

De Acquisitie van Angst:
Vergelijkbare Reacties van
Patiënten met Angststoornissen en Controles bij
Aversieve Discriminatieve Conditionering

Alwin Jansen

Studentnummer: 3584259

Masteronderzoek Klinische en gezondheidspsychologie

14 juli 2014

Universiteit Utrecht

Puck Duits, begeleidster

“The business of life is the acquisition of memories.

In the end, that’s all there is.”

- Charles Carson

Abstract

Angststoornissen zijn een van de meest voorkomende psychische stoornissen in de Nederlandse samenleving. Huidig onderzoek richtte zich op het verschil tussen patiënten met een angststoornis en gezonde controles in het proces van acquisitie, door middel van aversieve discriminatieve conditionering. De US betrof een elektrische schok. Gelet werd op het verschil in angstresponse tussen patiënten en controles op de CS+, de CS-, de mate van discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS- en de rol van instructies tijdens acquisitie. De angstresponse werd hierbij bepaald aan de hand van de startle response en subjectieve data. Resultaten toonden aan dat patiënten en controles vergelijkbaar waren met betrekking tot hun angstresponse op de CS+ en de CS- en discriminatieve conditionering tijdens acquisitie. Het is nog onduidelijk wat de invloed van instructie was op dit proces.

Anxiety disorders are one of the most prevalent mental disorders in Dutch society. Current research has focused on the difference between patients with anxiety disorders and healthy controls on discriminative conditioning during acquisition. The US was administered in the form of an electric shock. Attention was paid to the difference in anxiety response during CS+, CS-, the degree of discriminative conditioning and the role of instruction. The anxiety response was determined by the startle response and subjective data. Results showed that patients and controls were similar with respect to their anxiety response to the CS+, CS- and the degree of discriminative conditioning during acquisition. The impact of instruction on this process remains unclear.

Angst wordt meestal gekenmerkt door een onaangenaam gevoel van bezorgdheid. Dit gaat vaak gepaard met fysieke symptomen, zoals hoofdpijn, transpireren, hartkloppingen en rusteloosheid (Sadock & Sadock, 2007). Over het algemeen kan angst worden gezien als een normale en adaptieve reactie, bijvoorbeeld wanneer sprake is van een levensbedreigende situatie. Echter kan angst een bron worden voor pathologie, wanneer deze buitensporig is qua intensiteit en duur. Dit kan resulteren in een angststoornis (Rachman, 2013). Angststoornissen zijn een van de meest voorkomende psychische aandoeningen (Sadock & Sadock, 2007). Zo heeft 19,6% van de Nederlandse populatie ooit in het leven een of meerdere angststoornissen doorgemaakt (Trimbos, 2013).

Klassieke conditionering kan model staan voor de ontwikkeling van angststoornissen. Tijdens angstconditionering wordt een neutrale stimulus herhaaldelijk gepaard met een aversieve, ongeconditioneerde stimulus (US). De neutrale stimulus lokt in eerste instantie geen angst uit. Nadat deze herhaaldelijk gepaard wordt met de US, wordt de neutrale stimulus een geconditioneerde stimulus (CS) die leidt tot angst, in afwachting van de US (Rachman, 2013). Het aanleren van dit verband tussen de CS en US wordt ook wel acquisitie genoemd. Dit proces is belangrijk met betrekking tot het ontwikkelen van angst (Rachman, 1991).

Onderzoek naar klassieke conditionering valt onder te verdelen in eenvoudige conditionering enerzijds en discriminatieve conditionering anderzijds. Eenvoudige conditionering houdt in dat een CS herhaaldelijk gepaard wordt met een US. Bij discriminatieve conditionering zijn er veelal twee CS'en. Een wordt gepaard met de US; dit is de CS+, die duidt op gevaar. De ander wordt niet gepaard met de US; dit wordt de CS-, die dient als een soort veiligheidssignaal. Discriminatieve conditionering is het vermogen om te differentiëren tussen de CS+ en de CS- (Lissek et al., 2005).

Uit onderzoek blijkt dat patiënten met angststoornissen en gezonde controles verschillend reageren tijdens het proces van acquisitie. Deze resultaten zijn echter niet

eenduidig. Zo blijkt dat patiënten een grotere angstrespons vertonen op de CS+ ten opzichte van gezonde controles tijdens acquisitie (Orr et al., 2000; Lissek et al., 2005; Blechert, Michael, Vriends, Margraf & Wilhelm, 2007; Jovanovic et al., 2009; Glover et al., 2011, Jovanovic et al., 2013). Echter worden ook resultaten gerapporteerd die wijzen op een vergelijkbare angstrespons van patiënten en controles op de CS+ tijdens de acquisitie (Michael, Blechert, Vriends, Margraf & Wilhelm, 2007; Lissek et al., 2009, Reeb-Sutherland et al., 2009; Gazendam, Kamphuis & Kindt, 2013; Lissek, Kaczurkin, Rabin, Geraci, Pine & Grillon, 2013).

Met betrekking tot de angstrespons op de CS-, wordt tijdens de acquisitie veelal een grotere angstrespons gevonden onder patiënten ten opzichte van controles (Grillon & Morgan, 1999; Orr et al., 2000; Peri, Ben-Shakhar, Orr & Shalev, 2000; Blechert et al., 2007; Jovanovic et al., 2009; Lissek et al., 2009; Reeb-Sutherland et al., 2009; Glover et al., 2011; Gazendam, 2013; Jovanovic et al., 2013; Lissek et al., 2013). Echter zijn ook resultaten bekend die wijzen op eenzelfde angstrespons van patiënten en controles op de CS- (Michael et al., 2007).

Verder wijst onderzoek naar de discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS- tijdens acquisitie, op een verminderde mate van discriminatieve conditionering onder patiënten, in vergelijking met controles (Lissek et al., 2005; Lissek et al., 2009; Gazendam et al., 2013). Echter zijn ook studies bekend die eenzelfde mate van discriminatieve conditionering van patiënten en controles aantonen tijdens de acquisitie (Michael et al., 2007; Jovanovic et al., 2009; Glover et al., 2011; Jovanovic et al., 2013; Lissek et al., 2013).

Naast het verschil tussen patiënten en gezonde controles met betrekking tot hun angstrespons op de CS+, CS- en mate van discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS-, wordt in onderzoek ook gekeken naar de rol van instructies op deze angstrespons. Uit onderzoek blijkt dat instructie geen invloed heeft op de angstrespons van gezonde controles

(Bridger & Mandel, 1963; Olsson & Phelps, 2004; Dymond, Schlund, Roche, De Houwer & Freegard, 2012). Instructies hebben echter wel effect op de angstrespons van patiënten met angststoornissen. Zo blijkt dat patiënten een hogere angstrespons vertonen dan controles tijdens de ongeïnstrueerde acquisitie (Grillon, Lissek, Rabin, McDowell, Dvir & Pine, 2008), terwijl de angstrespons van patiënten niet verschilt van controles wanneer instructie heeft plaatsgevonden (Grillon, Ameli, Goddard, Woods & Davis, 1994; Melzig, Weike, Zimmerman & Hamm, 2007).

Huidig onderzoek zal zich richten op het verschil in angstresponse tussen patiënten met angststoornissen en een gezonde controlegroep op de CS+, de CS- en de mate van discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS-, tijdens het proces van acquisitie. Daarnaast zal de invloed van instructie op dit proces worden onderzocht. Hiermee wordt verdiepende kennis opgedaan over de ontwikkeling van angststoornissen, wat zijn weerslag heeft op de preventie hiervan.

