

Academiejaar 2015 - 2016

Angst in de hersenen

Simon STOOP

Promotor: Prof. Dr. Cornelis van Heeringen

Masterproef voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Academiejaar 2015 - 2016

Angst in de hersenen

Simon STOOP

Promotor: Prof. Dr. Cornelis van Heeringen

Masterproef voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

Voorwoord

Deze scriptie gaat over ‘Angst in de hersenen’. Ik heb voor dit onderwerp gekozen omwille van mijn fascinatie voor de hersenen en vooral de beïnvloeding van onze hersenen op ons bewustzijn. Ik ben dan ook zeer dankbaar dat ik de kans heb gekregen om dit onderwerp volledig uit te werken als deel van mijn opleiding ‘Master of Medicine in de Geneeskunde’.

Ik zou bij deze graag mijn promotor professor dr. Cornelis van Heeringen willen bedanken. Hij heeft mij altijd de nodige hulp verschaft wanneer ik erom vroeg en mij de vrijheid gelaten om deze scriptie zelf volledig uit te werken.

Verder wil ik nog enkele personen bedanken die zeer belangrijk zijn geweest voor mij tijdens deze opdracht en ook in de rest van mijn opleiding. Om te beginnen zou ik graag Lisa bedanken om altijd bereid te zijn om te helpen als ik vragen of bedenkingen heb. Maar vooral mijn ouders verdienen een speciaal dankwoord. Zij hebben mij de mogelijkheid gegeven om geneeskunde te studeren. Ze hebben mij gedurende heel mijn leven gesteund en staan in goede en slechte tijden steeds klaar om mij op te vangen. Zonder hen had ik nooit kunnen bereiken wat ik momenteel bereikt heb. Daarom, een welgemeende dankjewel!

Simon

April 2016

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	1
1. Inleiding.....	2
2. Methodologie.....	4
3. Resultaten.....	5
3.1 Wat is angst?.....	5
3.2 De neurologische basis van angst.....	5
3.2.1 Onderzoeksmethoden.....	5
3.2.1.1 Conditionering.....	5
3.2.1.2 Onderzoeksmethode en fMRI.....	6
3.2.2 Van stimulus tot reactie.....	7
3.2.2.1 Algemeen.....	7
3.2.2.2 Schrikken	8
3.2.2.3 Bevroren.....	8
3.3 Angst en afkeer.....	9
3.3.1 Algemeen.....	9
3.3.2 Snelheid van de hartslag.....	9
3.3.3 Neurologische activiteit.....	10
3.3.5 Gelaatsuitdrukking.....	11
3.3.6 Cognitieve processen.....	11
3.4. Posttraumatische Stressstoornis.....	15
3.4.1 Inleiding.....	15
3.4.2 Definitie.....	15
3.4.3 Epidemiologie.....	19
3.4.4 Neurologische basis.....	20
3.4.4.1 Inleiding.....	20
3.4.4.2 Ventromediale prefrontale cortex.....	20
3.4.4.3 Amygdala.....	21
3.4.4.4 Angst generalisatie.....	21
3.4.4.4.1 Betekenis.....	21

3.4.4.4.2 Amygdala.....	21
3.4.4.4.3 Hippocampus.....	21
3.4.4.4.4 Insula.....	22
3.5 Specifieke fobie.....	22
3.5.1 Inleiding.....	22
3.5.2 Epidemiologie.....	23
3.5.3 Definitie volgens DSM 5.....	23
3.5.4 Neurobiologisch mechanisme.....	24
3.6 Communicatie in en tussen de belangrijkste hersengebieden.....	25
3.6.1 Communicatie in de amygdala.....	25
3.6.1.1 GABA en glutamaat.....	25
3.6.2 Communicatie buiten de amygdala.....	27
3.6.2.1 Neuropeptide Y.....	27
3.6.2.2 Serotonine.....	29
3.6.2.2.1 Hoe beïnvloedt serotonine het angstcircuit?.....	29
3.6.2.2.2 Amygdala.....	29
3.6.2.2.3 BNST.....	30
3.6.2.2.4 Hippocampus.....	30
3.6.2.2.5 Prefrontale cortex.....	31
3.6.2.3 Communicatie tussen cortex en amygdala.....	31
3.7 Behandeling van PTSS en specifieke fobie.....	31
3.7.1 Algemeen.....	31
3.7.2 Selectieve serotonine reuptake-inhibitors.....	32
3.7.2.1 De werking van SSRI's.....	32
3.7.2.2 Acute werking van SSRI's.....	32
3.7.2.2.1 Gevolgen van de acute werking van SSRI's.....	32
3.7.2.3 Algemene effecten SSRI's.....	33
3.7.2.4 Chronische effecten van SSRI's.....	33
3.7.3 Cognitieve gedragstherapie.....	35

3.7.3.1 Algemeen.....	35
3.7.3.2 CGT bij PTSS.....	35
3.7.3.3 CGT bij specifieke fobie.....	35
3.7.4 Combinatietherapie van SSRI en CGT.....	36
4. Discussie en conclusie.....	37
4.1 Samenvatting van de resultaten.....	37
4.2 Methodologie.....	39
4.2.1 Methodologische tekortkomingen.....	39
4.2.2 Verdediging van de gebruikte methodologie.....	40
4.3 Implicaties voor de behandeling en preventie van angststoornissen.....	41
4.3.1 algemeen.....	41
4.3.2 huidige behandelingen.....	42
4.3.3 Mogelijke behandelingen in de toekomst.....	42
4.3.4 Preventie van angststoornissen.....	43
4.4 Conclusie.....	44
5. Referenties.....	45

Samenvatting

Inleiding

Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar angst en angststoornissen. Hoewel er reeds veel reviews bestaan over de neurologische componenten van angst en angststoornissen. Beschrijven de meeste slechts een klein aspect. Het doel van deze review is om alle belangrijkste informatie over angst te bundelen en op deze manier de neurobiologische aspecten van angst en hun implicaties naar de behandeling toe te onderzoeken.

Methodologie

Om deze literatuurstudie uit te voeren werd gebruik gemaakt van de elektronische database 'Pubmed'. Pubmed werd gebruikt om relevante informatie te vinden over angst, PTSS, specifieke fobie en hun belangrijkste behandelingen.

Resultaten

In deze review wordt angst in zijn geheel besproken. Als basis wordt het neurobiologische mechanisme van angst besproken. Hierin neemt de amygdala een centrale rol op. Vervolgens wordt het verschil en de gelijkenissen tussen angst en afkeer besproken. Daarna wordt overlopen wat er allemaal verkeerd loopt bij posttraumatische-stressstoornis en specifieke fobie. Om de behandeling beter te begrijpen wordt eerst de communicatie in de amygdala en tussen verschillende hersenstructuren door middel van glutamaat, GABA, serotonine en neuropeptide Y uitgelegd. Ten slotte worden dan ook de meest gebruikte behandelingsvormen besproken. Dit zijn cognitieve gedragstherapie en selectieve serotonine reuptake-inhibitoren.

Conclusie

Angst in de hersenen is een complex maar interessant gegeven. Ondanks de vele onderzoeken die er momenteel naar gedaan worden, blijft verder onderzoek noodzakelijk. De huidige behandelingen blijken al efficiënt te zijn. Ook de niet-medicamenteuze therapie, namelijk cognitieve gedragstherapie, blijkt een duidelijk effect te hebben in onze hersenen. Een mogelijke piste voor het ontwikkelen van een nieuw medicijn tegen angststoornissen en PTSS in het bijzonder is neuropeptide Y. Maar vooraleer dit kan ontwikkeld worden, moeten nog enkele hindernissen overbrugd worden.

1. Inleiding

De basis van de huidige kennis over de psychofysiologie van angst is gelegd in de eerste helft van de 20^{ste} eeuw. Het begon bij Karplus en Kreidl die de hypothalamus aanduiden als de belangrijkste structuur in onze hersenen om het autonome zenuwstelsel te controleren. Niet veel later werden er meerdere theorieën gelanceerd. ⁽¹⁾

De 2 belangrijkste waren ten eerste de James-Langhe theorie, die stelde dat emoties het gevolg zijn van fysiologische veranderingen in ons lichaam. Volgens deze theorie die in 1884 gelanceerd werd zouden de emoties dan ook onmiddellijk stoppen als de fysiologische veranderingen ongedaan worden gemaakt. Ten tweede had je zijn belangrijkste tegenhanger, de Cannon-Bard theorie die in 1920 gelanceerd werd. De basis van deze theorie is dat emotionele ervaring en emotionele expressie los van elkaar kunnen optreden. De drie hoofdpunten zijn dat de hypothalamus zorgt voor de evaluatie, de expressie en de beleving van emoties. ⁽¹⁾

In 1937 bracht Papez meer inzicht in de anatomische circuits die zorgen voor de beleving van emoties. De hypothalamus bleef volgens hem de belangrijkste component maar hij voegde ook de cortex, de hippocampus en de anterieure nuclei van de thalamus toe aan de huidige theorieën. Vervolgens was het MacLean die deze theorie verder uitwerkte tot het limbisch systeem in 1952. Het probleem met het limbisch systeem is echter dat het niet duidelijk is welke structuren juist tot dit systeem horen. Naargelang de bron worden er telkens structuren toegevoegd of verwijderd uit het systeem. Verder legt het systeem ook niet uit hoe emoties ontstaan maar vertelt het ons enkel waar we de betrokken structuren ongeveer kunnen vinden. ⁽¹⁾

Hoewel de amygdala al tot het limbisch systeem van MacLean hoort, was het Weiskrantz in 1956 die het belang van de amygdala voor het eerst beschreef.

De belangrijkste doorbraak was echter het onderzoek van Joseph Ledoux. Hij baseerde zijn studies vooral op angst en ontdekte dat de amygdala de belangrijkste structuur in de hersenen is met betrekking tot emoties. Zijn model is tot op de dag van vandaag nog steeds de theorie waarop men de recente studies baseert. ⁽¹⁾

Het belang van onderzoek naar emoties spreekt voor zich. Emoties definiëren ons als mens, ze bepalen voor een groot deel wie we zijn en wat we doen. Stoornissen in het ontstaan, het onderhouden en het beleven van emoties kunnen dan ook een enorme invloed hebben op het dagelijks leven van zowel het individu als zijn omgeving. Een van de emoties bij uitstek die een enorme invloed hebben op het dagelijkse leven is angst. In normale omstandigheden is angst er om ons te beschermen, om te zorgen dat we gevaarlijke situaties vermijden. Maar als er iets fout loopt in de fysiologie van angst, krijgen we ook angst voor vaak ongevaarlijke situaties of voorwerpen. Mijn doel is dan ook om, via het inzicht in de emotie en de psychofysiologie van angst, meer begrip over de psychopathologie te verkrijgen en zo ook een duidelijk zicht te krijgen op de werking van de behandeling. Om een efficiënte therapie te ontwikkelen is het namelijk belangrijk om te achterhalen hoe deze emoties ontstaan in onze hersenen en welke weg ze afleggen van hun ontstaan tot men ze bewust waarneemt. Hierbij moet men er echter ook rekening mee houden dat emoties niet altijd bewust waargenomen worden. Elke emotie heeft zijn eigen mechanisme waaruit het ontstaat. Angst is de emotie die het best onderzocht kan worden omdat het objectieve, meetbare effecten heeft, zoals bijvoorbeeld verstijven, stijgen van de bloeddruk, ... Daarom is het zeer interessant om angst verder te bestuderen.

Stoornissen in een systeem scheppen vaak duidelijkheid over wat er in normale omstandigheden moet gebeuren. Om deze reden zullen ook enkele pathologieën besproken worden. Namelijk fobieën, het bekendste voorbeeld van angststoornissen, en Post Traumatische Stress Stoornis of PTSS. PTSS is een zeer interessant voorbeeld omdat het een stoornis betreft waarbij alle belangrijkste aspecten van angst aan bod komen. Namelijk het ontstaan van angst, het onderhouden van angst, het ontstaan van een nieuwe oorzaak van angst, ...

In zijn boek 'The emotional brain' had Ledoux het vooral over welke structuren in de hersenen instaan voor welke functie. Hij hechtte weinig belang aan welke neurotransmitters hiervoor gebruikt werden, welke andere factoren in de hersenen deze structuren nog kunnen beïnvloeden, hoe de behandelingen werken, ... De laatste jaren werd hier zeer veel onderzoek naar gevoerd. Er werden ook al veel reviews over geschreven maar deze behandelen steeds maar 1 aspect van angst. De tijd is rijp voor een review om zo de belangrijkste nieuwe

informatie over angst in de hersenen te bundelen en een volledig beeld te krijgen over angst in onze hersenen.

2. Methodologie

Deze literatuurstudie is gestart met het lezen van het boek 'The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life' door Joseph Ledoux om zo een basiskennis te verkrijgen over angst in de hersenen. Vervolgens heb ik eerst een artikel gezocht van Joseph Ledoux dat diende als samenvatting van het boek om regelmatig mijn geheugen wat op te frissen. Deze review werd dan samen met een andere geselecteerd, hiervan werd dan de structuur gevolgd en de thema's die besproken werden in de reviews, werden verder onderzocht. Hiervoor werd voornamelijk gebruik gemaakt van de databases Pubmed en Web Of Science. Indien op Pubmed de fulltext niet te vinden was, werd er gebruik gemaakt van Google Scholar om alsnog een fulltext te verkrijgen.

Wanneer de 2 basisartikels voldoende opgehelderd waren, werd de functie van de amygdala verder onderzocht om eventuele interacties met mechanismen die weinig met angst te maken hebben te achterhalen. Er werd ook gezocht naar de neurotransmitters die zorgen voor de overdracht van signalen in de hersenen. Hierna werd er gezocht naar extra info over geconditioneerde angst, vooral over hoe het juist in zijn werk gaat. Zowel contextuele als gewone geconditioneerde angst werden onder de loep genomen.

