), urmată de ASST-9C, evitarea socială și distresul generalizat și ASST-10A.

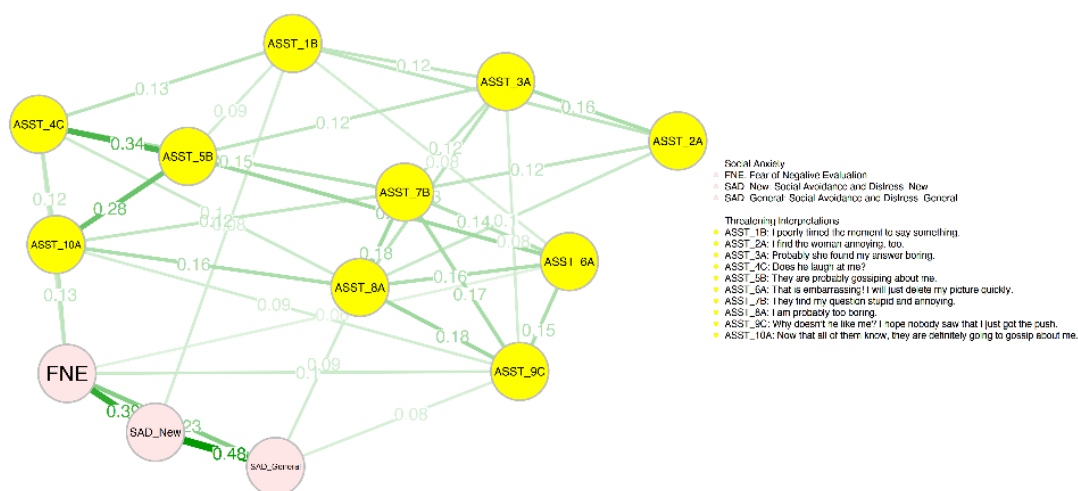


Figura 5. Structura rețelei dintre interpretările amenințătoare și anxietatea socială

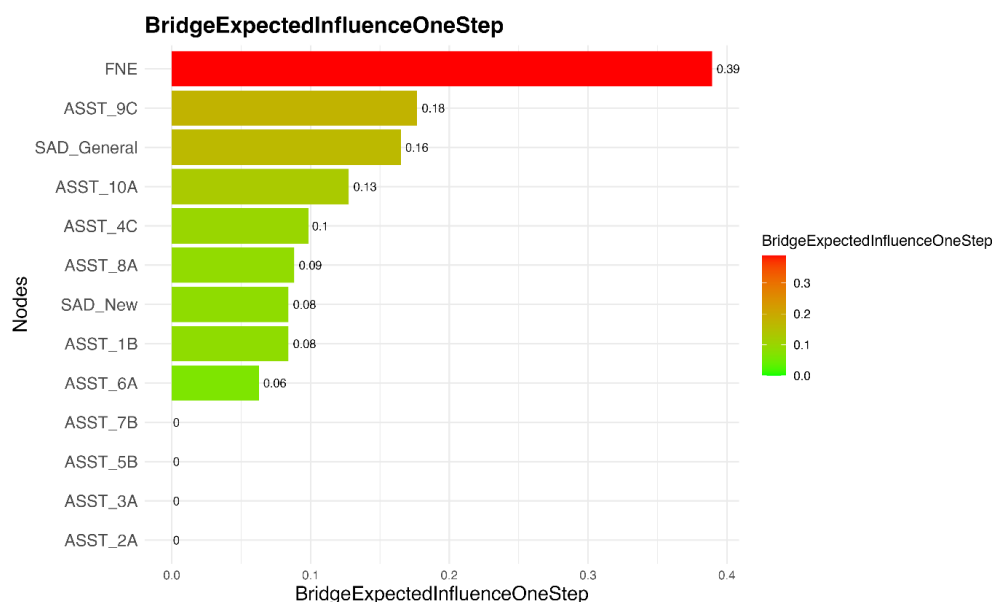


Figura 6. Bridge expected influence a itemilor privind interpretarea amenințătoare și a dimensiunilor anxietății sociale

3.2.3.4. Rețeaua dintre scenariile de interpretare ostilă și scorurile totale SAS

Pentru această rețea am obținut indici de potrivire buni ($RMSEA = 0,025$, $CFI = 0,99$ și $TLI = 0,99$). Cea mai puternică conexiune a fost identificată între ASST-2B („Și mie mi se pare enervantă femeia.”) și teama de evaluare negativă (vezi Figura 7). Această conexiune a fost replicată în 73% dintre

indică faptul că interpretările amenințătoare ocupă un rol central în rețeaua anxietății sociale, în timp ce atribuirile ostile pot reflecta procese asociate, dar mai puțin specifice.

Analiza de rețea a interpretărilor neutre a evidențiat faptul că cea mai puternică și mai stabilă conexiune a fost cea dintre interpretarea neutră „Nu se așteptau să încep să vorbesc” (ASST-1A) și evitarea socială și distresul generalizat. Acest rezultat sugerează că până și interpretările aparent neutre sau ambigue pot fi strâns asociate cu aspectele anxietății sociale legate de evitare. Deși acest tipar este în concordanță cu modelele cognitive care subliniază procesarea distorsionată a informațiilor sociale (Clark & Wells, 1995), caracterul transversal al datelor nu permite formularea unor concluzii privind direcția acestei asocieri.

În ansamblu, conectivitatea și structura rețelelor dintre anxietatea socială și biasurile de interpretare au fost similare în funcție de sex și vârstă la adolescenți, fiind identificate doar câteva diferențe specifice. Diferența asociată vârstei observată în acest studiu poate sugera o creștere, odată cu dezvoltarea, a sensibilității la evaluarea socială (Waite et al., 2015). Această interpretare este în concordanță cu cercetările care indică faptul că teama de evaluare negativă joacă un rol central în legătura dintre procesele de comparație socială și rezultatele dezadaptative, în special în contexte care implică evaluare socială (Feng et al., 2025; Henricks et al., 2023; Li et al., 2023). Totuși, având în vedere caracterul transversal al datelor, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență și necesită investigații suplimentare prin utilizarea unor designuri longitudinale.

3.2.5. Limite și direcții viitoare de cercetare

Acest studiu prezintă mai multe limite. Designul transversal și utilizarea exclusivă a măsurilor de autoevaluare nu permit formularea unor inferențe cauzale și pot fi influențate de dezirabilitatea socială. Cercetările viitoare ar trebui să reproducă aceste rezultate utilizând designuri longitudinale, precum și măsuri comportamentale, pentru a clarifica direcția temporală a asocierilor și pentru a testa dacă biasul de interpretare prezice prospectiv modificări ale anxietății sociale.

În pofida acestor limite, abordarea de tip rețea a evidențiat tipare robuste și interpretabile. Cercetările viitoare ar trebui să investigheze dacă aceste rețele se generalizează la populații clinice și în contexte culturale diferite. O altă direcție importantă pentru cercetările viitoare ar fi includerea unor măsuri ale afectării funcționale în modelele de rețea, pentru a înțelege mai bine modul în care biasurile de interpretare se asociază cu rezultate relevante din punct de vedere clinic. În plus, studiile viitoare ar trebui să ia în considerare utilizarea unor evaluări mai obiective și bazate pe mai mulți indicatori pentru constructele-cheie, precum anxietatea socială și biasul de interpretare. Dovezi recente sugerează că modelele de rețea bazate pe indicatori unici pot fi influențate în mod substanțial de eroarea de măsurare, ceea ce poate reduce fidelitatea și stabilitatea asocierilor estimate (de Ron et al., 2022).

3.2.6. Concluzii

Acest studiu a examinat rețeaua de asocieri dintre biasurile de interpretare ostile, amenințătoare și neutre și simptomele de anxietate socială la adolescenți. Interpretările amenințătoare au prezentat cele mai puternice și mai consistente asocieri, în special cu teama de evaluare negativă, evidențiind rolul lor important în anxietatea socială în adolescență. În schimb, interpretările ostile au prezentat mai puține asocieri și acestea au fost replicate mai puțin, sugerând o relație mai limitată și mai puțin specifică cu simptomele de anxietate socială. Structurile de rețea au fost în mare parte similare în funcție de sex și vârstă, fiind observate doar diferențe minore la nivelul anumitor muchii.

3.3. Studiul 3. Variabilitatea activității neuronale în timpul unui task de anticipare a discursului public în tulburarea de anxietate socială

3.3.1. Introducere

Pe măsură ce impactul tulburărilor mintale continuă să crească, există în continuare o lipsă de markeri cerebrali fideli care să sprijine diagnosticul precis și tratamentul unor afecțiuni frecvente, precum tulburarea de anxietate socială (TAS) (Williams & Whitfield Gabrieli, 2024). Modelele cognitiv-comportamentale ale TAS (Clark, 1995; Rapee & Heimberg, 1997) sugerează că imaginile negative despre sine și anticiparea unor rezultate nefavorabile intensifică anxietatea, favorizând evitarea și comportamentele de siguranță care împiedică învățarea și mențin rezultatele dezadaptative (Morrison et al., 2016). În pofida relevanței sale clinice, procesele anticipatorii care stau la baza anxietății premergătoare unui eveniment au fost relativ puțin investigate în literatura de specialitate (Vassilopoulos et al., 2017).

Neuroimagistica, în special imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI), urmărește să clarifice eterogenitatea proceselor care stau la baza TAS prin identificarea unor tipare distincte de disfuncție la nivelul circuitelor neuronale (Williams & Whitfield Gabrieli, 2024). Totuși, fMRI în stare de repaus surprinde în principal activitatea cerebrală intrinsecă în absența unor procese cognitive determinate de stimuli externi (Mizzi et al., 2024), iar experimentele bazate pe sarcini, axate în mare parte pe procesarea expresiilor faciale emoționale (Yu et al., 2021), au o validitate ecologică limitată. Aceste limite evidențiază necesitatea unor abordări experimentale care să aproximeze mai bine contexte reale de evaluare socială. Paradigmele care simulează anticiparea sau expunerea la situații percepute ca amenințătoare din punct de vedere social, precum discursul public, ar putea oferi un cadru important pentru investigarea proceselor psihofiziologice dinamice care stau la baza anxietății pe măsură ce aceasta se desfășoară în timp real (Miskovic & Schmidt, 2012).

Progresele în domeniul fMRI au îmbunătățit înțelegerea neurobiologiei TAS (Bas-Hoogendam & Westenberg, 2020). Cu toate acestea, rezultate meta-analitice recente evidențiază fidelitatea limitată atât a fMRI bazat pe sarcini, cât și a fMRI în stare de repaus atunci când sunt utilizate măsuri convenționale, precum conectivitatea funcțională și media activității cerebrale (Elliott et al., 2020; Noble et al., 2019). Deși variabilitatea semnalului cerebral a primit tot mai multă atenție în ultimii ani (Garrett et al., 2013b; Tsikonofilos et al., 2025), investigarea acesteia în tulburările de anxietate este încă limitată, existând doar câteva studii care au analizat relevanța sa pentru diagnostic (Li et al., 2019) și pentru predicția răspunsului la tratament (Månsson et al., 2022).

Prin urmare, cercetările actuale în acest domeniu prezintă o serie de limite, printre care validitatea ecologică redusă, fidelitatea limitată a măsurătorilor și utilizarea predominantă a abordărilor bazate pe regiuni de interes (ROI). Pentru a aborda aceste limitări, am utilizat o abordare de tip Partial Least Squares (PLS) la nivelul întregului creier (McIntosh & Lobaugh, 2004), pentru a examina variabilitatea activității neuronale în cadrul unei sarcini de anticipare a discursului în public cu validitate ecologică ridicată. Am testat dacă variabilitatea diferă între condiția de amenințare prin evaluare socială și condiția de bază, atât în interiorul grupurilor, cât și între grupuri (TAS vs. controale sănătoase). Un al doilea obiectiv a fost investigarea relației dintre variabilitatea activității neuronale (anticiparea discursului vs. condiția de bază) și severitatea simptomelor de anxietate socială.

3.3.2. Metodă

3.3.2.1. Procedura generală

În studiul de față, au fost incluși participanții dintr-un studiu controlat randomizat realizat anterior (identificator ClinicalTrials.gov: NCT01312571), descris în detaliu în publicații anterioare (Månsson et al., 2015, 2016; Månsson et al., 2013). Deși studiul de față nu a fost preregistrat, acesta

utilizează date colectate în cadrul protocolului preregistrat menționat. Toți participanții au oferit consimțământ informat în scris, iar studiul a fost aprobat de comitetul local de etică. Pe scurt, participanții cu TAS și controalele sănătoase au realizat o sarcină de anticipare a anxietății asociate discursului public în cadrul unei singure sesiuni fMRI.

3.3.2.2. Participanți

Recrutarea s-a realizat în principal prin anunțuri online și în mass-media. Participanții au completat instrumente de autoevaluare online pentru evaluarea anxietății sociale, depresiei și eligibilității din punct de vedere al siguranței pentru examinarea RMN. Persoanele care au îndeplinit criteriile preliminare au fost ulterior evaluate printr-un interviu diagnostic structurat realizat telefonic. Diagnosticul de TAS a fost stabilit prin interviuri clinice structurate bazate pe criteriile DSM-IV (SCID-I; First & Gibbon, 2004). Participanții sănătoși au fost evaluați cu ajutorul Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), pentru a confirma absența tulburărilor psihiatrice. Criteriile de eligibilitate impuneau ca participanții să aibă cel puțin 18 ani, să nu prezinte tulburări neurologice sau ideea suicidară și să nu urmeze concomitent un tratament psihologic. Persoanele aflate sub tratament farmacologic au fost incluse doar dacă doza administrată fusese stabilă timp de cel puțin trei luni înainte de participare.

Eșantionul final a inclus 50 de participanți: 26 de persoane cu TAS (vârsta medie: $32,27 \pm 9,63$ ani; 84,6% femei; scor mediu la Liebowitz Social Anxiety Scale – Self Report [LSAS-SR]: $76,31 \pm 18,72$) și 24 de controale sănătoase (vârsta medie: $31,58 \pm 9,38$ ani; 70,8% femei; scor mediu LSAS-SR: $21,29 \pm 11,55$).

3.3.2.3. Evaluarea clinică

Severitatea simptomelor de TAS a fost evaluată utilizând versiunea de autoevaluare a LSAS-SR, un instrument consacrat, cu o consistență internă ridicată ($\alpha \geq 0,79$) și un nivel ridicat de concordanță cu versiunea administrată de clinician ($r = 0,78-0,85$, $p < 0,01$) (Baker et al., 2002).

