

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

Boom

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

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

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

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

info@boomamsterdam.nl
www.boomuitgeversamsterdam.nl

Optimaliseren van exposuretherapie met een inhibitory-retrieval- aanpak en de OptEx Nexus¹

BRAM VERVLIET, DIRK HERMANS, MICHAEL TREANOR, TOMISLAV
ZBOZINEK & MICHELLE G. CRASKE

Voorwoord tot de Nederlandse vertaling

Dit artikel is een zo goed als letterlijke vertaling van het Engelstalige artikel van Craske en collega's, 'Optimizing exposure therapy with an inhibitory retrieval approach and the OptEx Nexus' dat in 2022 verscheen in *Behaviour Research and Therapy*. Het artikel is een update van een oorspronkelijke bijdrage uit 2014 (Craske et al., 2014; in vertaling in *Gedragstherapie*: Vervliet et al., 2014). Het artikel beschrijft de theoretische grondvesten en klinische uitwerkingen van een op inhibitorisch leren gebaseerde visie op exposuretherapie voor angststoornissen. Het is daarom bij uitstek interessant voor gedragstherapeuten die met angstcliënten werken. Om de lezer beter in staat te stellen de gerefereerde Engelstalige werken te raadplegen, hebben we ervoor gekozen de Engelstalige technische termen over te nemen (exposure, renewal, CS, US, enzovoort). Ons artikel bestaat uit: (1) de vertaling van het oorspronkelijke artikel, en (2) een uitgebreid klinisch deel als 'aanvullend materiaal'. Dit laatste bevat de klinische toepassing via casusvignettes en is online raadpleegbaar op www.tijdschriftgedragstherapie.nl/inhoud?jaar=2024&nummer=1. Het artikel van Craske en collega's is een lijk stuk, waarvan de volle appreciatie bij momenten een enigszins volgehouden aandacht vergt. We hebben er daarom voor gekozen om de vertaling te laten voorafgaan door een kort inleidend artikel eerder in dit nummer van *Gedragstherapie* (Hermans & Vervliet, 2024), waarin we de belangrijkste concepten en innovaties toelichten en illustreren aan de hand van



- 1 Dit artikel verscheen oorspronkelijk in *Behaviour Research and Therapy*: Craske, M. G., Treanor, M., Zbozinek, T. D., & Vervliet, B. (2022). Optimizing exposure therapy with an inhibitory retrieval approach and the OptEx Nexus. *Behaviour Research and Therapy*, 152, 104069. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104069>. *Opgenomen met toestemming van Elsevier.*

een casus. Deze proloog biedt een helpend kader om de rijkdom van het artikel van Craske en collega's (2022) voldoende op waarde te schatten.

Samenvatting

Onderzoek tijdens de laatste decennia heeft het onderscheid duidelijk gemaakt tussen excitatorische en inhibitorische pavloviaanse leermechanismen. Op grond van dit onderscheid legt state-of-the-art exposuretherapie voor angststoornissen de nadruk op inhibitorisch leren als het voornaamste mechanisme voor langdurige vermindering van angst, vrees en vermijding. Zeven jaar geleden hebben wij (Craske et al., 2014) exposuretherapie samengevat vanuit een inhibitorisch-lerenperspectief, waarbij wij ons concentreerden op acht strategieën om exposure te optimaliseren. Hier actualiseren wij dit model op basis van recent werk en beschrijven wij hoe exposuretherapie uitgevoerd kan worden vanuit een inhibitory-retrieval-benadering, en moedigen wij verder empirisch onderzoek van de uitgangspunten ervan aan. Daartoe begeleiden wij de lezer bij het gebruik van de OptEx Nexus: een hulpmiddel voor klinici om exposuretherapie uit te voeren vanuit een inhibitory-retrieval-benadering. Wij categoriseren exposurestrategieën als fundamenteel (verwachtingsdisconfirmatie, aandacht voor de gevreesde stimulus en/of situatie, verwijdering van veiligheidssignalen, mentale herhaling na exposure), gevorderd (*deepened extinction*, occasioneel bekrachtigde extinctie) en bevordering van generalisatie van het leren (*retrieval cues*, multipele contexten, stimulusvariabiliteit, positief affect). Verder bespreken wij het leren van extinctie met gevreesde uitkomsten die verder in de toekomst liggen, de rol van vermijding, en alternatieve modellen en benaderingen van exposuretherapie, waaronder contraconditionering, *novelty-enhanced* extinctie, latente-oorzaakmodellen en reconsolidatie. Tenslotte illustreren wij de klinische implementatie van exposuretherapie vanuit een inhibitory-retrieval-benadering aan de hand van vignetten (zie aanvullend materiaal).

Trefwoorden: exposure, inhibitorisch leren, angst

INLEIDING

Een aantal jaren geleden begonnen wij vragen te stellen bij de op habituatie gebaseerde modellen van exposuretherapie. Deze modellen beschouwen angstdaling binnen de exposuresessie als de cruciale determinant van angstreductie op lange termijn, samen met het leidende principe van 'in de situatie blijven tot de angst verdwijnt'. Op basis van klinische observaties en ontwikkelingen in de studie van uitdoving (extinctie) van vrees plaatsten we vraagtekens bij dit perspectief. Klinische waarnemingen toonden aan

dat angstdaling binnen een bepaalde exposuresessie niet voorspellend was voor de langetermijnresultaten van de exposurebehandeling. Samen met deze klinische waarnemingen kwam er steeds meer bewijs voor *inhibitory retrieval based models* van extinctieleren, waarbij extinctie wordt gezien als het resultaat van de ontwikkeling van nieuwe geheugenrepresentaties die concurreren met de oorspronkelijke angstherinneringen, maar die niet uitwissen (Bouton, 1993, 2002). Het intacte oorspronkelijke angstgeheugen is onder bepaalde omstandigheden dominant, wat leidt tot een ‘terugkeer van vrees’ (*return of fear*; ROF), onafhankelijk van de mate waarin de angst is afgenomen tijdens de extinctie of blootstelling. Als gevolg van deze inzichten ontwikkelden wij een *inhibitory-retrieval*-benadering van exposuretherapie, die *prediction error*-modellen voor extinctieleren combineert met strategieën om de impact van het oorspronkelijke angstgeheugen te minimaliseren (Craske et al., 2008, 2014).² Het doel van dit artikel is om ons *inhibitory-retrieval*-model voor exposuretherapie te updaten met de meest recente inzichten rond extinctieleren en klinische trials, teneinde zo onze therapeutische strategieën te verfijnen. We geven meer erkenning aan de rol van vermijdingsgedrag, aangezien de terugkeer van vrees ongetwijfeld afneemt met bijkomende extinctie-ervaringen, maar wel een kritiek pad is naar volledige terugval wanneer het gepaard gaat met vermijdingsgedrag dat dergelijke herstellende extinctie verhindert. Tevens bespreken we andere modellen van geheugenmodificatie, waaronder contraconditionering en *novelty enhanced* extinctie, alsook klinische situaties van onzekere toekomstige dreiging, waarbij tijdens de exposuretherapie aanvullende mechanismen uit de associatieve leertheorie op passende wijze ingezet kunnen worden. Theoretische grondslagen en empirische steun voor elke therapeutische strategie worden aangevuld met klinische toepassingen. Ten slotte bekijken we de relevantie van alternatieven voor het *inhibitory-retrieval*-model, zoals latente toestandsmodellen en het *sometimes-opponent-process*-model (SOP-model).

HET INHIBITORY RETRIEVAL MODEL OF EXTINCTION

.....

Exposuretherapie behelst herhaalde confrontatie met gevreesde stimuli (voorwerpen, situaties, interoceptieve cues of herinneringen) in afwezigheid van de gevreesde uitkomst. Procedureel is dit gelijkwaardig aan de uitdoving van vrees (extinctie), waarbij de voorwaardelijke stimulus (CS), die

- 2 We gebruikten aanvankelijk de term ‘inhibitorisch leren’, maar hebben die later gewijzigd in ‘inhibitorisch ophalen’ (*inhibitory retrieval*), omdat uit de bestaande literatuur blijkt dat extinctieleren de geconditioneerde stimulus niet wijzigt in een geconditioneerde inhibitor, maar dat het ophalen van de uitdovingsherinnering het ophalen van de oorspronkelijke angstherinnering ‘inhibeert’.

eerder gepaard ging met een aversieve uitkomst (onvoorwaardelijke stimulus, US), herhaaldelijk gepresenteerd wordt zonder gevolgd te worden door de US. Het inhibitory-retrieval-model van extinctie stelt dat de oorspronkelijke CS-US-associatie die tijdens de angstconditionering is verworven niet wordt gewist tijdens extinctie, maar intact wordt gelaten, terwijl nieuwe, secundaire kennis over de CS-US-associatie zich ontwikkelt – met name dat de CS niet langer de US voerspelt (Bouton, 1993). Bijgevolg heeft de CS na uitdoving twee betekenissen: de oorspronkelijke excitatorische betekenis (CS-US) en een nieuwe inhibitorische betekenis (CS-noUS). Het inhibitory-retrieval-model stelt dat het ophalen van de uitdovingsherinnering het ophalen van de oorspronkelijke excitatorische herinnering remt.³

Onderzoek naar de neurale mechanismen van uitdovingsleren ondersteunt dit duale model, aangezien de neurologische circuits van angstexcitatie (waaronder basolaterale en centromediale nuclei van de amygdala, dorsale anterieure cingulate cortex en insulaire cortex) verschillen van de hersencircuits die ten grondslag liggen aan angstinhibitie, en met name aan het ophalen van uitdovingsherinneringen (waaronder de hippocampus en ventromediale prefrontale cortex, vmPFC) (Bouton et al., 2021).⁴ Men neemt aan dat de hippocampus een kritieke rol speelt bij de contextualisering van extinctieherinneringen. Het is aannemelijk dat wanneer de testcontext voldoende lijkt op de uitdovingscontext, de hippocampus een signaal geeft aan de vmPFC om lokale inhibitorische netwerken in de amygdala te activeren die de centromediale kern en *downstream* angstreacties downreguleren (Greco & Liberzon, 2016; Maren & Holmes, 2016).

Het behoud van ten minste een deel van de oorspronkelijke excitatorische associatie kan op verschillende manieren aan het licht komen. Elk van die manieren relateert aan de terugkeer van angst na exposuretherapie of verhoogde angst bij het opnieuw tegenkomen van de stimulus die de kern van de exposuretherapie was, vergeleken met het angstniveau aan het eind van de laatste exposuresessie. De eerste vorm is ‘spontaan herstel’, oftewel een toegenomen intensiteit van de voorwaardelijke vreesrespons in verhouding tot de hoeveelheid tijd sinds het einde van de uitdoving (Quirk, 2002). Klinisch gezien komt dit effect overeen met de terugkeer van de angst met het verstrijken van de tijd sinds de laatste exposuresessie. Ten tweede, om-

- 3 Dit moet niet verward worden met de ontwikkeling van conditionele inhibitorische eigenschappen van het CS tijdens *deepened extinction* (Leung et al., 2012), dat een ander proces is.
- 4 Opmerkelijk is dat in verschillende studies naar menselijke vreesconditionering geen significante activering van de amygdala is waargenomen, misschien als gevolg van een verminderde saillantie van de bedreiging of een onvermogen van fMRI om voorbijgaande amygdalaresponsen te detecteren (Fullana et al., 2016, 2018; Somerville et al., 2013). Ander onderzoek heeft een meer prominente rol gesuggereerd voor amygdala-activatie tijdens een aversieve US (bijvoorbeeld schok) dan tijdens anticipatie (dat wil zeggen: CS+) (Klumpers et al., 2017).

dat extinctieleren gemoduleerd of gestuurd wordt door de context (Trask et al., 2017), treedt *renewal* van geconditioneerde vrees op als de omringende context wijzigt tussen extinctie en hertest (bijvoorbeeld ABA-, ABC- of AAB-renewal) (Bouton, 2002). Deze effecten zijn experimenteel waargenomen bij subklinische groepen die blootstellingstherapie ondergingen in een bepaalde context en vervolgens getest werden in dezelfde of een andere context (bijvoorbeeld: Balooch et al., 2012; Craske, Fanselow et al., 2019). Het klinisch equivalent is verhoogde angst die optreedt als men de kernstimulus van de exposuretherapie opnieuw tegenkomt in andere omstandigheden, hetzij tussen de exposuresessies, hetzij na afloop van de exposuretherapie. Ten derde treedt *reinstatement* van geconditioneerde vrees op als de US onvoorspeld wordt aangeboden na extinctie (noCS-US; Haaker et al., 2014). Op eenzelfde wijze kunnen onaangename gebeurtenissen na exposuretherapie leiden tot een terugkeer van angst als de exposurestimulus wordt aangetroffen in de context waarin de onvoorspelde US optrad. Een klinisch voorbeeld is een toegenomen angst om te spreken tijdens vergaderingen op het werk na een onverwachte confrontatie met een boze collega. Ten vierde treedt 'reacquisitie' van vrees op wanneer de CS en US opnieuw samen worden aangeboden na extinctie (Zbozinek & Craske, 2017a), zoals kan gebeuren wanneer een cliënt opnieuw getraumatiseerd wordt in een gewelddadige thuissituatie. De processen die het voortbestaan van het angstgeheugen aan het licht brengen, bieden wegen waarlangs blootstellingstherapie geoptimaliseerd kan worden om de terugkeer van angst te verminderen (Craske et al., 2008, 2014). Inhibitory-retrieval-modellen van extinctie wijzen op het belang van: (1) het ontwikkelen van associaties tijdens de blootstellingstherapie die concurreren met de initiële excitatorische associaties, en (2) van het vergroten van hun oproepbaarheid om de terugkeer van angst door spontaan herstel, contextuele renewal, reinstatement en reacquisitie van voorwaardelijke angst te beperken.

Hoewel het geen onderwerp is van het huidige artikel, vertonen personen die risico lopen op of lijden aan angst verschillende tekenen van beperkingen in inhibitorische regulatie (Jovanovic et al., 2012) en in processen van uitdovingsleren (Cooper et al., 2018; Duits et al., 2015; Lissek et al., 2010), waaronder een ontregeling in neurale gebieden die betrokken zijn bij uitdovingsleren op lange termijn (vmPFC) (Lissek et al., 2014). Deze *deficits* zouden bijdragen aan de verbreiding en de persistentie van vrees en angst, en daardoor ook tot het ontstaan van angststoornissen (Craske et al., 2018). Met name kunnen bij personen met angststoornissen de processen verstoord zijn die centraal staan in de blootstellingstherapie: het uitdovingsleren en het ophalen van het extinctiegeheugen. Dit kan voor een deel verklaren waarom de effecten van exposure lager liggen dan gewenst is en de terugkeer van vrees hoger dan gehoopt (Craske & Mystkowski, 2006; Loerinc et al., 2015). In deze context is het boeiend om vast te stellen dat extinctieleren het effect van exposuretherapie bij volwassenen en kinderen voorspelt (Forcadell et

al., 2017; Geller et al., 2019; Waters & Pine, 2016), met inbegrip van neurale markers van extinctie (Helpman et al., 2016; Lange et al., 2020).

20

OPTIMALISEREN VAN UITDOVINGSLEREN TIJDENS EXPOSURE:
GRONDBEGINSELEN

.....

Extinctieleren wordt verondersteld plaats te vinden als een functie van *prediction error* of *mismatch* tussen een hoge US-verwachting (hetzij expliciet, hetzij impliciet) en een lage feitelijke kans of frequentie waarmee de US voorkomt (Rescorla & Wagner, 1972). Leren vindt plaats wanneer de uitkomsten ‘verrassend’ zijn. Volgens dit principe zouden uitdovingsherinneringen met name gevormd worden naar aanleiding van sterke mismatches of verwachtingsdisconfirmatie ten aanzien van bedreigende uitkomsten. Recente studies bij knaagdieren hebben uitgewezen dat een specifieke combinatie van dopaminerge neuronen in de middenhersenen (de ventrale tegmentale zone) in bepaalde patronen ‘vuurt’ en daarbij gerelateerd is aan de prediction error-signalen bij de uitdoving van vrees. Als deze neuronen worden stilgelegd op het precieze moment van de voorspelfout (dat wil zeggen: op het moment waarop de verwachte aversieve US achterwege blijft), wordt het extinctieleren volledig verhinderd (Kalisch et al., 2019). Dit is in overeenstemming met andere studies naar prediction error in de context van beloningsleren (Schultz, 2016). Het ventrale tegmentale gebied is dus de plaats in de hersenen die een beter dan verwachte uitkomst signaleert: een onverwachte beloning of een onverwachte weglating van dreiging.