Ten slotte is 'The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)' gebruikt om de belangrijkste angststoornissen op te zoeken. Hieruit werden PTSD en fobieën gekozen om verder te onderzoeken. Hierbij werd zowel extra informatie gezocht over de pathofysiologie als over de therapie. Omdat hier vaak cognitieve therapie als belangrijkste vorm van therapie werd aangeduid, werd ook hier extra informatie over opgezocht. Er zijn ook enkele verslagen van studies geselecteerd om te bespreken. Deze zijn vaak nog niet bevestigd. Het is echter belangrijk om deze toch in beschouwing te nemen omdat angst op dit moment zeer intensief bestudeerd wordt in verschillende centra en deze studies een beeld geven van de progressie die komende jaren mogelijk nog geboekt wordt. In totaal werden er 51 artikels geselecteerd die moeten dienen als bron voor deze review.

3. Resultaten

3.1 Wat is angst?

Angst is een oer- emotie. Een emotie onontbeerlijk aan het bestaan en vooral het voortbestaan van de mens als soort. Angst laat ons gevaarlijke situaties ontwijken of scherper te reageren door snel ons lichaam klaar te maken bij mogelijk gevaarlijke prikkels. Het maakt ons lichaam klaar door middel van de 'Fight or Flight' reactie. Deze reactie maakt ons dus, zoals de benaming al doet vermoeden, klaar om te vechten of te vluchten. Angst beschermt ons dus bij mogelijk gevaarlijke situaties. Hoewel angst beïnvloed kan worden door onze gedachten, werkt het hier los van. Een goed voorbeeld hiervan is bijvoorbeeld een spookhuis van een kermis. Hoewel we weten dat alles dat ons gaat proberen bang te maken niet echt is, zullen we toch schrikken en angst ervaren bij het aanschouwen van de monsters en dergelijken. Maar deze angst zal niet blijven duren doordat we na de initiële angstreactie met ons verstand beseffen dat er niets is om bang voor te zijn, waardoor de angst vermindert of zelfs verdwijnt. Dit vormt dan ook de basis voor het gebruik van cognitieve gedragstherapie bij de behandeling van bijvoorbeeld specifieke fobieën. Voor meer uitleg over specifieke fobieën en de behandeling hiervan, zie hoofdstukken 3.5 en 3.7.

Ook bij dieren is angst aanwezig. Zonder angst zouden de meeste dieren hun vijanden en gevaren niet ontwijken waardoor ze waarschijnlijk zeer snel uitsterven. Het feit dat dieren duidelijk ook angst vertonen, zorgt er ook voor dat dieren gemakkelijk gebruikt kunnen worden om angst te bestuderen. De manier waarop men angst kan bestuderen zal uitgebreid besproken worden in het begin van hoofdstuk 3.2 'De neurologische basis van angst'.

3.2 De neurologische basis van angst

3.2.1 Onderzoeksmethoden

3.2.1.1 Conditionering

Om de neurologische pathway van angst op te klaren wordt er vaak gebruik gemaakt van Pavloviaanse angstconditionering. Hierbij gaat men een stimulus naar keuze, de geconditioneerde stimulus of CS genoemd, koppelen met een stimulus die meestal pijn

uitlokt, de ongeconditioneerde stimulus of US genoemd. Zo kan men een geluid aan een angstreactie koppelen door bijvoorbeeld meermaals een elektrische schok toe te dienen steeds voorafgaand door hetzelfde geluid. Indien men dit vaak genoeg doet zal het geluid steeds een angstreactie uitlokken, ook als het niet gevolgd wordt door een elektrische schok. Deze reactie kan verschillende vormen aannemen, zoals versnelling van de hartslag, verhogen van de bloeddruk, vrijstellen van hormonen uit de bijnieren, ... Het spreekt voor zich dat deze techniek uitermate handig is in experimentele setting. Men kan namelijk zelf een stimulus kiezen die makkelijk te gebruiken is in de locatie waar het onderzoek gevoerd wordt. Zo kunnen de onderzoekers dus zelf kiezen of ze het liefst met geluid, licht, een beweging of nog iets anders als stimulus werken. Bij Pavloviaanse angstconditionering zijn echter alleen de stimuli aangeleerd. De angstreacties die op deze stimuli volgen zijn niet aangeleerd maar zijn aangeboren. ^(2,3)

3.1.1.2 Onderzoeksmethode en fMRI

Een angstreactie uitlokken alleen is echter niet genoeg om te onderzoeken welke hersengebieden instaan voor het ontstaan van angst, men moet ook manier vinden om te kunnen onderzoeken welke delen op welk moment nu juist werken. Hiervoor zijn 2 veelgebruikte methoden. Ten eerste kan men gebruik maken van proefpersonen of dieren die schade hebben aan een bepaald deeltje in de hersenen. Als deze proefpersonen of proefdieren dan niet in staat zijn om een specifieke reactie op te wekken, dan kan men besluiten dat het beschadigde hersendeeltje een functie heeft bij het tot stand brengen van de reactie. Deze techniek wordt echter tegenwoordig minder gebruikt sinds de ontwikkeling van de fMRI. Ten tweede is er dus de functionele magnetische resonantie imaging of fMRI. Dit toestel maakt gebruik van het BOLD-principe. Dit gaat uit van het feit dat de hersenen voor activiteit meer zuurstof nodig hebben. Hierdoor hebben actieve hersendelen een hogere concentratie aan zuurstof. Vermits zuurstof aangevoerd wordt via het bloed betekent dit dus ook dat er op die plaatsen een hogere concentratie van geoxygeneerd hemoglobine aanwezig is. De fMRI kan dit onmiddellijk opsporen zodat we de hersenactiviteit in real-time kunnen volgen. Doordat het een betere resolutie heeft dan een Positronemissietomografie of PET en een single photon emission computed tomography of SPECT-scan, is het veel gevoeliger in het onderscheiden van kleine en diepe structuren. Het gebruik van de fMRI heeft dan ook gezorgd voor een enorme vooruitgang van de studie naar functies van allerlei hersengebieden. ⁽⁴⁾

3.2.2 Van stimulus tot reactie

3.2.2.1 Algemeen

In dit hoofdstuk worden kort de belangrijkste algemene wegen besproken die een prikkel aflegt vanaf hij waargenomen wordt tot er een reactie ontstaat. Dit hoofdstuk bespreekt echter niet alle structuren die een rol spelen. Een groot deel wordt besproken bij posttraumatische stressstoornis en bij specifieke fobie omdat er zo een duidelijker beeld wordt gegeven wat ze doen omdat het dan duidelijker is wat er zou gebeuren zonder deze structuren.

De belangrijkste structuur in de hersenen met betrekking tot angst is de amygdala. ^(1,2) De amygdala heeft verschillende functies. Deze functies zijn onder andere: het beoordelen van potentiële gevaarlijke situaties en een gepaste respons geven, emoties koppelen aan herinneringen, samen met de hippocampus zorgen voor kortetermijngeheugen en ook andere emoties dan angst beoordelen en activeren. De pathway begint met het waarnemen van een prikkel. Een geluidsprikkel zal via zowel de auditieve thalamus als de auditieve cortex verder worden geleid naar de laterale nucleus van de amygdala. ^(1,2)

Contextuele angst, dit is angst niet uitgelokt door een specifieke prikkel zoals geluid en dergelijke maar door de context waarin de schok zich afspeelt, bijvoorbeeld een kamer. Deze kamer wordt niet via dezelfde weg doorgegeven naar de amygdala. De hippocampus zorgt voor deze contextuele angst. Deze prikkels worden via de CA1 en het subiculum in de ventrale hippocampus doorgegeven naar de basale en accessoire basale nuclei van de amygdala gestuurd. Deze nuclei worden ook de basolaterale en de basomediale nuclei genoemd. ⁽²⁾

Vanuit de laterale, basolaterale en basomediale nuclei zullen dan signalen worden doorgegeven naar de centrale nucleus van de amygdala. ^(1,2) De centrale nucleus staat in voor het koppelen van de input naar de output. Het gaat dus de signalen verkregen van de voorgaande structuren beantwoorden met een gepaste reactie. Welke reactie er wordt gegeven hangt af van welk deel er gestimuleerd is. Zo zal de laterale hypothalamus instaan voor het veranderen van de bloeddruk terwijl het substantia grisea centralis instaat voor het 'bevriezen'. Met bevriezen bedoelt men in deze context uiteraard niet letterlijk bevriezen maar het verstijven van angst. De 'bed nucleus of the stria terminalis', beter bekend als bedkern van stria terminalis of BNST, staat in voor de loslating van hypofyse/bijnierhormonen. Vermits de centrale nucleus zowel informatie uit de laterale,

basolaterale en basomediale nuclei krijgt. Kan het dus zowel op de gewone als de contextuele prikkels een reactie geven. ⁽²⁾

3.2.2.2 Schrikken

Het eerste gevolg bij optreden van angst is vaak het schrikken. De schrikreactie is een reactie op een visuele, tactiele of akoestische prikkel. Het wordt gekenmerkt door het samentrekken van spieren, vooral rond de nek, schouders en gezicht maar ook andere spieren kunnen samentrekken. Zo zou het samentrekken van de rugspieren ons beschermen tegen aanvallen langs achter. Dit schrikken is een deel van de 'Fight or Flight' reactie die bedoeld is om onze reactietijd tot actie in te korten en dus te zorgen dat we ofwel klaar zijn om te vluchten ofwel om adequaat te reageren op de prikkel. De neurologische achtergrond van deze reactie zou via de amygdala zijn. De prikkels worden via de laterale amygdala naar de centrale amygdala gestuurd. Vervolgens gaan ze langs het periaqueductale grijs om zo bij de 'giant neurons of caudal pontine nucleus of the reticular formation', of PnC, terecht te komen. Sommige akoestische prikkels volgen echter een baan gaande via cochleaire wortel neuronnen naar de 'giant neurons of caudal pontine nucleus of the reticular formation', hierna gaan ze net als de andere prikkels naar de ventrolaterale pons, spinale interneuronen en tenslotte naar de spinale motorneuronen die onze spieren laten samentrekken. ^(2,5)

3.2.2.3 bevriezen

Het bevriezen, ook soms verstijven genoemd, is een reactie die niet bij alle mensen tot uiting komt. Bij de mens is hij dan ook bijna altijd ongewenst. Bij sommige diersoorten heeft het echter wel nut. Doordat ze plots stoppen met bewegen worden ze minder goed zichtbaar bij sommige roofdieren die vooral bewegende prooien goed kunnen zien. Dit is bijvoorbeeld het geval bij muizen, het meest gebruikte proefdier bij onderzoek naar angst. Bij de mens daarentegen is vluchten of reageren vaak de beste manier om gevaar te bestrijden en is de reactie van bevriezen maar zelden nuttig. Deze reactie komt uit de grisea centralis, ook periaqueductale grijs genoemd. Om een bevroeringsreactie uit te lokken gebruikt men meestal een toon als stimulus die geconditioneerd is om een angstreactie uit te lokken. De meeste reacties worden uitgelokt door een signaal vanuit thalamo-amygdala weg komen. Ook signalen vanuit de thalamo-cortico-amygdala weg zijn mogelijk. Ook hier verlaten de signalen die het bevriezen in gang zetten de amygdala via de centrale amygdala. ^(2,5)

3.3 Angst en afkeer

3.3.1 Algemeen

Angst en afkeer zijn emoties die op elkaar lijken maar toch verschillend zijn. Zo is de functie van beide emoties verschillend. De fysiologische reacties van angst zijn tijdens de evolutie geoptimaliseerd om ons te beschermen van potentieel gevaarlijke situaties. Afkeer daarentegen is bedoeld om ons te behoeden voor besmetting. Zo kan angst voortkomen uit een gevoel van afkeer. ⁽⁶⁾ Een voorbeeld hiervan is bijvoorbeeld een kakkerlak. Doordat ze een gevoel van afkeer geven en men schrik heeft voor de mogelijke ziektes die ze met zich mee kunnen brengen, hebben sommige mensen hier echt bang van. Angst en afkeer hebben niet alleen een oorzaak-gevolg relatie maar kunnen ook gelijktijdig voorkomen. Zelfs in een aantal bekende angststoornissen zoals arachnofobie, angst voor bloed, wonden of injecties en contaminatie gerelateerd obsessief compulsief syndroom, beter bekend als smetvrees, komen angst en afkeer samen voor. ⁽⁶⁾ Later in dit hoofdstuk zal hierop worden teruggekomen. Om verder te kunnen onderzoeken in welke situaties er angst voorkomt en in welke situatie afkeer, is het nodig om fysiologische reacties te vinden die verschillen bij beide emoties. We kunnen namelijk niet vertrouwen op wat mensen zeggen dat ze voelen tijdens experimenten. Zo is er namelijk het risico dat de proefpersoon niet goed kan verwoorden wat hij voelt, dat hij enkel de emotie benoemt die het meeste tot uiting komt, of zoals eerder beschreven de emotie enkel onbewust tot uiting komt. Het ontwijken van de stimulus is geen goede parameter vermits het bij beide emoties voorkomt. In de gevonden studies zijn de voornaamste gebruikte parameters: snelheid van de hartslag, neurologische activiteit, gelaatsuitdrukking en cognitieve processen. ⁽⁶⁾

3.3.2 Snelheid van de hartslag

In verschillende studies is aangetoond dat angst zorgt voor versnelling van de hartslag ten opzichte van positieve emoties. Afkeer daarentegen zorgt voor een vertraging of geen verandering van de hartslag. Het is echter niet gespecificeerd of de vertraging statistisch gezien significant verschillend van 0 is. Het vinden van een vertraging bij afkeer is echter zeer belangrijk omdat dit toelaat om een duidelijk onderscheid te maken tussen een kleine angstreactie, die niet groot genoeg is om een versnelling uit te lokken, en een afkeerreactie. Verder is er ook aangetoond dat de subjectieve grootte van de ervaring van afkeer en angst evenredig is met de grootte van de vertraging en versnelling van de hartslag. Zo zullen filmpjes over bijvoorbeeld kakkerlakken een minder grote vertraging opleveren dan filmpjes

over verminking en filmpjes over verkrachting zullen over het algemeen een hevigere reactie uitlokken bij vrouwen dan bij mannen. ⁽⁶⁾