3.3.2.4. Achiziția imaginilor, preprocesarea și estimarea variabilității neuronale

Datele fMRI au fost colectate utilizând un sistem GE de 3T. Variabilitatea activității neuronale a fost cuantificată ca deviația standard a semnalului BOLD (SD_{BOLD}) de-a lungul timpului, în cadrul fiecărei condiții, calculată la nivel de voxel pentru fiecare participant. Această măsură surprinde amplitudinea fluctuațiilor activității neuronale de la un moment la altul pe durata fiecărei secvențe și oferă un indice al variabilității temporale independent de media activității cerebrale (a se vedea și Garrett et al., 2010b; Månsson et al., 2022).

3.3.2.5. Sarcina experimentală fMRI

În cadrul acestui experiment, participanții au fost instruiți să se pregătească pentru susținerea unui discurs în public după încheierea sesiunii de scanare. Sarcina a cuprins două condiții (condiția de bază și anticiparea discursului), ambele desfășurate în timpul examinării RMN (Figura 9).

3.3.2.6. Analiza datelor

În MATLAB (versiunea R2024a; The MathWorks, Inc.), am utilizat analiza Partial Least Squares (PLS), o tehnică multivariată care permite identificarea variabilelor latente (LV) ce surprind covarianța maximă dintre variabilitatea activității neuronale la nivelul întregului creier și variabile externe (de exemplu, condițiile experimentale sau comportamentul) (McIntosh & Lobaugh, 2004). Această abordare este adecvată pentru datele de neuroimagică, deoarece permite surprinderea, la nivelul întregului creier, a efectelor distribuite spațial asociate condițiilor (de exemplu, anticipare și condiția de bază), grupurilor (de exemplu, TAS și controale sănătoase [HC]) și interacțiunilor dintre acestea, în locul testării independente a fiecărui voxel (Mihalik et al., 2022).

Fidelitatea contribuției voxelilor (*voxel saliences*) a fost evaluată prin reeșantionare bootstrap (1.000 de iterații), iar rapoartele bootstrap (BSR; contribuția voxelului împărțită la eroarea standard bootstrap) care au depășit pragul de $\pm 3,5$ au fost considerate robuste. Semnificația statistică a fiecărei variabile latente a fost evaluată prin teste de permutare (1.000 de permutări).

Pentru a completa analizele multivariate, scorurile cerebrale (*brain scores*) derivate din variabila latentă semnificativă au fost ulterior analizate utilizând modele liniare cu efecte mixte (LMM). Aceste modele au fost implementate în Python (versiunea 3.12; Python Software Foundation), utilizând statsmodels (versiunea 0.14.6), pentru a examina efectele condiției (condiția de bază vs. anticiparea discursului) și ale grupului (TAS vs. HC) asupra variabilității activității neuronale, controlând pentru vârstă și sex.

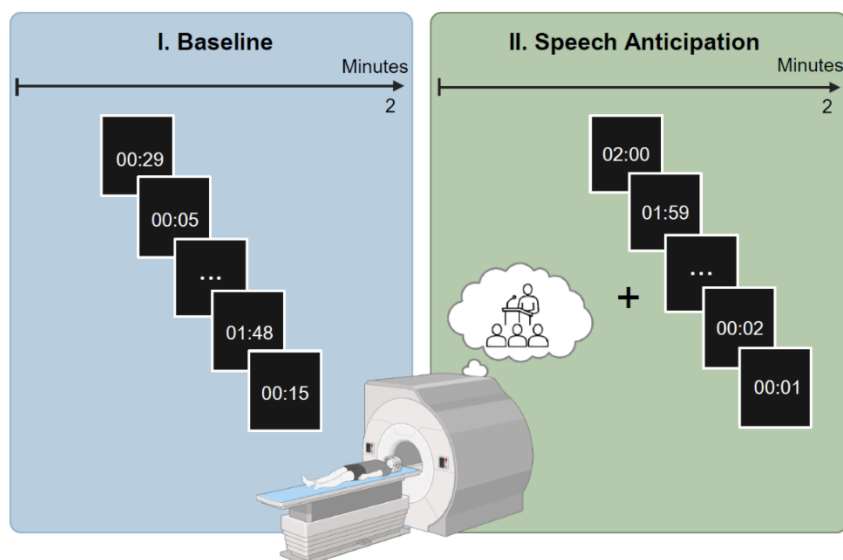


Figura 9. Designul experimental în timpul examinării fMRI. Panoul A I. Condiția de bază: participanții au observat pasiv, timp de 2 minute, o succesiune de numere prezentate aleatoriu. Panoul B II. Anticiparea discursului: participanții au urmărit o numărătoare inversă de 2 minute în timp ce se pregăteau să vorbească în fața unui public, sarcina fiind concepută pentru a induce anxietate socială anticipatorie.

3.3.3. Rezultate

Întrebarea 1: Variabilitatea activității neuronale asociată sarcinii diferă între condiția de anticipare a discursului și condiția de bază la pacienții cu TAS, comparativ cu participanții sănătoși?

Analiza PLS a identificat o variabilă latentă semnificativă statistic, care a explicat 70,82% din covarianța dintre cele două blocuri (p obținut prin permutare $< 0,001$). Analiza LMM a confirmat efectele de grup ($\beta = 4,691$, $p = 0,032$) și de condiție ($\beta = -6,410$, $p < 0,001$), fără o interacțiune semnificativă grup $\times$ condiție ($p = 0,871$). După ajustarea pentru vârstă ($\beta = -0,214$, $p = 0,026$) și sex ($\beta = 2,949$, $p = 0,177$), efectul grupului s-a diminuat și a devenit marginal semnificativ ($\beta = -4,137$, $p = 0,051$), în timp ce efectul condiției a rămas robust ($\beta = -6,410$, $p < 0,001$).

A fost observată o variabilitate a activității neuronale mai ridicată în timpul anticipării discursului comparativ cu condiția de bază și o variabilitate a activității neuronale mai redusă la pacienții cu TAS comparativ cu participanții sănătoși, în regiunile prezentate în Figurile 10A și 10B și în Tabelul 3. Regiunile evidențiate în Figura 10 ilustrează atât efectele condiției, cât și pe cele ale grupului: amigdala/hipocampus stâng (Figura 10C), girusul occipital drept (Figura 10D) și cortexul insular drept (Figura 10E).

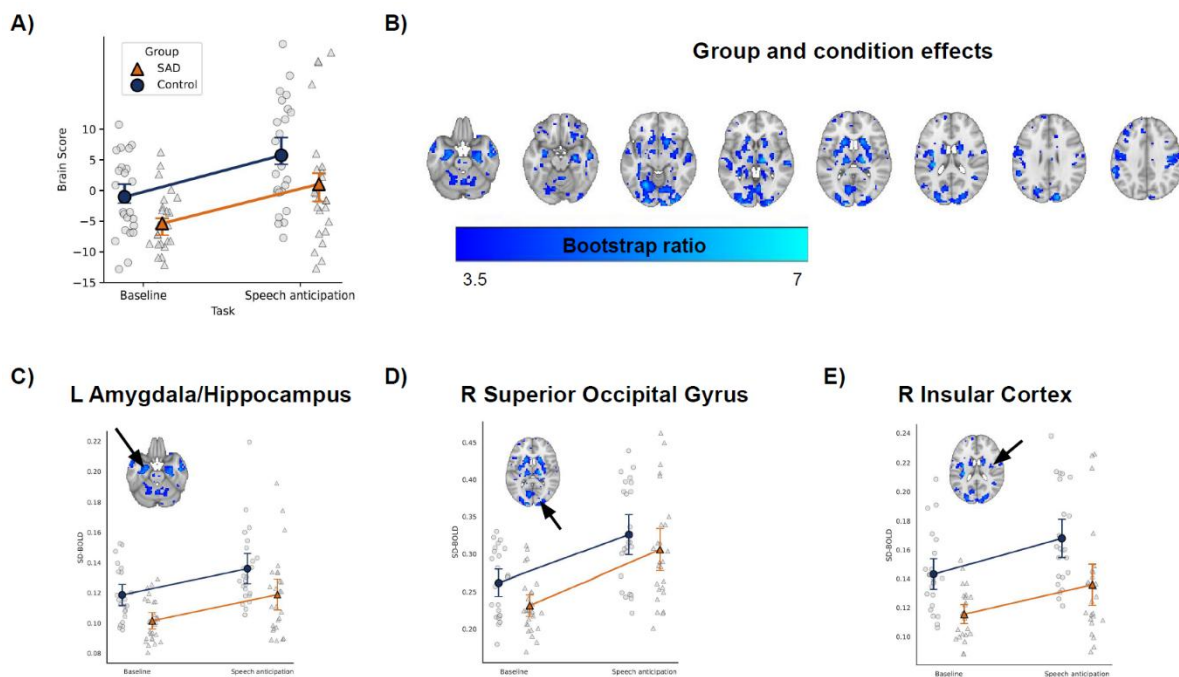


Figura 10. **A)** Punctele individuale (gri deschis, ușor decalate pentru vizibilitate) reprezintă scorurile cerebrale ale fiecărui participant, reflectând expresia tiparului multivariat la nivelul regiunilor cerebrale. **B)** Regiunile cerebrale care prezintă clustere semnificative pentru LV1, reflectând interacțiunea dintre condiție (condiția de bază vs. anticiparea discursului) și grup (TAS vs. HC). **C)** Valoarea medie SD_{BOLD} care reflectă expresia LV1 într-un cluster (hipocampusul stâng). **D)** Valoarea medie SD_{BOLD} corespunzătoare expresiei LV1 în girusul occipital drept. **E)** Valoarea medie SD_{BOLD} corespunzătoare expresiei LV1 în cortexul insular drept. **Abrevieri:** HC = controale sănătoase; TAS = tulburare de anxietate socială; LV1 = variabila latentă 1; PLS = *partial least squares*; MC = centrarea față de medie (*mean-centering*); BSR = raport bootstrap; SEM = eroarea standard a mediei.

Table 3

Activări semnificative atât pentru contrastul dintre condiții (condiția de bază vs. anticiparea discursului), cât și pentru contrastul dintre grupuri (TAS vs. HC)

MNI					
Cluster Region	X	Y	Z	Mărime	BSR
Cortex insular D	33.0	-6.0	15.0	2738	7.207
Girus occipital superior D	18.0	-99.0	6.0	2492	6.878
Nucleul ventral posterolateral S al talamusului	-18.0	-18.0	6.0	150	6.775
Girus supramarginal D	60.0	-33.0	42.0	122	6.316
Girus temporal mijlociu S	-54.0	3.0	-27.0	265	6.292
Amigdală/hipocamp S	-27.0	-15.0	-18.0	702	6.207
Girus postcentral S	-39.0	-15.0	36.0	253	6.024
Girus temporal mijlociu D	57.0	6.0	-27.0	48	5.350
Girus frontal superior D (porțiunea dorsolaterală)	15.0	24.0	60.0	97	5.058
Girus temporal superior D	54.0	-15.0	-3.0	91	4.955
Girus frontal mijlociu D (porțiunea dorsolaterală)	39.0	9.0	54.0	28	4.801
Girus temporal inferior S	-48.0	-45.0	-21.0	23	4.788
Girus frontal inferior D (porțiunea operculară)	45.0	18.0	6.0	21	4.762
Girus frontal superior medial D	9.0	39.0	42.0	44	4.729
Girus frontal mijlociu D (porțiunea dorsolaterală)	36.0	51.0	3.0	23	4.571
Operculul rolandic S	-60.0	-3.0	12.0	41	4.525

Girus frontal mijlociu D (porțiunea dorsolaterală)	33.0	30.0	36.0	50	4.500
Aria motorie suplimentară S	-6.0	6.0	63.0	22	4.365
Girus frontal superior medial D	9.0	63.0	27.0	26	4.300
Cortex orbitofrontal posterior D	36.0	30.0	-21.0	23	4.185

Notă. Sunt raportate doar clusterelor cu o dimensiune > 20 de voxel. Coordonatele sunt exprimate în spațiul MNI.

Abrevieri: BSR = raport bootstrap; MNI = Montreal Neurological Institute; D = dreapta; S = stânga; TAS = tulburare de anxietate socială; HC = control sănătos.

Întrebarea 2: Variabilitatea activității neuronale asociată sarcinii diferă între condiția de anticipare a discursului și condiția de bază la pacienții cu TAS?

La pacienții cu TAS, analiza PLS a identificat un efect semnificativ al condiției (LV1; 100% din covarianță, p obținut prin permutare < 0,001), evidențiind o variabilitate neuronală mai ridicată în timpul anticipării discursului în regiuni occipitale, cerebeloase, frontale și temporale, precum și în structuri subcorticale, inclusiv striatul (putamen și nucleul accumbens), hipocampusul și girusul parahipocampal (vezi Figura 11).

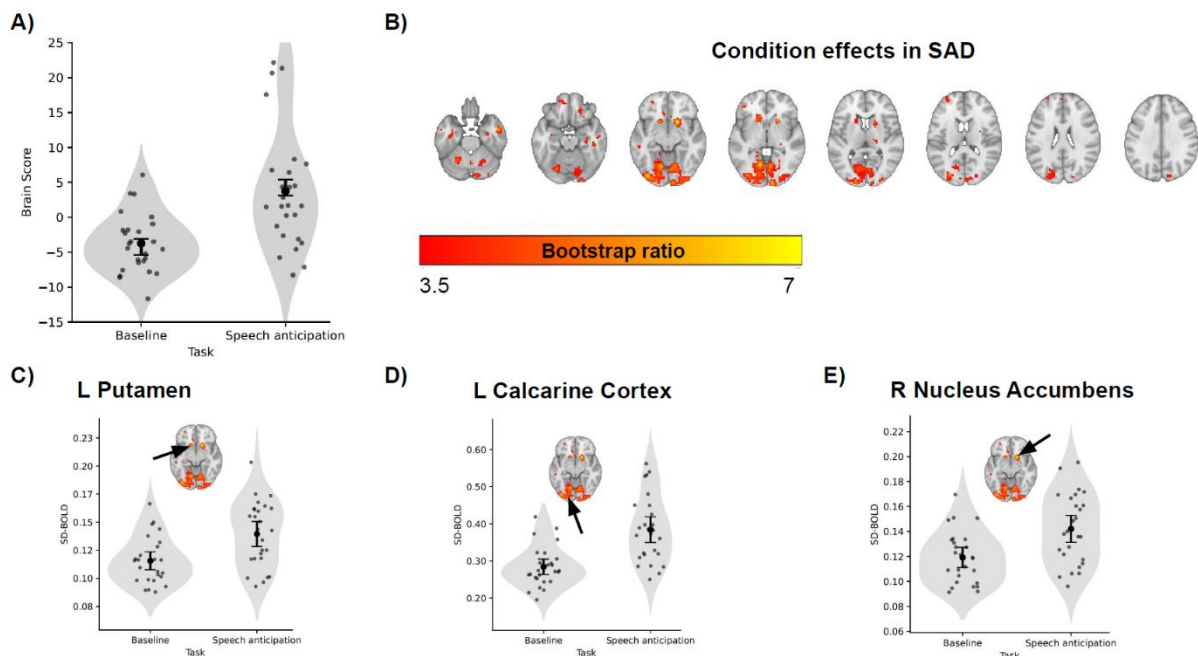


Figura 11. **A)** Punctele individuale (gri deschis, ușor decalate pentru vizibilitate) reprezintă scorurile cerebrale ale fiecărui participant, reflectând expresia tiparului multivariat la nivelul regiunilor cerebrale. **B)** Regiunile cerebrale care prezintă cluster semnificative pentru LV1, reflectând diferențele dintre condiția de bază și condiția de anticipare a discursului. **C)** Valoarea medie SD_{BOLD} care reflectă expresia LV1 într-un cluster (putamenul stâng). **D)** Valoarea medie SD_{BOLD} corespunzătoare LV1 în cortexul calcarin stâng. **E)** Valoarea medie SD_{BOLD} corespunzătoare LV1 în nucleul accumbens drept. **Abrevieri:** TAS = tulburare de anxietate socială; LV1 = variabila latentă 1; PLS = *partial least squares*; MC = centrarea față de medie (*mean-centering*); BSR = raport bootstrap; SEM = eroarea standard a mediei.