Het Rescorla-Wagner-model benoemde voorspellingsfout (prediction error) terecht als de motor van extinctieleren, maar legde ten onrechte de nadruk op het *afleren* van de excitatorische CS-US-associatie. Een daaropvolgende golf van theorieën leidde tot aanpassingen aan de oorspronkelijke formule, waarbij de voorspelfout een concurrerende inhibitorische associatie opbouwt, in plaats van de oude excitatorische associatie uit te wissen, zoals geschetst in het inhibitory-retrieval-model (Bouton, 1993; Pearce & Hall, 1980; voor recente toepassingen, zie: Zbozinek et al., 2022). In het inhibitory-retrieval-model van exposuretherapie is prediction error het kritieke proces voor het genereren van *nieuw* extinctieleren, dat in het geheugen wordt opgeslagen en concurreert met het oorspronkelijke vreesleren. Inderdaad voorspellen neurale responsen die indicatief zijn voor prediction error tijdens het uitdovingsleren het resultaat van exposuretherapie voor fobieën (Lange et al., 2020). Er is echter verder empirisch onderzoek nodig om vast te stellen in hoeverre focussen op prediction error tijdens de exposuretherapie de werkzaamheid daarvan verbetert ten opzichte van andere benaderingen (bijvoorbeeld habituatie).

ASSOCIATIEVE KAART: OPTEX NEXUS

.....

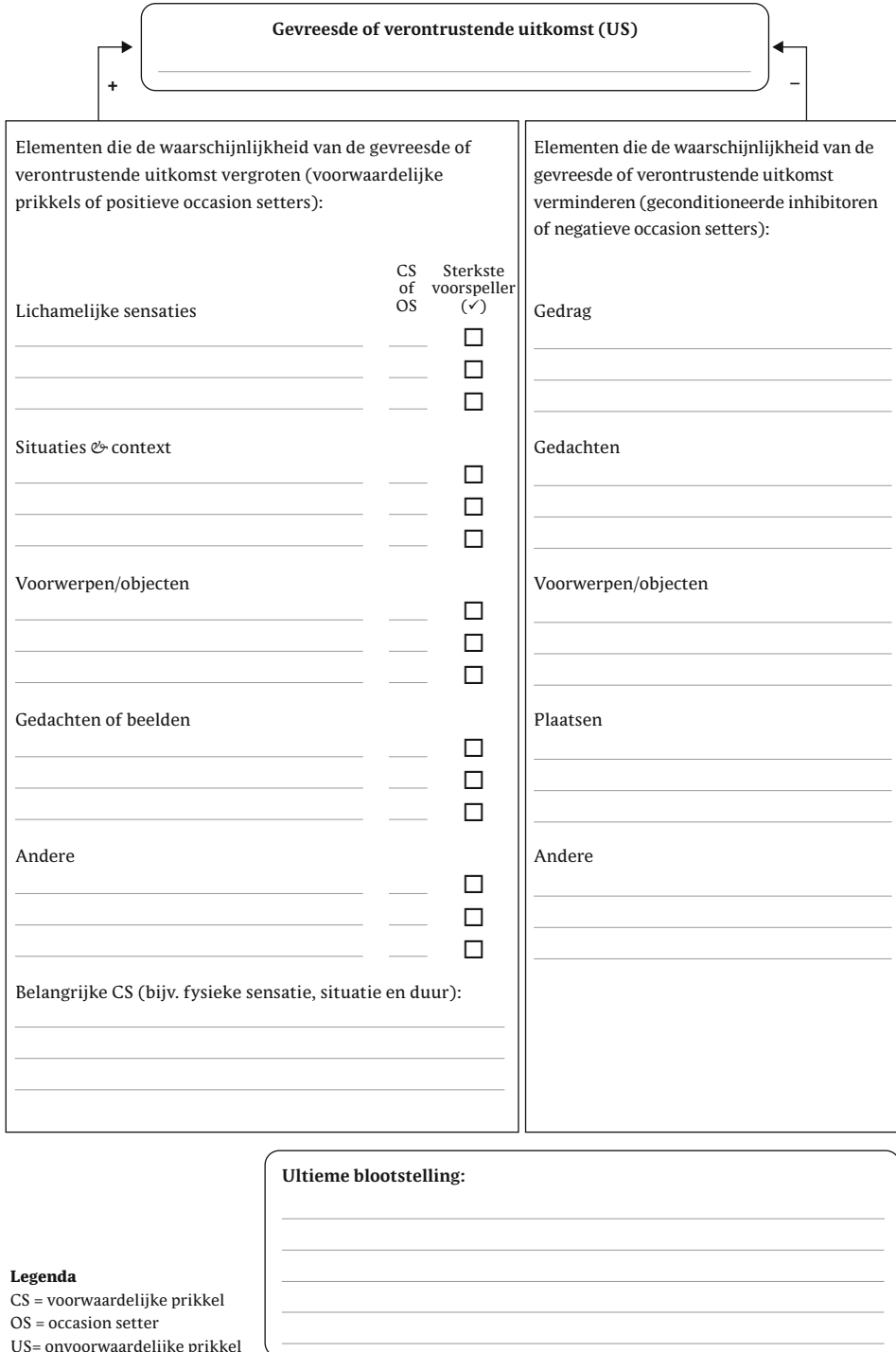
In overeenstemming met de leertheoretische benadering van exposuretherapie is een uitgebreide kaart van associaties nodig om blootstellingen te genereren die de verwachting (dat wil zeggen: de voorspellingsfout) maximaal ontkrachten. De associatieve kaart, die wij de OptEx Nexus (*optimal exposure nexus*) noemden, omvat alle factoren die de verwachting voor een gegeven CS-US-associatie beïnvloeden: de aversieve uitkomst (US), de voorspellers (CS'en), de *occasion setters* en de inhibitorische stimuli (veiligheidssignalen) (zie figuur 1 en het aanvullend materiaal). Deze factoren combineren zich tot de 'ultieme blootstelling', oftewel: de blootstelling met de hoogst mogelijke US-verwachting voor een gegeven nexus. De OptEx Nexus vervangt de traditionele angsthiërarchie die situaties rangschikt in termen van angstniveaus.

OptEx Nexus: onvoorwaardelijke stimulus

.....

Voor elk afzonderlijk gevreesd resultaat (dat wil zeggen: US) wordt er een OptEx Nexus-kaart opgesteld. In geval van een comorbide paniekstoornis of een sociale-angststoornis wordt er bijvoorbeeld één OptEx Nexus gegenereerd voor de 'snelle hartslag-hartaanval'-associatie en een andere voor de 'publieke-afwijzing'-associatie. Het opbouwen van de OptEx Nexus begint met het identificeren van de US, of een biologisch significante gebeurtenis (fysieke catastrofe, sociale catastrofe, mentale catastrofe): het individu wordt gevraagd de gevreesde uitkomst (de US) te identificeren, en daarbij zo specifiek en objectief testbaar mogelijk te blijven. Omdat het doel van exposure is 'uittesten' of het gevreesde resultaat al dan niet optreedt, is testbaarheid van cruciaal belang. In gevallen waarin het gevreesde resultaat onverdraagbare distress is (*intolerable distress*), is nadere specificatie nodig (bijvoorbeeld: hoe kan men weten dat die distress onverdraagbaar is?). Het begrip 'intolerable distress' verschilt fundamenteel van het begrip *distress tolerance* dat in andere modellen, zoals de dialectische gedragstherapie, gehanteerd wordt. Wij beperken 'onverdraagbare distress' tot die gevallen waarin de cliënt verwacht dat hij in het aangezicht van zijn ellende lichamelijk of geestelijk niet meer in staat zal zijn om te functioneren. Tests van doelgerichte handelingen (bijvoorbeeld een gesprek kunnen voeren, een eenvoudige taak afmaken) worden dus gebruikt als indicatoren voor het niet optreden van de US.

22



FIGUUR 1 *OptEx Nexus-kaart van associaties*

De juiste identificatie van de US is essentieel. De bestaande literatuur over pavloiaans leren suggereert dat Pavloiaanse associaties relatief cue- en uitkomstenspecifiek zijn (hoewel generalisatie kan optreden langs perceptuele of semantische lijnen) (Debiec et al., 2010). Het niet juist identificeren van de centrale aversieve uitkomst zou pathologische CS-US-associaties intact kunnen laten. Indien bijvoorbeeld bij personen met een paniekstoornis ‘paniekaanval’ ten onrechte wordt aangeduid als de US, zouden excitatorische associaties tussen lichamelijke gewaarwordingen (bijvoorbeeld snelle hartslag, paniekaanvallen) en catastrofale uitkomsten (bijvoorbeeld de dood) kunnen blijven bestaan zonder effectieve concurrerende inhibitorische associaties. Evenzo is blozen in sociale situaties een geconditioneerde reactie, terwijl sociale afwijzing de US is, en dus kunnen blootstellingen het best zo ontworpen worden dat getest wordt of *afwijzing* al dan niet optreedt (in plaats van of *blozen* al dan niet optreedt). (Voor een bespreking van onvoorwaardelijke prikkels waarvan men verwacht dat ze pas aanzienlijke tijd na de CS optreden, zie de paragraaf ‘Toekomstige onvoorwaardelijke prikkels’.)

OptEx Nexus: excitatorische voorwaardelijke prikkels en positieve occasion setters

.....

De belangrijkste CS van de cliënt – de stimulus waarvan gedacht wordt dat hij het meest direct het optreden van de US hier en nu voorspelt – is het meest kritieke doelwit voor exposuretherapie. In tegenstelling tot laboratoriumonderzoek hebben klinici zelden toegang tot de oorspronkelijke CS (bijvoorbeeld een woestijn in oorlogsgebied of een aanstichter van sociale spot) of zijn ze zich niet altijd bewust van de oorspronkelijke CS. Dan kan het onethisch of onveilig zijn om blootstelling aan zo’n stimulus uit te voeren. In plaats daarvan gaat het bij exposure meestal om *generalisatiestimuli* (GS) die perceptueel, associatief of semantisch verwant zijn met de oorspronkelijke CS. Exposure kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd aan mannen die een gezagspositie bekleden (GS) en die lijken op een mannelijke leraar (CS) die een bron was van sociale spot (US). De enige uitzondering is wellicht de paniekstoornis, waarbij haast identieke lichamelijke gewaarwordingen (CS) kunnen worden ontlokt. Over het algemeen is extinctie met een GS minder effectief dan extinctie met de oorspronkelijke CS, in zoverre dat het zwak generaliseert naar de oorspronkelijke CS+ of andere GS’en (Vervoort et al., 2014; Wong & Lovibond, 2020; Zbozinek & Craske, 2018). Anderzijds kan een GS die gelijke of grotere US-verwachtingen oproept dan de oorspronkelijke CS de generalisatie van extinctie verbeteren (Struyf et al., 2018). Wij bevelen dus de oorspronkelijke CS aan, wanneer die beschikbaar, veilig en ethisch te gebruiken is, en anders de GS die de hoogste US-verwachting oproept. Merk op dat de GS met de hoogste US-verwachting misschien niet de GS is die fysiek het meeste lijkt op de oorspronkelijke CS. Een mannelijke collega bijvoorbeeld kan een grote fysieke gelijkenis vertonen met de mid-

delbareschoolleraar die zijn leerlingen belachelijk maakte, maar toch een minder waarschijnlijke veroorzaker van sociale spot geacht worden dan een andere collega die berucht is om zijn sarcastische opmerkingen. Ons doel is de 'belangrijkste CS' te identificeren – oftewel, de stimulus die het meest voorspellend is voor de US – en de cliënt tijdens de behandeling herhaaldelijk aan deze stimulus bloot te stellen.

Voorwaardelijke prikkels voorspellen *direct* de aanwezigheid (CS+) of afwezigheid (CS-) van de US. Omgekeerd *moduleren* occasion setters de voorspellende CS-US-associatie (Bonardi et al., 2017; Fraser & Holland, 2019; Trask et al., 2017). Occasion setters disambigueren de betekenis van CS' en door de CS-US-associatie te versterken (positieve occasion setter) of te verzwakken (negatieve occasion setter) (Bouton, 1993, 2002; Fraser & Holland, 2019; Zbozinek et al., 2021). Iemand kan bijvoorbeeld geloven dat een snelle hartslag (CS) veel meer kans geeft op een hartaanval (US) als hij van huis is (positieve occasion setter) en veel minder kans op een hartaanval als hij bij een geliefde is (negatieve occasion setter). Occasion setters zijn vaak contextuele factoren (zoals plaats en tijd), maar kunnen ook discrete stimuli zijn (zoals voorwerpen en mensen).

Extinctie/exposure aan de occasion setter *alleen* (dat wil zeggen, zonder de CS) is niet effectief in het uitdoven van de CS of van de combinatie occasion setter en CS (Holland, 1989, 1991; Rescorla, 1986). In het bovenstaande voorbeeld zal blootstelling aan het van huis zijn *zonder* snelle hartslag de angst voor een snelle hartslag (CS) niet uitdoven, evenmin als de angst voor een snelle hartslag terwijl men van huis is (CS en positieve occasion setter). Dit komt omdat de invloed van een occasion setter op de CS-US-associatie onafhankelijk is van zijn directe associatie met de US. Blootstellingen moeten altijd de CS+ omvatten en idealiter zowel de CS+ (die de US direct voorspelt) als de positieve occasion setters (die de CS-US-voorspelling versterken), terwijl negatieve occasion setters worden weggelaten, omdat deze combinatie het maximale potentieel om de US te voorspellen benadert en daardoor de grootste prediction error toelaat. De classificatie van voorspellers als CS of als occasion setter (OS) is deel van de OptEx Nexus.

OptEx Nexus: voorwaardelijke inhibitorische prikkels en negatieve occasion setters

.....

Wij identificeren twee soorten veiligheidssignalen: *geconditioneerde inhibitoren* (die het niet-voorkomen van de US voorspellen) en *negatieve occasion setters* (modulerende stimuli die de waarschijnlijkheid verminderen dat de CS tot de US zal leiden). Deze stimuli reduceren de verwachting en verminderen daardoor het op verwachtingsfouten gebaseerde uitdovingsleren. De associatie tussen snelle hartslag (CS) en hartaanval (US) bijvoorbeeld kan geblokkeerd worden door anxiolytische medicatie (geconditioneerde inhibitor) of door een herstellende slaap waarvan men denkt dat die voorkomt

dat een snelle hartslag een hartaanval teweegbrengt (negatieve occasion setter). Op dezelfde manier kan een vertrouwde metgezel (geconditioneerde inhibitor) of het overmatig voorbereiden van wat te zeggen (negatieve occasion setter) het risico verminderen dat het zich voorstellen aan een vreemde (CS) tot sociale vernedering (US) zal leiden. Het onderscheid tussen geconditioneerde inhibitoren en negatieve occasion setters is niet essentieel voor exposuretherapie, aangezien veiligheidssignalen worden verwijderd, ongeacht of ze een CS- of een negatieve occasion setter zijn (zie de paragraaf 'Weglaten van veiligheidssignalen en -gedragingen' hieronder).

OptEx Nexus: exposureplan

De 'ultieme exposure' is de optimale test van prediction error, die alle voorwaardelijke excitatorische prikkels in aanwezigheid van positieve occasion setters omvat, en die alle geconditioneerde inhibitoren en negatieve occasion setters verwijdert. Merk echter op dat een ultieme optimale blootstelling pas gestart wordt na het uitvoeren van blootstelling aan elk van de voorwaardelijke excitatorische prikkels afzonderlijk (zie de paragraaf 'Deepened extinction'). Na het genereren van de OptEx Nexus wordt de 'verwachtingsschaal' opgesteld: een 0-100-puntenschaal van verwachting voor de gevreesde uitkomst (de US), waarop 0 = 'zal niet gebeuren', 25 = 'onwaarschijnlijk, maar zou kunnen gebeuren', 50 = 'kan wel of niet gebeuren', 75 = 'zal waarschijnlijk gebeuren', en 100 = 'zal zeker gebeuren'. Aangezien US-verwachtingen door reflectieve processen kunnen worden verminderd, moedigen wij aan om deze beoordeling van verwachting te laten baseren op onmiddellijke reacties of 'buikgevoel'. Gewoonlijk ontwerpen wij het aanvankelijke exposureplan (zie figuur 2) zo dat het een verwachtingswaarde van minstens 60 teweegbrengt. De blootstellingservaring dient uiteraard zo te zijn dat het gevreesde resultaat niet plaatsvindt (met uitzondering van *occasional reinforced extinction*). Aangezien de mate van prediction error afhangt van de discrepantie tussen het verwachte en het werkelijke (niet) voorkomen van de US, hebben blootstellingen die gekenmerkt worden door een lage verwachtingsrating weinig waarde. Met andere woorden, er wordt weinig geleerd wanneer de kans op de gevreesde uitkomst slechts iets boven het toeval ligt. Let wel, verwachtingsratings verschillen van *subjective units of distress* (SUD's). Hoge distress in afwezigheid van hoge verwachting, wat niet ongewoon is (bijvoorbeeld als reactie op occasion setters alleen), is onvoldoende voor een inhibitorische-exposureopdracht.

