

Angststoornissen

Danielle C. Cath en Christel M. Middeldorp

Inleiding

Angststoornissen worden over het algemeen beschouwd als de lichtste en tegelijkertijd de meest voorkomende aandoeningen binnen de psychiatrie. Bevolkingsstudies geven aan dat 19 procent van de mannen en 31 procent van de vrouwen ergens in hun leven een angststoornis ontwikkelt (Bijl e.a., 1997). Deze sekseverschillen in prevalentie worden vanaf het 6^e jaar gevonden; op deze leeftijd hebben meisjes al twee keer zo vaak een angststoornis als jongens (Bolton e.a., 2006).

Angstklachten staan vaak niet op zichzelf; verschillende aandoeningen, zoals depressie en psychose, worden vergezeld door angst. Dit hoofdstuk heeft echter als onderwerp de primaire angststoornis, waarbij angst de hoofdklacht is.

Epidemiologie

Tabel 1: Lifetime prevalentie angststoornissen bij mannen en vrouwen

	Vrouwen % SE	Mannen % SE	Totaal % SE
Paniekstoornissen*	5 (1.4)	2 (0.3)	3.5 (0.3)
Agorafobie zonder paniekstoornis*	7 (0.6)	3.5 (0.4)	5.3 (0.4)
Gegeneraliseerde angststoornis*	6.6 (0.5)	3.6 (0.6)	5.1 (0.3)
Enkelvoudige fobie*	15.7 (1.1)	6.7 (0.5)	11.3 (0.6)
Sociale angststoornis*	15.5 (1.0)	11.1 (0.8)	13.3 (0.7)
Posttraumatische stress stoornis**	11.3	6.0	
Obsessieve-compulsieve stoornis**	3.1	2.0	
Alle angststoornissen*	30.5 (1.2)	19.2 (0.9)	24.9 (0.8)

* NEMESIS-studiegegevens (Bijl e.a., I & II, 1997);

** ECA/NCS-studie (Kessler, R.C. e.a., 1994a; Kessler e.a., 1994b) SE = Standaard Error

Angststoornissen worden beschouwd als typische vrouwenaandoeningen, en dat is niet helemaal onterecht, want er lijden ongeveer twee keer meer vrouwen dan mannen aan een angststoornis (zie tabel 1). Deze sekseverschillen hebben de neiging te verminderen op oudere leeftijd (65+), met uitzondering van de gegeneraliseerde angststoornis (GAS) (Krasucki e.a., 1998). Vrouwen hebben, naast een verhoogde kans op een angststoornis, ook een meer dan tweemaal verhoogde kans op het ontwikkelen van een depressie, met name op wat oudere leeftijd (na het 45^e jaar) (zie hoofdstuk 4; Kessler e.a., 1994a, 1994b). Epidemiologisch onderzoek heeft aangegeven dat een pre-existente angststoornis de kans op depressie aanzienlijk verhoogt (Breslau e.a., 1995).

Diagnostiek

Er is sprake van een 'primaire' angststoornis wanneer angst het hoofdprobleem vormt van de patiënt. De drie belangrijkste karakteristieken van een angststoornis zijn:

- 1 een onverwacht en overweldigend gevoel van angst (dreigend gevaar), gepaard gaande met
- 2 ten minste vier autonome/fysiologische of cognitieve angstverschijnselen, en
- 3 verschijnselen van algemene nood ('distress') (Watson e.a., 1995a, 1995b).

Dit laatste brengt vaak met zich mee dat de persoon een hele sterke drang heeft te moeten ontsnappen uit de situatie. Op de langere termijn hebben veel patiënten last van een scala aan vermijdings- en veiligheidsgedrag dat disproportioneel is in verhouding tot het vermeende gevaar en tot forse inperking kan leiden van het sociale of beroepsleven. Het vermijdingsgedrag is vaak reden voor de persoon om zich bij een arts of psycholoog te melden. Naast de hierboven beschreven kenmerken is aan een angststoornis ook een cognitieve component verbonden, waarbij de persoon door negatieve associaties de situaties waarin hij/zij verkeerde ten tijde van paniekaanvallen, als bovenmatig bedreigend ervaart. Hierdoor kunnen irrationele en dysfunctionele denkpatronen ontstaan, die op hun beurt het vermijdingsgedrag in stand houden (zogeheten 'catastrofaal denken') (Gray & Mc Naughton, 2000).