Întrebarea 3: Variabilitatea activității neuronale asociată sarcinii diferă între condiția de anticipare a discursului și condiția de bază la participanții sănătoși?

În grupul participanților sănătoși (HC), analiza PLS a identificat un efect semnificativ al condiției (LV1; 100% din covarianță, p obținut prin permutare < 0,001), indicând o variabilitate neuronală mai ridicată în timpul anticipării discursului în regiunile occipitale, cerebeloase, frontale, temporale și parietale, precum și la nivelul insulei, amigdalei și nucleului caudat (vezi Tabelul 4).

Table 4*Clusters for within-group analysis (healthy control) - anticipation vs baseline condition*

	MNI				
	X	Y	Z	Size	BSR
Regiuni					
Girus supramarginal D	60	-45	30	128	-6.918
Girus occipital inferior S	-12	-99	-9	891	-6.462
Insula D	36	-9	15	105	-6.322
Girus lingual D	24	-69	-3	893	-6.207
Aria motorie suplimentară S (SMA)	-9	9	69	78	-6.067
Crus I cerebelos D	24	-69	-39	118	-5.656
Cortex subcalosal	-15	24	-12	102	-5.552
Girus temporal mijlociu S	-57	3	-30	81	-5.522
Substanță albă	0	0	-3	37	-5.411
Girus temporal mijlociu D	57	-60	12	57	-5.344
Precuneus D	9	-48	75	36	-5.212
Girus temporal mijlociu D	57	-24	-9	91	-5.200
Girus frontal mijlociu D (porțiunea posterioară)	39	36	39	26	-5.152
Amigdala S	-27	0	-24	44	-5.062
Pol temporal mijlociu D	36	3	-33	50	-4.996
Girus precentral S	-21	-24	75	54	-4.965
Girus frontal mijlociu D (porțiunea posterioară/dorsală)	39	48	27	37	-4.923
Girus temporal mijlociu S	-63	-6	-15	94	-4.882
Lobulul cerebelos VIII D	24	-48	-57	39	-4.876
Nucleul caudat D	12	12	12	29	-4.804
Trunchi cerebral	9	-36	-27	39	-4.795
Pol temporal mijlociu D	45	12	-39	42	-4.660
Girus frontal superior D (porțiunea posterioară/dorsală)	30	63	12	22	-4.512

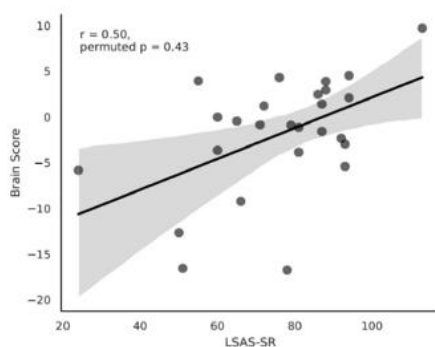
Notă. Sunt raportate doar clusterelor cu o dimensiune > 20 de voxel. Coordonatele sunt exprimate în spațiul MNI.

Abrevieri: BSR = raport bootstrap; MNI = Montreal Neurological Institute; R = dreapta; L = stânga; HC = control sănătos.

Întrebarea 4: Variabilitatea activității neuronale asociată anxietății anticipatorii se corelează cu severitatea simptomelor la adulții cu tulburare de anxietate socială?

Analiza *behavioral PLS* nu a evidențiat nicio asociere semnificativă statistic între variabilitatea activității neuronale și severitatea simptomelor de anxietate socială la pacienții cu TAS (p obținut prin permutare = 0,431); vezi Figura 12.

A)



B)

Symptom severity and neural variability in SAD

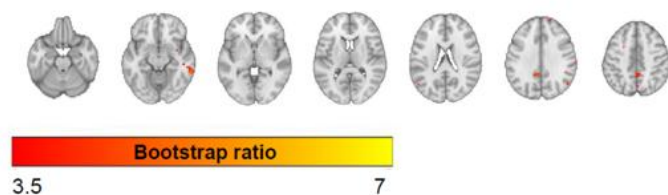


Figura 12. A) Asocierea dintre severitatea simptomelor de anxietate socială (evaluată prin LSAS-SR) și variabilitatea neuronală în timpul anticipării discursului. B) Regiunile cerebrale care prezintă clustere semnificative pentru LV1, reflectând această asociere. Abrevieri: TAS = tulburare de anxietate socială; LSAS-SR = versiunea de autoevaluare a Scalei Liebowitz pentru Anxietate Socială; LV1 = variabila latentă 1; BSR = raport bootstrap; SEM = eroarea standard a mediei.

3.3.4. Discuție

Rezultatele noastre au arătat că variabilitatea semnalului cerebral a crescut în timpul anticipării discursului atât la pacienții cu tulburare de anxietate socială, cât și la participanții sănătoși din grupul de control. Pacienții cu TAS au prezentat, în general, o variabilitate a activității neuronale mai redusă comparativ cu participanții sănătoși în ambele condiții (respectiv condiția de bază și anticiparea discursului), la nivelul regiunilor corticale (de exemplu, frontale, temporale, parietale și occipitale), subcorticale (de exemplu, insula, amigdala/hipocampus) și senzoriomotorii. Nu am identificat nicio asociere semnificativă statistic între variabilitatea activității neuronale asociată anticipării discursului și severitatea simptomelor de anxietate socială.

Efectul principal al grupului, reprezentat de o variabilitate mai redusă a activității neuronale la persoanele cu TAS la nivelul amigdalei/hipocampusului, insulei și girusului occipital superior drept, poate indica o caracteristică mai stabilă a dinamicii neuronale, asemănătoare unei trăsături, care nu depinde de contextul sarcinii. În concordanță cu dovezile recente privind variabilitatea atipică a activității neuronale (Tsikonofilos et al., 2025), TAS se caracterizează printr-o variabilitate redusă a semnalului cerebral. Un studiu recent realizat în stare de repaus, care a investigat tulburarea de anxietate generalizată (TAG) (Li et al., 2019), a raportat o variabilitate redusă a activității neuronale în unele regiuni similare celor identificate în studiul nostru. Deși există o suprapunere cu TAG la nivelul regiunilor frontale, occipitale și talamice, implicarea mai pronunțată a insulei și a complexului amigdală-hipocampus în TAS ar putea reflecta modificări socio-emoționale și interoceptive specifice acestei tulburări.

Absența unei interacțiuni sarcină $\times$ grup indică faptul că anxietatea anticipatorie asociată discursului a determinat creșteri comparabile ale variabilității semnalului cerebral atât la persoanele cu TAS, cât și la participanții sănătoși, sugerând că acest răspuns ar putea reflecta un mecanism neuronal general implicat în situațiile de amenințare prin evaluare socială. Variabilitatea activității neuronale este considerată din ce în ce mai mult o caracteristică fundamentală a funcționării cerebrale, care susține procesarea flexibilă și dependentă de context, și nu doar o formă de zgomot (Garrett et al., 2013b; Waschke et al., 2021). Din această perspectivă, creșterea variabilității activității neuronale în timpul anticipării discursului ar putea reflecta o extindere a intervalului dinamic al activității cerebrale, care facilitează răspunsurile adaptative în contexte de evaluare socială. Această interpretare este în concordanță cu cercetările care asociază variabilitatea cu un comportament eficient în medii complexe (Findling et al., 2025), precum situațiile de expunere socială.

Această interpretare este susținută și de cercetări anterioare care au arătat că, în TAS, anticiparea unui discurs este asociată cu răspunsuri ale amigdalei mai susținute și mai puțin variabile în timp, iar variabilitatea mai redusă este asociată cu o severitate mai mare a simptomelor (Davies et al., 2017). În ansamblu, aceste rezultate susțin existența unei flexibilități reduse a activității neuronale în TAS, sugerând în același timp că o creștere a variabilității asociată anticipării amenințării sociale ar putea reflecta un mecanism adaptativ sau compensator.

3.3.5. Limite și direcții viitoare

Acest studiu prezintă mai multe limite. Dimensiunea relativ redusă a eșantionului poate limita capacitatea de a detecta efecte robuste la nivelul diferențelor dintre grupuri și al relațiilor dintre activitatea cerebrală și comportament. Designul transversal nu permite formularea unor concluzii

privind mecanismele cauzale, în special având în vedere diminuarea diferențelor dintre grupuri după ajustarea pentru vârstă. Variabilitatea activității neuronale a fost evaluată prin SD_{BOLD} , care surprinde doar un aspect al dinamicii cerebrale, iar includerea participanților aflați sub tratament medicamentos ar fi putut contribui suplimentar la reducerea diferențelor dintre grupuri.

Studiile viitoare ar trebui să utilizeze eșantioane mai mari și designuri longitudinale, să includă măsuri complementare dinamicii neuronale și să examineze asocierile cu comportamentul, răspunsurile fiziologice (Renart & Machens, 2014; Waschke et al., 2021) și rezultatele tratamentului (Månsson et al., 2022).

3.3.6. Concluzii

Aceste rezultate sugerează că TAS se caracterizează printr-o variabilitate redusă a activității neuronale la nivelul unor sisteme cortico-limbice. În schimb, creșterea variabilității în timpul anticipării amenințării sociale, observată în ambele grupuri, indică faptul că modularea dependentă de context a dinamicii activității neuronale rămâne în mare parte intactă, putând reflecta un mecanism care susține răspunsurile adaptative la cerințele asociate evaluării sociale.

3.4. Studiul 4. Modificări ale variabilității neuronale în timpul terapiei cognitiv-comportamentale în tulburarea de anxietate socială

3.4.1. Introducere

Ratele de răspuns la intervenția de tip CBT în tulburările de anxietate rămân moderate, aproximativ jumătate dintre pacienți obținând beneficii de durată (Loerinc et al., 2015), ceea ce evidențiază necesitatea identificării unor markeri biologici care să contribuie la ghidarea tratamentului. În acest context, cercetările din domeniul psihiatriei și al neuroștiințelor s-au orientat tot mai mult către identificarea unor biomarkeri cu potențial de utilizare clinică, metodele de neuroimagică, precum RMN, având un rol important în acest demers (Cuthbert et al., 2026). Cu toate acestea, metricele fMRI bazate pe media activității cerebrale prezintă o fidelitate test-retest redusă, ceea ce limitează utilitatea lor clinică (Elliott et al., 2020). Din acest motiv, atenția cercetărilor s-a orientat către variabilitatea activității neuronale (Garrett et al., 2010b; Garrett et al., 2013b; Tsikonofilos et al., 2025), care ar putea surprinde mai bine procesele dinamice ce stau la baza comportamentului adaptativ (Waschke et al., 2021).

Studiul de față a investigat variabilitatea semnalului cerebral în timpul unei sarcini la persoanele cu TAS și relevanța acestuia pentru rezultatele tratamentului. Mai precis, am examinat dacă variabilitatea activității neuronale înainte de tratament prezice modificarea simptomelor după tratament, dacă aceasta este modulată de intervențiile psihologice (iCBT și ABM) și dacă aceste modificări sunt asociate cu îmbunătățirea simptomatologiei clinice. În plus, au fost explorate diferențele dintre intervenții în ceea ce privește modificarea simptomelor în urma tratamentului. Împreună, aceste obiective urmăresc să evalueze dacă variabilitatea semnalului cerebral în timpul unei sarcini de anticipare a unui discurs public poate reprezenta un posibil marker al modificării simptomelor asociate tratamentului în TAS.

3.4.2. Metodă

3.4.2.1. Procedura generală

În timpul examinării fMRI, participanții au realizat sarcina de anticipare a unui discurs public descrisă în studiul nostru anterior. Participanții au completat instrumente de autoevaluare (de exemplu, LSAS-SR) înainte și după tratament. Alocarea participanților în grupul iCBT sau ABM a fost realizată de un cercetător independent, care nu cunoștea informațiile privind studiul, utilizând un instrument extern de randomizare. Alocarea a fost dezvăluită numai după prima sesiune de fMRI.

3.4.2.2. Participanți

Studiul de față se bazează pe date provenite dintr-un studiu controlat randomizat preregistrat anterior (identificator ClinicalTrials.gov: NCT01312571). Studiul a primit aprobarea comitetului local de etică. Procedurile de recrutare și screening au urmat protocoalele utilizate în studii controlate randomizate anterioare care au investigat iCBT și ABM (Månsson et al., 2015; Månsson et al., 2013). Participanții au fost recrutați în principal prin intermediul platformelor online și al anunțurilor din mass-media. Inițial, aceștia au completat chestionare de autoevaluare online privind anxietatea socială, simptomele depresive și eligibilitatea pentru examinarea RMN. Persoanele care au îndeplinit criteriile inițiale de screening au participat ulterior la un interviu diagnostic structurat, realizat telefonic. Diagnosticul de tulburare de anxietate socială a fost stabilit prin interviuri clinice structurate, pe baza criteriilor DSM-IV (SCID-I; First & Gibbon, 2004). Criteriile de includere prevedeau ca participanții să aibă cel puțin 18 ani, să aibă un diagnostic principal de TAS, să nu prezinte afecțiuni neurologice sau ideatie suicidară și să nu urmeze în acel moment un tratament psihologic.

În total, 26 de participanți au îndeplinit criteriile pentru un diagnostic principal de TAS și absența unei tulburări depresive majore (MDD) actuale și au fost incluși în studiu (vârsta medie = 32,27 ± 9,63 ani; 85% femei). Severitatea inițială a simptomelor a fost ridicată (scor mediu LSAS-SR înainte

de tratament = 76,30; SD = $\pm 18,72$), iar după tratament s-a observat o reducere medie de 22,48 puncte (SD = $\pm 17,94$).

