



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Plasticity of fear memory: a search for relapse prevention

Eftting, M.

Publication date
2011

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Eftting, M. (2011). *Plasticity of fear memory: a search for relapse prevention*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

(Summary in Dutch)

Het aanleren van angst is buitengewoon functioneel. Zo is het bijvoorbeeld handig om te leren dat pitbulls gevaarlijk kunnen zijn. Angsten helpen gevaar te signaleren en roepen lichamelijke reacties op, waardoor mensen in staat zijn snel te reageren. Het is niet alleen functioneel om een angst aan te leren, maar ook om een algemene regel te leren. Mensen die weten dat een pitbull van de ene buurman kan bijten, weten dat de pitbull van de andere buurman ook zo kan reageren. Op die manier hoeven we niet in iedere situatie opnieuw te leren dat pitbulls gevaarlijk kunnen zijn.

Maar soms gaat dat mis. Sommige mensen blijven angstig zonder dat er daadwerkelijk gevaar dreigt. In hun hoofd passen ze de algemene regel te pas en te onpas toe. Op dat moment is angst irrationeel en niet meer functioneel, waardoor een angststoornis zich kan ontwikkelen. Buitensporige generalisatie van angst is dan ook een belangrijk kenmerk van verschillende angststoornissen.

Patiënten met een angststoornis worden vaak behandeld door middel van *exposure*: ze worden herhaaldelijk blootgesteld aan het object waar ze bang voor zijn, bijvoorbeeld een hond, zónder dat de gevreesde consequentie, bijvoorbeeld bijten, optreedt. Hierdoor leren patiënten dat hun angst ongegrond is en neemt de angst voor het gevreesde object geleidelijk af. Hoewel angststoornissen in de regel goed te behandelen zijn met exposure, is de behandeling niet optimaal. Bij een groot deel van de patiënten keert de angst terug, ondanks een aanvankelijk succesvolle behandeling. Hieruit volgt de vraag wat de terugkeer van uitgedoofde angst veroorzaakt. En vanuit klinisch oogpunt nog belangrijker: hoe is de terugkeer van angst te voorkomen?

Dierexperimenteel onderzoek heeft de afgelopen decennia belangrijke inzichten verschaft in het ontstaan en verminderen van angst. Zo wordt angstconditionering beschouwd als een belangrijk experimenteel model voor het ontwikkelen van angst. In conditioneringsonderzoek krijgt een knaagdier (een rat of een muis) herhaaldelijk een neutrale stimulus aangeboden, zoals een toon. Na elke toon krijgt de rat consequent een pijnlijke prikkel toegediend, zoals een schok. Een rat leert daardoor een associatie tussen de toon en de pijnlijke schok. De toon roept hierdoor een angstreactie op, óók als de schok niet meer op de toon volgt. Dit mechanisme wordt angstconditionering genoemd. Wanneer de rat nadien herhaaldelijk alleen de toon te horen krijgt, dus zonder de schok, leert de rat dat de toon niet langer een goede voorspeller is van de schok. Hierdoor neemt de angstreactie op de toon geleidelijk af. Dit effect wordt ook wel extinctie oftewel uitdoving genoemd. Exinctie wordt gezien als het experimentele model voor het verminderen van angst, vergelijkbaar met exposure in de klinische praktijk.

Experimentele dierstudies hebben ook inzicht gegeven in de terugkeer van uitgedoofde angst. Een belangrijke verklaring voor de terugkeer van angst is dat het afleren van angst (extinctie) contextgevoelig is, terwijl het aanleren van angst (conditioning) juist *ongevoelig* is voor de context. Dit verschil komt het duidelijkste naar voren in studies naar *renewal*. In deze studies leren knaagdieren een angst aan voor een neutrale stimulus, zoals een toon, in een bepaalde omgeving, bijvoorbeeld een kooi (Context A). Als de dieren vervolgens naar een andere omgeving worden verplaatst (Context B), heeft dat nauwelijks invloed op de angst: de toon roept meteen de eerste keer in de nieuwe kooi een sterke angstreactie op. Aangeleerde angst generaliseert dus goed naar andere omgevingen. Voor het afleren van de angst is de omgeving echter wel van groot belang. Als de angst wordt afgeleerd in de tweede kooi (Context B), en de dieren worden vervolgens teruggezet in de oorspronkelijke kooi (Context A), dan keert de angst na het aanbieden van de toon alsnog terug (ABA *renewal*). Hetzelfde gebeurt als de dieren na het afleren van de angst in een derde, nieuwe kooi (Context C) worden gezet. Ook dan keert de angst bij de toon terug (ABC *renewal*). Het afleren van angst generaliseert dus slecht naar andere omgevingen.