Het DSM-IV-classificatiesysteem (American Psychiatric Association, 1994) kent verschillende soorten angststoornissen, waarvan de belangrijkste hieronder worden besproken. Het betreft de paniekstoornis al dan niet met agorafobie, de sociale fobie, de Obsessieve-Compulsieve stoornis (OCS), de gegeneraliseerde angststoornis (GAS) en de Posttraumatische stressstoornis (PTSS).

De paniekstoornis

De paniekstoornis wordt gekenmerkt door paniekaanvallen. Een paniekaanval is een periode van hevige angst, die plotseling ontstaat. Deze gaat gepaard met

ten minste vier fysiologische angstsymptomen, waarvan de meest gerapporteerde zijn: hartkloppingen, transpireren, opvliegers en koude rillingen, trillen en duizeligheid. Bij een paniekstoornis treden meerdere paniekaanvallen op zonder duidelijke aanleiding, en is naar aanleiding van een aanval gedurende tenminste een maand sprake van een van de volgende verschijnselen: voortdurende ongerustheid over het krijgen van een volgende aanval, bezorgdheid over de gevolgen van de aanval en een gedragsverandering in samenhang met de aanval(len), bijvoorbeeld het vermijden van bepaalde plaatsen.

De DSM-IV onderscheidt de paniekstoornis *met of zonder agorafobie*. Van agorafobie is sprake als mensen plaatsen of situaties vermijden uit vrees er een paniekaanval te krijgen. Vaak worden mensenmenigten, reizen, bruggen en tunnels vermeden. De paniekstoornis moet worden onderscheiden van andere situaties waarin paniekaanvallen kunnen voorkomen, waaronder: lichamelijke ziekten (chronische longziekten, hartritimestoornissen en afwijkingen aan schildklier of bijschildklieren), andere angststoornissen, depressie en hypochondrie. In tegenstelling tot deze laatste stoornissen treden bij de paniekstoornis óók onverwachte paniekaanvallen op en is de angst voor een ernstige ziekte alléén tijdens een paniekaanval aanwezig.

De sociale fobie

De sociale fobie wordt gekenmerkt door een intense en irrationele angst voor het verkeren in het gezelschap van anderen, vooral als daar een prestatie van de persoon wordt verwacht. De persoon is bang door anderen negatief te worden beoordeeld. Hij kan ook bang zijn voor zijn eigen reactie op de angst, zoals verlegenheid, blozen of trillen. Vervolgens probeert de persoon de gevreesde sociale situaties te vermijden. Als dat niet mogelijk is, doorstaat hij deze situaties met intense angst. De angst in sociale situaties en het vermijdingsgedrag verstoren zijn dagelijkse functioneren sterk. Vaak wordt onderscheid gemaakt tussen *specifieke sociale fobie* – angst voor één specifieke situatie – en *gegeneraliseerde sociale fobie*: angst voor een groot aantal sociale situaties.

De obsessieve-compulsieve stoornis

De obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) wordt gekenmerkt door: dwanggedachten (ook obsessies genaamd) of dwanghandelingen (ook compulsies of dwangrituelen genaamd). De persoon is zich ervan bewust dat deze dwanggedachten of dwanghandelingen overdreven of onredelijk zijn. Verder veroorzaken de dwanggedachten of dwanghandelingen veel leed, kosten veel tijd of komen in botsing met het normale gedrag van betrokkene of met het werk, de sociale activiteiten of de relaties. De gedragingen of mentale bezigheden zijn repetitief; ze tonen echter geen realistische samenhang met hun doel en zijn buitensporig.

De posttraumatische stressstoornis

De posttraumatische stressstoornis (PTSS) wordt door veel mensen direct in verband gebracht met oorlogservaringen, omdat de introductie van het begrip samenhangt met de nasleep van de Vietnam-oorlog. Echter, PTSS kan ook het gevolg zijn van andersoortige trauma's, zoals: natuurrampen, vliegtuigongelukken, terroristische aanslagen, aanranding, verkrachting, bankovervallen of berovingen met geweld. De volgende criteria worden gehanteerd:

- blootstelling aan een gebeurtenis (trauma) die een feitelijke of dreigende dood of een ernstige verwonding met zich meebrengt, of die een bedreiging vormt voor de fysieke integriteit van betrokkene of van anderen;
- voortdurende herbeleving van deze traumatische gebeurtenis;
- aanhoudende vermijding van prikkels die bij het trauma horen, of afstomping van de algemene reactiviteit;
- aanhoudende symptomen van verhoogde prikkelbaarheid die voorafgaande aan de traumatische gebeurtenis niet aanwezig waren.

