



Universiteit Utrecht
Faculteit Sociale Wetenschappen
Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie



Altrecht Academisch Angstcentrum

Het effect van exposurebehandeling op het angstacquisitieproces bij angstpatiënten.

Het aanleren van angst bij angstpatiënten voorafgaand en na exposurebehandeling
en het verschil in angstresponsen met gezonde controles.

Masterthesis

25 februari 2015

T.A. Nguyen Phuc | 3777820

In samenwerking met M.G. Bruins | 3673707

Supervisor: P. Duits, MSc

Tweede beoordelaar: Prof. dr. M. van den Hout

Samenvatting

In huidig onderzoek is er gekeken naar het angstacquisitieproces bij angstpatiënten voorafgaand en na afloop van exposurebehandeling. Eveneens zijn de verschillen en overeenkomsten hierin met gezonde controles onderzocht. Het is van belang meer te weten te komen over de manier waarop angst verworven wordt door angstpatiënten om exposurebehandelingen van angststoornissen te verbeteren en uitkomsten te maximaliseren. Er participeerden 70 angstpatiënten en 65 gezonde controles in een conditioneringsprocedure bestaande uit vijf fasen: de habituatiefase, de ongeïnstrueerde acquisitiefase, de geïnstrueerde acquisitiefase, de ongeïnstrueerde extinctiefase en de geïnstrueerde extinctiefase. Van de angstpatiëntengroep deden 13 participanten mee aan het vervolgonderzoek. Tijdens de conditioneringsprocedure werden twee afbeeldingen van gezichten aangeboden als CS+ en CS-, waarbij CS+ tijdens de acquisitiefasen werd bekrachtigd met een elektrische puls als US. Na afloop van de tweede fase werd de CS-US associatie verbaal toegelicht en na afloop van de vierde fase werd de instructie gegeven dat elektrische pulsen achterwege bleven. Er werden visueel analoge schalen gebruikt om de mate van subjectieve angst en de verwachting van de schok te meten. De objectieve mate van angst werd gemeten middels de startle respons, die werd opgewekt door middel van korte geluiden via een koptelefoon. Uit de resultaten bleek dat angstpatiënten tijdens acquisitie hogere angstresponsen vertoonden op zowel CS+ als CS- dan gezonde controles. Hiernaast lieten subjectieve metingen, bij het vergelijken van de angstpatiëntengroep met de controlegroep, een gelijk niveau van discriminatieleren zien, terwijl uit de metingen van de startle respons bleek dat er bij angstpatiënten sprake was van een verhoogd niveau van discriminatieleren. Tot slot werden er geen verschillen opgemerkt in het acquisitieproces van angstpatiënten voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling. Een suggestie voor vervolgonderzoek betreft het onderscheiden van verschillende angststoornissen bij het onderzoeken van veranderingen in het aan- en afleren van angst bij angstpatiënten, aangezien er bewijs is voor stoornisspecifieke conditioneringsprocessen.

Abstract

This study examined the process of fear acquisition in anxiety patients, before and after exposure therapy, and differences and similarities with healthy controls. It is important to learn more about the way anxiety patients acquire fear, to improve exposure therapy and to maximize treatment outcomes. 70 anxiety patients and 65 healthy controls participated in a conditioning procedure, which consisted of five phases: the habituation phase, the uninstructed acquisition phase, the instructed acquisition phase, the uninstructed extinction phase and the instructed extinction phase. 13 participants from the anxiety patients group participated in the follow-up study. During the conditioning procedure, two images of faces were presented as CS+ and CS-, wherein during acquisition phases CS+ was reinforced by an electric shock (US). At the end of the second phase, there was a verbal instruction about the CS-US association and at the end of the fourth phase, participants were told that no electric shocks would follow. Visual analogue scales were used to measure subjective anxiety and the expectancy of the shock. Objective anxiety was measured by the startle response, which was elicited by bursts of aversive noise. Results showed that during acquisition anxiety patients had higher fear responses to CS+ and CS- in comparison to healthy controls. When comparing the anxiety patients group to healthy controls, subjective measures revealed the same level of discrimination learning, while the startle response showed a higher level of discrimination learning in anxiety patients. Finally, there were no differences in the acquisition process before and after exposure treatment. A suggestion for a follow-up study would be to distinguish different anxiety disorders while investigating the process of fear acquisition and extinction, because there is evidence for disorder specific conditioning processes.

Voorwoord

In september 2014 zag ik de vacature van Puck Duits voor het onderzoek ‘Het effect van exposurebehandeling op angstconditionering: Een studie bij patiënten met angststoornissen’. Mijn interesse was meteen gewekt aangezien ik mijn masterthesis graag wilde schrijven over angstproblematiek in combinatie met experimentele psychopathologie en hiernaast door middel van dit project de kans zou krijgen om in contact te komen met angstpatiënten. Nu, alweer een half jaar later, kijk ik terug op een zeer leerzame periode. Naast het verder kunnen ontwikkelen van mijn onderzoeksvaardigheden, heb ik ervaring opgedaan met het afnemen van enkele interviews en testen. Ook was het uitvoeren van de conditioneringsprocedure zeer leerzaam.

Graag wil ik Puck Duits bedanken voor haar begeleiding, door zeer nuttige feedback te geven en altijd open te staan voor vragen. Hiernaast bracht zij al haar enthousiasme met betrekking tot het onderwerp over, waardoor ik vanaf het begin tot het einde van het project met plezier er aan gewerkt heb. Ook wil ik graag Moira Bruins bedanken voor de fijne samenwerking. Met vragen kon ik altijd bij haar terecht en afspraken werden netjes nageleefd. Hiernaast hebben we veel aan elkaar gehad tijdens het analyseren van de data. In het begin gaven wij aan dat dit voor ons beide een zwaktepunt was, maar uiteindelijk zijn we er samen goed uitgekomen. Tot slot gaat mijn dank uit naar Altrecht Polikliniek Utrecht Noord, in het bijzonder Danielle Cath, voor het beschikbaar stellen van een ruimte om de metingen af te nemen.

An Nguyen Phuc – Utrecht, 16 februari 2015

Inhoudsopgave

Samenvatting	2
Abstract	3
Voorwoord	4
Inleiding	6
Methoden	9
Resultaten	15
Discussie	22
Literatuur	26
Bijlagen	29

Inleiding

Angst is de zorgwekkende verwachting van een dreigende, onzekere gebeurtenis en brengt een gevoel van spanning met zich mee (Rachman, 2004). Deze emotionele reactie op gevaar of bedreiging kan pathologische angst worden genoemd bij chronische disfunctie, wanneer de langdurige, irreële angst interfereert met het functioneren op belangrijke levensgebieden, en is één van de belangrijkste voorlopers van de ontwikkeling van angststoornissen (Rosen & Schulkin, 1998). Angststoornissen zijn onderling gerelateerde, maar ook te onderscheiden, mentale stoornissen en kunnen worden geclassificeerd als de paniekstoornis, agorafobie, sociale fobie, specifieke fobie, gegeneraliseerde angststoornis, obsessief-compulsieve stoornis en post-traumatische stress stoornis (American Psychiatric Association, 2007). Angstklachten zijn veel voorkomende klachten onder de Nederlandse bevolking en angststoornissen laten hierbij, samen met stemmingsstoornissen, de hoogste levensduurprevalentie zien (19,6%) (de Graaf, ten Have, van Gool & van Dorsselaer, 2012).

De manier waarop angst verworven wordt, kan verklaard worden vanuit het klassieke conditioneringsmodel (Lissek et al., 2005). Tijdens angstacquisitie wordt een neutrale stimulus, zoals een supermarkt, gekoppeld aan een aversieve ongeconditioneerde stimulus (US), zoals een winkeloverval. In eerste instantie lokt de neutrale stimulus geen angstreactie uit, maar na aanbieding in combinatie met de US wordt deze stimulus een geconditioneerde stimulus (CS) die de US voorspelt, resulterend in een geconditioneerde angstreactie (CR). Een supermarkt zal in dit geval een angstreactie oproepen, aangezien het wordt geassocieerd met de winkeloverval. Deze geconditioneerde angstreactie kan ook weer uitdoven tijdens extinctie, waarbij herhaalde presentaties van de CS in afwezigheid van de US leiden tot het gradueel afnemen van de CR (Hofmann, 2008). Er wordt geleerd dat wanneer men zich in een supermarkt bevindt, er niet noodzakelijk een winkeloverval plaats zal vinden, zodat de geconditioneerde angstreactie af zal nemen. Wanneer angstacquisitie versneld plaatsvindt, wanneer angst gegeneraliseerd wordt of wanneer er een abnormale CR optreedt, kan er gesproken worden van pathologische angst (Lissek et al., 2005), die aan de basis ligt van verschillende angststoornissen (Izquierdo, Cammarota, Vianna & Bevilaqua; Rosen & Schulkin, 1998).