Op basis van de beschreven resultaten, wordt allereerst verwacht dat patiënten met angststoornissen een hogere angstrespons zullen laten zien op de CS+ ten opzichte van gezonde controles tijdens de acquisitie. Ten tweede wordt verwacht dat patiënten een hogere angstrespons laten zien op de CS-, in vergelijking met controles, tijdens de acquisitie. Ten derde wordt verwacht dat patiënten een verminderde discriminatieve conditionering vertonen ten opzichte van controles tijdens de acquisitie. Tot slot wordt verwacht dat patiënten een hogere angstrespons vertonen tijdens de ongeïnstrueerde acquisitie, maar dat patiënten en controles dezelfde angstrespons laten zien tijdens de geïnstrueerde acquisitie.

Methoden

Participanten

In totaal namen 66 participanten deel aan het onderzoek, waarvan 37 patiënten met een angststoornis en 29 gezonde controles (Tabel 1). Van de patiënten waren 19 man en 18 vrouw, met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar. Bij de gezonde controles waren 9 man en 20 vrouw en was de gemiddelde leeftijd 29 jaar. Opleidingsniveau verschilde significant tussen patiënten en controles (Tabel 1). Deze werd daarom als covariaat in de analyses meegenomen.

De patiënten met een angststoornis waren afkomstig van het Altrecht Academisch Angstcentrum, waar zij in behandeling waren. Zij waren geschikt voor deelname, wanneer een angststoornis als hoofddiagnose uit de SCID-I (First, Gibbon, Spitzer & Williams, 1996) naar voren kwam, ze tussen de 18 en 65 jaar oud waren en de Nederlandse taal voldoende beheersten.

De gezonde controles waren vooral afkomstig uit de directe omgeving van de onderzoekers. Bij interesse werd de participant een informatiepakket toegestuurd, bestaande uit inhoudelijke informatie betreffende het onderzoek. Vervolgens werden zij telefonisch benaderd, waarbij de Mini International Neuropsychiatric Interview, Nederlandse Versie 5.0.0 (MINI; Overbeek, Schruers & Griez, 1999) werd afgenomen. Wanneer zij vrij waren van een As-I stoornis, ze tussen de 18 en 65 jaar oud waren en de Nederlandse taal voldoende beheersten, werden zij geschikt bevonden voor deelname. Alle participanten ontvingen €10,- als vergoeding.

Onderzoeksopzet

Het experiment bestond uit 3 fases: habituatie, ongeïnstrueerde acquisitie en geïnstrueerde acquisitie (zie Figuur 1). De stimuli die hierbij werden getoond, bestonden uit

de ITI (*inter-trial-interval level*, een neutrale conditie, gerepresenteerd door een fixatiekruis), de CS+ en de CS-.

Tabel 1

Demografische Gegevens Participanten, onderverdeeld in Patiëntengroep en Controlegroep

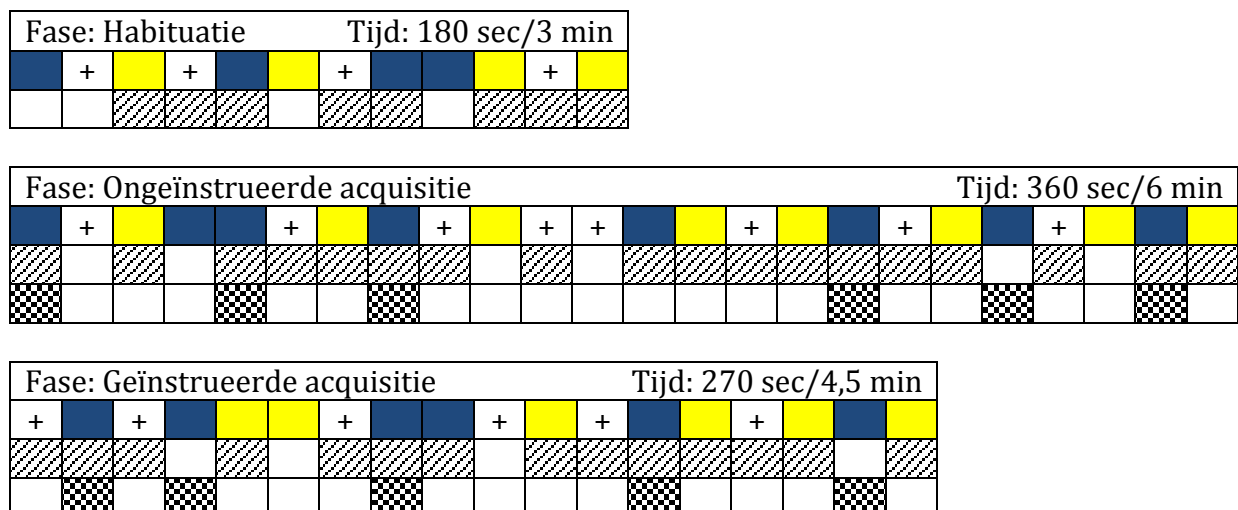
<i>Variabele</i>	<i>Patiëntengroep</i>	<i>Controlegroep</i>
<i>Sekse</i>		
Man (N)	19	9
Vrouw (N)	18	20
<i>Leeftijd</i>		
M	35	29
SD	12	13
Minimum	18	18
Maximum	65	57
<i>Opleidingsniveau*</i>		
Basisonderwijs	1	0
MAVO/VMBO/LTS/LBO	11	1
HAVO/VWO/HBS/Atheneum	6	16
MBO/MEAO/MTS	4	1
HBO/HEAO/HTS	6	2
Universiteit	7	9
Onbekend	2	0

* *significant groepsverschil: $\chi^2 = 19,24$, $p < 0,05$*

Eenzelfde stimulus werd maximaal 2 keer achter elkaar getoond. De aanbiedingstijd van een stimulus varieerde tussen de 14 en 16 seconden. De eerste 7 seconden kwam de ITI in beeld, gevolgd door nog een ITI, een CS+ of een CS-. De US betrof een elektrische schok. 75% van de CS+ werd hierdoor bekrachtigd. Tijdens de ongeïnstrueerde acquisitie werden in totaal 6 elektrische schokken gegeven, tijdens de geïnstrueerde acquisitie waren dit er 5.

De angstrespons kwam tot stand met behulp van 3 oppervlaktesensoren, die leidden tot de startle respons (*Fear Potentiated Startle* of FPS). Deze werd gemeten tijdens de presentatie van de ITI, CS+ en de CS- en werd opgewekt door de startle probe. Dit betrof een kortdurend geluid van witte ruis, toegediend via de koptelefoon.

Na elk blok beantwoordde de participant een aantal vragen over het experiment (Tabel 2). Deze subjectieve data werd tevens gebruikt als maat voor angstrespons. Hierbij is gebruik gemaakt van de vragen “Hoe nerveus was je tijdens het zien van het blauwe plaatje?” en “Hoe nerveus was je tijdens het zien van het gele plaatje?”.



Figuur 1

Voorbeeld van een Overzicht Verschillende Fases, Tijd per Fase en Uitwerking van de Procedure (Blauw = Stimuli 1, hier CS+, Geel = Stimuli 2, hier CS-, + = ITI, diagonale lijnen = Startle, raster = US).

