

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

info@boomamsterdam.nl
www.boomuitgeversamsterdam.nl

Wat de gedragstherapeut moet weten over de neurobiologie van angst

KOEN SCHRUERS

Samenvatting

Bij menselijke emoties, zoals angst, spelen de hersenen een cruciale rol. Onze patiënten ontvangen behandelingen die ingrijpen op de hersenen, vaak met de bedoeling om angstklachten te verminderen. Ook de gedragstherapie behoort tot deze behandelingen. Gedurende lange tijd kon een gedragstherapeut kennis over de biologie van angst naast zich neerleggen, onder het motto: 'Ik heb die kennis niet nodig voor de dagelijkse praktijk.' Die tijd is voorbij. In de spreekkamer vervaagt het onderscheid tussen biologie en psychologie: biologische behandelingen hebben een effect op psychologische klachten, en psychologische behandelingen hebben meetbare effecten op het brein.

Dit artikel gaat over angst. Ik zal de macroscopische anatomie van de hersendelen die hierbij betrokken zijn introduceren en ook beknopt ingaan op enkele relevante neurotransmitters. Telkens zal ik daarbij de link leggen naar gedragstherapeutische behandeling, met de focus op extinctieleren en exposuretherapie, omdat bij deze therapie de meeste kennis voorhanden is over de interactie tussen biologie en gedrag.

Deze bijdrage is met name bedoeld om de gedragstherapeut die met twee voeten in de klinische praktijk staat een korte update te geven van de neurobiologische basiskennis over angst en inzicht te geven in toekomstige behandelopties die een combinatie vormen van biologische en psychologische interventies.

Trefwoorden: angst, neurobiologie, exposure

Kernboodschappen voor de klinische praktijk

- ▶ Gedragstherapie verandert het brein.
- ▶ De kennis over de neurobiologische mechanismen is het grootst voor exposure-therapie.
- ▶ Het effect van exposuretherapie kan versterkt worden door gericht gebruik van medicatie of TMS.

INLEIDING

.....

Stel je voor dat je op vakantie bent. Je trekt zingend door de uitgestrekte bossen van Canada. Plots ontdek je de pootafdrukken van een beer. Je hart begint te bonzen, je ademhaling versnelt en je handen worden klam. Wat te doen? Grote kans dat je alvast stopt met zingen en wellicht de pootafdrukken wat grondiger onderzoekt. Je buigt je naar de sporen. Zijn ze echt van een beer? Jawel, nota bene van een grizzly, blijkt na vergelijking met een foto in je reisgids. Een grote nog wel. Wat nu? Een echt wapen heb je niet bij de hand en met je zakmes kom je niet ver. In een boom klimmen misschien? Maar beren zijn uitstekende klimmers. Dan maar proberen de afstand tussen jou en de beer zo groot mogelijk te houden. Waar leiden die sporen naartoe? Dan kan je de tegenovergestelde richting kiezen. Je kiest een richting, maar het blijkt de verkeerde: aan de oever van een rivier ontwaart je twee beren. Een van hen kijkt in je richting. Je voelt niet echt de behoefte om hen te benaderen voor nadere informatie, je weet genoeg: wegwezen is het devies!

Dit verhaal gaat over een steeds dichterbij komende bedreiging en de reactie daarop van de hoofdrolspeler. Aanvankelijk is de bedreiging veraf: er is geen beer te horen of te zien, en een pootafdruk doet niemand kwaad. Vooralsnog gaat het om een potentieel gevaar. De reactie van de persoon bestaat uit meerdere onderdelen. Fysiologisch zullen zijn bloeddruk en hartslag stijgen, zweten neemt toe, en stoffen als adrenaline en cortisol worden afgegeven in zijn bloed. De gedachten die door zijn hoofd gaan zijn aanvankelijk complex en bestaan uit het afwegen van verschillende opties. Daar is ook tijd voor, want de dreiging is nog ver weg. Naarmate het gevaar dichterbij komt is er geen tijd meer voor uitgebreid nadenken en wordt ook zijn gedrag steeds eenvoudiger. Eerst is er nog een combinatie van toenaderings- en vermijdingsgedrag, daarna valt de behoefte tot toenadering weg en is er alleen nog sprake van vluchten.

ANGST IS EEN WOORD

.....