Meerdere onderzoeken tonen aan dat angstpatiënten verhoogde angstreacties vertonen tijdens acquisitie in vergelijking met gezonde controles. Het is mogelijk de verschillen in angstconditionering tussen angstpatiënten en gezonde controles op te sporen door middel van het discriminatieparadigma. In het simpele paradigma komt slechts een enkele CS voor tijdens zowel acquisitie als extinctie, waardoor de responsen hierop een algemene stijging in

reactie op de bedreigende situatie zouden kunnen zijn (Otto et al., 2007). Bij het discriminatieparadigma daarentegen, wordt het verschil in respons gemeten tussen een stimulus die tijdens de US signaleert (CS+) en een stimulus die dat niet doet (CS-). Dit paradigma betreft op deze manier zowel de acquisitie van een veiligheidsrespons op CS-, als het leren van angstresponsen op CS+. Naast deze stimuli wordt er gebruik gemaakt van een intertrial interval (ITI): een neutraal meetmoment waarmee angstresponsen op CS+ en CS- vergeleken kunnen worden. Verschillende onderzoeken stelden bij angstpatiënten tijdens acquisitie op zowel CS+ als op CS- verhoogde angstreacties vast. Orr et al. (2000) deden onderzoek naar getraumatiseerde individuen met PTSS en concludeerden dat deze groep hogere angstresponsen liet zien op CS+ in vergelijking met een controlegroep. Ook Peri, Ben-Shakhar, Orr en Shalev (2000) vonden een hogere angstreactie op CS+ bij angstpatiënten tijdens het aanleren van angst. Hiernaast kan worden gesteld dat angstpatiënten tijdens acquisitie een hogere angstreactie vertonen op CS- (Dibbets, van den Broek & Evers, 2014; Orr et al., 2000). Jovanovic, Kazama, Bachevalier en Davis (2012) hebben onderzoek gedaan naar veiligheidsleren bij PTSS populaties met behulp van het discriminatieparadigma. Hieruit bleek dat zij moeite hadden om hun angstrespons te reguleren ondanks veiligheidssignalen. Met name met betrekking tot het discriminatieleren zijn er geen eenduidige resultaten gevonden. Orr et al. (2000) beweerden, bij eerder genoemd onderzoek, dat er sprake is van een hoger niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten. Daarentegen stellen Lissek et al. (2005), door middel van een meta-analyse, dat angstpatiënten in vergelijking met gezonde controles ongeveer gelijk discriminatieleren laten zien tijdens acquisitie. Tot slot concludeerden Mineka en Oehlberg (2008) in hun onderzoek naar relevante, recente ontwikkelingen in klassiek conditioneren en angststoornissen dat er sprake is van verminderd discriminatieleren bij angstpatiënten.

Als behandeling voor angststoornissen is exposurebehandeling als meest effectief gebleken (Norton & Price, 2007; Ougrin, 2011) en extinctie ligt aan de basis hiervan. Norton en Price (2007) vonden bij onderzoek naar exposurebehandeling een Cohen's *d* effectgrootte van 1.48, een zeer groot effect (Cohen, 1992), door middel van een meta-analyse naar 169 behandelingscondities en 109 nabehandelingen. Bij exposurebehandeling wordt de patiënt herhaaldelijk blootgesteld aan een gevreesd object of situatie, in de afwezigheid van de aversieve gevolgen. Exinctie is eigenlijk een vorm van aangeleerde inhibitie die een angstrespons onderdrukt. Het inhiberende leermodel laat zien dat de originele, aangeleerde associatie tussen CS en US niet vergeten wordt tijdens extinctie, maar dat er een nieuwe, secundaire associatie ontstaat waarbij de CS niet langer een aversieve gebeurtenis voorspelt

(Craske et al., 2014; Hofmann, 2008; Izquierdo et al., 2004). Angstige individuen laten tekortkomingen zien in de mechanismen die centraal staan bij inhiberend leren. Naast het feit dat moeite met het inhiberen van de angstrespons kan bijdragen aan een minder goed effect van exposurebehandeling, speelt dit ook een rol bij de ontwikkeling van de excessieve angst in de eerste plaats (Craske et al., 2014). De ontwikkeling van deze angst en het veiligheidsleren hierbij kan bekeken worden door middel van de angstrespons op het veiligheidssignaal CS- tijdens het acquisitieproces. Huidig onderzoek richt zich, naast een vergelijking tussen angstpatiënten en gezonde controles in het acquisitieproces, op het verschil in aanleren van angst bij angstpatiënten voorafgaand en na exposurebehandeling. Op deze manier kan onderzocht worden of angstpatiënten, na het krijgen van exposurebehandeling, hun acquisitievermogen verbeteren. Er is niet eerder onderzoek gedaan naar de angstresponsen van angstpatiënten voorafgaand en na het ontvangen van exposurebehandeling.

Zoals eerder genoemd komen angstklachten veel voor en behoren angststoornissen tot de meest voorkomende mentale stoornissen in de populatie (Hofmann, 2008). Hierdoor is het zeer van belang een zo effectief mogelijk behandeling toe te passen bij angststoornissen. Wanneer er meer bekend is over de samenhang tussen het acquisitievermogen van angstpatiënten en het effect van exposurebehandeling, kan hier rekening mee gehouden worden bij de keuze voor een bepaalde behandeling. Kennis over de mechanismen onderliggend aan acquisitie- en extinctieleren kan helpen om exposurebehandelingen te verbeteren en uitkomsten te maximaliseren (Craske et al., 2014).

In het huidige onderzoek wordt onderzocht of angstpatiënten andere angstreacties vertonen tijdens de acquisitiefase in vergelijking met gezonde controles. Er wordt verwacht dat angstpatiënten een hogere angstreactie zullen vertonen op zowel CS+ als CS- dan gezonde controles. Daarnaast wordt er exploratief onderzocht of er bij angstpatiënten sprake is van een verlaagd, gelijk of verhoogd niveau van discriminatieleren. Vervolgens zal door middel van een vervolgonderzoek bij angstpatiënten, na afloop van de exposurebehandeling, onderzocht worden of het effect van exposurebehandeling te voorspellen is door angstacquisitie. De hypothese hierbij is dat het acquisitievermogen verbetert zal zijn en er beter onderscheid gemaakt zal worden tussen CS+ en CS-, aangezien de exposurebehandeling gericht is op het aanleren van een nieuwe, inhiberende associatie.

Methode

Participanten

Angstpatiënten

Angstpatiënten werden geworven via Altrecht Academisch Angstcentrum, een topklinische afdeling van Altrecht Polikliniek, waar zij in behandeling gingen voor een gediagnosticeerde angststoornis, vastgesteld door middel van het Gestructureerd Klinisch Interview voor DSM-IV As I (SCID-I) (First, Spitzer, Gibbon & Williams, 1997). Het totale aantal angstpatiënten bedroeg 71 participanten, echter was er sprake van één drop-out waardoor de uiteindelijke groep uit 70 angstpatiënten bestond. Het merendeel (59%) was vrouw en de gemiddelde leeftijd was 34.16 jaar oud ($SD = 10.77$), zoals te zien in Tabel 1. Het gemiddelde opleidingsniveau was MBO ($M = 3.96$, $SD = 1.57$). Van deze groep participeerden 13 angstpatiënten aan het vervolgonderzoek. De gemiddelde leeftijd van deze groep was 31.38 jaar oud ($SD = 9.38$) en zij waren 20 tot en met 57 jaar oud. Ook van deze groep was het merendeel vrouw (77%) en zij waren gemiddeld MBO opgeleid ($M = 4.15$, $SD = 1.68$).

Gezonde controles

De gezonde controlegroep is geworven via het persoonlijke netwerk van de onderzoekers en door middel van posters en flyers in verschillende supermarkten, buurtcentra en horecagelegenheden. De gezonde controlegroep werd zo goed mogelijk afgestemd op de demografische gegevens van de angstpatiëntengroep. Geïnteresseerden kregen via e-mail de informatiebrief toegestuurd en door middel van een telefonische screening, waarbij de Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) werd afgenomen, werden gezonde controles tussen 18 en 65 jaar geselecteerd. De MINI is een kort gestructureerd diagnostisch interview dat DSM-IV en ICD-10-diagnosen vaststelt (van Vliet & de Beurs, 2007). Individuen met een angststoornis, stemmingsstoornis, alcohol- of middelenafhankelijkheid of misbruik, psychotische stoornis, eetstoornis of somatisatiestoornis werden uitgesloten van het onderzoek. De controlegroep bestond uiteindelijk uit 65 gezonde controles, waarvan 71% vrouw, met een gemiddelde leeftijd van 33.17 jaar oud ($SD = 15.09$). Ook gezonde controles waren gemiddeld MBO opgeleid ($M = 4.29$, $SD = 1.37$). De medisch-ethische toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC) heeft het protocol van huidig onderzoek goedgekeurd.

