



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

The neural dynamics of fear memory

Visser, R.M.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Visser, R. M. (2016). *The neural dynamics of fear memory*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

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.

Summary

The neural dynamics of fear memory

While much of what we learn will be forgotten over time, emotional memory appears to be particularly resilient to forgetting. This is in principle adaptive: the ability to store relevant information enables us to cope effectively with similar events in the future and promotes survival. Long-lasting memory for emotional experiences can, however, also become harmful and maladaptive, such as in patients suffering from post-traumatic stress disorder. Even though we know quite a lot about the processes that can weaken or strengthen memory for fearful events, our understanding of how these events are processed, consolidated and eventually expressed remains poor. Studying fear memory is complicated by the fact that we cannot directly observe memory, but have to infer it from the different ways it is expressed. Yet, only a small portion of what is concurrently happening in our brain is translated into observable actions and peripheral physiology; an even smaller portion of these processes is verbally accessible. Hence, there is a notable discrepancy between the expression of fear during *learning* and the actual formation and expression of a fear *memory*. The fact that someone is learning does not imply that a memory is being formed; and even if a memory has been formed, it may not be observable in any given context, at any moment in time, nor remain stable over time. To better understand how fearful events are transformed into durable memory and how memory influences the processing of (novel) stimuli, we need multiple indices of fear memory, including read-outs of neural processes that cannot (yet) be observed in behavior.

To explain individual differences in the formation of memories for arousing events, experimental psychology reduces complex real-life situations to relatively simple experiments that permit us to rigorously test ideas about cause and effect. The classic model to study fear learning and memory is Pavlovian fear conditioning, which is well suited for research across species. In this paradigm an initially neutral stimulus (conditioned stimulus, CS+; e.g., a picture of a face) is repeatedly paired with an intrinsically aversive stimulus (unconditioned stimulus, UCS; e.g., an electric shock), while another conditioned stimulus (CS-; e.g., a picture of another face) is never paired with the UCS. With sufficient CS+/ UCS pairings, the CS+ acquires the same aversive qualities as the UCS and will elicit a conditioned fear response (CR) on its own. After repeated presentations of the CS+ without the UCS, the fear response usually diminishes, a process that is referred to as 'extinction'.

In this thesis, we used a variety of methods to identify indices that capture the complexity of human fear memory, combining several experimental procedures (Pavlovian fear conditioning, a pharmacological manipulation, and a perceptual judgment tasks) with behavioral and neural indices of fear (BOLD-MRI, pupil dilation, fear potentiated startle, perceptual decisions and subjective reports).

To specifically gauge the dynamic nature of fear (un)learning and memory, we developed a single-trial application of multi-voxel pattern analysis (MVPA; a technique that evaluates distributed patterns of BOLD-MRI) and disentangled learning and memory processes by testing on different days, varying contextual cues to (de)activate specific memories.

In **chapter 2** we measured the dynamics of associative fear learning, to examine whether the acquisition of aversive associations would affect the neural representation of neutral stimuli and to examine how new knowledge is incorporated into existing semantic networks. By applying MVPA in a trial-by-trial manner, we quantified changes in patterns of BOLD-MRI over the course of Pavlovian fear conditioning. Our findings showed an increase in similarity of neural response patterns on consecutive trials of stimuli that were followed by an aversive stimulus (UCS, i.e., electrical stimulation), but not of unreinforced stimuli. These changes in representational similarity resulted in clear differential learning curves that indexed the formation of associative fear. Remarkably, the representations of *different* stimuli, derived from two very distinct categories (faces and houses) also became more similar over the course of conditioning, but again only when these stimuli were paired with an aversive outcome. This between-stimulus pattern similarity, induced by linking different stimuli with the same aversive outcome, putatively reflected a type of higher-order fear learning. In line with this notion, the large-scale distribution of within-stimulus pattern similarity and between-stimulus pattern similarity differed across the cortex. The entire cortex, including low-level perceptual areas, showed a tuning toward stimuli that were paired with the aversive stimulus, resulting in higher within-stimulus pattern similarity. Conversely, the representational dominance of stimuli that shared an aversive outcome, as reflected in between-stimulus pattern similarity, appeared to be restricted to frontoparietal areas. In other words, while a house was still more similar to a house in occipital and inferotemporal regions, frontoparietal regions seemed less sensitive to perceptual resemblance and more tuned toward stimulus significance. These findings suggested that trial-by-trial MVPA is a useful tool for examining how the human brain encodes relevant associations and forms new associative networks.

