



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Shy parent, shy child ? : delineating psychophysiological endophenotypes of social anxiety disorder

Harrewijn, A.

### Citation

Harrewijn, A. (2018, January 18). *Shy parent, shy child ? : delineating psychophysiological endophenotypes of social anxiety disorder*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/59335>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/59335>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/59335> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Harrewijn, Anita

**Title:** Shy parent, shy child ? : delineating psychophysiological endophenotypes of social anxiety disorder

Date: 2018-01-18

# Chapter 8



# **Nederlandse samenvatting**



## Verlegen ouder, verlegen kind?

Onderzoeken van psychofysiologische endofenotypes van sociale angststoornis

*Eén van de deelnemers in het Leidse familie-onderzoek over sociale angststoornis vertelde me dat ze alledaagse dingen, zoals naar de kapper gaan, het liefst doet in het volgende dorp, in plaats van in het dorp waar ze woont. Ze doet dit omdat ze niet weet hoe ze moet reageren als ze onverwachts een bekende tegenkomt: Moet ze een praatje maken? Moet ze gewoon doorlopen? Ze weet niet hoe ze met deze sociale situatie moet omgaan en vermijdt daarom de situatie helemaal.*

Natuurlijk voelt iedereen zich weleens sociaal angstig of verlegen. Rapee en Spence (2004) stellen dat sociale angst als een continue schaal gezien kan worden: aan de ene kant mensen die helemaal geen angst hebben in sociale situaties, aan de andere kant mensen met sociale angststoornis. Mensen met sociale angststoornis tonen extreme angst in sociale situaties en proberen deze situaties zo veel mogelijk te vermijden (APA, 2013). Deze angst duurt meer dan zes maanden en beïnvloedt het dagelijks leven sterk. Mensen met sociale angststoornis missen bijvoorbeeld kansen op het werk, omdat ze zich niet durven te laten zien. Mensen met sociale angststoornis laten afwijkingen zien in de informatieverwerking. Zij focussen bijvoorbeeld hun aandacht op bedreigende stimuli, interpreteren sociale situaties negatiever dan andere mensen, onthouden vooral de slechte dingen uit sociale situaties en stellen zich voor hoe ze slecht reageren in sociale situaties (Bögels & Mansell, 2004; Clark & McManus, 2002; Heinrichs & Hofmann, 2001; Hirsch & Clark, 2004; Morrison & Heimberg, 2013; Wong & Rapee, 2016). Het is belangrijk om meer te weten te komen over deze onderliggende mechanismes van sociale angststoornis, om de stoornis vroeg te kunnen detecteren en patiënten met sociale angststoornis beter te kunnen behandelen.

Eén manier om deze afwijkingen in de informatieverwerking te kunnen meten is via psychofysiologische maten zoals EEG en hartslag. EEG geeft informatie over wanneer het brein informatie verwerkt. In dit proefschrift heb ik mij gefocust op psychofysiologische maten om meer te weten te komen over de mechanismes onderliggend aan sociale angststoornis. Ik heb mij specifiek gericht op frontale alfa asymmetrie, delta-beta correlatie en hartslagvariabiliteit tijdens rust en het anticiperen of bijkomen van een stressvolle sociale situatie. Daarnaast heb ik mij gericht op verschillende EEG componenten (N1, feedback-related negativity, P3 en theta) in reactie op sociale evaluatie. Het doel van dit proefschrift

was om te onderzoeken of deze psychofysiologische maten ook endofenotypes van sociale angststoornis zijn.

### **Endofenotypes**

Dit is een veelbelovende richting in psychiatrisch onderzoek, gebaseerd op het idee dat sommige psychiatrische stoornissen erfelijk zijn. Het is heel moeilijk om de genen te vinden van complexe psychiatrische stoornissen, omdat er zoveel genen betrokken zijn en omdat verschillende patiënten dezelfde stoornis op andere manieren kunnen uiten. Endofenotype-onderzoek zet een stap ‘tussen’ de genen en de psychiatrische stoornis. Endofenotypes zijn kenmerken (bijv. hersenactiviteit, gedrag of vragenlijsten) die gerelateerd zijn aan de psychiatrische stoornis en erfelijk zijn. Deze endofenotypes zijn specifiekere dan een complexe stoornis en het idee is dat ze daarom beïnvloed worden door minder genen. Daarnaast kunnen endofenotypes inzicht bieden in de onderliggende mechanismen van psychiatrische stoornissen (Cannon & Keller, 2006; Glahn et al., 2007; Iacono et al., 2016; Miller & Rockstroh, 2013).