Procedure

Het onderzoek vond plaats bij het Altrecht Academisch Angstcentrum. Voor aanvang van de taak, werden 3 oppervlaktesensoren op de participant bevestigd, met als doel de startle respons te kunnen meten. 2 van de sensoren werden vlak onder de orbicularis oculi van het linkeroog bevestigd, de andere midden op het voorhoofd. Voor het toedienen van de elektrische schok werd een band aangebracht aan de onderzijde van de pols van de niet-dominante hand. Vervolgens werd een milde elektrische puls toegediend (0,4 mA) en rapporteerde de participant of dit voelbaar was. Mocht dit niet het geval zijn, werd de schokintensiteit met 0,1 mA verhoogd en werd de procedure herhaald. Hierop aansluitend werd de *shock workup* gestart. Hierbij werd de schokintensiteit verhoogd naar 1,0 mA en werd de schok bijgesteld tot de participant deze als aversief, maar niet als pijnlijk beoordeelde. Deze procedure zorgde ervoor dat de subjectieve mate van ervaren aversiviteit met betrekking tot de schok over alle participanten gelijk was.

Hierna werd begonnen aan de habituatie. De onderzoeker vertelde dat in het volgende onderdeel plaatjes op het computerscherm en korte geluiden door de koptelefoon zouden worden gepresenteerd. De participant werd meegegeven dat hij geen aandacht aan deze geluiden diende te besteden en dat er nog geen elektrische schokken zouden worden toegediend. Deze fase duurde ongeveer 3 minuten (Figuur 1). Hierop aansluitend volgde een vragenblok (Tabel 2).

Hierop aansluitend werd begonnen aan de ongeïnstrueerde acquisitie. Hierbij vertelde de onderzoeker dat het in het volgende onderdeel mogelijk was om elektrische schokken toegediend te krijgen. Deze fase duurde ongeveer 6 minuten (Figuur 1). Hierop aansluitend volgde wederom een vragenblok (Tabel 2). Vervolgens werd begonnen aan de geïnstrueerde acquisitie. Hierbij kwam een instructie in beeld, die vermeldde dat de elektrische schokken alleen werden toegediend na verschijning van het blauwe/gele plaatje, afhankelijk van de

versie van de taak die werd gebruikt. De geïnstrueerde fase duurde ongeveer 4,5 minuten (Figuur 1), wat wederom werd gevolgd door een vragenblok (Tabel 2). Geëindigd werd met het geven van de financiële vergoeding van €10,-. Het gehele experiment nam ongeveer 120 minuten in beslag.

Materialen

Om te meten of er sprake was van een As-I stoornis, is bij de patiëntengroep gebruik gemaakt van de SCID-I (First et al., 1996) en bij de controlegroep van de MINI (Overbeek et al., 1999). De startle respons kwam tot stand met behulp van het MP150 Data Acquisition System (BIOPAC Systems Inc., 2013). Hierbij zijn 1 8mm en 2 4mm-oppervlaktesensoren voor de startle respons gebruikt, die werd opgewekt door de startle probe. Dit betrof een geluid uit de koptelefoon, die gedurende 50 ms een sterkte van 90 dB had. Als CS is gebruik gemaakt van twee neutrale gezichten, afkomstig van de NimStim set van gezichtsuitdrukkingen (Tottenham et al., 1994). Stimulus 1 werd bij de ene helft van de participanten als CS+ gebruikt, terwijl bij de andere helft stimulus 2 als CS+ werd gebruikt

De US werd toegediend in de vorm van een elektrische schok, met behulp van de Constant Current Stimulator, model DS7A (Digitimer, 2013). De elektrische schok bestond uit een reeks van 125 kortdurende elektrische schokken van elk 2 ms, elk geïnterrumpeerd door een rustperiode van 3 ms. Als geheel nam de elektrische schok 625 ms in beslag.

Tabel 2

Overzicht Vragenblok volgend op elke Fase

Vraag	Antwoord
Hoe nerveus was je tijdens het zien van het blauwe plaatje?	VAS -100 = Heel erg nerveus VAS 100 = Helemaal niet nerveus
Hoe nerveus was je tijdens het zien van het gele plaatje?	VAS -100 = Heel erg nerveus VAS 100 = Helemaal niet nerveus
*Hoe waarschijnlijk was het dat de elektrische prikkel volgde na het zien van het blauwe plaatje?	VAS -100 = Helemaal niet waarschijnlijk VAS 100 = Heel erg waarschijnlijk
*Hoe waarschijnlijk was het dat de elektrische prikkel volgde na het zien van het gele plaatje?	VAS -100 = Helemaal niet waarschijnlijk VAS 100 = Heel erg waarschijnlijk
Hoe zeker ben je van je antwoorden?	VAS -100 = Helemaal niet zeker VAS 100 = Heel erg zeker
Hoe geconcentreerd was je gedurende het laatste deel van het experiment?	VAS -100 = Heel erg slecht VAS 100 = Heel erg goed
Hoe onaangenaam vond je de geluiden?	VAS -100 = Heel erg onaangenaam VAS 100 = Heel erg aangenaam
**Hoe onaangenaam vond je de elektrische pulsen?	VAS -100 = Heel erg onaangenaam VAS 100 = Heel erg aangenaam

* = alleen tijdens ongeïnstrueerde acquisitie ** = alleen tijdens (on)geïnstrueerde acquisitie

Analyse

De startle respons is verwerkt met behulp van SPSS Converter 14.20 (IBM SPSS Modeler 14.2 Source, 2011) en geanalyseerd met gebruik van SPSS Statistics, versie 20.0 (IBM, 2013). Voor het toetsen van de hypothesen, is gebruik gemaakt van een Repeated Measures ANOVA. Bij de analyse van de startle respons werd de between-factor gevormd door Groep (patiënten versus controles) en betroffen de within-factoren Stimulus (CS+ versus CS- en ITI) en Fase (opgesplitst in vroege ongeïnstrueerde acquisitie, late ongeïnstrueerde acquisitie, vroege geïnstrueerde acquisitie en late geïnstrueerde acquisitie). Hierbij is de data omgezet naar Z-scores, om te kunnen corrigeren voor individuele verschillen in baseline en amplitude tussen participanten. Deze scores werden vervolgens gebruikt als mate voor de angstrespons.

Hierbij waren een aantal exclusie-criteria van toepassing. Allereerst werd een startle respons verwijderd wanneer sprake was van een *artifact*. Dit houdt in dat de startle respons te vroeg (voor 75 ms vanaf onset van de startle probe) of te laat (na 130 ms vanaf onset van de startle probe) optrad of dat er teveel ruis tijdens de periode van de startle respons aanwezig was (Blumenthal, Cuthbert, Filion, Hackley, Lipp & Van Boxtel, 2005). Ten tweede werd een startle respons verwijderd wanneer sprake was van een *null response*. Dit houdt in dat de amplitude van de startle respons niet verschilde van de baseline amplitude (Blumenthal et al., 2005). Het verwijderen van startel responsen leverde missende waarden op, die in de analyse werden verwerkt met behulp van de multiële imputatie analyse (Wayman, 2003). Participanten werden verwijderd van deze analyse, wanneer de responsen gedurende het experiment stopten, of wanneer te weinig responsen aanwezig waren (Berg & Balaban, 1999). Dit was voor 2 participanten het geval.