The question that we addressed in **chapter 3** was whether these changes in similarity structure solely reflected the sensory and behavioral processes that are active during fear conditioning, or whether they also inform about upcoming consolidation processes, thereby providing a neural signature for predicting the long-term expression of fear memory. In this study, we used trial-by-trial MVPA, as described in chapter 2, to quantify learning-dependent changes. Next, we linked these changes to a behavioral expression of long-term fear memory (i.e., differential pupil dilation responses). Replicating the findings from chapter 2, both within-stimulus and between-

stimulus pattern similarity revealed clear learning curves that indexed the formation of associative fear. This increase in pattern similarity was much weaker for stimuli that predicted a neutral outcome (a sound), indicating that the refinement in neural processing is characteristic of salient associations. After a few weeks, the reactivation of fear memory traces (through reinstatement of the same threatening context) was again reflected in differential pattern similarity. When the aversive outcome was no longer delivered, differential similarity eventually disappeared. The learning curves that were obtained with trial-by-trial similarity analysis were either absent or substantially weaker (depending on the region) for single-trial activation analysis. Crucially, our findings showed that the strength of between-stimulus pattern similarity at the time of learning - and not changes in average activation, within-stimulus similarity or the behavioral expression itself - predicted the long-term behavioral expression of fear memory. This suggests that changes in neural activation patterns at the time of encoding, specifically those that reflect the formation of higher-order associations, 'mark' the subsequent changes in synaptic structure that underlie consolidation.

In **chapter 4** we examined how changes in neural patterns could be interpreted in terms of neuromodulatory mechanisms. Given that noradrenaline is known to strengthen the consolidation of emotional memory, we aimed to investigate the effects of this neurotransmitter on neural activation patterns during fear conditioning. Replicating our previous findings, neural pattern similarity reflected the development of fear associations over time, and unlike average activation or pupil dilation, predicted the later expression of fear memory (pupil dilation 48 hours later). While no effect of yohimbine HCl (the pharmacological manipulation) was observed on markers of autonomic arousal, including salivary α -amylase (sAA), we obtained indirect evidence for the noradrenergic enhancement of fear memory consolidation: sAA levels showed a strong increase prior to fMRI scanning, irrespective of whether participants had received yohimbine, and this increase correlated with the subsequent expression of fear (48 hours later). Moreover, this noradrenergic enhancement of fear was associated with changes in neural response patterns at the time of learning. These findings provided further evidence that representational similarity analysis is a sensitive tool for studying (enhanced) memory formation. Furthermore, they indirectly support the idea that the tagging of memories for subsequent consolidation is related to noradrenaline, and - as indexed by changes in neural response patterns - already occurs during encoding.

To justify and facilitate the implementation of the methods used in chapter 2, 3 and 4, in **chapter 5** we systematically examined the effects of different design choices on single-trial pattern analysis in general, and the ability to assess the dynamics of fear learning in particular. Data from two experiments showed that designs with longer stimulus intervals showed stronger learning effects and

augmented the classification of stimulus categories (houses and faces), even if this came at the cost of the number of trial repetitions. This finding can be explained by the fact that with shorter intervals the trial-specific BOLD-responses overlap, and these overlapping responses cannot be separated unless multiple trials are combined into a single regressor. Furthermore, the trial-by-trial changes in neural response patterns were clearest when the order of stimulus presentation was fixed, such that temporal autocorrelations affected the comparisons of interest to a similar degree. Finally, the data confirmed that these slow event-related designs are inefficient for univariate analyses (where multiple trials are combined into a single regressor), emphasizing that it is important to decide on the type of data analysis before carrying out an experiment.