Verschillende auteurs geven verschillende namen aan de emotie die onze hoofdpersoon ervaart, afhankelijk van de afstand tot het gevaar. De reactie op de verre bedreiging wordt vaak ‘angst’ genoemd, voor de respons op een nabije bedreiging wordt vaak de term ‘vrees’ gehanteerd (Fanselow & Lester, 1988; Gray & McNaughton, 2003). In het dagelijks woordgebruik worden de termen ‘angst’ en ‘vrees’ echter vaak door elkaar gebruikt en is het onderscheid allesbehalve duidelijk (Mobbs et al., 2019). Een van de meest toonaangevende neurobiologische onderzoekers, Joseph LeDoux (LeDoux, 2016), stelt daarom voor om in onderzoek naar onderliggende biologie deze termen helemaal niet te gebruiken, maar het uitsluitend te hebben over ‘reacties op bedreigingen’. Een belangrijk argument daarvoor is de vergelijkbaarheid van de responsen die verschillende diersoorten vertonen bij gevaar. Veel neurobiologische theorieën over de grondslagen van defensieve reacties bij de mens zijn gebaseerd op onderzoek bij dieren. Terugtrekking of vluchtgedrag wordt daarbij vaak geduid met de term ‘angst’ of ‘vrees’, naar analogie met menselijk gedrag. Maar alleen de mens heeft het vermogen van de taal en is in staat om op die manier emoties te benoemen. LeDoux’ voorstel vindt enige weerklank, maar het grootste deel van de literatuur blijft niettemin de klassieke termen ‘angst’ en ‘vrees’ hanteren, zij het – zoals gezegd – niet altijd even duidelijk of consequent. Het is nuttig om dit in het achterhoofd te houden, teneinde verwarring te voorkomen bij het interpreteren van onderzoeksresultaten of bij het lezen van achtergrondliteratuur (waarvan aan het einde van dit artikel een selectie te vinden is).

ANGSTCIRCUITS IN DE HERSENEN

.....

De belangrijkste bij angst betrokken hersencentra zijn de amygdala, de hippocampus en de mediale prefrontale cortex. De amygdala bestaat niet uit één enkele kern, maar uit een groep van kleinere hersenkernen, die allemaal een verschillende functie hebben. De verbindingen tussen deze kernen in de amygdala vormen aparte circuits. Daarnaast zijn er externe verbindingen tussen de amygdala en sensorische hersengebieden (die voor de input zorgen) en motorische-associatiegebieden (outputgebieden). Samen zorgen deze circuits voor het leren dat een bepaalde stimulus gevaar betekent, de opslag van deze kennis in het geheugen en de expressie van een defensieve respons (LeDoux, 2000). Laten we even deze onderdelen apart onder de loep nemen.

Conditioneringsonderzoek in dieren heeft herhaaldelijk aangetoond dat de amygdala de plek is waar het verband wordt gelegd tussen een neutrale en een gevaarlijke stimulus (LeDoux, 2000). Om de rol van de amygdala bij

de mens te onderzoeken wordt een beroep gedaan op functionele neuro-imaging, vooral fMRI. Daarbij wordt meestal gebruikgemaakt van visuele stimuli. Bij perceptiestudies zijn dat stimuli die uit zichzelf angstaanjagend zijn (zoals foto's van spinnen). Bij conditioneringsstudies wordt een neutraal plaatje gelinkt aan een aversieve stimulus (meestal een elektrische schok, toegediend aan de hand van de proefpersoon). Vanwege de duidelijke bevindingen in dieronderzoek bestond de brede verwachting dat dezelfde effecten gevonden zouden worden bij de mens, namelijk een sterke activatie van de amygdala. De resultaten blijken echter erg wisselvallig. Sommige studies vinden inderdaad amygdala-activatie, andere echter helemaal niet. Een recente meta-analyse bevestigt dit wisselende beeld (Fullana et al., 2016). Hoe zouden we deze verschillen kunnen verklaren?

De amygdala ligt vooraan in het mediale deel van de temporaalkwab. Dit deel van de hersenen bevindt zich dicht bij luchthoudende holten in het midden van de schedel. Het verschil in densiteit tussen lucht en hersenweefsel bemoeilijkt de signaaldetectie van de fMRI, waardoor een eventuele activatie van de amygdala gemist kan worden. Bovendien weten we uit dieronderzoek dat de neuronen in de amygdala die actief worden tijdens het waarnemen van een bedreigende stimulus klein in aantal zijn, mogelijk beneden de detectiedrempel van fMRI. Ten slotte blijkt dat die neuronen verspreid kunnen liggen tussen andere neuronen die juist actief worden bij het *ontbreken* van een dergelijke stimulus. Bij fMRI wordt het signaal van deze neuronen uitgemiddeld, waardoor het nettoresultaat nul kan zijn, hoewel er mogelijk toch neurale activiteit is (Fullana et al., 2016). Hebben we dan uit onderzoek bij mensen geen aanwijzingen voor een rol van de amygdala? Toch wel, namelijk uit studies die zijn uitgevoerd bij patiënten met hersenletsel ter hoogte van de amygdala. Een bekend voorbeeld is mensen die lijden aan de ziekte van Urbach-Wiethe. Naast afwijkingen buiten de hersenen, hebben deze patiënten een sclerose (een soort verkalking) in de hersenen, specifiek ter hoogte van de amygdala. Omdat dergelijke patiënten zeer zeldzaam zijn, komen dezelfde individuen dan ook in meerdere studies voor. Uit die studies blijkt dat deze mensen minder (of zelfs geen) angst rapporteren voor een aantal gevaarstimuli, terwijl tevens de fysiologische reactie ontbreekt. Ook vreesconditionering blijkt verstoord in deze patiënten (Adolphs et al., 2005; Feinstein, Adolphs, Damasio, & Tranel, 2011). Samenvattend speelt de amygdala wel degelijk een rol in de neurale angstrespons bij de mens, al hinkt de beeldvormingstechniek bij de mens qua precisie achterop, vergeleken met de elektrofysiologie die gebruikt wordt in dieronderzoek.