Tabel 1

Participantgegevens, uitgesplitst naar angstpatiënten en gezonde controles

	Angstpatiënten (N = 70)	Gezonde controles (N = 65)	Totaal (N = 135)
Leeftijd			
M in jaren (SD)	34.16 (10.77)	33.17 (15.09)	33.72 (12.90)
Range	19-65	18-65	18-65
Geslacht (%)			
Man	41	29	35
Vrouw	59	71	65
Opleidingsniveau			
M* (SD)	3.96 (1.57)	4.29 (1.37)	4.13 (1.49)

* Voor interpretatie opleidingsniveau zie Bijlage 1

Procedure

Angstpatiënten hadden tijdens de voormeting van het onderzoek aangegeven mee te willen doen aan vervolgonderzoek en zijn daarom hiervoor telefonisch benaderd. Via de mail is opnieuw de informatiebrief over het onderzoek toegestuurd naar nog steeds geïnteresseerde patiënten. Zoals eerder genoemd, ontvingen gezonde controles de informatiebrief ook via de mail en werd de MINI bij hen telefonisch afgenomen.

Het onderzoek vond plaats in een rustige kamer, die donker werd gemaakt tijdens de conditioneringsprocedure. Bij aankomst van de participant werd eerst de gang van zaken toegelicht en werd vervolgens de toestemmingsverklaring ondertekend. Bij gezonde controles werd de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV) en de Cijferreeksen van de Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) afgenomen. De NLV is gebruikt om het intelligentieniveau te schatten en bestaat uit een serie van woorden die de participant hardop moet voorlezen, waarbij het gaat om de juiste uitspraak (Schmand, Bakker, Saan & Louman, 1991). Het korte-termijn geheugen is getest met de Cijferreeksen van de WAIS-III, waarbij de participant de, door de onderzoeker opgenoemde, reeksen vooruit en achteruit moest herhalen. Met behulp van de handleiding van de WAIS-III van Weschler (2004) werden de ruwe scores geïnterpreteerd. Hiernaast vulde de participant, zowel gezonde controles als angstpatiënten, verschillende (digitale) vragenlijsten in, deze worden hieronder verder toegelicht.

Vervolgens werd de conditioneringsprocedure afgenomen. De participant nam plaats achter het computerbeeldscherm en verschillende elektrodes werden aangebracht om de

hartslag te meten; één op de linkerenkel, één aan de binnenkant van de rechteronderarm en één op de rechterborst. Hierna werden twee Skin Conductance Response (SCR) elektroden aangebracht op de handpalm van de niet-dominante hand en drie Elektro-Myogram (EMG) elektroden, waarvan één op het voorhoofd en twee op de orbicularis oculi. Tot slot werd op de pols van de niet-dominante hand een sensor aangebracht voor de elektrische stimulatie, die als US diende tijdens de conditioneringsprocedure. Door middel van de Shock Workup werd de sterkte van de prikkel bepaald, zodat deze door iedere participant als ‘vervelend, maar niet pijnlijk’ werd ervaren. Participanten moesten de prikkel beoordelen op een 5-punt Likertschaal tijdens vijf trials. Voordat de conditioneringsprocedure begon kreeg de participant een koptelefoon op, waardoor korte geluiden gepresenteerd werden om de startle reflex op te wekken, en werd het licht uitgeschakeld.

Hierna ging de conditioneringsprocedure van start, bestaande uit vijf verschillende fasen: 1) de habituatiefase, 2) de ongeïnstrueerde acquisitiefase, 3) de geïnstrueerde acquisitiefase, 4) de ongeïnstrueerde extinctiefase en 5) de geïnstrueerde extinctiefase. Tijdens de voormeting werden blauwe en gele afbeeldingen van mannengezichten met een neutrale uitdrukking (stimulus 1A en 1B) aangeboden en tijdens de nameting bij angstpatiënten waren deze afbeeldingen paars en oranje (stimulus 2A en 2B) (Tottenham et al., 2009). Bij de helft van de participanten diende stimulus 1A/2A als CS+ en stimulus 1B/2B als CS-, en bij de andere helft andersom (random toegewezen). Zowel CS+ als CS- werd per trial 15 seconden aangeboden. De intertrial interval (ITI) bestond uit een fixatiekruis in het midden van het scherm en elke trial duurde 14-16 seconden. Gedurende de hele computertaak werden er korte geluiden gepresenteerd door een koptelefoon, om de startle respons op te wekken. Fase 1) van het onderzoek had als doel participanten te laten wennen aan de conditioneringstaak. De fase bestond uit 4 CS+ trials, 4 CS- trials en 4 ITI trials en duurde 3 minuten. Naast de aanbidding van afbeeldingen en geluiden werden er nog geen elektrische pulsen toegediend. Voorafgaand aan fase 2) werd aangegeven dat elektrische pulsen konden worden toegediend. Er werden 8 CS+ trials, 8 CS- trials en 8 ITI trials aangeboden, waarbij 75% van de CS+'s bekrachtigd werd met een elektrische puls (6 keer). De fase duurde 6 minuten. Hierna werd er aan de participant duidelijk gemaakt wanneer de elektrische stimulatie plaatsvond (na stimulus 1A/2A, dan wel na stimulus 1B/2B). Fase 3) bestond uit 6 CS+ trials, 6 CS- trials en 6 ITI trials, duurde 4,5 minuten en opnieuw werd 75% van de CS+'s gevolgd door een elektrische puls (afgerond 5 keer). Er was geen specifieke instructie vereist voorafgaand aan fase 4), waarin 8 CS+ trials, 8 CS- trials en 8 ITI trials werden aangeboden gedurende 6 minuten en waarin de elektrische puls achterwege

bleef. Vóór fase 5) kreeg de participant te horen dat er geen elektrische stimulatie meer zou plaatsvinden en vervolgens werden er 6 CS+ trials, 6 CS– trials en 6 ITI trials aangeboden. Deze fase duurde 4,5 minuten. Na afloop van iedere fase verscheen er een vragenblok op het scherm, waarbij de participant de verwachting van een elektrische puls volgend op een afbeelding, de mate van angst bij de afbeeldingen, geluiden en schokken, de zekerheid van de antwoorden en de mate van concentratie kon aangeven op een visueel analoge schaal (VAS).

Na afloop van de computertaak vulden angstpatiënten nog een aantal digitale vragenlijsten in en gezonde controles een aantal papieren vragenlijsten. Tot slot werd er bloed of speeksel afgenomen, ontvingen participanten 10 euro ter vergoeding van het onderzoek en werd er gevraagd naar de ervaring van de participant en daarbij meer informatie gegeven over de specifieke doeleinden en verwachtingen van het onderzoek.

Meetinstrumenten/stimuli

De verschillende stimuli die werden aangeboden tijdens de conditioneringsprocedure waren de elektrische puls, de gekleurde afbeeldingen van mannengezichten en korte geluiden via de koptelefoon. De elektrische puls werd toegediend via een Digitimer en duurde in totaal 625 ms. De puls was opgebouwd uit 125 elektrische schokken van 2 ms van 20 Hz., met rustperiodes tussen de schokken van 3 ms. De afbeeldingen van de mannengezichten komen uit de NimStim set van het onderzoek van Tottenham et al. (2009), en zijn als neutraal beoordeeld (zie Figuur 1). De korte geluiden via de koptelefoon duurden 50 ms op 95 dB.



Figuur 1. Voorbeeldstimuli 1A en 1B tijdens de voormeting van de conditioneringsprocedure.

Tijdens de conditioneringsprocedure is de mate van objectieve angst gemeten door middel van SCR (huidgeleiding) en EMG elektroden (startle reflex), met behulp van het AcqKnowledge software programma (AcqKnowledge III; Biopac Systems Inc.). Elektroden werden gevuld met elektrodegel en geplaatst op de handpalm van de niet-dominante hand, op

het voorhoofd en op de orbicularis oculi. De mate van subjectieve angst werd gemeten door de VAS schalen, een meetinstrument bestaande uit een lijn van 0-100, waarbij '0 = helemaal niet' en '100 = heel erg'. De digitale VAS schaal is een waardevol zelfbeoordelingsinstrument voor angst en goed te gebruiken bij klinische onderzoekssettings (Abend, Dan, Maoz, Raz, & Bar-Haim, 2014). Er werden vragen gesteld over de verwachting van de schok bij een bepaalde stimulus en over het angstgevoel bij een bepaalde stimulus.