In **chapter 6**, we examined how a strong, previously formed fear memory influences stimulus processing. Specifically, we used support vector machine (SVM) classification on distributed patterns of activity to assess how the brain (mis)identifies ambiguous information in spider fear. In line with previous findings, individuals with high spider fear were more likely to classify ambiguous morphs as spiders than individuals with low spider fear. To our surprise, SVM classification in functional regions of interest did not reveal a clear bias in the classification of morphs in high fearful individuals. On the contrary: response patterns in visual association areas were more likely to be classified as spiders when individuals were *not* afraid of spiders. Although preliminary, these results tentatively suggest that the phobia-related overgeneralization of fear is not a perceptual phenomenon, but emerges at a later stage of information processing. Univariate analysis showed more activation in individuals with high fear of spiders in a number of areas. In contrast with the MVPA results, this heightened sensory sensitivity was independent of stimulus type and thus appeared to be rather nonspecific, fitting well with the commonly observed attentional bias in fearful individuals. These findings support the notion that univariate analysis and multi-voxel pattern analysis tell complementary stories and that the combination of these methods may be especially valuable for disentangling different neural processes involved in the formation and expression of human (fear) memory.

In sum, there are many ways to assess different levels of associative fear memory in humans, using subjective, behavioral and neuronal measures. Our findings provide new insights into the different levels at which fear associations emerge, reside and become activated, offering a framework to examine the conditions under which fear learning results in long-lasting fear memory.

Nederlandse samenvatting

Hoewel een groot deel van wat we meemaken niet beklijft, blijft geheugen voor emotionele gebeurtenissen relatief goed behouden. Iemand die slachtoffer is van een gewelddadige overval zal dat niet snel vergeten. Het goed opslaan van emotionele informatie is nuttig, omdat we daardoor vergelijkbare situaties in de toekomst kunnen herkennen en vermijden. In het geval van de overval zullen we misschien alerter zijn als we een pinautomaat gebruiken of besluiten om 's nachts niet door bepaalde steegjes te lopen. Angst heeft dus een beschermende functie en vergroot onze kans op overleven. Te sterke emotionele herinneringen kunnen echter ook disfunctioneel worden en bijvoorbeeld resulteren in de ontwikkeling van posttraumatische stress stoornis (PTSS) of specifieke fobieën. Eén van de fundamentele vragen in de psychologie is waarom angstgeheugen bij sommige mensen veel persistenter en minder flexibel is dan bij anderen. Onderzoek naar de processen die een rol spelen bij de vorming van angstgeheugen is essentieel als we willen verklaren waarom sommige mensen angststoornissen ontwikkelen en anderen niet.

Er is al behoorlijk veel bekend over de processen die ons geheugen voor nare gebeurtenissen kunnen verzwakken of versterken, maar nog betrekkelijk weinig over hoe deze gebeurtenissen in ons brein worden verwerkt, opgeslagen en uiteindelijk tot expressie komen. Onderzoek naar angstgeheugen is complex vanwege het feit dat geheugen niet direct zichtbaar is, maar afgeleid moet worden uit gedrag. Het probleem daarbij is dat slechts een klein deel van wat er in ons brein plaatsvindt tot uiting komt in gedrag en een nog kleiner deel daarvan ook onder woorden gebracht kan worden. Uit onderzoek blijkt dat er een opvallende discrepantie bestaat tussen de expressie van angst tijdens een nare gebeurtenis en de feitelijke vorming van een angstgeheugen: dat iemand iets naars meemaakt, wil niet zeggen dat hij op dat moment ook een blijvend angstgeheugen vormt. En zelfs als er een angstgeheugen is gevormd, wil dat niet zeggen dat dit op iedere moment en in iedere context zichtbaar is, of dat het onveranderlijk is. Zo zal de herinnering aan een overval sneller in een onverlichte steeg worden geactiveerd dan midden op de dag op kantoor, en kan het zo zijn dat in de loop van de jaren de angst afneemt (of juist toeneemt). Als we beter willen begrijpen hoe nare gebeurtenissen opgeslagen worden in ons brein, en hoe dit geheugen vervolgens ons gedrag beïnvloedt, is het essentieel om neurale processen te meten die niet onmiddellijk tot uiting komen in waarneembaar gedrag. Een belangrijke vraag in dit proefschrift was of er een manier is om tijdens een angstige gebeurtenis onderscheid te maken tussen de neurale processen die het gedrag op dat moment weerspiegelen en de neurale processen die betrokken zijn bij de vorming en expressie van een lange-termijn angstgeheugen.

