



Masterthesis Psychologie, Toegepaste Cognitieve Psychologie
Oktober 2012

Angstacquisitie en prepulsinhibitie in patiënten met een paniekstoornis en sociale angst

G.J. van Oort, Universiteit Utrecht

Begeleiders:

J.M.P Baas

Universiteit Utrecht

P. Duits

Universiteit Utrecht

Academisch Angstcentrum Altrecht

Abstract – Het aanleren van een angstreactie is cruciaal voor overleving, het stelt ons in staat een gepaste reactie te geven wanneer we in aanraking komen met potentieel gevaar. Verschillende conditioneringsstudies toonden aan dat het niet goed kunnen leren van de associatie tussen cue en mogelijke dreiging samenhangt met een aanhoudende contextuele angst. Deze contextuele angst zou model kunnen staan voor de pathologische angst aanwezig in angststoornissen. In deze studie werden paniekstoornispatiënten (n=15) vergeleken met controles (n=20) tijdens een virtuele conditioneringstaak, waarbij angst fysiologisch (EMG oogknipperreflex) en subjectief (zelfrapportage op Visueel Analoge Schaal [VAS]) gemeten werd. Het voornaamste doel was om aan te tonen dat patiënten, door gebrekkige cue-conditionering, aanhoudende contextuele angst zouden vertonen in de schokomgeving ten opzichte van controles. Deze hypothese werd niet ondersteund door de gevonden EMG- en VAS-data; er werden geen groepsverschillen gevonden. In een tweede experiment werd prepulsinhibitie (PPI) onderzocht in sociale angststoornispatiënten (n=11) ten opzichte van controles (n=17). Aangezien PPI als maat voor sensorische gating wordt beschouwd, werd de hypothese gemaakt dat de patiënten minder PPI zouden vertonen. Hoewel een trend zichtbaar was in deze richting, bereikte deze geen significantie. Naast het meten van een grotere steekproef werden in de discussie andere aanbevelingen voor vervolgonderzoek besproken.

Inhoud

1. Inleiding	3
2. Methoden	8
2.1 Participanten	8
2.2 Stimuli	8
2.3 Opzet	10
2.4 Zelfrapportage	12
2.5 Procedure	13
2.6 Instrumenten	14
2.7 Data-analyse	14
3. Resultaten	16
3.1 VR conditioneringstaak	16
3.1.1 <i>Gedwongen keuze data</i>	16
3.1.2 <i>EMG-data</i>	17
3.1.3 <i>VAS-data</i>	19
3.2 Prepulsinhibitietask	22
4. Discussie en conclusie	24
4.1 VR conditioneringstaak	24
4.2 Prepulsinhibitietask	28
Referenties	31

1. Inleiding

Angst is een emotionele staat die wordt opgeroepen door externe of interne stimuli die als bedreigend ervaren worden. Hierdoor wordt het angststelsel geactiveerd, die vervolgens zorgt voor verhoogde waakzaamheid ten opzichte van de bedreigende stimulus, zodat het organisme zich kan klaarmaken om te vluchten, vechten of, wanneer dit geen opties zijn, te verstijven (Hamm en Weike, 2005). Deze reactie verkleint de kans dat ons schade wordt berokkend door objecten of situaties en dit maakt een angstreactie dus, in veel gevallen, adaptief gedrag. Het angststelsel wordt doorgaans gemakkelijk geactiveerd door stimuli die in de evolutionaire geschiedenis in verband werden gebracht met gevaar of pijn (spinnen, hoogtes, onweer). Echter, tegenwoordig zijn sommige van deze angsten minder relevant en zijn er juist nieuwe stimuli ontstaan die, vanwege hun potentiële gevaar, het angststelsel zouden moeten activeren (gereedschappen, motorvoertuigen). Een cruciale eigenschap van het angst-systeem is daarom zijn plasticiteit; het aanleren van een angstreactie voor een aanvankelijk neutrale stimulus (LeDoux, 1995). Wanneer een onschadelijke, neutrale stimulus herhaaldelijk geassocieerd wordt met een gevaarlijke situatie, zal op den duur de stimulus op zichzelf een angstreactie veroorzaken. Door de eerdere ervaringen met deze stimulus wordt aangeleerd dat angst hier de gepaste reactie is. De kennis die bestaat over dit leerproces is grotendeels verkregen door het gebruik van klassieke (Pavloviaanse) conditionering als model. Klassieke conditionering in laboratoria is een veelgebruikte methode voor het onderzoeken van deze processen, waarbij een neutrale stimulus, bijvoorbeeld een geluid of licht (geconditioneerde stimulus, of CS) gepaard wordt aangeboden met een negatieve, angstopwekkende stimulus zoals een elektrische schok (onconditioneerde stimulus, of US). Dit gebeurt herhaaldelijk, totdat de presentatie van alleen de CS voldoende is om een angst-reactie te veroorzaken. Dit aanleren gebeurt vermoedelijk door een associatief proces, waarbij de CS na conditionering indirect een representatie van de US activeert, die voor de angstreactie zorgt (Myers en Davis, 2007). Andersom zou de afwezigheid van de CS gezien kunnen worden als een teken van relatieve veiligheid, zo stellen Seligman en Binik (1977) met hun safety signal hypothese. Wanneer na conditionering de CS herhaaldelijk wordt aangeboden zonder gepaard te gaan met de US, zou een adaptieve reactie bestaan uit een geleidelijke afname van de angstreactie op de CS. Dat voorkomt dat er een angstreactie plaatsvindt bij elke stimulus die ooit geassocieerd is geweest met pijn of gevaar en beschermt dus tegen een continue staat van angst. Over dit 'aflerproces', ook wel angstextinctie genoemd, en de neurale processen die eraan ten grondslag liggen (zie Herry et al., 2010 voor een review) is de laatste jaren steeds meer bekend geworden. Onderzoek suggereert dat angst-extinctie niet simpelweg verleren of vergeten is, maar meer een nieuwe vorm van leren die de CS-US-associatie zo verandert dat

de CS niet langer gevaar voorspelt, zodat de angstreactie afgeremd kan worden (Hofmann, 2008).

In deze conditioneringsexperimenten wordt de mate van angst doorgaans gemeten aan de hand van de startlereflex, een golf van lichamelijke reacties die volgt op een plotselinge intense stimulus. Hiernaar wordt gerefereerd als het gaat om fear-potentiated startle (FPS). De stimulus, doorgaans auditief (korte, luide toon) of visueel (helder licht), wordt gepresenteerd in een bedreigende situatie en de startlereflectie hierop, de FPS, geeft een goede indicatie van het angstniveau in het organisme (Brown et al., 1951). Al jarenlang is er veel interesse voor de startlereflectie, in 1939 werd het door Landis en Hunt beschreven als een oogknipperreactie, verandering in de gezichtsuitdrukking, omhoog en naar voren trekken van de schouders, omhoog bewegen van de bovenarmen, buigen van de ellebogen, naar buiten buigen van de onderarmen, buigen van de vingers, naar voren bewegen van de romp, aanspannen van de buikspieren en buigen van de knieën. Het gebruik van de startle als meetmethode biedt verschillende voordelen. Het is een reflexieve reactie en dus bestand tegen intentionele controle en biases, die wel invloed kunnen hebben op zelfrapportages (Grillon en Baas, 2003). Daarnaast is het relatief goedkoop en gemakkelijk toe te passen (Grillon en Baas, 2003) en komt de startle voor in mensen en vele soorten dieren (Swerdlow en Geyer, 1998). Studies met betrekking tot angstconditionering hebben tot op heden vaker dieren gebruikt dan mensen, en de startle biedt een unieke methode om directe verbanden te kunnen leggen tussen verschillende soorten studies. In mensen wordt het gemeten aan de hand van de oogknipperreflex, het meest consistente en aanhoudende component van de startlereflectie (Grillon en Baas, 2003). Er bestaat grote interindividuele variatie in de startlereflectie maar binnen personen wordt consistentie vertoond (Jennings et al., 1994).

Zoals reeds besproken aan de hand van het klassieke conditioneringsparadigma, ontstaat een geconditioneerde angstreactie na het herhaaldelijk gepaard aanbieden van de CS met de US. Echter, een geconditioneerde angstreactie kan ook ontstaan wanneer een organisme wordt geplaatst in een omgeving waar eerder een bedreigende stimulus (US) is ervaren. Dit wordt ook wel context-conditionering genoemd. Hoewel de angstreacties in beide situaties identiek zijn, is er een groot verschil in de onderliggende informatieverwerkingsprocessen en onderzoek suggereert dat er verschillende breinstructuren verantwoordelijk zijn voor de twee typen conditionering (Phillips en LeDoux, 1992; Davis et al., 1995). In menselijk onderzoek heeft context-conditionering nog relatief weinig aandacht gekregen. Waar een cue CS expliciet het begin van de US aankondigt, is de contextuele CS continu aanwezig en voorspelt het hooguit dat de kans aannemelijk is dat de US optreedt. Cue-conditionering is dus belangrijk, het zorgt ervoor dat expliciete voorspellers van bedreiging herkend worden, waardoor ook informatie verkregen wordt over relatief veilige periodes wanneer de cue afwezig is. In een context die eerder geassocieerd is met dreiging helpt deze informatie een

angstreactie te onderdrukken. Zonder het aanleren van de cue is dus de gehele context een voorspeller van dreiging, en Grillon (2002) vond in zijn studie dat dit leidt tot een verhoogde contextuele angst. In een studie van Baas et al. (2008) werd dit effect gerepliceerd, hierin werden participanten onderworpen aan een virtuele conditioneringstaak. Het gebruik van virtuele omgevingen in conditioneringsstudies is nog vrij nieuw maar blijkt een valide en nuttige methode om te kijken naar context-conditionering (Baas et al., 2004). In de Baas et al. studie (2008) werden filmpjes getoond waarin afwisselend twee verschillende virtuele contexten werden bezocht; een landelijk gelegen vrijstaand huis en een appartement in de stad. De CS was een 8 s durende periode van licht, en deze werd bekrachtigd met een elektrische schok (US) in maar één van de contexten. Zoals voorspeld lieten de resultaten zien dat de groep die de CS-US-associatie niet goed had geleerd meer contextuele angst vertoonde, zowel fysiologisch gemeten als zelfgerapporteerde angst, in vergelijking tot de groep die de associatie wel had geleerd. Deze contextuele angst kan mogelijk model staan voor de niet-selectieve pathologische angst die aanwezig is in angststoornissen. In mensen met een angststoornis zijn angstreacties verstoord geraakt; ze nemen extreme vormen aan en treden vaak op in afwezigheid van daadwerkelijk gevaar (Shin en Liberzon, 2010). Het eigenlijke doel van angst, bescherming van het organisme, wordt in deze individuen ver voorbijgestreefd; zij ondervinden er juist veel hinder van in het dagelijkse leven. Angststoornissen vallen onder de meest voorkomende mentale stoornissen in de algemene populatie; de lifetime-prevalentie is naar schatting 28.8% (Kessler et al., 2005). Een goed begrip van de processen die leiden tot deze excessieve angst is daarom van belang om behandelmethoden te optimaliseren en de werking ervan beter te begrijpen en voorspellen. Er wordt gedacht dat het onvermogen om een angstreactie te onderdrukken in afwezigheid van voorspellers van dreiging een belangrijke rol speelt in het ontwikkelen van een angststoornis (Davis et al., 2000). In lijn met deze suggestie vonden Lissek et al. (2005) dat angststoornispatiënten in klassieke conditioneringsparadigma's hun angstreacties niet kunnen inhouden in perioden van relatieve veiligheid. Angstextinctie, een proces dat ook wordt geleid door inhibitie, is verstoord in een aantal angststoornissen, zoals fobieën (Myers en Davis, 2007), post-traumatische stressstoornis (PTSS) (Milad, 2008; Myers en Davis, 2007) en paniekstoornis (Michael et al., 2007). Er is veel interesse voor onderzoek naar dit leerproces omdat het gezien wordt als de hoeksteen van psychotherapie tegen angst (Herry, 2010). In de huidige studie ligt de focus echter op het kijken naar de angstacquisitie, ofwel de 'aanleerfase' van angst, bij patiënten met een paniekstoornis. Eerdere modellen gaven verhoogde angstconditionering als verklaring voor de ontwikkeling van een paniekstoornis (Bouton et al., 2001; Wolpe en Rowan, 1988); andere paniekstoornismodellen, die de excessieve angst in patiënten juist verklaren aan de hand van tekortkomingen in het associatief leren (Grillon, 2002; Grillon et al., 2007), krijgen echter meer ondersteuning uit de literatuur (Lissek et al.,

2005). Door het minder goed kunnen leren van associaties lopen paniekstoornispatiënten informatie mis over bedreigende en daarmee ook relatief veilige perioden. Dit maakt het krijgen van een paniekaanval compleet onvoorspelbaar, wat zorgt voor de aanhoudende angstige anticipatie op toekomstige paniekaanvallen. Ondanks veel interesse in angstconditionering in paniekstoornispatiënten zijn er nog relatief weinig studies naar gedaan en deze gaven geen eenduidige resultaten met betrekking tot acquisitie (Grillon et al., 1994; Galimberti et al., 2010; Michael et al., 2007; Lissek et al., 2009). Deze studie zal meer licht schijnen op angstacquisitie in paniekstoornispatiënten, zo hoopt de auteur bij te dragen aan een completer beeld van de angst aan- en afleerprocessen in deze populatie.