De erfelijkheid van sociale angststoornis wordt geschat tussen de 20 en 56 procent (Distel et al., 2008; Isomura et al., 2015; Kendler et al., 1992; Middeldorp et al., 2005; Nelson et al., 2000), maar nog geen enkele studie heeft endofenotypes van sociale angststoornis onderzocht. Het doel van dit proefschrift was daarom het onderzoeken van psychofysiologische endofenotypes van sociale angststoornis. Een psychofysiologische maat moet aan verschillende criteria voldoen om gezien te kunnen worden als een endofenotype (Glahn et al., 2007; Gottesman & Gould, 2003):

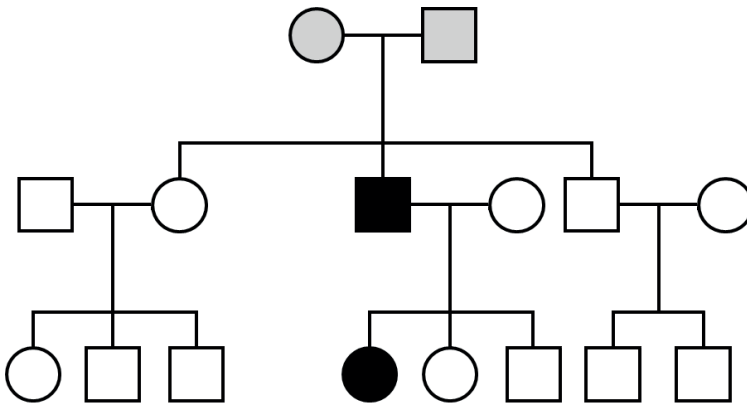
- 1) De maat moet gerelateerd zijn aan de stoornis.
- 2) De maat en de stoornis moeten samengaan binnen families (mensen met de stoornis moeten ook de maat laten zien).
- 3) De maat moet erfelijk zijn.
- 4) Familieleden die geen last van de stoornis hebben, moeten de maat meer laten zien dan mensen uit de ‘normale populatie’.
- 5) De maat moet onafhankelijk zijn van staat.

Het eerste criterium is al voor verschillende psychofysiologische maten onderzocht. Dit is gedaan in studies waarin EEG maten worden vergeleken tussen mensen met en zonder sociale angststoornis (Miskovic & Schmidt, 2012; Schulz et al., 2013; Staugaard, 2010). In dit proefschrift onderzocht ik het tweede en derde criterium, door mensen met sociale angststoornis en hun familieleden te bestuderen.

### Leids familie-onderzoek

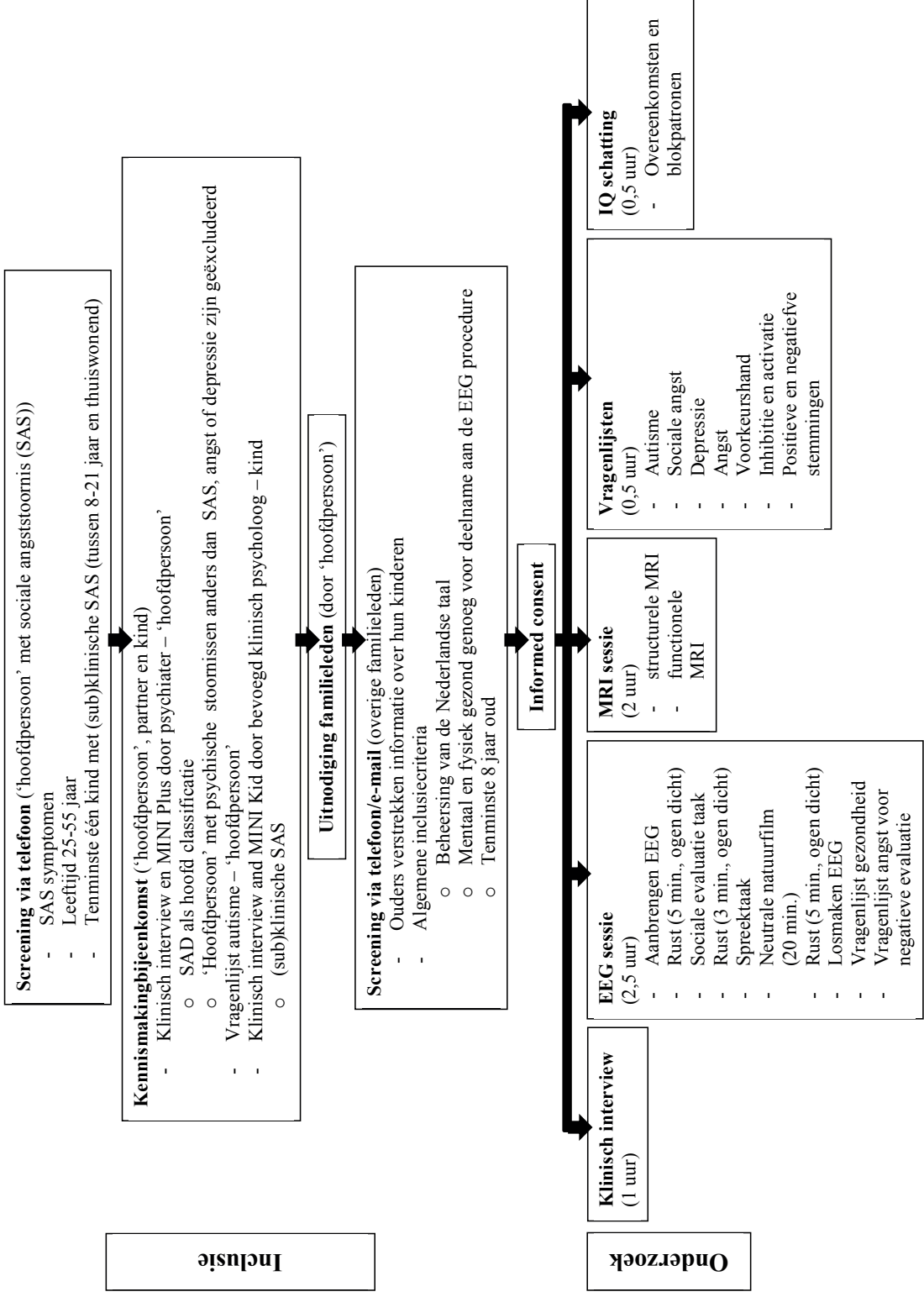
Het doel van dit unieke Leidse familie-onderzoek was om endofenotypes van sociale angststoornis te onderzoeken, door ons op het tweede (samengaan met de stoornis binnen families) en derde (erfelijkheid) criteria voor endofenotypes te richten. Het was hiervoor nodig om families van mensen met sociale angststoornis te onderzoeken, omdat we zo informatie konden halen uit de verschillende familiebanden binnen de families.