Renewal effecten tonen aan dat extinctie het oorspronkelijke angstgeheugen niet wist, ook al is de angstreactie verdwenen. In plaats van het wissen van het angstgeheugen veronderstelt men dat tijdens extinctie een nieuwe associatie wordt geleerd. Deze nieuw geleerde associatie onderdrukt het angstgeheugen, en daarmee de angstreacties. Na extinctie bestaan er dus twee associaties of geheugensporen naast elkaar die met elkaar in competitie zijn. De omgeving bepaalt welk geheugenspoor de overhand heeft: in alle omgevingen domineert het angstgeheugen, behalve in de omgeving waar de angst is afgeleerd. In deze extinctieomgeving overheerst het extinctiegeheugen en zijn er geen angstreacties waar te nemen.

In de klinische praktijk betekent dit dat een *exposure* behandeling angst kan doen verminderen, maar het oorspronkelijke angstgeheugen intact laat. De angst kan altijd terugkeren als de patiënt buiten de therapeutische omgeving wordt geconfronteerd met het gevreesde object. Iemand met een hondenfobie kan in de therapeutische omgeving niet meer angstig zijn voor honden, maar hij kan toch weer bang worden als hij een hond in een nieuwe omgeving tegenkomt.

Omdat het afleren van angst gemakkelijk wordt 'vergeten', richt onderzoek naar het voorkomen van terugkeer van angst zich vooral op het versterken van het geheugenspoor voor extinctie. Maar hoe sterk je het extinctiegeheugen ook maakt, het angstgeheugen blijft intact; de terugkeer van angst blijft altijd mogelijk. In

tegenstelling tot traditioneel onderzoek, richtte ons onderzoek zich juist op het aanpakken van het oorspronkelijke angstgeheugen. We hebben nieuwe strategieën ontwikkeld met als doel om de buitensporige generalisatie van het angstgeheugen tegen te gaan. We probeerden het angstgeheugen, net als het geheugen van extinctie, afhankelijk te maken van een bepaalde context. Op die manier beoogden we de terugkeer van uitgedoofde angst te verminderen. Dit proefschrift beschrijft vijf experimentele studies naar de terugkeer van angst en het verminderen ervan bij mensen. Alle experimenten zijn uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, dat wil zeggen mensen zonder een angststoornis.

De studie in **Hoofdstuk 2** toetst de heersende opvatting dat het aanleren van angst contextonafhankelijk is. De twee experimenten in dit hoofdstuk gebruiken hiervoor een zogenaamd angstconditioneringsparadigma. Een proefpersoon kreeg eerst herhaaldelijk een neutrale stimulus te zien, in dit geval een neutraal gezicht, consequent gevolgd door een schok op de pols. De mate van angst voor het gezicht werd gemeten aan de hand van schokverwachting en een fysiologische respons, de huidgeleidingsrespons. De angst werd aangeleerd in één context, een geel verlichte kamer (A), en vervolgens afgeleerd in een andere context, een paars verlichte kamer (B). Wanneer ze het gezicht daarna weer te zien kregen in de aanleeromgeving, de gele kamer (A), verwachtten proefpersonen dat het gezicht opnieuw zou worden gevolgd door een schok. Oftewel, de angst was teruggekeerd (*ABA renewal*). Dit experiment toonde het basis renewal effect aan. We vonden echter geen *renewal* voor de huidgeleidingsrespons.

In het tweede experiment herhaalden we dit, maar dan met een andere omgeving na extinctie. Na het afleren van de angst in de paarse kamer (B) werden proefpersonen getest in de aanleeromgeving, de gele kamer (A), of in een nieuwe omgeving, een groene kamer (C). Volgens het geldende model zou de angst even sterk terug moeten komen in de aanleeromgeving (*ABA renewal*) als in een nieuwe omgeving (*ABC renewal*); het aanleren van angst zou immers contextonafhankelijk zijn.