Paniekstoornispatiënten en controles werden onderworpen aan een conditioneringstaak, waarbij werd gebruik gemaakt van de reeds besproken virtuele realiteit conditioneringstaak uit de Baas et al. studie (2008). De groepen werden vergeleken op hun startlereacties en subjectieve angstniveaus tijdens de taak. De startlereactie werd gemeten aan de hand van de oogknipperreflex door twee EMG-elektroden, in de rest van deze paper zal hier dus naar gerefereerd worden wanneer gesproken wordt van startle of startlereactie. De taak omvatte vijftien virtuele filmpjes van ruim vijf minuten en in elk filmpje werd de CS in een van de twee contexten, de 'schokcontext', een of twee keer bekrachtigd met een schok (US) (zie Methoden). Fysiologische angst werd tijdens de filmpjes door middel van akoestische startles gemeten in beide contexten, met en zonder aanwezigheid van de CS. Subjectieve angst werd na elk filmpje gemeten door de participanten bij screenshots van de verschillende condities uit het filmpje aan te laten geven hoe angstig zij zich in die situatie zouden voelen. In lijn met de besproken literatuur werd voorspeld dat de patiëntengroep minder goed de CS-US-associatie zou leren en daardoor een sterkere startlereactie zou vertonen in de onveilige context tijdens afwezigheid van de CS. Er werd geen groepsverschil verwacht in startle tijdens de onveilige context in aanwezigheid van de CS en in de veilige context. Ook werd verwacht dat de groep paniekstoornispatiënten minder startlehabituatie zou vertonen ten opzichte van de controlegroep, waarmee eerdere bevindingen (Ludewig et al., 2002; Ludewig et al., 2005) gerepliceerd zouden worden.

Een ander fenomeen dat de plasticiteit van de startlereactie benadrukt is prepulsinhibitie, dit werd onderzocht in een tweede onderdeel van deze studie. Prepulsinhibitie is de vermindering van de startlereflex op een startle stimulus (puls) wanneer deze 30 tot 500 ms voorafgegaan wordt door een minder intense prestimulus (prepuls). De prepuls lijkt als waarschuwing te werken op het zenuwstelsel; men past zich tijdelijk aan de sensorische prikkel aan en dit zorgt voor een gereduceerde startlereactie op de daadwerkelijke puls. De prepuls kan van een andere modaliteit zijn dan die van de puls en heeft een inhiberend effect op de startle reactie, zelfs als deze zelf te zwak is om op zichzelf een startlereactie op te roepen. De amplitude van de startlereactie op een puls voorafgegaan door

een prepuls wordt vergeleken met die op alleen een puls en het percentage waarmee het vermindert wordt de prepulsinhibitie (PPI) genoemd (Mansbach et al., 1988). Vrijwel alle zoogdieren vertonen PPI. Het is geen leerproces, aangezien het meteen bij de eerste presentatie optreedt en er ook geen verandering optreedt na een reeks trials (Swerdlow en Geyer, 1998). PPI representeert een algemeen vermogen om externe (auditieve, visuele, tactiele) en interne (gedachten, impulsen) storende of irrelevante stimuli af te remmen of te filteren (Geyer et al., 1990). Onderzoeken lijken uit te wijzen dat de PPI in veel psychische stoornissen significant minder aanwezig of zelfs afwezig (zie Swerdlow en Geyer, 1998 voor een opsomming). Wat ten grondslag ligt aan de meeste van deze stoornissen en dus een belangrijke rol lijkt te spelen in een verstoring in de PPI is een beperkt vermogen om irrelevante of storende sensorische, motorische of cognitieve informatie te onderdrukken of te sturen (Ludewig et al., 2002).

Hoewel tot nu toe de meeste van deze onderzoeken gericht zijn op PPI in relatie tot stoornissen binnen het schizofrene spectrum (Cadenhead et al., 2000; Duncan et al., 2006; Swerdlow en Geyer, 1998), waarin een PPI tekort wordt bevestigd, is er de laatste jaren toenemende interesse voor PPI-onderzoek in angststoornissen, zoals post-traumatische stressstoornis (PTSS) (Grillon et al., 1996, Grillon et al., 1998; Lipschitz et al., 2005), obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) (Hoenig et al., 2005) en paniekstoornis (Larsen et al., 2002; Ludewig et al., 2002; Ludewig et al., 2005). De meeste van deze studies, maar niet allemaal, wijzen op een PPI-tekort in deze angststoornissen. In de huidige studie werd gekeken of een verminderde PPI ook gevonden kon worden voor een groep patiënten met een sociale angststoornis. Ze werden onderworpen aan een twaalf minuten durende PPI-taak, waarin akoestische pulsen en prepulsen werden aangeboden. De groep werd vergeleken met een op leeftijd, geslacht en opleidingsniveau gemaakte controlegroep. De pulsen in de taak werden ofwel alleen gepresenteerd, ofwel voorafgegaan door een minder intense prepuls met een tijdsinterval van 60 of 120 ms; de drie condities werden pseudogerandomiseerd aangeboden (zie Methoden). Voor zover bekend is PPI nog niet specifiek onderzocht in deze klinische subpopulatie. Een sociale fobie zorgt ervoor dat mensen grotendeels in beslag worden genomen door hun interne responsen en gedachten, waardoor externe informatie niet goed in acht wordt genomen (Spurr en Stopa, 2002). Net als een paniekstoornis kenmerkt het zich door een verstoring in de informatieverwerking. Verwacht werd dat de patiënten gereduceerde PPI zouden vertonen ten opzichte van de controles.

2. Methoden

Het experiment bestond uit twee verschillende onderdelen, de virtuele realiteit (VR) conditioneringstaak en de prepulsinhibitie (PPI) taak. De gebruikte methoden voor beide taken zullen per onderdeel worden toegelicht.

2.1 Participanten

Patiënten met een paniekstoornis of sociale angststoornis werden telefonisch benaderd door Altrecht, een instelling voor geestelijke gezondheidszorg. Zij zijn door een ervaren psycholoog of psychiater gediagnosticeerd volgens DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 2000) en zijn voor hun angststoornis in behandeling geweest bij het Academisch Angstcentrum Altrecht. Deze behandeling hadden zij al enige tijd afgerond en sommige van de patiënten gebruikten nog steeds medicatie ten tijde van het experiment. Voor de VR conditioneringstaak bestond de groep aanvankelijk uit achttien paniekstoornispatiënten. Drie van hen besloten tijdens of voorafgaand aan de VR conditioneringstaak te stoppen en werden dus niet meegenomen in de analyse. Van de patiënten die wel werden meegenomen in de analyse bestond de groep uit vier vrouwen en elf mannen (leeftijd $M = 36.73$, $SD = 9.83$). Voor de PPI-taak bestond de groep uit elf sociale angststoornispatiënten (leeftijd $M = 31.36$, $SD = 6.53$) van wie vier vrouwen en zeven mannen. De patiëntengroep werd beloond met €35,- voor hun deelname aan het experiment.

Een controlegroep van 6 vrouwen en 14 mannen (leeftijd $M = 35.45$, $SD = 10.63$) werd geworven binnen de kennissenkring van de onderzoeker, via internet, folders en binnen de faculteit Sociale Wetenschappen aan Universiteit Utrecht waar het onderzoek plaatsvond. Variatie in leeftijd, sekse en opleidingsniveau van deze groep werd zoveel mogelijk gematched op de groep patiënten. Exclusiecriteria waren gehoorproblemen, taakrelevante gezichtsproblemen, medicatie die de prestatie op de taak mogelijk zou beïnvloeden en psychiatrische stoornissen of hevige psychiatrische klachten in het heden of verleden. Met betrekking tot dit laatste werd voorafgaand aan de deelname telefonisch een verkort neuropsychiatrisch interview afgenomen, de Nederlandse vertaling van de Mini International Neuropsychiatric Interview, ofwel de MINI (Overbeek et al., 1999). Deelname aan het experiment werd in de controlegroep beloond met €25,-.

2.2 Stimuli

Tijdens de VR conditioneringstaak werden fragmenten van virtuele realiteit filmpjes gebruikt van 'VR worlds' (Psychology Software Tools, Inc). Vooraf opgenomen filmpjes werden aan participanten getoond waarin zij zich ofwel waanden in een vrijstaand huis op het platteland, ofwel in een appartement in het stadscentrum. De twee omgevingen werden verbonden door middel van een metro- en straatscène. In beide contexten werd gevarieerd in de mate van

belichting ('licht aan' / 'licht uit') en een 8 s durende periode met het licht aan vormde de geconditioneerde stimulus, ofwel CS. Dit gaf vier verschillende condities: schokcontext met licht aan en uit, en veilige context met licht aan en uit (zie fig. 1). De filmpjes werden aangeboden op een PC in een kleine experimentruimte in gedimd licht, waar de participant gedurende de hele taak op een stoel achter een tafel zat, waarop het computerscherm stond.



Figuur 1. Voorbeelden van screenshots uit de VR conditioneringstaak van het appartement (1 en 2) en het huis (3 en 4). Beide contexten worden hier getoond in het donker (1 en 3) en met het licht aan (CS) (2 en 4). Overgenomen van Baas, J.M.P., van Ooijen, L., Goudriaan, A., Kenemans, J.L., 2008. Failure to condition to a cue is associated with sustained contextual fear. *Acta Psychologica* 127, p. 584.

Door middel van een koptelefoon werden tijdens de VR conditioneringstaak 50 ms durende witte ruispulsen (de startlegeluiden) aangeboden met een intensiteit van 98 dB. De schokken die tijdens de VR conditioneringstaak werden toegediend waren 750 ms durende reeksen van 2 ms durende elektrische pulsen. Deze werden op 200 Hz toegediend via schokelektroden op de linkerpols met een stimulator (Model DS7A, Digitimer Ltd.). De intensiteit van de schokken werd per participant bepaald door middel van een shock work up (zie Opzet) en varieerde tussen .6 en 4.5 milliampère ($M = 1.68$, $SD = .83$).

Tijdens het tweede onderdeel van het experiment, de PPI-taak, werden door de koptelefoon bovenop een constante achtergrond van witte ruis, 40 ms durende witte ruispulsen

aangeboden, waarvan een deel met 60 of 120 ms voorafgegaan werd door een minder intense 20 ms durende witte ruispuls (de prepuls). Intensiteitswaarden van de achtergrondruis en pulsen bedroegen respectievelijk 70 en 100 dB. De intensiteit van de prepulsen werd bepaald door middel van een kleine pilotstudie waarin de prepuls werd aangepast totdat het te zwak was om op zichzelf een startlereactie op te wekken, maar sterk genoeg om te leiden tot prepulsinhibitie. Hoewel de resulterende prepuls goed hoorbaar was boven de achtergrondruis, kon een geluidsmeter dit verschil niet detecteren, wat suggereert dat de intensiteit van de prepulsen iets boven 70 dB lag.

2.3 Opzet

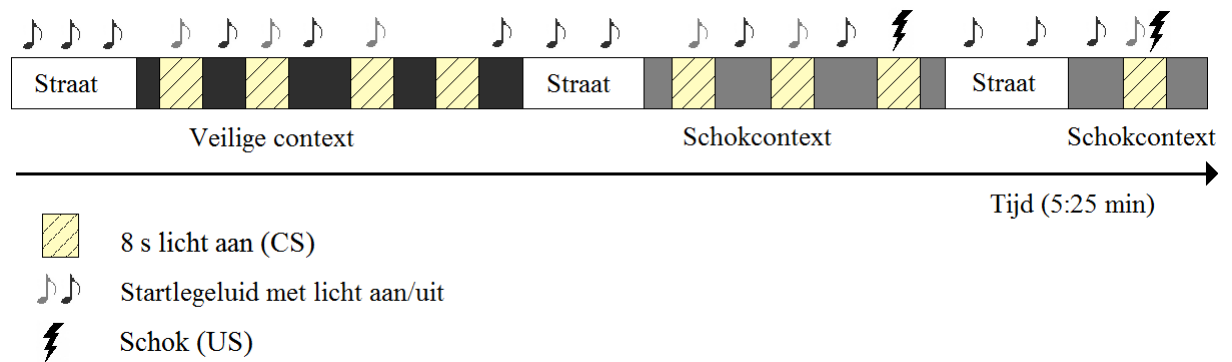
VR conditioneringstaak

Voorafgaand aan de taak werd door middel van een shock work up de intensiteit van de schokken bepaald. Vijf tot maximaal zeven schokken werden toegediend, waarbij de participanten na elke schok met de muis op een vijfpuntsschaal aan konden geven hoe vervelend zij deze vonden. Deze liep van 'niet vervelend' [0] tot 'zeer vervelend' [5]. Aan de hand van deze feedback werd steeds de sterkte aangepast, totdat de schoksterkte werd bereikt die door de participant werd ervaren als 'behoorlijk vervelend' [4] en tijdens de gehele taak werden alleen schokken van dit niveau toegediend. Op deze manier werd gezorgd dat elke participant dezelfde mate van aversie had tegen het krijgen van een schok.