Bij zowel angstpatiënten als gezonde controles werden een aantal algemene vragenlijsten afgenomen (enkele op papier, enkele via de computer), waaronder de Outcome Questionnaire (OQ-45), The Brief Symptom Inventory (BSI), Beck Depression Inventory II (BDI-II), The Anxiety Sensitivity Index (ASI), The State Trait Anxiety Inventory (STAI) en de Beck Anxiety Inventory (BAI). De OQ (Lambert et al., 1996) is een vragenlijst bestaande uit 45 items die kijkt naar drie domeinen van mentale gezondheid: symptomatische distress, interpersoonlijke relaties en sociale rol. De vragenlijst kan goed gebruikt worden tijdens herhaalde meetmomenten om de voor- of achteruitgang van een patiënt vast te stellen. De BSI, ontwikkeld door Derogatis en Spencer (1992), bestaat uit 53 items en geeft de mate weer waarin men de afgelopen periode last heeft gehad van psychische en/of lichamelijke symptomen, waaronder angst en depressie. De BDI-II (Beck & Steer, 1987) bestaat uit 21 items met ieder vier stellingen vanuit het gezichtspunt van de participant en is een relevant psychometrisch instrument om de hevigheid van depressie te meten. Het is een zeer betrouwbaar en valide meetinstrument (Wang & Gorenstein, 2013). Om de overtuigingen over de gevolgen van angstsymptomen te meten is de ASI afgenomen: een vragenlijst met 16 items en een goede betrouwbaarheid (Peterson & Heilbronner, 1987). Om hiernaast de mate van de angstgevoelens te meten is de BAI afgenomen. De BAI geeft 21 veelvoorkomende symptomen van angst weer, om de hevigheid van deze angstsymptomen vast te stellen (Beck, Steer & Garbin, 1988).

Statistische analyses

Voorafgaand aan de startle respons analyses werden startle knipperreflexen buiten de range van 21-120 milliseconden na de akoestische stimulus uitgesloten, omdat het van belang is startle knipperreflexen te onderscheiden van vrijwillige, spontane oogknippers (Blumenthal, Cuthbert, Filion, Hackley, Lipp & van Boxtel, 2005). Hiernaast lag de non-respons van de startle waarden bij enkele participanten boven 30% van de trials, waardoor 10 angstpatiënten en 6 gezonde controles niet werden meegenomen in deze data-analyse (Melzig, Michalowski, Holtz & Hamm, 2008).

Voor de statistische analyses is gebruik gemaakt van het programma IBM SPSS Statistics, versie 22. Door middel van onafhankelijke t-testen voor continue variabelen (leeftijd, NLV score, WAIS-III score) en chi-kwadraattoetsen voor categorische variabelen (geslacht en opleidingsniveau) zijn angstpatiënten vergeleken met de controlegroep op demografische gegevens, intelligentie en korte-termijn geheugen. Ook zijn er onafhankelijk t-testen uitgevoerd om te kijken of angstpatiënten significant anders scoorden op de angst- en depressievragenlijsten (BDI, BSI en BAI) in vergelijking met gezonde controles.

Vervolgens zijn er herhaalde metingen variantieanalyses (ANOVA) uitgevoerd om de mate van angst als reactie op de twee verschillende stimuli (CS+ en CS-) van angstpatiënten en gezonde controles met elkaar te vergelijken. Er werden daarom drie herhaalde metingen variantieanalyses uitgevoerd, met daarbij de mate van subjectieve angst (VAS schaal), de verwachting van de schok (VAS schaal) en de startle respons als afhankelijke variabelen. De onafhankelijke variabelen die werden meegenomen waren groep, als between-subject factor (angstpatiënten en gezonde controles), fase, als within-subject factor (habituatie, ongeïnstrueerde acquisitie, geïnstrueerde acquisitie, ongeïnstrueerde extinctie en geïnstrueerde extinctie) en stimulus, als within-subject factor (CS+ en CS-). Bij de laatstgenoemde analyse, met startle als afhankelijke variabele, werd naast CS+ en CS- ook de ITI als stimulustype meegenomen in de analyse. Uit de beschrijvende statistiek van de herhaalde variantieanalyses bleek dat een relatief groot deel van de waarden van scheefheid en kurtosis verder verwijderd waren van nul dan gewenst. Ook bleek de Shapiro-Wilk statistiek bij alle gevallen significant te zijn. Daarom zijn de normaliteitsassumpties gecontroleerd door middel van visuele analyse. Uit spreidingsdiagrammen en boxplots bleek dat de assumptie van normaliteit kon worden aangenomen. Mauchly's test daarentegen was significant, waardoor de assumptie van sfericiteit geschonden was. Zodoende werd de Huynh-Feldt correctie toegepast bij alle herhaalde metingen variantieanalyses.

Om te kijken of er een onderscheid is in discriminatieleren tussen angstpatiënten en gezonde controles zijn er opnieuw, voor de mate van subjectieve angst, de verwachting van de schok en de startle respons, herhaalde metingen variantieanalyses (ANOVA) uitgevoerd. Eerst werden er nieuwe variabelen aangemaakt voor het discriminatieleren, waarbij de angstreactie op CS- werd afgetrokken van de angstreactie op CS+. Vervolgens werden er drie herhaalde variantieanalyses uitgevoerd, met de drie verschillende variabelen discriminatieleren als afhankelijke variabele (within-subject factor) en groep als onafhankelijke variabele (between-subject factor).

Tot slot zijn er wederom drie herhaalde metingen variantieanalyses (ANOVA) gebruikt om het verschil in acquisitie voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling bij angstpatiënten te onderzoeken. De mate van subjectieve angst (VAS schaal), de verwachting van de schok (VAS schaal) en de startle respons waren hierbij afhankelijke variabelen. De onafhankelijke variabelen die werden meegenomen waren moment van afname, als within-subject factor (voorafgaand aan exposurebehandeling en aan het einde van exposurebehandeling), fase, als within-subject factor (ongeïnstrueerde acquisitie en geïnstrueerde acquisitie) en stimulus, als within-subject factor (CS+ en CS-). Bij het analyseren van de startle respons, werd naast CS+ en CS- ook de ITI als stimulustype meegenomen in de analyse.

Resultaten

Participanten

Het uiteindelijke aantal participanten bedroeg 135 personen ($N = 135$), waarvan 70 angstpatiënten en 65 gezonde controles. Bij het analyseren van de NLV score werd één patiënt uitgesloten van de analyse omdat zijn of haar moedertaal niet Nederlands was, waardoor de IQ meting niet valide was. Voor de EMG startle respons analyses werden in totaal 16 participanten, waarvan 10 angstpatiënten en 6 gezonde controles, uitsloten van het onderzoek, aangezien de non-respons van de startle waarden bij hen boven 30% van de trials lag.

Uit de onafhankelijke t-testen bleek dat angstpatiënten en gezonde controles niet significant verschilden op basis van leeftijd, NLV score en Cijferreeksen Vooruit, zoals te zien in Tabel 2. Ook liet een Pearson chi-kwadraattoets ($\alpha = .05$) zien dat zij niet verschilden op basis van geslacht. De Pearson chi-kwadraattoets van opleidingsniveau ($\alpha = .05$) was echter significant, $\chi^2(1, N = 134) = 12.67, p = .049$, alhoewel de associatie relatief zwak was, $\Phi = .31$. Gezonde controles waren significant hoger opgeleid dan angstpatiënten (zie Tabel 2, en zie Bijlage 1 voor interpretatie). De t-testen van Cijferreeksen Achteruit en Cijferreeksen Totaal waren ook significant. Gezonde controles behaalden een totaalscore van 1.44 hoger, 95% CI [-2.73, -.06], dan angstpatiënten. Hiernaast scoorden angstpatiënten significant hoger op de vragenlijsten (BDI, BSI en BAI) in vergelijking met gezonde controles. Hieruit bleek dat angstpatiënten meer angstige en depressieve gevoelens ervaarden of andere psychische en/of lichamelijke symptomen.