Zoals bij elke evidence-based interventie, zijn de geloofwaardigheid van de behandeling, de verwachtingen en het opbouwen van een warme en validerende therapeutische relatie een belangrijk onderdeel van de behandeling. Onze ervaring is dat een zorgvuldig gepresenteerde rationale voor de behandeling essentieel is om voldoende motivatie en vertrouwen te wekken, waarna wij ernaar streven zo snel mogelijk te beginnen met blootstel-

lingen met een hoge verwachting, zelfs bij cliënten die erg van streek zijn. Er schijnt geen voordeel te zitten in een meer geleidelijke aanpak van de exposures bij subklinische, maar toch zeer angstige groepen (Lang & Craske, 2000; Rowe & Craske, 1998). Als de clinicus echter van mening is dat de voordelen van een eerste exposure met een lagere verwachting groter zijn dan de kosten van een exposure met een hogere verwachting (bijvoorbeeld als de cliënt expliciet zegt dat hij overweegt de behandeling te beëindigen omdat hij niet bereid is de exposure te ondergaan), kan het gepast zijn met een gemakkelijker exposure te beginnen. Het mogelijke nadeel van te lang doorgaan met blootstellingen met een lagere verwachting is dat de cliënt geen therapeutische vooruitgang ziet, wat tot afhaken kan leiden. Op dit ogenblik bevelen we aan om te beginnen met blootstellingen met hogere verwachtingen, tenzij anders aangegeven. Verder onderzoek is nodig om te bepalen in welke mate blootstellingen met hogere verwachtingen drop-out veroorzaken in klinische groepen.

FUNDAMENTELE UITDOVINGSSTRATEGIEËN

.....

In de volgende paragrafen worden de basisstrategieën voor exposure beschreven, waaronder: (1) het versterken van de verwachtingsdisconfirmatie, (2) het verhogen van de aandacht voor de CS, (3) het verwijderen van veiligheidssignalen, en (4) het versterken van de consolidatie van het post-extinctiegeheugen.

Disconfirmatie van de prediction error tijdens exposure

.....

De verwachtingsfout (prediction error) wordt gemaximaliseerd door blootstellingstaken te ontwerpen die de sterkste ontkrachtende ervaringen bieden. Om de rationale hiervoor over te brengen, is het nuttig om de uitdrukking 'toets het' (*test it out*) te gebruiken, waarin 'het' het aversieve resultaat is. Wij ontwerpen blootstellingen om te toetsen of de gevreesde uitkomst (US) zich voordoet door ervoor te zorgen dat elke blootstelling voorwaardelijke prikkels bevat die de verwachting van de gevreesde uitkomst verhogen, terwijl geconditioneerde inhibitoren of negatieve occasion setters die de verwachting blokkeren, verwijderd worden. Merk op dat cognitieve herstructurering van de overschatting van de dreiging vóór de blootstelling de verwachting van de US en bijgevolg de netto verandering in de associatieve kracht kan verminderen, en daardoor het leren van extinctie kan afzwakken. Kortom, cognitieve interventies die ontworpen zijn om de waarschijnlijkheid te verminderen (bijvoorbeeld: 'Het is onwaarschijnlijk dat ik door de hond gebeten word') en de negatieve valentie te wijzigen (bijvoorbeeld: 'Het is niet zo erg om afgewezen te worden') kunnen dus schadelijk zijn wanneer ze vóór of tijdens de blootstelling gebruikt worden. Verder onderzoek is ech-

Exposureplan

Door herhaaldelijk te oefenen met dingen die u vermijdt, krijgt u de kans om te leren dat uw grootste zorg zelden voorkomt of kan verdragen worden. In dit deel van de behandeling leert u strategieën voor hoe u de blootstelling het best kunt uitvoeren.

Is dit een huiswerkopdracht? Ja ____ Nee ____

Wat toets ik (Wat is mijn grootste zorg? Bijvoorbeeld afwijzing, controleverlies, lichamelijke schade, onverdraagbare spanning)?

Hoe toets ik het (wat zijn de dingen die ik in deze exposureoefening ga doen)?

Strategieën voor deze exposure (kruis aan wat van toepassing is):

Wat gooi ik weg?

Hoe blijf ik erbij?

Hoe zal ik het combineren?

Hoe zie ik het onder ogen?

Alles bij elkaar: Wat is mijn exposure?

FIGUUR 2 *Werkblad voor het inhibitorische-exposureplan*

ter nodig om het effect te verduidelijken van het wel of niet toepassen van cognitieve herstructurering vóór de exposure en het uitdovingsleren.

Exposureopdrachten volgens het ‘toets het’-principe zijn eerder gericht op kritieke leerervaringen dan op vermindering van de angst. Na de exposure wordt het geleerde geconsolideerd door een uitgebreide bevraging over wat er geleerd is van het niet voorkomen van het gevreesde resultaat. Een dergelijke bespreking vereist objectief toetsbare manieren om te weten of de US al dan niet is opgetreden. Aangezien de toetsbaarheid kan worden vertroebeld door angstige interpretaties, worden voorafgaand aan de exposure concrete gedragsindicatoren van het optreden van de US vastgelegd.

Voorbeelden voor sociale afwijzing zijn: specifieke opmerkingen, gezichtsuitdrukkingen, toon van de stem en beëindiging van sociale interacties; en voor verlies van controle: voltooiing van doelgerichte handelingen, gek worden of onverdraagbare distress. Het gebruik van meerdere indicatoren voorkomt dat de cliënt door angstige neigingen selectief aandacht gaat schenken aan resultaten die overeenstemmen met eerdere verwachtingen, eerder dan aan resultaten die deze verwachtingen ontkrachten (bijvoorbeeld: Bar-Haim et al., 2007).

De exposure wordt net zo lang doorgevoerd als de tijd die vooraf bepaald is als adequate test van een bepaalde verwachting. Als bijvoorbeeld verwacht wordt dat sociale afwijzing zeker zal plaatsvinden binnen 10 minuten na deelname aan een groepsdiscussie, dient optimale exposure door te gaan gedurende een overeengekomen tijd die langer is dan 10 minuten, bijvoorbeeld 15 minuten (verwachting vóór de exposure = 100, voorspellingsfout is maximaal). De meeste cliënten zijn niet bereid te beginnen met 100%-verwachtingen en gebruiken een stapsgewijze exposure. In het voorgaande voorbeeld kan de exposure beginnen met een deelname aan de groepsdiscussie van 8 minuten (verwachtingswaarde = 60) en vervolgens zo snel mogelijk oplopen tot een deelname van 15 minuten. Over het algemeen wordt blootstelling met de hoogste verwachtingen aangemoedigd.

Er komt steeds meer bewijs voor het belang van verwachtingsdisconfirmatie. In een eerste studie onder een groep mensen met hoogtevrees trad bij slechts één trial met ‘verwachtingsdisconfirmerende’ exposure in de follow-up evenveel langetermijnvoordeel op als bij herhaalde dagelijkse trials met ‘niet-disconfirmerende’ blootstelling (Baker et al., 2010). In een andere studie bij personen met verhoogde *anxiety sensitivity* was interoceptieve exposure – die werd voortgezet totdat de verwachting voor een aversieve uitkomst minder dan 5% bedroeg – superieur aan standaard (dat wil zeggen, op angstreductie gebaseerde) interoceptieve exposure (Deacon et al., 2013). In een grote steekproef van mensen met gemengde angststoornissen (N = 605) voorspelde de mate waarin de verwachtingen veranderden doorheen de exposure-opdrachten en het daarmee samenhangende leertempo een grotere algehele symptomatische verbetering (Pittig et al., 2023).

Er is meer onderzoek nodig om de waarde van verwachtingsdisconfirmatie volledig te valideren. Een deel van de onderzoeksagenda betreft de wijze van meting, die tot nu toe beperkt is gebleven tot bewuste inschattingen van de verwachting voor het gevreesde resultaat onmiddellijk vóór en na elke exposureopdracht. Bewuste inschattingen zijn gevoelig voor vertekening en geven misschien niet de volledige omvang van de voorspellingsfout weer (Willems & Vervliet, 2021). Impliciete maten blijken verschillende aspecten van associatief geheugen te meten (Schultz et al., 2013; Zeng et al., 2014). Diverse hersengebieden worden in verband gebracht met impliciete angstgeneralisatie en -discriminatieprocessen (zoals de amygdala en insulaire cortex) tegenover expliciete associatieve herkenning (bijvoorbeeld de

hippocampus), wat de discussie over de rol van *dual processes* in defensieve responsen heeft aangewakkerd (LeDoux & Pine, 2016; zie evenwel ook: Fanselow & Pennington, 2018). Impliciete metingen van cognitieve processen (bijvoorbeeld met *implicit association tests*) zijn meestal beperkt gebleven tot evaluatieve conditionering (bijvoorbeeld: Vanaelst et al., 2016) met slechts enkele onderzoeken rond aversieve conditionering (Vansteenwegen et al., 2006). Er is behoefte aan verder onderzoek naar impliciete associatietests om verandering in het associatief geheugen te meten in de loop van exposurebehandeling, vooral omdat dergelijke tests uitvoerbaar zijn in klinische settings. In de context van exposuretherapie is de hamvraag wat de uitkomsten op lange termijn of de terugkeer van angst voorspelt: is het verandering in expliciet uitgesproken verwachtingen, verandering in impliciete maten, of beide?

Een tweede belangrijke kwestie is de *timing* van prediction error. Het is duidelijk dat voorspellingsfout alleen belangrijk is in zover die helpt om een inhibitorische associatie te creëren. Wanneer is dit het meest effectief? Temporele kenmerken zijn bij de mens nog lang niet goed genoeg bestudeerd, en er is behoefte aan voortdurende meting van expliciete en impliciete associaties gedurende de uren en dagen na een exposuresessie. In één fMRI-studie werd vastgesteld dat neurale activaties die verband hielden met prediction error in de eerste fase van de extinctie spontaan opnieuw werden geactiveerd 45 minuten na het einde van de extinctieprocedure. Het aantal reactiveringen voorspelde langdurige uitdoving van vrees, zoals een dag later gemeten (Gerlicher et al., 2018). Dit suggereert dat het vroege consolidatie-interval na een blootstellingstaak cruciaal kan zijn voor de overgang van voorspellingsfouten naar *associative updating* op lange termijn. Andere gegevens wijzen op de waarde van consolidatieprocessen tijdens de slaap (Davidson & Pace-Schott, 2020) en de mogelijke voordelen van het toestaan van rust of zelfs een dutje na een exposuresessie om de effecten van de voorspellingsfout te versterken (Pace-Schott et al., 2018).

Aandacht voor CS

.....

Error-correctiemodellen (bijvoorbeeld: Rescorla & Wagner, 1972) stellen dat elke verandering in de associatieve sterkte (zoals extinctieleren) gericht zal zijn op de cue die het meest saillant is (Mackintosh, 1975; Pearce & Hall, 1980). Hoewel de modellen van mening verschillen over de vraag of voorspellende (Mackintosh, 1975) of onzekere stimuli (Pearce & Hall, 1980) de meeste aandacht krijgen, zijn ze het erover eens dat het leren van invloed is op de mate waarin de CS de aandacht trekt. Dit kan een van de redenen zijn waarom afleiding zo'n schadelijk veiligheidsgedrag is, omdat daardoor het bewustzijn van de CS of de CS-noUS-relatie kan verminderen. Het kan ook verklaren waarom angstige personen die meer aandachtsbias vertonen naar

dreiging betere resultaten bereiken met blootstellingstherapie dan personen met minder bias (Barry, Sewart et al., 2015; Barry, Vervliet et al., 2015).

Experimenteel bewijs voor de rol van aandacht of afleiding tijdens exposure is eerder gemengd. Een meta-analyse gaf aan dat afgeleide exposure het minder goed deed dan exposure zonder instructies; maar onder specifieke omstandigheden deed afgeleide blootstelling het beter dan aandachtsgerichte blootstelling (Podinã et al., 2013). Uit meer recent onderzoek bleek dat afleiding gedurende een exposure van 20 minuten (aan een verontreinigende stof) geen nadelige effecten had op de gemeten angst en zelfs de *self-efficacy* verhoogde (Senn & Radomsky, 2018). Niettemin bemoeilijkt de onduidelijkheid over hoeveel aandacht voor de kritieke CS volledig afgeleid of juist gericht was de interpretatie van deze bevindingen. Aangezien aandacht steevast essentieel is voor leren, moedigen wij cliënten aan om zich op de CS te concentreren. Cliënten met een paniekstoornis bijvoorbeeld worden herhaaldelijk aangespoord hun aandacht te blijven richten op de lichamelijke gewaarwordingen die door interoceptieve exposure worden ontlokt; cliënten met een sociale-angststoornis kan gevraagd worden oogcontact te houden met de persoon met wie zij in gesprek zijn; en veteranen met post-traumatische-stressstoornis (PTSS) kan gevraagd worden zich te concentreren op het geluid dat hen aan een oorlogsgebied doet denken. Wij gebruiken de uitdrukking ‘blijf erbij’ (*stay with it*) om aan te geven hoe belangrijk het is om tijdens de exposure op de CS te blijven letten.

Weglaten van veiligheidssignalen en -gedragingen

Essentieel voor de prediction error is het weglaten van veiligheidssignalen of veiligheidsgedragingen, die meestal fungeren als geconditioneerde inhibitoren (CS'en) of negatieve occasion setters (zoals de aanwezigheid van een vertrouwd persoon, mobiele telefoons, medicijnen of stabiele objecten). Voor personen die aversieve uitkomsten verwachten op grond van angst (bijvoorbeeld mensen met sociale angst die vernedering verwachten omdat ze uiting geven aan die angst) zou vermindering van de angst zelf een veiligheidssignaal kunnen zijn. In laboratoriumstudies belemmeren veiligheidssignalen een goede uitdoving (Lovibond et al., 2000) – een effect dat gedeeltelijk wordt toegeschreven aan interferentie met het leren van voorspellingsfouten. Meer bepaald, het aan veiligheidssignalen toeschrijven van de afwezigheid van het gevreesde resultaat (omdat veiligheidssignalen de voorspellingsfout zouden ‘opzuigen’) minimaliseert de voorspellingsfout. Een sociaal angstige cliënt kan bijvoorbeeld denken: ‘Ik ben niet afgewezen toen ik de weg vroeg, maar dat was alleen maar omdat ik gerepeteerd heb wat ik zou zeggen.’

Het bewijs met betrekking tot de effecten van veiligheidssignalen bij exposuretherapie is niet eenduidig. Enerzijds is aangetoond dat de beschikbaarheid en het gebruik van veiligheidssignalen en -gedrag nadelig is voor

exposuretherapie (bijvoorbeeld: Goetz & Lee, 2015), terwijl instructies om af te zien van veiligheidsgedrag de uitkomsten bleken te verbeteren (Salkovskis, 1991); anderzijds leidde bij personen met besmettingsangst het gebruik van hygiënische doekjes na de exposure niet tot meer spontaan herstel van angst of walging dan blootstelling zonder hygiënische doekjes (Rachman et al., 2011). Anderen hebben op soortgelijke wijze geen nadelige effecten aangetoond van veiligheidsgedragingen of de beschikbaarheid ervan tijdens de blootstelling voor claustrofobische angst (bijvoorbeeld: Sy et al., 2011) of voor spinnenangst (Blakey et al., 2019).

Het dubbelzinnige karakter van de bevindingen kan een weerspiegeling zijn van variaties in de verhouding tussen inhibitie en excitatie. Sommige veiligheidssignalen elimineren de US-verwachting volledig, maar de meeste verminderen de verwachting slechts tot op zekere hoogte. Wanneer er een veiligheidssignaal aanwezig is, zal de omvang van de voorspellingsfout afhangen van de excitatorische sterkte van de CS minus de inhibitorische sterkte van het veiligheidssignaal. Er kan dus een zekere mate van uitdoving optreden met 'minder doeltreffende' veiligheidssignalen, en het gebrek aan bepaling van hun doeltreffendheid in de voornoemde studies bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. In overeenstemming met de prediction error-beginselen bevelen wij aan alle veiligheidssignalen en/of -gedragingen te verwijderen, en enkel een geleidelijke fasering te hanteren wanneer de cliënten anders niet bereid zijn de exposureopdrachten te voltooien. De uitdrukking 'gooi het eruit' (*throw it out*) wijst op de noodzaak om het veiligheidsgedrag te verminderen.