Din eșantionul inițial, datele de neuroimagnostică de la 20 de participanți au fost incluse în analizele modificărilor pre-post tratament, cinci participanți fiind excluși din cauza retragerii din studiu sau a datelor fMRI neutilizabile. Un participant suplimentar a fost exclus după ce a fost identificată o valoare atipică multivariată a distanței Mahalanobis (7,47). Pentru analizele predictive, au fost disponibile date de neuroimagnostică pentru 26 de participanți; totuși, un participant a fost exclus din cauza absenței scorurilor LSAS-SR, rezultând un eșantion final de 25 de participanți. Pe parcursul studiului, nouă participanți (cinci din grupul iCBT și patru din grupul ABM) urmau un tratament stabil cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI).

3.4.2.3. Evaluarea clinică

Pentru diagnosticarea tulburării de anxietate socială au fost utilizate interviuri clinice structurate bazate pe criteriile DSM-IV (SCID-I; First & Gibbon, 2004). Modificările simptomelor de anxietate socială asociate tratamentului au fost evaluate utilizând versiunea de autoevaluare a Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS-SR).

3.4.2.4. Achiziția și preprocesarea imaginilor

Datele fMRI au fost colectate utilizând un scanner GE de 3T. Variabilitatea neuronală a fost cuantificată ca deviația standard a semnalului BOLD (SDBOLD) de-a lungul timpului în cadrul fiecărei condiții, calculată la nivel de voxel pentru fiecare participant.

3.4.2.5. Sarcina experimentală fMRI

În timpul experimentului, participanții au fost informați că vor trebui să susțină un discurs în public după sesiunea RMN, creând astfel un context anticipatoriu. În timpul examinării, aceștia au parcurs două condiții: o condiție de bază și o condiție de anticipare a discursului. În condiția de bază, participanții au urmărit pasiv, timp de 2 minute, o succesiune de numere generate aleatoriu. În condiția de anticipare a discursului, participanții au urmărit o numărătoare inversă de 2 minute și li s-a solicitat să pregătească mintal un discurs pe care urmau să îl susțină ulterior în fața unui public.

3.4.2.6. Tratamentul

În acest studiu, CBT a fost administrată pe parcursul a 9 săptămâni, participanții primind săptămânal feedback scris din partea terapeutului. Un program CBT pentru TAS, bazat pe dovezi și pe protocoale validate anterior (Andersson et al., 2012, 2006), a fost administrat online și a fost publicat, de asemenea, sub forma unui manual de auto-ajutor în limba suedeză (Furmark, 2006). Ca intervenție de comparație, ABM, o intervenție computerizată care vizează biasurile cognitive asociate amenințării în TAS, a fost administrată de două ori pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Pentru mai multe detalii privind cele două intervenții, vezi Månsson et al. (2013).

Participanții au fost repartizați aleatoriu în grupul iCBT ($n = 13$) sau ABM ($n = 13$) de către un cercetător independent care nu cunoștea alocarea participanților, aceasta fiind dezvăluită după sesiunea de neuroimagnostică efectuată înainte de tratament.

3.4.2.7. Analiza datelor

Analiza *partial least squares* (PLS) a fost utilizată pentru a examina relația dintre activitatea cerebrală la nivelul întregului creier și măsurile comportamentale.

Task PLS (centrare față de medie, tip 0) a fost utilizată pentru a izola efectele condiției, iar *behavioral PLS* pentru a evalua relația dintre tiparele de activitate cerebrală și măsurile comportamentale. Variabilitatea activității neuronale a fost operaționalizată ca diferența dintre SD_{BOLD} în condiția de anticipare și SD_{BOLD} în condiția de bază (SD_{BOLD} anticiparea discursului – SD_{BOLD} condiția de bază). De asemenea, pentru *behavioral PLS*, am utilizat $\Delta LSAS$ (LSAS-SR posttratament – LSAS-SR pretratament).

Analizele statistice au fost efectuate în Python (versiunea 3.12; Python Software Foundation), utilizând modulul *statsmodels* (versiunea 0.14.6).

3.4.3. Rezultate

Întrebarea 1: Variabilitatea activității neuronale pre-tratament în timpul anxietății anticipatorii asociate discursului, raportată la condiția de bază, prezice modificările scorurilor LSAS-SR asociate tratamentului?

Analiza *behavioral PLS* nu a evidențiat un efect general semnificativ conform testului de permutare (p obținut prin permutare = 0,854); vezi Figura 13.

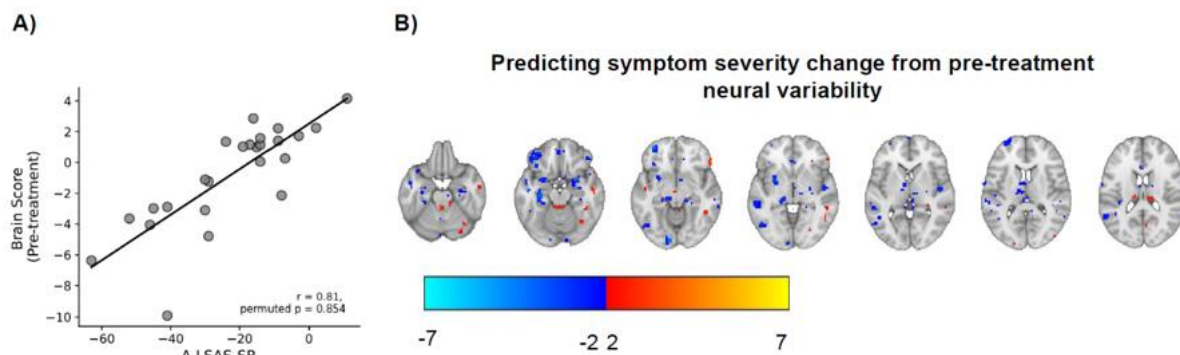


Figura 13. A) Relația dintre scorurile cerebrale pretratament (LV1) în timpul anxietății anticipatorii asociate discursului (raportată la condiția de bază) și modificarea scorurilor LSAS-SR în urma tratamentului. **B)** Harta raporturilor bootstrap pentru voxelii care depășesc pragul stabilit în modelul SDBOLD și severitatea simptomelor. **Abrevieri:** TAS = tulburare de anxietate socială; LV1 = variabila latentă 1; LSAS-SR = Liebowitz Social Anxiety Scale – Self-Report; BSR = raport bootstrap.

Întrebarea 2: Variabilitatea activității neuronale în timpul anxietății anticipatorii asociate discursului, raportată la condiția de bază, se modifică de la evaluarea pretratament la cea posttratament?

Analiza *behavioral PLS* nu a evidențiat niciun efect (p obținut prin permutare = 0,283), prima variabilă latentă (LV1) explicând 100% din covarianța dintre cele două seturi de variabile.

Întrebarea 3: Modificările variabilității neuronale de la un moment la altul în timpul anxietății anticipatorii asociate discursului, raportată la condiția de bază, de la evaluarea pretratament la cea posttratament, se corelează cu modificările scorurilor LSAS-SR asociate tratamentului?

Analiza *behavioral PLS* nu a evidențiat niciun efect (p obținut prin permutare = 0,106), LV1 explicând covarianța observată între cele două seturi de variabile.

Întrebarea 4: Modificarea severității simptomelor diferă între grupurile de tratament (ABM vs. iCBT)?

Nu a fost identificată nicio diferență semnificativă statistic între grupurile ABM și iCBT în ceea ce privește modificarea severității simptomelor ($\beta = -5,89$, $p = 0,42$). După controlul pentru vârstă și sex, diferența dintre grupurile ABM și CBT în ceea ce privește modificarea severității simptomelor a rămas nesemnificativă statistic ($\beta = -5,29$, $p = 0,45$).

3.4.4. Discuție

Studiul nostru și-a propus să extindă modelele actuale ale TAS prin investigarea unor procese suplimentare care stau la baza acestei tulburări, utilizând o sarcină cu validitate ecologică și cu potențială relevanță pentru predicția modificării severității simptomelor. O înțelegere mai aprofundată a eterogenității clinice și a mecanismelor neurobiologice reprezintă un prim pas esențial pentru dezvoltarea abordărilor translaționale și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului (Drzewiecki & Fox, 2024).

Deși cercetările anterioare au sugerat că variabilitatea semnalului cerebral asociată sarcinii reprezintă un marker fidel și sensibil al răspunsului la tratament (Månsson et al., 2022), cu performanțe superioare variabilității în stare de repaus și măsurilor convenționale bazate pe media activității cerebrale (Tsikonofilos et al., 2025), rezultatele studiului de față nu susțin existența unei asocieri robuste sau generalizabile între variabilitatea activității neuronale și modificarea simptomelor asociată tratamentului în tulburarea de anxietate socială. Analizele *behavioral PLS* nu au evidențiat efecte multivariate semnificative, indicând faptul că variabilitatea semnalului cerebral în timpul anxietății anticipatorii asociate discursului nu a prezis modificarea simptomelor și nici nu a surprins modificări de la evaluarea pretratament la cea posttratament. Cu toate acestea, corelațiile pozitive observate în mod constant între scorurile cerebrale și modificarea simptomelor sugerează că ar putea exista asocieri slabe sau limitate la anumite regiuni cerebrale.

Mai degrabă decât să reflecte o simplă nereplicare a rezultatelor anterioare, aceste rezultate evidențiază caracterul dependent de context al variabilității activității neuronale. În timp ce studiile anterioare au utilizat sarcini foarte controlate, cu solicitări reduse (Månsson et al., 2022), paradigma de anticipare a discursului utilizată în studiul de față a fost concepută pentru a crește validitatea ecologică prin surprinderea anxietății anticipatorii relevante clinic în tulburarea de anxietate socială. Totuși, complexitatea mai ridicată a sarcinii poate introduce o eterogenitate cognitivă și afectivă mai mare, ceea ce poate reduce fidelitatea semnalului și poate face mai dificilă identificarea unor relații consistente între activitatea cerebrală și comportament. În concordanță cu această interpretare, s-a demonstrat că alegerea sarcinii poate influența în mod diferit fidelitatea măsurătorilor, crescând-o în regiunile implicate în realizarea sarcinii, dar introducând în același timp variabilitate la nivelul rețelelor cerebrale (Rai et al., 2024). În ansamblu, aceste rezultate sugerează că variabilitatea activității neuronale ar putea să nu reprezinte un marker universal al modificării simptomelor asociate tratamentului, ci mai degrabă un indicator dependent de context, a cărui utilitate predictivă depinde de structura sarcinii experimentale.

Factorii metodologici pot explica, de asemenea, discrepanța observată. Deși abordările multivariate pot crește sensibilitatea prin integrarea informațiilor provenite din regiuni cerebrale distribuite (Kragel et al., 2020), metoda PLS utilizată în acest studiu are în principal un caracter exploratoriu și nu evaluează direct validitatea predictivă sau fidelitatea (McIntosh & Lobaugh, 2004). Acest aspect ar putea explica absența efectelor multivariate semnificative, în pofida unor corelații relativ puternice între scorurile cerebrale și modificarea simptomelor. În schimb, cercetările anterioare care au demonstrat o utilitate predictivă robustă au combinat modelarea multivariată cu validarea încrucișată și evaluarea fidelității test–retest (Månsson et al., 2022). În concordanță cu aceste observații, dovezi recente sugerează că asocierile multivariate dintre activitatea cerebrală și comportament pot fi replicabile în eșantioane de dimensiuni moderate atunci când sunt utilizate strategii adecvate de validare, precum validarea încrucișată; în absența unor astfel de metode, dimensiunile efectelor pot fi supraestimate și mai puțin susceptibile de a fi replicate (Spisak et al., 2023).

În ansamblu, rezultatele studiului de față nu exclud un posibil rol al variabilității neuronale în modificarea simptomelor asociată tratamentului, ci contribuie la delimitarea condițiilor în care astfel de efecte ar putea apărea. Mai precis, acestea sugerează că utilitatea predictivă a variabilității neuronale este probabil influențată de designul sarcinii, fidelitatea măsurătorilor și abordarea analitică. Din această perspectivă, variabilitatea neuronală ar putea reprezenta un biomarker promițător, dar sensibil la context, fiind necesară o concordanță atentă între paradigma experimentală și fenotipul clinic pentru a obține predicții relevante.

3.4.5. Limite și direcții viitoare

O limită importantă este absența validării performanței predictive, deoarece asocierile observate între activitatea cerebrală și comportament nu au fost testate în ceea ce privește generalizabilitatea lor dincolo de eșantionul actual. În concordanță cu recomandările metodologice

recente, rezultatele studiilor de neuroimagistică ar trebui evaluate în funcție de capacitatea lor de a prezice rezultate relevante clinic în seturi de date independente. Prin urmare, studiile viitoare ar trebui să includă metode de validare încrucișată și de predicție în afara eșantionului (*out-of-sample prediction*), să examineze generalizabilitatea transdiagnostică și să utilizeze designuri longitudinale pentru a contribui la identificarea unor biomarkeri cu relevanță clinică.

3.4.6. Concluzii

Deși variabilitatea activității neuronale rămâne un potențial marker promițător, rezultatele studiului de față oferă doar dovezi limitate privind utilitatea sa clinică în predicția modificării simptomelor asociate tratamentului în tulburarea de anxietate socială. Interpretarea rezultatelor este limitată de mai mulți factori metodologici, iar acestea nu ar trebui considerate concludente. Cercetările viitoare care integrează optimizarea sarcinilor experimentale, evaluarea fidelității și validarea predictivă vor fi esențiale pentru a stabili dacă variabilitatea neuronală în timpul anxietății anticipatorii poate constitui un biomarker relevant din punct de vedere clinic.

4. CONCLUZII GENERALE ȘI IMPLICAȚII

4.1. Concluzii generale

Interesul tot mai mare pentru tulburările de anxietate este determinat de prevalența lor ridicată, debutul precoce, frecvent în copilărie sau adolescență, evoluția persistentă și impactul semnificativ asupra funcționării individuale, precum și asupra familiilor și societății (Bandelow & Michaelis, 2015; Rapee et al., 2023). Cu toate acestea, tulburările de anxietate continuă să fie insuficient prioritizate în sistemele de sănătate mintală la nivel mondial (Wu et al., 2025).

