



Universiteit Utrecht



Faculteit Sociale Wetenschappen
Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie

Altrecht Academisch Angstcentrum

Het verschil in angstreacties tussen angstpatiënten en gezonde controles in angstige en veilige situaties.

Het proces van angstacquisitie en -extinctie door middel van klassieke conditionering en
verbale instructies bij angstpatiënten en gezonde controles.

Masterscriptie

12 juli 2013

C.D.H. Hikspoors | 3711978

In samenwerking met J.C. van Leeuwen | 3368211

Eerste beoordelaar:

P. Duits, MSc

Tweede beoordelaar:

Dr. J.M.P. Baas

*Stel je zelf bloot aan je diepste angst; En daarna, heeft angst geen macht meer; En de angst voor
vrijheid slinkt en verdwijnt; Je bent vrij.*

*Uit het Engels: Expose yourself to your deepest fear: after that, fear has no power, and the fear of
freedom shrinks and vanishes. You are free.*

Jim Morrison

Amerikaans zanger, dichter en tekstschrijver 1943-1971

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Abstract	4
Inleiding	5
Methode	8
Resultaten	12
Discussie	18
Literatuur	23
Dankwoord	26
Bijlagen	
Bijlage 1: Interpretatie opleidingsniveau	27
Bijlage 2: Tabellen	28

Samenvatting

Onderzoek naar angstconditionering wordt gedaan om te begrijpen welke processen betrokken zijn bij de acquisitie en extinctie van angst. Het is van belang goed zicht te krijgen op de verschillen tussen angstpatiënten en gezonde controles bij angstacquisitie en extinctie met het oog op behandeling van angststoornissen. In een conditioneringsexperiment doorliepen 15 angstpatiënten en 30 gezonde controles een computertaak in vijf fasen; de habituatiefase, de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase en de geïnstrueerde extinctiefase. In iedere fase dienden twee plaatjes van gezichten als een CS+ en een CS-, waarbij de CS+ tijdens de acquisitiefasen werd gevolgd door een schok (US). Tijdens de verbale instructies werden participanten geïnformeerd over de CS-US relatie. De subjectieve mate van angst en de verwachting van de schok werden gemeten middels een 5-punts VAS schaal en de objectieve maat van angst werd gemeten middels de startle reactie. Onderzocht werd in hoeverre de acquisitie en extinctie van angst bij angstpatiënten verschilt ten opzichte van gezonde controles. Resultaten lieten zien dat angstpatiënten voor de subjectieve mate van angst minder extinctie vertoonden voor de CS+ ten opzichte van gezonde controles na de verbale instructie. Voor de objectieve maat van angst bleek dat gezonde controles door klassieke conditionering een hogere angstreactie hadden voor de CS+ ten opzichte van de angstpatiënten tijdens de acquisitie. Uit exploratief onderzoek bleek in de ongeïnstrueerde acquisitiefase een verlaagd niveau van discriminatie voor angstpatiënten ten opzichte van gezonde controles voor de objectieve maat van angst. Gezonde controles maakten hier al onderscheid tussen angstige situaties en veilige situaties, terwijl er bij angstpatiënten een trend werd gevonden waarbij zij pas na de verbale instructie dit onderscheid leken te maken. Vervolgonderzoek zou deze trend met een grotere steekproef verder moeten onderzoeken, wenselijk met een grotere steekproef. Wat betreft de extinctie van angstreacties bleek dat angstpatiënten angsten minder snel afleren dan gezonde controles. Het is van belang extinctie te bevorderen waardoor exposure behandeling sneller en effectiever kan plaatsvinden. Een mogelijkheid om de extinctie te bevorderen is een combinatie van het geven van de stof D-cycloserine en exposure behandeling. Op dit moment wordt hier onder andere door het Altrecht Academisch Angstcentrum onderzoek naar gedaan.

Abstract

Fear conditioning research is done to understand the processes involved in the acquisition and extinction of anxiety and anxiety symptoms. It is important to understand the differences between anxiety patients and healthy controls in fear acquisition and extinction in order to treat anxiety disorders. In a conditioning experiment 15 anxiety patients and 30 healthy controls took part in a computer task in five phases; the habituation, the uninstructed acquisition, the instructed acquisition, the uninstructed extinction and the instructed extinction phase. At each phase two pictures of faces served as a CS+ and CS- wherein during the acquisition phases the CS+ was followed by an electric shock (US). During verbal instructions participants were informed about the CS-US relation. The subjective level of fear and the expectation of the shock were measured using a 5-point VAS scale and the objective level of anxiety was measured by the startle response. Current research examined the differences in acquisition and extinction of fear in anxiety patients compared to healthy controls. Results demonstrate that anxiety patients showed less extinction for the CS+ compared to healthy controls after the verbal instruction, for the subjective level of anxiety. Healthy controls showed higher anxiety responses for the CS + due to classical conditioning compared to anxiety patients during acquisition, for the objective level of anxiety. Explorative research demonstrate that anxiety patients showed a reduced level of discrimination learning compared to healthy controls, in the uninstructed acquisition phase. Here, healthy controls made a distinction between fearful situations and safe situations during classical conditioning, while anxiety patients showed a trend where they appear to make this distinction after the verbal instruction. Future research should investigate this trend with a larger sample. At the process of extinction of fear responses anxiety patients show that they unlearn fear slower compared to healthy controls. It is important to enhance extinction, allowing exposure treatment to take place more quickly and effectively. A way to enhance extinction is a combination of the substance D-cycloserine and exposure treatment. Currently, this research is being done by Altrecht Academisch Angstcentrum.

Inleiding

Angst is een adaptieve reactie ter signalering van dreigend gevaar. Wanneer deze angstreactie een disfunctionele intensiteit of duur aanneemt, kan een angststoornis ontstaan. Een angststoornis is een invaliderende conditie waarin een pathologische, excessieve angst centraal staat, met het onvermogen om deze emoties te overwinnen (Ohman, 1993; Rosen & Schulkin, 1998). Angststoornissen zoals een sociale fobie, paniekstoornis, specifieke fobie en posttraumatische stressstoornis, behoren tot de meest voorkomende psychiatrische stoornissen in de Nederlandse bevolking, met een geschatte levensduur prevalentie van 19,6% (de Graaf, ten Have, van Gool & van Dorsselaer, 2012). Angst gaat dikwijls gepaard met fysiologische reacties als zweten, een verhoogde hartslag, een verhoogde bloeddruk en kortademigheid en gedragsmatige reacties als extreme waakzaamheid, overdreven schrikreacties en vermijding (Delgado, Olsson & Phelps, 2006; Grillon, 2002).

Klassieke conditionering kan model staan voor leermechanismen in angststoornissen (Lissek, Powers, McClure, Phelps, Woldehawariat, Grillon & Pine, 2005). In het proces van angstacquisitie (ACQ) wordt een neutrale stimulus, zoals een auto, gepaard met een aversieve ongeconditioneerde stimulus (US), bijvoorbeeld een ongeluk. Na aanbieder wordt de neutrale stimulus, die eerder geen emotionele reactie gaf, een geconditioneerde stimulus (CS). De CS wordt een voorbode van de US en zal de daarmee geassocieerde angst oproepen, de zogenaamde geconditioneerde reactie (CR). Oftewel, bij waarneming van een auto wordt een associatie met 'ongeluk' geactiveerd, als gevolg waarvan een angstreactie optreedt. Extinctie (EXT) is het proces waarin herhaaldelijke blootstelling aan de CS zonder een US zorgt voor een afname van de CR. Hierbij wordt geleerd dat een autorit niet altijd wordt gevolgd door een ongeluk, waardoor de angstreactie afneemt wanneer men vaker wordt blootgesteld aan een autorit. Hoewel conditionering over het algemeen een adaptieve manier van leren is, wordt het mogelijk een bron van pathologie zodra het te snel verwerven van angst of het generaliseren van angst bijdraagt aan de ontwikkeling en instandhouding van angst, of zodra angstreacties op een CS blijven bestaan in afwezigheid van een US (Lau, Lissek, Nelson, Lee, Roberson-Nay, Poeth, Jenness, Ernst, Grillon & Pine 2007; Lissek et al., 2005).