Mentale herhaling van het uitdovingsleren onmiddellijk na de exposure

Mentale herhaling van CS-US-associaties draagt bij aan aanhoudende geconditioneerde angstreacties (Joos et al., 2013) en tevens is mentale herhaling belangrijk voor geheugenconsolidatie meer in het algemeen (Meeter & Murre, 2004). Vandaar dat mentale herhaling van CS-noUS-associaties de consolidatie en het later ophalen van extinctieleren kan verbeteren. Inderdaad is in geheugenmodellen van conditionering *post-trial rehearsal* voorgesteld als een proces om het leren te verbeteren (Grant, 1984; Wagner, 1981; Wagner et al., 1973). Om deze redenen consolideren wij het leren na elke exposuretaak door vragen te stellen over wat er geleerd is met betrekking tot het niet voorkomen van het gevreesde resultaat (US), discrepanties tussen wat voorspeld was en wat er gebeurde, en de mate van 'verrassing' van de exposureoefening (zie figuur 3). Details over het niet-optreden van de US na de blootstelling en de niet-voorspellende relatie tussen de CS en de US worden aangemoedigd met behulp van open vragen, zoals: 'Wat verwachtte u vóór de blootstelling?', 'Wat gebeurde er eigenlijk?', 'Was dat anders dan u verwachtte?' en 'Wat hebt u geleerd?' Exposuretherapie kan gezien worden als een leerproces van flexibel schakelen tussen gevaar en veiligheid: van

het acuut opwekken van angstige verwachtingen vóór elke blootstellingsopdracht tot het selectief consolideren van veiligheidsuitkomsten na elke opdracht.

Onlangs vonden wij dat meerdere mentale herhalingen (gedurende 6 tot 48 uur) van wat er geleerd was tijdens exposure aan spinnen effectiever was dan mentale herhaling van niet-verwante onderwerpen, hoewel deze herhaling vergemakkelijkt werd door een CS-herinnering via een afbeelding van de spin, die op zichzelf al een korte blootstelling had kunnen zijn (McGlade & Craske, 2021). Verder onderzoek is nodig over het onderwerp van mentale herhaling en de optimale timing ervan, vooral omdat herhaling onmiddellijk vóór een nieuwe exposureopdracht het risico inhoudt dat de maximale activering van de aversieve verwachting voor prediction error-correctie en uitdovingsleren wordt ondermijnd.

GEAVANCEERDE UITDOVINGSSTRATEGIEËN

.....

In de volgende paragrafen worden geavanceerde strategieën uiteengezet om het uitdovingsleren te verbeteren, waaronder (1) deepened extinction en (2) occasioneel bekrachtigde extinctie.

Deepened extinction

.....

In deepened extinction (Rescorla, 2006) of *compound extinction* worden meerdere gevreesde CS'en eerst afzonderlijk uitgedoofd voordat ze gecombineerd worden, of wordt een eerder uitgedoofde CS gekoppeld aan een andere uit te doven CS. Er wordt verondersteld dat deepened extinction het leren van prediction error vergemakkelijkt, omdat de afwezigheid van de US in aanwezigheid van meerdere voorspellers (of CS'en) meer voorspelfout oplevert dan slechts één CS. Als de CS'en even saillant zijn, zal de hoeveelheid associatieve verandering gelijkelijk over hen verdeeld worden en zal er geen voordeel zijn van compound extinction. Het uitvoeren van extinctie ten aanzien van één of beide stimuli vermindert deze saillantie, waardoor het uitdovingsleren op één cue gericht kan worden (Rescorla, 2006).

Van deepened extinction is aangetoond dat het spontaan herstel en de terugkeer van vrees vermindert bij dieren (Rescorla, 2006) en bij mensen (Coelho et al., 2015; Culver et al., 2014). Klinische vertalingen omvatten voor personen met obsessies rond het kwetsen van geliefden initiële exposure aan de nabijheid van een geliefde, gevolgd door exposure aan beelden van het kwetsen van een geliefde, gevolgd door een combinatie van die beide. Wanneer in het geval van een paniekstoornis hyperventilatie (zoals een licht gevoel in het hoofd en tintelingen) en ronddraaien (bijvoorbeeld duizeligheid) elk geassocieerd worden met een hartaanval (US), zou deepened exposure kunnen inhouden dat ze gecombineerd worden na blootstelling aan

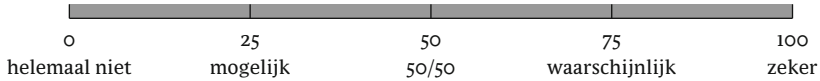
Exposurelogboek

Onmiddellijk voor de exposureoefening invullen

Wordt deze exposureoefening in de sessie uitgevoerd met je therapeut?

Ja ___ Nee ___

Hoe groot is de kans dat mijn grootste zorg uitkomt? _____

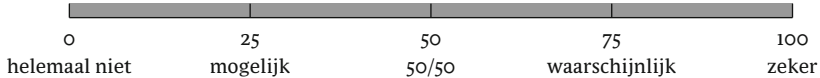


Voer nu de exposureopdracht uit

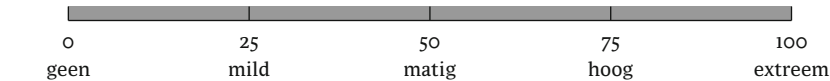
Onmiddellijk na de exposureoefening invullen

Duur van de exposureoefening: _____

Terugdenkend aan de exposure, kies het moment waarop je geloofde dat je grootste zorg daadwerkelijk ging uitkomen. Hoe zeker was je op dat moment? _____



Wat is mijn vrees/angst meteen na de exposureopdracht? _____



Is mijn grootste zorg uitgekomen?

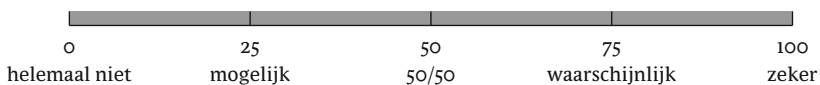
Ja ___ Nee ___

Hoe weet ik dat?

Wat verwachtte ik dat er zou gebeuren als gevolg van de exposure? Wat gebeurde er? Verraste dat me?

Wat heb ik geleerd?

Stel dat ik dezelfde exposureoefening herhaal. Hoe waarschijnlijk is het dat mijn grootste zorg zich deze keer voordoet? _____



FIGUUR 3 *Logboek van inhibitorische exposure*

elk apart. Bij sociale-angststoornis kunnen tekenen van angst opgewekt worden (bijvoorbeeld een trillende stem of zenuwachtig gedrag), terwijl men tegelijk een gesprek begint. Wij gebruiken de uitdrukking ‘combineer het’ (*combine it*) om de redenering achter deepened extinction over te brengen.

Opgemerkt moet worden dat elke CS-cue een onafhankelijke voorspeller van dezelfde US moet zijn en niet verward mag worden met occasion setters. Zo is voor een cliënt met een paniekstoornis het opwekken van een snelle hartslag terwijl hij van huis is geen deepened extinction indien ‘van huis zijn’ niet onafhankelijk de aversieve uitkomst voorspelt (bijvoorbeeld een hartaanval), maar is het veeleer een positieve occasion setter. Voor het overige ontbreekt het aan een volledige operationalisering van de methoden voor deepened extinction, en verder onderzoek in subklinische en klinische steekproeven is nodig.

Occasioneel bekrachtigde extinctie

Occasioneel bekrachtigde extinctie, oftewel de incidentele aanbieding van CS-US-paren tijdens extinctietraining, vermindert de reacquisitie van vrees (dat wil zeggen: de terugkeer van geconditioneerde vrees als gevolg van CS-US-paren; Bouton et al., 2004). Reacquisitie is van toepassing op de herhaling van aversieve uitkomsten, zoals die zich kunnen voordoen bij herhaalde sociale afwijzing of bij hertraumatisering in een gevaarlijke omgeving (zij het dat in geval van trauma’s bekrachtigde extinctie soms ethisch ontoelaatbaar is). Een individu kan bijvoorbeeld met succes zijn angstreactie in sociale situaties uitdoven, waarna die uitgedoofde angstreactie al na één sociale afwijzing snel weerkeert. Er is dus veel te zeggen voor methoden die de reacquisitie van geconditioneerde vrees in ethisch toelaatbare situaties afzwakken. Occasioneel bekrachtigde uitdoving omvat het doelbewust insluiten van incidentele CS-US-combinaties tijdens exposure, zoals een occasionele ervaring van afwijzing tijdens exposure aan sociale situaties. Wij gebruiken de term ‘zie het onder ogen’ (*face it*) om de redenering achter occasioneel bekrachtigde uitdoving over te brengen. Het cruciale woord hier is ‘occasioneel’, want het is essentieel dat elke situatie van bekrachtiging door de US gevolgd wordt door meerdere andere situaties waarin de US niet optreedt.

Er bestaat een aantal verklaringen voor occasioneel bekrachtigde extinctie, waaronder de kans op gemaximaliseerde voorspellingsfout op CS-noUS-trials die volgen op CS-US-trials of verhoging van de CS-saillantie. Een andere mogelijkheid is dat het verschijnen van incidentele US’en de reacquisitiecontext niet zo verschillend maken van de extinctiecontext als doorgaans het geval is, waardoor de contextuele renewal van de angst in de reacquisitiecontext wordt verminderd (Bouton et al., 2004). Occasioneel bekrachtigde uitdoving kan ook werken via US-devaluatie (Dibbets et al., 2018; Du et al., 2015). Het uitgangspunt van US-devaluatie is dat men leert dat de US niet zo erg is als oorspronkelijk verwacht werd, waardoor de vrees

voor de CS+ vermindert, aangezien de maximale angst die een CS+ ontlokt rechtstreeks verband houdt met de sterkte van de US (Hosoba et al., 2001). Zo kunnen sociaal angstige personen minder bang worden voor vreemden (CS) doordat zij leren dat sociale afwijzing (US) minder schadelijk of aversief is dan verwacht. Occasionele bekrachtiging maakt een voortdurende devaluatie van de US mogelijk door hernieuwde blootstelling aan de US, wat een aanvulling kan zijn op de uitdoving van de CS+ en zo tot een robuustere angstreductie zou kunnen leiden. Er zijn hier ongetwijfeld bepaalde grenzen aan, want *goed getrainde* instrumentele gedragingen (dat wil zeggen: gewoonten) blijven bestaan ondanks US-devaluatie (Ostlund & Balleine, 2008; Perez & Dickinson, 2020), hoewel het bewijs schaarser is voor goed getrainde pavloviaanse associaties (Rescorla, 1973). Met andere woorden, personen met diepgewortelde angsten (de meerderheid die behandeling zoekt) kunnen de fobische stimulus blijven vermijden, ondanks het feit dat zij de gevreesde uitkomst als minder schadelijk of aversief beschouwen dan oorspronkelijk gedacht (Ostlund & Balleine, 2008). Deze stelling vormt een interessante tegenspraak met de premissen van de cognitieve therapieën (Beck et al., 1974).

In overeenstemming met een klein aantal dierstudies (Bouton et al., 2004) leidde occasionele bekrachtiging tijdens extinctie tot minder angstige arousal voor de CS+ versus CS- in een ABA-renewal-studie (Vervliet et al., 2010) en tot aanhoudende angstige arousal tijdens extinctie maar verzwakte reacquisitie van angst (Culver et al., 2018) in menselijke angstconditioneringsstudies. Thompson en collega's (2018) vonden enige voordelen van occasioneel bekrachtigde extinctie en ongepaarde US'en tijdens extinctie ten opzichte van standaard extinctie. Er is behoefte aan meer fundamenteel onderzoek en ook aan onderzoek met subklinische en klinische steekproeven om de klinische toepasbaarheid van occasioneel bekrachtigde extinctie te bepalen. De sociale-angststoornis is misschien de enige stoornis waarbij de therapeut de US praktisch of ethisch kan toedienen (sociale afwijzing bijvoorbeeld kan bepaald worden door de therapeut via bondgenoten die negatieve sociale feedback geven). Het zal ook belangrijk zijn om te onderzoeken in welke mate occasioneel bekrachtigde exposure invloed heeft op de retentie van de behandeling voor sociale-angststoornis, de timing van occasioneel bekrachtigde exposure binnen de bredere context van blootstellingen, enzovoort. Voor andere soorten angst dan de sociale-angststoornis is het onwaarschijnlijk dat het toedienen van de US ethisch verantwoord is of voor de therapeut moeilijk, zo niet onmogelijk te controleren valt.

OPTIMALISEREN VAN GENERALISATIE EN HET OPHALEN VAN
 EXTINCTIELEREN

.....

In de volgende paragrafen worden de strategieën besproken om de generalisatie en het ophalen van het extinctieleren te versterken, waaronder (1) *retrieval cues*, (2) multi-pele contexten, (3) variabiliteit in stimuli, en (4) het effect van positief affect.

Retrieval cues

.....

Context renewal verklaart de terugkeer van angst voor een fobische stimulus wanneer men die tegenkomt in een context (intern of extern) die verschilt van de blootstellingscontext (Mystkowski et al., 2002). *Retrieval cues* (van de CS-noUS-associatie) die zowel tijdens de uitdovingstraining als in de daaropvolgende nieuwe contexten aanwezig zijn, en die een positieve valentie hebben, kunnen de contextuele renewal van vrees ongedaan maken of verminderen (Dibbets et al., 2008). *Retrieval cues* verschillen van veiligheidssignalen in die zin dat zij de CS-noUS-relatie terug ophalen (dat wil zeggen: fungeren als occasion setter), terwijl veiligheidssignalen direct geassocieerd zijn met het niet voorkomen van de US. Het risico dat zij een inhibitorische waarde krijgen en een veiligheidssignaal worden, kan worden verkleind door de *retrieval cue* reeds vóór de CS aan te bieden, of op slechts een klein percentage van de trials, en ervoor te zorgen dat de cue minder opvallend is dan de target CS (Brooks & Bouton, 1994). Onderzoek naar de klinische bruikbaarheid van *retrieval cues* voor angststoornissen is beperkt. Eén studie in een steekproef van mensen met angst voor spreken in het openbaar vond dat een *retrieval cue* (een ongewone en kleurrijke pen, en een schrijfbord) slechts geringe voordelen opleverde, vermoedelijk door een gebrek aan opvallendheid (Culver et al., 2011). *Mental reinstatement* kan fungeren als een soort *retrieval cue*: deelnemers met spinnenangst die toen ze na hun exposuretherapie een nieuwe context betraden gevraagd werd zich te herinneren 'waar ze de vorige keer waren en wat ze de vorige keer geleerd hadden', vertoonden minder contextuele renewal dan degenen die zich niet-verwant materiaal dienden te herinneren (Mystkowski et al., 2006).

Het gebruik van *retrieval cues* in een vroege fase van de behandeling, wanneer extinctieleren nog volop plaats heeft, kan prediction error verminderen, omdat ze de verwachting van de aversieve gebeurtenis verminderen. Bovendien moeten *retrieval cues* spaarzaam gebruikt worden, teneinde de kans te verkleinen dat ze een geconditioneerde inhibitor of veiligheidssignaal worden. Om deze redenen raden wij aan de invoering van *retrieval cues* uit te stellen tot het einde van de behandeling (in plaats van vóór of tijdens de exposure) en ze op te nemen in de nabespreking van de exposure, wanneer het leren verder geconsolideerd wordt. Als zodanig kunnen *retrieval cues* de

verwachting van de gevreesde uitkomst niet beïnvloeden, maar helpen ze de cliënt gaandeweg zich te herinneren wat tijdens de exposure geleerd is.

Multipale contexten

Van extinctie in meerdere contexten is aangetoond dat die de contextuele renewal vermindert, en wel in dieronderzoek (bijvoorbeeld: Gunther et al., 1998), in menselijke laboratoriumstudies (bijvoorbeeld: Balooch et al., 2012; Bustamante et al., 2016) en in een subklinische exposurestudie (Vansteenkamp et al., 2007). Voor zover tijd een context is, vonden wij dat het gebruik van meervoudige blootstellingssessies bij spinangstige deelnemers tot superieure uitkomsten leidde bij follow-up, in vergelijking met het gebruik van één lange exposuresessie (*massed exposure*) (bijvoorbeeld: Tsao & Craske, 2000). Anderzijds hebben één conditioneringsstudie bij knaagdieren (Bouton et al., 2006) en twee conditioneringsstudies bij mensen (Dunsmoor et al., 2014; Neumann et al., 2007) geen aantoonbare voordelen aangetoond van multipale contexten gedurende de hele extinctie op contextuele renewal, wat suggereert dat de effecten onstabiel zijn. Nulresultaten kunnen te wijten zijn aan contexten die te veel op elkaar leken of contexten die als discrete stimuli dienden en niet als ‘omgevingen’ op zich. Niettemin, de klinische vertaling impliceert interoceptieve, imaginaire en in vivo blootstellingen in verschillende contexten (zoals alleen zijn, op onbekende plaatsen, of op verschillende tijden van de dag of verschillende dagen van de week) of met verschillende interne toestanden (vermoeid versus energiek, of met of zonder medicatie). Wij gebruiken de term ‘verander het’ (*change it up*) om de strategie van multipale contexten aan te duiden.