De VR conditioneringstaak startte met een startle habituatieblok van ongeveer vier minuten, waarin negen startlegeluiden werden aangeboden terwijl participanten naar een fixatiekruis op het scherm dienden te kijken. Dit onderdeel was ten behoeve van het habitueren van de startlereactie. Dan volgde een habituatiefilmpje van ongeveer drie minuten, waarin werd kennisgemaakt met beide virtuele omgevingen. Hierin werden al verschillende CS-en (8 s licht aan) en startlegeluiden aangeboden, maar gedurende dit onderdeel werd nog geen van de CS-en bekrachtigd met een schok.

Hierna volgden vijftien blokken waarbij elk blok een filmpje van 5:25 minuten bevatte, gevolgd door een set van vragen (zie Zelfrapportage). In elk filmpje werden het huis en het appartement afwisselend bezocht, de twee contexten werden verbonden door het zitten in de metro en het over straat lopen van of naar het metrostation. Om de filmpjes niet onnodig lang te laten duren werd de metrorit zelf grotendeels overgeslagen; in plaats daarvan werd het scherm even zwart waarna weer werd uitgestapt bij het betreffende station. Tijdens deze 40 s durende verplaatsing per metro en over straat werden twee startles aangeboden om habituatie te behouden. Met deze reden werden aan het begin van elk filmpje tijdens de 55 s durende metro- en straatscène drie startles aangeboden. In elke context werden zes startlegeluiden aangeboden, drie in de aanwezigheid van de CS (8 s licht aan) en drie in afwezigheid van de CS. Intervallen tussen elke startle varieerde tussen 12 en 20 s. De volgorde van het bezoeken

van de veilige context en schokcontext werd gerandomiseerd tussen blokken en participanten. Welke context (huis / appartement) de schokcontext was tijdens de taak, werd random verdeeld over de participanten. In elk filmpje werden in beide contexten vier CS-en aangeboden en alleen de laatste CS vóór het verlaten van de schokcontext werd bekrachtigd met een schok. Om het voorspellen niet te gemakkelijk te maken werd in elk filmpje één context lang (90 s, 4 CS-en) bezocht en de andere context twee keer kort (30 s, 1 CS / 70 s, 3 CS-en). Afhankelijk van het aantal bezoeken aan de schokcontext werden dus in elk testblok een of twee schokken toegediend (zie fig. 2).



Figuur 2. Schematische weergave van een testblok uit de VR conditioneringstaak. In dit voorbeeld werd de veilige context één keer lang bezocht (90 s) en de schokcontext twee keer kort (70 s en 30 s), gescheiden door straatscènes (40 s). In elke context werden zes startlegeluiden aangeboden, drie met het licht aan (CS) en drie met het licht uit. In testblokken werd elke laatste CS in de schokcontext bekrachtigd met een schok, in dit voorbeeld dus twee keer.

Uit een eerdere pilot van Baas et al. (2008) bleek dat het bekrachtigen van een of twee CS-en in elk blok in te weinig participanten zorgde voor het aanleren van de CS-US-associatie.

Daarom werden in dit experiment vier ‘trainingsblokken’ toegevoegd, waarin de CS drie van de vier keer werd bekrachtigd met een schok. Dit relatief hoge bekrachtigingsniveau (75%) zou mogelijk de fysiologische data kunnen beïnvloeden, daarom werden de startledata van de

Tabel 1. De functie en het gemiddelde bekrachtigingsniveau van de blokken uit de habituatie- en acquisitiefase van de VR conditioneringstaak.

Blok	Functie	Gemiddeld bekrachtigingsniveau	Fase
-	Startle habituatie	-	Habituatie
0	Habituatiefilmpje	0%	Habituatie
1	Trainingsblok	75%	Acquisitie
2	Testblok	37.5%	Acquisitie
3	Trainingsblok	75%	Acquisitie
4	Trainingsblok	75%	Acquisitie
5	Testblok	37.5%	Acquisitie
6	Testblok	37.5%	Acquisitie

trainingsblokken niet meegenomen in de analyse (zie Data-analyse). Blokken 1, 3, 4 en 7 waren trainingsblokken, blokken 2, 5, 6, 8, 9, 10 en 11 waren testblokken en blokken 12, 13, 14 en 15 waren extinctieblokken waarin de CS niet meer werd bekrachtigd met een schok. Na blok 6 werd alle participanten verteld, ongeacht of zij de CS-US-associatie zelf al hadden geleerd, wat de schokvoorspellers precies waren (zie Procedure). Met deze instructies doorliepen zij daarna de resterende 9 blokken. Dit maakte dat blokken 1 – 6 de acquisitiefase vormden, blokken 7 – 11 de geïnstrueerde fase, en blokken 12 – 15 de extinctiefase. Zoals reeds toegelicht richtte de auteur zich in deze studie op de acquisitiefase van het experiment (zie Inleiding), waarin de angstreactie werd aangeleerd, en werden data uit de geïnstrueerde fase en extinctiefase niet meegenomen in de analyse (zie tabel 1 voor de opzet).

PPI-taak

De PPI-taak bevatte drie condities: alleen een puls; een prepuls 60 ms voorafgaand aan een puls; een prepuls 120 ms voorafgaand aan een puls. Aangezien de participanten nog redelijk gehabitueerd waren aan de startlegeluiden uit de VR conditioneringstaak die ze zojuist hadden afgerond, startte de PPI-taak met slechts twee habituatietrials van alleen een puls. Daarna werden van elke conditie 18 trials pseudo-gerandomiseerd aangeboden, in totaal bestond de taak dus uit 56 trials. Intervallen tussen de trials duurden 11, 15 of 19 s dus in zijn geheel duurde de PPI-taak ongeveer veertien minuten.

2.4 Zelfrapportage

VAS

Na elk van de 15 blokken in de VR conditioneringstaak werd door de participanten steeds een aantal vragen beantwoord om in kaart te brengen wat hun attitude was ten opzichte van de stimuli uit de taak. Het variëren in lichtstand (aan / uit) en context (huis / appartement) gaf vier verschillende condities: huis licht aan; huis licht uit; appartement licht aan; appartement licht uit. Uit elke conditie werden twee willekeurige screenshots uit het filmpje genomen. Bij elk van deze in totaal acht screenshots kon op een Visueel Analoge Schaal (VAS) aangegeven worden hoe bang of nerveus de participant zich zou voelen in die situatie. Deze schaal liep van ‘helemaal niet bang/nerveus’ [0] tot ‘heel erg bang/nerveus’ [100]. Er werd gevraagd hoe goed de concentratie was gedurende het laatste blok, hierbij liep de schaal van ‘zeer slecht’ [0] naar ‘zeer goed’ [100]. Ook werd gevraagd hoe (on)prettig ze de schokken en de harde geluiden vonden (beide dezelfde schaal; ‘zeer onprettig’ [0] – ‘zeer prettig’ [100]).

Gedwongen keuze vragen

Om het bewustzijn van de schokvoorspellers te meten werd daarna een reeks van gedwongen keuze vragen aangeboden. Daarbij werden steeds twee screenshots naast elkaar aangeboden waarbij de participant moest kiezen voor de situatie waarin de kans op het krijgen van een schok het grootst was. Ook kon gekozen worden voor de alternatieve optie dat de kans gelijk

was in beide situaties. Er werden drie verschillende soorten contrasten van condities gebruikt; schok context met licht uit versus schok context met licht aan, schok context met licht uit versus veilige context met licht uit, veilige context met licht uit versus veilige context met licht aan. Voor elk soort contrast werden twee paar willekeurige screen shots uit het filmpje aangeboden, in totaal dus steeds zes contrasten. Voor het meten van de cue awareness waren met name de antwoorden bij het eerste soort contrast van belang (schok context met licht uit versus schok context met licht aan).

Presence Questionnaire

Na afloop van de taak werd gemeten hoe aanwezig de participant zich daadwerkelijk voelde in de virtuele omgeving in de VR conditioneringstaakfilmpjes. Hiervoor werd een Nederlandse vertaling van de Presence Questionnaire (PQ) gebruikt. Deze bestond uit veertien stellingen, enkele voorbeelden hiervan zijn: 'Ik was me niet bewust van mijn echte omgeving' en 'De virtuele wereld kwam echter op mij over dan de werkelijke wereld'. Participanten konden hun antwoord op de stelling aankruisen op een vijfpuntsschaal, lopend van 'helemaal mee oneens' [1] tot 'helemaal mee eens' [5].

2.5 Procedure

Na geïnformeerd te zijn ondertekenden participanten een toestemmingsformulier. Voordat ze aan de VR conditioneringstaak begonnen werd een aantal taken afgenomen; de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV), de cijferreeks taak vooruit en achteruit en de 15-Woorden Test versie A (15WT A). Zo kon een schatting worden gemaakt van het (verbale) intelligentieniveau, het korte en lange termijngeheugen en het werkgeheugen. Daarna werd de participant voor de VR conditioneringstaak geïnstalleerd op de stoel in de experimentruimte. Twee elektroden voor de meting van de oogknipperreactie werden geplaatst op de orbis ocularis-spier onder het rechteroog, en voor het meten van huidgeleiding werden op de middelste kootjes van de wijsvinger en middelvinger van de linkerhand ook twee elektroden geplaatst. De schokelektroden werden aan de binnenkant van de linkerpols net onder de huidplooiing geplaatst en aangesloten op het schokapparaat. Daarna werd het licht in de experimentruimte gedimd en kon de shock work up worden afgenomen (zie Opzet). Participanten mochten hierbij niet weten dat zij de intensiteit van de schokken die ze tijdens de VR conditioneringstaak zouden krijgen, zelf konden beïnvloeden met hun feedback tijdens deze work up. Dan werd het startle habitatieblok doorlopen, waarin negen startlegeluiden werden aangeboden. Dit werd gevolgd door het habitatiefilmpje waarin beide virtuele omgevingen en de CS al werden aangeboden, maar nog geen schokken. Participanten kregen daarna instructies op het computerscherm te zien dat de schokken alleen onder bepaalde omstandigheden in het filmpje werden toegediend, en dat ze deze dus konden voorspellen wanneer ze goed zouden opletten. Gedurende de onderdelen van het experiment

die op de PC gebeurden zat de proefleider in een (geluiddoorlatende) ruimte naast de participant met de deur van de experimentruimte gesloten. Om te kijken hoe het ging en voor eventuele vragen van de participant kwam de proefleider na de blokken 1, 3, 6, 9 en 12 even de experimentruimte binnen. Na blok 6 werd de participanten gevraagd naar wat zij dachten dat de schokvoorspeller was. Wanneer ze niet noemden dat de schokken maar in één omgeving werden gegeven, werd specifiek gevraagd of hen een verschil tussen beide contexten was opgevallen met betrekking tot de schokken. Daarna werd expliciet verteld dat ze de schokken alleen maar konden ontvangen met het licht aan, in één van de contexten, en dat deze voorspellers gedurende de taak hetzelfde zouden blijven. De participanten kregen daarna de instructie, mondeling en via het scherm, dat ze vanaf nu de schokken konden proberen te voorspellen aan de hand van het licht en de context.

Vrijwel aaneensluitend op de VR conditioneringstaak werd de PPI-taak afgenomen (zie Opzet). Hiervoor kon dezelfde opstelling worden aanhouden, de koptelefoon en alle elektroden behalve de schokelektroden konden blijven zitten. Na afloop hiervan werd de Presence Questionnaire ingevuld (zie Zelfrapportage). In totaal duurde het experiment ruim tweehonderd minuten.

2.6 Instrumenten

De fysiologische data (oogknipperreactie en huidgeleiding) werden opgenomen met behulp van een Biosemi versterkersysteem (<http://www.biosemi.com>). De PC in de experimentruimte stond in verbinding met een tweede PC in de ruimte ernaast, waarop de softwaretoepassing 'Presentation' (<http://www.neurobs.com/>) draaide. Dit programma genereerde de schokken en startlegeluiden, als vertaalde reacties op codes vanuit de VR Worlds software. De vragen na elk blok werden ook aangeboden en opgenomen door Presentation.