Tot hiertoe hebben we het vooral gehad over onderzoek bij gezonde vrijwilligers. Er zijn echter ook tal van studies onder patiënten met angstgerelateerde aandoeningen, zoals specifieke fobie, sociale fobie, paniekstoornis, obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) of posttraumatische-stressstoornis (PTSS). Gedragsstudies tonen bij deze patiënten een verhoogde subjectieve en fysiologische respons op bedreigende stimuli (Feldker et al., 2017). Bij

beeldvormingsstudies die hen bedreigende visuele stimuli aanbieden, wordt consistent een patroon gevonden van verhoogde activiteit van de anterior gyrus cinguli (een deel van de mediale prefrontale cortex) en van de insula, vergeleken met gezonde vrijwilligers. Tevens wordt verhoogde amygdala-activatie gevonden, maar minder consistent (Rougemont-Bücking et al., 2011; Suarez-Jimenez et al., 2019; Veit et al., 2002).

EXTINCTIELEREN IN HET BREIN EN HET SUCCES VAN EXPOSURETHERAPIE

.....

Exposuretherapie wordt beschouwd als een van de effectiefste manieren om angststoornissen mee te behandelen: de effectgrootten zijn hoog en de effecten worden vaak behouden over langere tijd. Desondanks reageert een deel van de patiënten niet (goed) op de behandeling of valt na een tijd terug (Vervliet, Craske, & Hermans, 2013). Om exposuretherapie in het laboratorium te bestuderen wordt sinds lang gebruikgemaakt van extinctieleren (het afleren van angst) als experimenteel model. Ook de neuroanatomie van dat proces kan onderzocht worden met fMRI. Dergelijke studies tonen aan dat de activiteit van de ventromediale prefrontale cortex toeneemt naarmate de extinctie vordert. De opslag van informatie en het ophalen van het extinctiegeheugen worden daarentegen aangestuurd door de hippocampus. Een perifere fysiologisch signaal van de toenemende activiteit in de ventromediale prefrontale cortex (vmPFC) is bijvoorbeeld een afnemende huidgeleidingsrespons. Studies onder patiënten met angststoornissen of PTSS lijken erop te wijzen dat er bij hen sprake is van een verminderde vmPFC-activiteit, die leidt tot een verstoord extinctieleren (Milad et al., 2009).

Kunnen deze inzichten gebruikt worden in de gedragstherapeutische praktijk, bijvoorbeeld bij het voorspellen van het resultaat van een behandeling? Dat lijkt inderdaad het geval. In een studie werden patiënten met sociale fobie gescand voorafgaand aan de exposurebehandeling. De activiteit in de vmPFC tijdens de vroege extinctiefase bleek het resultaat van de exposuretherapie te voorspellen (Ball, Knapp, Paulus, & Stein, 2016). Een recente gelijkaardige differentiële conditioneringsstudie bij patiënten met specifieke fobie bevestigde dit. Sterkere activiteit in de vmPFC bij het begin van de extinctiefase, met name bij de verwerking van het veiligheidssignaal (CS-), was geassocieerd met een betere uitkomst van de exposuretherapie (Lange et al., 2019). Het bijzondere van deze laatste studie was de aanwezigheid van een actieve controlegroep, die met name behandeld werd met progressieve spierrelaxatie. Daardoor kon onderzocht worden of de sterkere activiteit in de vmPFC specifiek gerelateerd is aan het effect van exposuretherapie of eerder aan het succes van behandeling in het algemeen. Het eerste bleek het geval: er was namelijk geen relatie tussen de sterkere activiteit in de vmPFC en het resultaat van de behandeling in de controlegroep.

Een andere manier om het effect van exposuretherapie op de hersenen te bestuderen is door gebruik te maken van symptoomprovocatie in de scanner. Dat gaat het makkelijkst bij proefpersonen die bang zijn voor een stimulus die goed visueel weer te geven is, zoals vieze objecten bij smetvrees, of spinnen, slangen of injectienaalden bij diverse specifieke fobieën. Een studie onder PTSS-patiënten maakte gebruik van een auditieve stimulus, namelijk geluidsopnamen van de beschrijving van het specifieke trauma dat elke deelnemer had meegemaakt (Cisler et al., 2014). Het bleek dat herhaald blootstellen aan dergelijke opnamen gepaard ging met een afname in activiteit in (de verbindingen naar) de rechterinsula. De insula is een zogenaamd ‘viscerosensorisch’ gebied, waar een aantal lichamelijke functies worden gerepresenteerd en toegankelijk gemaakt voor het bewustzijn: hartslag en ademhaling, maar ook smaak, geur en pijn. In lichaamsgerelateerde theorieën over de aard van emoties, zoals die van Damasio of Craig, speelt de insula dan ook een belangrijke rol (Craig, 2004; Damasio, 1994). Een afname van activiteit in de insula die parallel loopt met het succes van exposuretherapie voor ‘emotionele’ stoornissen past dan ook goed in deze theorieën. Een recente studie toonde zelfs aan dat een dergelijke afname sterk correleerde met het succes van één enkele sessie exposuretherapie voor specifieke fobie, acht jaar na de behandeling (Lange et al., 2016).