Wij voorspelden daarentegen dat de context óók bepalend is voor het aanleren van angst. Bij een nare gebeurtenis, zoals een schok tijdens conditionering, gaan mens en dier op zoek naar een voorspeller om grip te krijgen op de situatie. Als dan tijdens extinctie vervolgens blijkt dat het gezicht of de toon geen goede voorspeller was, wordt er gezocht naar een verklaring. Mogelijk speelde de context een rol bij het krijgen van de schok. Als gevolg hiervan zou de *renewal* het grootst moeten zijn in de aanleercontext. Onze voorspelling was gebaseerd op

bevindingen in de literatuur die suggereren dat het aanleren van angst, net als extinctie, contextafhankelijk is.

Zoals voorspeld vertoonden de proefpersonen een sterkere terugkeer van de schokverwachting in de aanleeromgeving, de gele kamer (A), dan in de nieuwe omgeving, de groene kamer (C). De resultaten voor huidgeleiding waren minder eenduidig. We vonden wel een terugkeer van de huidgeleidingsrespons in de aanleeromgeving (ABA), maar niet in de nieuwe context (ABC). Deze resultaten suggereren dat bij mensen de context niet alleen bepalend is voor het afleren van angst, maar ook voor het aanleren van angst.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we twee mechanismen die de bevindingen in Hoofdstuk 2 kunnen verklaren. Beide verklaringen gaan ervan uit dat mensen zich tijdens extinctie realiseren dat de omgeving anders is dan toen ze hun angst aanleerden. De eerste verklaring is dat mensen de aanleeromgeving daardoor achteraf koppelen aan de schok; de gele kamer (A) wordt retrospectief een signaal voor gevaar (*retrospectieve excitatie*) en zal dus meer angst uitlokken dan nieuwe omgevingen, zoals de groene kamer. De tweede verklaring stelt dat mensen achteraf leren dat de stimulus (het gezicht) alleen gevaar betekende in de gele kamer, en niet in een andere omgeving (*retrospectieve occasion setting*). De aanleeromgeving leidt dan niet zélf tot angst. Slechts wanneer het gezicht in deze omgeving wordt aangeboden, zal angst optreden. Oftewel, het angstgeheugen wordt door extinctie contextafhankelijk.

In twee experimenten is getoetst of *retrospectieve excitatie* en *retrospectieve occasion setting* mechanismen zijn die na extinctie optreden. We onderzochten dit met een zogenaamde geconditioneerde suppressietaak. Proefpersonen dienden tijdens de taak constant op een knop te drukken. Allereerst ondergingen ze conditionering, waarin een stimulus (groen scherm) werd gevolgd door een vervelende gebeurtenis (flikkerend scherm en schel geluid). Ze kregen altijd een toon te horen voordat het groene scherm kwam. De toon en het groene scherm stonden model voor de context (gele kamer) en de stimulus (gezicht) van Hoofdstuk 2. Proefpersonen konden de vervelende gebeurtenis voorkomen door te stoppen met drukken (*suppressie*). Na verloop van tijd stopten ze alleen met drukken bij het groene scherm, maar niet bij de toon; het groene scherm voorspelde de vervelende gebeurtenis immers het beste. Daarna volgde extinctie training, waarin alleen het groene scherm werd aangeboden zodat de suppressie op het groene scherm verdween. Ten slotte keken we of de betekenis van de toon door extinctie was veranderd.

De resultaten ondersteunden de hypothesen niet: extinctie veroorzaakte noch *retrospectieve excitatie* noch *retrospectieve occasion setting*. Dat wil zeggen, de toon zélf lokte na extinctie geen suppressie uit; het was geen signaal voor de vervelende gebeurtenis geworden (*retrospectieve excitatie*). Ook vertoonde de toon na extinctie niet de typische kenmerken van een occasion setter (*retrospectieve occasion setting*). Dit maakt het niet aannemelijk dat proefpersonen in de vorige studie (Hoofdstuk 2) *achteraf*, dus tijdens extinctie training, leerden dat de context informatief was voor de nare gebeurtenis. Mogelijk speelde de context al *tijdens* het aanleren van angst (conditionering) een rol.