2.7 Data-analyse

De EMG-data van de oogknipperreacties op de startlegeluiden werden verwerkt in Vision Analyzer software volgens vastgestelde procedures (Blumenthal et al., 2005). Tijdsperiodes van 50 ms voor tot 200 ms na het begin van het startlegeluid werden gefilterd met een 28 Hz high-pass filter (van Boxtel et al., 1998) en gecorrigeerd voor de baseline. De tijdsperiode die gebruikt werd voor het bepalen van de baseline liep van 30 ms voor tot 20 ms na het begin van het startlegeluid. Daarna werd het signaal gelijkgericht en vervolgens nog gladder gemaakt door het toepassen van een 14 Hz low-pass filter. Deze stappen werden doorlopen bij de EMG-data van zowel de VR conditioneringstaak als de PPI-taak.

Bij de VR conditioneringstaak werden paniekstoornispatiënten (n=15) vergeleken met controles (n=20). Voor de analyse werden alleen de data gebruikt van blokken 1 t/m 6, de zogeheten acquisitiefase. Van de startledata werden van blokken 2, 5 en 6 (de testblokken) de

blokgemiddelden per conditie berekend. Omdat deze gebaseerd zijn op slechts drie datapunten per conditie en dit tot enigszins verstoorde gemiddelden kan leiden (Baas, 2008), is nuancering geboden bij de interpretatie van deze resultaten. Om te corrigeren voor grote interpersoonlijke variatie in startle-amplitude, werden de EMG-data eerst gestandaardiseerd door ze om te zetten in z-scores. Hiermee werden alle toetsen uitgevoerd. Om cue- en context-conditionering te toetsen werden repeated measures ANOVA's uitgevoerd, waarbij voor de within-subjects factor 'conditie' data van twee condities respectievelijk met elkaar werden vergeleken als volgt;

Cue = [Schokcontext, licht aan] vs. [Schokcontext, licht uit]

Context = [Schokcontext, licht uit] vs. [Veilige context, licht uit]

Als tweede within-subjects factor werd 'blok' (2, 5, 6) gebruikt en als between-subjects factor 'groep' (paniekstoornispatiënt, controle). Dit werd op dezelfde manier gedaan voor cue- en contextconditionering van de VAS-scores (zelfrapportages angst), alleen werden hier bij de within-subjects factor 'blok' de blokken 1 t/m 6 meegenomen.

Prestaties op de PPI-taak van sociale angststoornispatiënten (n=11) werden vergeleken met die van de controles (n=17). Van de drie condities (puls alleen, prepuls 60 ms, prepuls 120 ms) werden elk 18 trials aangeboden en per participant werd de gemiddelde startle-amplitude per conditie berekend. Vervolgens werd hierop een repeated measures ANOVA uitgevoerd, met 'conditie' (puls alleen, prepuls 60 ms, prepuls 120 ms) als within-subjects factor en 'groep' (sociale angststoornispatiënt, controle) als between-subjects factor. In het geval van een significant hoofdeffect voor conditie werden paarsgewijze vergelijkingen gedaan om te kijken tussen welke condities de verschillen waren gevonden. Alle statistische analyses werden uitgevoerd in SPSS 20.0 voor Windows.

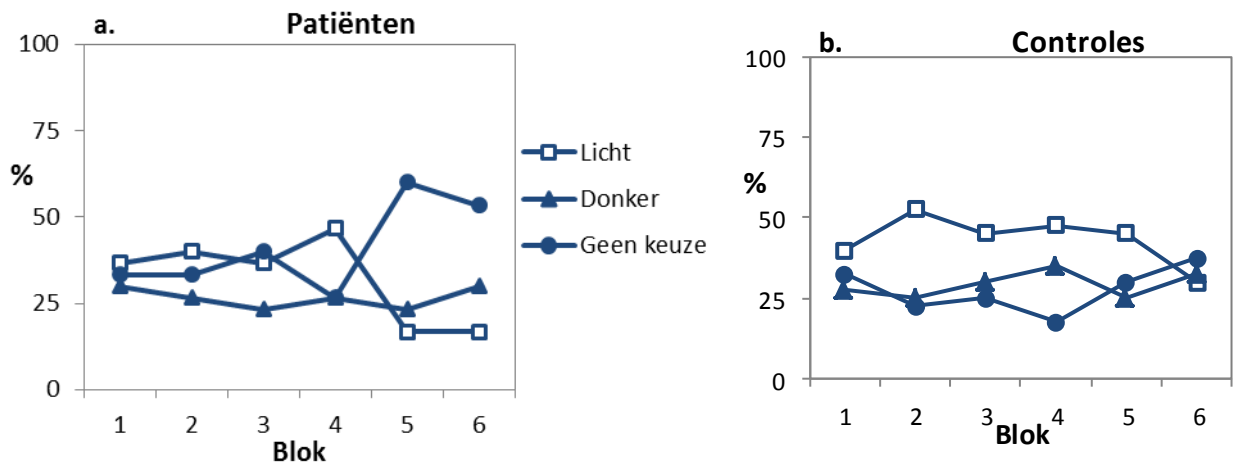
3. Resultaten

3.1 VR conditioneringstaak

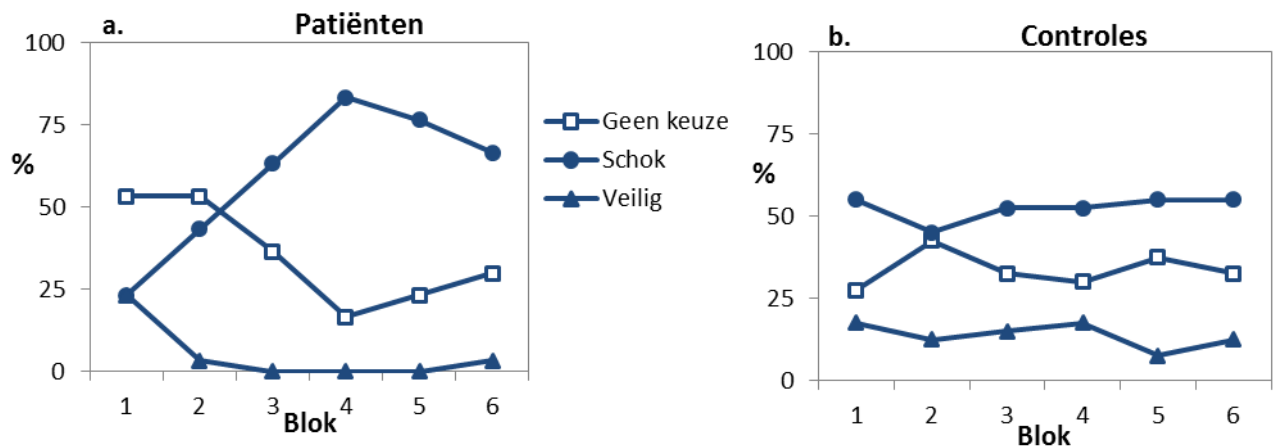
3.1.1. Gedwongen keuze data

De resultaten van de gedwongen keuze vragen laten aan de hand van antwoordverdelingen bij de twee relevante contrasten zien in hoeverre de paniekstoornispatiënten (n=15) en controles (n=20) de schok konden voorspellen (fig. 3). De bovenste twee grafieken tonen de data bij het contrast tussen de schokcontext met het licht aan en schokcontext met het licht uit, om hier het juiste antwoord te kunnen geven ('Licht') was het nodig om de cue geleerd te hebben.

1. Schokcontext licht vs. Schokcontext donker



2. Schokcontext donker vs. Veilige context donker

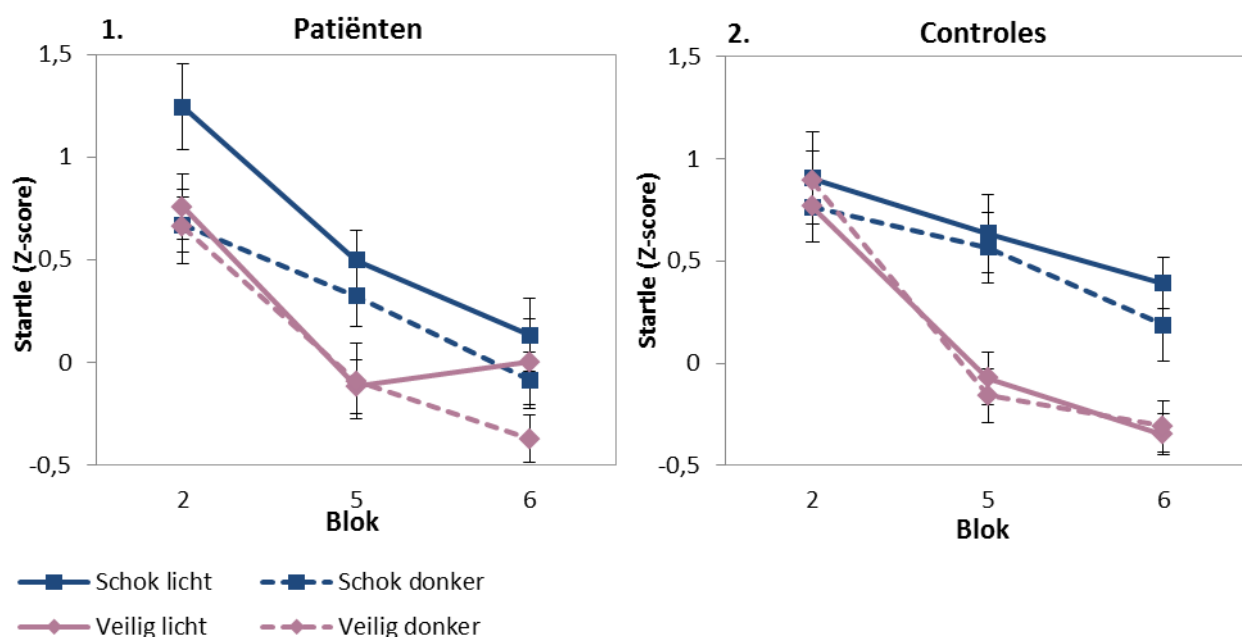


Figuur 3. Gedwongen keuze data van paniekstoornispatiënten (1a en 2a) en controles (1b en 2b) bij blokken 1 t/m 6. Participanten werden contrasten voorgelegd van screenshots van twee condities, met daarbij de vraag 'In welke situatie is de kans op het krijgen van een schok het grootst?'. Er kon voor een van de twee condities gekozen worden of voor de optie dat de kans in beide situaties gelijk was ('Geen keuze'). Grafieken laten percentages zien voor elk van de drie antwoordopties bij de contrasten schokcontext licht versus schokcontext donker (1a en 1b) en schokcontext donker versus veilige context donker (2a en 2b). Bij beide wordt het juiste antwoord weergegeven met een open vierkant.

Bij de controles is hier een trend zichtbaar waarbij de schokcontext in het licht het vaakst gekozen werd. Bij de patiënten liggen de percentages dicht bij elkaar en in de laatste twee blokken is te zien dat de schokcontext in het licht het minst vaak gekozen werd. Het tweede contrast (fig. 3, grafieken 2a en b) had betrekking op de context, hier werden screen shots van de schokcontext en de veilige context, beide in het donker, naast elkaar aangeboden. Te zien is dat bij de patiëntengroep over het algemeen de meerderheid niet had geleerd dat de kans op een schok in beide situaties in het donker gelijk was, al lijkt er vanaf blok vier een trend te zien waarbij er steeds minder voor ‘Schok’ werd gekozen en steeds meer voor ‘Geen keuze’. Controles lieten daarentegen een vrij constant patroon zien waarbij duidelijk lijkt te worden dat een groot deel van de groep nog niet juist weet te discrimineren tussen beide situaties.

3.1.2. EMG-data

Alvorens het toetsen werden de EMG startle-data gestandaardiseerd tot Z-scores. Allereerst dient hierbij de aanmerking te worden gemaakt dat er helaas een fout is opgetreden gedurende het transformatieproces van ruwe startlescores naar Z-scores. Het is niet helder in hoeverre en op welke wijze dit de data heeft beïnvloed. Gezien de relatief late ontdekking van de fout kon er niet meer gecorrigeerd worden - behoedzaamheid is derhalve geboden bij analyses en conclusies met betrekking tot de EMG-data uit de VR conditioneringstaak.



Figuur 4*. Gemiddelde startle-amplitudes (gestandaardiseerd tot Z-scores) per conditie van paniekstoornispatiënten (1) en controles (2) op de VR conditioneringstaak. De gemiddelden in elk blok zijn gebaseerd op 3 trials per conditie. Startle-data uit de trainingblokken werden niet meegenomen in de analyse; alleen scores uit de testblokken (2, 5 en 6) worden getoond. Error bars tonen de standaard error van het gemiddelde voor de individuele metingen.