Deși interviurile standardizate sunt utilizate pentru a crește consecvența evaluării, diagnosticul tulburărilor de anxietate se bazează în continuare pe raportarea subiectivă a simptomelor și pe judecata clinicianului, în conformitate cu criteriile DSM-5 și ICD-11, ceea ce poate introduce variabilitate și poate limita precizia diagnosticului (Liu et al., 2024; Penninx et al., 2021). Această dificultate este amplificată de etiologia încă insuficient înțeleasă a acestor tulburări și de debutul lor adesea subtil și insidios, care poate întârzia identificarea și intervenția precoce (Lisboa et al., 2023; Liu et al., 2024). În consecință, rezultatele tratamentelor rămân sub nivelul optim (Higa-McMillan et al., 2016; Lueken et al., 2016), o proporție considerabilă dintre pacienți prezentând simptome cronice în pofida intervențiilor psihologice și farmacologice disponibile (Scholten et al., 2013).

Aceste limite evidențiază necesitatea identificării unor biomarkeri fideli, capabili să prezică răspunsul la tratament și să contribuie la ghidarea intervențiilor personalizate. O înțelegere mai aprofundată a circuitelor cerebrale disfuncționale este considerată esențială pentru îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului tulburărilor psihiatrice, inclusiv al tulburărilor de anxietate. Progresele în domeniul neuroimagingului oferă informații din ce în ce mai precise privind mecanismele structurale și funcționale care stau la baza acestora. Odată cu introducerea RMN în psihiatria clinică, unul dintre obiectivele principale a fost identificarea unor modificări măsurabile ale structurii sau activității cerebrale în raport cu persoanele sănătoase, adesea conceptualizate drept biomarkeri (Nosari et al., 2024).

În acest context, teza de față și-a propus să investigheze modificările MRI asociate anxietății de-a lungul vieții ca potențiali biomarkeri, contribuind astfel la dezvoltarea unor intervenții țintite și mai eficiente. În plus, un obiectiv secundar s-a concentrat asupra proceselor cognitive, precum biasul de interpretare și procesarea anticipatorie, implicate în anxietatea socială la adulți și adolescenți, subliniind necesitatea unei înțelegeri cuprinzătoare a psihopatologiei.

Prima etapă a acestei cercetări a constat în sintetizarea sistematică a dovezilor din studiile de neuroimaging privind modificările MRI asociate CBT la copiii și adolescenții cu tulburări de anxietate, precum și în identificarea potențialilor predictorii cerebrali ai răspunsului la tratament (Studiul 1). Cele 15 studii publicate până la 27 octombrie 2025 au indicat că activitatea neuronală a crescut de la evaluarea pretratament la cea posttratament în regiuni-cheie, în special la nivelul cortexului cingular anterior (ACC; 2/8, 25%) și, într-o măsură mai redusă, la nivelul insulei (1/8, 12,5%), aceste modificări fiind asociate cu îmbunătățirea simptomelor. În plus, activitatea sau conectivitatea pretratament la nivelul ACC și amigdalei a prezis rezultatele CBT într-un subset de studii (3/13, 23%), în timp ce o proporție mai mică (2/13, 15%) a identificat și alte regiuni ca potențiali predictorii, printre care insula, precuneusul/cuneusul, girusul postcentral și nucleul accumbens. Este important de menționat că, indiferent dacă analizele s-au concentrat asupra modificărilor pre-post tratament sau asupra markerilor predictivi, ACC, insula și amigdala au fost regiunile raportate cel mai constant. Aceste tipare reflectă probabil contribuțiile funcționale distincte ale regiunilor implicate în reglarea emoțională, procesarea amenințării și recompensă. În ansamblu, rezultatele susțin un model bazat pe rețele cerebrale, în care răspunsul la CBT este influențat de interacțiunile dintre aceste sisteme. În mod particular, ACC a fost regiunea implicată cel mai constant, în concordanță cu dovezile meta-analitice anterioare care indică o activitate crescută a ACC dorsal la copiii și adolescenții cu anxietate comparativ cu participanții sănătoși

(Ashworth et al., 2021), subliniind rolul său central atât în disfuncțiile neuronale asociate anxietății, cât și în modificările cerebrale asociate tratamentului.

În continuare, a fost realizat un studiu empiric (Studiul 2) pentru a examina structura de rețea a biasurilor de interpretare (ostile, amenințătoare și neutre) și asocierile acestora cu simptomele de anxietate socială la adolescenți, precum și invarianța acestor rețele în funcție de vârstă și sex. Eșantionul a inclus 1,431 de adolescenți români ($M_{\text{vârstă}} = 12,87$; interval = 10-17 ani). Modelele de rețea au fost estimate utilizând modele grafice gaussiene, iar stabilitatea muchiilor și indicii de centralitate au fost evaluați prin proceduri bootstrap. Rețeaua analizată la nivelul subscalelor a arătat că cea mai puternică asociere a fost identificată între interpretările amenințătoare și teama de evaluare negativă. În plus, interpretările amenințătoare au prezentat cea mai ridicată influență (*bridge expected influence*) în cadrul rețelei. Acest rezultat este în concordanță cu dovezile din psihologia dezvoltării, care evidențiază o sensibilitate crescută la evaluarea din partea grupului de egali în perioada adolescenței (Blakemore & Mills, 2014). În schimb, interpretările ostile au prezentat asocieri mai puține și instabile cu simptomele de anxietate socială. În final, structura rețelei a fost în mare parte similară indiferent de vârstă și sex, sugerând o funcționare similară a proceselor asociate biasurilor de interpretare și existența unor posibile ținte comune de intervenție în rândul adolescenților.

În cel de-al treilea studiu, am examinat variabilitatea semnalului cerebral la persoanele cu TAS comparativ cu participanții sănătoși, în timpul unei sarcini de anticipare a discursului public. Rezultatele au arătat că persoanele cu TAS prezintă o variabilitate redusă a activității neuronale în mai multe regiuni corticale, inclusiv în ariile frontale, temporale, parietale și occipitale, precum și în structuri subcorticale, precum amigdala/hipocampusul și insula, și în regiuni senzoriomotorii. Aceste rezultate sugerează o modificare stabilă și extinsă a dinamicii activității neuronale, care nu este limitată la un anumit context experimental. În același timp, atât pacienții, cât și participanții sănătoși au prezentat o creștere a variabilității activității neuronale în timpul anticipării discursului, fără diferențe semnificative între grupuri, ceea ce indică faptul că această modulare dependentă de context este păstrată și ar putea reflecta un răspuns general la amenințarea prin evaluare socială (Garrett et al., 2013b; Waschke et al., 2021). Totuși, rezultatele noastre au indicat că variabilitatea semnalului cerebral nu a fost asociată semnificativ cu severitatea simptomelor. În ansamblu, aceste rezultate evidențiază variabilitatea semnalului cerebral drept un indicator relevant pentru surprinderea modificărilor dinamicii cerebrale la scară largă, cu o posibilă utilitate pentru cercetările longitudinale și cele axate pe tratament (Månsson et al., 2022).

Ultimul studiu a investigat rolul variabilității activității neuronale în timpul anxietății anticipatorii asociate discursului public, în raport cu răspunsul la tratament în tulburarea de anxietate socială. La nivelul tuturor analizelor, nu au fost identificate efecte semnificative. Variabilitatea semnalului cerebral pretratament nu a prezis îmbunătățirea simptomelor și nici nu s-a modificat în urma tratamentului. De asemenea, nu au fost identificate diferențe între grupurile ABM și iCBT în ceea ce privește reducerea simptomelor asociată tratamentului. Totuși, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență și privite ca un prim pas care deschide noi direcții pentru cercetările viitoare în acest domeniu.

4.2. Implicațiile tezei

4.2.1. Implicații teoretice

Principalele contribuții teoretice ale acestei teze derivă din Studiile 1–3, fiecare contribuind la dezvoltarea modelelor actuale ale anxietății din perspective complementare. Studiul 1 susține un model bazat pe rețele cerebrale al răspunsului la CBT, indicând faptul că schimbările asociate tratamentului implică sisteme implicate în reglarea emoțională, procesarea relevanței stimulilor și a amenințării, în special cortexul cingular anterior (ACC), insula și amigdala.

Studiul 2 contribuie la nuanțarea modelelor cognitive ale anxietății sociale, demonstrând că biasul de interpretare nu reprezintă un construct unitar, ci un ansamblu de procese specifice conținutului, care prezintă asocieri diferite cu diverse dimensiuni simptomatice. Rezultatele noastre sugerează că

interpretările asociate amenințării prezintă cele mai puternice legături cu anxietatea socială, în special cu teama de evaluare negativă, subliniind importanța acestora în rețeaua cognitivă care stă la baza anxietății sociale (Chen et al., 2020; Subar et al., 2022).

Studiul 3 evidențiază variabilitatea activității neuronale ca o dimensiune complementară a funcționării cerebrale, care este posibil să nu fie surprinsă de abordările convenționale bazate pe media semnalului cerebral. Prin evidențierea unei variabilități reduse a activității neuronale în TAS, concomitent cu amplificarea acesteia în contextul amenințării prin evaluare socială la nivelul regiunilor corticale (de exemplu, frontale, temporale, parietale și occipitale), subcorticele (de exemplu, amigdala/hipocampus și insula) și senzoriomotorii (de exemplu, aria motorie suplimentară), rezultatele sugerează că modificările dinamicii neuronale ar putea reprezenta o caracteristică stabilă, asociată tulburării.

4.2.2. Implicații metodologice

Din Studiile 2 și 3 incluse în această teză rezultă mai multe implicații metodologice importante.

Studiul 2 prezintă relevanță metodologică prin utilizarea unei abordări bazate pe analiza de rețea pentru examinarea biasurilor de interpretare și a simptomelor de anxietate socială într-un eșantion comunitar numeros de adolescenți români. Examinarea invarianței în funcție de vârstă și sex consolidează suplimentar contribuția metodologică a studiului, deoarece depășește analiza diferențelor medii dintre grupuri și evaluează dacă arhitectura generală a asocierilor dintre simptome și biasurile de interpretare rămâne stabilă în diferite subgrupuri.

Studiul 3 a introdus o abordare PLS la nivelul întregului creier pentru investigarea variabilității activității neuronale în timpul unei sarcini de anticipare a discursului public. Spre deosebire de analizele convenționale bazate pe media activității cerebrale, utilizarea SD_{BOLD} ca indice al variabilității semnalului cerebral surprinde fluctuațiile amplitudinii semnalului neuronal de-a lungul timpului și oferă, astfel, informații complementare privind dinamica cerebrală.

4.2.3. Implicații practice

Pe lângă contribuțiile teoretice și metodologice, teza de față prezintă și o serie de implicații practice.

În primul rând, rezultatele Studiului 1 sunt relevante pentru dezvoltarea viitoare a unor intervenții mai bine direcționate pentru tulburările de anxietate la copii și adolescenți. Identificarea modificărilor neuroimagistice asociate răspunsului la CBT poate contribui, pe termen lung, la personalizarea tratamentului, facilitând identificarea pacienților care au o probabilitate mai mare de a beneficia de anumite abordări terapeutice.

În Studiul 2, structura rețelei a prezentat un grad ridicat de invarianță în funcție de vârstă și sex, indicând faptul că mecanismele biasului de interpretare asociate anxietății sociale pot funcționa în mod similar în aceste grupuri demografice. Acest rezultat are implicații practice, deoarece indică posibilitatea utilizării unor ținte comune de intervenție în rândul adolescenților, indiferent de vârstă sau sex.

În final, Studiul 4 prezintă implicații practice pentru dezvoltarea biomarkerilor și cercetarea răspunsului la tratament. Într-un sens mai larg, acest studiu evidențiază necesitatea ca cercetările translaționale viitoare să integreze indicatori neuroimagistici, comportamentali și clinici în dezvoltarea unor modele ale răspunsului la tratament cu utilitate clinică.

4.3. Limitele cercetării și direcții viitoare

Deși această teză aduce contribuții relevante la nivel teoretic, metodologic și practic, interpretarea principalelor rezultate trebuie realizată ținând cont de o serie de limite.

În ceea ce privește primul studiu, rezultatele sunt eterogene, reflectând probabil variabilitatea metodologică considerabilă dintre studiile incluse. Diferențele privind paradigmele experimentale, caracteristicile eșantioanelor și protocoalele de tratament limitează comparabilitatea rezultatelor. Cercetările viitoare ar trebui să utilizeze eșantioane mai mari, un grad mai ridicat de standardizare metodologică și să includă indicatori cu o fidelitate mai bună, precum variabilitatea semnalului cerebral (Garrett et al., 2011; Garrett et al., 2010b; Garrett et al., 2013b).

În cel de-al doilea studiu, designul transversal și utilizarea exclusivă a măsurilor de autoevaluare limitează posibilitatea formulării unor concluzii cauzale, iar rezultatele pot fi influențate de varianța datorată metodei comune de măsurare, precum și de tendința participanților de a oferi răspunsuri dezirabile social. Cercetările viitoare ar trebui să reproducă aceste rezultate utilizând designuri longitudinale și măsuri comportamentale. Studiile viitoare ar trebui, de asemenea, să evalueze dacă rezultatele obținute se generalizează la populații clinice și la contexte culturale diferite.

În cel de-al treilea studiu, dimensiunea redusă a eșantionului poate să fi limitat puterea statistică necesară pentru detectarea unor efecte robuste la nivelul diferențelor dintre grupuri și al relațiilor dintre activitatea cerebrală și comportament, iar designul transversal limitează formularea unor concluzii privind cauzalitatea. De asemenea, variabilitatea neuronală a fost evaluată utilizând SD_{BOLD}, care surprinde doar o singură dimensiune a dinamicii cerebrale, iar includerea participanților aflați sub tratament medicamentos poate să fi diminuat diferențele dintre grupuri. Cercetările viitoare ar trebui să utilizeze eșantioane mai mari și designuri longitudinale, să integreze măsuri complementare ale dinamicii neuronale și să examineze relațiile cu indicatori comportamentali, fiziologici și cu rezultatele tratamentului.

În cel de-al patrulea studiu, principalele limite includ absența validării predictive, durata scurtă a sarcinii experimentale, de numai două minute, și dimensiunea redusă a eșantionului. În concordanță cu recomandările metodologice recente, rezultatele studiilor de neuroimagică ar trebui evaluate în funcție de capacitatea lor de a prezice rezultate relevante din punct de vedere clinic în seturi de date independente (Scheinost et al., 2019). În consecință, cercetările viitoare ar trebui să includă metode de validare încrucișată și de predicție pe date neutilizate în dezvoltarea modelului (*out-of-sample prediction*), să investigheze generalizabilitatea rezultatelor la nivelul mai multor categorii diagnostice și să utilizeze designuri longitudinale pentru a susține dezvoltarea unor biomarkeri cu relevanță clinică.