Variabiliteit van de stimulus

Zoals eerder gezegd, hebben klinici voor extinctie zelden toegang tot de oorspronkelijke CS. In plaats daarvan maakt exposure meestal gebruik van generalisatiestimuli (GS) die perceptueel of semantisch verband houden met de CS. Stimuli zijn samengesteld uit een reeks elementen, en GS'en bevatten enkele, maar niet alle elementen van de oorspronkelijke CS. Het uitvoeren van extinctie met GS'en kan excitatorische elementen van de oorspronkelijke CS intact laten, en door het aantal GS'en tijdens extinctie te variëren, wordt de waarschijnlijkheid vergroot dat meerdere elementen van de oorspronkelijke CS extinctie ondergaan (Rescorla & Wagner, 1972).⁵ Ter gedeeltelijke

- 5 Generalisatie wordt vanuit een ander theoretisch perspectief opgevat als het variëren van de te leren taak, waardoor de retentie van informatie toeneemt, mogelijk als gevolg van vergroting van de opslagcapaciteit van nieuw geleerde informatie, het koppelen van te leren informatie aan meer retrieval cues, en het genereren van een regel die de invariantie tussen taken vastlegt (Yue et al., 2015).

ondersteuning hiervan vonden wij dat extinctie met een verscheidenheid aan GS'en de vrees voor een GS meer verminderde dan herhaalde extinctie met één GS (Zbozinek & Craske, 2018). Anderen hebben aangetoond dat extinctie van de CS in combinatie met meerdere GS'en de angstige arousal voor een nieuwe stimulus en CS bij de test vermindert (Waters et al., 2018). De experimentele gegevens wijzen erop dat extinctie het sterkst is wanneer zij zowel de CS+ als GS'en omvat, in vergelijking met slechts één van beide (Lipp et al., 2020). In subklinische groepen vonden wij dat variabele stimuli tijdens de blootstelling leidden tot minder spontaan herstel in deelnemers met spinnenangst of hoogtevrees (Lang & Craske, 2000; Rowe & Craske, 1998), hoewel een derde studie (over angst voor besmetting) alleen trends liet zien (Kircanski et al., 2012). Anderen hebben voordelen gemeld van multi-pele stimuli tijdens virtual reality exposure voor spinnenangst (Shiban et al., 2015). Opmerkelijk is dat een dergelijke variabiliteit tijdens de exposure gewoonlijk hogere niveaus van fysiologische arousal en subjectieve angst teweegbrengt, die op korte termijn niet makkelijk habitueren, ondanks positieve resultaten op lange termijn (bijvoorbeeld: Kircanski et al., 2012; Lang & Craske, 2000). Net als bij multi-pele contexten wordt de strategie van stimulusvariabiliteit 'verander het' (change it up) genoemd.

Belangrijk is dat stimulusvariabiliteit niet ten koste gaat van herhaling, want herhaling is nodig voor uitdovingsleren, vooral omdat uitdoving trager verloopt dan acquisitie (Rescorla, 2002). Exposure aan meerdere discrete stimuli zonder voldoende herhaling van de meest voorspellende elementen van de CS kan het leren van uitdoving onbedoeld afzwakken. Clinici kunnen bijvoorbeeld in de verleiding komen exposure te doen aan diverse stimuli, zoals in het geval van veteranen met oorlogsgerelateerde PTSS exposure aan menigten en autorijden. Voor zulke veteranen zijn menigten een GS voor de mensenmassa's waarmee ze tijdens de oorlog geconfronteerd werden en is autorijden een GS voor het rijden in een konvooi dat opgeblazen werd. Omdat de elementen van deze GS'en elkaar echter niet overlappen, zouden slechts enkele blootstellingen aan mensenmassa's gevolgd door slechts enkele blootstellingen aan autorijden leiden tot minder herhaling van kernstimuluselementen, in vergelijking met herhaalde blootstelling aan verschillende soorten mensenmassa's. Exposure aan GS'en die overlappende kenmerken delen (bijvoorbeeld verschillende soorten mensenmassa's) hebben de voorkeur (evenals dezelfde stimulus in meerdere verschillende contexten, zoals beschreven in de paragraaf 'Multi-pele contexten'). De overkoepelende regel voor exposure vanuit het oogpunt van de leertheorie is om door herhaling te zorgen voor een significante verwachtingsdisconfirmatie voor de belangrijkste CS. Tijdens de behandeling kunnen extra stimuli worden toegevoegd, maar de nadruk moet op de belangrijkste CS blijven liggen, en moet elke stimulus die voor exposure wordt geselecteerd herhaaldelijk worden uitgevoerd. Omdat bovendien verwachtingsdisconfirmatie van het grootste be-

lang is, wijzen wij in het streven naar stimulusvariabiliteit geen exposures toe aan GS'en die gekenmerkt worden door een lage US-verwachting,

Positief affect

Tijdens de acquisitie van vrees verwerft de CS zowel angstige arousal als negatieve valentie, waarbij deze laatste relatief resistent is tegen extinctie en voorspellend is voor latere reinstatement van angst (Zbozinek, Hermans et al., 2015). Wij vonden dat het verhogen van de positieve valentie van CS'en tijdens extinctie/exposure de reinstatement van vrees verminderde in laboratorium- en subklinische steekproeven (Dour et al., 2016; Zbozinek, Holmes et al., 2015) en renewal verminderde in een laboratoriumsteekproef (Zbozinek & Craske, 2017b). Anderen vonden echter geen effecten van een verhoogde positieve valentie van de CS (van Dis et al., 2019). Aangezien positief affect het coderen, herhalen en terug ophalen van informatie bevordert, alsook het relateren van binnenkomende informatie aan reeds bekende informatie, kan positieve stemming in het algemeen de vorming van inhibitorische associaties vergroten, evenals het terug ophalen ervan over tijd en contexten heen (Zbozinek & Craske, 2017a). Methoden om positief affect te induceren terwijl cliënten zich bezighouden met exposure aan gevreesde situaties moeten nog geëvalueerd worden. De literatuur over het verhogen van CS+-valentie binnen een exposuresetting is vrij jong, en moet nog verder onderzocht en gespecificeerd worden. Er zijn echter drie algemene benaderingen die op grond van laboratoriumonderzoek redelijk lijken: (1) positieve stemming verhogen vóór het uitvoeren van een exposure (bijvoorbeeld: Zbozinek & Craske, 2017a, 2017b; Zbozinek, Holmes et al., 2015), (2) positieve aspecten van de CS+ bespreken (Dour et al., 2016), en (3) eventueel contraconditionering (hoewel studies niet steeds het effect van contraconditionering ondersteunen in het verbeteren van de CS+-valentie, in vergelijking met extinctie; de Jong et al., 2000; Gatzounis et al., 2022; Meulders et al., 2015; Raes & De Raedt, 2012; van Dis, et al., 2019). Positieve stemmingsinductie voorafgaand aan extinctie lijkt de meest betrouwbare benadering te zijn, hoewel dit nog op verdere empirische toetsing in klinische settings wacht. De procedures om dat te doen hebben tot nu toe gebruikgemaakt van training van positieve verbeelding (Zbozinek, Holmes et al., 2015) en het gebruik van positieve en/of humoristische tv-spotjes (Zbozinek, 2018). Een korte positieve stemmingsinductie zou in therapie gebruikt kunnen worden vóór het uitvoeren van een exposure om de valentie van CS+ te verhogen. Hoewel de literatuur over contraconditionering niet eenduidig is, lijkt het aannemelijk dat een positief resultaat van exposure de CS+-valentie meer zou kunnen verhogen dan een neutrale of niet-negatieve uitkomst. Zo kan een persoon met sociale-angststoornis die een gesprek begint met een vreemde om te testen of de vreemde hem afwijst deze interactie plezierig vinden; dit plezier zou de CS+-valentie kunnen verhogen. De thera-

peut en de cliënt zouden dan het positieve resultaat van de exposure kunnen bespreken (naast de afwezigheid van de US: afwijzing), wat op zijn beurt de CS+-valentie verder zou kunnen verhogen. Ten slotte hebben wij onlangs de werkzaamheid aangetoond van *positive affect treatment* voor het verhogen van positief affect in het algemeen bij depressieve en angstige personen (Craske, Meuret et al., 2019). Een dergelijke behandeling kan een nuttige voorloper zijn van exposuretherapie.

TOEKOMSTIGE ONVOORWAARDELIJKE PRIKKELS

.....

In de voorafgaande paragrafen is uiteengezet hoe exposure moet worden uitgevoerd – vanuit het standpunt van de leertheorie – wanneer er een onmiddellijke verwachting is van de US (bijvoorbeeld dat een snelle hartslag zal leiden tot een hartaanval, dat sociale omgang zal leiden tot afwijzing, enzovoort). In sommige gevallen wordt verwacht dat de US pas in de toekomst zal optreden. Voorbeelden hiervan zijn iemand met een gegeneraliseerde-angststoornis die fouten op het werk associeert met ontslag over weken of maanden, of iemand met een obsessieve-compulsieve stoornis die het aanraken van vuile was associeert met ziek worden binnen een aantal jaren. Klinisch kan exposure aangaande toekomstige US'en een uitdaging vormen voor cliënten die minder bereid zijn tot blootstellingen die geen onmiddellijke disconfirmatie bieden, maar in plaats daarvan blijvende US-verwachting en angst opwekken. In zulke situaties, wanneer het tijdsbestek het niet toelaat om te testen of de US niet voorkomt, testen wij vaak de gepercipieerde 'ondraaglijke onzekerheid' (bijvoorbeeld het gepercipieerde onvermogen om onzekerheid over ontslag of ziekte in de toekomst te verdragen), op dezelfde manier als wij gepercipieerde 'onverdraagbare distress' testen.

Bovendien, in gevallen waarin voorspeld wordt dat de US ver in de toekomst zal plaatshebben en de US geen 'ondraaglijke onzekerheid' is, kan blootstelling aan de CS nog steeds effectief zijn, zoals gedetailleerd in leermodellen als het sometimes-opponent-process-model (SOP-model) van Wagner (1981). SOP is een leertheoretisch model met brede empirische steun dat talrijke aspecten van conditionering en extinctie verklaart (Wagner, 1981). Het belangrijkste is dat SOP geheugen en tijd binnen het domein van het associatief leren brengt. Wanneer een stimulus aanwezig is en wordt waargenomen, wordt de geheugenrepresentatie ervan geactiveerd in een toestand die 'A1' (*focus of attention*) genoemd wordt. Wanneer de stimulus verdwijnt, ondergaat de geheugenrepresentatie een tijdsafhankelijk verval en vervaagt in een toestand die 'A2' genoemd wordt (nog steeds actief, maar in de periferie van de aandacht). Uiteindelijk glijdt de herinnering terug in een inactieve toestand ('I'), die gewoonlijk het 'langetermijngeheugen' wordt genoemd. Herinneringen kunnen ook indirect geactiveerd worden, zoals wanneer een CS de herinnering aan de US activeert zonder dat die laat-

ste aanwezig is, en zo de US in A2 brengt, de tussenliggende geheugentoe-stand. Wanneer CS en US samen voorkomen, zijn hun geheugenrepresentaties gelijktijdig in de meest actieve toestand A1 en wordt een associatie gevormd. Uitdovingsleren activeert de CS in de A1-toestand, terwijl de US afwezig is (dat wil zeggen: in de A2-toestand). Belangrijk is dat SOP weliswaar verwachtingsdisconfirmatie integreert (Vogel et al., 2018), maar er niet op bouwt. Volgens SOP vereist uitdovingsleren alleen dat de CS in A1 is, terwijl de US in A2 is, met of zonder verrassing.⁶

SOP verklaart ook uitdoving, zelfs met een lang interval tussen de CS en de US, afhankelijk van de conceptualisering van de CS als een reeks over de tijd verdeelde elementen. Zo kunnen verschillende elementen van de CS aanwezig zijn tijdens de vroege, middelste of late fasen van de CS-duur (Vogel et al., 2018). Hoewel de geconditioneerde respons en de piek van de US-verwachting zich zullen voordoen tijdens de 'latere' elementen van de CS (wanneer de US verwacht wordt), activeren 'vroege' CS-elementen nog steeds een representatie van de US in A2. Het aantal US-elementen dat in A2 geactiveerd wordt tijdens de 'vroege' CS-elementen is echter minder dan het aantal dat geactiveerd wordt door 'late' CS-elementen (Vogel et al., 2018). In SOP is blootstelling aan de CS in situaties waarin verwacht wordt dat de US zich zal voordoen na een lange temporele vertraging dus verwant aan blootstelling aan 'vroege' CS-elementen. Het SOP-model impliceert dat uitdoving ook mogelijk is wanneer het weglaten van de US ver in de toekomst ligt, zij het inferieur aan blootstelling met meer proximale US-omissie. Als voorbeeld: exposure aan 'besmette' CS-elementen waarvan verwacht wordt dat ze vele jaren in de toekomst ziekte zullen veroorzaken, zal effectief zijn in de mate dat de blootstelling aan de besmetting een voorstelling van de ziekte uitlokt. Herhaling, hooghouden van de saillantie van CS-elementen en het wegnemen van inhibitorische stimuli (bijvoorbeeld veiligheidssignalen) zijn vanuit een SOP-model nog steeds essentieel bij het uitvoeren van exposure. Er is echter verder onderzoek nodig om het nut van SOP te onderzoeken voor modellen van uitdoving waarin de US ver in de toekomst ligt.

6 Excitatorische conditionering treedt op wanneer elementen van beide stimuli in de A1-toestand zijn, terwijl inhibitorisch leren (bijvoorbeeld uitdovingsleren) optreedt wanneer elementen van de ene stimulus in A1 zijn en de andere stimulus in A2 (Vogel et al., 2018). Tijdens extinctie zijn elementen van de CS+ in A1, terwijl elementen van de US in A2 zijn. Als er geen extra inhibitorische stimuli zijn die de CS-elementen tegen uitdoving beschermen (Holmes et al., 2020), zal er inhibitorisch leren ontstaan tussen de CS-elementen in A1 en de US-elementen in A2, zelfs als er geen directe verwachtingsdisconfirmatie optreedt.

Het inhibitory-retrieval-model dat hier gepresenteerd wordt, richt zich op uitdovingsleren, maar bijkomende associatieve leerprocessen, zoals contraconditionering en novelty-enhanced extinction, kunnen bijdragen tot exposuretherapie. Bovendien verdienen alternatieve modellen, zoals reconsolidatie en latente-toestandsmoellen, overweging.

Contraconditionering en novelty-enhanced extinction

Contraconditionering houdt in dat de CS herhaaldelijk gekoppeld wordt aan een US van de tegenovergestelde valentie dan de oorspronkelijke US (voor een overzicht, zie: Keller et al., 2020). De bestaande literatuur suggereert dat uitdovingsleren in de eerste plaats de US-verwachting en de daarmee samenhangende fysiologische reacties beïnvloedt, terwijl het evaluatieve processen (bijvoorbeeld de positieve of negatieve valentie van de CS) intact laat. Helaas kunnen deze evaluatieve processen dienen als risicofactor voor renewal van vrees, waarbij een negatieve valentie van de CS de kans op reinstatement vergroot (Zbozinek, Hermans et al., 2015; Zbozinek, Holmes et al., 2015), hoewel dit niet altijd is gevonden (van Dis et al., 2019). Contraconditionering kan de negatieve valentie van de CS verminderen (Keller et al., 2020), hoewel het klinisch nut betwistbaar is. De meeste laboratoriumstudies van counterconditionering gebruiken als US voedsel (Kerkhof et al., 2011), tekenfilmbeelden, positieve filmclips (bijvoorbeeld: van Dis et al., 2019) of een geldelijke beloning (Lin et al., 2012). De oorspronkelijke CS-US_{negatief}-relatie blijft intact, terwijl zich een nieuwe appetitieve excitatorische CS-US-relatie ontwikkelt door herhaalde aanbiedingen van de CS met een positieve US. Aangezien het leren ten dele door de intensiteit van de US wordt bepaald, zullen zwakke appetitieve US'en tot geringe opbouw van deze nieuwe CS-US_{positief}-associatie leiden en waarschijnlijk onvoldoende zijn om de oorspronkelijke CS-US_{negatief}-associatie bij angstige individuen tegen te gaan. Zo zal een associatie gevormd tussen boze gezichten en een positief filmfragment onvoldoende zijn om de associatie tussen boze gezichten en afwijzing tegen te gaan. Bovendien is contraconditionering onderhevig aan spontaan herstel, renewal en reinstatement (bijvoorbeeld: Holmes et al., 2016; Keller et al., 2020), zodat eventuele klinische interventies gericht op contraconditionering onderhevig zijn aan dezelfde beperkingen als extinctieleren.