Bij de evaluatie van de versnelling en vertraging moet men er echter rekening mee houden dat de hartslag ook versnelt bij het actieve verdedigen en de hartslag vertraagt bij het passieve verdedigen tegen stimuli die afkeer of angst uitlokken. Dit kan namelijk zorgen voor onjuiste resultaten in het onderzoek naar welke emotie uitgelokt wordt. ⁽⁶⁾

Er zijn ook studies die aangetoond hebben dat bepaalde afkeerstimuli kunnen zorgen voor een versnelling van de hartslag. Deze studies maakten echter gebruik van stimuli die een anticiperende reactie uitlokten. Deze reactie was vaak één van langdurige angst die zorgde voor een bifasische reactie met zowel sympathische activatie, die zorgt voor de versnelling van de hartslag, als parasympathische activatie. Deze studies weerleggen dus niet dat afkeer de hartslag vertraagt maar passen in de hiervoor beschreven theorie. ⁽⁶⁾

3.3.3 Neurologische activiteit

De neurologische pathway van angst is reeds uitvoerig besproken geweest. De belangrijkste schakel in deze pathway is de amygdala. De belangrijkste schakel in de pathway van afkeer is de insula, meer specifiek de anterieure insula. De anterieure insula is ook medeverantwoordelijk voor de perceptie van smaak. Dit is waarschijnlijk de reden waarom de neurologische basis van afkeer in dit gebied te vinden is. Smaak kan immers essentiële informatie geven over contaminatie van bijvoorbeeld voedsel. Men heeft in verschillende studies met een fMRI kunnen aantonen dat de amygdala geactiveerd wordt bij blootstelling aan angst terwijl de anterieure insula niet geactiveerd wordt. Bij blootstelling aan afkeer werd de anterieure insula geactiveerd terwijl de amygdala geen activiteit vertoonde. Dit correleert met de theorie van de basisemoties waarin verteld wordt dat elke basisemotie zijn eigen pathway heeft die los staat van de andere emoties. ⁽⁶⁾

Er zijn studies die deze theorie tegenspreken. Ze laten zien dat amygdala én de insula geactiveerd worden door afkeer- of angststimuli. Het is belangrijk hierbij op te merken dat bij veruit het grootste deel van deze studies de insula op zijn geheel bekeken wordt in plaats van de anterieure insula. ⁽⁶⁾

3.3.5 Gelaatsuitdrukking

Angst is voornamelijk geassocieerd met het samentrekken van de musculus corrugator minor. Afkeer is voornamelijk geassocieerd met het samentrekken van de musculus levator labii superioris en de musculus currogator supercilii. Doordat beide emoties de corrugator spieren laten samentrekken, zal vooral de musculus levator labii superioris gebruikt worden om een onderscheid te maken. ⁽⁶⁾

3.3.6 Cognitieve processen

De assumpties over afkeer zijn samen te vatten in 2 wetten, de wet van besmetting en de wet van overeenkomst. Deze zijn best te begrijpen aan de hand van een voorbeeld. De wet van besmetting houdt in dat men uitgaat van het principe ‘eens in contact altijd in contact’ zo zal men minder graag een trui aandoen die gedragen is door een HIV-patiënt dan door niet-HIV-patiënt, ook al weten we dat de ziekte niet op deze manier wordt overgedragen. De wet van overeenkomst houdt in dat men uitgaat van de assumptie dat dingen die er schadelijk uitzien, zelf ook schadelijk zijn. Zo zal men bijvoorbeeld geen chocoladepudding willen eten die gemaakt is in de vorm van uitwerpselen van een hond. ⁽⁶⁾

Zoals eerder vermeld komen angst en afkeer beiden voor in arachnafobie, angst voor bloed, wonden of injecties en smetvrees. Dit is bewezen in meerdere studies. Tabel 1 toont een compleet overzicht van de studies die beschouwd werden. De belangrijkste bevindingen zullen hier nog kort besproken worden. ⁽⁶⁾

Table 1.

Samenvatting van het neurale correlaat, gezichtsuitdrukking, hartslag en beoordelingsreacties onder invloed van stoornis-relevante stimuli zoals spinnenfobie, angst voor bloed, wonden of injecties, en smetvrees.

Disorder	Emotion indicator	Author	Stimulus type	Disgust	Fear
Spider phobia	Neural substrate	Larson et al. (2006)	Disorder-relevant pictures	n.a.	+
	Neural substrate	Straube et al. (2006)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Neural substrate	Goossens et al. (2007)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Facial expression	de Jong et al. (2002)	Disorder-relevant pictures	+	-

Disorder	Emotion indicator	Author	Stimulus type	Disgust	Fear
	Facial expression	Vernon and Berenbaum (2002)	Disorder-relevant object	+	+
	Heart rate	Hare (1973)	Disorder-relevant pictures	-	+
	Heart rate	Fredrikson et al. (1995)	Disorder-relevant pictures	-	+
	Heart rate	Sarlo et al. (2002)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	de Jong and Muris (2002)	Disorder-relevant scripts	+	+
	Cognitive	Huijding and de Jong (2007)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	van Overveld et al. (2006)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	Mulkens et al. (1996)	Disorder-relevant object	+	n.a.
	Cognitive	Woody et al. (2005)	Disorder-relevant objects	+	n.a.
	Cognitive	Olatunji and Deacon (2008)	Disorder-relevant objects	+	+
	Cognitive	Vernon and Berenbaum (2002)	Disorder-relevant objects	+	+
	Cognitive	Sawchuk et al. (2002)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	Tolin et al. (1997)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	Thorpe and Salkovskis (1998)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	de Jong and Peters (2007a)	Disorder-relevant pictures	+	-

Disorder	Emotion indicator	Author	Stimulus type	Disgust	Fear
	Cognitive	Teachman et al. (2001)	Disorder-relevant pictures	+	+
BII phobia	Neural substrate	Herman et al. (2007)	Disorder-relevant pictures	-	+□
	Facial expression	Lumley and Melamed (1992)	Disorder-relevant	+	-
	Heart rate	Öst et al. (1984)	Disorder-relevant film	+	+
	Heart rate	Ritz et al. (2005)	Disorder-relevant film	-	+
	Heart rate	Vogele et al. (2003)	Disorder-relevant film	+	+
	Heart rate	Sarlo et al. (2002)	Disorder-relevant film	+	+
	Heart rate	Dahllof and Öst (1998)	Disorder-relevant film	+	+
	Cognitive	Sawchuk et al. (2002)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	Tolin et al. (1997)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	de Jong and Peters (2007b)	Disorder-relevant pictures	+	+
Contamination fear	Neural substrate	Breiter et al. (1996)	Contaminated object	+	+
	Neural substrate	Phillips et al. (2000)	Disorder-relevant pictures	+	-
	Neural substrate	Shapira et al. (2003)	Generally disgusting pictures	+	-
	Neural substrate	McGuire et al. (1994)	Disorder-relevant objects	-	-
	Neural substrate	van den Heuvel et al. (2004)	Disorder-relevant pictures	-	+

Disorder	Emotion indicator	Author	Stimulus type	Disgust	Fear
	Neural substrate	Rauch et al. (1994)	Disorder-relevant objects	-	-
	Facial expression	No available studies			
	Heart rate	Hornsveld et al. (1979)	'Dirty' objects	-	-
	Cognitive	Tolin et al. (2004)	Disorder-relevant object	+	n.a.
	Cognitive	Connolly et al. (in press)	Disorder-relevant pictures	+	+
	Cognitive	Cogle et al. (2007)	None	+	+

Notitie: Een '+' in de 'walging' of 'angst' kolom geeft aan dat de emotie-indicator suggereert dat de emotie walging of angst aanwezig is.; een '-' geeft aan de emotie-indicator niet aangeeft dat de emotie aanwezig is. 'n.a.' = niet beschikbaar. ⁽⁶⁾

Het relatieve belang van angst en afkeer verschillen niet enkel tussen de verschillende ziekten maar ook in het soort respons. Zo zal bij arachnofobie afkeer vooral tot uiting komen in de meer gecontroleerde reacties zoals bijvoorbeeld de gelaatsuitdrukking. Terwijl angst meer tot uiting komt in de automatische reacties zoals neurologische activiteit. De emotionele reactie is vaak ook aangepast aan het soort stimuli dat hoort bij de aandoening. Bij arachnofobie zal de angst-component vooral gericht zijn op de spin zelf omdat deze kan bewegen en de angst zal zorgen dat we zo snel mogelijk actief de spin kunnen ontwijken door een snelle fysiologische mobilisatie. Terwijl de afkeer eerder gericht is op het passieve ontwijken van stimuli die in contact geweest zijn met de spin. Bij smetvrees en angst voor bloed, injecties en verwonding wordt vermoed dat afkeer belangrijker is dan angst. Bij de ziekte-gerelateerde stimuli is er hier dus geen noodzaak tot een snelle fysiologische mobilisatie reactie. Dit laat toe dat de belangrijkste emotie hierbij afkeer is i.p.v. angst. Er moet rekening mee gehouden worden dat ondanks dat de huidige studies zeer veelbelovend zijn, er nog te weinig onderzoek is gedaan om deze conclusies met zekerheid te bevestigen. Verder is het ook moeilijk om het relatieve belang van beide emoties in bepaalde ziektebeelden te bepalen. Het is echter belangrijk om toch verder onderzoek te doen naar afkeer in angststoornissen. Het verder uitwerken hiervan

kan namelijk nieuwe inzichten bieden om een betere farmacologische behandeling te ontwikkelen. De huidige medicaties zijn namelijk vooral gericht op het verminderen van de angst. Het toevoegen van een extra component die de afkeerreacties vermindert, zou dus een belangrijke doorbraak kunnen betekenen. ⁽⁶⁾

3.4. Posttraumatische Stresstoornis

3.4.1 Inleiding

Posttraumatische stresstoornis of PTSS behoorde tot en met DSM-IV tot de angststoornissen. Sinds de introductie van DSM-5 is er echter een nieuw hoofdstuk, namelijk ‘Trauma- en stressorgerelateerde stoornissen’, waarin PTSS is ingedeeld. Ondanks het officieel dus geen angststoornis meer is, wordt het hier toch besproken omwille van duidelijke relevantie ten opzichte van het onderwerp. DSM-5 maakt ook onderscheid tussen PTSS bij kinderen ouder dan 6 jaar en PTSS bij kinderen jonger dan 6 jaar, enkel de vorm bij volwassenen zal echter besproken worden. Het illustreert namelijk hoe traumatiserende situaties die op een bepaald moment in iemands leven gebeurden, opgeslagen worden in de hersenen om later bij gelijkaardige situaties te pas en te onpas voor angst te zorgen. Hoewel dit mechanisme bedoeld is om ons te beschermen van eerder meegemaakte gevaren, is het duidelijk dat bij PTSS er iets misloopt waardoor de angsten ofwel te prominent aanwezig zijn bij prikkels, ofwel aanwezig zijn bij normaal te kleine prikkels. Velen onder ons zullen namelijk gedurende hun leven een traumatiserende gebeurtenis meemaken. Toch zal maar een relatief klein deel van de populatie effectief een posttraumatische stresstoornis ontwikkelen.

3.4.2 Definitie

Deze definitie werd letterlijk overgenomen uit DSM 5. ⁽⁷⁾

“Classificatiecriteria, de volgende criteria zijn van toepassing op volwassen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar.

A) Blootstelling aan een feitelijke of dreigende dood, ernstige verwondingen

1) Zelf ondergaan van de psychotraumatische gebeurtenis(sen)

- 2) Persoonlijk getuige zijn geweest van de gebeurtenis(sen) terwijl deze andere overkwam(en)
- 3) Vernemen dat de psychotraumatische gebeurtenis(sen) een naast familielid of goede vriend is/zijn overkomen. Bij een feitelijke of dreigende dood van een familielid of vriend, moet(en) de gebeurtenis(sen) gewelddadig van karakter zijn of een ongeval betreffen.
- 4) Ondergaan van herhaaldelijke of extreme blootstelling van de afschuwwekkende details van de psychotraumatische gebeurtenis(sen) (zoals bij hulpverleners die stoffelijke resten moeten verzamelen, politieagenten die herhaaldelijk worden geconfronteerd met de details van kindermisbruik).

NB: criteria A4 is niet van toepassing op blootstelling die elektronische media, televisie, films, foto's, tenzij deze blootstelling werk gerelateerd is.

B) De aanwezigheid van een of meer van de volgende intrusieve symptomen, die samenhangen met de psychotraumatische gebeurtenis(sen) en die zijn begonnen nadat de psychotraumatische gebeurtenis(sen) heeft/hebben plaatsgevonden

- 1) Recidiverende, onvrijwillige en intrusieve pijnlijke herinneringen aan de psychotraumatische gebeurtenis(sen).

NB: bij kinderen ouder dan 6j kan er sprake zijn van repetitief spel waarin thema's of aspecten van de psychotraumatische gebeurtenis(sen) tot uiting worden gebracht.

- 2) Recidiverende onaangename dromen waarin de inhoud en/of het affect van de droom samenhangt met de psychotraumatische gebeurtenis(sen).

NB: bij kinderen kan er sprake zijn van beangstigende dromen zonder herkenbare inhoud.

- 3) Dissociatieve reacties (zoals flashbacks) waarbij de betrokkene het gevoel heeft of handelt alsof de psychotraumatische gebeurtenis(sen) opnieuw plaatsvindt/en.

Dergelijke reacties kunnen zich op een continuüm bevinden, waarbij de extreemste uiting de vorm kan hebben van een volledig gebrek aan besef van de actuele omgeving.)

NB: bij kinderen kan het voorkomen dat ze psychotraumatische gebeurtenissen naspelen.

