

# The pathogenesis of panic disorder : the role of cognitions and conditioning in the development of panic disorder

Citation for published version (APA):

De Cort, K. (2013). *The pathogenesis of panic disorder : the role of cognitions and conditioning in the development of panic disorder*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20130703kd>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20130703kd](https://doi.org/10.26481/dis.20130703kd)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Samenvatting en Conclusies**

Het doel van dit proefschrift bestond erin om de onderliggende mechanismen van de Paniekstoornis (PS) te onderzoeken. Een PS kenmerkt zich door onverwachte en steeds terugkerende paniekaanvallen. De hevige anticipatieangst die gepaard gaat met de paniekaanvallen kan iemands leven sterk beperken. Uit onderzoek blijkt dat onverwachte paniekaanvallen in de algemene populatie vaker voorkomen en niet noodzakelijk pathologisch zijn. Pas wanneer iemand ook aanhoudende anticipatieangst voor de paniekaanvallen gaat ontwikkelen kan men van een stoornis spreken. De afgelopen jaren werden de cognitieve theorie en de leertheorie als belangrijk model voor het verklaren van de pathogenese van PS voorgedragen. In de eerste **drie hoofdstukken** belichtten we de cognitieve visie (Clark, 1986) en formuleerden we drie toetsbare hypotheses. Vervolgens hebben we deze getest in vijf opeenvolgende experimenten. In de cognitieve theorie (CT) wordt gesteld dat paniek het rechtstreeks gevolg is van de catastrofale misinterpretaties van lichamelijke sensaties. Paniekaanvallen treden op wanneer een persoon optredende lichamelijke sensaties gaat interpreteren als gevaarlijk en indicatief voor dreigend onheil (bv. hartslagverhoging als voorbode voor een hartaanval). Op deze manier worden PS patiënten hyperalert op lichamelijke gewaarwordingen. Dit resulteert in een zogenaamde ‘aandachtsbias’ voor fysieke cues die geassocieerd zijn met paniek. Vervolgens kan deze ‘aandachtsbias’ ervoor zorgen dat de cirkel van misinterpretaties opnieuw wordt geactiveerd. Samengevat, de kern van de CT omvat drie hypotheses: 1. PS patiënten hebben inhoud-specifieke catastrofale misinterpretaties met betrekking tot hun fysieke gewaarwordingen (bias specificiteit); 2. Deze interpretatieve bias is specifiek voor PS patiënten (en dus niet voor andere angststoornissen) (stoornis specificiteit) en 3. Deze specifieke catastrofale cognities worden beschouwd als voldoende en noodzakelijk in de productie van paniekaanvallen (causaliteit).

In onze eerste studie (**hoofdstuk 1**) werd het bestaan van een PS-specifiek ‘aandachtsbias’ effect in PS patiënten nagegaan, uitgedrukt in bias en stoornis specificiteit. Patiënten met PS (N=32), patiënten met verschillende andere angststoornissen (N=25) en een gezonde controlegroep (N=26) voerden een emotionele stroop taak uit met drie types van woordparen: paniek bedreigend, algemeen bedreigend en neutraal. We vonden geen enkel bewijs voor stoornis noch voor bias specificiteit in PS patiënten. Onze resultaten zijn in contrast met de conclusies van voorgaand onderzoek, waar de resultaten over het algemeen genomen (incorrect) geïnterpreteerd worden als bewijs voor het bestaan van zulk een specifiek effect (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van IJzendoorn, 2007; Williams, Mathews, & MacLeod, 1996).

Op basis van ons onderzoek, waarin de beperkingen van eerder onderzoek in aanmerking werden genomen, twijfelen we sterk aan het bestaan van een specifieke aandachtsbias bij PS.