Onderzoek gericht op conditionering wordt gedaan om te begrijpen welke processen betrokken zijn bij de acquisitie van angst en welke processen bijdragen aan extinctie van angst en vermindering van angstsymptomen. Het is van belang goed zicht te krijgen op de verschillen tussen angstpatiënten en gezonde controles bij angstacquisitie en extinctie met het oog op behandeling van angststoornissen. Exposure therapie is een van de meeste gebruikte interventies voor de behandeling van angststoornissen. Bij exposure wordt de patiënt herhaaldelijk voor langere periodes blootgesteld aan het gevreesde object of situatie in de afwezigheid van aversieve consequenties. Exposure is gebaseerd op de principes van extinctie (Hofmann, 2008; Lau et al., 2008; Lovibond, Davis & O'Flaherty, 2000). Het is daarom van belang meer kennis te vergaren over het proces van extinctie, om de behandeling van angststoornissen te optimaliseren door bijvoorbeeld het bevorderen van extinctieprocessen. Een verandering van de CS-US associatie, naar aanleiding van het hierboven beschreven leerproces,

verklaart mogelijk het mechanisme achter exposure therapie. Exposure therapie is namelijk een cognitieve interventie die de verwachting van dreiging verandert, waardoor de CS-US relatie doorbroken wordt. Bij geïnstrueerd leren worden participanten door middel van verbale instructies bewust gemaakt van de CS-US associatie (Mechias, Etkin & Kalisch, 2009). Cognitieve interpretatie van de instructies wordt gezien als een belangrijk en wellicht essentieel aspect in het verkrijgen van de conditioneringsrespons (Dawson, Catania, Schell & Grings, 1979). Bewuste beoordeling over een bedreiging (CS+) of veiligheidssignaal (CS-) omvat namelijk expliciete kennis over de CS-US associatie. Ook hier kan gesteld worden dat meer kennis over de rol van verbale instructie zou kunnen bijdragen aan verbetering van de behandeling van angststoornissen. Herhaaldelijk is aangetoond dat angstreacties bij de acquisitie en extinctie na verbale instructie gelijk zijn aan die na klassieke conditionering, waarbij de fysiologische reacties gemeten werden met onder andere huidgeleiding en startle reflex (Olsson & Phelps, 2004; Grillon, Ameli, Merikangas, Woods & Davis, 1991; Hugdahl & Öhman, 1977). Deze onderzoeken naar het effect van verbale instructie op conditionering vergeleken voornamelijk studenten die niet werden geïnformeerd over de CS-US relatie met studenten die wel werden geïnformeerd over de CS-US relatie (Olsson & Phelps, 2004; Grillon, Ameli, Merikangas, Woods & Davis, 1991; Hugdahl & Öhman, 1977). Door het gekozen design is het mogelijk dat het stressniveau, of de autonome arousal van de geïnstrueerde participanten verhoogd werd door de instructies. Een verschil in conditionering zou dan tot stand zijn gekomen door de secundaire effecten van de instructies en niet slechts door bewustzijn van de CS-US relatie (Dawson et al., 1979). In het huidige onderzoek wordt gebruik gemaakt van een design waarbij angstpatiënten en gezonde controles zowel een ongeïnstrueerde fase als een geïnstrueerde fase doorlopen. Hierdoor kan het proces van spontane acquisitie en extinctie van de CS-US relatie onderzocht worden. De instructie tijdens extinctie zorgt ervoor dat de inhibitie van angst op de CS+ bestudeerd kan worden, dus in een situatie die als veilig is bestempeld. Er is geen eerder onderzoek gevonden waarbij het effect van instructies werd onderzocht tijdens acquisitie en extinctie bij angstpatiënten en gezonde controles.

Wel zijn er eerdere angstconditioneringsstudies verricht bij groepen angstpatiënten en gezonde controles, waarbij er aanwijzingen zijn gevonden voor verschillende angstreacties tussen deze groepen. Lissek en collega's (2005) willen met een meta-analyse duidelijkheid geven over de verschillen in angstconditionering tussen angstpatiënten en gezonde controles. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen twee paradigma's, namelijk het simpele paradigma en het discriminatie paradigma. Bij het simpele paradigma wordt een enkele CS tijdens acquisitie gepaard met een US en wordt tijdens extinctie een enkele CS gebruikt. Bij het discriminatie paradigma wordt een stimulus (de CS+) tijdens de acquisitiefase gepaard met de US, terwijl de andere stimulus (de CS-) niet wordt gepaard met de US. Tijdens de extinctiefase worden zowel een CS+ als CS- gebruikt, die beide niet gevolgd worden door de US. Daarnaast dient een inter-trial interval (ITI) als een neutraal meetmoment en kan deze tijdens het experiment gebruikt worden als baseline ten opzichte van de CS+ en CS-. Lissek en collega's (2005) vonden op het simpele paradigma een bescheiden verhoging van de

CS+ versus ITI tijdens zowel de acquisitie als de extinctie onder angstpatiënten. Peri, Ben-Shakhar, Orr en Shalev (2000) vonden zowel een grotere reactie op de CS+ versus ITI als een grotere reactie op de CS- versus ITI voor angstpatiënten ten opzichte van gezonde controles bij de acquisitie en de extinctie. Over het discriminatie paradigma (het verschil tussen reacties op de CS+ en de CS-) bestaan tegenstrijdige hypothesen. Volgens Orr, Metzger, Lasko, Macklin, Peri en Pitman (2000) is er sprake van een hoger niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten. Dit betekent dat angstpatiënten een sterkere angstreactie op de CS+ zouden hebben ten opzichte van de CS- tijdens de acquisitie en de extinctie. In lijn met deze theorie vonden Orr en collega's (2000) een verhoogd niveau van discriminatieconditionering van angstpatiënten bij zowel acquisitie als extinctie ten opzichte van gezonde controles. In tegenstelling tot deze studie wordt ook bevestiging gevonden voor de hypothese van een verminderd niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten. Ayers, White en Powell (2003) vonden differentiële reacties tussen de CS+ en CS- alleen in gezonde controles ten opzichte van angstpatiënten tijdens de acquisitie en extinctie. Blechert, Michael, Vriends, Margraf & Wilhelm (2007) vonden resultaten waarbij angstpatiënten een verminderd niveau van discriminatieleren lieten zien tussen de CS+ en de CS- ten opzichte van gezonde controles bij de extinctie, waarbij angstpatiënten een tragere extinctie lieten zien voor de CS+. Uit de resultaten van de meta-analyse van Lissek en collega's (2005) blijkt niveau van discriminatieleren gelijk te zijn bij angstpatiënten en gezonde controles tijdens acquisitie en extinctie. Er is tot nu toe geen doorslaggevend bewijs voor één van de bovengenoemde hypothesen.

In het huidige onderzoek wordt onderzocht in hoeverre de acquisitie en de extinctie van angst bij angstpatiënten verschillend is ten opzichte van de acquisitie en de extinctie van angst bij gezonde controles. Daarnaast wordt er onderzocht in hoeverre angstreacties van angstpatiënten verschillen ten opzichte van angstreacties van gezonde controles bij verbale instructie tijdens de acquisitie- en extinctiefase. Participanten doorlopen vijf fasen namelijk; de habitatiefase, de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase en de geïnstrueerde extinctiefase. De verwachting bij zowel de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase, als de geïnstrueerde extinctiefase is dat angstpatiënten een grotere reactie hebben op de CS+ en de CS- (beide ten opzichte van de ITI) ten opzichte van gezonde controles (Lissek et al., 2005; Grillon en Morgan, 1999; Peri, Ben-Shakhar, Orr en Shalev, 2000). Daarnaast wordt op exploratieve wijze onderzocht of er sprake is van een verlaagd, gelijk of verhoogd niveau van discriminatieleren (het verschil tussen reacties op de CS+ en de CS-) bij angstpatiënten en gezonde controles in de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase en de geïnstrueerde extinctiefase. Dit wordt door middel van exploratieve analyses onderzocht, omdat de richting zowel afhangt van de uitkomsten van de CS+ als de CS-. Ook is er in de literatuur geen consensus over de richting van het discriminatieleren. Vervolgens wordt er onderzocht hoe de reacties op de CS+ en de CS- veranderen na de verbale instructie in de acquisitiefase en de extinctiefase. Ook hier worden verschillen in

angstreactions tussen angstpatiënten en gezonde controles op exploratieve wijze onderzocht. Er zijn geen eerdere onderzoeken bekend waarbij angstreactions aan- en afgeleerd worden door middel van klassieke conditionering én verbale instructie bij angstpatiënten en gezonde controles. Hierdoor zijn er geen eerdere resultaten om een verwachting op te baseren over het effect van de verbale instructie.

Methode

Participanten

Angstpatiënten:

Participanten werden geworven via het Altrecht Academisch Angstcentrum. Patiënten die zich bij deze gespecialiseerde topklinische GGZ-afdeling voor behandeling en diagnostiek van angststoornissen hadden aangemeld, kregen tijdens de voormeting een informatiepakket over het onderzoek mee naar huis. Twee weken later werden zij door de onderzoeker telefonisch benaderd voor deelname aan het onderzoek. Geïnccludeerd werden patiënten met een gediagnosticeerde angststoornis als hoofddiagnose op basis van de SCID-I (First, Gibbon & Williams, 1996) in de leeftijd van 18 tot en met 65 jaar. Het uiteindelijke aantal participanten in de experimentele groep, bedroeg 15 angstpatiënten, met een gemiddelde leeftijd van 35,47 jaar (SD= 9,00) en waarvan 60% man.

Gezonde controles:

Participanten in de controlegroep werden geworven via flyers en posters, opgehangen in de plaatselijke supermarkten en buurtcentra. Exclusiecriteria waren als volgt: leeftijd onder de 18 jaar en boven de 65 jaar; het voldoen aan de diagnostische criteria van een angststoornis, stemmingsstoornis, psychotische stoornis, eetstoornis, somatisatiestoornis, of alcohol- of middelenmisbruik of afhankelijkheid; het hebben van een medische conditie die de fysiologische reactie kan beïnvloeden (zoals multipale sclerose, reuma); het hebben van een aandoening aan het hart. Na aanmelding voor deelname aan het onderzoek, kregen de geïnteresseerden een informatiebrief over het onderzoek en werden zij telefonisch gescreend op diagnostische status door middel van de Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI). De MINI is een kort diagnostisch gestructureerd interview voor het classificeren van ICD-10 en DSM-IV psychiatrische stoornissen (van Vliet & de Beurs, 2007). Het uiteindelijke aantal participanten in de controlegroep bedroeg 30 participanten, met een gemiddelde leeftijd van 40,07 jaar (SD = 15,96) en waarvan 30% man.