In experimenteel onderzoek worden alledaagse situaties teruggebracht tot relatief eenvoudige experimenten, om op die manier fundamentele (hersens)mechanismen te onderzoeken

die ten grondslag liggen aan complexe gedragingen. Pavloviaanse angstconditionering is al jaren het dominante paradigma in onderzoek naar angst, bij zowel dieren als mensen. In dit paradigma wordt angst aangeleerd door een neutrale stimulus (bijvoorbeeld de afbeelding van een gezicht) te koppelen aan een aversieve stimulus (bijvoorbeeld een pijnprikkel). Na verloop van tijd weten mensen dat de (voorheen) neutrale stimulus pijn voorspelt en gaan zij deze stimulus vrezen: de neutrale stimulus is een geconditioneerde stimulus geworden en roept een geconditioneerde angstrespons op. Deze respons is op verschillende manieren te meten: fysiologisch gezien kan angst zich bijvoorbeeld uiten in een versnelde hartslag, zweten, sterkere reflexen en een verwijding van de pupil. Daarnaast kunnen mensen proberen de stimulus te vermijden (handelingen) en kunnen zij verbaal kenbaar maken dat ze bang zijn (subjectieve angst). Al deze maten worden in dit proefschrift samengenomen onder de noemer 'gedrag'.

Naast gedragsmaten voor angst zijn er ook manieren om te meten wat er in de hersenen gebeurt, de zogenaamde 'neurale' maten. Een maat die veel gebruikt wordt in angstsonderzoek is BOLD-MRI, de belangrijkste vorm van functionele MRI (fMRI). Deze beeldvormingstechniek meet veranderingen in bloedtoevoer in de hersenen, die ontstaan doordat neuronen vuren en daarmee energie verbruiken. fMRI is dus een indirecte maat voor hersenactiviteit. De toepassing van fMRI heeft veel kennis opgeleverd over welke *hersengebieden* er betrokken zijn bij angstleren. Een tekortkoming van de traditionele technieken om fMRI data te analyseren is echter dat ze niet goed de *processen* die betrokken zijn bij angstleren kunnen blootleggen. In dit proefschrift zijn we daarom ook op zoek gegaan naar alternatieve technieken om fMRI data te analyseren.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hadden we specifiek als doel om het proces van angstleren in kaart te brengen. Proefpersonen lagen in een MRI-scanner terwijl zij herhaaldelijk neutrale afbeeldingen van huizen en gezichten te zien kregen, waarvan sommige afbeeldingen werden gevolgd door een pijnprikkel. Op deze manier vormden proefpersonen angstassociaties. Om de ontwikkeling van een neutrale stimulus naar een geconditioneerde stimulus goed te kunnen meten, was het nodig om naar losse leermomenten (*single trials*) te kijken, in plaats van deze leermomenten op één hoop te gooien, zoals gebruikelijk is in fMRI onderzoek. Het BOLD-signaal bevat echter teveel ruis om dit met standaard analysetechnieken te doen. Daarom pasten we een relatief nieuwe methode toe die het (ruimtelijke) patroon van hersenactiviteit in kaart brengt (multi-voxel pattern analysis, of MVPA) in plaats van de gemiddelde activiteit in een bepaald gebied. Het patroon van activiteit is bij iedere stimulus-presentatie anders en daardoor een unieke neurale weergave van de stimulus op dat moment. Door patronen van twee opeenvolgende stimulusaanbiedingen met elkaar te correleren kun je meten hoe de weergave van de stimulus verandert over tijd: een manier om

angstleren in kaart te brengen. Uit de resultaten bleek dat afbeeldingen die gekoppeld werden aan een pijnprikkel (en daardoor voorspellers waren voor pijn of gevaar) een scherper patroon van activiteit opriepen dan afbeeldingen die nooit werden gevolgd door een pijnprikkel. Ook bleek dat afbeeldingen die aanvankelijk niets met elkaar gemeen hadden (huizen en gezichten) neuraal gezien steeds meer op elkaar gingen lijken als ze gevaar voorspelden, maar niet als ze géén gevaar voorspelden. Er ontstond dus een hogere-orde angstassociatie. Deze resultaten toonden aan dat MVPA, toegepast per trial, een bruikbare methode is om te onderzoeken hoe het menselijk brein angstassociaties leert en nieuwe associatieve netwerken vormt.