- 4) Intense of langdurige psychisch lijdensdruk bij blootstelling aan interne of externe prikkels die een aspect van de psychotraumatische gebeurtenis(sen) symboliseren of erop lijken.
 - 5) Duidelijke fysiologische reacties op interne of externe prikkels die een aspect van de psychotraumatische gebeurtenis(sen) symboliseren of erop lijken.
- C) Persisterende vermijding van prikkels die geassocieerd worden met de psychotraumatische gebeurtenis(sen) die begon nadat de psychotraumatische gebeurtenis(sen) heeft/hebben plaatsgevonden zoals blijkt uit een of beide van de volgende kenmerken.
- 1) Vermijding of pogingen tot vermijding van pijnlijke herinneringen, gedachten of gevoelens over of sterk samenhangend met de psychotraumatische gebeurtenis(sen).
 - 2) Vermijding of poging tot vermijding van externe aspecten die aan de psychotraumatische gebeurtenis(sen) herinneren (mensen, plaatsen, gesprekken, voorwerpen,..) die pijnlijke herinneringen, gedachten of gevoelens over of sterk samenhangend met de psychotraumatische gebeurtenis(sen).
- D) Negatieve veranderingen in cognities en stemming, gerelateerd aan de psychotraumatische gebeurtenis(sen) die zijn begonnen of verergerd nadat de psychotraumatische gebeurtenis(sen) heeft/hebben plaatsgevonden, zoals blijkt uit twee of meer van de volgende kenmerken.
- 1) Onvermogen om zich een belangrijk aspect van de psychotraumatische gebeurtenis(sen) te herinneren (gewoonlijk door dissociatieve amnesie en niet door andere factoren zoals hoofdletsel, alcohol- of drugsgebruik).
 - 2) Persisterende en overdreven negatieve overtuigingen of verwachtingen over zichzelf, anderen of de wereld ('ik ben slecht' of 'je kan niemand vertrouwen').
 - 3) Persisterende, vertekende cognities over de oorzaak of gevolgen van de psychotraumatische gebeurtenis(sen), die ertoe leiden dat de betrokkene zichzelf of andere de schuld ervan geeft.
 - 4) Persisterende negatieve gemoedstoestand (bijvoorbeeld angst, afschuw, boosheid, schaamte).

- 5) Duidelijke verminderde belangstelling voor, of deelname aan belangrijke activiteiten.
 - 6) Gevoelens van onthechting of vervreemding van anderen.
 - 7) Persisterend onvermogen om positieve emoties te ervaren (zoals onvermogen om geluk, voldoening of liefdevolle gevoelens te ervaren).
- E) Duidelijke veranderingen in arousal en reactiviteit, gerelateerd aan de psychotraumatische gebeurtenis(sen) die zijn begonnen of verslechterd nadat de psychotraumatische gebeurtenis(sen) heeft/hebben plaatsgevonden zoals blijkt uit twee of meer van de volgende kenmerken.
- 1) Prikkelbaar gedrag en woede-uitbarstingen, met weinig of geen aanleiding. Gewoonlijk tot uiting komende in verbale of fysieke agressie jegens mensen of voorwerpen.
 - 2) Roekeloos of zelfdestructief gedrag
 - 3) Hypervigilantie
 - 4) Overdreven schrikreacties
 - 5) Concentratieproblemen
 - 6) Verstoring van de slaap zoals moeite met in- of doorslapen of onrustige slaap.
- F) De duur van de stoornis (criteria B,C,D en E) is langer dan 1 maand.
- G) De stoornis veroorzaakt klinisch significante lijdensdruk of beperkingen in het sociale of beroepsmatige functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen.
- H) De stoornis kan niet worden toegeschreven aan de fysiologische effecten van een middel (medicatie, alcohol) of aan een somatische aandoening.

Specificeer of: met dissociatieve symptomen

De symptomen van de betrokkene voldoen aan de criteria voor de posttraumatische stressstoornis en bovendien ervaart de betrokkene als reactie op de stressor persisterende of recidiverende symptomen van een van de volgende typen:

- 1) Depersonalisering: persisterende of recidiverende ervaringen van gevoelens van vervreemding van de eigen psychische processen of het eigen lichaam, alsof de

betrokkene zichzelf van buitenaf waarneemt (zoals het gevoel in een droom te zitten, alsof het lichaam onwerkelijk is, alsof de tijd langzaam gaat.)

- 2) Derealisatie: persisterende of recidiverende ervaringen van gevoelens alsof de omgeving niet echt is (bijvoorbeeld de wereld rondom de betrokkene wordt ervaren als onecht, als in een droom, veraf of vervormd).

NB: om dit subtype te kunnen gebruiken mogen de dissociatieve symptomen niet kunnen worden toegeschreven aan de fysiologische effecten van een midden (zoals black-outs, gedrag tijdens alcoholintoxicatie) of een somatische aandoening (zoals complexe partiële convulsies).

Specificeer indien: met uitgestelde expressie

Indien gedurende minstens de eerste zes maanden na de gebeurtenis niet volledig wordt voldaan aan de classificatiecriteria (hoewel het begin en de uiting van sommige symptomen onmiddellijk op de gebeurtenis kunnen volgen).”⁽⁷⁾

3.4.3 Epidemiologie

De prevalentie van PTSS in eerstelijnsgezondheidszorg is 2% - 15%. Dit interval is zo groot doordat sommige bevolkingsgroepen een veel hogere prevalentie hebben dan de gemiddelde persoon. De belangrijkste groep waarbij PTSS beduidend meer voor komt zijn de oorlogsveteranen die actief gevochten hebben in een oorlog. Bij deze bevolkingsgroep kan de prevalentie oplopen tot maar liefst 39%. In Afrikaanse gemeenschappen vindt men ook vaak een hogere prevalentie maar dit heeft vooral te maken met een hoger percentage aan patiënten die een traumatiserende gebeurtenis hebben meegemaakt, namelijk tot wel 94%. PTSS komt daar dan ook voor in ongeveer 19% van de patiënten. De mindere beschikbaarheid van de primaire gezondheidszorg zorgt hier ook voor een hoger cijfer, patiënten zonder duidelijke problemen gaan in Afrika bijna nooit een arts opzoeken.^(8, 10)

Tijdens een Europees onderzoek met in 6 landen (Spanje, Italië, Duitsland, België, Nederland en Frankrijk) werd gevonden dat PTSS significant meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen en ook vaker in Nederland en Frankrijk. Ook werd bepaald welke traumatische gebeurtenissen het hoogste risico op PTSS opleveren. Dit leverde volgende absolute risico's op: Kind met ernstige ziekte: 19.9%; slachtoffer van een verkrachting: 12.3%; Mishandeld door levenspartner: 11.6%; slachtoffer van stalking: 11.6% en ten slotte mishandeld door zorgverlener 7.6%.⁽⁹⁾

3.4.4 Neurologische basis

3.4.4.1 Inleiding

De hersengebieden die het meeste invloed hebben op het al dan niet ontwikkelen van PTSS zijn de ventromediale prefrontale cortex en de amygdala. De amygdala is de structuur die voornamelijk instaat voor het uiten van de angst en andere negatieve emoties. Daartegenover staat dan de ventromediale prefrontale cortex die zorgt voor de inhibitie van de amygdala. Hierdoor kunnen mensen vermoedelijk als enige organisme met onze wilskracht negatieve emoties onderdrukken. De inhibitie van de amygdala door de ventromediale prefrontale cortex heeft ook nog andere functies zorgt onder andere ook voor het uitdoven van de relatie tussen de geconditioneerde stimulus en de ongeconditioneerde stimulus bij geconditioneerde angst. Hoewel het logisch zou lijken dat PTSS ontstaat door een slechte werking van de ventromediale prefrontale cortex waardoor de angst voor de traumatiserende gebeurtenis niet vermindert met de tijd of een te sterke werking van de amygdala waardoor de angstreactie op een kleine prikkel die iets met deze gebeurtenis te maken heeft dus steeds een grote reactie blijft geven, is de realiteit ingewikkelder. PTSS wordt namelijk niet enkel beïnvloed door angst maar ook door schuldgevoelens en sociale scheiding. Deze emoties zijn veel complexer dan angst. Ook de HPA-as zou belangrijk zijn. ⁽¹¹⁾

3.4.4.2 Ventromediale prefrontale cortex

Er is in verschillende studies bij patiënten met PTSS wel degelijk een verminderde activiteit van de ventromediale prefrontale cortex gevonden. Hoewel dit de eerder vermelde theorie zou kunnen bevestigen neemt men aan dat dit een andere reden heeft. Een verminderde activiteit zorgt namelijk ook voor een verminderde zelfreflectie en zelfinzicht. Deze zijn allebei nodig om in te zien dat angst voor deze voorbije gebeurtenissen niet nodig is. Dit werkt dus de generalisering van angst in de hand. Opvallend is wel dat patiënten met een lesie in de ventromediale prefrontale cortex, tegen alle verwachtingen in, geen PTSS ontwikkelen. ⁽¹¹⁾ De ventromediale prefrontale cortex is wel verkleind bij PTSS-patiënten. Hoe kleiner het volume van deze cortex, hoe ernstiger de symptomen. ⁽¹³⁾

3.4.4.3 Amygdala

Bij PTSS is er een hyperactivatie van de amygdala. De amygdala is meestal verkleind bij PTSS-patiënten maar kan in sommige gevallen ook vergroot zijn. De reden hiervoor is nog onduidelijk. ⁽¹³⁾ Hoogstwaarschijnlijk is er een causaal verband tussen deze hyperactivatie en PTSS. Net zoals bij de ventromediale prefrontale cortex, zorgt ook een lesie in de amygdala ervoor dat er een einde komt aan PTSS. Volgende 3 functies van de amygdala zorgen mogelijk voor PTSS. Bijgevolg onderzoekt men ook deze theorieën als oorzaak van het beëindigen van PTSS bij een lesie. Het is goed mogelijk dat alle 3 deze theorieën correct zijn. Er moet namelijk niet noodzakelijk slechts 1 oorzaak zijn. Ten eerste zorgt de amygdala voor de angstreacties. Zonder de amygdala worden deze dus mogelijk niet opgewekt. Ten tweede zou de amygdala zorgen voor het opslaan van herinneringen door er een emotionele waarde aan te koppelen. We kunnen namelijk veel beter zaken onthouden die een emotionele waarde kregen dan zaken waar geen emoties aan te pas komen. In PTSS zijn de emoties gekoppeld aan de herinnering zo sterk dat het pathologisch wordt. Ten slotte zorgt de amygdala voor het detecteren van potentieel gevaarlijke stimuli. ⁽¹¹⁾

3.4.4.4 Angst generalisatie

3.4.4.4.1 Betekenis

Angst generalisatie is een belangrijke factor in PTSS. Onder angst generalisatie verstaan we het reageren op prikkels die op zichzelf geen reden hebben om angst op te wekken maar dit toch doen omdat ze vaag iets te maken hebben met een andere prikkel die wel angst opwekt. Een mooi voorbeeld hiervan is iemand met angst voor spinnen die niet enkel van spinnen angst heeft maar ook van andere insecten omdat ze een beetje lijken op spinnen. ⁽¹²⁾

3.4.4.4.2 Amygdala

Ook hier speelt de amygdala een belangrijke rol. Vooral de centrale nucleus van de amygdala is hierbij belangrijk. De mediale subdivisie, die als voornaamste functie heeft het in gang zetten van de angstbeleving, wordt geïnhibeerd door de laterale subdivisie. Onevenwicht in deze relatie kan zorgen dat minder sterke prikkels dus ook een reactie gaan geven. ⁽¹²⁾

3.4.4.4.3 Hippocampus

De hippocampus kan belangrijk zijn. De hippocampus zorgt namelijk voor het aanleren van contextuele angst bij een prikkel. Zo kan je door de werking van de hippocampus angst krijgen als je in een ruimte begeeft waar je iets angstaanjagend hebt meegemaakt. Om deze

angst voor een context aan te leren, werkt de hippocampus samen met de laterale nucleus van de amygdala. ⁽¹²⁾ De hippocampus is bij patiënten met PTSS verkleind, zowel het volume als de densiteit zijn lager. De gyrus dentatus, een structuur die een deel uitmaakt van de hippocampus, heeft als functie patroonscheiding. Dit is nodig om verschillende herinneringen van elkaar te scheiden. Het is bijvoorbeeld de gyrus dentatus die ervoor zorgt dat we weten wat we vandaag gegeten hebben en wat gisteren. Of waar we vandaag onze auto geparkeerd hebben en waar vorige week. Zonder deze structuur zou de minste gelijkens tussen 2 herinneringen ervoor zorgen dat we deze herinneringen zouden verwarren. Hierdoor zouden we dus ook angst krijgen bij een kleine gelijkens tussen een huidige situatie en de traumatiserende situatie. De belangrijke functie van deze gyrus dentatus verklaart mogelijk ook de gunstige beïnvloeding van antidepressiva op PTSS. Studies op ratten toonden namelijk aan dat antidepressiva soms kunnen zorgen voor neurogenesis van de gyrus dentatus. Recente studies duiden ook aan dat mensen met een kleinere hippocampus meer kans hebben op het ontwikkelen van PTSS. ⁽¹²⁾

3.4.4.4 Insula

Ook de insula wordt een rol toegeschreven. Men vindt hier namelijk vaak een hyperactivatie. De insula is bij kleiner dan bij gezonde mensen. ⁽¹³⁾ Het zou ervoor zorgen dat onze hersenen nieuwe zaken linken met herinneringen die al in ons geheugen zaten maar een grotere emotionele waarde hebben dan de nieuwe herinnering. Waardoor dus ook deze nieuwe ervaring angst kan opwekken. Men acht de insula samen met de ventromediale prefrontale cortex verantwoordelijk voor het verlies van de cognitieve controle over onze angst. De insula zorgt ook voor het bewustzijn over de staat van ons lichaam. Problemen hiermee kunnen angst generalisatie ook in de hand werken. ⁽¹²⁾

3.5 Specifieke fobie

3.5.1 Inleiding

Specifieke fobie is de bekendste en meest voorkomende angststoornis die er is. Het is kort uitgelegd een overdreven angst voor een bepaalde stimulus. In de praktijk kan men een fobie hebben voor zowat alles wat je je kan bedenken. Een van de bekendste fobieën is arachnofobie of angst voor spinnen maar ook hippopotomonstrosesquippedaliofobie of angst voor lange woorden en xanthofobie of angst voor de kleur geel bestaan.