4.4. Sinteza concluziilor generale

Pe baza rezultatelor studiilor incluse în această teză și luând în considerare limitele prezentate anterior, pot fi formulate următoarele concluzii generale:

1. Modificările neuroimagistice asociate CBT în tulburările de anxietate la copii și adolescenți implică rețele cerebrale, mai degrabă decât regiuni izolate. Activitatea și conectivitatea pre-tratament la nivelul cortexului cingulat anterior și al amigdalei au fost asociate cu predicția răspunsului la tratament, în timp ce modificările cerebrale induse de tratament la nivelul cortexului cingulat anterior și al insulei au fost asociate cu îmbunătățirea simptomelor în urma CBT, evidențiind relevanța acestor regiuni în procesele neuronale implicate în răspunsul la tratament.
2. Rețeaua analizată a evidențiat faptul că cea mai puternică asociere dintre biasul de interpretare și anxietatea socială a fost cea dintre interpretările amenințătoare și teama de evaluare negativă. Centralitatea acestora și asocierile stabile cu dimensiunile simptomatice sugerează că procesele dezadaptative de interpretare pot reprezenta o țintă importantă pentru intervenție.
3. Structura rețelei cognitive care include biasurile de interpretare a prezentat un grad ridicat de invarianță în funcție de vârstă și sex, indicând faptul că aceste procese ar putea funcționa în mod similar în diferite etape ale adolescenței și la ambele sexe și ar putea reprezenta ținte comune pentru intervenție.

4. Tulburarea de anxietate socială a fost asociată cu o variabilitate neuronală redusă la nivelul unor regiuni corticale și subcorticale extinse, sugerând că aceasta ar putea reprezenta o caracteristică neuronală asociată tulburării.
5. Variabilitatea neuronală nu s-a dovedit utilă ca posibil biomarker al răspunsului la tratament în contextul investigat. Aceasta nu a prezis ameliorarea simptomelor și nici nu a prezentat modificări asociate tratamentului, sugerând că relevanța sa clinică poate depinde de contextul specific al sarcinii, de metodele de măsurare sau de strategiile analitice utilizate.

În concluzie, rezultatele acestei teze susțin importanța integrării perspectivelor neuroimagistice și cognitive pentru înțelegerea tulburărilor de anxietate de-a lungul vieții. Deși aceste rezultate nu pot fi încă transpuse direct în practica clinică, ele oferă o bază importantă pentru cercetări longitudinale și translaționale viitoare, orientate către îmbunătățirea intervențiilor personalizate și dezvoltarea unor strategii terapeutice ghidate de biomarkeri în tulburările de anxietate.

REFERENCES

- Abi-Dargham, A., Moeller, S. J., Ali, F., DeLorenzo, C., Domschke, K., Horga, G., Jutla, A., Kotov, R., Paulus, M. P., Rubio, J. M., Sanacora, G., Veenstra-VanderWeele, J., & Krystal, J. H. (2023). Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 22(2), 236–262. <https://doi.org/10.1002/wps.21078>
- Alam, N., Ahmed, O., Naher, L., & Hiramoni, F. A. (2021). The psychometric properties of Social Anxiety Scale for Adolescents (SAS-A) short form-Bangla. *Heliyon*, 7(8), e07801. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07801>
- Alfano, C. A., Beidel, D. C., & Turner, S. M. (2006). Cognitive correlates of social phobia among children and adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 34(2), 189–201. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-9012-9>
- Alves, F., Figueiredo, D. V., & Vagos, P. (2022). The Prevalence of Adolescent Social Fears and Social Anxiety Disorder in School Contexts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12458. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912458>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic Statistical Manual Mental Disorders: DSM-5 5th edn.* (n.d.). APA Publish.
- Andersson, G. (2016). Internet-delivered psychological treatments. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12(1), 157–179. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093006>
- Andersson, G., Carlbring, P., Furmark, T., & S. O. F. I. E. Research Group. (2012). Therapist experience and knowledge acquisition in internet-delivered CBT for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *PloS One*, 7(5), e37411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037411>
- Andersson, G., Carlbring, P., Holmström, A., Sparthán, E., Furmark, T., Nilsson-Ihrfelt, E., Bührman, M., & Ekselius, L. (2006). Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(4), 677–686. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.74.4.677>
- Andrews, J. L., Ahmed, S. P., & Blakemore, S.-J. (2021). Navigating the Social Environment in Adolescence: The Role of Social Brain Development. *Biological Psychiatry*, 89(2), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.09.012>
- Ashworth, E., Brooks, S. J., & Schiöth, H. B. (2021). Neural activation of anxiety and depression in children and young people: A systematic meta-analysis of fMRI studies. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 311(111272), 111272. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111272>
- Asselmann, E., Wittchen, H.-U., Lieb, R., & Beesdo-Baum, K. (2018). Sociodemographic, clinical, and functional long-term outcomes in adolescents and young adults with mental disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/acps.12792>
- Aune, T., Nordahl, H. M., & Beidel, D. C. (2022). Social anxiety disorder in adolescents: Prevalence and subtypes in the Young-HUNT3 study. *Journal of Anxiety Disorders*, 87, 102546. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2022.102546>
- Baker, S. L., Heinrichs, N., Kim, H.-J., & Hofmann, S. G. (2002). The liebowitz social anxiety scale as a self-report instrument: a preliminary psychometric analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 40(6), 701–715. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(01\)00060-2](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(01)00060-2)
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327–335. <https://doi.org/10.31887/dens.2015.17.3/bbandelow>
- Bantin, T., Stevens, S., Gerlach, A. L., & Hermann, C. (2016). What does the facial dot-probe task tell us about attentional processes in social anxiety? A systematic review. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.04.009>
- Barrett, P. M., Rapee, R. M., Dadds, M. M., & Ryan, S. M. (1996). Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24(2), 187–203. <https://doi.org/10.1007/BF01441484>
- Bas-Hoogendam, J. M., & Westenberg, P. M. (2020). Imaging the socially-anxious brain: recent advances and future prospects. *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21214.1>
- Bell-Dolan, D. J. (1995). Social cue interpretation of anxious children. *Journal of Clinical Child Psychology*. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2401_1
- Bertie, L.-A., & Hudson, J. L. (2021). CBT for childhood anxiety: Reviewing the state of personalised intervention research. *Frontiers in Psychology*, 12, 722546. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.722546>
- Bie, F., Yan, X., Xing, J., Wang, L., Xu, Y., Wang, G., Wang, Q., Guo, J., Qiao, J., & Rao, Z. (2024). Rising global burden of anxiety disorders among adolescents and young adults: trends, risk factors, and the

- impact of socioeconomic disparities and COVID-19 from 1990 to 2021. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1489427. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1489427>
- Blakemore, S.-J., & Mills, K. L. (2014). Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annual Review of Psychology*, 65(1), 187–207. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202>
- Blöte, A. W., Miers, A. C., Heyne, D. A., Clark, D. M., & Westenberg, P. M. (2014). The relation between social anxiety and audience perception: examining Clark and Wells' (1995) model among adolescents. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 42(5), 555–567. <https://doi.org/10.1017/S1352465813000271>
- Blöte, A. W., Miers, A. C., Van den Bos, E., & Westenberg, P. M. (2019). Negative social self-cognitions: How shyness may lead to social anxiety. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 63, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2019.05.003>
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Burkhouse, K., Jimmy, J., Defelice, N., Klumpp, H., Ajilore, O., Fitzgerald, K., Monk, C., & Luan Phan, K. (2020). Nucleus accumbens volume as a predictor of anxiety symptom improvement following CBT and SSRI treatment in two independent samples. *Biological Psychiatry*, 87(9), S16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.068>
- Burkhouse, K. L., Kujawa, A., Hosseini, B., Klumpp, H., Fitzgerald, K. D., Langenecker, S. A., Monk, C. S., & Phan, K. L. (2018). Anterior cingulate activation to implicit threat before and after treatment for pediatric anxiety disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.013>
- Burkhouse, K. L., Kujawa, A., Klumpp, H., Fitzgerald, K. D., Monk, C. S., & Phan, K. L. (2017). Neural correlates of explicit and implicit emotion processing in relation to treatment response in pediatric anxiety. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 58(5), 546–554. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12658>
- Byrne, M. E., Haller, S. P., Linke, J. O., Lewis, K. M., Berman, E. D., Henry, L. M., Pagliaccio, D., Quezada, D., Meyer, M., Abend, R., Kircanski, K., Silverman, W. K., Lazarov, A., Bar-Haim, Y., Brotman, M. A., & Pine, D. S. (2025). Gamified Attention Bias Modification Training to augment cognitive-behavioral therapy for youth anxiety disorders: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2025.08.010>
- Cartwright-Hatton, S., McNally, D., Field, A. P., Rust, S., Laskey, B., Dixon, C., Gallagher, B., Harrington, R., Miller, C., Pemberton, K., Symes, W., White, C., & Woodham, A. (2011). A new parenting-based group intervention for young anxious children: results of a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(3), 242–251.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.12.015>
- CDC. (2026, February 26). *Centers for disease control and prevention*. <https://www.cdc.gov/index.html>
- Chen, J., Short, M., & Kemps, E. (2020). Interpretation bias in social anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 276, 1119–1130. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.121>
- Chen, S., Huang, W., Zhang, M., Song, Y., Zhao, C., Sun, H., Wang, Y., Wang, J., Sun, Y., Zhou, L., Zhu, Y., Wang, H., Xu, Z., Bai, Y., & Chang, C. (2025). Dynamic changes and future trend predictions of the global burden of anxiety disorders: analysis of 204 countries and regions from 1990 to 2021 and the impact of the COVID-19 pandemic. *EClinicalMedicine*, 79(103014), 103014. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103014>
- Cheng, T. W., Mills, K. L., & Pfeifer, J. H. (2024). Revisiting adolescence as a sensitive period for sociocultural processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 164, 105820. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105820>
- Chorpita, B. F., Albano, A. M., & Barlow, D. H. (1998). The structure of negative emotions in a clinical sample of children and adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(1), 74–85. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.107.1.74>
- Clark, D. M., & McManus, F. (2002). Information processing in social phobia. *Biological Psychiatry*, 51(1), 92–100. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01296-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01296-3)
- Clark, D. M., & Wells, A. (1995). A cognitive model of social phobia. In *Social phobia: Diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 69–93). The Guilford Press.
- Context of use. (2026, January 21). U.S. Food and Drug Administration; FDA. <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/context-use>
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments.

- Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(7), 376–385. <https://doi.org/10.1177/070674371305800702>
- Currie, C., Alemán Díaz, A. Y., Bosáková, L., & de Looze, M. (2024). The international Family Affluence Scale (FAS): Charting 25 years of indicator development, evidence produced, and policy impact on adolescent health inequalities. *SSM - Population Health*, 25(101599), 101599. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2023.101599>
- Cuthbert, B., Ajilore, O., Alpert, J. E., Clarke, D. E., Compton, W. M., Drexler, K., Fung, K. P., Gogtay, N., Kas, M. J. H., Kumar, A., Malaspina, D., O’Keefe, V. M., Öngür, D., Tamminga, C., Wainberg, M. L., Yonkers, K. A., Yousif, L., Abi-Dargham, A., & Oquendo, M. A. (2026). The future of DSM: Role of candidate biomarkers and biological factors. *The American Journal of Psychiatry*, *appi.ajp.20250877*, appi.ajp.20250877. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20250877>
- Dahl, R. E., Allen, N. B., Wilbrecht, L., & Suleiman, A. B. (2018). Importance of investing in adolescence from a developmental science perspective. *Nature*, 554(7693), 441–450. <https://doi.org/10.1038/nature25770>
- Dapprich, A. L., Derks, L. M., Holtmann, M., Lange, W.-G., Legenbauer, T., & Becker, E. S. (2024). Hostile and threatening interpretation biases in adolescent inpatients are specific to callous-unemotional traits and social anxiety. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 33(4), 1143–1150. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02227-3>
- Dapprich, A. L., Lange, W.-G., Cima, M., & Becker, E. S. (2022). A Validation of an Ambiguous Social Scenario Task for Socially Anxious and Socially Callous Interpretations. *Cognitive Therapy and Research*, 46(3), 608–619. <https://doi.org/10.1007/s10608-021-10283-9>
- Davies, C. D., Young, K., Torre, J. B., Burklund, L. J., Goldin, P. R., Brown, L. A., Niles, A. N., Lieberman, M. D., & Craske, M. G. (2017). Altered time course of amygdala activation during speech anticipation in social anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 209, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.014>
- de Ron, J., Robinaugh, D. J., Fried, E. I., Pedrelli, P., Jain, F. A., Mischoulon, D., & Epskamp, S. (2022). Quantifying and addressing the impact of measurement error in network models. *Behaviour Research and Therapy*, 157(104163), 104163. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104163>
- Dickson, S. J., Kuhnert, R.-L., Lavell, C. H., & Rapee, R. M. (2022). Impact of psychotherapy for children and adolescents with anxiety disorders on global and domain-specific functioning: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 25(4), 720–736. <https://doi.org/10.1007/s10567-022-00402-7>
- Doehrmann, O., Ghosh, S. S., Polli, F. E., Reynolds, G. O., Horn, F., Keshavan, A., Triantafyllou, C., Saygin, Z. M., Whitfield-Gabrieli, S., Hofmann, S. G., Pollack, M., & Gabrieli, J. D. (2013). Predicting treatment response in social anxiety disorder from functional magnetic resonance imaging. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(1), 87–97. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.5>
- Drzewiecki, C. M., & Fox, A. S. (2024). Understanding the heterogeneity of anxiety using a translational neuroscience approach. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 24(2), 228–245. <https://doi.org/10.3758/s13415-024-01162-3>
- Elliott, M. L., Knodt, A. R., Ireland, D., Morris, M. L., Poulton, R., Ramrakha, S., Sison, M. L., Moffitt, T. E., Caspi, A., & Hariri, A. R. (2020). What is the test-retest reliability of common task-functional MRI measures? New empirical evidence and a meta-analysis. *Psychological Science*, 31(7), 792–806. <https://doi.org/10.1177/0956797620916786>
- Epskamp, S., Waldorp, L. J., Möttus, R., & Borsboom, D. (2018). The Gaussian Graphical Model in Cross-Sectional and Time-Series Data. *Multivariate Behavioral Research*, 53(4), 453–480. <https://doi.org/10.1080/00273171.2018.1454823>
- Erath, S. A., Flanagan, K. S., & Bierman, K. L. (2007). Social anxiety and peer relations in early adolescence: behavioral and cognitive factors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(3), 405–416. <https://doi.org/10.1007/s10802-007-9099-2>
- FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource*. National Institutes of Health (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010052>
- Feng, W., Zhang, M.-Y., Bu, Y.-B., & Wang, C.-L. (2025). Fear of negative evaluation mediates and core self-evaluation moderates the relationship between social comparison orientation and social network addiction. *Scientific Reports*, 15(1), 41417. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-25327-3>
- Findling, C., Romand-Monnier, M., Skvortsova, V., & Koechlin, E. (2025). Neural variability in the medial prefrontal cortex contributes to efficient adaptive behavior. *Nature Communications*, 16(1), 11356. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66444-x>
- First, M. B., & Gibbon, M. (2004). The Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis II Disorders (SCID-II). In M. J. Hilsenroth (Ed.), *Comprehensive handbook of psychological assessment, Vol (Vol. 2, pp. 134–143)*. John Wiley & Sons, Inc., xvi. <https://psycnet.apa.org/fulltext/2004-12821-011.pdf>