Het protocol van het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Procedure

Het experiment vond plaats in een rustige kamer. Alle participanten tekenden een toestemmingsverklaring en bij alle participanten werden de Nederlandse Leestest voor Volwassenen en Cijferreeksen van de WAIS-III afgenomen. Voor aanvang van het psychofysiologisch onderzoek

werd aan participanten verteld dat tijdens de taak de fysiologische reacties werden gemeten en dat elektrische pulsen gegeven zouden worden. Er werd vooraf geen informatie gegeven over de CS-US associatie. Nadat de participant plaats had genomen voor het computerbeeldscherm, werden elektroden aangebracht. Er werden twee Skin Conductance Response (SCR) elektroden aangebracht op de handpalm van de niet-dominante hand en er werden drie Elektro-Myogram (EMG) elektroden aangebracht, waarvan twee onder het linkeroog en één op het voorhoofd. Ten slotte werd er een sensor voor elektrische stimulatie aangebracht op de niet-dominante pols. De intensiteit van de elektrische puls werd per participant ingesteld met een Shock Workup procedure. Door middel van het beoordelen van de schokken op een 5-puntschaal werd de intensiteit van de elektrische stimulatie in vijf trials ingesteld, waarbij de schok als ‘erg vervelend, maar niet pijnlijk’ werd ervaren.

De conditioneringstaak bestond uit vijf fasen, namelijk een habituatiefase (4 CS+ trials, 4 CS- trials, 4 ITI trials), een ongeïnstrueerde acquisitiefase (8 CS+ trials, 8 CS- trials, 8 ITI trials), een geïnstrueerde acquisitiefase (6 CS+ trials, 6 CS- trials, 6 ITI trials), een ongeïnstrueerde extinctiefase (8 CS+ trials, 8 CS- trials, 8 ITI trials) en een geïnstrueerde extinctiefase (6 CS+ trials, 6 CS- trials, 6 ITI trials). Elke trial duurde 14-16 seconden. Elke fase duurde ongeveer vijf minuten. Twee plaatjes van gezichten, namelijk een blauw en een geel gezicht, dienden als een CS+ en een CS- (counterbalanced tussen de participanten). De gezichtsuitdrukking van beide gezichten waren neutraal (Tottenham, Tanaka, Leon, McCarry, Nurse, Hare, Marcus, Westerlund, Casey, & Nelson, 2009). De intertrial interval (ITI) bestond uit een fixatiekruis. Naast de plaatjes werden korte geluiden gedurende het hele onderzoek via een hoofdtelefoon aangeboden om de startle respons op te wekken. In de eerste fase, de habituatiefase, werden de plaatjes en geluiden aangeboden om participanten te laten wennen aan de taak. In de daaropvolgende ongeïnstrueerde acquisitiefase werd het blauwe óf gele gezicht (afhankelijk van de conditie) in 75% van de gevallen gevolgd door een elektrische schok (US). De participant ontving in deze fase zes schokken. Voorafgaand aan de derde fase, de geïnstrueerde acquisitiefase, werd mondeling en visueel aan de participant medegedeeld wanneer de elektrische stimulatie plaatsvond. Opnieuw werd 75% van de CS+’en gevolgd door een schok. De participant ontving in deze fase vijf schokken. In de vierde fase, de ongeïnstrueerde extinctiefase, werd zonder aankondiging geen elektrische stimulatie meer toegediend. Voorafgaand aan de vijfde en laatste fase werd mondeling en schriftelijk aan participanten medegedeeld dat er geen elektrische stimulatie meer plaats zou vinden. Na iedere fase van de conditioneringstaak werd deelnemers gevraagd de mate van US-verwachting, een beoordeling van de plaatjes, geluiden en schokken, de zekerheid van antwoorden en de mate van concentratie aan te geven op een visueel analoge schaal. Na de psychofysiologische taak vulden de participanten online een aantal vragenlijsten in via het programma Survalyzer. Participanten ontvingen een bijdrage van 10 euro voor deelname aan het onderzoek en werden na afloop geïnformeerd over de specifieke doelen en verwachtingen van het onderzoek.

Meetinstrumenten/ stimuli

De scores van de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV) werden met behulp van de normering van Schmand, Lindeboom en Harskamp (1992) omgezet in IQ-scores. De ruwe scores van Cijferreeksen vooruit en achteruit van de WAIS-III werden geïnterpreteerd met behulp van de handleiding van de WAIS-III van Weschler (2004). De gezichtsafbeeldingen zijn verkregen uit de NimStim Data set van Tottenham (Tottenham, Tanaka, Leon, McCarry, Nurse, Hare, Marcus, Westerlund, Casey, & Nelson, 2009). De schokelektroden werden aangebracht op de mediale zenuw aan de binnenkant van de pols van de niet-dominante hand. De elektrische schokken bestonden uit 625-ms reeksen van 2-ms pulsen en werden toegediend door een Digitimer DS7A generator. De akoestische stimuli werden simultaan aan beide oren aangeboden door een hoofdtelefoon. De geluiden 95 dB(A) en duurden 50 ms.

De mate van angst werd door drie uitkomstmaten gemeten. Allereerst de mate van subjectieve angst, gemeten met de visueel analoge schalen (VAS), ten tweede de verwachting van de schok gemeten met de VAS schalen en als derde de startle reflex door middel van de Elektro-Myogram (EMG). Skin Conductance Response (SCR) werd uiteindelijk niet meegenomen als uitkomstmaat in het huidige onderzoek. De VAS schalen zijn een psychometrisch meetinstrument, bestaande uit een rechte lijn van 0-100 met aan beide uitersten twee tegenovergestelde beweringen (helemaal niet – heel erg). Na iedere fase werd de participant vijf tot acht vragen gesteld als: 'Hoe bang/nerveus was u tijdens het zien van het blauwe/gele plaatje?' en 'Hoe waarschijnlijk was het voor u dat u een elektrische prikkel kreeg, nadat u het blauwe/gele plaatje had gezien?'. Hiermee wordt de subjectieve mate van angst gemeten, als ook het bewustzijn van de CS-US relatie. De startle reflex, die de objectieve mate van angst weergeeft, werd gemeten door EMG-activiteit van de linker circulaire oogspier. Twee 4-mm Ag/AgCl elektroden gevuld met Signa Elektrodegel werden ongeveer 1 cm onder de pupil en 1 cm onder de buitenste ooghoek geplaatst, en een 8-mm Ag/AgCl grondelektrode werd op het voorhoofd geplaatst. EMG-activiteit werd opgenomen met een Biopac Systems MP150.

Via het programma Survalyzer, een online enquête programma vulden de participanten een aantal vragenlijsten in. De mate van depressie, angst en algehele psychische klachten werden gemeten door vragenlijsten als de Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II), de Beck Anxiety Inventory (BAI) en de Brief Symptom Inventory (BSI). De BDI-II is een veelgebruikte betrouwbare en valide korte zelfrapportage vragenlijst voor het meten van de algehele ernst van een depressie. De vragenlijst bestaat uit 21 rijtjes uitspraken van klachten en meet cognitieve, vegetatieve en affectieve symptomen. De totaalscore is een maat voor de algehele ernst van depressieve symptomen (Dozois, Dobson & Ahnberg, 1998). De BAI is een vragenlijst die de mate van angst meet over de afgelopen week. Deze valide en betrouwbare zelfrapportage vragenlijst bevat 21 items met vragen over de symptomen van angst (Beck, Epstein, Brown & Steer, 1988). De BSI is de verkorte versie van de Symptom Checklist (SCL-90-R). Met de 53 items van de BSI kan een overzicht worden gekregen van de psychische klachten of symptomen en hun intensiteit bij adolescenten en volwassenen vanaf 18 jaar

(Beurs & Zitman, 2006). De zelfbeoordelingslijst is een screeningsinstrument voor veel voorkomende symptomen. Naast deze vragenlijsten vulden participanten ook de vragenlijsten State Trait Anxiety Inventory (STAI), Brugha, Anxiety Sensitivity Index (ASI), Attentional Control Scale (ACS), EuroQol 5D (EQ-5D), TIC-P en Outcome Questionnaire (OQ-45) in. Deze vragenlijsten werden standaard geïntegreerd in de behandeling van angstpatiënten bij het AAA en werden tevens bij de controlegroep afgenomen. Enkel de BDI-II, BAI en BSI werden meegenomen in de statistische analyses om onze verwachting na te gaan dat angstpatiënten daadwerkelijk hoger scoren dan de controlegroep met betrekking tot angstklachten, depressieve klachten en andere psychische klachten

Statistische analyses

De startle data werden geanalyseerd met behulp van het programma Startle Analyser Biopac, versie 11.20 (2012). De EMG responsen werden visueel beoordeeld om vast te stellen dat de reactie binnen 21 tot 80 milliseconden plaats vond na de akoestische stimulus, zoals voorgeschreven in de richtlijnen van Blumenthal, Cuthbert, Filion, Hackley, Lipp en van Boxtel (2005). Wanneer de participant bij meer dan 50% van de trials non-respons en artefacten vertoonde, werd de data niet meegenomen in verdere analyses. Zowel de waarde van de baseline amplitude als de topamplitude werden gemeten voor iedere individuele trial. Vervolgens werd het verschil berekend tussen de topwaarden en de baselinewaarden. Per fase werden gemiddelden berekend voor elke conditie (CS+, CS- en ITI). Voor de habituatiefase werd een gemiddelde berekend voor elke conditie (trials 1-3). Voor de ongeïnstrueerde acquisitie- en extinctiefase werden gemiddelden berekend in twee blokken voor iedere conditie (trials 1-3 en trials 4-6). Voor de geïnstrueerde acquisitie- en extinctiefase werden gemiddelden berekend in twee blokken voor iedere conditie (trials 1-2 en 3-5). De data werd in SPSS getransformeerd met het programma SPSS Converter, versie 14.20 (2010).