BOOSTEN VAN EXPOSURETHERAPIE DOOR INZICHT IN DE NEUROANATOMIE

.....

Dat therapiesucces en hersenactiviteit met elkaar overeenstemmen is mooi, maar in de dagelijkse gedragstherapeutische praktijk schieten we daar niet meteen veel mee op. Het wordt een ander verhaal als we de inzichten in de neuroanatomie kunnen gebruiken om het effect van therapie te versterken. Precies die mogelijkheid biedt zich aan, en wel door het gebruik van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS). Hierbij wordt er door middel van een *coil* (een soort spoel) een sterk, wisselend focaal magnetisch veld aangebracht boven een bepaalde plek van de schedel, waardoor er in het hersenweefsel eronder een elektrische stroom ontstaat. Reikwijdte en effect van deze stroom hangen af van een aantal factoren: type en oriëntatie van de coil, afstand van de coil tot de hersenen, en intensiteit, frequentie en patroon van de magnetische puls.

rTMS is inmiddels een door de FDA erkende behandeling voor depressie, en ook toepassingen voor angststoornissen worden onderzocht. Tot nu toe wordt rTMS meestal als een opzichzelfstaande behandeling aangeboden, maar het aantal toepassingen in combinatie met psychologische therapie neemt steeds meer toe. Zo’n combinatietherapie kan verschillende vormen aannemen. Een reeks rTMS-sessies kan aangeboden worden gedurende dezelfde periode waarin ook psychotherapie sessies plaatsvinden, gedurende

een aantal weken of maanden. Beide typen behandelingen kunnen ook op elkaar volgend aangeboden worden: eerst alle sessies psychologische therapie en dan alle sessies rTMS, of omgekeerd. De interessantste optie is echter het aanbieden van rTMS *tijdens* de therapieessies. Vooral exposuretherapie leent zich goed voor de combinatie met rTMS, en wel vanwege haar bewezen effectiviteit, de strakke procedure en de beschikbare kennis van de onderliggende neurale mechanismen. Er zijn reeds een aantal kleinschalige studies uitgevoerd naar gelijktijdig aanbod van rTMS en exposuretherapie, met uiteenlopende resultaten. Dat vooralsnog onduidelijke beeld is waarschijnlijk toe te schrijven aan de grote verschillen in type en intensiteit van de rTMS, maar ook aan factoren als comorbiditeit, gelijktijdig medicatiegebruik en het al dan niet aanwezig zijn van een controleconditie.

SEROTONINE EN ANGST

.....

Tot nu toe hebben we ons vooral beziggehouden met de functionele macroscopische neuroanatomie in relatie tot angst. Er is een praktische reden om een stap dieper af te dalen in de neurobiologie, tot op het niveau van de signaalstoffen waarmee neuronen met elkaar communiceren. Die signaaloverdracht biedt namelijk een ingang voor de behandeling van overmatige angst. Deze ingang behoort zelfs tot de dagelijkse praktijk: voor zowel angststoornissen als OCS en PTSS zijn er effectieve farmacologische behandelingen beschikbaar, die opgenomen zijn in de multidisciplinaire richtlijnen (van Balkom et al., 2013). De effectiefste medicijnen voor deze indicaties hebben hun werking via het serotoninesysteem: de ‘antidepressiva’. De term ‘antidepressiva’ is enigszins verwarrend in deze context. Deze stoffen worden inderdaad gebruikt bij de behandeling van depressie, maar hebben los daarvan ook een gunstig effect op angst- en dwangklachten, alsmede op intrusies, herbelevingen en nachtmerries in het kader van PTSS (Baldwin et al., 2014). Antidepressiva die vooral effect hebben op het serotoninesysteem worden ingezet bij de behandeling van deze aandoeningen wanneer gedragstherapie onvoldoende effect heeft en/of bij comorbide depressie. Om eventuele nevenwerkingen beperkt te houden, wordt er in de praktijk gestart met een lage dosering, met een trage opbouw naar een therapeutische dosis. Na het bereiken van de effectieve dosis duurt het in de regel meerdere weken (in het geval van OCS zelfs tot drie maanden) eer het therapeutische effect voluit merkbaar is. Die dosis wordt dan gedurende een jaar (of soms langer) aangehouden. Tijdens deze fase kan een nieuwe behandel poging met gedragstherapeutische technieken alsnog succesvol zijn. Dit suggereert een additief effect tussen de farmacologische en de psychologische behandeling. Hoe die interactie in haar werk gaat, is niet precies bekend. Er zijn wel aanwijzingen dat serotonine (ook 5-hydroxytryptamine genoemd, afgekort

5-HT) een rol speelt bij vreesextinctie, vooral uit dieronderzoek en in zeer beperkte mate ook uit onderzoek bij mensen.