- Fox, E., Russo, R., & Dutton, K. (2002). Attentional bias for threat: Evidence for delayed disengagement from emotional faces. *Cognition & Emotion*, 16(3), 355–379. <https://doi.org/10.1080/02699930143000527>
- Fried, E. I., & Cramer, A. O. J. (2017). Moving Forward: Challenges and Directions for Psychopathological Network Theory and Methodology. *Perspectives on Psychological Science*, 12(6), 999–1020. <https://doi.org/10.1177/1745691617705892>
- Gabrieli, J. D. E., Ghosh, S. S., & Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron*, 85(1), 11–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.047>
- Garrett, D. D., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2010b). Blood oxygen level-dependent signal variability is more than just noise. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(14), 4914–4921. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5166-09.2010>
- Garrett, D. D., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2011). The importance of being variable. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(12), 4496–4503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5641-10.2011>
- Garrett, D. D., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2013a). The modulation of BOLD variability between cognitive states varies by age and processing speed. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(3), 684–693. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs055>
- Garrett, D. D., Samanez-Larkin, G. R., MacDonald, S. W. S., Lindenberger, U., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2013b). Moment-to-moment brain signal variability: a next frontier in human brain mapping? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(4), 610–624. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.015>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Gilbert, P. (2001). Evolution and social anxiety. The role of attraction, social competition, and social hierarchies. *The Psychiatric Clinics of North America*, 24(4), 723–751. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70260-4](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70260-4)
- Ginsburg, G. S., Kendall, P. C., Sakolsky, D., Compton, S. N., Piacentini, J., Albano, A. M., Walkup, J. T., Sherrill, J., Coffey, K. A., Rynn, M. A., Keeton, C. P., McCracken, J. T., Bergman, L., Iyengar, S., Birmaher, B., & March, J. (2011). Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: findings from the CAMS. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(6), 806–813. <https://doi.org/10.1037/a0025933>
- Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!) - Second edition. (n.d.). [Video]. Retrieved August 26, 2025, from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081765>
- Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics of North America*, 22(2), 133–139, vii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
- Gold, A. L., Steuber, E. R., White, L. K., Pacheco, J., Sachs, J. F., Pagliaccio, D., Berman, E., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2017). Cortical thickness and subcortical gray matter volume in pediatric anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(12), 2423–2433. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.83>
- Granic, I. (2014). The role of anxiety in the development, maintenance, and treatment of childhood aggression. *Development and Psychopathology*, 26(4 Pt 2), 1515–1530. <https://doi.org/10.1017/S0954579414001175>
- Gunter, R. W., & Whittal, M. L. (2010). Dissemination of cognitive-behavioral treatments for anxiety disorders: Overcoming barriers and improving patient access. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.001>
- Hall, M., Luo, A., Bhullar, N., Moses, K., & Wootton, B. M. (2025). Cognitive behaviour therapy for social anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis investigating different treatment formats. *Australian Psychologist*, 60(1), 1–14. <https://doi.org/10.1080/00050067.2024.2356804>
- Halldorsson, B., Castelijns, S., & Creswell, C. (2019). Are children with social anxiety disorder more likely than children with other anxiety disorders to anticipate poor social performance and reflect negatively on their performance? *Journal of Affective Disorders*, 245, 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.021>
- Halldorsson, B., & Creswell, C. (2017). Social anxiety in pre-adolescent children: What do we know about maintenance? *Behaviour Research and Therapy*, 99, 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.08.013>
- Haller, S. P., Linke, J. O., Grassie, H. L., Jones, E. L., Pagliaccio, D., Harrewijn, A., White, L. K., Naim, R., Abend, R., Mallidi, A., Berman, E., Lewis, K. M., Kircanski, K., Fox, N. A., Silverman, W. K., Kalin, N. H., Bar-Haim, Y., & Brotman, M. A. (2024). Normalization of fronto-parietal activation by cognitive-behavioral therapy in unmedicated pediatric patients with anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 181(3), 201–212. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220449>

- Haller, S. P. W., Raeder, S. M., Scerif, G., Cohen Kadosh, K., & Lau, J. Y. F. (2016). Measuring online interpretations and attributions of social situations: Links with adolescent social anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.09.009>
- Heimberg, R. G., Brozovich, F. A., & Rapee, R. M. (2014). A cognitive-behavioral model of social anxiety disorder. In *Social Anxiety* (pp. 705–728). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394427-6.00024-8>
- Henricks, L. A., Lange, W.-G., Luijten, M., van den Berg, Y. H. M., Stoltz, S. E. M. J., Cillessen, A. H. N., & Becker, E. S. (2023). The longitudinal link between popularity, likeability, fear of negative evaluation and social avoidance across adolescence. *Journal of Research on Adolescence*, 33(3), 720–734. <https://doi.org/10.1111/jora.12833>
- Higa-McMillan, C. K., Francis, S. E., Rith-Najarian, L., & Chorpita, B. F. (2016). Evidence base update: 50 years of research on treatment for child and adolescent anxiety. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 45(2), 91–113. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1046177>
- Higgins, A., Doyle, L., Morrissey, J., Downes, C., Gill, A., & Bailey, S. (2016). Documentary analysis of risk-assessment and safety-planning policies and tools in a mental health context. *International Journal of Mental Health Nursing*, 25(4), 385–395. <https://doi.org/10.1111/inm.12186>
- Hofmann, S. G. (2007). Cognitive factors that maintain social anxiety disorder: a comprehensive model and its treatment implications. *Cognitive Behaviour Therapy*, 36(4), 193–209. <https://doi.org/10.1080/16506070701421313>
- Insel, T. R. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 171(4), 395–397. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020138>
- Isvoranu, A. M., Epskamp, S., Waldorp, L., & Borsboom, D. (2022). *Network Psychometrics with R: A Guide for Behavioral and Social Scientists*. London: Routledge.
- James, A. C., Reardon, T., Soler, A., James, G., & Creswell, C. (2020). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD013162. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013162.pub2>
- Jefferies, P., & Ungar, M. (2020). Social anxiety in young people: A prevalence study in seven countries. *PloS One*, 15(9), e0239133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239133>
- Jones, P. J., Ma, R., & McNally, R. J. (2021). Bridge Centrality: A Network Approach to Understanding Comorbidity. *Multivariate Behavioral Research*, 56(2), 353–367. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1614898>
- Kalia, M., & Costa E Silva, J. (2015). Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(3 Suppl 1), S11–5. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.026>
- Kendall, P. C., & Hedtke, K. (2006). *Coping Cat Workbook*. Workbook Publishing.
- Kley, H., Tuschen-Caffier, B., & Heinrichs, N. (2011). Manipulating self-focused attention in children with social anxiety disorder and in socially anxious and non-anxious children. *Journal of Experimental Psychopathology*, 2(4), 551–570. <https://doi.org/10.5127/jep.014511>
- Knappe, S., Beesdo, K., Fehm, L., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H.-U. (2009a). Do parental psychopathology and unfavorable family environment predict the persistence of social phobia? *Journal of Anxiety Disorders*, 23(7), 986–994. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.06.010>
- Knappe, S., Sasagawa, S., & Creswell, C. (2015). Developmental Epidemiology of Social Anxiety and Social Phobia in Adolescents. In K. Ranta, A. M. La Greca, L.-J. Garcia-Lopez, & M. Marttunen (Eds.), *Social Anxiety and Phobia in Adolescents: Development, Manifestation and Intervention Strategies* (pp. 39–70). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16703-9_3
- Kowalchuk, A., Gonzalez, S. J., & Zoorob, R. J. (2022). Anxiety disorders in children and adolescents. *American Family Physician*, 106(6), 657–664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36521463>
- Kragel, P. A., Han, X., Kraynak, T. E., Gianaros, P. J., & Wager, T. D., Ph. D. (2020). fMRI can be highly reliable, but it depends on what you measure. In *PsyArXiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/9eaxk>
- Kujawa, A., Swain, J. E., Hanna, G. L., Koschmann, E., Simpson, D., Connolly, S., Fitzgerald, K. D., Monk, C. S., & Phan, K. L. (2016). Prefrontal reactivity to social signals of threat as a predictor of treatment response in anxious youth. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(8), 1983–1990. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.368>
- Lau, N., Zhou, A. M., Yuan, A., Parigoris, R., Rosenberg, A. R., & Weisz, J. R. (2023). Social skills deficits and self-appraisal biases in children with social anxiety disorder. *Journal of Child and Family Studies*, 32(9), 2889–2900. <https://doi.org/10.1007/s10826-021-02194-w>
- Leigh, E., & Clark, D. M. (2018). Understanding social anxiety disorder in adolescents and improving treatment outcomes: Applying the cognitive model of Clark and Wells (1995). *Clinical Child and Family*

- Psychology Review*, 21(3), 388–414. <https://doi.org/10.1007/s10567-018-0258-5>
- Leigh, E., Percy, R., Clark, D. M., Creswell, C., & Waite, P. (2023). Cognitive and behavioural processes in adolescents with social anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 170(104416), 104416. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2023.104416>
- Lenz, A. S. (2015). Meta-analysis of the coping cat program for decreasing severity of anxiety symptoms among children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Counseling*, 1(2), 51–65. <https://doi.org/10.1080/23727810.2015.1079116>
- Linke, J. O., Naim, R., Haller, S. P., Khosravi, P., Scheinberg, B., Byrne, M. E., Harrewijn, A., Leibenluft, E., Brotman, M. A., Winkler, A. M., & Pine, D. S. (2025). Reduced threat-related neural efficiency: A possible biomarker for pediatric anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *appi.ajp.20241043*, appi.ajp.20241043. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20241043>
- Lisboa, J. R. F., Souza, J. D. R., Gomes, F. V., Guimarães, F. S., & Crippa, J. A. S. (2023). Biomarkers in anxiety disorders. In *Biomarkers in Neuropsychiatry* (pp. 233–265). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-43356-6_15
- Little, R. J. A. (1988). A Test of Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. *Journal of the American Statistical Association*, 83(404), 1198–1202. <https://doi.org/10.2307/2290157>
- Liu, W., Zhou, B., Li, G., & Luo, X. (2024). Enhanced diagnostics for generalized anxiety disorder: leveraging differential channel and functional connectivity features based on frontal EEG signals. *Scientific Reports*, 14(1), 22789. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73615-1>
- Liu, X., Jiao, G., Zhou, F., Kendrick, K. M., Yao, D., Gong, Q., Xiang, S., Jia, T., Zhang, X.-Y., Zhang, J., Feng, J., & Becker, B. (2024). A neural signature for the subjective experience of threat anticipation under uncertainty. *Nature Communications*, 15(1), 1544. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45433-6>
- Loerinc, A. G., Meuret, A. E., Twohig, M. P., Rosenfield, D., Bluett, E. J., & Craske, M. G. (2015). Response rates for CBT for anxiety disorders: Need for standardized criteria. *Clinical Psychology Review*, 42, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.08.004>
- Loscalzo, Y., Giannini, M., & Miers, A. C. (2018). Social anxiety and interpretation bias: examining clinical and subclinical components in adolescents. *Child and Adolescent Mental Health*, 23(3), 169–176. <https://doi.org/10.1111/camh.12221>
- Lueken, U., & Hahn, T. (2016). Functional neuroimaging of psychotherapeutic processes in anxiety and depression: from mechanisms to predictions. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(1), 25–31. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000218>
- Lueken, U., Zierhut, K. C., Hahn, T., Straube, B., Kircher, T., Reif, A., Richter, J., Hamm, A., Wittchen, H.-U., & Domschke, K. (2016). Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: A systematic review and implications for clinical application. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 66, 143–162. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.005>
- Månsson, K. N. T., Frick, A., Boraxbekk, C.-J., Marquand, A. F., Williams, S. C. R., Carlbring, P., Andersson, G., & Furmark, T. (2015). Predicting long-term outcome of Internet-delivered cognitive behavior therapy for social anxiety disorder using fMRI and support vector machine learning. *Translational Psychiatry*, 5(3), e530. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.22>
- Månsson, K. N. T., Salami, A., Frick, A., Carlbring, P., Andersson, G., Furmark, T., & Boraxbekk, C.-J. (2016). Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*, 6(2), e727. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.218>
- Månsson, Kristoffer N. T., Carlbring, P., Frick, A., Engman, J., Olsson, C.-J., Bodlund, O., Furmark, T., & Andersson, G. (2013). Altered neural correlates of affective processing after internet-delivered cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Psychiatry Research*, 214(3), 229–237. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.08.012>
- Månsson, Kristoffer N. T., Waschke, L., Manzouri, A., Furmark, T., Fischer, H., & Garrett, D. D. (2022). Moment-to-moment brain signal variability reliably predicts psychiatric treatment outcome. *Biological Psychiatry*, 91(7), 658–666. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.026>
- Martinelli, A., Ackermann, K., Bernhard, A., Freitag, C. M., & Schwenck, C. (2018). Hostile attribution bias and aggression in children and adolescents: A systematic literature review on the influence of aggression subtype and gender. *Aggression and Violent Behavior*, 39, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2018.01.005>
- Martinelli, C., & Shergill, S. S. (2015). Everything you wanted to know about neuroimaging and psychiatry, but were afraid to ask. *BJPsych Advances*, 21(4), 251–260. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.114.013763>
- Maslow, J., Mogg, K., Bradley, B. P., McClure-Tone, E., Ernst, M., Pine, D. S., & Monk, C. S. (2010). A preliminary investigation of neural correlates of treatment in adolescents with generalized anxiety disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(2), 105–111. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0049>
- McClure, E. B., Adler, A., Monk, C. S., Cameron, J., Smith, S., Nelson, E. E., Leibenluft, E., Ernst, M., & Pine,