Aan dit onderzoek deden volwassen ‘hoofdpersonen’ met sociale angststoornis mee met hun partner en kinderen en hun broers/zussen met partner en kinderen (zie figuur 1). Ten minste één van de kinderen van deze ‘hoofdpersonen’ had ook last van sociale angst symptomen (dit hoefde niet per se écht de stoornis te zijn) en woonde thuis. Alle familieleden boven de 8 jaar werden uitgenodigd voor dit onderzoek.



Figuur 1. Voorbeeld van een fictieve familie uit het Leidse familie-onderzoek





**Screening via telefoon** ('hoofdpersoon' met sociale angststoornis (SAS))

- SAS symptomen
- Leeftijd 25-55 jaar
- Tenminste één kind met (sub)klinische SAS (tussen 8-21 jaar en thuiswonend)

**Kennismaking/bijeenkomst** ('hoofdpersoon', partner en kind)

- Klinisch interview en MINI Plus door psychiater – 'hoofdpersoon'
  - o SAD als hoofd classificatie
  - o 'Hoofdpersoon' met psychische stoornissen anders dan SAS, angst of depressie zijn geëxcludeerd
- Vragenlijst autisme – 'hoofdpersoon'
- Klinisch interview and MINI Kid door bevoegd klinisch psycholoog – kind
  - o (sub)klinische SAS

**Uitnodiging familieleden** (door 'hoofdpersoon')

**Screening via telefoon/e-mail** (overige familieleden)

- Ouders verstrekken informatie over hun kinderen
- Algemene inclusiecriteria
  - o Beheersing van de Nederlandse taal
  - o Mentaal en fysiek gezond genoeg voor deelname aan de EEG procedure
  - o Tenminste 8 jaar oud

**Informed consent**

**Klinisch interview**  
(1 uur)

**EEG sessie**  
(2,5 uur)

- Aanbrengen EEG
- Rust (5 min., ogen dicht)
- Sociale evaluatie taak
- Rust (3 min., ogen dicht)
- Spreektaak
- Neutrale natuurfilm (20 min.)
- Rust (5 min., ogen dicht)
- Losmaken EEG
- Vragenlijst gezondheid
- Vragenlijst angst voor negatieve evaluatie

**MRI sessie**  
(2 uur)

- structurele MRI
- functionele MRI

**Vragenlijsten**  
(0,5 uur)

- Autisme
- Sociale angst
- Depressie
- Angst
- Voorkeurshand
- Inhibitie en activatie
- Positieve en negatieve stemmingen