* Gebaseerd op mogelijk verstoorde data

De verkregen Z-scores werden gemiddeld per blok, in figuur 4 werd per groep het verloop over de drie testblokken getoond. Een repeated measures ANOVA over de totale groep werd uitgevoerd met de factor conditie waarin ‘Schok licht’ en ‘Schok donker’ werden gecontrasteerd om cue-conditionering aan te tonen. In figuur 4 is te zien dat bij beide groepen de gemiddelde startle-amplitude in alle blokken in de schokcontext met licht aan (blauwe doorgetrokken lijn) hoger is dan met het licht uit (blauwe gestippelde lijn). Resultaten uit de ANOVA lieten zien dat er over de totale groep cue-conditionering plaatsvond (hoofdeffect conditie, $F(1, 33) = 5.18, p < .05$); hierin bestond echter geen verschil tussen de twee groepen ($F(1, 33) = .9, p = .35, ns$) (zie tabel 2). Opvallend is dat bij beide groepen al meteen in het eerste testblok een hogere score te zien is in de lichte schokcontext (blauwe doorgetrokken lijn) ten opzichte van de score in de donkere schokcontext (blauwe gestippelde lijn). Bij patiënten bereikte dit verschil significantie ($F(1, 14) = 4.69, p < .05$); bij de controles niet ($F(1, 19) = .32, p = .58, ns$). In beide grafieken lijkt er een trend zichtbaar te zijn in de dalende lijnen (fig. 4) en er werd dan ook een significant hoofdeffect voor factor blok gevonden ($F(2, 66) = 22.03, p < .001$). Echter er was geen significante interactie tussen blok en conditie ($F(2, 66) = 1.08, p = .344, ns$), ook niet wanneer naar groepsverschillen werd gekeken (conditie * blok * groep, $F(2, 66) = .28, p = .76, ns$).

Tabel 2*. ANOVA-resultaten (df = vrijheidsgraden, η^2 = partial eta squared) van de EMG startle-data met betrekking tot cue- en context-conditionering, met factoren groep (patiënt, controle) en blok (2, 5, 6). Voor de factor conditie (Cond) werden bij cue-conditionering startle-data van ‘Schok licht’ en ‘Schok donker’ vergeleken, en bij context-conditionering die van ‘Schok donker’ en ‘Veilig donker’.

	Cue				Context			
	df	F	p	η^2	df	F	p	η^2
Conditie	1, 33	5.18	<.05	.14	1, 33	7.97	<.01	.2
Cond * groep	1, 33	.9	ns	.03	1, 33	.35	ns	.01
Blok	2, 66	22.03	<.001	.41	2, 66	43.92	<.001	.57
Blok * groep	2, 66	1.44	ns	.04	2, 66	.11	ns	.00
Cond * blok	2, 66	1.08	ns	.03	2, 66	4.09	<.05	.11
Cond * blok * groep	2, 66	.28	ns	.01	2, 66	.54	ns	.02

Om context-conditionering te onderzoeken werd een ANOVA met herhaalde metingen uitgevoerd met de contrasterende condities ‘Schok donker’ en ‘Veilig donker’, in figuur 4 te zien als respectievelijk de blauwe en paarse gestippelde lijnen. Hier is te zien dat in beide groepen hogere startles werden vertoond in de schokcontext in het donker dan in de veilige

* Gebaseerd op mogelijk verstoorde data (zie p. 17)

context in het donker. Er bleek context-conditionering te zijn over de totale groep ($F(1, 33) = 7.97, p < .01$) maar hierin werd geen groepsverschil gevonden (conditie * groep, $F(1, 33) = .35, p = .56, ns$).

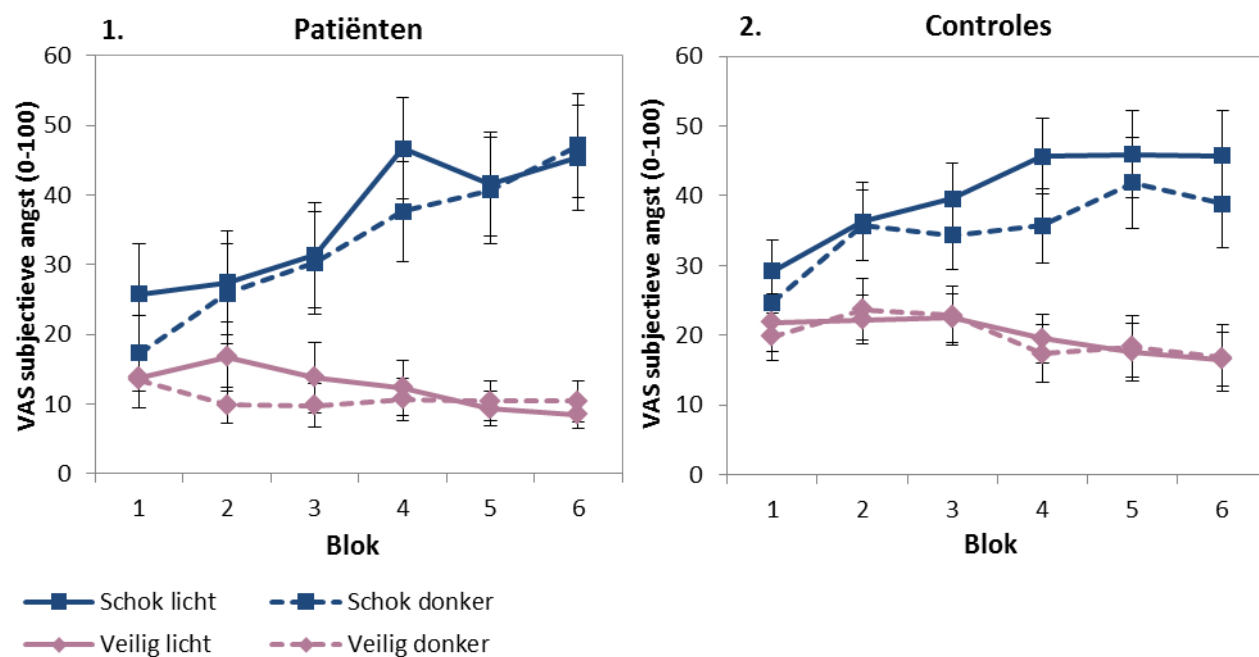
Startle-gemiddelden in condities ‘Schok donker’ en ‘Veilig donker’ liggen in beide groepen in blok 2 dicht bij elkaar en lopen in blokken 5 en 6 verder uiteen, wat erop kan wijzen dat veel participanten pas na blok 2 het verband leerden tussen context en schok. Een significant conditie * blok interactie-effect werd hierbij gevonden ($F(2, 66) = 4.09, p < .05$), maar de twee groepen verschilden hierin niet (conditie * blok * groep, $F(2, 66) = .54, p = .59, ns$). De besproken EMG-resultaten dienen te worden bekeken in het licht van de vrij zwakke power die de gekozen onderzoeksopzet geeft. De steekproef die werd gemeten bevatte relatief kleine groepen ($n=15; n=20$) en de gemiddelde startle-amplitudes waren gebaseerd op slechts drie trials per conditie in elk blok. Dit maakt dat de factor ‘blok’ voor veel ruis zorgde, waardoor verschillen minder gemakkelijk gedetecteerd konden worden. Daarom werd een post hoc toets uitgevoerd waarin werd gemiddeld tussen Z-scores van opeenvolgende blokken 5 en 6. Dit verbetert de signaal-ruis verhouding; op deze manier wordt over zes trials gemiddeld in plaats van over drie. Er werd gekozen alleen naar deze twee blokken te kijken omdat het leerproces hier al relatief stabiel zou zijn, in tegenstelling tot het eerste testblok waar nog weinig geleerd is. Een repeated measures ANOVA om cue-conditionering te onderzoeken (contrasteren van condities ‘Schok licht’ en ‘Schok donker’) gaf echter ook geen significant conditie * groep interactie-effect ($F(1, 33) = .07, p = .8, ns$). Op deze manier werd ook naar context-conditionering gekeken, door bij factor conditie ‘Schok donker’ en ‘Veilig donker’ met elkaar te vergelijken. Ook hier werden geen significante groepsverschillen gevonden (conditie * groep, $F(1, 33) = 1.06, p = .31, ns$).

3.1.3. VAS-data

Na elk blok konden participanten aangeven hoe onprettig zij de schokken en harde geluiden vonden op een VAS-schaal (‘zeer onprettig’ [0] – ‘zeer prettig’ [100]). Zowel de patiënten als de controles ervoeren de schokken (respectievelijk $M = 28.67, SD = 18.13; M = 30.08, SD = 17.7$) als hinderlijker dan de startlegeluiden ($M = 36.16, SD = 16.48; M = 40.13, SD = 19.79$). Bij de controles was dit verschil significant ($F(1, 19) = 8.31, p < .05$), bij patiënten werd significantie op trendniveau gevonden ($F(1, 14) = 3.98, p = .066$). De patiëntengroep vond zowel de schokken als de startlegeluiden vervelender dan de controlegroep, maar niet op significant niveau (schokken, $F(1, 33) = .09, p = .77, ns$; startlegeluiden, $F(1, 33) = .5, p = .48, ns$).

Tevens werden VAS-schalen gebruikt om het subjectieve angstniveau te meten voor elke conditie (‘helemaal niet bang/nervus’ [0] – ‘heel erg bang/nervus’ [100]). Figuur 5 laat hiervan per conditie de gemiddelde score zien voor beide groepen, weergegeven voor blokken

1 t/m 6. Repeated measures ANOVA's met een Greenhouse-Geisser correctie werden uitgevoerd om cue- en context-conditionering in subjectieve angst aan te tonen (zie tabel 3). Voor het toetsen van cue-conditionering, werden gemiddelde VAS-scores van de condities 'Schok licht' en 'Schok donker' met elkaar vergeleken. Hoewel deze niet significant van elkaar verschilden (hoofdeffect conditie, $F(1, 33) = 2.84, p = .1, ns$), is het noemenswaardig dat het hier een vrij lage p-waarde betreft: er is dus wel een trend zichtbaar.



Figuur 5. Gemiddelde VAS-scores van paniekstoornispatiënten (1) en controles (2) op de VR conditioneringstaak, weergegeven per conditie voor de blokken 1 t/m 6. Scores werden verworven door screenshots van elke conditie aan te bieden, met daarbij de vraag: 'Hoe bang/nervus voel je je in deze situatie?'. Participanten konden dit aangeven op een Visueel Analoge Schaal (VAS) ('helemaal niet bang/nervus' [0] – 'heel erg bang/nervus' [100]). Error bars tonen de standaard error van het gemiddelde voor de individuele metingen.

Bij beide groepen (fig. 5) is dan ook te zien dat er in de schokcontext in het licht over het algemeen hoger wordt gescoord dan in de schokcontext in het donker (respectievelijk de blauwe doorgetrokken en gestippelde lijnen). Er werd geen verschil in cue-conditionering gevonden tussen de groepen (conditie * blok * groep, $F(3.73, 123.06) = .62, p = .64, ns$), en ook de conditie * groep interactie bleek niet significant ($F(1, 33) = .16, p = .7, ns$). Ook zien we dat gedurende het verloop van de blokken de VAS-scores in beide condities in de schokcontext stijgen. Over de totale groep werd hier een significant blok-effect gevonden (hoofdeffect blok, $F(3.02, 99.73) = 10.81, p < .001$), maar dit verschilde niet per groep (blok * groep, $F(3.02, 99.73) = 1.11, p = .35, ns$). De stijging in subjectieve angst in deze twee condities zou kunnen wijzen op een leerproces van de context als schokvoorspeller. Dit dient

echter bekeken te worden ten opzichte van scores in de veilige context in afwezigheid van de cue; hier zal later verder op worden ingegaan.

Een repeated measures ANOVA met within subjects-factor conditie ('Schok donker'; 'Veilig donker') werd uitgevoerd om context-conditionering te toetsen. In figuur 5 is te zien dat bij beide groepen hogere VAS-scores werden vertoond in de schokcontext in het donker dan in de veilige context in het donker (gestippelde lijnen). Dit verschil bleek significant (hoofdeffect conditie, $F(1, 33) = 34.53, p < .001$); er vond context-conditionering plaats. Er was echter geen verschil in context-conditionering tussen patiënten en controles (conditie * groep, $F(1, 33) = 1.19, p = .28, ns$), ook niet wanneer factor blok werd meegenomen (conditie * blok * groep, $F(3.44, 113.42) = .74, p = .55, ns$).

Tabel 3. ANOVA-resultaten (df = vrijheidsgraden, η^2 = partial eta squared) van de VAS-data met betrekking tot cue- en context-conditionering, met factoren groep (patiënt, controle) en blok (1 t/m 6). Voor de factor conditie (cond) werden bij cue-conditionering VAS-data van 'Schok licht' en 'Schok donker' vergeleken, en bij context-conditionering die van 'Schok donker' en 'Veilig donker'.