In de overige hoofdstukken van dit proefschrift stond het tegengaan van terugkeer van angst centraal. De studies in de hoofdstukken vier tot en met zes hadden als doel een angstgeheugen te verzwakken door het weer op te halen en afhankelijk te maken van een bepaalde situatie (contextafhankelijk). Hierdoor wordt het angstgeheugen in andere situaties minder gemakkelijk geactiveerd, hetgeen de terugkeer van angst (renewal) in deze situaties vermindert.

In **Hoofdstuk 4** ondergingen proefpersonen een *context discriminatie training* om aangeleerde angst contextafhankelijk te maken. In de eerste fase van het onderzoek (conditionering) werd angst aangeleerd door een driehoek consequent te laten volgen door een schok in één context, in dit geval een blauw achtergrondscherm. Vervolgens kregen proefpersonen in de ene conditie extinctie training in een andere context, een geel scherm, waarin de driehoek alleen, dus zonder schok, werd aangeboden. Proefpersonen in de andere conditie kregen ook extinctie training bij een geel scherm, maar bij hen werd de driehoek zonder schok af en toe afgewisseld door de driehoek mét schok. Dit laatste wordt herconditionering genoemd. Herconditionering vond echter plaats in een andere context dan extinctie, namelijk in de oorspronkelijke aanleercontext. De driehoek werd dus *wel* gevolgd door een schok bij het blauwe scherm, maar *niet* bij het gele scherm. Daardoor werd de kleur van het scherm (context) bepalend of de schok wel (blauw) of niet (geel) kwam (*context discriminatie training*). Terugkeer van angst werd uiteindelijk getest in een nieuwe context, een groen scherm. Angst werd gemeten met schokverwachting en twee fysiologische responsen: de huidgeleidingsrespons en de startle reflex, een soort schrikreactie.

We veronderstelden dat proefpersonen na deze context discriminatie training beter leren in welke contexten de driehoek wel en niet gevolgd wordt door een schok dan na alleen extinctie training. Met andere woorden, dat proefpersonen beter leren om gevaarlijke situaties (blauw scherm) van veilige situaties (geel scherm) te onderscheiden. We voorspelden daarom minder terugkeer van angst in

de nieuwe context (groen scherm) na context discriminatie training dan na alleen extinctie training. De resultaten leverden echter geen bewijs dat context discriminatie training terugkeer van angst tegengaat: deze training verzwakte de terugkeer van angst in de nieuwe omgeving (groen scherm) niet.

De studies in de laatste twee hoofdstukken gebruiken een net iets andere discriminatie procedure om renewal tegen te gaan. De gedachte achter deze procedure is dat omgevingen opgebouwd zijn uit meerdere componenten (*cues*), denk aan een park met bomen, fietsen, honden, wandelaars, etc. In plaats van het leren dat de hele omgeving (alle cues) gevaar voorspelt, zoals in Hoofdstuk 4, probeerden de studies in Hoofdstuk 5 en 6 gevaar te koppelen aan slechts één cue uit de omgeving. We veronderstelden dat dit de voorspellende waarde van de overige cues uit de omgeving zou 'blokkeren', zodat de kans op terugkeer van angst zou afnemen. De twee experimenten in **Hoofdstuk 5** toetsten deze hypothese met een predictief leerparadigma, waarin alleen gekeken wordt naar verwachtingen die mensen hebben over bepaalde gebeurtenissen, maar niet naar de bijbehorende fysiologische reacties.

In het eerste experiment ondergingen proefpersonen conditionering, waarbij een driehoek steeds gevolgd werd door een nare foto. Dat gebeurde in één bepaalde context, een rood scherm met een toon. De proefpersonen kregen vervolgens extinctie training in een andere context, een blauw scherm, waarbij ze alleen de driehoek te zien kregen. Af en toe werd de driehoek opnieuw gevolgd door de nare foto (herconditionering). Tijdens herconditionering was altijd een specifieke cue uit de aanleercontext aanwezig: de toon. Deze toon was er niet tijdens extinctie. De toon (en dus niet het rode scherm) werd daardoor een duidelijk signaal voor de nare foto. Dit wordt *context-cue discriminatie training* genoemd.