De data werden geanalyseerd met behulp van het programma SPSS 20. T-testen voor continue variabelen en chi-kwadraattoetsen voor categorische variabelen werden uitgevoerd, om te bepalen in hoeverre de angstpatiënten en de controlegroep van elkaar verschilden op de demografische gegevens (sekse, leeftijd, opleidingsniveau), NLV-score, WAIS-III score en vragenlijsten (BDI-II, BAI, BSI). Er werd een omnibus variantieanalyse (ANOVA) uitgevoerd om algehele significante verschillen tussen de variabelen groep, stimulustype en fase te vinden. Hiervoor werden drie herhaalde metingen-variantieanalyses gebruikt met de VAS schaal mate van subjectieve angst, de VAS schaal verwachting van de schok en startle waarden als afhankelijke variabelen, en groep (between-subject factor; angstpatiënten en gezonde controles), fase (within subject factor; habituatiefase, ongeïnstrueerde acquisitie, geïnstrueerde acquisitie, ongeïnstrueerde extinctie en geïnstrueerde extinctie) en stimulustype (within subject factor; CS+ en CS-) als onafhankelijke variabelen. Voor de afhankelijke variabele startle werd een derde stimulustype toegevoegd aan de CS+ en CS-, namelijk de ITI. Omdat de omnibus analyse een conservatieve manier van analyseren is, werden er per fase exploratieve analyses uitgevoerd om te kijken of en waar groepsverschillen zich bevonden. Bij alle herhaalde

metingen variantieanalyses is gecontroleerd voor de assumptie van sfericiteit. Indien Mauchly's Test voor sfericiteit significant bleek werd een Greenhouse-Geisser correctie gebruikt bij een W-waarde $< .75$ en een Huynh-Feldt correctie bij een W-waarde van $\geq .75$. Om de hypothesen voor het simpel leren te toetsen werd per fase een exploratieve analyse uitgevoerd voor de drie afhankelijke variabelen. Voor de VAS schalen werd dit gedaan met een eenweg-ANOVA, aangezien er geen ITI was om de CS+ of CS- tegen af te zetten. Een herhaalde metingen-variantieanalyses werd gedaan voor de startle, waarin per fase zowel de CS+ tegen de ITI werd afgezet, als de CS- tegen de ITI, met groep als between-subject factor. De exploratieve analyses voor het discriminatie leren en voor de verbale instructie werden getoetst met herhaalde metingen-variantieanalyses. Voor het discriminatie leren werd per fase het verschil tussen de CS+ en de CS- berekend voor de afhankelijke variabelen, met groep als between-subject factor. Voor de verbale instructie werd over de acquisitiefase en de extinctiefase het verschil tussen de ongeïnstrueerde fasen en de geïnstrueerde fasen voor de CS+ en de CS- berekend voor de afhankelijke variabelen, met groep als between-subject factor.

De effectgroottes werden berekend met de partial eta squared, welke geïnterpreteerd kan worden volgens de richtlijnen van Cohen (1988), waarbij $\eta_p^2 = 0.01$ een klein, $\eta_p^2 = .06$ een matig en $\eta_p^2 = .14$ een groot effect is.

Resultaten

Participanten

Van de 32 angstpatiënten die werden benaderd voor deelname aan het onderzoek, stemden er vijftien toe. In de groep van gezonde controles toonden 35 personen interesse in deelname aan het onderzoek. Hiervan ondertekenden 31 het toestemmingsformulier. Drie personen werden middels de screening geëxcludeerd voor deelname en één persoon is niet verschenen op het moment van deelname.

Daarnaast heeft één persoon het onderzoek voortijdig afgebroken, waardoor het uiteindelijke aantal participanten 30 bedroeg. Het merendeel van de participanten was vrouw (60%), van middelbare leeftijd ($M=38,53$) en gemiddeld MBO opgeleid ($M= 4,22$, bijlage 1 = interpretatie opleidingsniveau).

In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de kenmerken van de participanten. De groepen verschilden onderling niet op demografische kenmerken. Op de vragenlijsten scoorden angstpatiënten significant hoger dan gezonde controles, wat betekent dat angstpatiënten een hogere mate van depressie-, angst- en algehele psychische klachten hebben dan gezonde controles.

Tabel 1: Kenmerken van participanten

	Angstpatiënten (N=15)	Gezonde controles (N=30)	Totale groep (N=45)	<i>p</i>
Leeftijd, M in jaren (range)	35,47 (23-55)	40,07 (19-65)	38,53 (19-65)	.224
Sekse (%)				.053
Vrouw	40	70	60	
Man	60	30	40	
Intelligentie, M (SD)				
Opleidingsniveau	3,93 (1,94)	4,37 (1,35)	4,22 (1,57)	.148
Cijferreeksen vooruit	9,13 (2,26)	9,00 (2,03)	9,04 (2,09)	.843
Cijferreeksen achteruit	6,53 (2,07)	7,10 (2,12)	6,91 (2,10)	.399
NLV score	101,33 (16,58)	99,23 (12,65)	99,93 (13,92)	.639
Vragenlijsten, M (SD)				
Totaalscore BSI	66,64 (37,76)	17,52 (13,07)	33,30 (32,76)	.000
Totaalscore BDI	18,43 (10,56)	4,28 (3,14)	8,88 (9,28)	.000
Totaalscore BAI	25,93 (12,31)	4,03 (3,17)	11,55 (12,81)	.000

N = steekproefgrootte

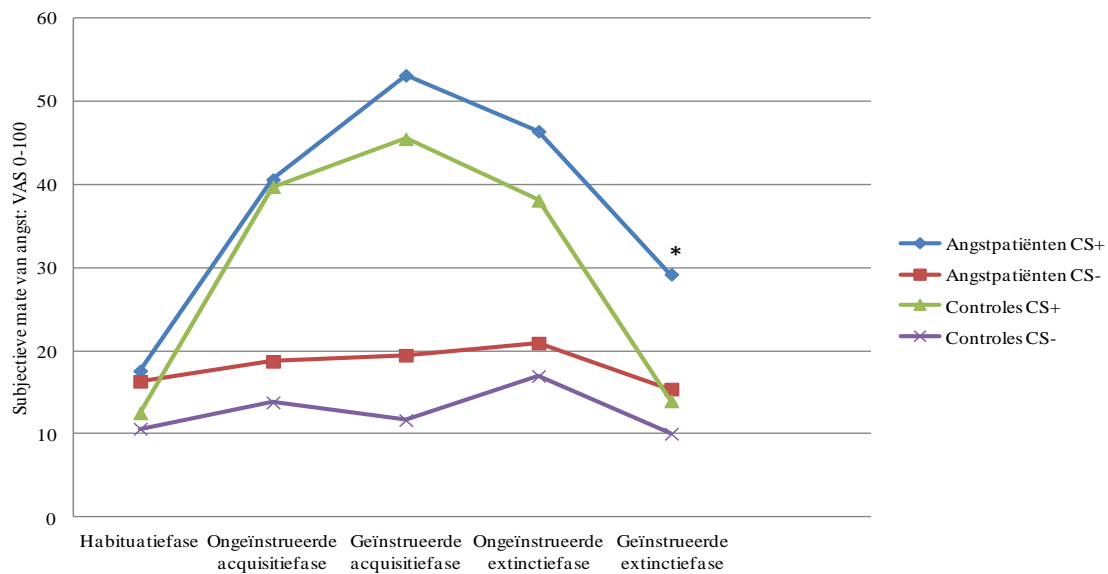
p = getoetst op een significantieniveau van $\alpha=.05$

Omnibus ANOVA

VAS schaal: De mate van subjectieve angst

Er werd niet voldaan aan de assumpties van sfericiteit, dit wil zeggen dat er een Huynh-Feldt correctie is toegepast. De herhaalde metingen-variantieanalyse liet een significant hoofdeffect zien van fase $F(3.5,150.54)=8.16$, $p<.001$, $\eta_p^2=.40$ en een hoofdeffect van stimulus $F(1,43)=43.88$, $p<.001$, $\eta_p^2=.51$. Daarnaast was er een significant interactie-effect van fase en stimulus, $F(3.4,146.27)=16.00$, $p<.001$, $\eta_p^2=.27$. Deze bevindingen houden in dat de mate van subjectieve angst per fase verschilde en dat de mate van subjectieve angst voor de CS+ ten opzichte van de CS- verschilde. Daarnaast houdt het interactie-effect in dat de mate van subjectieve angst voor de CS+ en de CS- zich anders ontwikkelde over de fasen. De cruciale drieweg interactie van groep, stimulus en fase voor het beantwoorden van onze hypothese bleek niet significant $F(3.4,146,27)=0.70$, $p=.572$, $\eta_p^2=.02$. Dit suggereert dat de subjectieve angst op de CS+ en de CS- in de acquisitie en extinctie niet verschillen tussen groepen (zie figuur 1).