**IQ schatting**  
(0,5 uur)

- Overeenkomsten en blokpatronen

**Inclusie**

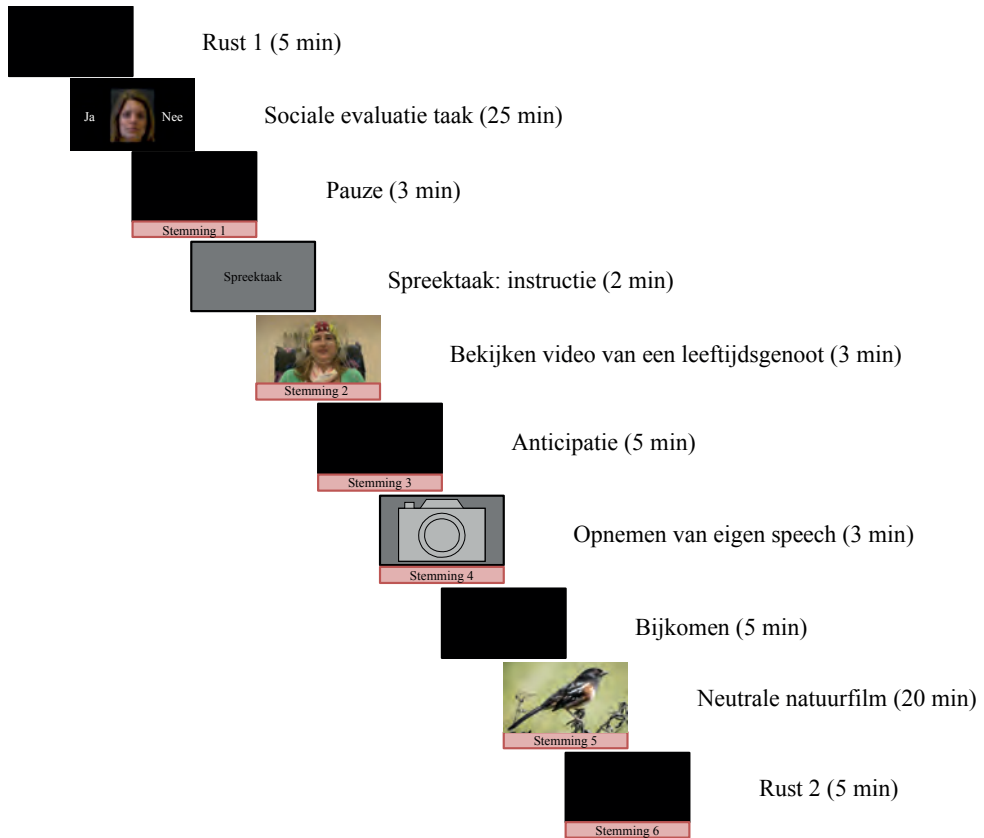
**Onderzoek**

Figuur 2. Overzicht van de verschillende onderdelen van het Leidse familie-onderzoek.

Alle familieleden werden gevraagd om deel te nemen aan de verschillende onderdelen van het onderzoek: klinisch interview, EEG sessie, MRI sessie, vragenlijsten en IQ maten (zie figuur 2). De volgorde van deze onderdelen verschilde tussen de deelnemers. Uiteindelijk hebben niet alle familieleden alles gedaan, omdat sommige mensen niet naar Leiden wilden komen of niet konden deelnemen aan EEG of MRI sessies door lichamelijke klachten. Mijn proefschrift richtte zich op de EEG sessie.

Tijdens de EEG sessie (zie figuur 3) maten we EEG en hartslag tijdens rust en twee verschillende taken. Deze taken hebben we gekozen omdat ze zich richten op een belangrijk aspect van sociale angststoornis: angst voor de beoordeling door anderen. In de sociale evaluatie taak ('social judgment paradigm') (Van der Molen et al., 2014) werden deelnemers gevraagd om eerst een foto van zichzelf op te sturen. We vertelden hen dat deze foto beoordeeld zou worden door een panel van leeftijdsgenoten (dat was niet het geval). Tijdens de EEG sessie kregen de deelnemers de foto's van deze panelleden te zien en vroegen we hen om aan te geven of ze verwachtten dat deze panelleden hun wel of niet aardig zouden vinden. Even later lieten we hen de 'beoordeling' van het panellid zien: deze persoon vond jou wel ('ja') of niet ('nee') aardig. Met deze taak konden we meten hoe vaak mensen aardig gevonden verwachten te worden en hoe zij reageerden op feedback (Van der Molen et al., 2014).