Tabel 2

Groepsgemiddelden, standaard deviaties en resultaten van t-testen en chi-kwadraattoetsen voor demografische en psychometrische metingen

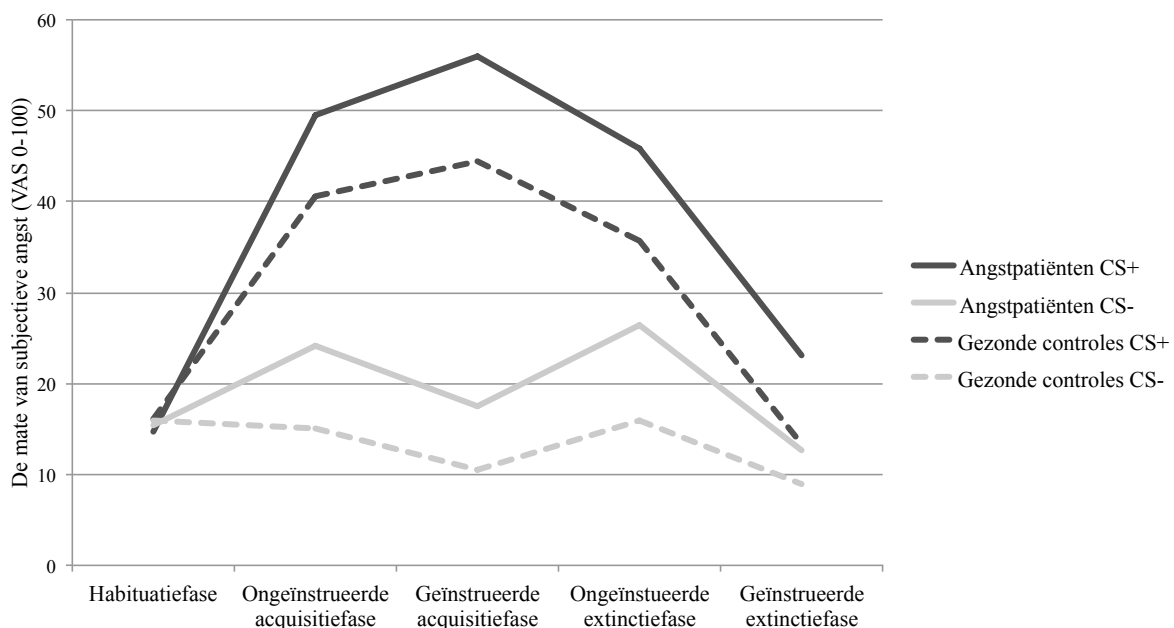
	Angstpatiënten (N = 70)		Gezonde controles (N = 65)		<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Leeftijd	34.16	10.77	33.17	15.09	.664
Geslacht (%)					
Man	41		29		.139
Vrouw	59		71		
Intelligentie					
Opleidingsniveau	3.96	1.57	4.29	1.37	.049
NLV score	97.29	12.57	100.58	11.61	.118
Korte-termijn geheugen					
Cijferreeksen Vooruit	9.03	2.19	9.65	2.07	.094
Cijferreeksen Achteruit	6.53	2.24	7.35	2.14	.031
Cijferreeksen Totaal	15.56	3.98	17.00	3.80	.033
Vragenlijsten					
Totaalscore BAI	26.35	13.36	4.32	3.89	.000
Totaalscore BDI	23.55	11.47	4.89	4.04	.000
Totaalscore BSI	76.11	36.96	16.35	12.95	.000

De mate van subjectieve angst

Een herhaalde metingen variantieanalyse (ANOVA) werd gebruikt om angstpatiënten en gezonde controles te vergelijken in mate van subjectieve angst bij CS+ en CS- gedurende de hele procedure. Uit de analyse bleek dat de mate van subjectieve angst significant verschilde per groep $F(1.00, 194.00) = 7.56, p = .007$, partial $\eta^2 = .037$, per fase $F(3.09, 600.32) = 53.61, p < .001$, partial $\eta^2 = .216$ en per stimulus $F(1.00, 194.00) = 210.83, p < .001$, partial $\eta^2 = .521$. Hiernaast was er een significant interactie-effect van fase en stimulus op de mate van subjectieve angst, $F(3.41, 660.56) = 87.82, p < .001$, partial $\eta^2 = .312$. Tot slot bleek het interactie-effect tussen fase, stimulus en groep niet significant, $F(3.41, 660.56) = 1.12, p = .349$, partial $\eta^2 = .006$.

Gedurende de hele procedure rapporteerden angstpatiënten een hogere mate van subjectieve angst dan gezonde controles, zoals te zien in Figuur 2. De mate van subjectieve

angst verschilde hiernaast ook per fase, echter bleek dit verschil niet significant te zijn tussen de ongeïnstrueerde acquisitiefase en de geïnstrueerde acquisitiefase, $F(1.00, 197.00) = 0.06$, $p = .810$, partial $\eta^2 = .000$. Hiernaast was de mate van subjectieve angst bij CS+ en CS significant anders in de verschillende fasen. Beide groepen rapporteerden een hogere mate van subjectieve angst bij CS+ in de geïnstrueerde acquisitiefase dan in de ongeïnstrueerde acquisitiefase, terwijl dit andersom was voor CS- (zie Figuur 2), $F(1.00, 197.00) = 25.14$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .005$. De niet-significante drieweg interactie indiceert dat er geen verschil is in mate van subjectieve angst op CS+ en CS- tijdens de verschillende fasen tussen angstpatiënten en gezonde controles.



Figuur 2. De mate van subjectieve angst (VAS schaal) bij angstpatiënten en gezonde controles tijdens de gehele conditioneringsprocedure.

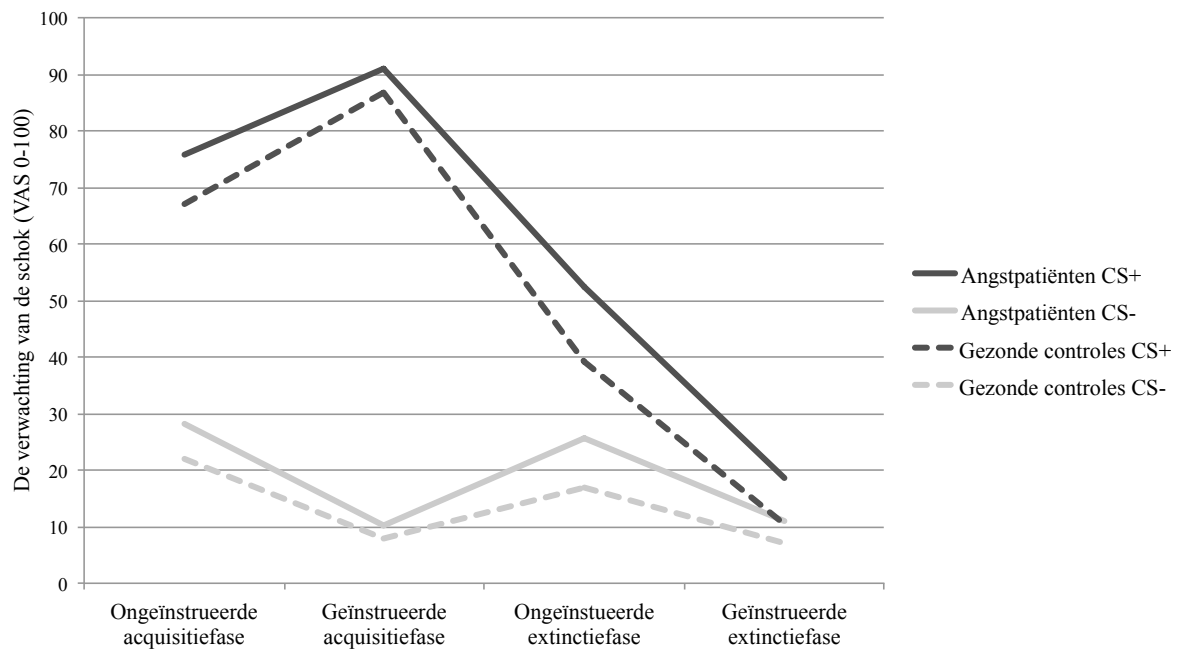
Tot slot werd er een laatste herhaalde metingen variantieanalyse (ANOVA) uitgevoerd om het niveau van discriminatieleren tijdens acquisitie bij angstpatiënten en gezonde controles te onderzoeken. De analyse liet een significant hoofdeffect zien van discriminatieleren per fase, $F(1.00, 197.00) = 25.14$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .113$, echter werd er geen significant hoofdeffect gevonden voor groep, $F(1.00, 197.00) = 0.25$, $p = .620$, partial $\eta^2 = .001$. Ook was het interactie-effect tussen discriminatieleren en groep niet significant, $F(1.00, 197.00) = 1.05$, $p = .307$, partial $\eta^2 = .005$. Uit pairwise vergelijkingen bleek dat beide groepen tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase ($M = 36.83$, $SD = 2.32$) significant beter

onderscheid maakten tussen CS+ en CS- dan in de ongeïnstrueerde acquisitiefase ($M = 26.08$, $SD = 2.24$).