Figuur 1: Subjectieve mate van angst

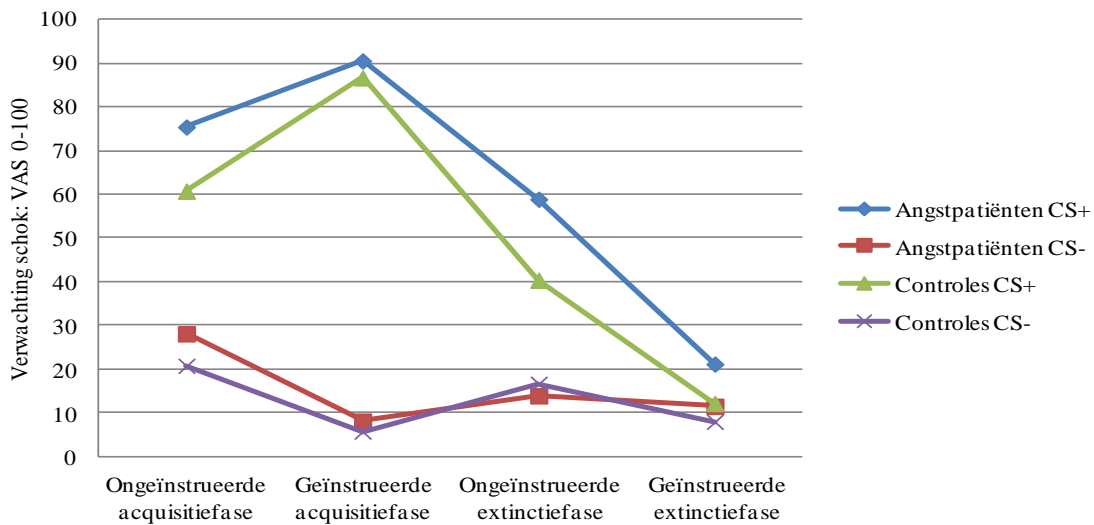


* = de subjectieve mate van angst van angstpatiënten voor de CS+ in de geïnstreerde extinctiefase is significant hoger ($p=.047$) dan de subjectieve mate van angst voor de CS+ bij gezonde controles (analyses simpel leren).

VAS schaal: Verwachting schok

Er werd niet voldaan aan de assumpties van sfericiteit, dit wil zeggen dat er een Huynh-Feldt correctie is toegepast. De herhaalde metingen-variantieanalyse liet een significant hoofdeffect zien van fase $F(2.63,112.87)=32.09$, $p<.001$, $\eta_p^2=.43$, een hoofdeffect van stimulus $F(1,43)=226.05$, $p<.001$, $\eta_p^2=.84$ en een hoofdeffect van groep $F(1,43)=4.98$, $p=.031$, $\eta_p^2=.10$. Daarnaast was er een significant interactie-effect van fase en stimulus, $F(2.58,110.73)=54.35$, $p<.001$, $\eta_p^2=.56$. Deze bevindingen houden in dat de mate van verwachting van de schok per fase verschilde, dat de mate van verwachting van de schok voor de CS+ ten opzichte van de CS- verschilde en dat de mate van verwachting van de schok per groep verschilde. In figuur 2 is te zien dat angstpatiënten over het gehele experiment een hogere verwachting van de schok voor de CS+ en de CS- hadden ten opzichte van gezonde controles. Daarnaast houdt het interactie-effect in dat de mate van verwachting van de schok voor de CS+ en de CS- zich anders ontwikkelde over de fasen. De cruciale drieweg interactie van groep, stimulus en fase voor het beantwoorden van onze hypothese bleek niet significant $F(2.58,110.73)=1.06$, $p=.364$, $\eta_p^2=.02$. Dit suggereert dat de verwachting van de schok op de CS+ en de CS- in de acquisitie en extinctie niet verschillen tussen groepen (zie figuur 2).

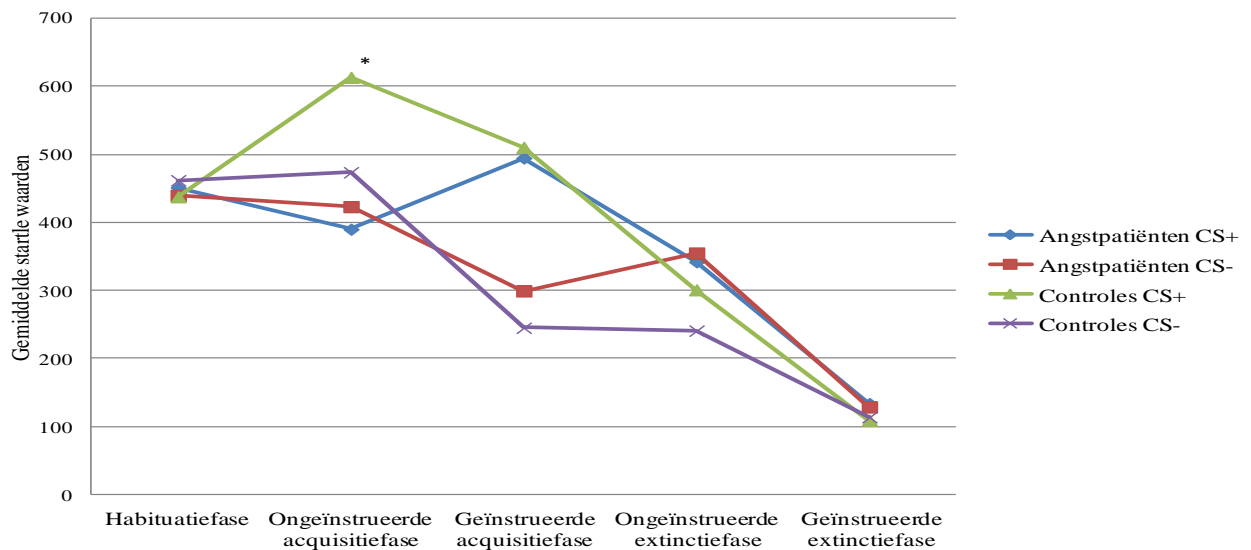
Figuur 2: Verwachting schok



Startle

Twee participanten van de groep angstpatiënten en drie participanten uit de groep gezonde controles werden niet meegenomen in de data-analyse wegens een non-respons van meer dan 50% van de trials. Er werd niet voldaan aan de assumpties van sfericiteit, dit wil zeggen dat er een Greenhouse-Geisser correctie is toegepast. De herhaalde metingen-variantieanalyse liet een significant hoofdeffect zien van fase $F(2.20,84.34)=13.26, p<.001, \eta_p^2=.26$ en een hoofdeffect van stimulus $F(1.48,56.25)=16.80, p<.001, \eta_p^2=.31$. Daarnaast was er een significant interactie-effect van fase en stimulus, $F(3.54,134.36)=3.39, p=.015, \eta_p^2=.08$. Deze bevindingen houden in dat de gemiddelde startle waarden verschilden over de fasen en dat de gemiddelde startle waarden verschilden voor de ITI, CS+ en CS-. Daarnaast houdt het interactie-effect in dat de gemiddelde startle waarden voor de ITI, CS+ en de CS- zich anders ontwikkelden over de fasen. De cruciale drieweg interactie van groep, stimulus en fase voor het beantwoorden van onze hypothese bleek niet significant $F(3.54,134,36)=1.54, p=.199, \eta_p^2=.04$. Dit suggereert dat de gemiddelde startle waarden op de CS+ en de CS- in de acquisitie en extinctie niet verschillen tussen groepen (zie figuur 3).

Figuur 3: Startle



y-as: Startle waarden = 0- 3739 μ V (minimum-maximum waarden).

*= de gemiddelde startle waarde voor de CS+ van gezonde controles in de ongeïnstrueerde acquisitiefase is significant hoger ($p=.010$) gemiddelde startle waarde voor de CS+ van angstpatiënten (analyses simpel leren).

Om figuur 3 overzichtelijk te houden worden zowel de variabele blok in het figuur, als de waarden van de ITI niet weergegeven.

Simpel leren

VAS schalen

Uit de eenweg-ANOVA bleek dat angstpatiënten enkel in de geïnstrueerde extinctiefase CS+ significant verschilden in de mate van subjectieve angst van $F(1,44)= 4.18, p=.047$ ten opzichte van controles. Voor de andere fasen voor de CS+ en de CS- (voor beide VAS schalen) bleken geen significante waarden (zie bijlage 2, tabel 2). Dit betekent dat in de geïnstrueerde extinctiefase de subjectieve mate van angst van angstpatiënten voor de CS+ hoger was dan de subjectieve mate van angst bij gezonde controles. Dit is weergegeven in figuur 1.

Startle

Omdat voor de volgende analyses de resultaten niet verschilden voor blokken per fase, is de variabele blok niet meegenomen in verdere analyses. Zo blijven de analyses en de interpretatie overzichtelijk. Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is per fase berekend of de startle waarden voor de CS+ ten opzichte van ITI verschilden tussen groepen. Enkel in de ongeïnstrueerde acquisitiefase bleek er een significante interactie tussen de variabelen groep en stimulus, $F(1,38) = 7.43, p=.010, \eta_p^2=.16$. Tegengesteld aan de verwachting heeft de controlegroep een hogere startle waarde dan de angstpatiënten voor de CS+ ten opzichte van de ITI. Voor de andere fasen voor de CS+ bleken geen significante resultaten (zie bijlage 2, tabel 3).

Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is per fase berekend of de startle waarden voor de CS- ten opzichte van ITI verschilden tussen groepen. Hieruit bleken geen significante resultaten (zie bijlage 2, tabel 3).

Discriminatie leren

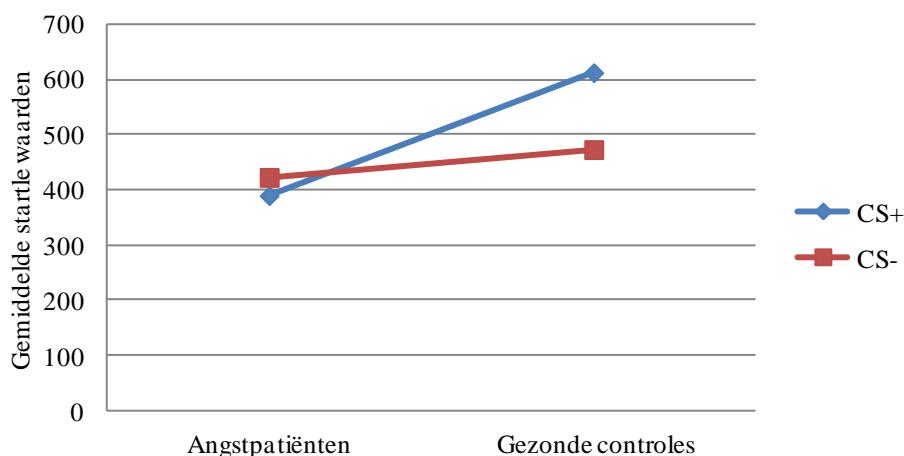
VAS Schalen

Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is per fase het verschil tussen de CS+ en de CS- berekend voor beide groepen. Voor de VAS schaal mate van subjectieve angst en de VAS schaal verwachting schok bleek geen significante interactie tussen stimulus en groep (zie bijlage 2, tabel 4). In alle fasen is er sprake van een gelijk niveau van discriminatieleren tussen angstpatiënten en gezonde controles.

Startle

Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is per fase het verschil in startle waarden tussen de CS+ en de CS- berekend voor beide groepen. Enkel voor de ongeïnstrueerde acquisitiefase was er een significante interactie tussen de variabelen groep en stimulus, $F(1,41) = 10.80$, $p = .002$, $\eta_p^2 = .22$. In figuur 4 is te zien dat angstpatiënten in deze fase vrijwel een gelijke startle waarde hebben voor de CS+ en de CS-. De gemiddelde startle waarde van de gezonde controles bij de CS+ is hoger dan bij de CS-. Dit betekent dat er in de ongeïnstrueerde acquisitiefase sprake is van een verlaagd niveau van discriminatieleren van angstpatiënten ten opzichte van gezonde controles. In de andere fasen is er sprake van een gelijk niveau van discriminatieleren tussen angstpatiënten en gezonde controles (zie bijlage 2, tabel 4).

Figuur 4: Discriminatie leren - ongeïnstrueerde acquisitiefase



y-as: Startle waarden = 0- 3739 μ V (minimum-maximum waarden).

Verbale instructie

VAS schaal: De mate van subjectieve angst

Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is over de acquisitiefasen het verschil tussen groepen in de mate van subjectieve angst voor de CS+ en de CS- berekend. Er bleek geen significant drieweg interactie-effect tussen fase, stimulus en groep. Dat wil zeggen dat de mate van subjectieve angst voor de CS+ en de CS- voor de angstpatiënten en gezonde controle niet veranderde over de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitiefase. Voor de extinctiefasen is dezelfde herhaalde metingen-variantieanalyse uitgevoerd. Ook hier bleek geen drieweg interactie-effect tussen fase, stimulus en groep (zie bijlage 2, tabel 5).

VAS schaal: Verwachting schok

Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is over de acquisitiefasen het verschil tussen groepen in het niveau van de verwachting schok voor de CS+ en de CS- berekend. Er bleek geen significant drieweg interactie-effect tussen fase, stimulus en groep (zie bijlage 2, tabel 5). Dat wil zeggen dat de mate van de verwachting schok voor de CS+ en de CS- voor de angstpatiënten en gezonde controle niet veranderde over de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitiefase. Voor de extinctiefasen is dezelfde herhaalde metingen-variantieanalyse uitgevoerd. Ook hier bleek geen drieweg interactie-effect tussen fase, stimulus en groep (zie bijlage 2, tabel 5).

Startle

Door middel van een herhaalde metingen-variantieanalyse is over de acquisitiefasen het verschil tussen groepen in gemiddelde startle waarden voor de CS+ en de CS- berekend. Er bleek geen significant drieweg interactie-effect tussen fase, stimulus en groep (zie bijlage 2, tabel 5). Dat wil zeggen dat de gemiddelde startle waarden voor de CS+ en de CS- voor de angstpatiënten en gezonde controles niet veranderden over de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitiefase. Dit is tegengesteld aan de verwachting op basis van het bekijken van figuur 3. In figuur 3 te zien dat de gemiddelde startle waarde van de CS+ voor gezonde controles daalt na de verbale instructie, terwijl de gemiddelde startle waarde van de CS+ voor gezonde controles stijgt na de verbale instructie.

Voor de extinctiefasen is dezelfde herhaalde metingen-variantieanalyse uitgevoerd. Ook hier bleek geen significant drieweg interactie-effect tussen fase, stimulus en groep (zie bijlage 2, tabel 5). De gemiddelde startle waarden voor de ITI, CS+ en CS- namen gedurende de extinctiefase af.

Discussie

Conclusie

Dit artikel beschrijft in hoeverre de acquisitie en extinctie van angst bij angstpatiënten verschillend is ten opzichte van de acquisitie en de extinctie van angst bij gezonde controles. Allereerst is onderzocht of de angstreacties op de CS+ en de CS- (beide ten opzichte van de ITI) van angstpatiënten in zowel

de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase, als de geïnstrueerde extinctiefase groter zijn ten opzichte van gezonde controles. Voor de subjectieve mate van angst blijkt dat angstpatiënten enkel in de geïnstrueerde extinctiefase een hogere mate van subjectieve angst ervaren voor de CS+ dan gezonde controles. In de andere fasen blijkt er geen significant hogere mate van subjectieve angst van angstpatiënten op de CS+ en CS- ten opzichte van de gezonde controles. Deze resultaten laten zien dat angstpatiënten en gezonde controles tijdens de acquisitie dezelfde mate van angst ervaren als gezonde controles voor de CS+. Deze resultaten laten ook zien dat angstpatiënten, na het aanleren van angsten, deze angsten minder snel afleren. Zelfs nadat ze door klassieke conditionering én verbale instructie leren dat de CS+ veilig is, blijft de ervaren angst bij angstpatiënten hoger dan bij gezonde controles en tonen ze minder extinctie van de CS+. Daarnaast blijkt voor de objectieve maat van angst (de fysiologische reactie van de startle) dat, tegengesteld aan de verwachting, gezonde controles in de ongeïnstrueerde acquisitiefase een significant hogere reactie hebben op de CS+ ten opzichte van angstpatiënten. Voor de andere fasen en voor de CS- blijken geen significante verschillen tussen angstpatiënten en gezonde controles. De hoge angstreactie van gezonde controles op de CS+ laten zien dat gezonde controles in angstige situaties angstiger reageren dan angstpatiënten. Deze resultaten suggereren dat gezonde controles al door klassieke conditionering onbewust onderscheid maken tussen de CS+ en de CS-. Ook suggereren deze resultaten dat angstpatiënten pas na de verbale instructie dit onderscheid gaan maken. Voor deze suggesties wordt steun gezocht middels de resultaten van het discriminatie leren en de analyses voor verbale instructie.

Daarna is exploratief onderzocht of er sprake is van een verlaagd, gelijk of verhoogd niveau van discriminatieleren (het verschil tussen reacties op de CS+ en de CS-) bij angstpatiënten en gezonde controles in de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase en de geïnstrueerde extinctiefase. Voor de subjectieve mate van angst blijkt een gelijk niveau van discriminatieleren in alle vier de fasen. Voor de objectieve maat van angst blijkt in de ongeïnstrueerde acquisitiefase een verlaagd niveau van discriminatieleren voor angstpatiënten ten opzichte van gezonde controles. Ook hier is te zien dat angstpatiënten in deze fase niet het onderscheid maken tussen de CS+ en de CS-, terwijl gezonde controles dit onderscheid wel maken. In alle andere fasen blijkt er voor de objectieve maat van angst een gelijk niveau van discriminatieleren.

Als laatste is exploratief onderzocht hoe de reacties op de CS+ en de CS- veranderen na de verbale instructie tijdens de acquisitiefase en de extinctiefase. Voor de subjectieve mate van angst blijkt dat de reactie op de CS+ en de CS- voor angstpatiënten en gezonde controles niet significant verandert over de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitiefase en extinctiefase. Voor de objectieve maat van angst blijkt ook dat de reactie op de CS+ en de CS- voor angstpatiënten en gezonde controles niet verandert over de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitiefase en extinctiefase. Er blijkt dus geen significante verandering plaats te vinden door verbale instructie. Grafische weergave van de resultaten suggereert echter, in lijn met de resultaten van het discriminatieleren, een bescheiden effect

van verbale instructie tijdens de acquisitie van angstpatiënten. In grafiek 3 is te zien dat de angstreactie van angstpatiënten op de CS+ hoger wordt na de verbale instructie en dat de angstreactie op de CS- lager wordt na de verbale instructie. Deze trend zou er op kunnen wijzen dat angstpatiënten na pas verbale instructie bewust worden van de CS-US associatie.