	Cue				Context			
	df	F	p	η^2	df	F	p	η^2
Conditie	1, 33	2.84	ns	.079	1, 33	34.53	<.001	.51
Cond * groep	1, 33	.16	ns	.005	1, 33	1.19	ns	.04
Blok	3.02, 99.73	10.81	<.001	.247	3, 99.11	4.02	<.01	.11
Blok * groep	3.02, 99.73	1.11	ns	.033	3, 99.11	1.78	ns	.05
Cond * blok	3.73, 123.06	1.26	ns	.037	3.44, 113.42	9.04	<.001	.22
Cond * blok * groep	3.73, 123.06	.62	ns	.018	3.44, 113.42	.74	ns	.02

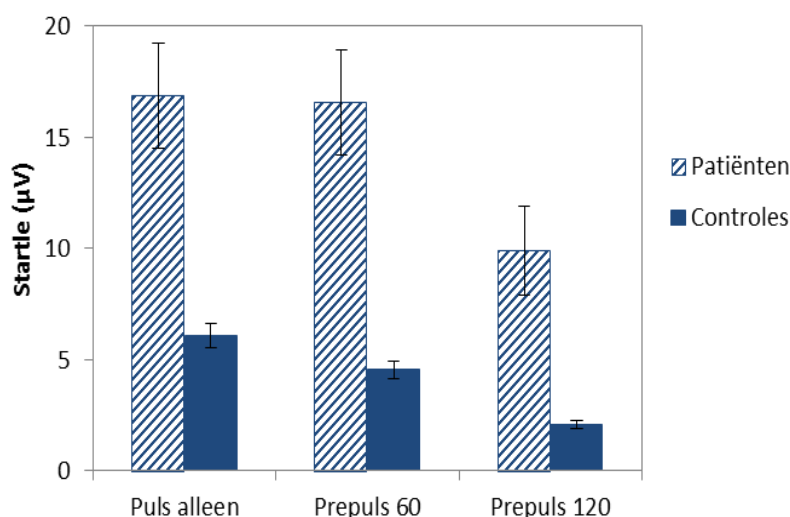
Net als bij de EMG-data werd ook bij de analyse van de VAS-data door de lage power een groot beroep gedaan op de data. Naast de relatief kleine steekproef werden gemiddelde VAS-scores in elk blok gebaseerd op slechts twee vragen per conditie. Dit zorgde voor een relatief lage signaal-ruis verhouding; deze kan vergroot worden door over meer meetpunten te middelen. Dit hebben we gedaan door blokken 1, 2 en 3 samen te voegen en te middelen, en blokken 4, 5 en 6. Een ANOVA met factor blok (1&2&3, 4&5&6) en conditie ('Schok licht', 'Schok donker') gaf echter ook geen significante effecten op conditie * blok ($F(1, 33) = .25, p = .62, ns$) of conditie * blok * groep ($F(1, 33) = .78, p = .38, ns$).

Dit wijst erop dat er met betrekking tot de cue geen verandering in het leerproces was, en dat de twee groepen hier ook niet in verschilden. Een ANOVA waarin condities 'Schok donker' en 'Veilig donker' werden gecontrasteerd, gaf een interactie-effect tussen conditie en blok ($F(1, 33) = 17.72, p < .001$), maar niet wanneer factor groep ook werd meegenomen (conditie * blok * groep, $F(1, 33) = .74, p = .4, ns$). Met deze post hoc toets kan dus niet worden

aangetoond dat de groepen verschillen in context-conditionering. Ook het vergelijken van alleen het gemiddelde van blokken 4, 5 en 6 wees niet op groepsverschillen in cue-conditionering (conditie * groep, $F(1, 33) = .63, p = .43, ns$) of context-conditionering (conditie * groep, $F(1, 33) = 1.42, p = .24, ns$).

3.2 Prepulsinhibitietask

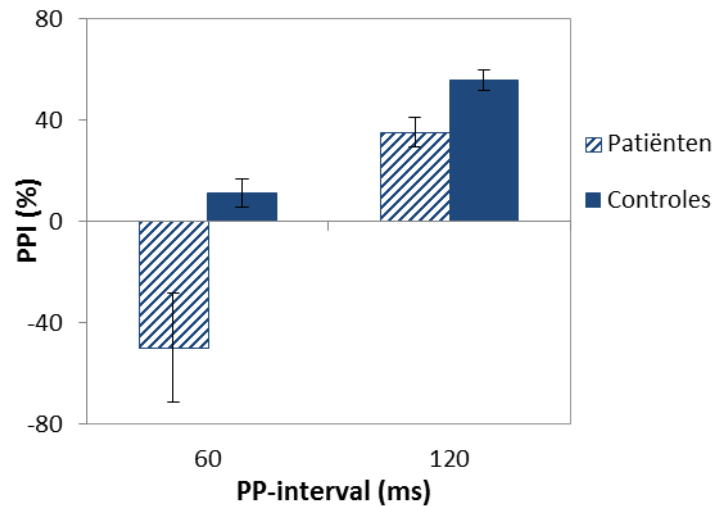
Sociale angststoornispatiënten ($n=11$) werden met controles ($n=17$) vergeleken op de PPI-taak. Gekeken naar de ruwe scores, vertoonden beide groepen gemiddeld lagere startles in de condities waar de puls voorafgegaan werd door een prepuls (prepuls 60 ms; prepuls 120 ms) ten opzichte van de ‘puls alleen’ conditie (fig. 6).



Figuur 6. Gemiddelde startle-amplitudes voor de sociale angststoornispatiënten (gestreept) en de controles (egaal) op de condities ‘Puls alleen’, ‘Prepuls 60’ (een prepuls 60 ms voorafgaand aan de puls) en ‘Prepuls 120’ (een prepuls 120 ms voorafgaand aan de puls). Error bars tonen de standaard error van het gemiddelde voor de individuele metingen.

Ook wordt in de figuur duidelijk dat de patiënten over het algemeen sterkere gemiddelde startles vertonen ($M = 14.44, SD = 31.66$) dan de controles ($M = 4.23, SD = 7.31$), maar dit verschil bleek niet significant (Mean difference = 10.21, $p = .15, ns$). Figuur 7 laat de prepulsinhibitie voor beide PP-intervallen zien voor patiënten en controles. In de grafiek is te zien dat over het algemeen meer inhibitie werd getoond bij een prepuls met 120 ms interval en dat controles meer inhibitie lieten zien dan de patiënten. Een ANOVA met factoren groep (patiënt, controle) en PP-interval (prepuls 60 ms, prepuls 120 ms) wijst uit dat er significant meer inhibitie was bij het 120 ms interval (hoofdeffect PP-interval, $F(1, 26) = 15.25, p < .01$), maar een significant groep * PP-interval interactie-effect werd niet gevonden ($F(1, 26) = 1.47, p = .24, ns$). Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat de waarden zijn verkleurd door zeer lage startle-amplitudes die door veel participanten getoond werden: startle-amplitudes van bijvoorbeeld .5 (puls alleen) en 1 (prepuls en puls) geven een PPI van -100%. Dit verklaart vermoedelijk ook de hoge negatieve waarde bij patiënten in de ‘prepuls 60 ms’

conditie (fig. 7). Doordat de waarden bij deze conditie niet valide meetbaar leken, werden de PPI-waarden van de ‘prepuls 120 ms’ conditie nog eens apart geanalyseerd. Een univariate ANOVA wees uit dat patiënten niet significant verschilden van de controles in hun prepulsinhibitie bij de 120 ms interval ($F(1, 26) = 2.31, p = .14, ns$). In PPI-onderzoek wordt het probleem van lage startles (het ‘vloereffect’) doorgaans vermeden door data van participanten met veel nulresponsen niet mee te nemen in de analyse. In de huidige studie was dit echter geen goede optie, gezien de al relatief kleine steekproef ($n=11; n=17$). Hier zal verder op in worden gegaan in de discussie. Om meer betekenisvolle vergelijkingen te kunnen maken werd daarna een repeated measures ANOVA uitgevoerd over gestandaardiseerde (Z-)scores met factoren groep (patiënt, controle) en conditie (puls alleen, prepuls 60 ms, prepuls 120 ms). Deze Z-scores werden binnen participanten bepaald op basis van het gemiddelde en de standaard afwijking over alle drie condities. Er werd een sterk hoofdeffect voor factor conditie gevonden ($F(2, 52) = 24.75, p < .001$) en wanneer er paarsgewijs werd vergeleken bleek een significant verschil te bestaan tussen ‘prepuls 120 ms’ en ‘puls alleen’ (Mean difference = $.57, p < .001$) maar niet tussen ‘prepuls 60 ms’ en ‘puls alleen’ (Mean difference = $.11, p = .76, ns$). Prepulsinhibitie vond dus plaats over de totale groep bij een prepuls 120 ms voorafgaand aan de puls maar niet bij een interval van 60 ms. Er werd geen groep * conditie interactie-effect gevonden ($F(2, 52) = 1.14, p = .33, ns$). Tegen de verwachtingen in verschilden de twee groepen dus niet significant van elkaar in prepulsinhibitie.



Figuur 7. Gemiddeld percentage waarmee de startle-amplitude is verminderd ten opzichte van de startle-amplitude in de ‘puls alleen’ conditie, weergegeven per PP-interval (60 en 120 ms) voor de sociale angststoornispatiënten (gestreept) en de controles (egaal). Error bars tonen de standaard error van het gemiddelde voor de individuele metingen.

4. Discussie en conclusie

Deze studie behelsde twee losstaande experimenten, een virtuele realiteit (VR) conditioneringstaak en een prepulsinhibitie (PPI) taak. Per onderdeel zullen de verworven resultaten besproken en bediscussieerd worden, waarna een conclusie wordt gegeven.

4.1 VR conditioneringstaak

Verschillende klassieke conditioneringsstudies hebben aangetoond dat het niet goed kunnen aanleren van een cue als voorspeller van dreiging samenhangt met verhoogde contextuele angst (Grillon, 2002; Baas et al., 2008; Baas, 2012). Dit is ook wat verwacht zou kunnen worden; zonder de informatie van de cue is de gehele context een voorspeller van dreiging. Een verstoring in inhibitie van angstreacties lijkt een belangrijke rol te spelen in het ontwikkelen van een angststoornis (Davis et al., 2000); Lissek et al. (2005) vonden dat patiënten met een angststoornis hun angstreactie niet goed konden inhouden in perioden van relatieve veiligheid. Gezien eerdere enigszins inconsistente onderzoeksresultaten met betrekking tot angstacquisitie in paniekstoornispatiënten vond de auteur het zinvol dit nader te onderzoeken, door paniekstoornispatiënten aan een virtuele conditioneringstaak te onderwerpen. Een specifieke cue, te weten een korte lichtperiode, werd in maar een van de twee afwisselend bezochte contexten bekrachtigd met een elektrische schok. In lijn met eerdere studies (Galimberti, et al., 2010; Lissek et al., 2009) werd ten eerste een minder sterke cue-conditionering in de patiënten verwacht ten opzichte van de controles. Dat wil zeggen dat patiënten minder goed zouden kunnen discrimineren waardoor het verschil tussen de angstniveaus in de schokcontext met het licht aan en in het donker kleiner zou zijn dan bij de controles. Analyses met betrekking tot startledata werden gedaan over de gestandaardiseerde Z-scores; zoals reeds besproken in de resultatensectie zijn deze mogelijk verstoord geraakt tijdens het voorwerk. Toch zullen deze resultaten, hoewel met voorzichtigheid, net als de andere resultaten besproken worden, aangezien ook niet bekend is in hoeverre de resultaten hierdoor zijn beïnvloed. Dit zullen corrigerende heranalyses moeten uitwijzen.

De gevonden EMG-resultaten lieten zien dat patiënten, net als de controles, significant lagere startles vertoonden in afwezigheid van de cue; hiermee werd de hypothese niet ondersteund. Er vond dus, gekeken naar fysiologische metingen, cue-conditionering plaats in beide groepen en ze verschilden hierin niet van elkaar. Ook subjectieve (VAS-)data lieten zien dat patiënten en controles over het algemeen hogere angstniveaus rapporteerden in de schokcontext in het licht dan in de schokcontext in het donker, maar dit verschil bereikte, zowel bij patiënten als bij controles, geen significantie. Wanneer alleen gekeken werd naar blokken vijf en zes leek er echter bij de controles een duidelijk verschil te zijn tussen 'Schok licht' en 'Schok donker', in tegenstelling tot de patiënten bij wie de waarden minimaal van elkaar verschilden.

Mogelijk komt dit door het steeds meer stabiliseren van het leerproces waardoor pas aan het einde van de acquisitiefase verschillen tussen de groepen naar voren kunnen komen. Het statistisch toetsen hiervan leverde echter geen groepsverschil op.