De verwachting van de schok

Een herhaalde metingen variantieanalyse (ANOVA) werd gebruikt om te kijken in welke mate de schok volgend op CS+ en CS- verwacht werd door angstpatiënten en gezonde controles. De analyse liet een significant hoofdeffect zien van groep $F(1.00, 194.00) = 13.89$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .067$, van fase $F(2.75, 532.47) = 216.94$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .528$ en van stimulus $F(1.00, 194.00) = 1066.52$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .846$. Ook werd er wederom een significant interactie-effect van fase en stimulus gevonden, $F(2.36, 458.50) = 252.34$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .565$. Het interactie-effect tussen fase, stimulus en groep bleek ook niet significant, $F(2.36, 458.50) = .083$, $p = .944$, partial $\eta^2 = .000$.

Tijdens habituatie, acquisitie en extinctie was de verwachting van de schok hoger bij angstpatiënten dan bij gezonde controles, zoals te zien in Figuur 3. De verwachting van de schok verschilde hiernaast ook per fase, echter bleek dit verschil niet significant te zijn tussen de ongeïnstrueerde acquisitiefase en de geïnstrueerde acquisitiefase, $F(1.00, 197.00) = 0.16$, $p = .690$, partial $\eta^2 = .001$. Ook was de verwachting van de schok op verschillende stimuli (CS+ en CS-) significant anders in de verschillende fasen. Beiden groepen hadden een hogere verwachting van de schok bij CS+ in de geïnstrueerde acquisitiefase dan in de ongeïnstrueerde acquisitiefase, terwijl dit andersom was voor CS- (zie Figuur 3), $F(1.00, 197.00) = 124.61$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .387$. De niet-significante drieweg interactie indiceert dat er geen verschil is in verwachting van de schok bij CS+ en CS- tijdens de verschillende fasen tussen angstpatiënten en gezonde controles.



Figuur 3. De verwachting van de schok (VAS schaal) bij angstpatiënten en gezonde controles tijdens de gehele conditioneringsprocedure.

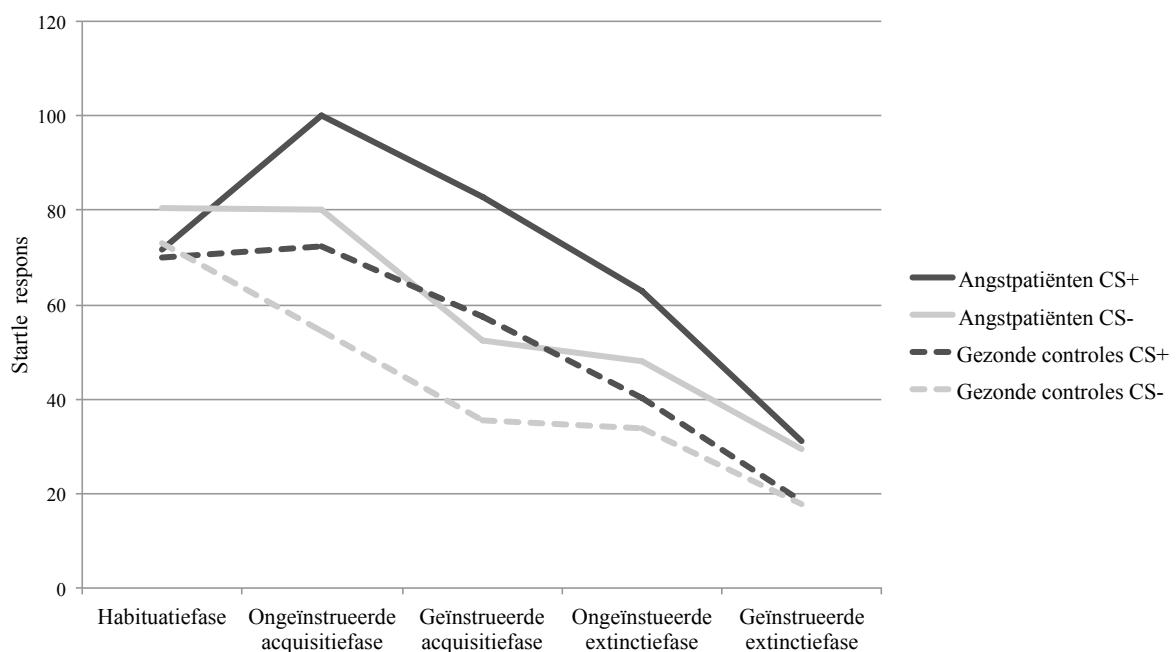
Tot slot werd er een laatste herhaalde metingen variantieanalyse (ANOVA) uitgevoerd om het verschil in verwachting van de schok bij CS+ en CS- bij beide groepen tijdens acquisitie te onderzoeken. De analyse liet een significant hoofdeffect zien van discriminatieleren per fase, $F(1.00, 197.00)$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .387$, echter werd er geen significant hoofdeffect gevonden voor groep, $F(1.00, 197.00) = 0.48$, $p = .489$, partial $\eta^2 = .002$. Ook was het interactie-effect tussen discriminatieleren en groep niet significant, $F(1.00, 197.00) = 0.03$, $p = .868$, partial $\eta^2 = .000$. Uit pairwise vergelijkingen bleek dat beide groepen tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase ($M = 80.03$, $SD = 1.81$) significant beter onderscheid maakten tussen CS+ en CS- dan in de ongeïnstrueerde acquisitiefase ($M = 46.47$, $SD = 2.77$).

Startle

Een herhaalde metingen variantieanalyse (ANOVA) werd uitgevoerd om angstpatiënten en gezonde controles te vergelijken in startle respons bij CS+ en CS- gedurende de hele procedure. De analyse toonde aan dat de startle respons significant verschilde per groep $F(1.00, 176.00) = 4.37$, $p = .038$, partial $\eta^2 = .024$, per fase $F(2.40, 421.59) = 124.53$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .414$ en per stimulus $F(1.89, 333.03) = 117.89$, $p < .001$, partial $\eta^2 = .401$. Hiernaast

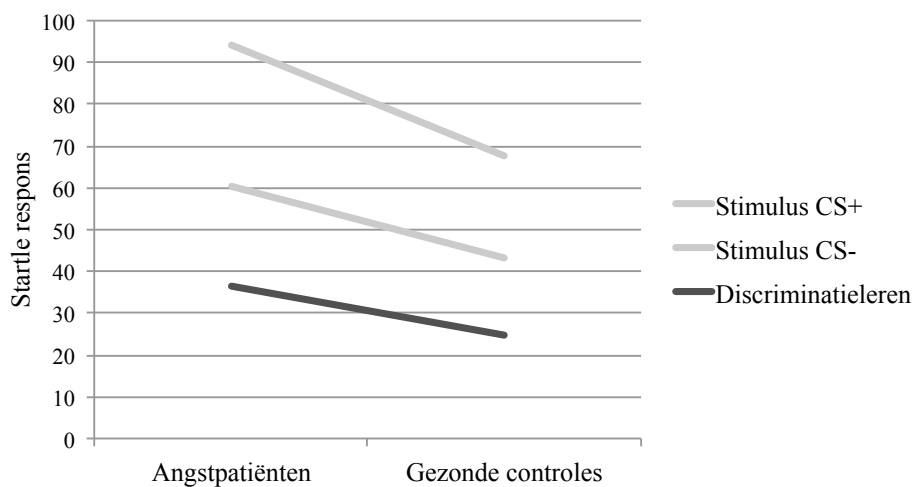
is er een significant interactie-effect van fase en stimulus op de startle respons gevonden, $F(5.58, 981.99) = 36.99, p < .001$, partial $\eta^2 = .174$. Ook de interactie tussen fase, stimulus en groep bleek significant, $F(5.58, 981.99) = 3.55, p = .002$, partial $\eta^2 = .020$.

Gedurende de hele procedure hadden angstpatiënten een hogere startle respons in vergelijking met gezonde controles, zoals te zien in Figuur 4. Hiernaast verschilde de startle respons per fase en bleek dat beide groepen tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase een hogere startle respons vertoonden dan tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase, $F(1.00, 178.00) = 128.43, p < .001$, partial $\eta^2 = .419$. Ook was de startle respons op verschillende stimuli (CS+, CS- en ITI) significant anders in de verschillende fasen. Terwijl de startle respons bij het fixatiekruis in de ITI tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase lager was dan de startle respons bij CS+ en CS-, was de startle respons bij het fixatiekruis in de ITI tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase gelijk aan de startle respons bij CS-. De drieweg interactie indiceert dat er een significant verschil in startle respons op CS+ en CS- is tijdens de verschillende fasen tussen angstpatiënten en gezonde controles. Het bleek dat angstpatiënten in de geïnstrueerde acquisitiefase significant anders reageerden op CS+ en CS- dan gezonde controles, $F(1.56, 278,25) = 3.42, p = .045$, partial $\eta^2 = .019$.



Figuur 4. De startle respons bij angstpatiënten en gezonde controles tijdens de gehele conditioneringsprocedure.