In de spreektaak ('social performance task') (Harrewijn et al., 2016) werden mensen gevraagd om een speech te geven. We lieten hen eerst een voorbeeldfilmpje zien van 'een andere deelnemer' die vertelde over haar goede en slechte eigenschappen (in werkelijkheid waren dit bekenden van mij). De deelnemers werden hierna gevraagd om de persoon op de video te beoordelen. Vervolgens kregen de deelnemers vijf minuten om na te denken over hun eigen goede en slechte eigenschappen. We vroegen hen toen om een filmpje van drie minuten te maken, die wij op een later moment aan een leeftijdsgenoot zouden laten zien. Die leeftijdsgenoot zou hun filmpje beoordelen op dezelfde manier als zij het voorbeeldfilmpje hadden beoordeeld. Dit was niet het geval, maar de deelnemers hadden echt het idee dat ze beoordeeld zouden worden. Ten slotte hadden de deelnemers vijf minuten om bij te komen (Harrewijn et al., 2016). We hebben EEG gemeten in de vijf minuten vlak voor en vlak na de speech, omdat mensen tijdens de speech teveel bewegen voor een goede EEG-meting. Met deze taak konden we meten hoe mensen reageerden in een stressvolle sociale situatie.



Figuur 3. Overzicht van de EEG sessie.

Het doel van dit proefschrift was om te kijken of verschillende maten tijdens rust, de sociale evaluatie taak en de spreektaak (gedrag, EEG en hartslag) endofenotypes van sociale angststoornis zijn. Dit is belangrijk om meer inzicht te krijgen in de mechanismes die een rol spelen in het ontwikkelen en in stand houden van sociale angststoornis. In het *tweede hoofdstuk* hebben we gekeken naar het eerste criterium voor endofenotypes (gerelateerd zijn aan stoornis), door een overzicht te geven van de meest onderzochte EEG maten van afwijkingen in de informatieverwerking. In het *derde hoofdstuk* beschrijven we onze nieuwe spreektaak en onderzochten we deze taak in hoog en laag sociaal angstige vrouwen. We hebben hierbij gekeken naar twee EEG maten die in eerdere studies zijn gebruikt: frontale alfa asymmetrie en delta-beta correlatie. De laatste drie hoofdstukken focussen zich op de tweede (samengaan met de stoornis binnen families) en derde (erfelijkheid) criteria voor endofenotypes en beschrijven de bevindingen van het Leidse familie-onderzoek. In het *vierde hoofdstuk* beschrijven we of delta-beta correlatie tijdens de spreektaak gezien kan worden als

een endofenotype van sociale angststoornis. Het *vijfde hoofdstuk* focust op hartslagvariabiliteit tijdens rust en de spreektaak als een mogelijk endofenotype van sociale angststoornis. Het *zesde hoofdstuk* beschrijft of gedrags- en EEG-maten tijdens de sociale evaluatie taak gezien kunnen worden als endofenotypes van sociale angststoornis. Het *zevende hoofdstuk* is een discussie van de bevindingen uit dit proefschrift en bespreekt ideeën voor toekomstig onderzoek en de klinische implicaties van dit onderzoek.

## **Hoofdstuk 2 – EEG maten van afwijkingen in de informatieverwerking in sociale angststoornis: een review**

Eerder onderzoek heeft laten zien dat mensen met sociale angststoornissen afwijkingen laten zien in de informatieverwerking, ze focussen zich bijvoorbeeld meer op negatieve sociale situaties dan andere mensen. De onderliggende mechanismes van deze afwijkingen zijn nog onduidelijk en EEG zou hier meer informatie over kunnen geven. Daarom hebben wij een overzicht gegeven van de meeste bestudeerde EEG maten tijdens rust, anticipatie, stimulus verwerking en bijkomen. Sociale angst was gerelateerd aan delta-beta correlatie tijdens het anticiperen op en bijkomen van stressvolle sociale situaties. Dit is waarschijnlijk een maat van minder goede communicatie tussen corticale en subcorticale breingebieden. Sociale angst was ook gerelateerd aan een verhoogde vroege reactie op gezichten en het maken van fouten. Deze verhoogde reactie op gezichten zou kunnen laten zien dat mensen met sociale angststoornis hun aandacht meteen richten op bedreigende stimuli. De verhoogde reactie op fouten zou kunnen laten zien dat mensen met sociale angststoornis meer aandacht op zichzelf richten (zich meer bewust zijn van zichzelf) of dat ze perfectionistisch zijn. Gezamenlijk zouden deze EEG maten deel kunnen uitmaken van een vicieuze cirkel die sociale angststoornis in stand houdt. Vervolgonderzoek zou moeten onderzoeken of deze maten (1) al op jonge leeftijd geïdentificeerd kunnen worden, (2) gebruikt kunnen worden om de ontwikkeling van sociale angststoornis te voorkomen, (3) een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van sociale angst en (4) inzicht kunnen geven in genetische mechanismen van sociale angststoornis.