De vraag die centraal stond in **hoofdstuk 3** was of deze veranderingen in patronen informatie bevatten over toekomstige processen van geheugenconsolidatie, oftewel de opslag van informatie in het lange-termijn geheugen. Dat zou betekenen dat we tijdens een angstige gebeurtenis onderscheid kunnen maken tussen de neurale processen die het *gedrag op dat moment* weerspiegelen en de neurale processen die *toekomstig gedrag* voorspellen. Opnieuw kregen proefpersonen in een MRI-scanner neutrale afbeeldingen te zien van huizen en gezichten, waarvan sommige afbeeldingen werden gevolgd door een pijnprikkel. Proefpersonen lieten een angstreactie zien wanneer de afbeeldingen getoond werden die een pijnprikkel voorspelden. Die angstreactie werd deze keer niet alleen in kaart gebracht door patronen van hersenactiviteit te analyseren, maar ook door de verwijding van de pupil te meten op het moment dat er een afbeelding getoond werd. Een paar weken later keerden proefpersonen terug voor het tweede deel van het experiment, waarin zij dezelfde afbeeldingen te zien kregen. Ook nu werden hersenactiviteit en pupil diameter gemeten. Het verschil in de verwijding van de pupil bij het zien van de afbeeldingen die eerder door een pijnprikkel werd gevolgd en afbeeldingen die nooit door een prikkel werden gevolgd, werd als expressie van het eerder gevormde angstgeheugen beschouwd. Opnieuw bleek dat afbeeldingen die gekoppeld waren aan een pijnprikkel een scherper patroon van activiteit opriepen in de hersenen dan afbeeldingen die nooit werden gevolgd door een pijnprikkel en ook dat afbeeldingen die aanvankelijk niets met elkaar gemeen hadden (huizen en gezichten) neuraal gezien steeds meer op elkaar gingen lijken als ze gevaar voorspelden. Maar belangrijker was dat de mate waarin dit gebeurde een indicatie was voor de vorming van een angstgeheugen: hoe sterker deze hogere orde associatie tijdens het leren was, des te sterker was de angstreactie op lange termijn. Deze bevindingen zijn opzienbarend omdat er tot dusver geen maten bestonden die angstgeheugen konden voorspellen. Het was zelfs de vraag of de selectie van informatie voor opslag in het lange-termijn geheugen tijdens het leren plaatsvond, of pas na afloop. Ook in deze studie bleek dat de gedragsexpressie van angst tijdens leren (pupil verwijding), de latere expressie van angst niet kon

voorspellen. Daarnaast bleken veranderingen in de gemiddelde activatie van hersengebieden, waar zich men doorgaans op richt in fMRI onderzoek, niets te zeggen over de angstrespons van een paar weken later. Nu bleek dus dat het aan de hand van neurale patroonanalyse wel degelijk mogelijk is deze informatie al tijdens het leren uit te lezen. Tevens suggereren de bevindingen dat de selectie van informatie voor opslag in het lange-termijn geheugen al plaats vindt tijdens de nare gebeurtenis zelf, en niet uitsluitend daarna.

In **hoofdstuk 4** stelden we de vraag hoe veranderingen in neurale patronen geïnterpreteerd kunnen worden vanuit de wetenschap dat bepaalde hormonen en neurotransmitters invloed uitoefenen op neurale processen. Omdat noradrenaline een belangrijke rol lijkt te spelen bij de vorming van emotioneel geheugen, was ons doel aanvankelijk om het niveau van deze neurotransmitter in de hersenen te verhogen door toediening van yohimbine HCl in pilvorm. Hiervan vonden we echter geen effect. Wel lieten de resultaten opnieuw zien dat patroonveranderingen voorspellend waren voor de expressie van lange-termijn angstgeheugen (pupil verwijding na 48 uur). Ook vonden we indirect ondersteuning voor het idee dat noradrenaline betrokken is bij de vorming van angstgeheugen: middels een indirecte marker (een eiwit in het speeksel van proefpersonen) konden we zien dat noradrenerge activiteit omhoog ging vlak voordat proefpersonen de scanner in gingen, ook als ze geen yohimbine HCl hadden ontvangen. De mate waarin noradrenerge activiteit toenam hing bovendien samen met de latere expressie van angst (48 uur later) én met veranderingen in neurale patronen tijdens conditioneren. Deze bevindingen bevestigden dat patroonanalyse een gevoelige methode is om de vorming van (versterkt) angstgeheugen te meten. Daarnaast suggereren ze dat noradrenaline een belangrijke rol speelt bij de selectie van informatie voor toekomstige geheugenopslag.