- D. S. (2007). fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology*, 191(1), 97–105. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0542-9>
- McIntosh, Anthony Randal, & Lobaugh, N. J. (2004). Partial least squares analysis of neuroimaging data: applications and advances. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S250-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.020>
- Mens, J., Masthoff, E., Bogaerts, S., & Heus, P. (2025). Using physiological biomarkers in forensic psychiatry: a scoping review. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1580615. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2025.1580615>
- Miers, Anne C., Blöte, A. W., Bögels, S. M., & Westenberg, P. M. (2008). Interpretation bias and social anxiety in adolescents. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(8), 1462–1471. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.02.010>
- Mihalik, A., Chapman, J., Adams, R. A., Winter, N. R., Ferreira, F. S., Shawe-Taylor, J., Mourão-Miranda, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Canonical correlation analysis and partial least squares for identifying brain-behavior associations: A tutorial and a comparative study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 7(11), 1055–1067. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.07.012>
- Miskovic, V., & Schmidt, L. A. (2012). Social fearfulness in the human brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 459–478. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.08.002>
- Mizzi, S., Pedersen, M., Rossell, S. L., Rendell, P., Terrett, G., Heinrichs, M., & Labuschagne, I. (2024). Resting-state amygdala subregion and precuneus connectivity provide evidence for a dimensional approach to studying social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*, 14(1), 147. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02844-9>
- Mohr, D. C., Ho, J., Duffecy, J., Baron, K. G., Lehman, K. A., Jin, L., & Reifler, D. (2010). Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *Journal of Clinical Psychology*, 66(4), 394–409. <https://doi.org/10.1002/jclp.20659>
- Morrison, A. S., Brozovich, F. A., Lee, I. A., Jazaieri, H., Goldin, P. R., Heimberg, R. G., & Gross, J. J. (2016). Anxiety trajectories in response to a speech task in social anxiety disorder: Evidence from a randomized controlled trial of CBT. *Journal of Anxiety Disorders*, 38, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.12.006>
- Mörtberg, E., Jansson Fröjmark, M., Van Zalk, N., & Tillfors, M. (2022). A longitudinal study of prevalence and predictors of incidence and persistence of sub-diagnostic social anxiety among Swedish adolescents. *Nordic Psychology*, 74(3), 152–170. <https://doi.org/10.1080/19012276.2021.1943498>
- Mulinari, S. (2024). Aligning digital biomarker definitions in psychiatry with the National Institute of Mental Health Research Domain Criteria framework. *NPP - Digital Psychiatry and Neuroscience*, 2(1), 15. <https://doi.org/10.1038/s44277-024-00017-6>
- Nelemans, S. A., Meeus, W. H. J., Branje, S. J. T., Van Leeuwen, K., Colpin, H., Verschueren, K., & Goossens, L. (2019). Social Anxiety Scale for Adolescents (SAS-A) Short Form: Longitudinal Measurement Invariance in Two Community Samples of Youth. *Assessment*, 26(2), 235–248. <https://doi.org/10.1177/1073191116685808>
- Niculescu, A. B., Levey, D., Le-Niculescu, H., Niculescu, E., Kurian, S. M., & Salomon, D. (2015). Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Molecular Psychiatry*, 20(3), 286–288. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.180>
- Niculescu, Alexander B., & Le-Niculescu, H. (2022). Precision medicine in psychiatry: biomarkers to the forefront. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 422–423. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01183-3>
- Noble, S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2019). A decade of test-retest reliability of functional connectivity: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, 203(116157), 116157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116157>
- Nomi, J. S., Bolt, T. S., Ezie, C. E. C., Uddin, L. Q., & Heller, A. S. (2017). Moment-to-moment BOLD signal variability reflects regional changes in neural flexibility across the lifespan. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(22), 5539–5548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3408-16.2017>
- Nosari, G., Delvecchio, G., Diwadkar, V. A., & Brambilla, P. (2024). Brain imaging in psychiatry. In *Tasman's Psychiatry* (pp. 1285–1316). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51366-5_115
- Öst, L.-G., Enebrink, P., Finnes, A., Ghaderi, A., Havnen, A., Kvale, G., Salomonsson, S., & Wergeland, G. J. (2023). Cognitive behavior therapy for adult anxiety disorders in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology*, 30(3), 272–290. <https://doi.org/10.1037/cps0000144>
- Penninx, B. W., Pine, D. S., Holmes, E. A., & Reif, A. (2021). Anxiety disorders. *Lancet*, 397(10277), 914–927. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
- Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E., & Fox, N. A. (2009). Challenges in developing novel

- treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(1), 213–228. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.113>
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(3), 345–365. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>
- Posit. (n.d.). [Video]. Retrieved September 14, 2025, from <https://www.posit.co/>
- Rai, S., Graff, K., Tansey, R., & Bray, S. (2024). How do tasks impact the reliability of fMRI functional connectivity? *Human Brain Mapping*, 45(3), e26535. <https://doi.org/10.1002/hbm.26535>
- Ranta, K., Aalto-Setälä, T., Heikkinen, T., & Kiviruusu, O. (2024). Social anxiety in Finnish adolescents from 2013 to 2021: change from pre-COVID-19 to COVID-19 era, and mid-pandemic correlates. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 59(1), 121–136. <https://doi.org/10.1007/s00127-023-02466-4>
- Rapee, R. M., & Heimberg, R. G. (1997). A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 35(8), 741–756. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(97\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(97)00022-3)
- Rapee, Ronald M., Creswell, C., Kendall, P. C., Pine, D. S., & Waters, A. M. (2023). Anxiety disorders in children and adolescents: A summary and overview of the literature. *Behaviour Research and Therapy*, 168(104376), 104376. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2023.104376>
- Rapee, Ronald M., McLellan, L. F., Carl, T., Hudson, J. L., Parker, E., Trompeter, N., & Wuthrich, V. M. (2024). Testing theoretical processes that maintain paediatric social anxiety: A comparison between children and adolescents with social anxiety disorder, other mental disorders, and non-clinical controls. *Behaviour Research and Therapy*, 183(104638), 104638. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2024.104638>
- Rapee, Ronald M., & Spence, S. H. (2004). The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clinical Psychology Review*, 24(7), 737–767. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.06.004>
- Reid, S. C., Salmon, K., & Lovibond, P. F. (2006). Cognitive Biases in Childhood Anxiety, Depression, and Aggression: Are they Pervasive or Specific? *Cognitive Therapy and Research*, 30(5), 531–549. <https://doi.org/10.1007/s10608-006-9077-y>
- Ren, J., Ma, L., Wu, W., Qiu, J., Zhang, Z., Hong, Y., Wang, Z., Hou, X., Jin, J., Hu, W., Wu, Y., Chen, X., Luo, J., Fan, C., Wang, K., & Li, X. (2025). Activation likelihood estimation meta-analysis of the effects of cognitive behavioral therapy on brain activation in the treatment of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 2025, 3557367. <https://doi.org/10.1155/da/3557367>
- Renart, A., & Machens, C. K. (2014). Variability in neural activity and behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 25, 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.02.013>
- Rodgers, N. H., Lau, J. Y. F., & Zebrowski, P. M. (2022). Examining the Effects of Stuttering and Social Anxiety on Interpretations of Ambiguous Social Scenarios Among Adolescents. *Journal of Communication Disorders*, 95, 106179. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2021.106179>
- Rozenman, M., Sweeny, T. D., McDonagh, D. C., Jones, E. L., & Subar, A. (2024). Anxious youth and adults share threat-biased interpretations of linguistic and visual ambiguity: A proof of concept study. *Journal of Anxiety Disorders*, 105, 102878. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2024.102878>
- Salari, N., Heidarian, P., Hassanabadi, M., Babajani, F., Abdoli, N., Aminian, M., & Mohammadi, M. (2024). Global prevalence of social anxiety disorder in children, adolescents and youth: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Prevention* (2022), 45(5), 795–813. <https://doi.org/10.1007/s10935-024-00789-9>
- Scheinost, D., Noble, S., Horien, C., Greene, A. S., Lake, E. M., Salehi, M., Gao, S., Shen, X., O'Connor, D., Barron, D. S., Yip, S. W., Rosenberg, M. D., & Constable, R. T. (2019). Ten simple rules for predictive modeling of individual differences in neuroimaging. *NeuroImage*, 193, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.057>
- Schniering, C. A., & Rapee, R. M. (2004). The Relationship Between Automatic Thoughts and Negative Emotions in Children and Adolescents: A Test of the Cognitive Content-Specificity Hypothesis. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(3), 464–470. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.3.464>
- Scholten, W. D., Batelaan, N. M., van Balkom, A. J., Wjh Penninx, B., Smit, J. H., & van Oppen, P. (2013). Recurrence of anxiety disorders and its predictors. *Journal of Affective Disorders*, 147(1–3), 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.031>
- Sequeira, S. L., Rodman, A. M., Nesi, J., & Silk, J. S. (2025). Social threat and adolescent mental health. *Nature Reviews Psychology*, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s44159-025-00484-4>
- Sequeira, S. L., Silk, J. S., Ladouceur, C. D., Hanson, J. L., Ryan, N. D., Morgan, J. K., McMakin, D. L., Kendall, P. C., Dahl, R. E., & Forbes, E. E. (2021). Association of neural reward circuitry function with response to psychotherapy in youths with anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 178(4), 343–351. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010094>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development

- and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Spence, S. H., & Rapee, R. M. (2016). The etiology of social anxiety disorder: An evidence-based model. *Behaviour Research and Therapy*, 86, 50–67. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.06.007>
- Spisak, T., Bingel, U., & Wager, T. D. (2023). Multivariate BWAS can be replicable with moderate sample sizes. *Nature*, 615(7951), E4–E7. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05745-x>
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 355, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Stiede, J. T., Trent, E. S., Viana, A. G., Guzik, A. G., Storch, E. A., & Hershfield, J. (2023). Cognitive behavioral therapy for children and adolescents with anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 543–558. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2022.12.001>
- Strawn, J. R., Cotton, S., Luberto, C. M., Patino, L. R., Stahl, L. A., Weber, W. A., Eliassen, J. C., Sears, R., & DelBello, M. P. (2016). Neural function before and after mindfulness-based cognitive therapy in anxious adolescents at risk for developing bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(4), 372–379. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0054>
- Strawn, J. R., Lu, L., Peris, T. S., Levine, A., & Walkup, J. T. (2021). Research Review: Pediatric anxiety disorders - what have we learnt in the last 10 years? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 62(2), 114–139. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13262>
- Stuijtzand, S., Creswell, C., Field, A. P., Pearcey, S., & Dodd, H. (2018). Research Review: Is anxiety associated with negative interpretations of ambiguity in children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 59(11), 1127–1142. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12822>
- Subar, A. R., Humphrey, K., & Rozenman, M. (2022). Is interpretation bias for threat content specific to youth anxiety symptoms/diagnoses? A systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 31(9), 1341–1352. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01740-7>
- Subar, A. R., & Rozenman, M. (2021). Like parent, like child: Is parent interpretation bias associated with their child's interpretation bias and anxiety? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 291, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.020>
- Tillfors, M., & Van Zalk, N. (2015). Easier to accelerate than to slow down: Contributions of developmental neurobiology for the understanding of adolescent social anxiety. In *Social anxiety and phobia in adolescents: Development, manifestation and intervention strategies* (pp. 71–94). Springer International Publishing/Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16703-9_4
- Tsikonofilos, K., Kumar, A., Ampatzis, K., Garrett, D. D., & Månsson, K. N. T. (2025). The promise of investigating neural variability in psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 98(3), 195–207. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2025.02.004>
- van Borkulo, C., Epskamp, S., Jones, P., Haslbeck, J., & Millner, A. (2019). *NetworkComparisonTest: Statistical Comparison of Two Networks Based on Three Invariance Measures* (2.2.1). <https://CRAN.R-project.org/package=NetworkComparisonTest>
- Vassilopoulos, S. P., Brouzos, A., & Moberly, N. J. (2017). The predictors of anticipatory processing before a social-evaluative situation. *Journal of Experimental Psychopathology*, 8(4), 443–454. <https://doi.org/10.5127/jep.061116>
- Verhoef, R. E. J., Alsem, S. C., Verhulp, E. E., & De Castro, B. O. (2019). Hostile Intent Attribution and Aggressive Behavior in Children Revisited: A Meta-Analysis. *Child Development*, 90(5), e525–e547. <https://doi.org/10.1111/cdev.13255>
- Waite, P., Codd, J., & Creswell, C. (2015). Interpretation of ambiguity: Differences between children and adolescents with and without an anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 188, 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.022>
- Walder, N., Berger, T., Hürzeler, D., McDougal, E., Edbrook-Childs, J., & Schmidt, S. J. (2025). Prevention and treatment of social anxiety disorder in adolescents: mixed method randomised controlled trial of the guided online intervention SOPHIE. *Scientific Reports*, 15(1), 25141. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-10193-w>
- Warwick, H., Reardon, T., Cooper, P., Murayama, K., Reynolds, S., Wilson, C., & Creswell, C. (2017). Complete recovery from anxiety disorders following Cognitive Behavior Therapy in children and adolescents: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 52, 77–91. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.12.002>
- Waschke, L., Kloosterman, N. A., Obleser, J., & Garrett, D. D. (2021). Behavior needs neural variability. *Neuron*, 109(5), 751–766. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.01.023>
- Westbrook, C. A., Schlund, M., Silk, J. S., Forbes, E. E., Ryan, N. D., Dahl, R. E., McMakin, D. L., Kendall, P.

- C., Mannarino, A., & Ladouceur, C. D. (2025). The role of reward-related brain activity in response to treatment and later depression severity: data from a randomized controlled trial in early adolescents with anxiety disorders. *Translational Psychiatry*, 15(1), 286. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03388-2>
- White, L. K., Sequeira, S., Britton, J. C., Brotman, M. A., Gold, A. L., Berman, E., Towbin, K., Abend, R., Fox, N. A., Bar-Haim, Y., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2017). Complementary features of attention bias modification therapy and cognitive-behavioral therapy in pediatric anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 174(8), 775–784. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16070847>
- Williams, L. M., & Whitfield Gabrieli, S. (2024). Neuroimaging for precision medicine in psychiatry. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 50(1), 246–257. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01917-z>
- Wong, Q. J. (2016). Anticipatory processing and post-event processing in social anxiety disorder: An update on the literature. *Australian Psychologist*, 51(2), 105–113. <https://doi.org/10.1111/ap.12189>
- Wong, Q. J. J., & Rapee, R. M. (2016). The aetiology and maintenance of social anxiety disorder: A synthesis of complimentary theoretical models and formulation of a new integrated model. *Journal of Affective Disorders*, 203, 84–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.069>
- Xie, S., Zhang, X., Cheng, W., & Yang, Z. (2021). Adolescent anxiety disorders and the developing brain: comparing neuroimaging findings in adolescents and adults. *General Psychiatry*, 34(4), e100411. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100411>
- Zugman, Andre, Ringlein, G. V., Finn, E. S., Lewis, K. M., Berman, E., Silverman, W. K., Lebowitz, E. R., Pine, D. S., & Winkler, A. M. (2025). Brain functional connectivity and anatomical features as predictors of cognitive behavioral therapy outcome for anxiety in youths. *Psychological Medicine*, 55(e91), e91. <https://doi.org/10.1017/S0033291724003131>