Een nieuwer onderzoeksgebied betreft het koppelen van de CS aan een neutrale uitkomst tijdens extinctie. Deze *novelty-facilitated extinction* is in drie laboratoriumstudies superieur gebleken aan traditionele extinctie (Dunsmoor et al., 2015, 2019; Lucas et al., 2018). Het feit dat nieuwe uitkomsten langdurige uitdoving versterkten, vooral bij personen met een hogere

intolerantie voor onzekerheid (gemeten door een vragenlijst; Dunsmoor et al., 2015; Lucas et al., 2018), doet de mogelijkheid rijzen dat nieuwe uitkomsten prediction error versterken door onzekerheid te verminderen. Extinctie schept onzekerheid, waarbij men zich afvraagt wanneer de US zal komen. Die onzekerheid kan het voordelige veiligheidsleren van US-omissie belemmeren; de nieuwe uitkomst kan de onzekerheid helpen beteugelen door te benadrukken dat de CS nog steeds een betrouwbaar signaal is, maar nu van veiligheid in plaats van gevaar.

Er zijn meer studies nodig om het klinisch nut van contraconditionering en novelty-enhanced extinction te onderzoeken (voor een overzicht, zie: Lipp et al., 2020). Erkenning van deze concepten roept extra vragen op over hoe de uitkomsten van exposuretherapie het beste geconceptualiseerd kunnen worden. Een exposure voor sociale-angststoornis bijvoorbeeld (zoals een gesprek beginnen) zal vaak eindigen met een positieve of wederkerige reactie van de ontvanger van het gesprek. Is dit een voorbeeld van: (1) prediction error-extinctie, omdat de US van sociale afwijzing niet optrad, (2) van novelty-enhanced extinction, omdat er een uitkomst was in plaats van alleen maar de 'no-US', of (3) van contraconditionering, omdat de blootstelling resulteerde in een positieve interactie die misschien bekrachtigend was?

Latente-oorzaakmodellen

Onderzoek met behulp van computationele modellen van bekrachtigingsleren heeft diverse principes van associatieve leermodellen ter discussie gesteld. Deze 'latente-oorzaakmodellen' stellen dat organismen niet-waarneembare latente oorzaken voor bekrachtiging infereren, in plaats van conclusies te trekken uit discrete stimuli. Zij pleiten dus tegen directe associaties tussen stimuli en uitkomsten. Stimuli, contexten en uitkomsten zijn alle veeleer onafhankelijk verbonden met de onderliggende latente oorzaak (Gershman & Niv, 2012). De afwezigheid van afzonderlijke stimulus-stimulus-associaties is in directe tegenspraak met prediction error-modellen zoals hier geschetst.

Het valt buiten het bestek van dit artikel om latente-oorzaakmodellen in detail te bestuderen, maar wij gaan wel in op de belangrijkste implicaties ervan voor exposuretherapie. Latente-oorzaakmodellen stellen dat wanneer extinctie gelijkend gemaakt wordt aan acquisitie, dit ertoe zou moeten leiden dat beide condities aan dezelfde latente oorzaak worden toegewezen, waardoor de gepercipieerde waarschijnlijkheid dat de latente oorzaak de US zal voorspellen kleiner wordt en de terugkeer van de angst mogelijk verminderd wordt (Gershman et al., 2013). Ter ondersteuning van deze stelling verminderden Gershman en collega's (2013) tijdens CS-extinctie geleidelijk de frequentie van de US-aanbieding en rapporteerden ze een verminderde angst door reinstatement en spontaan herstel, in vergelijking met een groep die standaard extinctie kreeg. Net als bij occasioneel bekrachtigde extinctie

stuit deze aanpak op praktische hindernissen, zoals ethiek en veiligheid, en de mogelijkheid om het wel of niet vóórkomen van de US te controleren. Bovendien houdt de suggestie dat het matchen van acquisitie- en extinctiecontexten de angstvernieuwing vermindert geen rekening met AAB-renewal, waarbij renewal wordt waargenomen ook al vinden conditionering en uitdoving in dezelfde context plaats (Bouton & Ricker, 1994).

Een centraal argument van de latente-toestandsmodellen is dat de ‘verrassing’ die door de prediction error veroorzaakt wordt tot gevolg heeft dat het organisme extinctietrials aan een nieuwe latente oorzaak toeschrijft. Kleine veranderingen in prediction error die geleidelijk toenemen zouden dus moeten leiden tot minder ‘verrassing’ en minder kans geven op de vorming van een nieuwe latente toestand. Begin extinctie of exposure bijvoorbeeld met stimuli die een lage verwachting van de US uitlokken en voeg tijdens de latere fasen van extinctie geleidelijk stimuli toe met een grotere US-verwachting. Dit soort hiërarchische benaderingen waren in de enige studie tot nu toe (Scheveneels et al., 2019) niet doeltreffender in het verminderen van renewal dan een randombenadering. Opmerkelijk is dat zowel hiërarchische als randombenaderingen in schril contrast staan met het inhibitory-retrieval-model, dat pleit voor het maximaliseren van verwachtingsdisconfirmatie gedurende de hele blootstelling.

Reconsolidatie

Het ophalen van reeds opgeslagen herinneringen brengt een proces van *reconsolidatie* teweeg (Nader et al., 2000), aangezien de herinnering opnieuw in het langetermijngeheugen wordt geschreven, waarvoor opnieuw neurochemische processen nodig zijn. Het is dus wellicht mogelijk om herinneringen te veranderen tijdens het reconsolidatieproces bij het ophalen. Monfils en collega’s (2009) gebruikten een gedragsmatige strategie voor dit doel en stelden de hypothese dat nieuwe informatie die tijdens het reconsolidatievenster wordt aangeboden in het geheugen kan worden opgenomen en het geheugen kan veranderen. Zo kan extinctie tijdens een reconsolidatievenster de angstherinnering zelf afzwakken (in tegenstelling tot het creëren van een nieuw en concurrerend inhibitorisch geheugenspoor). Monfils en collega’s (2009) ontdekten (in een dierproef) dat een korte presentatie van de CS 30 minuten vóór volgehouden extinctietrials het spontaan herstel, renewal, reinstatement en de versnelde reacquisitie significant verminderde. Het feit dat meer recent verschillende van de oorspronkelijke bevindingen niet gerepliceerd konden worden bij mensen, doet echter twijfels rijzen over het klinisch nut van extinctie als methode om de reconsolidatie te verstoren (Chalkia et al., 2020; Chan et al., 2010). Bovendien vormen verschillende randvoorwaarden voor het induceren van geheugeninstabiliteit uitdagingen voor de klinische vertaling (Treanor et al., 2017).

HANDELEN UIT ANGST: DE ROL VAN VERMIJDING

.....

Angst is op zich geen eindpunt, maar een motivator voor defensieve acties. Daartoe behoren pogingen om aan situaties van dreiging te ontsnappen en om situaties die naderende dreiging suggereren preventief te vermijden. Angstige personen hebben de neiging om buitensporig te vermijden, zelfs ten koste van verlies van beloning (bijvoorbeeld: Pittig et al., 2018). Naast het veroorzaken van verstoring in het dagelijks functioneren en het bereiken van doelen, sluit rigide vermijding ervaringen met gevreesde situaties uit en daarmee ook mogelijkheden tot angstuitdoving, en draagt het daardoor bij aan het voortduren van angst. Bovendien is de terugkeer van angst die vaak volgt op exposuretherapie alleen problematisch wanneer de angst zeer verstoring is of wanneer hij gepaard gaat met ontsnappings- of vermijdingsgedrag (Papalini et al., 2021). In afwezigheid van ontsnapping of vermijding zou de terugkeer van angst gevolgd worden door bijkomende extinctie en uiteindelijk opnieuw leiden tot vermindering van de angst.

Vermijdingsleren kan in het laboratorium gemodelleerd worden door instrumentele controle toe te voegen aan pavloviaanse vreesconditionering. Een knaagdier kan vermijden dat het een schok krijgt wanneer het bij de presentatie van een CS naar een ander compartiment van de kooi rent. Evenzo kan een proefpersoon een aversieve schok vermijden door tijdens de CS op een knop te drukken. Hoewel vermijding aanvankelijk door angst wordt gemotiveerd, blijft het vermijdingsgedrag voortduren lang nadat alle tekenen van angst zijn afgenomen (Mineka, 1979). Zodra de mens of het knaagdier geleerd heeft hoe hij de aversieve stimulus onder controle kan brengen, neemt de angst af en komt het vermijdingsgedrag onder controle van andere factoren. Dierproeven hebben de rol van het ventrale striatum bij het vermijdingsleren verduidelijkt, evenals de connectiviteit met kernen in de amygdala en prefrontale corticale gebieden, wat overigens ondersteund wordt door een handvol menselijke beeldvormingsstudies (LeDoux et al., 2017). Als zodanig verschillen zowel de gedragsmatige processen als het neurale circuit van vermijding in zekere mate van angst.

Er is een sequens van opeenvolgende leerprocessen betrokken bij vermijdingsgedrag (Krypotos et al., 2015). Na een aanvankelijke motivering door angst, komt vermijdingsgedrag onder controle van appetitieve leerprocessen. Succesvolle vermijding levert een voorbijgaande toestand van veiligheid op die bekrachtigend is, zodat signalen die met veiligheid geassocieerd worden een positieve waarde krijgen die de vermijdingsreactie blijft versterken. Zo kan opluchting bij thuiskomst van een uitstapje ertoe leiden dat het thuiskomen een positieve waarde krijgt die het vermijden van het weggaan van huis bekrachtigt. Een ander deel van de sequens bestaat uit cognitieve processen die de besluitvorming beïnvloeden, waarbij de kosten van blootstelling aan de US worden afgewogen tegen de kosten van de ver-

mijdingsreactie. Zo kan het waargenomen risico van vernedering door een groep medestudenten opwegen tegen het missen van relevante informatie voor een aanstaande test. Ten slotte kan vermijding een gewoonte worden en niet langer afhankelijk zijn van bekrachtigende uitkomsten (LeDoux et al., 2017). In dit laatste stadium wordt vermijding niet langer gemotiveerd door antecedente angst, consequente veiligheid of weloverwogen besluitvorming. Vermijding is dan veeleer een gedragsreactie geworden die door bepaalde situaties wordt uitgelokt, zoals het geval kan zijn bij dwangmatig schoonmaakgedrag in badkamers, zelfs zonder angst voor besmetting.

Een bijkomende reden om zich te richten op vermijding komt uit studies bij dieren en mensen die hardnekkig vermijdingsgedrag ontdekten na volledige uitdoving van angst onder responspreventie (Bravo-Rivera et al., 2015; Vervliet & Indekeu, 2015). De implicatie is dat exposure met responspreventie van vermijdende handelingen misschien niet beschermt tegen hernieuwd vermijdingsgedrag als de therapie voorbij is. Bijvoorbeeld, ondanks succesvolle uitdoving van de angst om een gesprek met een vreemde aan te knopen, kunnen de neigingen om zulke gesprekken te vermijden na de behandeling weer de kop opsteken.

Om al deze redenen is er voor het veranderen van vermijding meer nodig dan het veranderen van angst alleen. Contraconditionering met een aversieve uitkomst zou de positieve associatie die vermijdingsgedrag verwerft kunnen veranderen, hoewel dit ethische en praktische uitdagingen met zich meebrengt. Het gebruik van cognitieve herstructurering om de US te devalueren en daardoor de motivatie om de US te vermijden te verminderen, zou nuttig kunnen zijn. Het optimaliseren van beslissingsstrategieën die toenaadering bevoordelen boven vermijding via kosten-batenanalyses (Pittig & Dehler, 2019) is één manier die cliënten zou kunnen helpen om niet opnieuw in de vermijdingsval te trappen. Dit zijn echter cognitieve interventies en daarom niet de focus van dit artikel.

Vervliet en Indekeu (2015) suggereren dat de beschikbaarheid van vermijdingsgedrag na extinctie met responspreventie een contextverschuiving van extinctie vertegenwoordigt en een terugkeer naar de verwervingscontext, en dat dit de terugkeer van angst zou kunnen verklaren. Zij suggereren dat het beperkt toestaan van vermijdingsgedrag of veiligheidssignalen tijdens de extinctie de contextverschuiving tussen extinctie en test kan verminderen, en de terugkeer van angst kan verminderen. Echter, voor zover vermijdingsgedrag het uitdovingsleren vermindert, is het wellicht het beste om de beschikbaarheid van vermijdingsgedrag of van veiligheidssignalen te beperken tot het einde van de exposuretherapie, nadat voldoende uitdovingsleren heeft plaatsgevonden.

CONCLUSIE

.....

Pavloviaans leren vertegenwoordigt een spaarzaam model voor de etiologie, de instandhouding en de behandeling van angststoornissen. Inderdaad vertonen personen met angst- of angstgerelateerde stoornissen tekorten in associatief leren (Lissek et al., 2010), en neurale processen van extinctie voorspellen het effect van op exposure gebaseerde behandelingen (Lange et al., 2020) en veranderingen ten gevolge van blootstellingstherapie (Helman et al., 2016). In het huidige artikel werd een translationele benadering van exposuretherapie gepresenteerd, gebaseerd op de studie van het pavloviaans leren, waarin exposuretherapie gezien kan worden als een leerproces van flexibel schakelen tussen gevaar en veiligheid: van het acuut opwekken van angstige verwachtingen vóór elke exposuresessie tot het selectief consolideren van veiligheidsuitkomsten na elke opdracht. Kortom, wij suggereren meerdere strategieën voor exposure, waaronder het maximaliseren van de voorspelfout, het wegnemen van veiligheidssignalen, het richten op stimuli die de gevreesde uitkomst direct voorspellen, het verhogen van de aandachtswaarde van de CS, en mentale herhaling na exposure. Wij stellen ook meer geavanceerde strategieën voor die goed overwogen of spaarzaam gebruikt moeten worden, zoals occasionele bekrachtiging tijdens extinctie en deepened extinction. Wij menen dat verder onderzoek nodig is naar vermijdingsgedrag, omdat dit bij mensen onderbestudeerd is, maar tegelijk voorspellend is voor het behandelresultaat.

Hoewel wij ons in dit artikel hebben geconcentreerd op angst en vrees, is het proces om pathologische pavloviaanse associaties door prediction error-extinctie te veranderen neutraal ten opzichte van de geconditioneerde respons. Dat wil zeggen, ongeacht de geconditioneerde reactie (bijvoorbeeld in PTSS schaamte versus woede versus angst), kan men pavloviaanse associaties wijzigen door middel van prediction error-extinctie en strategieën om het ophalen ervan te verbeteren. Wij beweren echter niet dat uitdovingsleren het *enige* mechanisme is bij de behandeling van angstgerelateerde stoornissen. Inderdaad kunnen contraconditioneringsprocedures nuttig zijn om de valentie van een geconditioneerde stimulus te wijzigen (bijvoorbeeld walging) en kunnen cognitieve interventies nuttig zijn om negatieve overtuigingen over het zelf aan te pakken (bijvoorbeeld bij PTSS zelfverwijt; Schumm et al., 2015).

Kortom, de moderne leertheorie houdt een aanzienlijke belofte in voor meer gerichte behandelingsprocedures, gericht op verbetering van de klinische resultaten. Onze conceptualisering van exposuretherapie is sterk gebaseerd op fundamenteel onderzoek naar associatief leren, en wij geloven dat het een wetenschappelijk gefundeerd kader biedt vanwaaruit exposuretherapie kan worden uitgevoerd. Toekomstige behandelstudies en gerandomiseerde klinische proeven zijn echter nodig om verder te verhelderen

in welke mate associatieve leerprocessen functioneren als mechanisme van exposuretherapie en in welke mate het rechtstreeks aanpakken van pavlovi-aans leren tijdens exposuretherapie de klinische resultaten verbetert.

Bram Vervliet is werkzaam bij het Laboratorium voor Biologische Psychologie, Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, en aan het Leuven Brain Institute, KU Leuven.

Dirk Hermans is verbonden aan het Centrum voor Leerpsychologie en Experimentele Psychopathologie, KU Leuven.

Michael Treanor is werkzaam bij het Department of Psychology, University of California Los Angeles.