Daarnaast is de subjectieve data geanalyseerd op twee gebieden. Allereerst betreffende de gerapporteerde angst, waarbij gebruik is gemaakt van de vragen “Hoe nerveus was je

tijdens het zien van het blauwe plaatje?” en “Hoe nerveus was je tijdens het zien van het gele plaatje?”. Hierbij was de between-factor Groep (patiënten versus controles) en bestonden de within-factoren uit Stimulus (CS+ versus CS-) en Fase (ongeïnstrueerde versus geïnstrueerde acquisitie). Ten tweede betreffende de gerapporteerde verwachting, waarbij gebruik is gemaakt van de vragen “Hoe waarschijnlijk was het dat de elektrische prikkel volgde na het zien van het blauwe plaatje?” en “Hoe waarschijnlijk was het dat de elektrische prikkel volgde na het zien van het gele plaatje?” Hierbij werd de between-factor gevormd door Groep (patiënten versus controles) en bestonden de within-factoren uit Stimulus (CS+ en CS-) en Fase (ongeïnstrueerde versus geïnstrueerde acquisitie).

Resultaten

Startle respons

Hoofdeffecten Ten eerste werd geen hoofdeffect gevonden voor de factor Groep ($F(1, 61) = 0.03, p = 0.88$, zie Tabel 3). Dit houdt in dat de angstrespons van patiënten en controles tijdens de gehele acquisitie niet van elkaar verschilden.

Ten tweede was een significant hoofdeffect zichtbaar voor de factor Stimulus ($F(2, 122) = 6.91, p = .001$, zie Tabel 3). Pairwise comparisons onthulden dat de ITI, CS- en CS+ allen significant ($p = .001$) van elkaar verschilden, waarbij de angstrespons het hoogst was op de CS+, gevolgd door de CS- en de ITI (zie Figuur 2).

Tot slot werd een significant hoofdeffect gevonden voor de factor Fase ($F(2.78, 169.27) = 7.83, p = .000$, zie Tabel 3). Pairwise comparisons onthulden dat alle fases significant van elkaar verschilden ($p = .001$), met uitzondering van de late ongeïnstrueerde acquisitie en de vroege geïnstrueerde acquisitie ($p = 1.00$). Hierbij was de angstresponse het hoogst tijdens de vroege ongeïnstrueerde acquisitie, lager tijdens de late ongeïnstrueerde en vroege geïnstrueerde acquisitie en het laagst tijdens de late geïnstrueerde acquisitie (zie Figuur 3).

Interactie-effecten Ten eerste kwam geen significant interactie-effect naar voren met betrekking tot de factoren Groep en Stimulus ($F(2, 61) = 2.72, p = 0.07$, zie Tabel 3). Dit betekent dat de angstrespons van patiënten en controles ten opzichte van de verschillende stimuli tijdens de gehele acquisitie niet van elkaar verschilden.

Ten tweede was ook geen interactie-effect zichtbaar voor de factoren Groep en Fase ($F(3, 61) = 1.57, p = 0.20$, zie Tabel 3). Dit houdt in dat de angstrespons van patiënten en controles tijdens de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie niet van elkaar verschilden.

Ten derde werd geen significant interactie-effect gevonden met betrekking tot de factoren Stimulus en Fase ($F(6, 366) = 1.83, p = 0.09$, zie Tabel 3). Dit houdt in dat de

angstrespons op de verschillende stimuli tijdens de geïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie niet van elkaar verschilde.

Tot slot was geen interactie-effect aanwezig voor de Groep, Stimulus en Fase ($F(6, 366) = 0.37, p = 0.90$, zie Tabel 3). Patiënten en controles verschilden niet in hun angstrespons op de verschillende stimuli tijdens de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie.

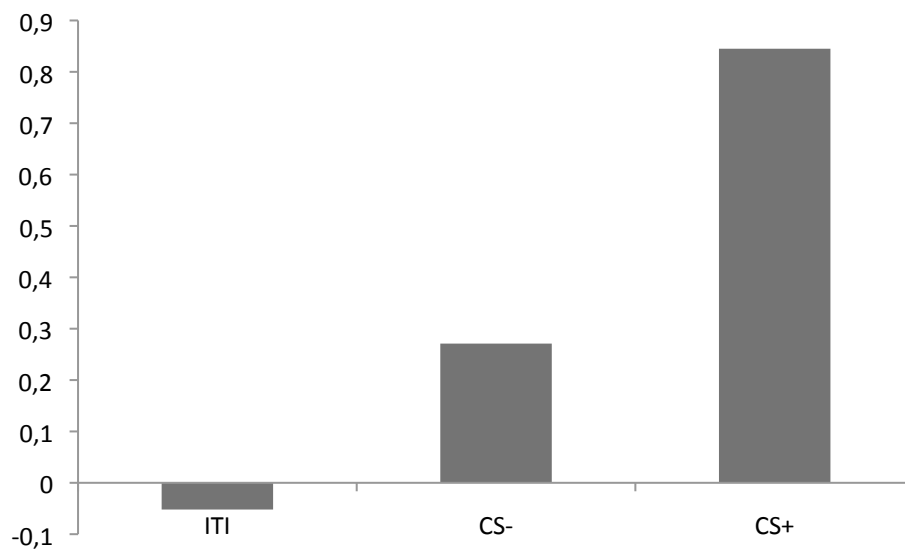
Covariaat Het covariaat Opleidingsniveau werd niet significant bevonden ($F(1,61) = 0.10, p = 0.75$) en had daarom geen invloed op de resultaten (zie Tabel 3).

Tabel 3

Startle Respons

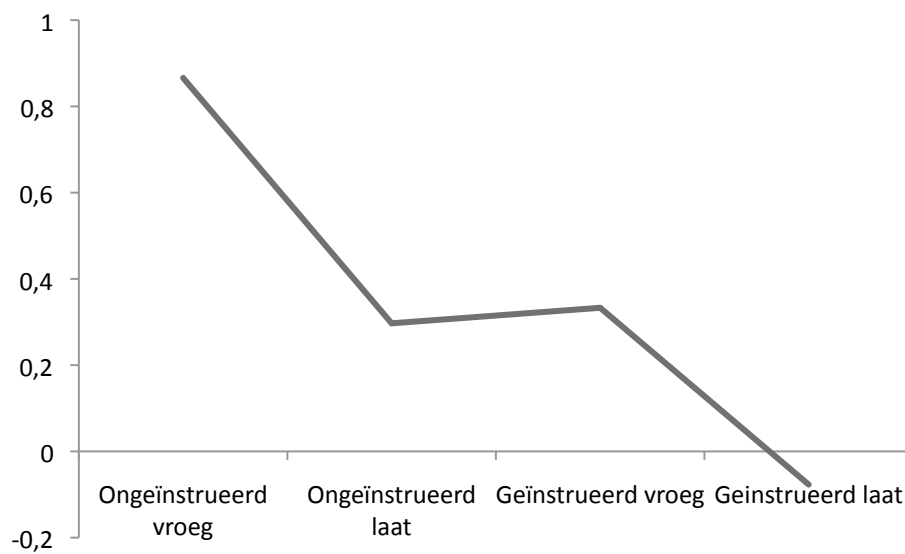
Factor	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	ε	Power
Groep	1	0.03	0.88	0.001	0.05
Stimulus	2	6.91*	0.001	0.10	0.92
Fase	2.78	7.83*	0.001	0.11	0.98
Groep x Stimulus	2	2.72	0.07	0.04	0.53
Groep x Fase	3	1.57	0.20	0.03	0.41
Stimulus x Fase	6	1.83	0.09	0.03	0.68
Groep x Stimulus x Fase	6	.037	0.90	0.01	0.16
Fase					
Opleidingsniveau	1	0.10	0.75	0.002	0.06

* $p < .01$



Figuur 2

Hoofdeffect Stimulus bij Startle Respons



Figuur 3

Hoofdeffect Fase bij Startle Respons

Gerapporteerde angst

Hoofdeffecten Ten eerste was geen significant hoofdeffect zichtbaar voor de factor Groep ($F(1, 61) = 1.96, p = 0.17$, zie Tabel 4). Dit betekent dat patiënten en controles niet verschilden in hun mate van gerapporteerde angst tijdens de gehele acquisitie.