Tot slot werd er een laatste herhaalde metingen variantieanalyse (ANOVA) uitgevoerd om het niveau van discriminatieleren tijdens acquisitie bij angstpatiënten en gezonde controles te onderzoeken. De analyse liet een significant hoofdeffect zien van discriminatieleren per fase, $F(1.00, 178.00) = 8.08, p = .005$, partial $\eta^2 = .043$, echter werd er geen significant hoofdeffect gevonden voor groep, $F(1.00, 178.00) = 1.14, p = .287$, partial $\eta^2 = .006$. Het interactie-effect tussen discriminatieleren en groep was daarentegen wel significant, $F(1.00, 178.00) = 6.24, p = .013$, partial $\eta^2 = .034$. Uit pairwise vergelijkingen bleek dat beide groepen tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase ($M = 30.58, SD = 2.90$) significant beter onderscheid maakten tussen CS+ en CS- dan in de ongeïnstrueerde acquisitiefase ($M = 22.07, SD = 2.22$). Hiernaast bleek dat angstpatiënten ($M = 36.57, SD = 41.20$) in de geïnstrueerde acquisitiefase beter onderscheid maakten tussen CS+ en CS- dan gezonde controles ($M = 24.59, SD = 34.16$), $F(1.00, 178.00) = 4.27, p = .040$, partial $\eta^2 = .023$. Er was sprake van een verhoogd niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten in de geïnstrueerde acquisitiefase, zoals te zien in Figuur 5.



Figuur 5. Het niveau van discriminatieleren door middel van de startle respons bij angstpatiënten en gezonde controles tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase.

Exploratief onderzoek voor- en nameting

De mate van subjectieve angst

Uit de herhaalde metingen variantieanalyses bleek dat er geen sprake was van een significante interactie tussen fase en moment van afname, $F(1.00, 12.00) = 1.57, p = .233$, partial $\eta^2 = .116$. Ook de interactie tussen stimulus en moment van afname was niet significant, $F(1.00, 12.00) = 0.060, p = .811$, partial $\eta^2 = .005$. Tot slot was er ook geen sprake van een significant

interactie-effect tussen fase, stimulus en moment van afname, $F(1.00, 12.00) = 0.484, p = .500$, partial $\eta^2 = .039$. Hieruit blijkt dat angstpatiënten geen verhoogd of verlaagd niveau van subjectieve angst ervaren bij de nameting in vergelijking met de voormeting.

De verwachting van de schok

De herhaalde metingen variantieanalyses lieten zien dat er geen significante interactie was tussen fase en moment van afname, $F(1.00, 12.00) = 1.33, p = .272$, partial $\eta^2 = .100$. Hiernaast was er geen sprake van een significant interactie-effect tussen stimulus en moment van afname, $F(1.00, 12.00) = 0.564, p = .467$, partial $\eta^2 = .045$. Ook was de interactie tussen fase, stimulus en moment van afname niet significant, $F(1.00, 12.00) = 3.81, p = .075$, partial $\eta^2 = .241$.

Startle respons

Tot slot bleek dat er met betrekking tot de startle respons geen significant interactie-effect was tussen fase en moment van afname, $F(1.00, 10.00) = 2.28, p = .162$, partial $\eta^2 = .186$. De interactie tussen stimulus en moment van afname was ook niet significant, $F(1.68, 16.75) = 0.32, p = .694$, partial $\eta^2 = .031$, en tot slot de drieweg interactie tussen fase, stimulus en moment van afname ook niet, $F(1.81, 18.09) = 1.25, p = .306$, partial $\eta^2 = .111$.

Discussie

Conclusie

In huidig onderzoek is gekeken naar het verschil in angstreacties tussen angstpatiënten en gezonde controles tijdens de acquisitiefase in een discriminatieparadigma. Hiernaast werd het acquisitieproces bij angstpatiënten voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling onderzocht. Allereerst is de angstreactie op CS+ tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase en de geïnstrueerde acquisitiefase bij angstpatiënten en gezonde controles onderzocht. Er werd verwacht dat angstpatiënten een verhoogde angstreactie op CS+ zouden vertonen dan gezonde controles. Het blijkt dat angstpatiënten een algemeen verhoogde mate van subjectieve angst, verwachting van de schok en startle respons laten zien in vergelijking met gezonde controles tijdens de gehele conditioneringsprocedure. Hiernaast zijn beide groepen angstiger bij CS+, en hebben zij een hogere verwachting van de schok bij CS+, tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase in vergelijking met de ongeïnstrueerde acquisitiefase. Daarentegen vertonen beide groepen tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase een hogere startle respons dan in de

geïnstrueerde acquisitiefase. Nadat de CS-US associatie verbaal is toegelicht, wordt er een lagere startle respons vertoond tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase. Aangezien angstpatiënten een verhoogde angstreactie op CS+ vertonen dan gezonde controles tijdens het aanleren van angst, wordt de eerste hypothese aangenomen (Orr et al., 2000; Peri et al., 2000).

Ten tweede is de angstreactie op CS- tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase en de geïnstrueerde acquisitiefase bij angstpatiënten en gezonde controles onderzocht. Er werd verwacht dat angstpatiënten een verhoogde angstreactie op CS- zouden vertonen dan gezonde controles. De resultaten laten zien dat angstpatiënten een algemeen verhoogde mate van subjectieve angst, verwachting van de schok en startle respons laten zien in vergelijking met gezonde controles tijdens de gehele conditioneringsprocedure. Ook zijn beide groepen angstiger bij CS-, en hebben zij een hogere verwachting van de schok en hogere startle respons bij CS-, tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase in vergelijking met de geïnstrueerde acquisitiefase. Aangezien angstpatiënten een verhoogde angstreactie op CS- vertoonden dan gezonde controles tijdens het aanleren van angst, wordt de tweede hypothese eveneens aangenomen (Dibbets et al., 2014; Jovanovic et al., 2012; Orr et al., 2000).

Hiernaast werd er gekeken of er bij angstpatiënten sprake was van een verhoogd, gelijk of verlaagd niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten in vergelijking met gezonde controles tijdens het acquisitieproces. Uit de exploratieve analyses naar het niveau van discriminatieleren bleek er geen onderscheid tussen de groepen te zijn voor de mate van subjectieve angst (Lissek et al., 2005). Echter lieten analyses naar de startle respons zien dat er in de geïnstrueerde acquisitiefase sprake was van een verhoogd niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten in vergelijking met gezonde controles (Orr et al., 2000). Angstpatiënten maakten beter onderscheid tussen CS+ en CS- dan de controlegroep.

Tot slot is er door middel van vervolgonderzoek bij angstpatiënten gekeken naar het acquisitievermogen voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling. Hieruit bleek dat er geen sprake was van een verschil in acquisitie voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling. Er werd verwacht dat angstpatiënten, na het krijgen van exposurebehandeling, hun acquisitievermogen zouden verbeteren en beter onderscheid zouden maken tussen CS+ en CS-, waardoor deze hypothese is verworpen.

Klinische implicaties en suggesties voor vervolgonderzoek

Concluderend blijkt uit de resultaten dat angstpatiënten, in vergelijking met gezonde controles, een verhoogde angstreactie vertonen op zowel CS+ als CS-. Een algemeen verhoogd angstniveau bij angstpatiënten kan te maken hebben met een hogere gevoeligheid

voor bedreigende situaties (Orr et al., 2000). Dit blijkt ook uit het verhoogde angstniveau tijdens de habituatiefase, waarin angstpatiënten al angstiger zijn voor wat er eventueel zou kunnen gaan plaatsvinden. Hiernaast blijkt er sprake te zijn van een gelijk niveau van discriminatieleren voor de mate van subjectieve angst. Dit kan worden verklaard door een hogere angstreactie bij angstpatiënten op zowel CS+ als CS-, waardoor het verschil hiertussen ongeveer gelijk is aan het verschil in angstreacties op CS+ en CS- bij gezonde controles. Bij angstpatiënten is er in dit geval sprake van een combinatie van sterkere exciterende associaties, als zwakkere inhiberende associaties (Lissek et al., 2005). Echter was er sprake van een verhoogd niveau van discriminatieleren bij angstpatiënten in vergelijking met gezonde controles tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase, wanneer het gaat om de startle respons. Volgens Orr et al. (2000) zijn angstige individuen meer conditioneerbaar dan gezonde controles, waardoor de respons op CS+ overschreden wordt door de respons op CS-. Wanneer angstpatiënten dus verbaal worden ingelicht over de CS-US associatie maken zij beter onderscheid tussen CS+ en CS- dan gezonde controles. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat angstpatiënten meer moeite hebben met de onzekerheid over het volgen van schokken in de ongeïnstrueerde acquisitiefase dan gezonde controles. Tot slot is gebleken dat er geen sprake was van een verschil in acquisitie voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling. Tijdens de behandeling is de patiënt herhaaldelijk blootgesteld aan de US in de afwezigheid van de aversieve gevolgen, waardoor de nieuwe associatie is aangeleerd. Extinctie van angst is contextafhankelijk, terwijl angstacquisitie contextonafhankelijk is (Effting & Kindt, 2007). Hierdoor is het effect van acquisitie veel groter dan het effect van extinctie. Doordat extinctie context specifiek is kunnen effecten van de exposurebehandeling verloren gaan wanneer er een confrontatie met de CS plaatsvindt buiten de context van de behandeling.