Omdat er voor de uitkomstmaat verwachting van schok geen significante resultaten blijken middels de simpele en exploratieve analyses, wordt deze uitkomstmaat in de conclusie buiten beschouwing gehouden. Echter blijkt uit de omnibus analyse wel een significant groepsverschil, maar blijken er geen significante interactie-effecten van groep en stimulus of groep en fase. Ook blijken er geen significante resultaten voor de groepen in de exploratieve testen per fase. Een verklaring hiervoor kan zijn dat groepen enkel verschillen als verschillen tussen fasen en stimuli buiten beschouwing worden gelaten. Dat betekent dat als de gemiddelden van alle stimuli en de gemiddelden van alle fasen samen worden genomen, de groepen verschillen. Deze informatie geeft weinig meerwaarde aangezien de groepsverschillen die voor elke fase apart worden berekend niet significant blijken.

Klinische implicaties & vervolgonderzoek

Samenvattend blijkt uit de resultaten dat angstpatiënten tijdens de acquisitie nog niet differentiëren tussen angstige en veilige situaties. Ze zijn voor beide situaties even bang. Dit onderscheid wordt waarschijnlijk pas gemaakt als hen verteld wordt wat de dreigende prikkel is. Dit komt overeen met het beeld dat angstpatiënten hun angsten generaliseren over situaties. De resultaten van onderzoek van Grillon en Morgan (1999) naar patiënten met een posttraumatische stressstoornis (PTSS), blijken overeenkomstig met het huidige onderzoek. Deze groep angstpatiënten had gelijke angstreacties op de CS+ en de CS-, terwijl gezonde controles alleen een angstreactie lieten zien op de CS+ en niet de CS-. Het is van belang om gedurende de exposure therapie angstpatiënten bewust te maken van het onderscheid tussen de angstige en de veilige situatie. Het leren maken van onderscheid draagt er aan bij dat angstpatiënten minder subjectieve angst ervaren voor situaties die ook minder angstig zijn. Behandeling kan zich hierna gaan richten op het verminderen van angstreacties op de angstige situatie.

Daarnaast blijven angstpatiënten angstiger, ook nadat is verteld dat de angstige prikkel er niet meer is. Ze leren deze angsten minder snel af dan gezonde controles. Bij het afleren van de angstige situaties wordt de patiënt herhaaldelijk voor langere periodes blootgesteld aan het gevreesde object of situatie in de afwezigheid van aversieve consequenties. Hierdoor treedt er extinctie op. Bij angstpatiënten duurt het langer voordat zij zich ook minder angstig voelen. Het is dus van belang het extinctieproces te bevorderen zodat exposure therapie sneller en effectiever verloopt. Onderzoeken naar het bevorderen van extinctie en exposure, hebben voornamelijk een neurobiologische invalshoek (McNally, 2007). NMDA-receptoren bleken onder andere betrokken zijn bij de extinctie van angst. Stimulatie van de NMDA-receptoren zou het extinctieproces kunnen versterken. D-cycloserine bleek een middel om de NMDA-receptoren te stimuleren (de Leeuw, Klein Hofmeijer-Sevink, Duits & Cath, 2011). Er is de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar de werking van D-cycloserine. De meta-

analyse van Norberg, Krystal en Tolin (2008) toont aan dat D-cycloserine extinctie van angst en exposure therapie bevordert. Een combinatie van het geven van de stof D-cycloserine en exposure behandeling zou dus breder geïmplementeerd moeten worden om extinctie bij angstpatiënten te bevorderen en de exposure therapie sneller en effectiever te laten verlopen. Op dit moment wordt onderzoek gedaan naar de werking van D-cycloserine op specifieke groepen angstpatiënten. Bij het Altrecht Academisch Angstcentrum in samenwerking met Meerkanten, GGZ-InGeest en de afdeling Psychiatrie van het AMC wordt op dit moment onder andere onderzoek gedaan naar het effect van D-cycloserine op de exposure behandeling van paniekstoornis met agorafobie.

Een aanbeveling voor vervolgonderzoek betreft een eventueel effect van verbale instructie bij angstpatiënten tijdens de acquisitie. In het huidige onderzoek is een trend gevonden waarbij angstpatiënten pas na de verbale instructie onderscheid lijken te maken tussen de angstige situatie en de veilige situatie. Vervolgonderzoek met een soortgelijk design als huidig onderzoek zou zich specifiek moeten richten op het effect van verbale instructie op angstpatiënten, wenselijk met een grotere steekproef. Meer kennis over de rol van verbale instructie zou namelijk bij kunnen dragen aan de verbetering van de behandeling bij angststoornissen. Daarnaast blijkt er geen effect van de verbale instructie op extinctie. In grafiek 3 is te zien dat het proces van extinctie al in gang wordt gezet door klassieke conditionering. Verbale instructie draagt niet bij tot snellere extinctie. Eerder onderzoek wees uit dat de angstreacties bij extinctie na verbale instructie gelijk zijn aan die na klassieke conditionering (Olsson & Phelps, 2004; Grillon, Ameli, Merikangas, Woods & Davis, 1991; Hugdahl & Öhman, 1977). Resultaten uit huidig onderzoek dragen bij aan het beeld dat er geen verschillen zijn in angstreacties na klassieke conditionering en verbale instructie tijdens extinctie. Vervolgonderzoek zou kunnen bestaan uit een design waarbij drie groepen angstpatiënten verschillende soorten extinctie ondergaan, wenselijk met een grotere steekproef. Bij de ene groep zou extinctie in gang kunnen worden gezet door klassieke conditionering, bij de tweede groep zou extinctie in gang kunnen worden gezet door eerst klassieke conditionering en vervolgens verbale instructie en bij de derde groep zou extinctie alleen door verbale instructie plaats kunnen vinden. Op deze manier worden eerdere onderzoeken met elkaar gecombineerd en kan onderzocht worden of er toch verschillen blijken in extinctie door klassieke conditionering en verbale instructie.

Beperkingen van het onderzoek

De resultaten en conclusies voor het simpel leren komen niet overeen met eerdere bevindingen van onder andere Lissek en collega's (2005) die een verhoogde reactie op de CS+ en CS- vonden voor angstpatiënten ten opzichte van gezonde controles. In het huidige onderzoek blijkt slechts één significant resultaat, terwijl de verwachting was dat angstpatiënten in alle fasen een hogere reactie op de CS+ en CS- zouden hebben dan gezonde controles. De kleine steekproef van het onderzoek, waarbij vooral het aantal participanten in de groep angstpatiënten laag was, zou een reden kunnen zijn waardoor er minimale groepseffecten bleken te zijn. Daarnaast kan er sprake zijn van een selectie bias.

Angststoornissen komen vaker voor bij vrouwen. De levensduur prevalentie van angststoornissen bij mannen is 15,9%, terwijl dit percentage bij vrouwen groter is, namelijk 23,4% (de Graaf, ten Have, van Gool & van Dorsselaer, 2012). In het huidige onderzoek bestaat de groep angstpatiënten echter voor het grootste deel uit mannen (60%). Hierdoor kunnen de resultaten van huidig onderzoek niet gegeneraliseerd worden naar de populatie angstpatiënten, op basis van sekse. Er blijkt ook een trend naar een significant verschil tussen groepen in sekse ($p=.053$). In de groep gezonde controles is het grootste deel vrouw (70%) ten opzichte van 40% vrouw in de groep angstpatiënten. Dit zou kunnen verklaren waarom er minder significante groepseffecten in het huidige onderzoek blijken dan verwacht. Vrouwen reageren eerder met angstsymptomen dan mannen (Bentham, Andrea en van der Meer, 2004). De hoeveelheid vrouwen in de groep gezonde controles zou ertoe hebben kunnen bijgedragen dat de angstreacties voor deze groep groter zijn.

Literatuur

- American Psychiatric Association (2007). *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV-TR*. Harcourt Assessment.
- Ayers, E.D., White, J., & Powell, D.A. (2003). Pavlovian eyeblink conditioning in combat veterans with and without post-traumatic stress disorder. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, 38, 230–247.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893–897.
- Bentham, G., Andrea, H., & Meer, K., van der. (2004). Angstklachten. *Huisarts en Wetenschap*, 47, 522–526.
- Beurs, E., & Zitman, F. (2006). De Brief Symptom Inventory (BSI): De betrouwbaarheden validiteit van een handzaam alternatief voor de SCL-90. *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid*, 61, 120–141.
- Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J., & Wilhelm, F.H. (2007). Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: Evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 2019–2033.
- Blumenthal, T.D., Cuthbert, B.N., Filion, D.L., Hackley, S., Lipp, O.V. & Boxtel, A., van. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42, 1–15.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Dawson, M.E., Catania, J.J., Schell, A.M., & Grings, W.W. (1979). Autonomic classical conditioning as a function of awareness of stimulus contingencies. *Biological Psychology*, 9, 23–40.
- Delgado, M.R., Olsson, A., & Phelps, E.A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biological Psychology*, 73, 39–48.
- Dozois, D.J.A., Dobson, K.S., & Ahnberg, J.L. (1998). A psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Assessment*, 10, 83–89.
- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., & Williams, J.B.W. (1996). *User's guide for the Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I disorders - research version*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.
- Graaf, R., de, Have, M., ten, Gool, C., van, & Dorsselaer, S., van. (2012). Prevalentie van psychische aandoeningen en trends van 1996 tot 2009: Resultaten van nemesis-2. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 54, 27–38.
- Grillon, C. (2002). Startle reactivity and anxiety disorders: Aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biological Psychiatry*, 52, 958–975.
- Grillon, C., Ameli, R., Merikangas, K., Woods, S.W., & Davis, M. (1991). Fear-potentiated startle: Effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology*, 28, 588–595.
- Grillon, C., & Morgan, C.A. (1999). Fear-potentiated startle conditioning to explicit and contextual