In de daaropvolgende twee experimenten (**Hoofdstuk 2**) waren we geïnteresseerd in de cognitieve bewering dat PS gekenmerkt wordt door het catastrofaal interpreteren van onschuldige lichamelijke symptomen (= hypothese 1) en dit enkel geldt voor PS patiënten (= hypothese 2). Om het spontane/automatische karakter van deze catastrofale misinterpre-

taties te ondervangen voerden we 2 experimenten uit waarin een priming procedure werd gebruikt. We maakten gebruik van drie groepen deelnemers: patiënten met PS (N=31), patiënten met verschillende andere angststoornissen (N=25) en een gezonde controle groep (N=30). Er werden 2 soorten van woordparen aangeboden: paniek relevant en neutraal. In overeenstemming met de verwachtingen vanuit het cognitieve model en de 'specificiteit' assumpties, vertoonden PS patiënten een versnelde respons bij de cruciale paniek trials. Dit was niet zichtbaar bij de angstige en gezonde controle groep. Interessant is echter dat significante priming effecten ook geobserveerd werden voor een deel van de gezonde controle proefpersonen die in de gezondheidszorg werkten en geen voorgeschiedenis hadden van PS. Deze onverwachte bevinding werd vervolgens in een tweede experiment expliciet onderzocht en gerepliceerd. Als zulke selectieve gevaar-associaties in dezelfde mate geobserveerd kunnen worden in paniek-vrije deelnemers als in PS patiënten, veroorzaakt dit op zijn minst twijfels of deze associaties een voldoende basis zijn voor het uitlokken van paniekaanvallen.

Samengevat, deze resultaten suggereren dat associaties tussen onschuldige lichamelijke symptomen en catastrofale gevolgen zowel kunnen voortvloeien uit professionele kennis als uit ervaring en dus niet noodzakelijk mogen gezien worden als pathogeen. Deze observatie ondermijnt eerder de causaliteitshypothese van CT, waar het bestaan van catastrofale misinterpretaties gezien wordt als voldoende en noodzakelijk in de ontwikkeling tot PS.

Derhalve, in de volgende twee studies (**hoofdstuk 3**) hebben we getracht om deze laatste hypothese met betrekking tot de causale rol van catastrofale misinterpretaties in het uitlokken van paniekaanvallen in PS patiënten (stoornis specificiteit) experimenteel te testen. Opnieuw werden drie groepen van deelnemers geselecteerd: patiënten met PS (N=20), patiënten met verschillende andere angststoornissen (N=20) en een gezonde controle groep (N=30). Om de ecologische validiteit te verhogen hebben we eerst een stimulus validatie experiment uitgevoerd. Hieruitvolgend werden negen geschikte paniek en neutrale woordparen gepresenteerd aan de deelnemers. Opnieuw vonden we geen ondersteuning voor de cognitieve visie. Onze resultaten toonden aan dat geen enkele deelnemer een paniekaanval ervaarde na het lezen van de woordparen. Hoewel de PS patiënten niet in paniek waren, vertoonden ze toch iets meer angst dan gezonde deelnemers bij het lezen van paniek woordparen in vergelijking met neutrale woordparen. Er was echter geen verschil in angstniveau tussen de PS patiënten en angstige controle patiënten. Beide observaties bevestigen de ecologische validiteit van de experimentele opstelling, maar illustreert ook de non-specificiteit van catastrofaal denken. De huidige resultaten suggereren eerder dat catastrofaal denken een rol speelt bij de anticipatie angst van angstige patiënten, maar niet noodzakelijkerwijs bij het optreden van de paniekaanvallen zelf.

Concluderend kunnen we stellen dat onze opeenvolgende experimenten (**hoofdstuk 1-3**) geen enkele van de drie hypothesen van de cognitieve visie kunnen ondersteunen. Er zijn wel aanwijzingen dat catastrofale associaties aanwezig zijn bij PS patiënten en dat deze angst veroorzaken, echter zonder stoornis specifiek te zijn, noch in staat om paniekaanvallen

uit te lokken. Verder toonden we aan dat hulpverleners eveneens catastrofale misinterpretaties hebben zonder dat deze angst, noch paniekaanvallen uitlokken. Dus, het hebben van catastrofale misinterpretaties lijkt niet voldoende voor het ontwikkelen van een PS. Het blijft echter nog een open vraag of catastrofale misinterpretaties zelfs noodzakelijk zijn voor het uitlokken van paniekaanvallen. Het is wel zeer aannemelijk dat catastrofaal denken een centrale rol speelt in de anticipatieangst (en dus niet paniekaanvallen) hetgeen ook een kenmerk is van PS patiënten.