Waar bevindt zich dat serotonine in de hersenen en wat is het mechanisme van het effect ervan op exposure? De cellichamen van de serotonerge neuronnen in de hersenen bevinden zich in de raphekernen in de hersenstam. Van daaruit bereiken axonen verschillende structuren die betrokken zijn bij vreesextinctie, zoals de amygdala, de hippocampus en de prefrontale cortex (Burghardt & Bauer, 2013). Die neuronnen kunnen gestimuleerd of geremd worden door activatie van receptoren die zich bevinden op de cellichamen en op de (uiteinden van) de axonen. Er zijn inmiddels zeer veel subtypen van de serotoninereceptor bekend. Van dat grote aantal is er een paar vooral van belang voor de beïnvloeding van angst in het algemeen, en voor vreesextinctie in het bijzonder. Langdurige toediening van serotonerge antidepressiva in diermodellen bleek vreesextinctie te bevorderen (Singewald, Schmuckermair, Whittle, Holmes, & Ressler, 2015). Een deel van dit resultaat is trouwens mogelijk te wijten aan indirecte effecten op andere neurotransmitters, zoals GABA en glutamaat, maar daarover later meer.

Experimenteel onderzoek bij mensen naar het effect van antidepressiva op de verschillende fasen van vreesconditionering is bijzonder schaars. Er is één studie bij gezonde vrijwilligers die aantoont dat toediening van de SSRI escitalopram voorafgaand aan vreesconditionering geen effect heeft op de acquisitie, maar wel op de extinctie van de vreesrespons (Bui et al., 2013). Gelijkaardig onderzoek onder patiënten met angststoornissen ontbreekt geheel. Samengevat kunnen we uit de klinische studies naar het effect van de combinatie van antidepressiva en exposuretherapie wel een versterkend effect op vreesextinctie vermoeden, maar formeel experimenteel bewijs hiervoor is (in de mens) nauwelijks voorhanden.

KALMEERMIDDELEN

.....

Gamma-aminoboterzuur (GABA) is de belangrijkste inhiberende neurotransmitter in de hersenen. In tegenstelling tot serotonine kennen GABA-producerende neuronnen geen mooi afgelijnde anatomische verdeling. Ze zijn integendeel verspreid over de hele hersenen. De GABA-receptor is een ionkanaal waardoor negatief geladen chloormoleculen de cel kunnen binnenstromen. Binding van GABA op die receptor leidt tot het openen van het kanaal, instroom van chloorionen en uiteindelijk hyperpolarisatie van de cel, waardoor die minder prikkelbaar wordt. De GABA-receptor is een populair doelwit voor medicijnen met verschillende therapeutische toepassingen, die allemaal te maken hebben met het verminderen van neurale prikkeling. Men past ze toe bij de behandeling van slaapproblemen, epilepsie, spierkrampen, maar ook van angst. De belangrijkste groep van deze geneesmiddelen zijn de benzodiazepines (BZD's). Wereldwijd zijn BZD's waar-

schijnlijk de meest gebruikte geneesmiddelen om acute angst mee te bestrijden (Clark, Xie, & Brunette, 2004). Dat heeft allicht veel te maken met hun snelle effect, dat vaak binnen een uur na inname intreedt. BZD's hebben weliswaar een anxiolytisch effect, maar ze leiden ook vaak tot sedatie, tolerantie (waardoor steeds hogere dosissen nodig zijn om hetzelfde resultaat te bereiken), afhankelijkheid en onttrekkingseffecten. Los van deze algemene effecten lijken BZD's ook een negatief effect te hebben op vreesextinctie, mogelijk door hun sedatieve effect en de daaraan gekoppelde verminderde arousal (Singewald et al., 2015). Dit wordt bevestigd in dierexperimenteel onderzoek waaruit blijkt dat BZD's het proces van vreesextinctie verstoren (Hart, Harris, & Westbrook, 2009).

Om de hierboven opgesomde redenen is de algemene behandeling van angst met BZD's pas een optie nadat alle andere mogelijkheden uitgeput zijn. Bovendien zijn er specifieke aanwijzingen dat de combinatie van BZD's en exposuretherapie de behandelresultaten verslechtert. Het is dus aan te bevelen om alvorens exposuretherapie te starten eerst eventuele inname van BZD's die overdag genomen worden vakkundig af te bouwen.

MAATWERK

.....

Glutamaat is de belangrijkste excitatorische neurotransmitter in de hersenen, die verspreid aanwezig is in het hele brein. Glutamaterge neurotransmissie speelt een rol bij leren, bij geheugen en bij ervaringsafhankelijke vormen van neurale plasticiteit in het algemeen. Er is in dat kader veel aandacht voor de specifieke rol van glutamaat bij vreesextinctie. De belangrijkste hierbij betrokken receptoren zijn de ionotrope AMPA- en NMDA-receptoren, waarvan de laatste het meeste bestudeerd is (Myers, Carlezon, & Davis, 2011; Singewald et al., 2015). Meerdere studies bij proefdieren hebben aangetoond dat D-cycloserine (DCS), een partieel agonist van de NMDA-receptor, de consolidatie van vreesextinctie bevordert (Ledgerwood, Richardson, & Cranney, 2005). Deze bevindingen leidden ertoe dat er al snel interesse ontstond voor toepassingen bij de mens.