Ten tweede werd een significant hoofdeffect gevonden voor de factor Stimulus ($F(1, 61) = 7.48, p = 0.01$, zie Tabel 4). Dit houdt in dat de gemiddelde gerapporteerde angst ten opzichte van CS- en CS+ van elkaar verschilden. Hierbij werd over de gehele acquisitie gezien, meer angst gerapporteerd bij de CS+ ten opzichte van de CS- (zie Figuur 4).

Ten derde was geen hoofdeffect aanwezig voor de factor Fase ($F(1, 61) = 0.42, p = 0.52$, zie Tabel 4). De gerapporteerde angst verschilde niet tussen de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie.

Interactie-effecten Ten eerste was geen significant interactie-effect aanwezig voor de factoren Groep en Stimulus ($F(1, 61) = 0.07, p = 0.80$, zie Tabel 4). Dit houdt in dat de gerapporteerde angst van patiënten en controles ten opzichte van de CS- niet verschilde met betrekking tot de angst ten opzichte van de CS+.

Ten tweede werd een significant interactie-effect gevonden voor de factoren Groep en Fase ($F(1, 61) = 4.12, p = 0.05$, zie Tabel 4). Tijdens het proces van angstacquisitie, verschilde de patiënten en controles met betrekking tot de angst die zij rapporteerden. Hierbij rapporteerden de patiënten tijdens de geïnstrueerde acquisitie meer angst ten opzichte van de ongeïnstrueerde acquisitie, terwijl de controles juist minder angst rapporteerden (zie Figuur 5).

Ten derde was geen interactie-effect zichtbaar voor de factoren Stimulus en Fase ($F(1, 61) = 0.001, p = 0.98$, zie Tabel 4). Dit houdt in dat de gemiddelde angstrespons op de verschillende stimuli niet verschilde tussen de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie.

Tot slot werd geen significant interactie-effect gevonden voor de factoren Groep, Stimulus en Fase ($F(1, 61) = 2.55, p = 0.12$, zie Tabel 4). Tijdens het proces van acquisitie, verschilden de angstrespons van de patiënten en controles op de verschillende stimuli niet.

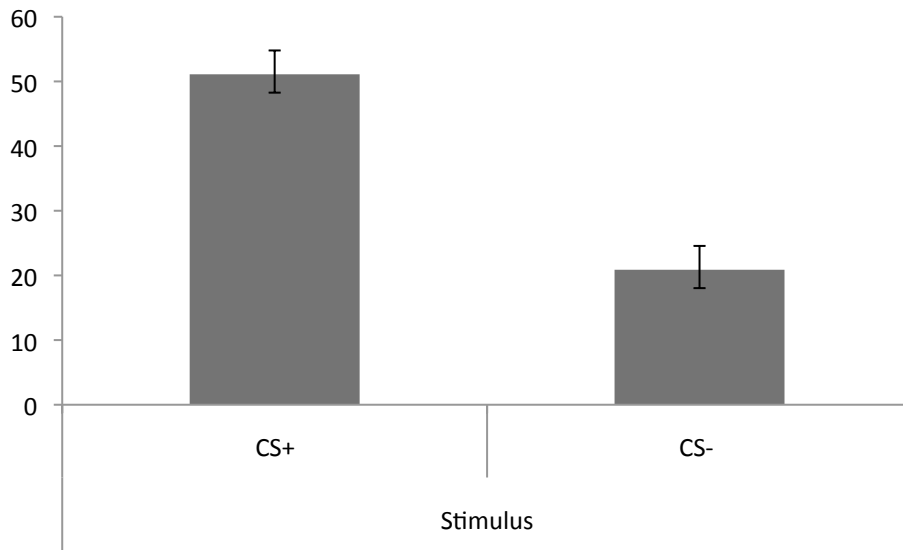
Covariaat Het covariaat Opleidingsniveau werd niet significant bevonden ($F(1,61) = 0.03, p = 0.86$) en had daarom geen invloed op de resultaten (zie Tabel 4).

Tabel 4

Gerapporteerde angst

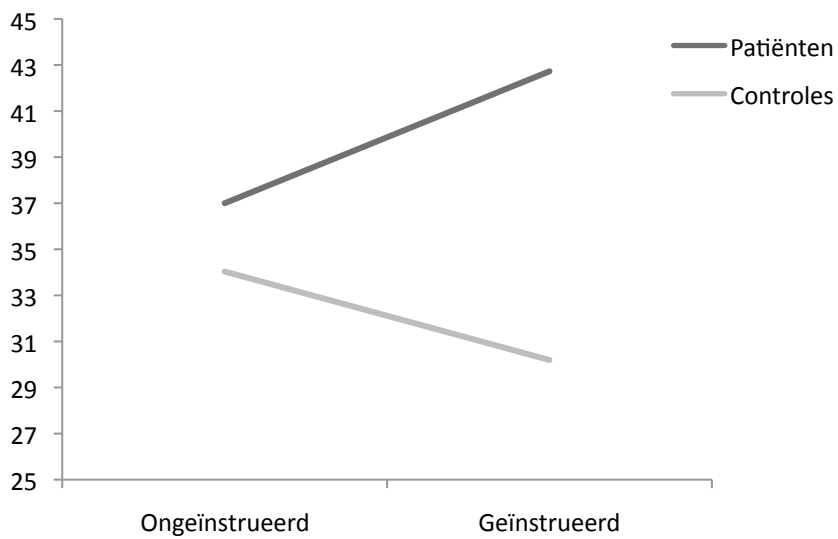
Factor	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	ε	Power
Groep	1	1.96	0.17	0.03	0.28
Stimulus	1	7.48*	0.01	0.11	0.77
Instructie	1	0.42	0.52	0.01	0.10
Groep x Stimulus	1	0.07	0.80	0.001	0.07
Groep x Fase	1	4.12*	0.05	0.06	0.52
Stimulus x Fase	1	0.001	0.98	0.001	0.05
Groep x Stimulus x Fase	1	2.55	0.12	0.04	0.35
Fase					
Opleidingsniveau	1	0.03	0.86	0.001	0.05

* $p < .05$



Figuur 4

Hoofdeffect Stimulus bij Gerapporteerde Angst



Figuur 5

Interactie-effect Groep en Fase bij Gerapporteerde Angst

Gerapporteerde verwachting

Hoofdeffecten Ten eerste werd geen significant hoofdeffect gevonden voor de factor Groep ($F(1, 61) = 3.38, p = 0.07$, zie Tabel 5). Dit betekent dat patiënten en controles tijdens de gehele acquisitie niet verschilden ten opzichte van hun gerapporteerde verwachting van de elektrische schok.

Ten tweede was een significant hoofdeffect aanwezig voor de factor Stimulus ($F(1, 61) = 34.84, p = 0.001$, zie Tabel 5). De gerapporteerde verwachting dat een schok zou volgen op de CS+ verschilde ten opzichte van de CS-. Hierbij was deze verwachting groter voor de CS+ dan voor de CS- (zie Figuur 6).