3.5.2 Epidemiologie

De prevalentie van specifieke fobie is ongeveer 12.5%.⁽¹⁴⁾ Het komt ongeveer 2 keer zo vaak voor bij vrouwen ten opzichte van mannen.⁽¹⁵⁾ Veel patiënten consulteren echter hun arts niet omdat het vaak geen probleem vormt in het dagelijkse leven.

3.5.3 Definitie volgens DSM 5

Deze definitie werd letterlijk overgenomen uit DSM 5.⁽²¹⁾

“Classificatiecriteria:

- 1) Uitgesproken angst of vrees voor een specifiek object of specifieke situatie zoals vliegen, hoogtes, dieren, bloed zien, een injectie krijgen)
NB: bij kinderen kan de angst of vrees zich uiten door huilen, driftbuien, verstijven of vastklampen.
- 2) Het object van de fobie of de fobische situatie roept bijna altijd onmiddellijk angst of vrees op
- 3) Het object van de fobie of fobische situatie wordt bewust vermeden of alleen verdragen met intense angst of vrees
- 4) De angst of vrees is buiten proportie ten opzichte van het werkelijke gevaar dat het specifieke object of situatie met zich meebrengt, de sociaal-culturele context in acht genomen
- 5) De angst, vrees of vermijding is persisterend, en duurt meestal 6 maanden of langer
- 6) De angst, vrees of vermijding veroorzaakt klinisch significante lijdensdruk of beperkingen in het sociale beroepsmatige functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen
- 7) De stoornis kan niet beter worden verklaard door de aanwezigheid van kenmerken van een andere psychische stoornis, inclusief angst, vrees en vermijding van situaties bij paniëksymptomen of andere symptomen die het functioneren belemmeren (zoals bij agorafobie). Objecten of situaties die met obsessie te maken hebben (zoals bij O-C S). Zaken die iemand herinneren aan psychotraumatische gebeurtenissen (zoals posttraumatische stressstoornis). Scheiding van thuis of hechtingspersonen (zoals bij separatiestoornis) of sociale situaties (zoals bij sociale-angststoornis).

Specificeer indien:

- Dier: spinnen, insecten, honden
- Natuurlijke omgeving: hoogtes, stormen, water
- Bloed-injectie-verwonding: naalden, invasieve medische procedures
- Situationeel: vliegtuigen, liften, afgesloten ruimten
- Overig: situaties die kunnen lijden tot verstikking of braken, harde geluiden of gekostumeerde personen

Specificaties: het komt algemeen voor dat een persoon meerdere specifieke fobieën heeft, de gemiddelde persoon met een fobie vreest drie objecten of situaties en ongeveer 75% van de mensen met een specifieke fobie vreest meer dan 1 situatie of object. In die gevallen moeten meerdere specifieke fobieën worden geregistreerd, elk met ene eigen classificatiecode die de fobische stimulus weergeeft. Stel bijvoorbeeld dat iemand angst heeft voor onweer en vliegen, dan worden er twee classificaties toegekend: 1) specifieke fobie, natuurlijke omgeving en 2) specifieke fobie, situationeel.“⁽²¹⁾

3.5.4 Neurobiologisch mechanisme

De neurologische basis van specifieke fobie is grotendeels hetzelfde als die van PTSS. Ook hier is er een hyperactivatie van de amygdala en de insula en een hypoactivatie van de mediale prefrontale cortex. De verschillende studies rond specifieke fobie komen echter nog niet tot een consensus waardoor er nog geen duidelijk beeld is van een neurologisch circuit. De algemene tendens in de meeste artikels laten echter uitschijnen dat vooral de amygdala, de insula, de cortex cingularis anterior, de prefrontale en de orbitofrontale cortex belangrijk zouden zijn.⁽¹⁴⁾ De volgende bevindingen zijn echter het vaakst bekomen in recente studies.

De amygdala is bij patiënten met een specifieke fobie meestal kleiner als bij gezonde mensen. Dit in tegenstelling tot PTSS waar de amygdala meestal groter is. Men vindt wel meestal een hyperactivatie van deze amygdala bij gevaar. De mate van hyperactivatie is meestal ook representatief voor de ernst van de symptomen.⁽¹³⁾

Aan de insula is structureel geen verschil te zien tegenover gezonde mensen. Men vindt vaak echter wel een hyperactivatie van de insula bij gevaar. De mate van hyperactivatie is hier niet representatief voor de ernst van de symptomen. ⁽¹³⁾

De dorsale cortex cingularis anterior heeft structureel bekeken een kleiner volume vergeleken met gezonde mensen. Bij specifieke fobie vindt men echter wel een hyperactivatie die zorgt voor een meer subjectieve angst en opwindning. ⁽¹³⁾

In de hippocampus vindt men vaak hyperactivatie. Deze activatie ging vaak samen met een defensieve reactie ten opzichte van het gevaar. ⁽¹³⁾

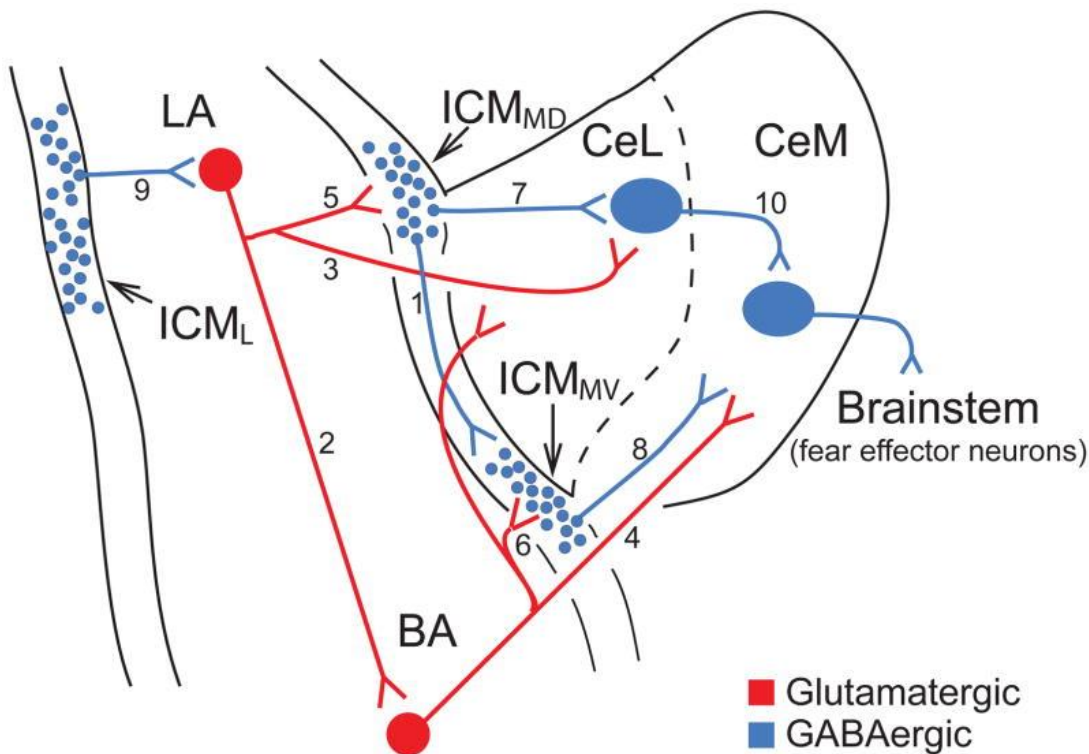
3.6 Communicatie in en tussen de belangrijkste hersengebieden.

De belangrijkste neurotransmitters in het angstcircuit zijn serotonine, GABA (gamma-aminoboterzuur) en glutamaat. Maar ook noradrenaline en dopamine komen voor in het circuit. ⁽¹⁶⁾

3.6.1 Communicatie in de amygdala

3.6.1.1 GABA en glutamaat

In de amygdala wordt de communicatie verzorgd door GABA en glutamaat in een ingewikkeld netwerk tussen de verschillende kernen. Om deze netwerken duidelijk te kunnen weergeven, wordt ter illustratie figuur 1 gebruikt.



Figuur 1

Samenvatting van de communicatie tussen de verschillende kernen van de amygdala door middel van glutamaat en GABA ⁽¹⁷⁾

In deze figuur worden veel Engelstalige afkortingen gebruikt. Deze zullen nu eerst verklaard worden. LA is de laterale nucleus, BA is de basale nucleus, CeL is de centro-laterale nucleus en CeM is de centro-mediale nucleus. ICM zijn de intercalaire cellen, deze worden nog verder onderverdeeld in de ICM_L, ICM_{MD} en ICM_{MV} wat respectievelijk de laterale, medio-dorsale en medio-ventrale intercalaire cellen zijn. De kernen zijn weergegeven door grote bollen en de communicatie door lijnen met omgekeerde pijltjes (<). De communicatie loopt van de lijntjes naar het omgekeerde pijltje. De kleuren wijzen op de gebruikte neurotransmitter. Rood betekent dat glutamaat de belangrijkste neurotransmitter is, bij blauw is dit GABA. De sensorische informatie komt de amygdala binnen via de laterale nucleus en komen na beoordeling over het al dan niet gevaarlijk zijn, en dus de nood aan een angstreactie, terecht bij de centro-mediale nucleus die dan de info zal doorgeven naar de hersenstam die zorgt voor de uiting van angst. Deze beoordeling gebeurt hoogstwaarschijnlijk door de centro-laterale nucleus en de intercalaire cellen. ⁽¹⁷⁾

De communicatie van de centro-laterale naar de centro-mediale nucleus verloopt vanuit 2 soorten cellen in de centro-laterale nucleus. Deze 2 soorten zijn de CeL_{ON} en de CeL_{OFF} neuronen. De CeL_{ON} neuronen worden geactiveerd bij een geconditioneerde stimulus en zijn PKC δ^- , terwijl de CeL_{OFF} neuronen, die PKC δ^+ zijn en oxytocinereceptoren bevatten, bij geconditioneerde stimuli geïnhibeerd worden. Ze inhiberen elkaar en communiceren beiden naar de centro-mediale nucleus. De CeL_{ON} neuronen, reageren echter steeds iets sneller. ⁽¹⁸⁾ Volgens de huidige theorie zouden de CeL_{OFF} neuronen continu een inhiberende functie uitoefenen op de centro-mediale nucleus. Als echter een geconditioneerde stimulus waargenomen wordt, zullen de CeL_{ON} neuronen geactiveerd worden en zullen zij de CeL_{OFF} neuronen inhiberen waardoor de centro-mediale nucleus geactiveerd wordt. Dit mechanisme heeft waarschijnlijk ook iets te maken met het bevriezen van angst, men vermoedt dat oxytocine vrijlaten in de centro-laterale nucleus via activatie van de CeL_{OFF} neuronen hiervoor kan zorgen.

De gedetailleerde communicatie in de amygdala is zeer ingewikkeld en nog niet volledig uitgeklaard. Ze zal dan ook niet verder besproken worden. ⁽¹⁷⁾

3.6.2 Communicatie buiten de amygdala

De neurotransmitters besproken in volgend deel, hebben een functie in de communicatie binnenin de amygdala maar ook hierbuiten.

3.6.2.1 Neuropeptide Y

Een interessante neurotransmitter met betrekking tot angst is neuropeptide Y. Neuropeptide Y komt in de hersenen vooral voor in de amygdala, cortex, hippocampus, basale ganglia en hypothalamus. Het komt echter ook voor in het perifere zenuwstelsel, waar het vooral te vinden is in de enterische neuronen, en in de hersenstam. In de hersenstam vindt men het terug in het periaqueductale grijs, de locus coeruleus en de dorsale raphe kernen.