Vervolgens keerden proefpersonen weer terug naar de aanleercontext, zonder de toon (dus alleen naar het rode scherm). Na context-cue discriminatie training hadden ze minder sterk de verwachting dat de nare foto weer zou volgen op de driehoek in vergelijking met normale extinctie training. Oftewel, context-cue discriminatie training verminderde het renewal effect. Tenslotte kregen proefpersonen de oorspronkelijke aanleercontext te zien: het rode scherm mét de toon. Nu riep de driehoek zowel na discriminatie training als na normale extinctie training een sterke verwachtingsrespons op. Dit suggereert dat het geleerde onder controle is gebracht van de specifieke cue: Proefpersonen verwachten uitsluitend de nare foto als de toon aanwezig is.

In het tweede experiment is onderzocht of de vermindering van renewal veroorzaakt werd door 'blokkering'. De gedachte hierachter is dat het vergroten van de voorspellende waarde van één cue uit de omgeving de voorspellende waarde van de andere omgevingscues 'blokkeert'. We hebben deze hypothese getoetst met een soortgelijk experiment als het vorige. Het cruciale verschil zat in de vorm van context-cue discriminatie training. Sommige proefpersonen kregen context-cue discriminatie training met een specifieke cue uit de oorspronkelijke aanleeromgeving (toon A), zoals in het eerste experiment. Andere proefpersonen kregen deze training met een nieuwe toon (toon B). De nare foto werd bij hen dus gekoppeld aan een andere toon dan ze daarvoor hadden gehoord.

Het opvallende was dat de proefpersonen na beide discriminatie trainingen minder renewal vertoonden dan na alleen extinctie training. Het lijkt er dus op dat het niet uitmaakt of de cue aanwezig was tijdens het aanleren of dat deze nieuw is. Dit zou de toepasbaarheid van context-cue discriminatie training in de klinische praktijk kunnen vergroten, omdat patiënten zich niet altijd alle elementen uit de omgeving kunnen herinneren die tijdens een traumatische gebeurtenis aanwezig waren.

De studie in **Hoofdstuk 6** is vergelijkbaar met het eerste experiment van Hoofdstuk 5. Ditmaal werd de hypothese niet alleen getoetst voor verwachtingen, maar ook voor de fysiologische reacties die kenmerkend zijn voor angst (huidgeleiding en startle). Verder gebruikten we in deze studie complexere contexten, dat wil zeggen foto's van kamers in plaats van gekleurde schermen en tonen. Context-cue discriminatie training bleek wederom effectief in het terugdringen van renewal. Helaas was er geen ondersteuning voor het aanleren van angst op de fysiologische maten. Daardoor moeten we het antwoord op de vraag of context-cue discriminatie training ook fysiologische angstreacties vermindert schuldig blijven. We hebben in dit proefperschrift dus alleen aangetoond dat context-cue discriminatie training terugkeer van angst kan verminderen op een declaratief niveau, dat wil zeggen de bewuste herinnering over gebeurtenissen.

In de discussie van dit proefschrift, **Hoofdstuk 7**, worden de belangrijkste bevindingen besproken. Ten eerste concludeerden we dat het aanleren van angst, net als het afleren van angst, bij mensen contextgevoelig lijkt. We vonden geen aanwijzingen dat het angstgeheugen pas na extinctie training contextgevoelig wordt. Ten tweede vonden we dat context-cue discriminatie training de terugkeer van angst na extinctie kan verminderen. Dit werd echter alleen gevonden voor declaratieve kennis, de bewuste herinnering van gebeurtenissen. Daarnaast toonden we alleen vermindering van renewal aan in (een deel van) de

Samenvatting

oorspronkelijke leeromgeving. De vraag of context-cue discriminatie training ook terugkeer van angst in nieuwe omgevingen tegengaat blijft onbeantwoord.

Hoe kan de vermindering van renewal door context-*cue* discriminatie training verklaard worden? We veronderstellen dat de specifieke cue door discriminatie training een occasion setter wordt. Dat wil zeggen dat de specifieke cue een signaal wordt voor gevaar, terwijl de afwezigheid ervan aangeeft dat de situatie veilig is (en dus geen angst oproept). Dit wijst erop dat de expressie van angst contextafhankelijk gemaakt kan worden. De vraag is echter of dit het veranderen van een bestaand angstgeheugen inhoudt (plasticiteit van het angstgeheugen) of dat het de vorming van een nieuw angstgeheugen betreft, dat contextgevoelig is.