Dat de analyse verschillen als deze niet kon detecteren is waarschijnlijk deels te wijten aan de opzet van deze studie. Zoals al werd belicht in de methodensectie brengt de opzet, met betrekking tot de statistische analyse, enkele limitaties met zich mee. De scores waarop de analyses werden uitgevoerd, zowel bij de fysiologische als de subjectieve metingen, waren gebaseerd op weinig meetpunten per conditie per blok. Bij de EMG-resultaten konden bovendien slechts drie van de zes blokken uit de acquisitiefase gebruikt worden voor analyse. In combinatie met de relatief vrij kleine steekproef zorgde dit voor veel ruis en daardoor een kleine kans op het vinden van effecten, met name effecten waarbij factor 'blok' werd meegenomen. De auteur trachtte een deel van deze ruis weg te nemen door enkele post hoc toetsen uit te voeren waarbij scores van twee of drie blokken werden samengevoegd. Deze toetsen leverden echter, bij zowel de EMG- als de VAS-data, nog steeds geen significante verschillen op in cue-conditionering tussen de patiënten en controles. Ook de hypothesen met betrekking tot context-conditionering werden niet ondersteund door de gevonden resultaten. Conform aan de relatie tussen cue- en context-conditionering, gesuggereerd door de safety signal hypothese (Seligman en Binik, 1977), werd hier verwacht dat paniekstoornispatiënten sterkere context-conditionering zouden vertonen ten opzichte van de controles. Wanneer de associatie tussen de cue en de schok namelijk geleerd zou worden, zou de mate van verwachting van een schok in de schokcontext in afwezigheid van de cue even laag zijn als in de veilige context, en daarmee ook de fysiologische angst. In de studie van Baas et al. (2008), waar dezelfde VR conditioneringstaak werd gebruikt, werden individuele verschillen met betrekking tot cue- en context-conditionering onderzocht. In de groep die zich bewust was van de cue daalde het subjectieve angstniveau in de schokcontext in afwezigheid van de CS naar het niveau van de veilige context. Bij de 'niet-bewuste' groep was de mate van angst in de schokcontext aanhoudend verhoogd ten opzichte van de veilige context. Echter, in een latere studie van Baas (2012) zien we dat wanneer de associatie tussen CS en schok goed geleerd wordt, er niet per definitie angstinhibitie plaatsvindt in afwezigheid van de CS; er is dan nog steeds grote variatie. Het leren van de CS-US-associatie lijkt dus een belangrijke eerste stap te zijn voor het inhouden van een angstreactie, maar niet de enige stap. In de huidige studie werd gevonden dat er zowel fysiologisch als subjectief context-conditionering plaatsvond, en dat de groepen hier niet in verschilden. ANOVA's met betrekking tot context-conditionering gaven voor zowel de EMG- als de VAS-data kleinere p-waarden dan wanneer naar cue-conditionering werd gekeken. Dit impliceert dat conditionering op de context sterker was dan op de cue. Het gebruik van gedeeltelijke bekrachtiging van de CS zorgt over het algemeen voor een minder sterke associatie tussen de cue en de schok en voor een sterkere

context-schok associatie (Barela, 1999). In tegenstelling tot bekrachtiging van de cue CS, in deze studie gemiddeld met 37.5 % in de testblokken, werd de context als CS immers altijd bekrachtigd. EMG-resultaten lieten zien dat de mate van angst aanvankelijk even groot was in de verschillende contexten en dat discriminatie tussen de contexten pas na enkele testblokken ontstond; een significant conditie * blok interactie-effect bevestigde dit geleidelijke leerproces op context-conditionering, maar patiënten verschilden hierin niet van controles. Opvallend is dat fysiologische data van beide groepen met betrekking tot cue-conditionering wel meteen in het eerste testblok verschillen leken te tonen tussen licht en donker. Alleen in de patiëntengroep bleek dit verschil significant, suggererende dat hier al meteen cue-conditionering plaatsvond. Dit was anders dan in de Baas et al. studie (2008), waar cue-conditionering juist na context-conditionering optrad. Echter, subjectieve angst data uit de huidige studie lieten geen significante cue-conditionering zien en antwoorden op de gedwongen keuze vragen toonden inconsistente patronen waarbij beide groepen niet duidelijk de cue leken te herkennen als voorspeller. Dit zou erop kunnen wijzen dat de cue niet op cognitief niveau geleerd werd, al is tot op heden weinig evidentie gevonden voor impliciete conditionering (zie Lovibond en Shanks, 2002 voor een review). Een meer waarschijnlijke verklaring zou daarom zijn dat de hoge startle van de patiënten in de lichte schokcontext een willekeurige uitschieter was. Toekomstig onderzoek met grotere steekproeven zou dit nader kunnen bekijken.

In deze studie werden de VAS-data gebruikt als subjectieve maat voor angst. Door bij screen shots steeds de vraag te stellen: 'Hoe bang/nerveus voel je je in deze situatie?' werd voor alle vier condities een subjectief angstniveau verkregen. Deze data werden tevens geïnterpreteerd als een maat voor het wel of niet geleerd hebben van de CS-US-associatie, door angstniveaus van verschillende condities met elkaar te vergelijken. Echter, volgens Lovibond en Shanks (2002) werd hier niet zozeer het bewustzijn van de CS-US-associatie mee gemeten; mogelijk zouden gedwongen keuze vragen dit meer valide kunnen meten. In deze studie werden gedwongen keuze resultaten wel in beeld gebracht, maar niet gebruikt voor statistische toetsen. In plaats daarvan werd gekozen om alleen VAS-data te gebruiken om bewustzijn van de CS-US-associatie te meten, omdat met deze methode van elk van de vier condities losstaande, gemakkelijk met elkaar vergelijkbare, scores verkregen zouden worden. Daarnaast geeft de continue meting door gebruik van VAS-schalen meer sensitiviteit dan gedwongen keuze vragen. In vervolgonderzoek zou een combinatie van beide methoden gebruikt kunnen worden. Zo op het blote oog leken de gedwongen keuze data in deze studie niet helemaal te correleren met de VAS-data, daarom zou het voor vervolgonderzoek interessant zijn ook naar deze relatie te kijken. Wat daarnaast een punt van aandacht in deze en andere startle conditioneringsstudies is dat, naast de schokken, de startlegeluiden ook aversie opriepen in participanten. Startlegeluiden moesten intens genoeg zijn om op zichzelf een startlereactie op

te wekken en werden als maar iets minder hinderlijk ervaren dan de schokken. De geluiden werden aangeboden in elke conditie en hebben daarom mogelijk conditionering op de schok beïnvloed.

Er werden in deze studie geen groepsverschillen in cue- of context-conditionering gevonden, ook niet met power-vergroten post hoc toetsen die daarna werden uitgevoerd. Vermoedelijk speelde de onderzoeksopzet hier een belangrijke factor; de relatief kleine steekproef zorgde voor beperkte kansen op het vinden van statistische verschillen. In vervolgonderzoek zou daarom een veel grotere steekproef gebruikt kunnen worden. Om de power nog meer te vergroten zou gekozen kunnen worden voor een design met meer meetpunten per conditie, gezien de hoge variantie in startles tussen participanten en trials (Grillon en Baas, 2003). Maar het zou wellicht te eenvoudig zijn om het gebrek aan gevonden statistische verschillen volledig toe te schrijven aan de beperkende onderzoeksopzet. Het kleine aantal studies dat gedaan is naar angstacquisitie in paniekstoornispatiënten geeft hierover geen eenduidigheid. In tegenstelling tot sommige studies die suggereren dat deze patiënten minder goed discriminatief leren (Galimberti et al., 2010; Lissek et al., 2009), vonden Michael et al. (2007) in een conditioneringsstudie geen verschillen ten opzichte van controles in de acquisitiefase. Wel vertoonden paniekstoornispatiënten hier gereduceerde angstextinctie (Michael et al., 2007). Hoewel in beide leerprocessen de inhibitie van angstreacties een grote rol speelt, verschillen ze wezenlijk van elkaar. In de acquisitiefase is het belangrijk de informatie van de cue te gebruiken om tijdens afwezigheid ervan angstreacties te kunnen inhouden, terwijl tijdens de extinctiefase de CS-US-associatie zo verandert dat de CS niet langer gevaar voorspelt zodat de angstreactie afgeremd kan worden. In de discussie werd beargumenteerd dat angstacquisitie een belangrijk overlevingsmechanisme is, terwijl extinctie meer een flexibele reactie is op een veranderende omgeving (Michael et al., 2007). Het is dan dus niet verrassend dat pathologische angst zoals in een paniekstoornis sterker gekarakteriseerd lijkt te worden door tekorten in angstextinctie en minder door angstacquisitie. In een review van Lissek et al. (2005) werd echter belicht dat angstextinctie doorgaans wordt gemeten door de gemiddelde sterkte van startlereacties tijdens de extinctiefase, terwijl deze sterk beïnvloed wordt door de aanvankelijke niveaus tijdens de acquisitiefase. De vraag zou dan gesteld kunnen worden of de weerstand tegen angstextinctie die vaak wordt gevonden in angstpatiënten, deels ook verklaard kan worden door juist een sterkere angstacquisitie. Voor een completer beeld van de leerprocessen in paniekstoornispatiënten zou daarom in toekomstig onderzoek zowel angstacquisitie als angstextinctie bekeken kunnen worden, waarbij extinctie als procentuele verandering in startlereactie gemeten wordt. Nog een factor om rekening mee te houden, is dat de meeste patiënten ten tijde van het experiment medicatie gebruikten tegen de symptomen van hun angststoornis. Dit heeft mogelijk de startlereacties beïnvloed, al wordt het effect van antidepressiva op

startlereactiviteit uit de literatuur niet helemaal helder. Het lijkt af te hangen van het type antidepressivum; sommige lijken wel een reducerend effect te hebben en andere niet (Phillips et al., 2000; Liechti et al., 2001). In een studie van Ludewig et al. (2005) werden paniekstoornispatiënten met en zonder medicatiegebruik als aparte groepen vergeleken met een derde controlegroep. Ongeacht het medicijngebruik lieten de patiënten een reductie in startlereactiviteit en habituatie zien ten opzichte van de controles; bij de patiënten zonder medicatie was dit effect niet significant sterker, al was er wel een trend in die richting zichtbaar. In deze studie werd echter niet de fear-potentiated startle (FPS) gemeten. In toekomstige studies zou daarom een soortgelijke opzet als in de Ludewig et al. studie (2005) meer helderheid kunnen geven over het effect van medicatie op FPS en angstacquisitie. Daarnaast kan, zoals in elke studie waarin angststoornispatiënten op vrijwillige basis worden gemeten, zelfselectie een storende invloed hebben gehad op de resultaten. Een aanzienlijk deel van de telefonisch benaderde patiënten besloot niet op het verzoek tot deelname in te gaan, en er waren drie patiënten die tijdens of voorafgaand aan het experiment kozen om per direct met hun deelname te stoppen. Er kan gedacht worden dat de groep die is gemeten op enkele taakrelevante kenmerken significant verschilt van de patiëntengroep die niet heeft deelgenomen. Deze factor speelde vermoedelijk bij zowel de VR conditioneringstaak als de PPI-taak een rol. De sociale angststoornispatiënten die de PPI-taak deden, doorliepen immers ook de VR conditioneringstaak, die vanwege de aard van de stimuli en de duur meer belastend was dan de PPI-taak. Tijdens de werving zou dit dus in beide patiëntengroepen bijgedragen kunnen hebben aan de drempel voor deelname. De auteur was in deze studie alleen geïnteresseerd in angstacquisitie in paniekstoornispatiënten en nam derhalve niet de data mee van de sociaal angstigen op de VR conditioneringstaak, die ook beschikbaar waren voor analyse. Dit vormde ook een limitatie in dit onderzoek.

Er zou beargumenteerd kunnen worden dat het effect van zelfselectie in deze studie bij paniekstoornispatiënten iets sterker was. Paniekaanvallen gaan vaak gepaard met een angst om dood te gaan of om lichamelijk letsel op te lopen, en de vele hinderlijke prikkels die tijdens de VR conditioneringstaak lichamelijk toegediend werden zouden dit kunnen aanwakkeren. Daarentegen is de angst in sociale fobiepatiënten uitsluitend gericht op interacties met andere personen.

4.2 PPI-taak

Prepulsinhibitie wordt beschouwd als maat voor sensorische gating, ofwel het in staat zijn om irrelevante of storende sensorische, motorische of cognitieve informatie te onderdrukken of te sturen (Ludewig et al., 2002). In deze studie werden sociale angstpatiënten vergeleken met controles op een prepulsinhibitietoets, waarbij verwacht werd dat de patiënten minder startle inhibitie zouden vertonen.