Tomislav Zbozinek is verbonden aan het California Institute of Technology, Division of Humanities and Social Sciences.

Michelle Craske is verbonden aan het Department of Psychology en aan het Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California Los Angeles.

Correspondentieadres: Dirk Hermans, KU Leuven, Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, Tiensestraat 102, 3000 Leuven, België. E-mail: dirk.hermans@kuleuven.be

Summary *Optimizing exposure therapy with an inhibitory retrieval approach and the OptEx Nexus*

Research from recent decades has highlighted the distinction between excitatory and inhibitory Pavlovian learning mechanisms. Based on this distinction, state-of-the-art exposure therapy for anxiety disorders emphasizes inhibitory learning and retrieval as its primary mechanism for long-term reduction in fear, anxiety, and avoidance. Seven years ago, we (Craske, et al., 2014) summarized exposure therapy from an inhibitory learning approach, focusing on eight exposure optimization strategies. Here, we update this model based on recent work and describe how to conduct exposure therapy from an inhibitory retrieval approach and encourage further empirical investigation of its basic premises. To this end, we guide the reader in the use of the OptEx Nexus: a clinician's tool for conducting exposure therapy from an inhibitory retrieval approach. We categorize exposure strategies as fundamental (expectancy violation, attention to feared stimulus/situation, removal of safety signals, and mental rehearsal after exposure), advanced (deepened extinction, occasional reinforced extinction), and promoting generalization of learning (retrieval cues, multiple contexts, stimulus variability, positive affect). We additionally discuss extinction learning with distal future feared outcomes, the role of avoidance, and alternative models/approaches to exposure therapy, including counterconditioning, novelty-enhanced extinction, latent cause models, and reconsolidation. Lastly, we illustrate clinical implementation via vignettes of exposure therapy from an inhibitory retrieval approach (see Supplemental materials).

Keywords *exposure, fear, inhibitory learning*

Referenties

- Baker, A., Mystkowski, J., Culver, N., Yi, R., Mortazavi, A., & Craske, M. G. (2010). Does habituation matter? Emotional processing theory and exposure therapy for acrophobia. *Behaviour Research and Therapy*, *48*, 1139-1143. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.07.009>
- Balooch, S. B., Neumann, D. L., & Boschen, M. J. (2012). Extinction treatment in multiple contexts attenuates ABC renewal in humans. *Behaviour Research and Therapy*, *50*, 604-609. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.06.003>
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, *133*, 1-24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>
- Barry, T. J., Sewart, A. R., Arch, J. J., & Craske, M. G. (2015). Deficits in disengaging attention from threat predict improved response to cognitive behavioral therapy for anxiety. *Depression and Anxiety*, *32*, 892-899. <https://doi.org/10.1002/da.22421>
- Barry, T. J., Vervliet, B., & Hermans, D. (2015). An integrative review of attention biases and their contribution to treatment for anxiety disorders. *Frontiers in Psychology*, *6*, 968. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00968>
- Beck, A. T., Laude, R., & Bohnert, M. (1974). Ideational components of anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry*, *31*, 319-325. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760150035005>
- Blakey, S. M., Abramowitz, J. S., Buchholz, J. L., Jessup, S. C., Jacoby, R. J., Reuman, L., & Pentel, K. Z. (2019). A randomized controlled trial of the judicious use of safety behaviors during exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy*, *112*, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.11.010>
- Bonardi, C., Robinson, J., & Jennings, D. (2017). Can existing associative principles explain occasion setting? Some old ideas and some new data. *Behavioural Processes*, *137*, 5-18. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.07.007>
- Bouton, M. E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, *114*, 80-99. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.114.1.80>
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: Sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, *52*, 976-986. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01546-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01546-9)
- Bouton, M. E., García-Gutiérrez, A., Zilski, J., & Moody, E. W. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behaviour Research and Therapy*, *44*, 983-994. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.07.007>
- Bouton, M. E., Maren, S., & McNally, G. P. (2021). Behavioral and neurobiological mechanisms of Pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiological Reviews*, *101*, 611-681. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2020>
- Bouton, M. E., & Ricker, S. T. (1994). Renewal of extinguished responding in a second context. *Animal Learning & Behavior*, *22*, 317-324. <https://doi.org/10.3758/BF03209840>
- Bouton, M. E., Woods, A. M., & Pineño, O. (2004). Occasional reinforced trials during extinction can slow the rate of rapid reacquisition. *Learning and Motivation*, *35*(4), 371-390. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2004.05.001>
- Bravo-Rivera, C., Roman-Ortiz, C., Montesinos-Cartagena, M., & Quirk, G. J. (2015). Persistent active avoidance correlates with activity in prelimbic

- cortex and ventral striatum. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, Article 184.
- Brooks, D. C., & Bouton, M. E. (1994). A retrieval cue for extinction attenuates response recovery (renewal) caused by a return to the conditioning context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 366-379. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.20.4.366>
- Bustamante, J., Uengoer, M., Thorwart, A., & Lachnit, H. (2016). Extinction in multiple contexts: Effects on the rate of extinction and the strength of response recovery. *Learning & Behavior*, 44, 283-294. <https://doi.org/10.3758/s13420-016-0212-7>
- Chalkia, A., Schroyens, N., Leng, L., Vanhasbroeck, N., Zenses, A.-K., Van Oudenhove, L., & Beckers, T. (2020). No persistent attenuation of fear memories in humans: A registered replication of the reactivation-extinction effect. *Cortex*, 129, 496-509. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.017>
- Chan, W. Y. M., Leung, H. T., Westbrook, R. F., & McNally, G. P. (2010). Effects of recent exposure to a conditioned stimulus on extinction of Pavlovian fear conditioning. *Learning & Memory*, 17, 512-521.
- Coelho, C. A. O., Dunsmoor, J. E., & Phelps, E. A. (2015). Compound stimulus extinction reduces spontaneous recovery in humans. *Learning & Memory*, 22, 589-593. <https://doi.org/10.1101/lm.039479.115>
- Cooper, S. E., Grillon, C., & Lissek, S. (2018). Impaired discriminative fear conditioning during later training trials differentiates generalized anxiety disorder, but not panic disorder, from healthy control participants. *Comprehensive Psychiatry*, 85, 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.07.001>
- Craske, M. G., Fanselow, M., Treanor, M., & Bystritsky, A. (2019). Cholinergic modulation of exposure disrupts hippocampal processes and augments extinction: Proof-of-concept study with social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 86, 703-711. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.012>
- Craske, M. G., Hermans, D., & Vervliet, B. (2018). State-of-the-art and future directions for extinction as a translational model for fear and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0025>
- Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N., & Baker, A. (2008). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 5-27. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.10.003>
- Craske, M. G., Meuret, A., Ritz, T., Treanor, M., Dour, H., & Rosenfield, D. (2019). Positive affect treatment for depression and anxiety: A randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87, 457-471. <https://doi.org/10.1037/ccp0000396>
- Craske, M. G., & Mystkowski, J. (2006). Exposure therapy and extinction: Clinical studies. In M. Craske, D. Hermans, & D. Vansteenwegen (Eds.), *Fear and learning: Basic science to clinical application* (pp. 217-234). APA Books.
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10-23. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.04.006>
- Craske, M. G., Treanor, M., Zbozinek, T. D., & Vervliet, B. (2022). Optimizing exposure therapy with an inhibitory retrieval approach and the OptEx Nexus. *Behaviour Research and Thera-*

- py, 152, 104069. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104069>
- Culver, N. C., Stevens, S., Fanselow, M. S., & Craske, M. G. (2018). Building physiological toughness: Some aversive events during extinction may attenuate return of fear. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 58, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2017.07.003>
- Culver, N. C., Stoyanova, M., & Craske, M. G. (2011). Clinical relevance of retrieval cues for attenuating context renewal of fear. *Journal of Anxiety Disorders*, 25, 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.10.002>
- Culver, N. C., Vervliet, B., & Craske, M. G. (2014). Compound extinction: Using the Rescorla-Wagner model to maximize exposure therapy effects for anxiety disorders. *Clinical Psychological Science*, 3, 335-348. <https://doi.org/10.1177/2167702614542103>
- Davidson, P., & Pace-Schott, E. (2020). The role of sleep in fear learning and memory. *Current Opinion in Psychology*, 34, 32-36. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.08.016>
- de Jong, P. J., Vorage, I., & van den Hout, M. A. (2000). Counterconditioning in the treatment of spider phobia: Effects on disgust, fear and valence. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 1055-1069.
- Deacon, B., Kemp, J. J., Dixon, L. J., Sy, J. T., Farrell, N. R., & Zhang, A. R. (2013). Maximizing the efficacy of interoceptive exposure by optimizing inhibitory learning: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 51, 588-596. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.06.006>
- Debiec, J., Díaz-Mataix, L., Bush, D. E. A., Doyère, V., & Ledoux, J. E. (2010). The amygdala encodes specific sensory features of an aversive reinforcer. *Nature Neuroscience*, 13, 536-537.
- Dibbets, P., Havermans, R., & Arntz, A. (2008). All we need is a cue to remember: The effect of an extinction cue on renewal. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 1070-1077. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.05.007>
- Dibbets, P., Lemmens, A., & Voncken, M. (2018). Turning negative memories around: Contingency versus devaluation techniques. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 60, 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2018.02.001>
- Dour, H. J., Brown, L. A., & Craske, M. G. (2016). Positive valence reduces susceptibility to return of fear and enhances approach behavior. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 277-282. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.09.010>
- Du, J., Zeng, X., Zheng, X., & Zhuang, C. (2015). The impact of unconditioned stimulus devaluation on conditional fear extinction. *Acta Psychologica Sinica*, 47, 344-352.
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., van den Hout, M. A., & Baas, J. M. P. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 32, 239-253. <https://doi.org/10.1002/da.22353>
- Dunsmoor, J. E., Ahs, F., Zielinski, D. J., & LaBar, K. S. (2014). Extinction in multiple virtual reality contexts diminishes fear reinstatement in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.02.010>
- Dunsmoor, J. E., Campese, V. D., Ceceli, A. O., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2015). Novelty-facilitated extinction: Providing a novel outcome in place of an expected threat diminishes recovery of defensive responses. *Biological Psychiatry*, 78, 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.008>
- Dunsmoor, J. E., Kroes, M. C. W., Li, J., Daw, N. D., Simpson, H. B., & Phelps, E. A. (2019). Role of human ventrome-

- dial prefrontal cortex in learning and recall of enhanced extinction. *The Journal of Neuroscience*, 39, 3264-3276. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2713-18.2019>
- Fanselow, M. S., & Pennington, Z. T. (2018). A return to the psychiatric dark ages with a two-system framework for fear. *Behaviour Research and Therapy*, 100, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.10.012>
- Forcadell, E., Torrents-Rodas, D., Vervliet, B., Leiva, D., Tortella-Feliu, M., & Fullana, M. A. (2017). Does fear extinction in the laboratory predict outcomes of exposure therapy? A treatment analog study. *International Journal of Psychophysiology*, 121, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.09.001>
- Fraser, K. M., & Holland, P. C. (2019). Occasion setting. *Behavioral Neuroscience*, 133, 145-175. <https://doi.org/10.1037/bne0000306>
- Fullana, M. A., Albajes Eizagirre, A., Soriano Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Benet, O., Radua, J., & Harrison, B. J. (2018). Amygdala where art thou? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 430-431. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.003>
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: An updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, 21, 500-508. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.88>
- Gatzounis, R., De Bruyn, S., Van de Velde, L., & Meulders, A. (2022). No differences in return of pain-related fear after extinction and counterconditioning. *Emotion*, 22, 1886-1894. <https://doi.org/10.1037/em00000960>
- Geller, D. A., McGuire, J. F., Orr, S. P., Small, B. J., Murphy, T. K., Trainor, K., Porth, R., Wilhelm, S., & Storch, E. A. (2019). Fear extinction learning as a predictor of response to cognitive behavioral therapy for pediatric obsessive compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 64, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.02.005>
- Gerlicher, A. M. V., Tüscher, O., & Kalisch, R. (2018). Dopamine-dependent prefrontal reactivations explain long-term benefit of fear extinction. *Nature Communications*, 9, 4294. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06785-y>
- Gershman, S. J., Jones, C. E., Norman, K. A., Monfils, M.-H., & Niv, Y. (2013). Gradual extinction prevents the return of fear: Implications for the discovery of state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 164. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00164>
- Gershman, S. J., & Niv, Y. (2012). Exploring a latent cause theory of classical conditioning. *Learning & Behavior*, 40, 255-268. <https://doi.org/10.3758/s13420-012-0080-8>
- Goetz, A. R., & Lee, H.-J. (2015). The effects of preventive and restorative safety behaviors on a single-session of exposure therapy for contamination fear. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 46, 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.10.003>
- Grant, D. S. (1984). Rehearsal in pigeon short-term memory. In T. G. Bever, H. L. Roitblat, & H. S. Terrace (Eds.), *Animal cognition* (pp. 99-115). Erlbaum.
- Greco, J. A., & Liberzon, I. (2016). Neuroimaging of fear-associated learning. *Neuropsychopharmacology*, 41, 320-334. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.255>
- Gunther, L. M., Denniston, J. C., & Miller, R. R. (1998). Conducting exposure treatment in multiple contexts can prevent relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 75-91. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)10019-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)10019-5)
- Haaker, J., Golkar, A., Hermans, D., & Lonsdorf, T. B. (2014). A review on human reinstatement studies: An

- overview and methodological challenges. *Learning & Memory*, 21, 424-440. <https://doi.org/10.1101/lm.036053.114>
- Helpman, L., Marin, M.-F., Papini, S., Zhu, X., Sullivan, G. M., Schneier, F., Neria, M., Shvil, E., Malaga Aragon, M. J., Markowitz, J. C., Lindquist, M. A., Wager, T., Milad, M., & Neria, Y. (2016). Neural changes in extinction recall following prolonged exposure treatment for PTSD: A longitudinal fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 12, 715-723. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.007>
- Hermans, D., & Vervliet, B. (2024). Een nieuwe blik op exposure. *Gedragstherapie*, 57, 2-14.
- Holland, P. C. (1989). Feature extinction enhances transfer of occasion setting. *Animal Learning & Behavior*, 17, 269-279. <https://doi.org/10.3758/BF03209799>
- Holland, P. C. (1991). Transfer of control in ambiguous discriminations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 17, 231-248. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.17.3.231>
- Holmes, N. M., Chan, Y. Y., & Westbrook, R. F. (2020). An application of Wagner's Standard Operating Procedures or Sometimes Opponent Processes (SOP) model to experimental extinction. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition*, 46, 215-234. <https://doi.org/10.1037/xan0000254>
- Holmes, N. M., Leung, H. T., & Westbrook, R. F. (2016). Counterconditioned fear responses exhibit greater renewal than extinguished fear responses. *Learning & Memory*, 23, 141-150. <https://doi.org/10.1101/im.040659.115>
- Hosoba, T., Iwanaga, M., & Seiwa, H. (2001). The effect of UCS inflation and deflation procedures on 'fear' conditioning. *Behaviour Research and Therapy*, 39, 465-475. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00025-5)
- Joos, E., Vansteenwegen, D., Vervliet, B., & Hermans, D. (2013). Repeated activation of a CS-US-contingency memory results in sustained conditioned responding. *Frontiers in Psychology*, 4, 305. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00305>
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62, 695-704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.023>
- Kalisch, R., Gerlicher, A. M. V., & Duvarci, S. (2019). A dopaminergic basis for fear extinction. *Trends in Cognitive Sciences*, 23, 274-277. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.013>
- Keller, N. E., Hennings, A. C., & Dunsmoor, J. E. (2020). Behavioral and neural processes in counterconditioning: Past and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, 125, 103532. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103532>
- Kerkhof, I., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., & Hermans, D. (2011). Counterconditioning: An effective technique for changing conditioned preferences. *Experimental Psychology*, 58, 31-38. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000063>
- Kircanski, K., Mortazavi, A., Castriotta, N., Baker, A. S., Mystkowski, J. L., Yi, R., & Craske, M. G. (2012). Challenges to the traditional exposure paradigm: Variability in exposure therapy for contamination fears. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43, 745-751. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.10.010>
- Klumpers, F., Kroes, M. C., Baas, J. M., & Fernández, G. (2017). How human amygdala and bed nucleus of the stria terminalis may drive distinct defensive responses. *Journal of Neurosci-*

- ence, 37, 9645-9656. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3830-16.2017>
- Krypotos, A.-M., Eftting, M., Kindt, M., & Beckers, T. (2015). Avoidance learning: A review of theoretical models and recent developments. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 189. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00189>
- Lang, A. J., & Craske, M. G. (2000). Manipulations of exposure-based therapy to reduce return of fear: A replication. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 1-12. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00031-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00031-5)
- Lange, I., Goossens, L., Michiels, S., Bakker, J., Vervliet, B., Marcelis, M., Wichers, M., van Os, J., van Amelsvoort, T., & Schruers, K. (2020). Neural responses during extinction learning predict exposure therapy outcome in phobia: Results from a randomized-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 45, 534-541. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0467-8>
- LeDoux, J. E., Moscarello, J., Sears, R., & Campese, V. (2017). The birth, death and resurrection of avoidance: A re-conceptualization of a troubled paradigm. *Molecular Psychiatry*, 22, 24-36. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.166>
- LeDoux, J. E., & Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *American Journal of Psychiatry*, 173, 1083-1093. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353>
- Leung, H. T., Reeks, L. M., & Westbrook, R. F. (2012). Two ways to deepen extinction and the difference between them. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 38, 394-406. <https://doi.org/10.1037/a0030201>
- Lin, A., Adolphs, R., & Rangel, A. (2012). Social and monetary reward learning engage overlapping neural substrates. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 274-281. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr006>
- Lipp, O. V., Waters, A. M., Luck, C. C., Ryan, K. M., & Craske, M. G. (2020). Novel approaches for strengthening human fear extinction: The roles of novelty, additional USs, and additional GSSs. *Behaviour Research and Therapy*, 124, 103529. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103529>
- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2014). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: A parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9, 1134-1142. <https://doi.org/10.1093/scan/nst096>
- Lissek, S., Rabin, S., Heller, R. E., Lukenbaugh, D., Geraci, M., Pine, D. S., & Grillon, C. (2010). 'Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder': Correction. *The American Journal of Psychiatry*, 167, 106.
- Loerinc, A. G., Meuret, A. E., Twohig, M. P., Rosenfield, D., Bluett, E. J., & Craske, M. G. (2015). Response rates for CBT for anxiety disorders: Need for standardized criteria. *Clinical Psychology Review*, 42, 72-82. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.08.004>
- Lovibond, P. F., Davis, N. R., & O'Flaherty, A. S. (2000). Protection from extinction in human fear conditioning. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 967-983. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00121-7)
- Lucas, K., Luck, C. C., & Lipp, O. V. (2018). Novelty-facilitated extinction and the reinstatement of conditional human fear. *Behaviour Research and Therapy*, 109, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.08.002>
- Mackintosh, N. J. (1975). A theory of attention: Variations in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, 82, 276-298.