Ten derde was geen hoofdeffect zichtbaar voor de factor Tijd ($F(1, 61) = 0.07, p = 0.79$, zie Tabel 5). Dit houdt in dat de gerapporteerde verwachting niet verschilde voor en na de instructie.

Interactie-effecten Ten eerste werd geen interactie-effect gevonden voor de factor Groep en Stimulus ($F(1, 61) = 0.02, p = 0.90$, zie Tabel 5). Dit betekent dat de gerapporteerde verwachting dat een schok zou volgen op de CS+ en de CS- van patiënten en controles over de gehele acquisitie niet van elkaar verschilde.

Ten tweede was geen significant interactie-effect aanwezig voor de factoren Groep en Fase ($F(1, 61) = 2.28, p = 0.14$, zie Tabel 5). Dit houdt in dat patiënten en controles niet verschillen met betrekking tot hun verwachting, ten opzichte van de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie

Ten derde werd een interactie-effect zichtbaar tussen de factoren Stimulus en Fase ($F(1, 61) = 12.41, p = 0.001$, zie Tabel 5). Dit houdt in dat de gemiddelde verwachting dat een schok volgt op CS+ en CS- verschilde ten opzichte van de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie. Hierbij was deze verwachting bij de CS+ hoger tijdens de

geïnstrueerde acquisitie ten opzichte van de ongeïnstrueerde acquisitie, terwijl de verwachting dat een schok zou volgen op de CS- afnam (zie Figuur 7).

Tot slot werd geen significant interactie-effect gevonden voor de factoren Groep, Stimulus en Fase ($F(1, 61) = 0.90, p = 0.35$, zie Tabel 5). Patiënten en controles verschilden niet in hun gerapporteerde verwachting dat een schok zou volgen op de CS+ en de CS-, tijdens de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie.

Covariaat Het covariaat Opleidingsniveau werd significant bevonden ($F(1,61) = 5.68, p = 0.02$) en had daarom invloed op de resultaten (zie Tabel 5).

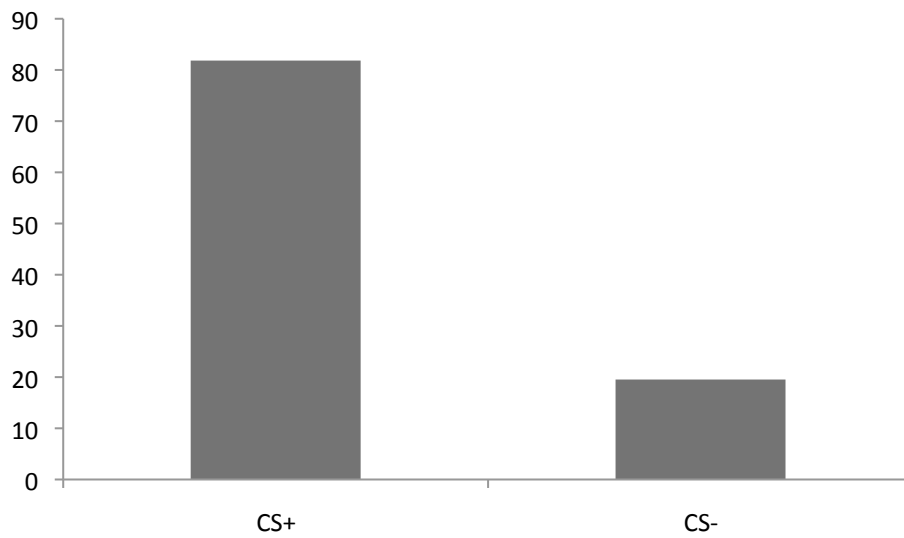
Tabel 5

Gerapporteerde Verwachting

Factor	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	ϵ	Power
Groep	1	3.39	0.07	0.05	0.44
Stimulus	1	34.84**	0.001	0.37	1.00
Instructie	1	0.07	0.79	0.001	0.06
Groep x Stimulus	1	0.02	0.90	0.001	0.05
Groep x Fase	1	2.28	0.14	0.04	0.32
Stimulus x Fase	1	12.41**	0.001	0.17	0.93
Groep x Stimulus x Fase	1	0.90	0.35	0.02	0.16
Fase					
Opleidingsniveau	1	5.68*	0.02	0.09	0.65

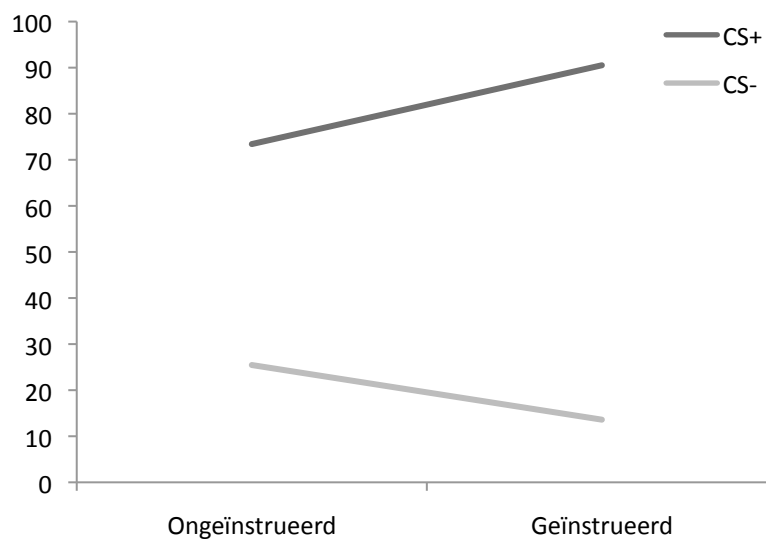
* $p < 0.05$

** $p < 0.01$



Figuur 6

Hoofdeffect Stimulus bij Gerapporteerde Verwachting



Figuur 7

Interactie-effect Stimulus en Fase bij Gerapporteerde Verwachting

Discussie

Huidig onderzoek richtte zich op het verschil in angstrespons tussen patiënten met een angststoornis en een gezonde controlegroep op de CS+, de CS- en de mate van discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS- tijdens de acquisitie. Daarnaast werd de invloed van instructie op dit proces onderzocht. Uit de resultaten blijkt dat de factor Stimulus bij alle analyses significant was. De verwachting dat een schok zou volgen op de CS+ was hoger dan bij de CS-, waardoor meer angst werd ervaren en gerapporteerd tijdens het zien van de CS+ dan tijdens de CS-. Dit vormt een sterk punt voor huidig onderzoek, aangezien dit aantoont dat goed onderscheid werd gemaakt tussen de verschillende stimuli en dat de acquisitie effectief is verlopen.

Allereerst werd verwacht dat patiënten een verhoogde angstrespons zouden laten zien ten opzichte van controles op de CS+ tijdens acquisitie. Op basis van de resultaten, kan deze hypothese niet worden aangenomen. Het interactie-effect tussen de factoren Groep, Stimulus en Fase was bij zowel de startle respons, de gerapporteerde angst, als de gerapporteerde verwachting niet significant. Dit is in tegenspraak met verschillende onderzoeken (Orr et al., 2000; Lissek et al., 2005; Blechert et al., 2007; Jovanovic et al., 2009; Glover et al., 2011; Jovanovic et al., 2013), maar onderschrijft andere (Michael et al., 2007; Lissek et al., 2009; Reeb-Sutherland et al., 2009; Gazendam et al., 2013; Lissek et al., 2013).