Om de methode die gebruikt werd in hoofdstuk 2-4 te verantwoorden en het voor andere onderzoeksgroepen beter inzichtelijk te maken hoe deze methode kan worden toegepast, vergeleken we in **hoofdstuk 5** verschillende fMRI designs. Uit de resultaten van twee experimenten bleek dat designs met langere stimulus intervallen sterkere leereffecten lieten zien en de classificatie van stimulus categorieën (huizen en gezichten) bevorderden, zelfs als dat betekende dat er minder afbeeldingen konden worden aangeboden. Verder bevestigden de resultaten dat designs met lange stimulus intervallen en weinig stimulus presentaties inefficiënt zijn voor traditionele activatieanalyse. Het is daarom belangrijk om voorafgaand aan een experiment te besluiten welk type analyse prioriteit heeft: de analyse van gemiddelde activiteit of de analyse van patronen van activiteit.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we hoe een sterk, eerder gevormd angstgeheugen de waarneming en verwerking van nieuwe stimuli beïnvloedt die in meer of mindere mate gerelateerd

zijn aan dit angstgeheugen. Een kenmerk van patiënten met angststoornissen is dat ze niet alleen bang zijn voor bedreigende stimuli, maar ook voor stimuli die enigszins op de dreigende stimuli lijken. Zo kan het dat een persoon met een spinfobie geen tomaten wil eten omdat de binnenkant van een tomaat iets weg heeft van een spin. Aan de hand van *support vector machine (SVM)* classificatie, wederom toegepast op neurale patronen, probeerden we te achterhalen hoe het brein van individuen met spinangst ambigue informatie waarneemt en verwerkt. In overeenstemming met eerdere bevindingen en de theorie vonden we dat deze individuen sneller een spin zagen in ambigue tekeningen dan individuen zonder spinangst. De resultaten van de neurale patroonanalyse stonden echter haaks op de gedragseffecten: de neurale patronen die werden opgeroepen door ambigue stimuli werden eerder geassocieerd als spin wanneer mensen *niet* bang waren voor spinnen. Hoewel meer onderzoek nodig is, lijken de resultaten er op te wijzen dat de neiging van mensen met een spinfobie om ambigue stimuli als bedreigend waar te nemen niet een visueel proces is, maar in een later stadium van informatieverwerking tot stand komt. De *gemiddelde* activatie in visuele gebieden was wel hoger voor individuen met spinangst. Dit effect was echter niet specifiek voor ambigue stimuli en leek daarom meer te passen bij de verhoogde alertheid die vaak in verband is gebracht met angststoornissen. De bevindingen laten zien dat verschillende neurale maten verschillende informatie bevatten en elkaar kunnen aanvullen. De combinatie van traditionele activatieanalyse en patroonanalyse lijkt veelbelovend om neurale processen te onderscheiden die betrokken zijn bij de vorming en expressie van angstgeheugen.

Kort samengevat zijn er diverse manieren om de complexiteit van angstgeheugen bij mensen te meten, waarbij gebruik gemaakt kan worden van subjectieve, fysiologische en neurale maten. Door naar patronen van hersenactiviteit te kijken hebben we een manier gevonden om processen te meten die nog niet zichtbaar zijn in gedrag, maar op termijn wel tot uiting komen in gedrag. Dit biedt ons de mogelijkheid om te voorspellen of mensen een angstgeheugen zullen vormen. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen of met deze techniek ook het onderscheid gemaakt kan worden tussen het ontstaan van gezonde (adaptieve) angst en pathologische angst. Vooralsnog bieden onze bevindingen fundamentele inzichten in de verschillende niveaus waarop angstassociaties ontstaan, opgeslagen worden en tot expressie komen. Daarmee vormen ze een nieuw raamwerk voor onderzoek naar de factoren die bepalen of angstleren resulteert in blijvend angstgeheugen.