- Maren, S., & Holmes, A. (2016). Stress and fear extinction. *Neuropsychopharmacology*, *41*, 58-79.
- McGlade, A. L., & Craske, M. G. (2021). Optimizing exposure: Between-session mental rehearsal as an augmentation strategy. *Behaviour Research and Therapy*, *139*, 103827. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103827>
- Meeter, M., & Murre, J. M. J. (2004). Consolidation of long-term memory: Evidence and alternatives. *Psychological Bulletin*, *130*, 843-857. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.6.843>
- Meulders, A., Karsdorp, P. A., Claes, N., & Vlaeyen, J. W. (2015). Comparing counterconditioning and extinction as methods to reduce fear of movement-related pain. *The Journal of Pain*, *16*, 1353-1365.
- Mineka, S. (1979). The role of fear in theories of avoidance learning, flooding, and extinction. *Psychological Bulletin*, *86*, 985-1010. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.5.985>
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, *324*, 951-955. <https://doi.org/10.1126/science.1167975>
- Mystkowski, J. L., Craske, M. G., & Echiverri, A. M. (2002). Treatment context and return of fear in spider phobia. *Behavior Therapy*, *33*, 399-416. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(02\)80035-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0005-7894(02)80035-1)
- Mystkowski, J. L., Craske, M. G., Echiverri, A. M., & Labus, J. S. (2006). Mental reinstatement of context and return of fear in spider-fearful participants. *Behavior Therapy*, *37*, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2005.04.001>
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*, 722-726. <https://doi.org/10.1038/35021052>
- Neumann, D. L., Lipp, O. V., & Cory, S. E. (2007). Conducting extinction in multiple contexts does not necessarily attenuate the renewal of shock expectancy in a fear-conditioning procedure with humans. *Behaviour Research and Therapy*, *45*, 385-394. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.02.001>
- Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2008). Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 4398-4405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5472-07.2008>
- Pace-Schott, E. F., Bottary, R. M., Kim, S.-Y., Rosencrans, P. L., Vijayakumar, S., Orr, S. P., Lasko, N. B., Goetter, E. M., Baker, A. W., Bianchi, M. T., Gannon, K., Hoepfner, S. S., Hofmann, S. G., & Simon, N. M. (2018). Effects of post-exposure naps on exposure therapy for social anxiety. *Psychiatry Research*, *270*, 523-530. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.015>
- Papalini, S., Ashoori, M., Zaman, J., Beckers, T., & Vervliet, B. (2021). The role of context in persistent avoidance and the predictive value of relief. *Behaviour Research and Therapy*, *138*, 103816. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103816>
- Pearce, J. M., & Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, *87*, 532-552. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.6.532>
- Perez, O. D., & Dickinson, A. (2020). A theory of actions and habits: The interaction of rate correlation and contiguity systems in free-operant behavior. *Psychological Review*, *127*, 945.
- Pittig, A., & Dehler, J. (2019). Same fear responses, less avoidance: Rewards competing with aversive outcomes do not buffer fear acquisition, but attenuate avoidance to accelerate subse-

- quent fear extinction. *Behaviour Research and Therapy*, 112, 1-11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.11.003>
- Pittig, A., Heinig, I., Richter, J., Hollandt, M., Lueken, U., Pauli, P., Deckert, J., Kircher, T., Straube, B., Neudeck, P., Koelkebeck, K., Dannowski, U., Arolt, V., Fydrich, T., Fehm, L., Ströhle, A., Totzeck, C., Margraf, J., Schneider, S., ... Wittchen, H.-U. (2023). Change of threat expectancy as mechanism of exposure therapy: Higher expectancy change and learning rate across exposure are linked to better treatment outcome in 605 patients with anxiety disorders. *Clinical Psychological Science*, 11, 199-217.
- Pittig, A., Treanor, M., LeBeau, R. T., & Craske, M. G. (2018). The role of associative fear and avoidance learning in anxiety disorders: Gaps and directions for future research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 88, 117-140. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.015>
- Podinã, I. R., Koster, E. H. W., Philippot, P., Dethier, V., & David, D. O. (2013). Optimal attentional focus during exposure in specific phobia: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33, 1172-1183. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.10.002>
- Quirk, G. J. (2002). Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 9, 402-407. <https://doi.org/10.1101/lm.49602>
- Rachman, S., Shafran, R., Radosky, A. S., & Zysk, E. (2011). Reducing contamination by exposure plus safety behaviour. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42, 397-404. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.02.010>
- Raes, A. K., & De Raedt, R. (2012). The effect of counterconditioning on evaluative responses and harm expectancy in a fear conditioning paradigm. *Behavior Therapy*, 43, 757-767.
- Rescorla, R. A. (1973). Effects of US habituation following conditioning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 82, 137.
- Rescorla, R. A. (1986). Extinction of facilitation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12, 16-24. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.12.1.16>
- Rescorla, R. A. (2002). Comparison of the rates of associative change during acquisition and extinction. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 28, 406-415. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.28.4.406>
- Rescorla, R. A. (2006). Deepened extinction from compound stimulus presentation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 32, 135-144. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.32.2.135>
- Rescorla, R., & Wagner, A. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. In A. Black & W. Prokasy (Eds.), *Classical conditioning II: Current research and theory* (pp. 64-99). Appleton-Century-Croft.
- Rowe, M. K., & Craske, M. G. (1998). Effects of varied-stimulus exposure training on fear reduction and return of fear. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 719-734. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)10017-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)10017-1)
- Salkovskis, P. M. (1991). The importance of behaviour in the maintenance of anxiety and panic: A cognitive account. *Behavioural Psychotherapy*, 19, 6-19. <https://doi.org/10.1017/S0141347300011472>
- Scheveneels, S., Boddez, Y., Vervliet, B., & Hermans, D. (2019). Modeling hierarchical versus random exposure schedules in Pavlovian fear extinction: No evidence for differential fear outcomes. *Behavior Therapy*, 50, 967-

977. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2019.03.001>
- Schultz, D. H., Balderston, N. L., Geiger, J. A., & Helmstetter, F. J. (2013). Dissociation between implicit and explicit responses in postconditioning UCS reevaluation after fear conditioning in humans. *Behavioral Neuroscience*, *127*, 357-368. <https://doi.org/10.1037/a0032742>
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *18*, 23-32. <https://doi.org/10.31887/dcn.2016.18.1/wschultz>
- Schumm, J. A., Dickstein, B. D., Walter, K. H., Owens, G. P., & Chard, K. M. (2015). Changes in posttraumatic cognitions predict changes in posttraumatic stress disorder symptoms during cognitive processing therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *83*, 1161-1166. <https://doi.org/10.1037/ccp0000040>
- Senn, J. M., & Radomsky, A. S. (2018). Too little, too much, or just right? Does the amount of distraction make a difference during contamination-related exposure? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *59*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2017.10.004>
- Shiban, Y., Schelhorn, I., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2015). Effect of combined multiple contexts and multiple stimuli exposure in spider phobia: A randomized clinical trial in virtual reality. *Behaviour Research and Therapy*, *71*, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.05.014>
- Somerville, L. H., Wagner, D. D., Wig, G. S., Moran, J. M., Whalen, P. J., & Kelley, W. M. (2013). Interactions between transient and sustained neural signals support the generation and regulation of anxious emotion. *Cerebral Cortex*, *23*, 49-60. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr373>
- Struyf, D., Hermans, D., & Vervliet, B. (2018). Maximizing the generalization of fear extinction: Exposures to a peak generalization stimulus. *Behaviour Research and Therapy*, *111*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.09.005>
- Sy, J. T., Dixon, L. J., Lickel, J. J., Nelson, E. A., & Deacon, B. J. (2011). Failure to replicate the deleterious effects of safety behaviors in exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy*, *49*, 305-314. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.02.005>
- Thompson, A., McEvoy, P. M., & Lipp, O. V. (2018). Enhancing extinction learning: Occasional presentations of the unconditioned stimulus during extinction eliminate spontaneous recovery, but not necessarily reacquisition of fear. *Behaviour Research and Therapy*, *108*, 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.07.001>
- Trask, S., Thraillkill, E. A., & Bouton, M. E. (2017). Occasion setting, inhibition, and the contextual control of extinction in Pavlovian and instrumental (operant) learning. *Behavioural Processes*, *137*, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.10.003>
- Treanor, M., Brown, L. A., Rissman, J., & Craske, M. G. (2017). Can memories of traumatic experiences or addiction be erased or modified? A critical review of research on the disruption of memory reconsolidation and its applications. *Perspectives on Psychological Science*, *12*, 290-305. <https://doi.org/10.1177/17456916166664725>
- Tsao, J. C. I., & Craske, M. G. (2000). Timing of treatment and return of fear: Effects of massed, uniform-, and expanding-spaced exposure schedules. *Behavior Therapy*, *31*, 479-497. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80026-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80026-X)
- van Dis, E. A. M., Hagenaars, M. A., Bockting, C. L. H., & Engelhard, I. M. (2019). Reducing negative stimulus

- valence does not attenuate the return of fear: Two counterconditioning experiments. *Behaviour Research and Therapy*, 120, 103416. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103416>
- Vanaelst, J., Spruyt, A., & De Houwer, J. (2016). How to modify (implicit) evaluations of fear-related stimuli: Effects of feature-specific attention allocation. *Frontiers in Psychology*, 7, 717. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.00717>
- Vansteenwegen, D., Francken, G., Vervliet, B., De Clercq, A., & Eelen, P. (2006). Resistance to extinction in evaluative conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 32, 71-79. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.32.1.71>
- Vansteenwegen, D., Vervliet, B., Iberico, C., Baeyens, F., Van den Bergh, O., & Hermans, D. (2007). The repeated confrontation with videotapes of spiders in multiple contexts attenuates renewal of fear in spider-anxious students. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 1169-1179. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.08.023>
- Vervliet, B., Depreeuw, B., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Craske, M. G. (2014). Exposuretherapie maximaliseren: Een benadering volgens het inhibitorisch-leermodel. *Gedrags therapie*, 47, 296-339.
- Vervliet, B., & Indekeu, E. (2015). Low-cost avoidance behaviors are resistant to fear extinction in humans. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 351. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00351>
- Vervliet, B., Vansteenwegen, D., & Hermans, D. (2010). Unpaired shocks during extinction weaken the contextual renewal of a conditioned discrimination. *Learning and Motivation*, 41, 22-31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lmot.2009.08.001>
- Vervoort, E., Vervliet, B., Bennett, M., & Baeyens, F. (2014). Generalization of human fear acquisition and extinction within a novel arbitrary stimulus category. *PLoS One*, 9, e96569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096569>
- Vogel, E. H., Ponce, F. P., & Wagner, A. R. (2018). The development and present status of the SOP model of associative learning. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 72, 346-374. <https://doi.org/10.1177/1747021818777074>
- Wagner, A. R. (1981). SOP: A model of automatic memory processing in animal behavior. In N. E. Spear, & R. R. Miller (Eds.), *Information processing in animals: Memory mechanisms* (pp. 5-47). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Wagner, A. R., Rudy, J. W., & Whitlow, J. W. (1973). Rehearsal in animal conditioning. *Journal of Experimental Psychology*, 97, 407.
- Waters, A. M., Kershaw, R., & Lipp, O. V. (2018). Multiple fear-related stimuli enhance physiological arousal during extinction and reduce physiological arousal to novel stimuli and the threat conditioned stimulus. *Behaviour Research and Therapy*, 106, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.04.005>
- Waters, A. M., & Pine, D. S. (2016). Evaluating differences in Pavlovian fear acquisition and extinction as predictors of outcome from cognitive behavioural therapy for anxious children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57, 869-876. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12522>
- Willems, A. L., & Vervliet, B. (2021). When nothing matters: Assessing markers of expectancy violation during omissions of threat. *Behaviour Research and Therapy*, 136, 103764. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103764>
- Wong, A. H. K., & Lovibond, P. F. (2020). Generalization of extinction of a gen-

- eralization stimulus in fear learning. *Behaviour Research and Therapy*, 125, 103535. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103535>
- Yue, C. L., Soderstrom, N. C., & Bjork, E. L. (2015). Partial testing can potentiate learning of tested and untested material from multimedia lessons. *Journal of Educational Psychology*, 107, 991-1005. <https://doi.org/10.1037/edu0000031>
- Zbozinek, T. D. (2018). *The effect of positive affect on extinction learning and return of fear*. University of California, Los Angeles.
- Zbozinek, T. D., & Craske, M. G. (2017a). Positive affect predicts less reacquisition of fear: Relevance for long-term outcomes of exposure therapy. *Cognition & Emotion*, 31, 712-725. <https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1142428>
- Zbozinek, T. D., & Craske, M. G. (2017b). The role of positive affect in enhancing extinction learning and exposure therapy for anxiety disorders. *Journal of Experimental Psychopathology*, 8, 13-39. <https://doi.org/10.5127/jep.052615>
- Zbozinek, T. D., & Craske, M. G. (2018). Pavlovian extinction of fear with the original conditional stimulus, a generalization stimulus, or multiple generalization stimuli. *Behaviour Research and Therapy*, 107, 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.05.009>
- Zbozinek, T. D., Hermans, D., Prenoveau, J. M., Liao, B., & Craske, M. G. (2015). Post-extinction conditional stimulus valence predicts reinstatement fear: Relevance for long-term outcomes of exposure therapy. *Cognition and Emotion*, 29, 654-667. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.930421>
- Zbozinek, T. D., Holmes, E. A., & Craske, M. G. (2015). The effect of positive mood induction on reducing reinstatement fear: Relevance for long term outcomes of exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 71, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.05.016>
- Zbozinek, T. D., Perez, O. D., Wise, T., Fanselow, M., & Mobbs, D. (2022). Ambiguity drives higher-order Pavlovian learning. *PLoS Computational Biology*, 18, e1010410. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010410>
- Zbozinek, T. D., Wise, T., Perez, O. D., Qi, S., Fanselow, M., & Mobbs, D. (2021). Pavlovian occasion setting in human fear and appetitive conditioning: Effects of trait anxiety and trait depression. *Behaviour Research and Therapy*, 147, 103986. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103986>
- Zeng, X.-X., Du, J., Zhuang, C.-Q., Zhang, J.-H., Jia, Y.-L., & Zheng, X.-F. (2014). Unconditioned stimulus reevaluation to promote conditioned fear extinction in the memory reconsolidation window. *PloS One*, 9, e101589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101589>