Ten tweede werd verwacht dat patiënten een verhoogde angstrespons zouden laten zien ten opzichte van controles op de CS- tijdens acquisitie. Ook deze hypothese kan niet worden aangenomen, op basis van het uitblijven van een interactie-effect tussen de factoren Groep, Stimulus en Fase bij zowel de startle respons, de gerapporteerde angst, als de gerapporteerde verwachting. Dit is in strijd met het overgrote deel van de literatuur (Grillon & Morgan, 1999; Orr et al., 2000; Perri et al., 2000; Blechert et al., 2007; Jovanovic et al., 2009;

Lissek et al., 2009; Reeb-Sutherland et al., 2009; Galimberti et al., 2010; Glover et al., 2011; Gazendam, 2013; Jovanovic et al., 2013; Lissek et al., 2013).

Ten derde werd verwacht dat patiënten een verminderde mate van discriminatieve conditionering zouden vertonen ten opzichte van controles tijdens de acquisitie. Op basis van de resultaten kan deze hypothese echter niet worden aangenomen. Het interactie-effect tussen de factoren Groep, Stimulus en Fase was bij zowel de startle respons, als de gerapporteerde angst, als de gerapporteerde verwachting niet significant. Dit houdt in dat patiënten en controles in vergelijkbare mate reageren op de CS+ als de CS- tijdens acquisitie. Deze bevinding spreekt eerder onderzoek zowel tegen (Lissek et al., 2005; Lissek et al., 2009; Gazendam et al., 2013) als voor (Michael et al., 2007; Jovanovic et al., 2009; Glover et al., 2011; Jovanovic et al., 2013; Lissek et al., 2013).

Een mogelijke verklaring voor de uitkomsten dat patiënten en controles niet verschillen in hun angstrespons op CS+ en CS- en discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS-, is wellicht te vinden in de onderzoeksopzet. Veel onderzoeken maken uitsluitend gebruik van patiënten met een posttraumatische stressstoornis. In de huidige literatuur wordt deze stoornis niet meer gecategoriseerd als een angststoornis (American Psychiatric Organisation, 2013). Gezien in huidig onderzoek participanten hebben deelgenomen met verschillende angststoornissen, kan dit de resultaten hebben beïnvloed. Wellicht verschillen patiënten met een posttraumatische stressstoornis in hun angstrespons ten opzichte van patiënten met andere angststoornissen. Een eerste punt voor vervolgonderzoek is daarom om voldoende patiënten met een posttraumatische stressstoornis mee te nemen, zodat deze als subgroep geanalyseerd kunnen worden, met als doel meer duidelijkheid te scheppen omtrent eventueel verschil in angstrespons.

Tot slot werd verwacht dat patiënten een hogere angstrespons zouden vertonen dan controles tijdens de ongeïnstrueerde acquisitie en dat patiënten en controles een vergelijkbare

angstresponse zouden vertonen tijdens de geïnstrueerde acquisitie. De resultaten bieden geen ondersteuning voor deze hypothese. Het interactie-effect tussen de factoren Groep en Fase was niet significant bij de startle respons en de gerapporteerde verwachting. Dit ondersteunt onderzoek waaruit blijkt dat instructie geen effect heeft op de angstrespons van controles (Bridger & Mandel, 1963; Olsson & Phelps, 2004; Dymond et al., 2012) en spreekt onderzoek tegen waaruit blijkt dat instructie wel een effect heeft op de angstrespons van patiënten (Grillon et al., 2008).

Echter was het interactie-effect tussen de factoren Groep en Fase wel significant bij de gerapporteerde angst. Hierbij rapporteerden patiënten met angststoornissen meer angst tijdens de geïnstrueerde acquisitie ten opzichte van de ongeïnstrueerde acquisitie, terwijl controles juist minder angst rapporteerden. Dit is in strijd met de zojuist beschreven onderzoeken, waaruit blijkt dat instructie geen effect heeft op de angstrespons van controles en dat patiënten een verhoogde angstrespons vertonen tijdens de ongeïnstrueerde acquisitie. Daarbij komt het niet overeen met onderzoeken die aantonen dat de angstrespons van patiënten en controles niet van elkaar verschillen wanneer instructie heeft plaatsgevonden (Grillon et al., 1994; Melzig et al., 2007). Klaarblijkelijk is in huidig onderzoek een discrepantie aanwezig tussen de onbewuste en bewuste gewaarwording van angst, wat ook bij andere onderzoeken wordt gevonden (Grillon et al., 2008). Dit houdt in dat bewust meer angst wordt aangegeven dan onbewust wordt ervaren.

Verder waren er een aantal noemenswaardige resultaten. Zo bleek de factor Fase significant bij de startle respons, terwijl deze niet significant was bij de gerapporteerde angst en de gerapporteerde verwachting. De startle respons was het hoogst tijdens de vroege ongeïnstrueerde acquisitie, was lager tijdens de late ongeïnstrueerde acquisitie en vroege geïnstrueerde acquisitie en was het laagst tijdens de late geïnstrueerde acquisitie. Hierbij is interessant dat de late ongeïnstrueerde acquisitie en vroege geïnstrueerde acquisitie niet van

elkaar verschillen. Voor zover bekend is dit verschijnsel nog niet gerapporteerd in eerder onderzoek, daarom kan alleen gespeculeerd worden naar een mogelijke oorzaak hiervoor.

Zo kregen de onderzoekers tijdens nabespreking van het experiment met de proefpersonen zo nu en dan te horen dat de participanten de instructie in het begin van de geïnstrueerde fase wantrouwden. Dit kan het gevonden hoofdeffect voor de factor Fase verklaren, aangezien de angst tijdens de vroege geïnstrueerde acquisitie gelijk bleef aan die van de late ongeïnstrueerde fase, wegens het wantrouwen van de instructie. Wanneer de participanten tijdens het verloop van de vroege geïnstrueerde acquisitie merkten dat de wantrouw ongefundeerd was, de schokken volgden inderdaad na de CS+ en niet na de CS-, daalde de angst verder. Dat dit effect niet werd gevonden bij de subjectieve uitkomstmaten, is wellicht te wijten aan het feit dat de vragen aan het eind van de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie werden gesteld. Hierdoor kon het eventuele moment van wantrouwen niet worden uitgevraagd. Een tweede punt voor vervolgonderzoek is daarom dat de subjectieve vragen niet alleen aan het eind van de ongeïnstrueerde en geïnstrueerde acquisitie worden gesteld, maar ook halverwege elke fase.

Deze gedachtegang valt binnen het laatste noemenswaardige resultaat, namelijk het interactie-effect voor de factoren Stimulus en Fase. Deze was niet significant bij de startle respons en de gerapporteerde angst, maar was wel significant bij de gerapporteerde verwachting. Hierbij steeg de verwachting dat de schok zou volgen op de CS+ tijdens de geïnstrueerde acquisitie, terwijl deze verwachting daalde voor de CS-. Dit toont aan dat de instructie effectief was. Echter leidde dit klaarblijkelijk niet tot een daling van de angst, gezien het uitblijven van significantie met betrekking tot de startle respons en de gerapporteerde angst. Een limitatie van huidig onderzoek is echter dat het covariaat opleidingsniveau significant was bij gerapporteerde verwachting. Dit kan deze resultaten dus hebben beïnvloed, waardoor deze niet betrouwbaar zijn.