## **Hoofdstuk 3 – Mogelijke EEG maten van sociale angst: Een vergelijking van frontale alfa asymmetrie en delta-beta correlatie**

Frontale alfa asymmetrie en delta-beta correlatie zijn twee EEG maten die beide zijn onderzocht in spreektaken in relatie tot sociale angst. Dit is de eerste studie waarin deze twee

maten tegelijkertijd onderzocht worden, andere onderzoeken richtten zich op slechts één van de twee maten. Het doel was om te kijken of frontale alfa asymmetrie en delta-beta correlatie tijdens rust, en tijdens de spreektaak verschilden tussen hoog en laag sociaal angstige vrouwen. Deelnemers deden onze spreektaak waarin ze eerst de video van een leeftijdsgenoot bekeken en beoordeelden en vervolgens zelf een speech voorbereidden. Zij dachten dat hun video bekeken en beoordeeld zou worden door een leeftijdsgenoot. We vonden dat hoog sociaal angstige deelnemers meer negatieve delta-beta correlatie lieten zien dan laag sociaal angstige deelnemers. Deze negatieve delta-beta correlatie reflecteert mogelijk verhoogde activatie in subcorticale breingebieden en verminderde activatie van corticale breingebieden. Hoog en laag sociaal angstigen verschilden niet in delta-beta correlatie tijdens rust. Dit zou kunnen betekenen dat een bepaald niveau van stress nodig is om EEG maten van sociale angst te vinden. Frontale alfa asymmetrie verschilde niet tussen hoog en laag sociaal angstigen, we beschrijven in het paper dat dit klopt met de tegengestelde bevindingen in de literatuur over frontale alfa asymmetrie. Kortom, onze resultaten suggereerden dat delta-beta correlatie een mogelijke EEG maat van sociale angst is.

#### **Hoofdstuk 4 – Delta-beta correlatie als kandidaat endofenotype van sociale angst: een familie-onderzoek met twee generaties**

In dit familie-onderzoek bestudeerden wij of delta-beta correlatie tijdens de spreektaak gezien kan worden als een mogelijk endofenotype van sociale angststoornis. Negen families met een ‘hoofdpersoon’ (gediagnosticeerd met sociale angststoornis), zijn/haar partner, kinderen en broers/zussen met hun partner en kinderen deden een spreektaak waarin ze een speech voor een camera moesten geven. EEG werd gemeten tijdens rust, anticipatie en bijkomen. Onze analyses richtten zich op twee criteria voor endofenotypes: samengaan met de stoornis binnen families en erfelijkheid. We vonden geen verschillen tussen mensen met en zonder sociale angststoornis, dus we richtten ons op (sub)klinische sociale angst. De groep mensen met (sub)klinische sociale angst bestond uit mensen met sociale angststoornis, maar ook mensen met veel klachten van sociale angst. Deelnemers met (sub)klinische sociale angst lieten meer negatieve delta-beta correlatie zien tijdens anticipatie dan deelnemers zonder (sub)klinische sociale angst. Delta-beta correlatie tijdens anticipatie was ook erfelijk. Delta-beta correlatie tijdens rust of bijkomen verschilde niet tussen deelnemers met en zonder (sub)klinische sociale angst. Delta-beta correlatie is mogelijk een endofenotype van sociale angst en reflecteert waarschijnlijk de communicatie tussen corticale en subcorticale breingebieden.

Als het inderdaad een endofenotype blijkt te zijn, zou delta-beta correlatie gebruikt kunnen worden om meer te weten te komen over de genetische basis van sociale angststoornis. Daarnaast zou het een rol kunnen spelen in het verbeteren van behandeling en vroege detectie van mensen die verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van sociale angststoornis.

## **Hoofdstuk 5 – Hartslagvariabiliteit als kandidaat endofenotype van sociale angst: een familie-onderzoek met twee generaties**

Het doel van deze studie was om te onderzoeken of hartslagvariabiliteit tijdens rust en de spreektaak een kandidaat endofenotype is van sociale angststoornis. In totaal hadden we hartslagdata tijdens rust en de spreektaak van 121 familieleden (verdeeld over 9 families en totaal 18 patiënten met sociale angststoornis). Hartslagvariabiliteit is gemeten tijdens twee rustfases en tijdens het anticiperen, spreken en bijkomen. We testten twee criteria voor endofenotypes: samengaan met de stoornis binnen families en erfelijkheid. Hartslagvariabiliteit ging niet samen met sociale angststoornis binnen families. Een aantal hartslagvariabiliteit-maten waren wel erfelijk: RMSSD tijdens de eerste rustfase en bijkomen, ‘high frequency power’ tijdens alle fases van de taak, en LF/HF ratio tijdens anticiperen. Hartslagvariabiliteit tijdens rust en de spreektaak is een mogelijk endofenotype, maar niet van sociale angststoornis. Hartslagvariabiliteit zou een genetische kwetsbaarheid voor verschillende internaliserende stoornissen kunnen reflecteren en is waarschijnlijk gerelateerd aan minder flexibiliteit door minder inhibitie of een gegeneraliseerd gevoel van onveiligheid.