- cues in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology, 108*, 134–142.
- Hofmann, S.G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: Implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clinical Psychology Review, 28*, 199-210.
- Hugdahl, K., & Öhman, A. (1977). Effects of instruction acquisition and extinction of electrodermal responses to fear-relevant stimuli. *Journal of Experimental Psychology, 3*, 608–618.
- Lau, J.Y.F., Lissek, S., Nelson, E.E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., Jenness, J., Ernst, M., Grillon, C., & Pine, D.S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: Results from a novel experimental paradigm. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 47*, 94-102.
- Leeuw, A.S., de, Klein Hofmeijer-Sevink, M., Duits, P., & Cath, D. (2011). D-cycloserine. *Handboek angststoornissen 2011*.
- Leventhal, H., & Scherer, K.R., (1987). The relationship of emotion to cognition: A functional approach to a semantic controversy. *Cognition and Emotion, 1*, 3–28.
- Lissek, S., Powers, A.S., McClure, E.B., Phelps, E.A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D.S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy, 43*, 1391–1424.
- Lovibond P.F., Davis N.R., & O’Flaherty A.S. (2000). Protection from extinction in human fear conditioning. *Behaviour Research and Therapy, 38*, 967–983.
- McNally, R.J. (2007). Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical Psychology Review, 27*, 750–759.
- Mechias, M., Etkin, A., & Kalisch, R. (2010). A meta-analysis of instructed fear studies: Implications for conscious appraisal of threat. *NeuroImage, 49*, 1760–1768.
- Norberg, M.M., Krystal, J.H., & Tolin, D.F. (2008). A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biological Psychiatry, 63*, 1118–1126.
- Ohman, A. (1993). *Fear and anxiety as emotional phenomena: Clinical phenomenology, evolutionary perspectives, and information-processing mechanisms*. New York: Guilford Press.
- Olsson, A., & Phelps, E.A. (2004). Learned fear of “unseen” faces after pavlovian, observational, and instructed fear. *Psychological Science, 15*, 822.
- Orr, S.P., Metzger, L.J., Lasko, N.B., Macklin, M.L., Peri, T., & Pitman, R.K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology, 109*, 290–298.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S.P., & Shalev, A.Y. (2000). Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 47*, 512–519.
- Reeb-Sutherland, B.C., Helfinstein, S.M., Degnan, K.A, Pérez-Edgar, K.Y., Henderson, H.A., Lissek,

- S., Chronis-Tuscano, A., Grillon, C., Pine, D.S., & Fox, N.A. (2009). Startle response in behaviorally inhibited adolescents with a lifetime occurrence of anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 610–617.
- Rosen, J.B., & Schulkin, J. (1998). From Normal Fear to Pathological Anxiety. *Psychological Review* 105, 325-350.
- Sadock, B.J., Kaplan, H.I., & Sadock, V.A. (2007). Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins.
- Schmand, B., Lindeboom, J., & Harskamp, F., van. (1992). *Nederlandse leestest voor volwassenen*. Lisse: Swets Test Publishers.
- Tottenham, N., Tanaka, J.W., Leon, A.C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T.A., Marcus, D.J., Westerlund, A., Casey, B.J., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168, 242–249.
- Vliet, I., van & Beurs, E., de. (2007). The MINI-international neuropsychiatric interview. A brief structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV en ICD-10 psychiatric disorders. *Tijdschrift voor Psychiater*, 49, 393-397.
- Weschler, D. (2004). *WAIS-III. Nederlandstalige bewerking*. Lisse: Swets Test Publishers.

Dankwoord

Speciale dank aan Puck Duits en Joke Baas voor hun inzet, adviezen en behulpzame bijdrage aan huidig masteronderzoek. Hun enthousiasme voor onderzoek naar de werking van angst en angststoornissen heeft mijn interesse voor het onderzoeksveld versterkt. Ook speciale dank voor Nikki van Leeuwen voor de fijne samenwerking. Haar betrouwbaarheid en hulp zowel tijdens het uitvoeren van het experiment als het schrijven van de scriptie, maakte dat we elkaar konden motiveren en stimuleren in het proces. Daarnaast dank aan Danielle Cath en polikliniek Utrecht Noord van Altrecht voor het beschikbaar stellen van een ruimte voor het uitvoeren van het experiment.

Bijlage 1: Interpretatie opleidingsniveau

1= Lager of basisonderwijs

2= MAVO/VMBO/LBO of gelijkwaardig

3= HAVO/VWO/Atheneum/HBS of gelijkwaardig

4= MBO/MEAO/MTS of gelijkwaardig

5= HBO/HEAO/HTS of gelijkwaardig

6 = Universiteit of gelijkwaardig

Bijlage 2: Tabellen

Tabel 2: Simpel leren – VAS schalen, eenweg ANOVA

	df	F-waarde	<i>p</i>
Habituatiefase			
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+	1, 44	0.47	.497
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS-	1, 44	0.58	.452
Ongëinstrueerde acquisitiefase			
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+	1, 44	0.01	.936
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS-	1, 44	0.50	.485
VAS schaal: Verwachting schok CS+	1, 44	2.48	.123
VAS schaal: Verwachting schok CS-	1, 44	1.01	.322
Geïnstrueerde acquisitiefase			
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+	1, 44	0.64	.427
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS-	1, 44	1.87	.179
VAS schaal: Verwachting schok CS+	1, 44	0.68	.416
VAS schaal: Verwachting schok CS-	1, 44	0.39	.534
Ongëinstrueerde extinctiefase			
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+	1, 44	0.76	.387
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS-	1, 44	0.29	.593
VAS schaal: Verwachting schok CS+	1, 44	3.72	.06
VAS schaal: Verwachting schok CS-	1, 44	0.15	.701
Geïnstrueerde extinctiefase			
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+	1, 44	4.18	.047
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS-	1, 44	0.88	.354
VAS schaal: Verwachting schok CS+	1, 44	1.11	.298
VAS schaal: Verwachting schok CS-	1, 44	0.27	.61

Tabel 3: Simpel leren – Startle, interactie-effect tussen groep en stimulus

	df	F-waarde	<i>p</i>	η_p^2
Habituatiefase				
CS+ vs ITI	1, 38	0.01	.924	.00
CS- vs ITI	1, 38	0.11	.747	.00
Ongëinstrueerde acquisitiefase				
CS+ vs ITI	1, 38	7.43	.010	.16
CS- vs ITI	1, 38	0.00	.983	.00
Geïnstrueerde acquisitiefase				
CS+ vs ITI	1, 38	0.00	.992	.00

CS- vs ITI	1, 38	0.35	.558	.01
Ongeïnstrueerde extinctiefase				
CS+ vs ITI	1, 38	1.28	.264	.03
CS- vs ITI	1, 38	3.03	.090	.07
Geïnstrueerde extinctiefase				
CS+ vs ITI	1, 38	0.07	.791	.00
CS- vs ITI	1, 38	0.35	.558	.01

Tabel 4: Discriminatie leren, interactie-effect tussen groep en stimulus

	df	F-waarde	<i>p</i>	η_p^2
Habituatiefase				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+ vs CS-	1, 43	0.03	.869	.00
Startle CS+ vs Startle CS-	1, 38	0.00	.955	.00
Ongeïnstrueerde acquisitiefase				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+ vs CS-	1, 43	0.18	.674	.00
VAS schaal: Verwachting schok CS+ vs CS-	1, 43	0.38	.540	.01
Startle CS+ vs Startle CS-	1, 38	10.80	.002	.22
Geïnstrueerde acquisitiefase				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+ vs CS-	1, 43	0.00	.986	.00
VAS schaal: Verwachting schok CS+ vs CS-	1, 43	0.42	.838	.00
Startle CS+ vs Startle CS-	1, 38	0.20	.654	.01
Ongeïnstrueerde extinctiefase				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+ vs CS-	1, 43	0.23	.637	.01
VAS schaal: Verwachting schok CS+ vs CS-	1, 43	4.04	.061	.09
Startle CS+ vs Startle CS-	1, 38	0.39	.535	.01
Geïnstrueerde extinctiefase				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst CS+ vs CS-	1, 43	2.87	.097	.06
VAS schaal: Verwachting schok CS+ vs CS-	1, 43	1.07	.306	.02
Startle CS+ vs Startle CS-	1, 38	1.43	.239	.03

Tabel 5: Verbale instructie, drieweg interactie-effect tussen groep, stimulus en fase

	df	F-waarde	<i>p</i>	η_p^2
Acquisitie				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst	1, 43	0.24	.630	.01
VAS schaal: verwachting schok	1, 43	0.21	.646	.01
Startle	2, 38	0.98	.379	.03
Extinctie				
VAS schaal: Mate van subjectieve angst	1, 43	0.51	.477	.01
VAS schaal: verwachting schok	1, 43	1.15	.150	.05
Startle	2, 38	1.57	.214	.04