Aangezien de cognitieve theorie in zijn verklaringen onvoldoende lijkt, verleggen we onze focus in het tweede deel van dit proefschrift naar de leertheorie van PS.

Er wordt verondersteld dat Intero-interoceptieve Conditionering (IC) cruciaal is in de pathogenese van PS (Bouton, Mineka, & Barlow, 2001). IC ontstaat wanneer een initieel neutrale interoceptieve stimulus angst uitlokt vanwege een contingente aanbidding van deze stimulus met een ongeconditioneerde stimulus (UCS). Hierdoor gaat de initieel neutrale stimulus als voorspeller (geconditioneerde stimulus, CS) fungeren voor de UCS. Met name de eerste interoceptieve voorlopers van een paniekaanval (zoals zweten, hartkloppingen, ...) worden een CS, hetgeen meer intense arousal voorspelt en angst als een geconditioneerde reactie uitlokt (CR, Razran, 1961). Deze angstrespons kan leiden tot extra en meer intense interoceptieve stimuli (meer hartkloppingen, zweten, sneller ademen, ...) die angst triggeren en versterken en uiteindelijk uitmonden in paniek. Angst wordt dus zo een voorloper van paniek. IC kan verklaren waarom paniekaanvallen optreden in zowel de aan- als afwezigheid van externe cues (en ook catastrofaal denken) en lijken "out of the blue" te ontstaan. In het tweede deel van dit proefschrift (**hoofdstuk 4-5**) hadden we als doel om de leertheorie van PS (Bouton et al., 2001) te testen door middel van een differentieel interoceptief conditioneringsparadigma. Gebaseerd op eerdere gegevens stelden Bouton et al. (2001) voor dat hoe dichter (in tijd) en meer vergelijkbaar de CS is ten opzichte van de UCS des te sterker en meer vergelijkbaar de CR zal zijn ten opzichte van de ongeconditioneerde reactie. Interoceptieve cues zoals gevoelens van ademnood vormen een essentieel onderdeel van een paniekaanval. Het gebruik van dergelijke interoceptieve cues zou dus interoceptieve conditionering bij PS kunnen faciliteren. We trachtten daarom in onze studies 'gevoelens van ademnood' op te roepen als een paniek-relevante CS. Het gebruik van een werkelijke paniekrelevante UCS door middel van inhalaties van 35% CO<sub>2</sub> bevordert de ecologische validiteit in het onderzoek naar PS. In ons differentieel paradigma werd tijdens de acquisitie-fase 3 CSs+ opgevolgd door een inhalatie van 35% CO<sub>2</sub> en 3 CSs- door een inhalatie van kamerlucht. Vervolgens werden in de testfase beide CSs+/- opgevolgd door kamerlucht.

In ons eerste experiment (**hoofdstuk 4**) werden 'gevoelens van ademnood' opgewekt via imaginatie van scripts. Drieëndertig gezonde deelnemers werden toegewezen aan één van de drie script condities: 'ademnood', 'neutraal', 'aandrang'. In overeenstemming met LT vertoonden enkel deelnemers in de ademnood conditie een selectief conditioneringseffect. Zij vertoonden namelijk meer vrees en hadden een significante hogere toename in hoeveelheid

ingeademde lucht dan de deelnemers van de controle condities. Echter, hoewel de deelnemers in de ademnood conditie sterker reageerden dan deze in de controle condities, waren ze toch niet geheel in staat om te discrimineren tussen CS+/. Dit laatste zou namelijk een krachtigere indicatie van conditionering zijn. De relatief kleine proefgroep, het eerder laag algemeen niveau van angst en het gebruik van scripts in plaats van werkelijke interne sensaties als CS waren duidelijke beperkingen van dit onderzoek.