## **Hoofdstuk 6 – Gedrags- en EEG-reacties op sociale evaluatie: een familie-onderzoek met twee generaties over sociale angst**

Het doel van deze studie was om endofenotypes (gemeten in gedrag of EEG) van sociale angst te vinden die gerelateerd zijn aan sociale evaluatie. Negen families deden de sociale evaluatietaak waarin ze dachten dat ze beoordeeld waren door leeftijdsgenoten. Voor elke leeftijdsgenoot gaven de deelnemers aan wat zij verwachtten van de beoordeling en zagen daarna of ze geaccepteerd of afgewezen waren door deze leeftijdsgenoot. Taakgedrag en EEG maten na de feedback (N1, FRN, P3 en theta power) werden getest als mogelijke endofenotypes. Hoeveel tijd mensen namen om aan te geven dat ze geaccepteerd dachten te worden was een kandidaat endofenotype van sociale angststoornis. Mensen met sociale angststoornis namen meer tijd omdat ze misschien onzekerder waren, meer aandacht richtten op zichzelf of extra oplettend waren tijdens de sociale evaluatie taak. N1 na verwachtte

afwijzing en P3 na acceptatie waren ook kandidaat endofenotypes van sociale angststoornis. De verhoogde N1 zou gerelateerd kunnen zijn aan verhoogde aandacht voor bedreigende sociale stimuli en de verhoogde P3 zou kunnen laten zien dat mensen met sociale angststoornis positieve feedback belangrijker vinden of minder hadden verwacht. Ten slotte, verhoogde FRN en theta power na onverwachte afwijzing vergeleken met de andere condities ging samen met sociale angststoornis binnen families, maar deze EEG maten waren niet erfelijk. De kandidaat endofenotypes spelen mogelijk een nieuwe en veelbelovende rol in toekomstig onderzoek naar genetische mechanismes, vroege detectie en/of preventie van sociale angststoornis.

### **Algemene discussie**

In dit proefschrift heb ik mij gericht op drie criteria voor endofenotypes: is de maat gerelateerd aan de stoornis (*tweede hoofdstuk*), gaat de maat samen met de stoornis binnen families en is de maat erfelijkheid (*vierde, vijfde en zesde hoofdstuk*). Delta-beta correlatie, P1 en ERN voldeden aan het eerste criterium voor endofenotypes. Delta-beta correlatie, reactietijd, N1 en P3 voldeden aan de tweede en derde criteria voor endofenotypes. We hebben het vierde criterium ‘familieleden die geen last van de stoornis hebben, moeten de maat meer laten zien dan mensen uit de normale populatie’ en het vijfde criterium ‘de maat moet onafhankelijk zijn van staat’ niet getest. We moeten dus voorzichtig zijn met onze conclusie dat deze psychofysiologische maten endofenotypes van sociale angststoornis zijn.

Dit proefschrift geeft ook inzicht in welke maten niet geschikt zijn als endofenotypes van sociale angststoornis. Ten eerste, frontale alfa asymmetrie lijkt gerelateerd aan sociale angst of geïnhibeerd gedrag in kinderen (Fox et al., 2001; Henderson et al., 2001; Henderson et al., 2004), maar studies in volwassenen laten tegengestelde resultaten zien (zie *hoofdstuk twee*). Toen ik mijn resultaten besprak met andere onderzoekers, kwam ik erachter dat er meerdere mensen geen effect van sociale angst op alfa asymmetrie hadden gevonden, maar dit nooit hadden gepubliceerd. Het zou kunnen dat de inconsistente bevindingen in alfa asymmetrie veroorzaakt worden door depressie (Thibodeau et al., 2006). Ten tweede, eerder onderzoek heeft ook gemixte resultaten laten zien over hartslagvariabiliteit en sociale angst (zie *hoofdstuk vijf*). Hartslagvariabiliteit is gerelateerd aan verschillende internaliserende stoornissen, zoals verschillende angststoornissen (Chalmers et al., 2014; B. H. Friedman, 2007; Pittig et al., 2013) en depressie (Kemp et al., 2012; Kemp et al., 2010). Daarom hebben

wij in *hoofdstuk vijf* gesuggereerd dat hartslagvariabiliteit een genetische kwetsbaarheid reflecteert voor verschillende internaliserende stoornissen.