Neuropeptide Y heeft verschillende functies, naast beïnvloeding van affectieve emoties zorgt het ook voor honger, energie homeostase, pijn verwerking en beroerte onderdrukking. Hier zal het mechanisme waarop angst en stress beïnvloed wordt, besproken worden. ⁽¹⁹⁾

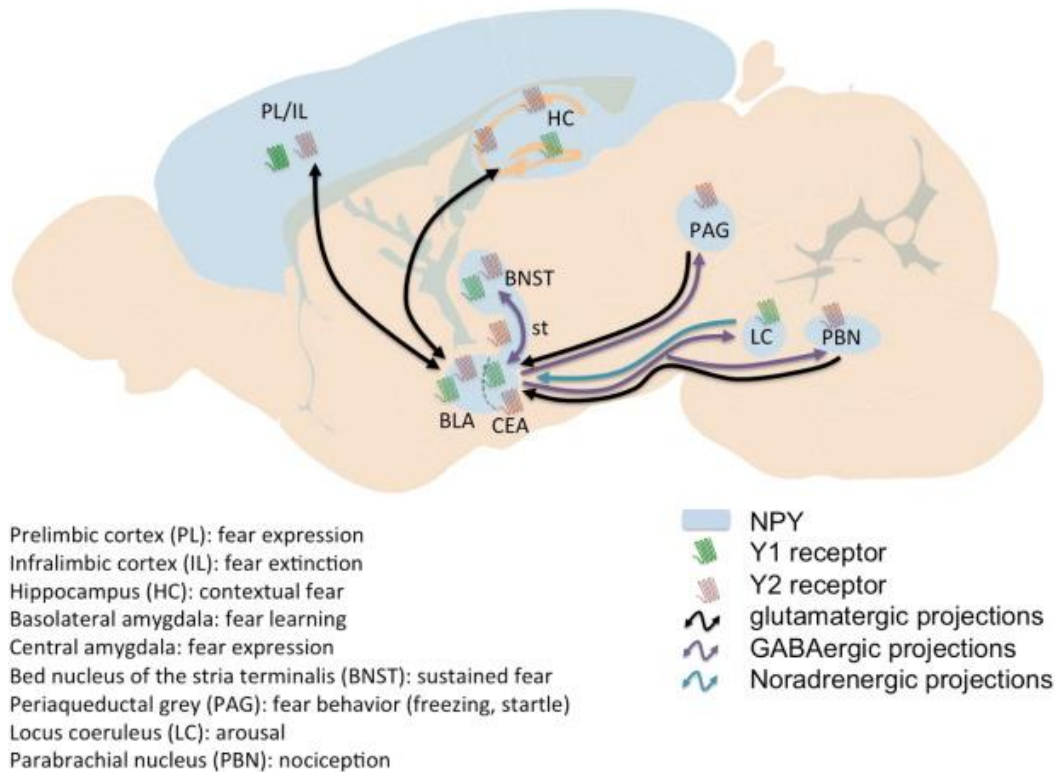
Neuropeptide Y beïnvloedt het ontstaan van PTSS door beïnvloeding van de HPA-as en het sympathische zenuwstelsel. Patiënten met PTSS hebben een lagere neuropeptide Y plasma- en cerebrospinaalvochtconcentratie. Het is onduidelijk of dit een oorzaak is van PTSS of dat dit komt door de langdurige stresssituatie. Bij beterschap of genezing normaliseren de

concentraties wel waardoor neuropeptide Y een potentiële biomarker voor PTSS zou kunnen zijn. ⁽¹⁹⁾

Polymorfisme in het neuropeptide Y-gen kunnen emotionaliteit en stressbestendigheid beïnvloeden. Zo zou een lagere expressie van neuropeptide Y kunnen zorgen voor een hogere activiteit van de amygdala en een lagere neuropeptide Y-plasmaconcentratie getriggerd door emoties. Deze neuropeptide Y kan echter de bloed-hersenbarrière niet passeren. Ze kan echter wel de nucleus arcuatus bereiken die zich voor de bloed-hersenbarrière bevindt en projecties heeft naar onder andere de amygdala en de BNST. Neuropeptide Y is mogelijk indirect verantwoordelijk voor de integratie van emotionele, metabole en autonome processen. ⁽¹⁹⁾ Ondanks dat de hersenen dus gedeeltelijk bereikt kunnen worden, blijft dit toch een probleem om een behandeling te kunnen baseren op neuropeptide Y. Een mogelijke oplossing hiervoor zou het gebruik van nasale toediening kunnen zijn. Bij mensen zijn de resultaten echter minder veelbelovend dan bij proeven bij dieren. ⁽²⁰⁾

De exacte manier waarop neuropeptide Y het angstcircuit beïnvloedt, is zeer ingewikkeld en nog niet volledig uitgeklaard. Daarom zal dit niet volledig tot in detail besproken worden maar slechts een samenvatting weergegeven worden. ^(19, 20)

De belangrijkste receptoren voor neuropeptide Y bevinden zich in de BLA en in de CA. De angstverminderende effecten van neuropeptide Y worden gemedieerd door activatie van de Y1-receptoren. De angst vermeerderende effecten daarentegen zijn over het algemeen het gevolg van activatie van de Y2-receptoren. Men heeft echter recent ontdekt dat Y2- en Y4-receptoren verantwoordelijk zijn voor het uitdoven van stimulus-angst relaties. Men zou dus agonisten van deze receptoren nodig hebben voor het behandelen van angststoornissen en geen antagonist. Ook hier blijkt dus de amygdala de belangrijkste structuur te zijn maar ook in andere structuren zoals bijvoorbeeld de hippocampus, cortex en locus coeruleus zijn receptoren aanwezig. ⁽¹⁹⁾ Op afbeelding 2 kan u een samenvatting zien van de belangrijkste structuren waar neuropeptide Y, glutamaat en GABA een rol spelen in het angstcircuit.



Figuur 2

Overzicht van de belangrijkste structuren waar neuropeptide Y, glutamaat en GABA een rol spelen in het angstcircuit ⁽¹⁹⁾

3.6.2.2 Serotonine

3.6.2.2.1 Hoe beïnvloedt serotonine het angstcircuit?

Serotonine is ook bekend onder de wetenschappelijke naam 5-Hydroxytryptamine of 5-HT. De werking van serotonine berust op de 5-HT-receptoren. Er zijn 7 subtypes van receptoren namelijk 5-HT₁ tot 5-HT₇. ⁽²³⁾ Of de werking van serotonine exciterend of inhiberend is hangt dan ook af van het subtype 5-HT-receptor dat aanwezig is in de hersenstructuur. De werking van serotonine is dus afhankelijk van zowel de receptor als de plaats waar de receptor zich bevindt. ^(22, 23)

3.6.2.2.2 Amygdala

De serotonerge beïnvloeding van de amygdala komt uit de dorsale raphe nuclei. Deze zijn vooral inhiberend in de BLA doordat ze inhiberende GABAerge interneuronen activeren. De verbindingen tussen de dorsale raphe nuclei en de amygdala zijn niet overal even sterk. Zo zijn ze het sterkste in de BA, minder sterk in de LA en het zwakst in de CE. In de verschillende kernen van de amygdala vindt men ook verschillende receptoren. In de

amygdala vindt men 5-HT_{1A}-, 5-HT₂- en 5-HT₃- receptoren. In de CE vinden we voornamelijk 5-HT_{1A}-receptoren maar ook enkele plekken waar 5-HT₃-receptoren geconcentreerd bij elkaar liggen. In de BLA daarentegen zijn er voornamelijk 5-HT₂-receptoren aanwezig en ook verspreid enkele 5-HT₃-receptoren. In de BLA zorgt de 5-HT_{2C}-receptoren voor het de expressie en het ontstaan van langdurige angst. De 5-HT_{2A}-receptoren die men voornamelijk terugvindt in de LA, hippocampus en prefrontale cortex, spelen een rol in het aanleren van angst. Ook het voor het uitdoven van angst zouden deze receptoren een belangrijke rol spelen. 5-HT_{1A}-receptoren zorgen voor een daling van het lokale serotonine-niveau. Om meer serotonine te verkrijgen waardoor angst tegen gegaan wordt, moet er daarom een desensitisatie van deze receptoren plaatsvinden. Dit kan verklaren waarom SSRI's pas na een tijd werken. Samenvattend kan men dus zeggen dat 5-HT_{1A}-receptoren anxiolytisch en de 5-HT_{2A}- en 5-HT_{2C}-receptoren anxiogeen zijn. ^(22, 23)

3.6.2.2.3 BNST

Ook de bedkern van stria terminalis, beter bekend als de BNST, wordt geïnhibeerd door serotonerge beïnvloeding van de dorsale raphe nuclei. Deze inhiberende werking komt voornamelijk van de 5-HT_{1A}-receptoren. Er komen ook 5-HT_{2A/C}- en 5-HT₇- receptoren voor. ⁽²²⁾

3.6.2.2.4 Hippocampus

De hippocampus ontvangt serotonerge beïnvloeding uit de mediane raphe nucleus en die zal zowel inhiberende interneuronen activeren en de exciteerbaarheid van piramidale neuron verlagen. In de hippocampus zorgen de 5-HT_{1A}-receptoren voor het tegenhouden van het leren van contextuele angst. Opvallend is dat ook de BNST dit kan tegenhouden via hetzelfde type receptoren. ⁽²²⁾

3.6.2.2.5 Prefrontale cortex

Tenslotte zijn er ook banen naar de prefrontale cortex. Deze banen komen zowel uit de dorsale als uit de mediane raphe nucleus. Deze zullen net als bij de hippocampus inhiberende interneuronen activeren en de exciteerbaarheid van piramidale neuronen verlagen.⁽²²⁾

3.6.2.3 Communicatie tussen cortex en amygdala

De amygdala en de mediale prefrontale cortex zijn dus duidelijk 2 zeer belangrijke structuren in het reguleren van angstreacties. Toch is het nog steeds niet duidelijk hoe de communicatie tussen deze structuren verloopt. Er is echter recent ontdekt dat met betrekking tot het bevroren er 4Hz-oscillaties plaatsvinden in de hersenen die bevroeringsreacties zouden kunnen voorspellen. Dit zou mogelijk dus kunnen betekenen dat deze oscillaties zouden instaan voor de communicatie tussen cortex en amygdala. De oscillaties duren namelijk telkens even lang als het bevroeren en het is dus goed mogelijk dat ze instaan voor de synchronisatie de activatie van cortex en amygdala. Het is echter belangrijk om rekening te houden met het feit dat dit onderzoek enkel is uitgevoerd op muizen en dus nog niet is aangetoond dat deze 4Hz-oscillaties ook aanwezig zijn bij de mens en dat ze ook een andere functie zouden kunnen hebben dan men op dit moment vermoedt.⁽²⁴⁾ Indien dit bewezen zou worden, zou het echter een mijlpaal kunnen betekenen in het onderzoek naar angst in de hersenen.

3.7 Behandeling van PTSS en specifieke fobie

3.7.1 Algemeen

Voor de behandeling van PTSS en specifieke fobie kan zowel een farmacologische als een psychologische behandeling gebruikt worden. De meest gebruikte farmacologische behandeling bij PTSS en specifieke fobie is een selectieve serotonine reuptake-inhibitor. De meest gebruikte psychologische behandeling is cognitieve gedragstherapie. Deze 2 behandelingen zullen kort besproken worden. Bij specifieke fobie is cognitieve gedragstherapie meestal effectiever dan een farmacologische behandeling. Cognitieve gedragstherapie is dan ook de standaardbehandeling. Bij PTSS zijn beide behandeling vaak even effectief.⁽¹⁶⁾

3.7.2 Selectieve serotonine reuptake-inhibitors

Selectieve serotonine reuptake-inhibitors, beter bekend als SSRI's, behoren tot de klasse van de antidepressiva. Omwille van het wijdverspreid voorkomen van serotonine heeft het echter meerdere effecten. Het wordt dan ook nog steeds gebruikt tegen angst. Hier zal alleen de werking met betrekking tot angst besproken worden.

3.7.2.1 De werking van SSRI's

SSRI's zijn selectieve serotonine reuptake inhibitoren. Ze zorgen er dus voor dat serotonine niet meer wordt heropgenomen waardoor de concentratie in de synaptische spleet, en dus ter hoogte van de receptoren, verhoogt. Bij de behandeling van angst hebben SSRI's een ander effect in de acute fase dan in de chronische fase. De acute en chronische werking zullen dus ook apart besproken worden. ⁽²²⁾

3.7.2.2 Acute werking van SSRI's

Doordat de dorsale raphe nucleus zelf 5-HT_{1A}-receptoren heeft. Wordt deze dus zelf ook geïnhibeerd door SSRI's. Ondanks deze inhibitie zal er omwille van de toediening van SSRI's er toch een hogere concentratie aan serotonine ontstaan in het angstcircuit. De toediening van een SSRI zorgt in de acute fase voor activatie van de amygdala. De acute effecten van SSRI's zouden berusten op de activatie van 5-HT_{2C}-receptoren in de BLA. De toediening van 5-HT_{2C}-receptor antagonisten blokkeert namelijk het acute effect van SSRI's. ⁽²²⁾

3.7.2.2.1 Gevolgen van de acute werking van SSRI's

In de acute fase zorgen SSRI's voor een vergroting van angst. Dit is echter te nuanceren. Zo zou het oproepen van contextuele angst bij sommige studies slechter gaan en bij sommige studies beter gaan na het toedienen van een SSRI of zou het geen effect hebben. Over het consolideren van angst is men het wel eens. De consolidatie zal beter verlopen. Naast een grotere angst, kan een SSRI in de acute fase ook zorgen voor een groter zelfmoordrisico. Deze

opvallende neveneffecten gaan echter vanzelf over na een tijdje, ook als men de SSRI blijft innemen. ⁽²²⁾

3.7.2.3 Algemene effecten SSRI's

SSRI's verhogen de serotonineconcentratie in de hippocampus, de amygdala en de prefrontale cortex. Ze zijn inhiberend in hippocampus door vertraging en vermindering van de actiepotentialen en zorgen voor een verminderde activiteit in CA1. ⁽²²⁾

SSRI's hebben niet enkel effect op 5-HT-receptoren, ze kunnen ook zorgen voor een verhoging van dopamine, noradrenaline of cortisol en ze kunnen andere receptoren of ionkanalen activeren. ⁽²²⁾

3.7.2.4 Chronische effecten van SSRI's

Tabel 2

Effecten van chronische en subchronische SSRI behandeling op gewone en contextuele angstconditionering.