Er werden geen significante groepsverschillen gevonden in prepulsinhibitie; de hypothese werd niet ondersteund. Gekeken naar procentuele prepulsinhibitie scores werd echter wel een trend gevonden waarbij de patiënten ten opzichte van controles minder inhibitie vertoonden bij prepuls-puls intervallen van zowel 60 als 120 ms. Gezien prepulsinhibitie scores op het 60 ms interval niet valide leken gemeten, werden scores van het 120 ms interval apart geanalyseerd maar hieruit bleek geen significant groepsverschil. Daarnaast wees een ANOVA die de gestandaardiseerde scores van de drie condities met elkaar vergeleek uit dat er prepulsinhibitie plaatsvond bij een 120 ms interval tussen prepuls en puls, maar niet bij een interval van 60 ms. Naast de relatief kleine steekproef, kleiner nog dan in de VR conditioneringstaak, bestonden er enkele andere factoren om rekening mee te houden bij de interpretatie van deze resultaten. In beide groepen waren extreem lage startlereacties te zien. Dit was vermoedelijk te wijten aan een grote mate van habituatie aan akoestische startles als gevolg van de bijna drie uur durende VR conditioneringstaak die de participanten voorafgaand aan de PPI-taak hadden doorlopen. Er wordt gedacht dat lage baseline startlereacties invloed hebben op de prepulsinhibitie. Grillon en Baas (2002) keken in hun studie naar het effect van variatie in baseline startle op de FPS en welke methode daarbij de meest betrouwbare resultaten geeft. Doorgaans worden absolute verschil scores tussen baseline en FPS gebruikt als maat. Dit impliceert echter dat een verschil tussen 20 en 30 μV dezelfde betekenis heeft als het verschil tussen 200 en 210 μV . Davis (2002, zoals geciteerd in Grillon en Baas, 2002) raadt dan ook aan om in plaats van verschil scores de ratioscores te gebruiken, waarbij het procentuele verschil tussen baseline startle en FPS als maat gebruikt wordt. Er kan echter afgevraagd worden of deze methode wel gevoelig genoeg is voor de verschillende dynamieken in het startlesysteem aan de twee uitersten van de schaal (de ‘vloer- en plafondeffecten’). Bij extreem lage startlewaarden zou het effect van de FPS snel overschat kunnen worden. Op dezelfde wijze kan gekeken worden naar prepulsinhibitie aangezien dit, net als de FPS, ook een verandering in startlereactie is ten opzichte van de baseline. In veel PPI studies kan het probleem van vloereffecten vermeden worden door data van participanten met erg lage startlereacties niet mee te nemen in de analyse. In deze studie zou dat echter leiden tot een te kleine steekproef om nog significante effecten te kunnen vinden. In de studie van Grillon en Baas (2002) werd geconcludeerd dat door het gebrek aan één unieke methode het beste is om zowel verschil- als ratioscores te rapporteren. In vervolgonderzoek zou het de voorkeur verdienen om de participanten als eerst de PPI-taak te laten uitvoeren, zodat er niet te veel startlehabituatie kan optreden door voorafgaande taken met akoestische startles. In de huidige studie werd bewust gekozen om de taak na de VR conditioneringstaak af te nemen omdat data van de VR conditioneringstaak vergelijkbaar dienden te blijven met die van de paniekstoornispatiënten, bij wie de PPI-taak niet was afgenomen.

Tot slot dient er in de PPI-taak, net als bij de VR conditioneringstaak, rekening gehouden te worden met het medicatiegebruik van veel van de patiënten. Hoewel uit de literatuur enige tegenstrijdigheid blijkt met betrekking tot het effect van antidepressiva op startlereactiviteit, toonden meerdere studies met zowel dieren (Rigdon en Viik, 1991; Martinez en Geyer, 1997) als mensen (Liechti et al., 2001; Phillips et al., 2000) aan dat antidepressiva geen invloed hebben op prepulsinhibitie. Toch zou het interessant zijn om in toekomstig onderzoek medicatiegebruik mee te nemen als factor.

In conclusie moet gezegd worden dat in beide experimenten helaas geen data werden gevonden die de belangrijkste hypothesen met betrekking tot groepsverschillen ondersteunden. Er werd echter vermoed dat verschillende factoren met betrekking tot het onderzoeksdesign – niet in het minst de grootte van de steekproef - in grote mate bijgedragen hebben aan de onverwachte resultaten. Dit biedt interessante aanknopingspunten voor vervolgstudies.

Dankwoord

De auteur wil graag een woord van dank uitbrengen aan de mensen die hebben bijgedragen aan de verwezenlijking van deze scriptie. Ten eerste Joke Baas voor haar begeleiding, hulp en feedback gedurende het onderzoeksproces en voor het lezen en beoordelen van dit rapport, Puck Duits voor haar begeleiding en samenwerking bij de taakafname van de patiënten en tevens het lezen en beoordelen van dit rapport, en Ivo Heitland voor zijn hulp bij de uitvoer van de statistische analyses. Tot slot bedankt de auteur vrienden en familie voor hun onaflatende steun gedurende het proces, en natuurlijk alle participanten voor hun vriendelijke medewerking aan het onderzoek.

Referenties

- American Psychiatric Association. 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision), 4th edition. American Psychiatric Press.
- Baas, J.M.P. Individual differences in predicting aversive events and modulating contextual anxiety in a context and cue conditioning paradigm [published online ahead of print Feb 10, 2012]. *Biological Psychology* 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342768>. Accessed August, 2012.
- Baas, J.M.P., Grillon, C., Böcker, K.B.E. et al., 2002. Benzodiazepines have no effect on fear-potentiated startle in humans. *Psychopharmacology* 161, 233–247.
- Baas, J.M.P., Nugent, M., Lissek, S., Pine, D.S., Grillon, C., 2004. Fear conditioning in virtual reality contexts: A new tool for the study of anxiety. *Biological Psychiatry* 55, 1056–1060.
- Baas, J.M.P., van Ooijen, L., Goudriaan, A., Kenemans, J.L., 2008. Failure to condition to a cue is associated with sustained contextual fear. *Acta Psychologica* 127, 581–592.
- Barela, P.B., 1999. Theoretical mechanisms underlying the trial-spacing effect in Pavlovian fear conditioning. *Journal of Experimental Psychology Animal Behavior Processes* 25, 177–193.
- 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.
- Bouton, M.E., Mineka, S., Barlow, D.H., 2001. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review* 108, 4–32.
- Brown, J.S., Kalish, H.I., Faber, I.E., 1951. Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an acoustic stimulus. *Journal of Experimental Psychology* 41, 317–328.
- Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K.M., Diaz, M., Braff, D.L., 2000. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and in subjects with schizotypal personality disorder: Evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry* 157, 1660–1668.
- Davis, M., Gewirtz, J.C., McNish, K.A., Kim, M., 1995. The roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis (BNST) in the acquisition of fear potentiated startle using both explicit and contextual cues. *Society for Neuroscience Abstract* 21, 1224.
- Davis, M., Falls, W.A., Gewirtz, J., 2000. Neural systems involved in fear inhibition: extinction and conditioned inhibition. In M. Myslobodsky & I. Weiner (Eds.), *Contemporary issues in modeling psychopathology*, pp. 113–142.
- Del-Ben, C.M., Vilela, J.A., Hetem, L.A., Guimaraes, F.S., Graeff, F.G., Zuardi, A.W., 2001. Do panic patients process unconditioned fear vs. conditioned anxiety differently than normal subjects? *Psychiatry Research* 104(3), 227–237.
- Duncan, E.J., Bollini, A.M., Lewison, B., Keyes, M., Jovanovic, T., Gaytan et al., O., 2006.
- Galimberti, E., Catenazzi, U., Cammino, S., Fadda, E., Bellodi, L., 2010. P01-138 - Impaired discriminative fear learning in panic disorder. *European Psychiatry* 25 (1), 346.
- Geyer, M.A., Swerdlow, N.R., Mansbach, R.S., Braff, D.L., 1990. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Research Bulletin* 25, 485-498.
- Grillon, C., 2002. Associative learning deficits increase symptoms of anxiety in humans. *Biological Psychiatry* 51, 851–858.
- Grillon, C., Ameli, R., Goddard, A., Woods, S.W., Davis, M., 1994. Baseline and fear-potentiated startle in panic disorder patients. *Biological Psychiatry* 35, 431–439.
- Grillon, C., Baas, J.M.P., 2002. Comments on the use of the startle reflex in psychopharmacological challenges: impact of baseline startle on measurement of fear-potentiated startle. *Psychopharmacology* 164, 236–238.
- Grillon, C., Baas, J.M.P., 2003. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology* 1557-1579.
- Grillon, C., Lissek, S., McDowell, D., Levenson, J., Pine, D.S., 2007. Reduction of trace but not delay eyeblink conditioning in panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 164, 283–289.
- Grillon, C., Morgan, C.A., Davis, M., Southwick, S.M., 1998. Effects of experimental context and explicit threat cues on acoustic startle in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorders. *Biological Psychiatry* 44, 1027–1036
- Grillon, C., Morgan, C.A., Southwick, S.M., Davis, M., Charney, D.S., 1996. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research* 64, 169–178.
- Hamm, A.O., Weike, A.I., 2005. The neuropsychology of fear learning and fear regulation. *International Journal of Psychophysiology*, 57, 5-14.
- Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J.J., Ehrlich, I., Lüthi, A., 2010. Neuronal circuits of fear extinction. *European Journal of Neuroscience* 31, 599–612.

- Hoenig, K., Hochrein, A., Quednow, B.B., Maier, W., Wagner, M., 2005. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 57, 1153–1158.
- 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(2), 199–210.
- Jennings, P.D., Dawson, M.E., Schell, A.M., Earlywine, M., Runyan, M.D., 1994. Test–retest reliability of startle blink modification [Abstract]. *Psychophysiology*, S31.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 62, 593–602.
- Landis, C., Hunt, W.E. The startle pattern. New York: Farrar and Rinehart inc; 1939.
- Larsen, D.K., Norton, G.R., Walker, J.R., Stein, M.B., 2002. Analysis of startle responses in patients with panic disorder and social phobia. *Cognitive Behavior Therapy* 31, 156–169.
- LeDoux, J.E., 1995. EMOTION: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology* 46, 209–235.
- Liechti, M.E., Baumann, C., Gamma, A., Vollenweider, F.X., 2001. Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology* 24, 240–252.
- Lipschitz, D.S., Mayes, L.M., Rasmussen, A.M., Anyan, W., Billingslea, E., Gueorguieva, R. et al., 2005. Baseline and modulated acoustic startle responses in adolescent girls with posttraumatic stress disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 44, 807–814.
- 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.
- 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. *Behavioral Research and Therapy* 47(2), 111–118.
- Lovibond, P.F., Shanks, D.R., 2002. The role of awareness in Pavlovian conditioning: Empirical evidence and theoretical implications. *Journal of Experimental Psychology Animal Behavioral Processes* 28, 3–26.
- Ludewig, S., Geyer, M.A., Ramseier, M., Vollenweider, F.X., Rechsteiner, E., Cattapan-Ludewig, K., 2005. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 30(1), 37–43.
- Ludewig, S., Ludewig, K., Geyer, M.A., Hell, D., Vollenweider, F.X., 2002. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depression and Anxiety* 15, 55–60.
- Mansbach, R.S., Geyer, M.A., Braff, D.L., 1988. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology* 94, 507–514.
- Martinez, D.L., Geyer, M.A., 1997. Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 16, 246–255.
- Medication status affects the relationship of symptoms to prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Psychiatry Research* 145, 137–145.
- 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.
- Milad, M.R., Orr, S.P., Lasko, N.B., Chang, Y., Rauch, S.L., Pitman, R.K., 2008. Presence and Acquired Origin of Reduced Recall for Fear Extinction in PTSD: Results of a Twin Study. *J Psychiatric Research* 42(7), 515–520.
- Myers, K.M., Davis, M., 2007. Mechanisms of Fear Extinction. *Molecular Psychiatry* 12, 120–150.
- Overbeek, T., Schruers, K., Griez, E., 1999. Mini International Neuropsychiatric Interview: Nederlandse Versie 5.0.0. Maastricht: Universiteit van Maastricht.
- Phillips, M.A., Langley, R.W., Bradshaw, C.M., Szabadi, E., 2000. The effects of some antidepressant drugs on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *Journal of Psychopharmacology* 14, 40–45.
- Phillips, R.G., LeDoux, J.E., 1992. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 106, 274–285.
- Rigdon, G.C., Viik, K., 1991. Prepulse inhibition as a screening test for potential antipsychotics. *Drug Development Research* 23, 91–99.
- Seligman, M.E., Binik, Y.M., 1977. The safety signal hypothesis. In: Davis, H., 824 Hurwitz, H.M.B. (Eds.), *Operant–Pavlovian Interactions*. Hillsdale, New York, 825 pp. 165–187.
- Shin, L.M., Liberzon, I., 2010. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology* 35(1), 169–191.
- Spurr, J.M., Stopa, L., 2002. Self-focused attention in social phobia and social anxiety. *Clinical Psychology Review* 22(7), 947–975.
- startle blink modification [Abstract]. *Psychophysiology*, S31.

- Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., 1998. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 24, 285-301.
- van Boxtel, A., Boelhouwer, A.J.W., Bos, A.R., 1998. Optimal EMG signal bandwidth and interelectrode distance for the recording of acoustic, electrocutaneous, and photic blink reflexes. *Psychophysiology* 35, 690–697.
- Wolpe J., Rowan, V.C., 1988. Panic disorder: A product of classical conditioning. *Behavioral Research and Therapy* 26(6), 441–450.