In de inleiding heb ik beschreven dat mensen met sociale angststoornis afwijkingen in de informatieverwerking laten zien. De kandidaat endofenotypes die we hebben gevonden in dit proefschrift, zouden deze afwijkingen kunnen reflecteren. Bijvoorbeeld, vroege EEG maten reflecteren mogelijk vroege aandacht voor bedreigende sociale stimuli en delta-beta correlatie laat mogelijk zien dat sociale situaties anders geïnterpreteerd worden. Het is natuurlijk nodig om deze relaties beter te onderzoeken in toekomstig onderzoek en om te onderzoeken hoe dit gebruikt kan worden in behandeling van sociale angststoornis.

### **Ideeën voor toekomstig onderzoek**

Het onderzoeken van endofenotypes wordt gezien als een eerste stap in het ontrafelen van genen die betrokken zijn bij psychiatrische stoornissen, omdat endofenotypes waarschijnlijk worden beïnvloed door minder genen (Cannon & Keller, 2006; Glahn et al., 2007). Toekomstig onderzoek zou dus moeten onderzoeken welke genen gerelateerd zijn aan de psychofysiologische endofenotypes en of deze genen ook gerelateerd zijn aan sociale angststoornis. Hoewel, recente studies hebben dit gebruik van endofenotypes in twijfel getrokken, omdat endofenotypes nog steeds veroorzaakt worden door veel verschillende genen (Flint et al., 2014; Iacono et al., 2016). Desondanks kunnen endofenotypes meer inzicht geven in de biologische mechanismes die een rol spelen in sociale angststoornis (De Geus, 2010; Flint et al., 2014; Glahn et al., 2007; Iacono et al., 2016; Miller & Rockstroh, 2013).

In dit proefschrift heb ik verschillende ideeën voor vervolgonderzoek gegeven. Ten eerste, het zou onderzocht moeten worden of de psychofysiologische maten elkaar beïnvloeden. Onderzoek heeft zich tot nu toe vooral gericht op verschillende afwijkingen in de informatieverwerking, maar het zou goed kunnen dat vroege EEG maten latere EEG maten beïnvloeden. Ten tweede, de link tussen psychofysiologische endofenotypes en gedrag zou verder onderzocht moeten worden. Het is bijvoorbeeld belangrijk om te weten hoe die vroege EEG reactie op gezichten het gedrag van mensen in contact met anderen beïnvloedt. Ten derde, het is belangrijk om te weten welke personen met een onderliggende genetische kwetsbaarheid de stoornis gaan ontwikkelen en welke personen niet. Ten vierde, het zou onderzocht moeten worden hoe de psychofysiologische endofenotypes zich in de loop van de tijd ontwikkelen.



### **Klinische implicaties**

Het uiteindelijke doel van onderzoek naar psychofysiologische endofenotypes van sociale angststoornis is om meer inzicht te krijgen in de onderliggende mechanismes van deze stoornis om uiteindelijk vroege detectie en behandeling te verbeteren. Deze inzichten kunnen gebruikt worden om in een behandeling te focussen op de meest belangrijke onderliggende mechanismes van sociale angststoornis. Bijvoorbeeld, als de verhoogde vroege reactie op bedreigende sociale stimuli het belangrijkste blijkt te zijn, is het mogelijk om behandeling te richten op het verlichten van deze vroege reactie. Endofenotypes zouden mogelijk ook kunnen voorspellen welke behandeling het beste werkt voor welke patiënt. Het zou kunnen dat patiënten met een verhoogde vroege reactie een andere behandeling nodig hebben dan patiënten met problemen in tijdens anticiperen van sociale situaties. Ten slotte zouden endofenotypes een rol kunnen spelen in het vroeg detecteren van sociale angststoornis en het ontwikkelen van preventieve interventies. Als we al vroeg kunnen voorspellen welke kinderen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van sociale angststoornis, zouden we vroeger kunnen ingrijpen en hoeft hun verlegenheid niet uit te groeien tot sociale angststoornis.

*Sociaal angstige ouders waren erg gemotiveerd om deel te nemen aan ons familie-onderzoek omdat zij hun eigen angst herkenden in hun kinderen. Ze wilden niet dat hun kinderen dezelfde problemen zouden ontwikkelen. Ook de andere familieleden waren erg gemotiveerd om iets te doen voor hun familielid met sociale angststoornis. Veel proefpersonen kwamen bijvoorbeeld uit de andere kant van het land en reden drie uur (met hun kinderen op de achterbank) om deel te nemen aan ons onderzoek. Deze voorbeelden onderstrepen het belang van onderzoek naar sociale angststoornis en de noodzaak voor toekomstig onderzoek naar factoren die sociale angststoornis zouden kunnen verminderen.*