Cue or context	Stage of fear conditioning	Effect	Species	Treatment duration	Dose	SSRI	Reference
Cue (tone)	Acquisition	↓	S-D rat	Chronic – 22 days	10 mg/kg, i.p.	Citalopram	Burghardt et al. (2004)
Cue (tone)	Acquisition	–	Wistar rat	Chronic – 21 days (16 injections)	7 mg/kg, i.p.	Fluoxetine	Deschaux et al. (2011)
Cue (tone)	Reacquisition	↓	S-D rat	Chronic – 21 days	7 mg/kg, i.p.	Fluoxetine	Deschaux et al. (2013)
Cue (tone)	Expression	↓	C57BL.6J mice	Chronic – 22 days	10 mg/kg, i.p.	Citalopram	Burghardt et al. (unpublished)
Cue (con-specific)	Expression	↓	CD1 mice	Chronic – 14 days	10 mg/kg, drinking water	Paroxetine	Toth et al. (2012)
Cue (tone)	Extinction Learning	↓	S-D rat	Chronic – 22 days	10 mg/kg, i.p.	Citalopram	Burghardt et al. (2012)
Cue (tone)	Extinction Learning	–	S-D rat	Subchronic – 9 days	10 mg/kg, i.p.	Citalopram	Burghardt et al. (2012)

Cue or context	Stage of fear conditioning	Effect	Species	Treatment duration	Dose	SSRI	Reference
Cue (tone)	Extinction Learning	–	Wistar rat	Chronic – 21 days (16 injections)	7 mg/kg, i.p.	Fluoxetine	Deschaux et al. (2011)
Cue (white noise)	Extinction Learning	↑ or –	C57BL/6JRc c. HSD mice	Chronic – 14 days	10 mg/kg, drinking water	Fluoxetine	Karpova et al. (2011)
Cue (white noise)	Extinction Learning/Retrieval	–	C57BL/6 J mice	Chronic – 23 days	10 mg/kg, drinking water.	Fluoxetine	Camp et al. (2012)
Cue (white noise)	Extinction Retrieval	↑	129SI/Svlmj	Chronic – 23 days	10 mg/kg, drinking water	Fluoxetine	Camp et al. (2012)
Context	Expression	↓	S–D rat	Subchronic – 7 days	10 mg/kg, s.c.	Citalopram	Hashimoto et al. (2009)
Context	Expression	↓	Wistar rat	Subchronic – 3 doses in 24 h	10 and 20 mg/kg, i.p.	Fluoxetine	Santos et al. (2006)
Context	Expression	↓	S–D rat	Chronic – 14 days	30 mg/kg, i.p.	Fluvoxamine	Li et al. (2001)
Context	Expression	–	Wistar rat				

Over het algemeen kunnen we aan de hand van voorgaande studies besluiten dat chronische toediening van SSRI's zorgt voor het inhiberen van het aanleren van nieuwe geconditioneerde angsten en dat het ook het uiten van angst tegenhoudt. Het zou ook het uitdoven van geconditioneerde angst verminderen. Het effect van chronische toediening wordt vooral bekomen door downregulatie van NMDA-receptoren. Dit gebeurt vooral in de amygdala en de hippocampus. Bij patiënten met een verhoogde amygdala activiteit, zorgen SSRI's ervoor dat deze activiteit daalt. Deze daling is echter niet altijd even groot in beide helften van de amygdala. De daling is vaak gelateraliseerd waardoor dus enkel in de linker- of de rechterhelft een daling waargenomen wordt. Indien men SSRI's bij gezonde mensen toedient, zal de amygdala-activiteit ook verminderen. Dit zal zorgen voor negatieve effecten. Het verminderen van het aanleren van angsten heeft vooral te maken met een verminderde activatie en plasticiteit in de hippocampus omwille van de SSRI's. ⁽²²⁾

3.7.3 Cognitieve gedragstherapie

3.7.3.1 Algemeen

Cognitieve gedragstherapie is een verzamelnaam van verschillende technieken die gebruikt worden om het gedrag en de denkpatronen van patiënten te veranderen. Er is geen vast patroon dat men moet volgen. In theorie wordt elke behandeling aangepast aan de patiënt waarvoor hij bestemd is. In praktijk ontstaan er de laatste tijd echter wel standaardbehandelrichtlijnen voor specifieke pathologieën. De belangrijkste behandelvormen van cognitieve gedragstherapie zijn, exposuretherapie, responspreventie, operante technieken, socialevaardigheidstraining, cognitieve behandeltechnieken, socratische dialoog en gedragsexperimenten. ⁽¹⁶⁾

De neurobiologische veranderingen zijn verschillend per pathologie. De effecten voor PTSS en specifieke fobie worden hieronder besproken. De anderen zullen buiten beschouwing gelaten worden. ⁽²⁵⁾ In het algemeen kunnen we echter besluiten dat cognitieve gedragstherapie dysfunctionele neurobiologische circuits kan herstellen waardoor de dysfunctie specifiek aan een stoornis opgelost kan geraken. We kunnen dus met onze gedachten onze hersenen aanpassen.

3.7.3.2 CGT bij PTSS

Het al of niet verbeteren van de symptomen van PTSS door cognitieve gedragstherapie kan voorspeld worden door de sterkte van de neurologische respons op gemaskerde angstige gezichten in de bilaterale amygdala en in de ventrale cortex cingularis anterior. Als het effect heeft, ziet men een grotere activatie in de linker dorsale corpus striatum en in het frontale netwerk als reactie op inhiberende controle. Dit heeft een vermindering van de symptomen als gevolg. Het heeft effect bij ongeveer 50% van de patiënten. ⁽²⁵⁾

3.7.3.3 CGT bij specifieke fobie

Cognitieve gedragstherapie zorgt bij specifieke fobie voor vermindering van de expressie van angst. Het effect op de controle van de angst in de hersenen is niet bewezen. ⁽²⁶⁾ Er werd een verminderde activatie gevonden in de linker amygdala, de gyrus fungiforme, de insula anterior en de dorsomediale prefrontale cortex. ^(25, 26, 27)

3.7.4 Combinatietherapie van SSRI en CGT

Doordat SSRI's zorgen voor het inhiberen van het aan- en afleren van angst, zal dit ook interfereren met cognitieve gedragstherapie. Het aanleren van nieuwe condities en het afleren van bestaande gekoppelde CS en US, is namelijk een zeer belangrijk aspect van CGT. Hoewel dit in de praktijk vaak gebeurt, is het volgens recente studies dan ook af te raden deze 2 behandelingen in combinatietherapie te gebruiken. ⁽²²⁾

4. Discussie en conclusie

4.1 Samenvatting van de resultaten

Bijna alle studies die beschouwd werden, werden uitgevoerd met gebruik van klassieke conditionering en/of fMRI. Klassieke conditionering werd gebruikt om zelf te kunnen kiezen met welke stimulus de angst zou worden uitgelokt zodat alle te onderzoeken proefpersonen, meestal muizen of ratten, met dezelfde stimulus te activeren zijn. Meestal werd een auditieve of visuele stimulus gekozen die makkelijk te reproduceren valt. Om waar te nemen waar de angstreactie plaatsvindt in de hersenen wordt een fMRI gebruikt die aan de hand van detectie van verhoogde doorbloeding en verhoogde geoxygeneerde hemoglobineconcentraties kan aantonen waar in de hersenen er een verhoogde activiteit plaatsvindt. Aan de hand van deze technieken werden kort samengevat de volgende resultaten bekomen.

De amygdala met al zijn componenten is de belangrijkste structuur in het angstcircuit. Ze ontvangt impulsen van de structuren die de stimuli verwerken. Het verwerkt en beoordeelt deze impulsen en stuurt het op zijn beurt door naar andere structuren die dan zullen zorgen voor een gepaste reactie. Binnen in de amygdala communiceren de verschillende kernen voornamelijk door middel van GABA en glutamaat. Dit netwerk is zeer ingewikkeld en nog steeds niet volledig uitgeklaard.

In de cortex bevinden zich meerdere kernen die allemaal een betekenis hebben in het angstcircuit. Zo heb je de auditieve en visuele cortex die respectievelijk auditieve en visuele prikkels verwerken en doorgeven naar de amygdala voor beoordeling. Maar je hebt ook de ventromediale prefrontale cortex die de amygdala kan inhiberen en ook instaat voor zelfinzicht en zelfreflectie. Doordat de ventromediale prefrontale cortex den amygdala kan inhiberen, kunnen we met onze wilskracht en onze gedachten angst soms onderdrukken. De mens is het enige wezen dat beschikt over een prefrontale cortex. Wat dus verklaart waarom mensen als enigen kunnen reflecteren over wat we gedaan hebben.

De hippocampus zorgt voor de contextuele angst. In plaats van angst voor een specifieke prikkel, kan de hippocampus er dus voor zorgen dat er angst ontstaat voor de omgeving waar

men eerder in contact is gekomen met een prikkel die angst opwekte. De hippocampus stuurt de prikkels door naar de amygdala die op zijn beurt dan weer zorgt voor een gepaste reactie.

Om de geschikte reactie van het lichaam te verzorgen gebruikt de amygdala verschillende banen. Het periaqueductale grijs staat in voor het bevriezen van angst en de schrikreactie. Deze schrikreactie is een deel van de 'fight or flight response'. De verstijvings- en schrikreactie hebben na het periaqueductale grijs nog een aparte pathway waardoor slechts 1 van deze 2 voorkomt.

De bedkern van stria terminalis, beter bekend als BNST staat in voor het activeren van de HPA-as. Dit zal dus voornamelijk gebeuren bij stressreacties maar ook bij korte angst zal dit gebeuren.

Elke emotie heeft zijn eigen neurobiologische oorsprong en circuit. Om dit te illustreren werd afkeer uitvoerig besproken. De bespreking van afkeer geeft duidelijk weer dat zelfs zeer op elkaar gelijkende emoties toch elk een eigen circuit hebben. Ondanks dit eigen circuit kunnen ze elkaar wel beïnvloeden en zelfs samen voor pathologieën zorgen.

In de pathologieën PTSS en specifieke fobie, komt niet enkel het angstcircuit aan bod. Zo heeft bij PTSS ook de insula een belangrijke functie. De insula heeft in deze context als functie het linken van nieuwe dingen met emotioneel geladen herinneringen. Dit zorgt er dan voor dat we angst kunnen krijgen van zaken die lijken op het meegemaakte trauma. Bij PTSS vinden we een hyperactivatie van de insula. Ook de gyrus dentatus, een deel van de hippocampus, heeft hier een rol. Het zorgt in normale omstandigheden voor het onderscheiden van 2 op elkaar gelijkende herinneringen. Dit is dus defect bij PTSS. Verder vinden we ook een verminderde activiteit in de ventromediale prefrontale cortex, een hyperactivatie van de amygdala met onevenwicht tussen de centromediale en de centrolaterale kern.

De neurologische basis van specifieke fobie is grotendeels hetzelfde als die van PTSS. Ook hier is er een hyperactivatie van de amygdala en de insula en een hypoactivatie van de

mediale prefrontale cortex. Verder zouden ook de cortex cingularis anterior en de orbitofrontale cortex belangrijk zouden zijn.

Om te komen tot een behandeling voor deze pathologieën is het belangrijk te weten welke neurotransmitters de communicatie in en tussen de verschillende hersenstructuren verzorgen. Binnenin de amygdala is dit GABA en glutamaat. Tussen de verschillende structuren spelen vooral serotonine en neuropeptide Y een belangrijke rol. Voor de communicatie tussen de cortex en de amygdala wordt momenteel geopperd voor 4Hz oscillaties, dit moet echter nog verder onderzocht worden.

Tenslotte worden de huidige behandelingen besproken. De meest gebruikte behandelingen zijn momenteel cognitieve gedragstherapie en selectieve serotonine reuptakeinhibitoren. Het mechanisme voor cognitieve gedragstherapie verschilt naargelang de pathologie waarvoor het gebruikt wordt. Met deze techniek passen we de hersenstructuren aan door middel van een wijziging in onze gedachten en gedrag. Dit is een zeer belangrijk gegeven omdat dit bewijst dat onze hersenen niet alleen onze gedachten beïnvloeden maar dat onze gedachten ook onze hersenen kunnen beïnvloeden. SSRI's hebben acuut een ander effect dan chronisch. De mechanismen voor de effecten van zowel de acute als de chronische fasen werden dan ook uitgewerkt. Vervolgens werd de compatibiliteit van beide behandelingen besproken. Hoewel deze zeer vaak samen gebruikt worden, bewijzen recente studies dat SSRI's het effect van de CGT zou tegenwerken. Ze kunnen dus samen gebruikt worden maar het effect van de CGT zal minder groot zijn.

4.2 Methodologie

4.2.1 Methodologische tekortkomingen

Geen enkele methodologie is perfect. Het is dan ook logisch dat ook in deze literatuurstudie enkele tekortkomingen zijn. Het is dan ook belangrijk zowel bij het lezen als bij het schrijven dit in het achterhoofd te houden. Bijna alle studies die uitgevoerd worden met als doel het neurobiologische circuit van angst te achterhalen, maakten gebruik van klassieke conditionering op dieren. Meestal waren deze dieren ratten of muizen. Dit geeft echter al 2 tekortkomingen. Ten eerste kunnen we niet met zekerheid zeggen dat geconditioneerde angst

hetzelfde neurobiologisch circuit aanspreekt als niet-geconditioneerde angst. Hoewel dit vaak wel algemeen aangenomen wordt. Ten tweede zijn de hersenen van dieren anders dan die van mensen. Men mag dan ook niet zomaar concluderen dat resultaten gevonden in dierenproeven ook correct zijn bij mensen.

Enkele studies zoals deze naar de mechanismen van de verschillende pathologieën, werden wel op mensen uitgevoerd. Hier waren de patiëntenpopulaties vaak klein en kunnen we ons ook vragen stellen bij de controlegroep. Voor de controlegroepen wordt er namelijk gesproken over ‘gezonde mensen’. De criteria waaraan men moest voldoen om bij deze groep te behoren, zijn echter niet vermeld. Kunnen we dan wel concluderen dat deze mensen allemaal geen enkele aandoening hebben die de resultaten kunnen beïnvloeden? Bij PTSS waren de conclusies van de verschillende onderzoeken niet altijd dezelfde. De weergegeven resultaten zijn dus de resultaten die het meeste voorkomen. Bij het onderzoek naar het effect van CGT bij mensen met specifieke fobie werden over het algemeen meer vrouwen beschouwd dan mannen. Voor 1 onderzoek werden zelfs enkel vrouwen beschouwd.⁽²⁶⁾ Dit omdat specifieke fobie vaker voor komt bij vrouwen dan bij mannen. Het is echter mogelijk dat deze resultaten dus enkel representatief zijn voor vrouwen en dat bij mannen een specifieke fobie op een andere manier ontstaat. De oscillaties tussen de amygdala en de cortex zijn slechts gebaseerd op 1 studie. Zoals vermeld is deze info dan ook niet echt betrouwbaar. Maar als het bewezen zou worden, zou dit een zeer belangrijke ontdekking zijn. Ten slotte zijn er relatief weinig artikels gebruikt om deze review te schrijven. Is de kwaliteit van de gebruikte artikels hoog genoeg om deze review relevant te maken?