Daarom hebben we in onze laatste studie (**hoofdstuk 5**) getracht om werkelijke gevoelens van ademnood als een CS uit te lokken via het gebruik van respiratoire ademhalingsweerstand. Daarenboven werden de zesenzestig gezonde deelnemers op voorhand onderverdeeld in twee groepen op basis van hun angstgevoeligheid. Twee ademhalingsweerstand, één van een lage en één van middelmatige intensiteit werden gebruikt als CS+ en CS- in een differentieel conditioneringsparadigma. In lijn met de verwachtingen was de zelfgerapporteerde angst, het ademgedrag en de huidgeleiding tijdens de acquisitiefase verhoogd bij de middelmatige ademhalingsweerstand in vergelijking tot de lage ademhalingsweerstand. Een interessante bevinding tijdens de acquisitiefase betrof het verschil in angstgevoeligheid tussen de deelnemers. De hoog angstgevoelige deelnemers vertoonden minder verschil in end-tidal CO<sub>2</sub> en huidgeleiding tussen beide ademhalingsweerstand dan de laag angstgevoelige deelnemers. In overeenstemming met de IC theorie van PS (Bouton et al., 2001) werden in dit onderzoek tijdens de testfase leer-gerelateerde verschillen aangetoond in alle metingen en dit blijkbaar onafhankelijk van het niveau van angstgevoeligheid. Terwijl discriminatief leren tot stand kwam los van het niveau van angstgevoeligheid, vertoonden hoog angstgevoelige deelnemers in hun huidgeleiding toch een verminderde extinctie. Deze laatste observatie is interessant in de context van PS. De schijnbare onmogelijkheid van hoog angstgevoelige personen om te leren dat de CS+ niet langer een ‘gevaar cue’ is, lijkt in overeenstemming met het klinische beeld van de persisterende anticipatieangst in PS patiënten, zelfs in de afwezigheid van een paniekaanval.

Concluderend kunnen op basis van dit proefschrift 2 conclusies gemaakt worden.

1. “Paniekaanvallen zijn niet het gevolg van de catastrofale misinterpretaties van lichamelijke sensaties, maar cognities spelen een rol in paniekstoornis”.
2. “Paniekstoornis is het gevolg van intero-interoceptieve conditionering”.

Zowel de leertheorie als de cognitieve theorie lijken waardevol in het verklaren van verschillende aspecten van de paniekstoornis en kunnen naast elkaar bestaan. Deze thesis had als doel om meer inzicht te verkrijgen in de pathogenese van de paniekstoornis. Deze kennis kan op de langere termijn uiteraard ook de behandeling van PS verbeteren. Op basis van dit proefschrift verwachten we dat het gebruik van interoceptieve exposure een cruciaal element zal blijken in de behandeling van PS. Tot op heden wordt deze techniek slechts beperkt ingezet en dan nog meestal via oefeningen die slechts een fractie van de paniek symptomen opwekken. Daarom stellen wij voor om in de behandeling van PS ook gebruik te maken van de 35% CO<sub>2</sub> challenge als een effectieve techniek in het kader van interoceptieve exposure.

## Referenties

- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M., & van IJzendoorn, M. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological Bulletin, 133*(1), 1-24.
- Bouton, M. E., Mineka, S., & Barlow, D. (2001). A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review, 108*, 4-32.
- Clark, D. (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy, 24*, 461-470.
- Razran, G. (1961). The observable unconscious and the inferable conscious in current Soviet psychophysiology: Interoceptive conditioning, semantic conditioning, and the orienting reflex. *Psychological Review, 68*, 81-150.
- Williams, J., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin, 120*, 3-24.