Gewoonlijk duurt het tal van jaren voor een geneesmiddel de overgang maakt van dierproeven naar de kliniek, vanwege de vele stadia die eerst doorlopen moeten worden om de veiligheid van het gebruik van het middel bij mensen te garanderen. Pas dan kunnen de studies gestart worden naar de effectiviteit ervan als behandeling bij bepaalde klachten. DCS vormt echter een uitzondering op deze regel, omdat het al langer op de markt was voor een geheel andere indicatie. Het middel was namelijk reeds tientallen jaren eerder geïntroduceerd voor de behandeling van tuberculose. Voor die indicatie wordt het tegenwoordig nog steeds gebruikt, maar wel als tweedelijnsopatie, vanwege de matige effectiviteit en de nevenwerkingen ervan.

Studies naar de mate waarin DCS het resultaat van exposuretherapie kan versterken, startten al enkele jaren na de succesvolle ervaringen met dierproeven. De eerste resultaten bij de behandeling van specifieke fobie, sociale fobie en OCS waren veelbelovend (Hofmann et al., 2006; Kushner et al., 2007; Ressler et al., 2004; Wilhelm et al., 2008). Daaropvolgende studies met een grotere N toonden echter gemengde resultaten, waardoor de bevindingen van de eerdere (kleinere) studies in twijfel werden getrokken (Andersson et al., 2015; Hofmann et al., 2013). Er werd geopperd dat de effecten van DCS wellicht afhangen van een aantal factoren, zoals dosering, timing, aantal toedieningen en gelijktijdig gebruik van antidepressiva (Otto et al., 2010). Een recente grote meta-analyse die uitging van *individual patient data* toonde aan dat DCS inderdaad het effect van exposuretherapie versterkt, echter met een bescheiden effectgrootte. Gelijktijdig gebruik van antidepressiva bleek tegen de verwachting in het effect niet te beïnvloeden (Mataix-Cols et al., 2017). Een belangrijke kanttekening bij deze resultaten is dat in geen van de onderzochte studies op voorhand werd nagegaan of de deelnemende patiënten een verstoorde extinctie (of extinctiereconsolidatie) vertoonden. Bovendien is het effect van elke exposuresessie verre van gelijk en is het zelfs denkbaar dat er na sommige onsuccesvolle sessies een (tijdelijke) toename van angst optreedt. Er zijn aanwijzingen dat DCS ook de geheugenreconsolidatie van deze negatieve ervaringen kan versterken. Deze factoren kunnen de resultaten van de studies in deze meta-analyse mogelijk sterk beïnvloeden. De werkelijke effecten kunnen groter zijn wanneer rekening gehouden wordt met deze factoren, maar dat zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen (Fullana et al., 2020; Mataix-Cols et al., 2017).

Wat behandeling met DCS bijzonder maakt, is dat DCS alleen wordt toegediend op de dag van een exposuresessie en niet, zoals bij antidepressiva, elke dag gedurende maanden of jaren. Bovendien bestaat de mogelijkheid om het middel toe te dienen ná de sessie. Op die manier kan men rekening houden met het succes van een sessie (of het ontbreken daarvan) en kan eventueel beslist worden geen pil in te nemen. Dat betekent dat patiënten uiteindelijk veel minder medicatie innemen en dus navenant minder kans lopen op bijwerkingen. Hoewel er nog veel ruimte is voor verbetering en verder onderzoek, lijkt de toepassing van DCS in de dagelijkse gedragstherapeutische praktijk tot de mogelijkheden te behoren in de nabije toekomst.

WAT MOET U ONTHOUDEN?

.....

Samengevat zijn de aandachtspunten voor de gedragstherapeut de volgende:

- ▶ Exposuretherapie veroorzaakt langdurige veranderingen in de hersenen.

- ▶ Het effect van exposuretherapie kan versterkt worden door die te combineren met rTMS die tijdens of vlak na de exposuresessie wordt aangeboden. Toepassing in de dagelijkse klinische praktijk is nabij.
- ▶ Serotonerge antidepressiva hebben een additief effect bovenop exposuretherapie voor angst en dwang- of traumaklachten. Dit effect is herhaaldelijk aangetoond. Het gebruik van de combinatie behoort inmiddels tot de dagelijkse praktijk.
- ▶ Het mechanisme van dit additieve effect bestaat waarschijnlijk uit versterking van de vreesextinctie, maar die conclusie berust vooralsnog vooral op dierexperimenteel onderzoek.
- ▶ Benzodiazepines (kalmeermiddelen) die overdag ingenomen worden hebben waarschijnlijk een negatieve invloed op het succes van exposuretherapie en worden dus het beste vooraf afgebouwd, indien mogelijk.
- ▶ Inname van D-cycloserine net vóór of na de sessie kan het effect van exposuretherapie versterken. Het principe is aangetoond in meerdere klinische studies, maar de precieze voorwaarden voor een optimaal effect zijn nog niet duidelijk. Dit is een beloftevol spoor voor de nabije toekomst.

LEESTIPS

.....