4.2.2 Verdediging van de gebruikte methodologie

Hoewel er relatief weinig artikels effectief gebruikt werden om deze review te schrijven, zijn de gebruikte artikels wel van hoge kwaliteit. Bijna alle gebruikte artikels zijn reviews die voor hun onderzoek wel zeer veel artikels hebben gebruikt. Daarbij zijn de artikels in de referentielijst enkel de artikels waarvan een deel gebruikt is om deze review te schrijven. Daardoor worden de vele artikels die gelezen zijn tijdens het schrijfproces maar niet gebruikt, niet vermeld. Ondanks het feit dat ze niet gebruikt zijn voor het schrijven, werden ze wel al dan niet rechtstreeks gebruikt om de neergeschreven informatie te verifiëren. Voor het schrijven van deze review is waar mogelijk telkens een recente review gebruikt om de huidige bevindingen zo correct mogelijk weer te geven. Hierdoor zouden we moeten kunnen

concluderen dat de geschreven informatie relevant en juist is. Wat betreft de bedenking over geconditioneerde angst, moet men in acht nemen dat de studies die geen conditionering gebruikte om angst op te wekken, meestal op dezelfde resultaten uitkwamen. Men kan er dus vanuit gaan dat geconditioneerde angst vrij representatief is voor alle angstreacties. De dierenproeven worden uiteraard vooral vanwege ethische redenen gebruikt. De weinige proeven die op mensen zijn uitgevoerd, geven tot nu toe echter dezelfde resultaten waardoor men vermoedt dat het angstcircuit gelijklopend is. Dit zou ook logisch zijn vermits angst een emotie is die al sinds het begin van de evolutie bestaat. Zonder angst kunnen dieren niet overleven omdat ze gevaarlijke situaties dan niet zouden ontwijken. Het is dan ook logisch dat angst bij alle dieren grotendeels op dezelfde manier tot stand komt. Over het algemeen kan men dus concluderen dat de gebruikte methodologie hoewel niet perfect, toch betrouwbaar is. Toch blijft het belangrijk deze bedenkingen wel ter beschouwing te nemen.

4.3 Implicaties voor de behandeling en preventie van angststoornissen

4.3.1 algemeen

In deze review werd getracht om de neurobiologische mechanismen van angst en angststoornissen op te helderen om te kijken waar momenteel de behandeling op focust en waar men in de toekomst eventueel nog mogelijkheden kan vinden. Vooraleer men op zoek kan gaan naar een nieuw geneesmiddel tegen angst, moet men namelijk weten waarop men zou kunnen inwerken. De hedendaagse Evidence-Based-Medicine is namelijk gebaseerd op feiten. Men zal dus pas een nieuwe behandeling uittesten als men een gegronde reden heeft om te geloven dat ze zal werken.

Een belangrijk aandachtspunt in de behandeling van angst is dat men niet de bedoeling heeft om angst volledig te stoppen. We hebben angst nodig om ons te behoeden van gevaarlijke situaties of voorwerpen. Het doel van de behandeling van een angststoornis is het normaliseren van angst zodat de patiënt geen hinder meer ondervindt in zijn of haar dagelijkse leven.

4.3.2 huidige behandelingen

Een andere belangrijke factor is serotonine. Serotonine is prominent aanwezig in het angstcircuit en is dan ook een goed uitgangspunt voor een behandeling. De meest gebruikte farmacologische behandeling, namelijk een SSRI, is hierop gebaseerd. Hoewel deze behandeling goed werkt is ze niet perfect, ze geeft nog steeds veel bijwerkingen. Deze bijwerkingen gaan vaak over na de acute fase. Toch zijn er ook in de chronische fase nog bijwerkingen. De voornaamste indicatie voor het voorschrijven van een SSRI is namelijk nog steeds een depressie. Toch blijft het, mede door gebrek aan beter alternatief, nog steeds een eerste keuze voor de behandeling van verschillende angststoornissen waaronder PTSS.

Cognitieve gedragstherapie is misschien wel de belangrijkste en interessantste behandeling. Hier wordt namelijk niets toegediend aan de patiënt. Men probeert alleen de denk- en gedragspatronen te veranderen. Toch merkt men dat ook de neurobiologische circuits aangepast worden. Het effect op de hersenen van de behandeling hangt af van wat er fout liep waardoor er een pathologie ontstond. Dit bewijst dus dat niet alleen onze hersenen ons bewustzijn kunnen veranderen maar dat wij door ons bewustzijn in staat kunnen zijn om onze hersenen te veranderen.

4.3.3 Mogelijke behandelingen in de toekomst

Hoewel in het begin van het opzoekwerk de amygdala, door zijn centrale ligging in het angstcircuit, een uitstekend interventiepunt leek om angst te bestrijden, bleek al snel dat dit geen optie is. De amygdala heeft naast angst echter nog te veel andere belangrijke functies zoals emoties koppelen aan herinneringen, samen met de hippocampus zorgen voor kortetermijngeheugen en ook andere emoties dan angst beoordelen en activeren. Indien men de amygdala beïnvloedt in zijn geheel, zal men dus al deze functies beïnvloeden. Het is wel mogelijk dat als men in de toekomst de volledige interne communicatie in de amygdala kan begrijpen, dat het mogelijk is om alleen de angst te beïnvloeden.

Een ander aangrijpingspunt voor behandelingen in de toekomst is neuropeptide Y. De eerste resultaten over behandelingen met neuropeptide Y zijn vrij positief. Agonisten van Y1- en Y2- receptoren zouden respectievelijk angstreacties kunnen verminderen en de stimulus-angst relatie kunnen laten uitdoven. Het mechanisme van neuropeptide Y is echter nog niet volledig

uitgeklard waardoor men onmogelijk alle effecten van toediening kan voorspellen. Een andere moeilijkheid is dat neuropeptide Y de bloed-hersenbarrière niet kan passeren. Het kan dus enkel de hersenen bereiken via de nucleus arcuate die niet voorbij deze barrière ligt. Een mogelijke oplossing die momenteel verder onderzocht wordt is de nasale toediening. Hier ondervindt men echter geringe absorptie bij mensen waardoor ook dit nog lang niet zeker een oplossing is.

4.3.4 Preventie van angststoornissen

De preventie van angststoornissen is moeilijker. Doordat onze hersenen omhuld zijn door onze schedel kunnen we ze namelijk niet zomaar bekijken of palperen door middel van klinisch onderzoek. De beste mogelijkheid om onze hersenen te bekijken is een fMRI. Een MRI-toestel is echter een duur toestel waarvoor lange wachtlijsten zijn in ziekenhuizen voor het gebruik ervan. Een standaard-screening bij een bepaalde populatie zou dus niet enkel zeer duur zijn maar het zou ook de wachtlijst voor een MRI-onderzoek verlengen. Los daarvan is het nog niet duidelijk of de waar te nemen veranderingen al op voorhand zichtbaar zijn. Het is namelijk nagenoeg onmogelijk om een onderzoek in te stellen met mensen die nog geen angststoornis hebben maar het wel zullen krijgen. Dit is namelijk bijna onmogelijk te voorspellen.

Bij PTSS-patiënten zijn er echter wel een paar duidelijke verschillen te merken aan de hersenen tegenover gezonde mensen. Zo is bijvoorbeeld de hippocampus verkleind, de ventromediale prefrontale cortex is ook verkleind en de mate waarin hij verkleind is representatief voor de ernst van PTSS. Het is goed mogelijk dat deze morfologische veranderingen al waarneembaar zijn vooraleer er zich symptomen voordoen. Dit is echter niet bewezen.

Een andere mogelijkheid voor screening op PTSS is het meten van plasma en CSF-concentraties van neuropeptide Y. Deze zijn namelijk verlaagd bij PTSS en zouden dus gebruikt kunnen worden om PTSS op te sporen. Ook dit is nog niet volledig bewezen en verder onderzoek moet dus nog uitwijzen of dit inderdaad mogelijk is.

Dit alles kan wel nuttig zijn om in de toekomst bij bijvoorbeeld oorlogsveteranen, waar er een duidelijk verhoogde prevalentie is van PTSS, vroegtijdig op te sporen of ze “at risk” zijn.

4.4 Conclusie

Angst in de hersenen is een complex maar interessant gegeven. Ondanks uitvoerig onderzoek in de laatste jaren is nog steeds niet volledig opgehelderd wat er allemaal gebeurt in onze hersenen om een angstreactie te genereren. Toch zien we momenteel vooruitgang in de onderzoeken. Met neuropeptide Y is er zelfs een veelbelovende piste gevonden voor het ontwikkelen van nieuwe medicatie. Belangrijk om te onthouden is echter ook dat onze hersenen ons via angst kunnen controleren. Ze kunnen door een stimuli een reactie creëren waar wij als mens maar weinig tegen in kunnen brengen. Volgens de huidige onderzoeken naar cognitieve gedragstherapie kunnen wij echter ook onze hersenen controleren en zelfs aanpassen door onze gedachten. Dit zonder duidelijke bijwerkingen. Hoewel cognitieve gedragstherapie arbeidsintensief is voor zowel de patiënt als de psychiater of de therapeut, is het nuttig om dit te blijven gebruiken. Het is namelijk nog steeds het veiligste medicijn tegen angststoornissen. Verder onderzoek blijft echter nodig want angststoornissen zijn van alle tijden. Met de huidige problematiek van oorlogen en aanslagen, zit er misschien wel een tijd aan te komen met meer angststoornissen dan voorheen. De correcte behandeling hiervan wordt dus misschien wel belangrijker dan ooit tevoren.

5. Referenties

- (1) LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(October):727–38.
- (2) Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(5):743–60.
- (3) Ledoux JE. Coming to terms with fear. *Pnas*. 2014;111(4):2871–8.
- (4) de Carvalho MR, Dias GP, Cosci F, de-Melo-Neto VL, Bevilaqua MCDN, Gardino PF, et al. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2010;10(2):291–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136384>
- (5) Reimer AE, De Oliveira AR, Brandão ML. Glutamatergic mechanisms of the dorsal periaqueductal gray matter modulate the expression of conditioned freezing and fear-potentiated startle. *Neuroscience*. 2012;219:72–81.
- (6) Cisler J, Olatunji B, Lohr J. Disgust, Fear, and the Anxiety Disorders: A Critical Review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2009;29(1):34–46.
- (7) American psychiatric association. Posttraumatische-stressstoornis in: Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen DSM-5. Uitgeverij Boom, Amsterdam. 2014, 390-393
- (8) Greene T, Neria Y, Gross R. Prevalence, Detection and Correlates of PTSD in the Primary Care Setting: A Systematic Review. *J Clin Psychol Med Settings* [Internet]. Springer US; 2016; opgehaald op 10 maart 2016 van, <http://link.springer.com/10.1007/s10880-016-9449-8>
- (9) Darves-Bornoz et al. Main Traumatic Events in Europe: PTSD in the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders Survey. *Journal of Traumatic Stress*. 2008, 21(5): 455–462
- (10) Epidemiology of PTSD. Online 2016. Opgehaald op 10 maart 2016, van <http://www.ptsd.va.gov/professional/PTSD-overview/epidemiological-facts-ptsd.asp>
- (11) Koenigs M, Grafmann J. Post-traumatic stress disorder: The role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist*. 2009;15(5):540–8.
- (12) Dunsmoor JE, Paz R. Fear Generalization and Anxiety : Behavioral and Neural Mechanisms. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier; 2015;78(5):336–43. Opgehaald op 10 maart 2016 van <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.010>
- (13) Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders : a focused review. 2015;115–26.

- (14) Linares IMP, Trzesniak C, Chagas MHN, Hallak JEC, Nardi AE, Crippa JAS. Neuroimaging in specific phobia disorder: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2012;34(1):101–11.
- (15) Borwin Bandelow, MD, PhD; Sophie Michaelis, MD. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015. 17(3); 327-335
- (16) Hengeveld M.W., van Balkom A.J.L.M., Van Heeringen C., Sabbe B.G.C. *Leerboek psychiatrie*. De tijdstroom, Utrecht. 2014
- (17) Duvarci S., Pare D., Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*. 2014 June 4; 82(5): 966–980
- (18) Pare D, Duvarci S. Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;22(4):717–23. Opgehaald op 26 maart 2016, van <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2012.02.014>
- (19) Tasan RO, Verma D, Wood J, Lach G, Hörner B, Lima TCM De, et al. The role of Neuropeptide Y in fear conditioning and extinction. *Neuropeptides*. 2016; 55: 111–26.
- (20) Reichmann F, Holzer P. Neuropeptides Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*. 2016; 55: 99–109.
- (21) American psychiatric association. Specifieke fobie in: *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen DSM-5*. Uitgeverij Boom, Amsterdam. 2014, 298-299
- (22) Burghardt NS, Bauer EP. acute and chronic effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on fear conditioning : implications for underlying fear circuits. *Neuroscience*. 2013; 247: 253–72.
- (23) Bauer EP. Serotonin in fear conditioning processes. *Behavioural Brain Research*. 2015; 277: 68–77.
- (24) Karalis N, Dejean C, Chaudun F, Khoder S, Rozeske RR, Wurtz H, et al. 4-Hz oscillations synchronize prefrontal – amygdala circuits during fear behavior. *Nature neuroscience* 2016; Opgehaald op 14 maart 2016 van Pubmed
- (25) Brooks S.J., PhD; Stein D. J., PhD. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015; 17(3): 261-279
- (26) Lipka J, Hoffmann M, Miltner WHR, Straube T. Effects of Cognitive-Behavioral Therapy on Brain. *Biol Psychiatry*. 2013;1–9.
- (27) Paquette V, Le J, Mensour B, Leroux J. “ Change the mind and you change the brain ”: effects of cognitive- behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*. 2003;18:401–9.