Samenvattend toont huidig onderzoek aan dat patiënten en controles eenzelfde mate van angstrespons vertonen ten opzichte van de CS+ en de CS- tijdens acquisitie. Daarbij wijzen de resultaten op eenzelfde mate van discriminatieve conditionering tussen de CS+ en de CS- bij patiënten en controles tijdens acquisitie. Het is nog onduidelijk wat de invloed van instructie is geweest op deze bevindingen. Wanneer gekeken wordt naar de startle respons en de gerapporteerde verwachting, heeft instructie geen invloed op de angstrespons van patiënten en controles tijdens acquisitie. Echter toont de gerapporteerde angst aan dat na instructie, patiënten een hogere angstrespons vertoonden, terwijl de controles een lagere angstresponse vertoonden. Met inachtneming van de punten voor vervolgonderzoek, kan verder duidelijkheid worden gecreëerd over de rol van instructie tijdens acquisitie.

Referenties

- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Berg, W.K. & Balaban, M.T. (1999). Startle elicitation: Stimulus parameters, recording techniques, and quantification. In M.E. Dawson, A.M. Schell & A.H. Böhmelt (Eds.). Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science, and clinical science (pp157-183). New York: Cambridge University Press.
- BIOPAC Systems, Inc. (2013). MP150 DATA ACQUISITION SYSTEM GLP - WIN – MP150WSW-G, verkregen op 17-12-13 van <http://www.biopac.com/data-acquisition-system-mp150-system-glp-win>.
- Blechert, J., Michael, T., Vriends, N., Margraf, J., & Wilhelm, H. (2007). Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: Evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behaviour Research and Therapy*, 2019-2033. DOI: 10.1016/j.brat.2007.02.012
- Blumenthal, T.D., Cuthbert, B.N., Filion, D.L., Hackley, S., Lipp, O.V. & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42, 1-15. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x
- Bridger, W. H., & Mandel, I. J. (1963). A comparison of GSR fear responses produced by threat and electric shock. *Journal of Psychiatric Research*. 2, 31-40. DOI: 10.1016/0022-3956(64)90027-5
- Digitimer (2013). Stimulators, verkregen op 17-12-13 van <http://www.digitimer.com/research/stimulators/index.html>.
- Dymond, S., Schlund, M. W., Roche, B., De Houwer, J., & Freegard, G. P. (2012). Safe From Harm: Learned, Instructed, and Symbolic Generalization Pathways of Human Threat-Avoidance. *PLOS ONE*, 7(10), e47539. DOI: 10.1371/journal.pone.0047539

- 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. DOI: 10.1037/t07827-000
- Gazendam, F. J., Kamphuis, J. H., & Kindt, M. (2013). Deficient safety learning characterizes high trait anxious individuals. *Biological Psychology*, 92, 342-352. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.11.006
- Glover, E. M., Phifer, J. E., Crain, D. F., Norrholm, S. D., Davis, M., Bradley, B., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2011). Tools for translational neuroscience: PTSD is associated with heightened fear responses using acoustic startle but not skin conductance measures. *Depression and Anxiety*, 28, 1058-1066. DOI: 10.1002/da.20880
- Grillon, C., Ameli, R., Goddard, A., Woods, S. W., & Davis, M. (1994). Baseline and Fear-Potentiated Startle in Panic Disorder Patients. *Society of Biological Psychiatry*, 35, 431-439. DOI: 10.1016/0006-3223(94)90040-X
- 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.
- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S., & Pine, D. S. (2008). Increased Anxiety During Anticipation of Unpredictable But Not Predictable Aversive Stimuli as a Psychophysiologic Marker of Panic Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 898-904. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07101581
- IBM SPSS Modeler 14.2 Source, Process and Output Nodes (2011). Geraadpleegd op 13-07-2014 van:
ftp://ftp.software.ibm.com/software/analytics/spss/documentation/modeler/14.2/en/Source_ProcessOutputNodes.pdf

IBM (2013). *Software en oplossingen voor predictive analytics*. Geraadpleegd op 13-07-2014, van: <http://www-01.ibm.com/software/nl/analytics/spss/>

Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Fennel, J. E., Keyes, M., Fiallos, A. M., Myers, K. M., Davis, M., & Duncan, E. (2009). Posttraumatic stress disorder may be associated with impaired fear inhibition: Relation to symptom severity. *Psychiatry Research*, 167, 151-160. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.12.014

Jovanovic, T., Sakoman, A. J., Kozaric-Kovacic, D., Mestrovic, A. H., Duncan, E. J., Davis, M., & Norrholm, S. D. (2013). Acute stress disorder versus chronic posttraumatic stress disorder: inhibition of fear as a function of time since trauma. *Depression and Anxiety*, 30, 217-224. DOI: 10.1002/da.21991

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. DOI: 10.1016/j.brat.2004.10.007

Lissek, S., Rabin, S. J., McDowell, D. J., Dvir, S., Bradford, D. E., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2009). Impaired discriminative fear-conditioning resulting from elevated fear responding to learned safety cues among individuals with panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 47, 111-118. DOI: 10.1016/j.brat.2008.10.017

Lissek, S., Kaczkurkin, A. N., Rabin, S., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2013). Generalized Anxiety Disorder Is Associated with Overgeneralization of Classically Conditioned Fear. *Biological Psychiatry*, 75:11, 909-915. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.07.025

Melzig, C. A., Weike, A. I., Zimmerman, J., & Hamm, A. O. (2007). Startle reflex

- modulation and autonomic responding during anxious apprehension in panic disorder patients. *Society for Psychophysiological Research*, 44, 864-864. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2007.00560.x
- Michael, T., Blechert, J., Vriends, N., Margraf, J., & Wilhelm, F. H. (2007). Fear Conditioning in Panic Disorder: Enhanced Resistance to Extinction. *Journal of Abnormal Psychology*, 116, 3, 612-617.
- Olsson, A., & Phelps, E. A. (2004). Learned Fear of “Unseen” Faces After Pavlovian, Observational, and Instructed Fear. *Psychological Science*, 15:12, 822-828. DOI: 10.1111/j.0956-7976.2004.00762.x
- 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.
- Overbeek, T., Schruers, K., & Griez, E. (1999). MINI Mini International Neuropsychiatric Interview, Nederlandse Versie 5.0.0 DSM-IV.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P., & Shalev, A. (2000). Psychophysiologic Assessment of Aversive Conditioning in Posttraumatic Stress Disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 47, 512-519. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00144-4
- Rachman, S. (1991). Neo-conditioning and the classical theory of fear acquisition. *Clinical Psychology Review*, 11, 155-175. DOI: 10.1016/0272-7358(91)90093-A
- Rachman, S. (2013). *Anxiety*. London: Psychology Press.
- Reeb-Sutherland, B. C., Helfinstein, S. M., Degnan, K. A., Pérez-Edgar, K., 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. *The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48:6, 610-617. DOI: 10.1097/CHI.0b013e31819f70fb

Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2007). *Synopsis of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

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. *Journal of Psychiatry Research*, 168, 242-249. DOI: 10.1016/j.psychres. 2008.05.006

Trimbos, 2013. Feiten en cijfers angststoornissen, verkregen op 07-12-13 van <http://www.trimbos.nl/onderwerpen/psychische-gezondheid/angststoornissen-algemeen/feiten-en-cijfers>.

Wayman, J.C. (2003). *Multiple imputation for missing data: What is it and how can I use it?* Paper gepresenteerd bij the 2003 Annual Meeting of the American Educational Research Association, Chicago, IL.