Voor de lezer die zich verder wil verdiepen in dit onderwerp volgen hier een paar tips:

- ▶ *Anxious: Using the brain to understand and treat fear and anxiety* (Joseph LeDoux, 2016; ook verkrijgbaar in het Nederlands). Joseph LeDoux is een wereldautoriteit op het gebied van de biologie van angst. Velen van ons zijn beïnvloed door zijn eerdere boeken, vooral door *The emotional brain* (1996), dat trouwens nog steeds het lezen waard is. In *Anxious* legt LeDoux uit waarom hij van mening veranderd is over de terminologie die we gebruiken om over het fenomeen angst te spreken en geeft hij – als neurobiologisch onderzoeker die vooral dieronderzoek doet – zijn mening over het onderzoek naar sommige psychologische behandeltechnieken.
- ▶ *Descartes' error: Emotion, reason and the human brain* (Antonio Damasio, 1994). De auteur heeft sindsdien meerdere boeken geschreven, maar dit blijft het beste. Een vlot geschreven klassieker over de *embodied theory of emotion*, die je als het ware kan lezen in bad.
- ▶ *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the function of the septohippocampal system* (Jeffrey Gray en Neil McNaughton, 2003). Nog een oud boek, bijzonder hermetisch geschreven en op sommige gebieden achterhaald, maar nog steeds een van de beste boeken ooit geschreven over angst. Wie dit boek in bad leest, komt er koud en verrimpeld uit, meer iets voor lange winteravonden bij het haardvuur.

- ▶ *Viewpoints: Approaches to defining and investigating fear* (Dean Mobbs en collega's, 2019). In dit artikel uit het tijdschrift *Nature Neuroscience* interviewt Dean Mobbs (zelf een toonaangevend onderzoeker) enkele van de belangrijkste onderzoekers over hoe zij angst definiëren en welke richting het angstonderzoek volgens hen op moet.
- ▶ *Human fear conditioning: From neuroscience to the clinic* (Miquel Angel Fullana en collega's, 2020). Dit zeer recente artikel uit het tijdschrift *Behaviour Research and Therapy* heeft een vergelijkbaar thema als dit artikel, maar met andere accenten. Een mooie aanvulling.

Koen Schruers werd opgeleid tot psychiater aan de KU Leuven. Hij is er trots op te behoren tot de laatste lichting die daar door prof. Paul Eelen werd opgeleid tot gedragstherapeut. Hij is hoogleraar Mechanismen van Affectieve Stoornissen aan Maastricht University, gasthoogleraar aan de faculteit psychologie van de KU Leuven en is verder verbonden aan Mondriaan als directeur expertisecentrum. Hij is specialist op het gebied van angst, dwang en trauma. *Correspondentieadres:* Maastricht University, Vakgroep Psychiatrie & Neuropsychologie, campus Vijverdal, Vijverdalseweg 1, 6226 NB Maastricht. E-mailadres: koen.schruers@maastricht-university.nl.

Summary *What a behavioural therapist should know about the neurobiology of fear and anxiety*

The brain plays a crucial role in the experience of human emotions such as anxiety. The treatments that our patients receive aiming to reducing those complaints act upon the brain. Behaviour therapy belongs to those treatments. In the past, a behavioural therapist could maintain not to need knowledge of neurobiology in daily clinical practice. Those days are behind us now. In the therapist's office, the division between psychology and biology is fading: biological treatments have effects on psychological complaints and psychological treatments have measurable effects on the brain.

This paper is on fear and anxiety. I will briefly touch upon the relevant parts of the brain and the neurotransmitters that are involved. In every instance, I will make a link with the daily practice of behaviour therapy, with an emphasis on extinction learning and exposure therapy as most evidence is available for those procedures regarding the link between biology and behaviour.

The aim of this paper is to give the practicing behavioural therapist a brief update of the basic neurobiological knowledge on fear and anxiety and to provide some insight in upcoming treatment options that combine biological and psychological interventions.

Keywords *anxiety, neurobiology, exposure*

Literatuur

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T.W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, *6*, 68-72.
- Andersson, E., Hedman, E., Enander, J., Djurfeldt, D. R., Ljótsson, B., Cervenka, S., ... Rück, C. (2015). D-cycloserine vs placebo as adjunct to cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder and interaction with antidepressants: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, *72*, 659-667.
- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., ... Wittchen, H.U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, *28*, 403-439.
- Ball, T. M., Knapp, S. E., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2016). Brain activation during fear extinction predicts exposure success. *Depression and Anxiety*, *34*, 257-266.
- Bui, E., Orr, S. P., Jacoby, R. J., Keshaviah, A., LeBlanc, N. J., Milad, M. R., ... Simon, N. M. (2013). Two weeks of pre-treatment with escitalopram facilitates extinction learning in healthy individuals. *Human Psychopharmacology*, *28*, 447-56.
- Burghardt, N. S., & Bauer, E. P. (2013). Acute and chronic effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on fear conditioning: Implications for underlying fear circuits. *Neuroscience*, *247*, 253-272.
- Cisler, J. M., Steele, J. S., Lenow, J. K., Smitherman, S., Everett, B., Messias, E., & Kilts, C. D. (2014). Functional reorganization of neural networks during repeated exposure to the traumatic memory in posttraumatic stress disorder: An exploratory fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, *48*, 47-55.
- Clark, R. E., Xie, H., & Brunette, M. F. (2004). Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 151-155.
- Craig, A. D. (2004). Human feelings: Why are some more aware than others? (Review). *Trends in Cognitive Science*, *8*, 239-241.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error: Emotion, reason and the human brain*. New York: G.P. Putnam.
- Fanselow, M. S., & Lester, L. S. (1988). A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior: Predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. In R. C. Bolles & M. D. Beecher (Eds.), *Evolution and learning* (pp. 185-212). New York: Lawrence Erlbaum Associates.
- Feinstein, J. S., Adolphs, R., Damasio, A., & Tranel, D. (2011). The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current Biology*, *21*, 34-38.
- Feldker, K., Heitmann, C. Y., Neumeister, P., Tupak, S. V., Schrammen, E., Moeck, R., & Straube, T. (2017). Transdiagnostic brain responses to disorder-related threat across four psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, *47*, 730-743.
- Fullana, M. A., Dunsmoor, J. E., Schruers, K. R. J., Savage, H. S., Bach, D. R., & Harrison, B. J. (2020). Human fear conditioning: From neuroscience to the clinic. *Behaviour Research and Therapy*, *124*, 103-528.
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Ávila-Parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: An updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, *21*, 500-508.

- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2003). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the function of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press.
- Hart, G., Harris, J. A., & Westbrook, R. F. (2009). Systemic or intra-amygdala injection of a benzodiazepine (midazolam) impairs extinction but spares re-extinction of conditioned fear responses. *Learning & Memory*, *16*, 53-61.
- Hofmann, S. G., Meuret, A. E., Smits, J. A., Simon, N. M., Pollack, M. H., Eisenmenger, K., ... Otto, M. W. (2006). Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 298-304.
- Hofmann, S. G., Smits, J. A., Rosenfield, D., Simon, N., Otto, M. W., Marques, L., ... Pollack, M. J. (2013). D-cycloserine as an augmentation strategy with cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 751-758.
- Kushner, M. G., Kim, S. W., Donahue, C., Thuras, P., Adson, D., Kotlyar, M., ... Foa, E. B. (2007). D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *62*, 835-838.
- Lange, I., Goossens, L., Leibold, N., Vervliet, B., Sunaert, S., Peeters, R., & Schruers, K. (2016). Brain and behavior changes following exposure therapy predict outcome at 8-year follow-up. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *85*, 238-240.
- Lange, I., Goossens, L., Michiels, S., Bakker, J., Vervliet, B., Marcelis, M., & Schruers, K. (2019). Neural responses during extinction learning predict exposure therapy outcome in phobia: Results from a randomized-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, *45*, 534-541.
- Ledgerwood, L., Richardson, R., & Cranney, J. (2005). D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: Effects on reacquisition and generalized extinction. *Biological Psychiatry*, *57*, 841-847.
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon & Schuster.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-84.
- LeDoux, J. E. (2016). *Anxious: Using the brain to understand and treat fear and anxiety*. New York: Viking.
- Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., Monzani, B., Rosenfield, D., Andersson, E., Pérez-Vigil, A., ... Thuras, P. (2017). D-cycloserine augmentation of exposure-based cognitive behavior therapy for anxiety, obsessive-compulsive, and posttraumatic stress disorders: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *JAMA Psychiatry*, *74*, 501-510.
- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., & Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *66*, 1075-1082.
- Mobbs, D., Adolphs, R., Fenselow, M. S., Barrett, L. F., LeDoux, J. E., Ressler, K., & Tye, K. M. (2019). Viewpoints: Approaches to defining and investigating fear. *Nature Neuroscience*, *22*, 1205-1216.
- Myers, K. M., Carlezon, W. A., Jr, & Davis, M. (2011). Glutamate receptors in extinction and extinction-based therapies for psychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 274-293.
- Otto, M. W., Tolin, D. F., Simon, N. M., Pearson, G. D., Basden, S., Meunier, S. A., ... Pollack, M. (2010). Efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry*, *67*, 365-370.

- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., ... Davis, M. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 1136-1144.
- Rougemont-Bücking, A., Linnman, C., Zeffiro, T. A., Zeidan, M. A., Lebron-Milad, K., Rodriguez-Romaguera, J., & Milad, M. R. (2011). Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: An fMRI study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *17*, 227-236.
- Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., & Ressler, K. J. (2015). Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, *149*, 150-190.
- Suarez-Jimenez, B., Albajes-Eizagirre, A., Lazarov, A., Zhu, X., Harrison, B. J., Radua, J., & Fullana, M. A. (2019). Neural signatures of conditioning, extinction learning, and extinction recall in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Psychological Medicine*, *50*, 1-10.
- van Balkom, A. L. J. M., van Vliet, I. M., Emmelkamp, P. M. G., Bockting, C. L. H., Spijker, J., Hermens, M. L. M., & Meeuwissen, J. A. C. (namens de Werkgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie). (2013). *Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Veit, R., Flor, H., Erb, M., Hermann, C., Lotze, M., Grodd, W., & Birbaumer, N. (2002). Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neuroscience Letters*, *328*, 233-236.
- Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: State of the art. *Annual Review of Clinical Psychology*, *9*, 215-248.
- Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D. F., Meunier, S. A., Pearlson, G. D., Reese, H. E., ... Rauch, S. L. (2008). Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *165*, 335-341.