Een suggestie voor vervolgonderzoek betreft daarom het onderscheiden van verschillende angststoornissen bij het onderzoeken van veranderingen in het aan- en afleren van angst bij angstpatiënten voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling. In huidig onderzoek is dit onderscheid niet gemaakt, terwijl er bewijs is voor stoornisspecifieke conditioneringsprocessen (Lissek et al., 2005). Angstpatiënten met de diagnose gegeneraliseerde angststoornis (GAS) laten bijvoorbeeld vergelijkbare acquisitie zien, in vergelijking met gezonde controles, maar met name vertraagde extinctie (Orr et al., 2000). Aangezien huidig onderzoek geen verschil in acquisitie voorafgaand en aan het einde van exposurebehandeling heeft opgemerkt, zou vervolgonderzoek zich specifiek kunnen richten op diverse angststoornissen.

Beperkingen van het onderzoek

Er zijn een aantal beperkingen die overwogen moeten worden bij huidig onderzoek. Ten eerste is tijdens het vervolgonderzoek een relatief kleine groep angstpatiënten onderzocht. Hierdoor kan de vergelijking van de voor- en nameting bij angstpatiënten eventueel niet betrouwbaar zijn, omdat de steekproef niet representatief is voor de populatie angstpatiënten. Ten tweede hadden gezonde controles een beter korte-termijn geheugen in vergelijking met de angstpatiëntengroep. Dit zou invloed kunnen hebben op de resultaten, wanneer angstpatiënten bij de presentatie van CS+ of CS- tijdens de geïnstrueerde acquisitiefase en de geïnstrueerde extinctiefase niet gelijk denken aan de wel of niet aanwezige CS-US associatie. Ook bleek de controlegroep hoger opgeleid te zijn dan de angstpatiënten, alhoewel het intelligentieniveau tijdens het onderzoek op een gelijk niveau werd geschat en de effectgrootte van opleidingsniveau relatief zwak was. Het intelligentieniveau kan tijdens de conditioneringsprocedure een rol spelen tijdens de ongeïnstrueerde acquisitiefase of de ongeïnstrueerde extinctiefase, wanneer het invloed heeft op het doorhebben van de wel of niet aanwezige CS-US associatie, zonder verbale instructie.

Referenties

- American Psychiatric Association (2007). *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV-TR*. Harcourt Assessment.
- Abend, R., Dan, O., Maoz, K., Raz, S., & Bar-Haim, Y. (2014). Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(4), 447-453.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Garbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evolution. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.
- 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), 1-15.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159.
- Craske, M.G., Treanor, M., Conway, C.C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10-23.
- Dibbets, P., Broek, A. van den, & Evers, E.A.T. (2014). Fear conditioning and extinction in anxiety- and depression-prone persons. *Memory*.
- Effting, M., & Kindt, M. (2007). Contextual control of human fear associations in a renewal paradigm. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 2002-2018.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., & Williams, J.B.W. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I)*. New York: Biometric Research Department.
- Graaf, R. de, ten Have, M., van Gool, C., & van Dorsselaer, S. (2012). Prevalentie van psychische aandoeningen en trends van 1996 tot 2009; resultaten van NEMESIS-2. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 54(1), 27-38.
- Hofmann, S.G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: Implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, 28, 199-210.
- Izquierdo, I., Cammarota, M., Vianna, M.R.M., & Bevilaqua, L.R.M. (2004). The inhibition of acquired fear. *Neurotoxicity Research*, 6(3), 175-188.
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2), 695-704.

- Lambert, M.J., Burlingame, G.M., Umphress, V., Hansen, N.B., Vermeersch, D.A., Clouse, G.C., & Yanchar, S.C. (1996). The reliability and validity of the Outcome Questionnaire. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 3(4), 249-258.
- 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.
- 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.
- Melzig, C.A., Michalowski, J.M., Holtz, K., & Hamm, A.O. (2008). Anticipation of interoceptive threat in highly anxiety sensitive persons. *Behaviour Research and Therapy*, 46(10), 1126-1134.
- Mineka, S., & Oehlberg, K. (2008). The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychologica*, 127, 567-580.
- Norton, P.J., & Price, E.C. (2007). A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(6), 521-531.
- 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(2), 290-298.
- Otto, M.W., Leyro, T.M., Christian, K., Deveney, C.M., Reese, H., Pollack, M.H., & Orr, S.P. (2007). Prediction of 'fear' acquisition in healthy control participants in a de novo fear-conditioning paradigm. *Behavior Modification*, 31(1), 32-51.
- Ougrin, D. (2011). Efficacy of exposure versus cognitive therapy in anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 11(200), 1-12.
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S.P., & Shalev, A.Y. (2000). Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 47(6), 512-519.
- Peterson, R.A., & Heilbronner, R.L. (1987). The Anxiety Sensitivity Index: Construct validity and factor analytic structure. *Journal of Anxiety Disorders*, 1, 117-121.
- Ploeg, H.M. van der, Defares, P.B., & Spielberger, C.D. (2000). *Handleiding bij de Zelf-Beoordelings Vragenlijst ZBV. Een Nederlandse bewerking van de Spielberger State-*

- Trait Anxiety Inventory STAI-DY*. Amsterdam, Pearson Assessment and Information B.V.
- Rachman, S. (2004). *Anxiety* (2nd ed.). New York: Psychology Press.
- Rosen, J.B., & Schulkin, J. (1998). From normal fear to pathological anxiety. *Psychological Review*, 105(2), 325-350.
- Schmand, B., Bakker, D., Saan, R., & Louman, J. (1991). De Nederlandse Leestest voor Volwassenen: Een maat voor het premorbide intelligentieniveau. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 22(1), 15-19.
- Tottenham, N., Tanaka, J.W., Leon, A.C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T.A., Marcus, D.J., Westerlund, A., Casey, B.J., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168(3), 242-249.
- Vliet, I.M. van, & Beurs, E. de. (2007). Het Mini Internationaal Neuropsychiatrisch Interview (MINI). Een kort gestructureerd diagnostisch psychiatrisch interview voor DSM-IV- en ICD-10-stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49(6), 393-397.
- Wang, Y., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: A comprehensive review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 416-431.
- Weschler, D. (2004). *WAIS-III. Nederlandse bewerking*. Lisse: Swets Test Publishers.

Bijlagen

Tabel 3

Interpretatie hoogst afgeronde opleiding

Opleidingsniveau	
1	Lager of basisonderwijs
2	MAVO/VMBO/LTS/LBO of gelijkwaardig
3	HAVO/VWO/Atheneum/HBS of gelijkwaardig
4	MBO/MEAO/MTS of gelijkwaardig
5	HBO/HEAO/HTS of gelijkwaardig
6	Universiteit of gelijkwaardig
7	Andere opleiding, namelijk ...

Tabel 4

Mate van subjectieve angst en verwachting van de schok bij CS+ en CS- tijdens acquisitie

		Angstpatiënten		Gezonde controles	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Ongeïnstrueerde acquisitiefase					
Mate van subjectieve angst	CS+	49.85	33.69	41.59	32.68
	CS-	23.87	26.82	15.40	21.45
Verwachting schok	CS+	75.96	23.89	67.43	28.41
	CS-	27.99	26.84	22.45	25.73
Geïnstrueerde acquisitiefase					
Mate van subjectieve angst	CS+	56.28	32.38	45.26	30.45
	CS-	17.36	24.02	10.52	16.43
Verwachting schok	CS+	91.16	11.09	86.82	18.72
	CS-	10.14	19.77	7.78	15.53

Tabel 5

Startle respons bij CS+, CS- en ITI tijdens acquisitie

	Angstpatiënten		Gezonde controles	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Ongeïnstrueerde acquisitiefase				
CS+	109.92	85.15	87.02	63.93
CS-	90.15	77.36	63.45	46.55
ITI	67.04	65.33	51.09	43.53
Geïnstrueerde acquisitiefase				
CS+	94.24	86.76	67.64	54.69
CS-	60.25	64.29	43.04	39.64
ITI	60.05	62.41	43.08	37.63