De bovengenoemde symptomen duren langer dan één maand, en de stoornis veroorzaakt in belangrijke mate lijden of beperkingen in sociaal of beroepsmatig functioneren. Bij PTSS is er altijd een direct verband met een trauma. PTSS verschilt van andere angststoornissen doordat men bij PTSS niet het trauma zelf, maar een *herinnering* aan het trauma probeert te vermijden. Op grond van de leeftijd van het slachtoffer worden twee soorten trauma's onderscheiden: vroeg-kinderlijke of chronische trauma's en acute trauma's op volwassen leeftijd.

De Gegeneraliseerde Angststoornis

De Gegeneraliseerde Angststoornis (GAS) ten slotte is gekenmerkt door voortdurende angst en bezorgdheid over alledaagse dingen, en moeite deze zorgen en angsten onder controle te houden. Daarnaast moeten bij volwassenen ten minste drie en bij kinderen één van de volgende symptomen voortdurend aanwezig zijn gedurende een periode van minstens zes maanden: een constant gevoel van onrust en spanning, snelle vermoeidheid, moeite met concentreren, geïrriteerdheid, spierspanning en verstoorde slaap.

Klinisch beeld

Tabel 2 bevat een overzicht van sekseverschillen in de fenomenologie en in de co-morbiditeit van angststoornissen.

Samenvattend komt het erop neer dat tussen mannen en vrouwen subtiele verschillen bestaan in fenomenologie. Vrouwen lijken vaker ernstiger aangedaan dan mannen. Ze rapporteren meer lichamelijke symptomen, meer vermijding en meer co-morbiditeit. Een logisch gevolg hiervan lijkt te zijn dat zij meer dan mannen geïnvaleerd worden door angstklachten (zij blijven bijvoor-

Tabel 2. Sekseverschillen in fenomenologie en co-morbiditeit van angststoornissen

Aandoening	Vrouwen	Mannen	Studie
Paniekstoornissen +/- agorafobie	> angst-paniek na challenge > verschillende symptomen > symptomen gerelateerd aan ademhaling > catastrofale gedachten > agorafobie > afhankelijkheid > co-morbiditeit > somatische angstequivalenten	> paniek-gerelateerd piekeren > angst bij openbaar plaatsen	Kelly e.a. 2005 Dick e.a. 1994 Sheikh e.a. 2002 Turgeson e.a. 1998 Satevic e.a. 1998 Telch e.a. 1989 Yonkers e.a. 1996
GAS	> co-morbiditeit (met name depressie) > fobische angst bij diverse activiteiten in openbaar (spreken, feestjes, werken terwijl anderen kijken) > seksueel trauma, schelden tussen ouders		Wirtchen e.a. 1994 Turk e.a. 1998
Sociale angststoornis	co-morbiditeit: >agorafobie > seksuele traumata > vervlakking > terugtrekgedrag inclusief agorafobie > smeitrees/wasdwang	geen relatie met gebeurtenissen kindertijd > trauma rond geweld/ oorlog	Magee 1999 Yonkers e.a. 1996 Nemeroff e.a. 2006
PTSS			
OCS	co-morbiditeit: >dep, paniek, eetproblemen > zelfbeschadiging	> orde, symmetrie > agressieve obsessies+compulsies	Lensi e.a. 1996 Lochner e.a. 2004 Boggett e.a. 1999 Lensi e.a. 1996 Lochner e.a. 2004

beeld vaker thuis en stoppen vaker met werken). De causaliteit zou echter ook andersom kunnen zijn. Omdat het sociaal meer geaccepteerd is om als vrouw thuis te blijven en niet te werken, doen angstige vrouwen dit vaker dan mannen, waardoor de vermijding alleen maar toeneemt en de angststoornis dus verergert.

Er zijn ook sekseverschillen in het effect van omgevingsfactoren op angstklachten: vrouwen lijken een lagere drempel te hebben voor het registreren van angstgerelateerde stimuli dan mannen, sterker te reageren op angstwekkende en aversieve stimuli (Bradley e.a., 2001) en zich emotionele gebeurtenissen beter te herinneren (Canli e.a., 2002).

Uit onderzoek naar persoonlijkheidskenmerken blijkt dat vrouwen vaker dan mannen hoog scoren op trekken die samenhangen met angststoornissen, namelijk hogere neuroticisme-scores en wat lagere extraversie-scores (Middel-dorp e.a., 2006). De samenhang tussen deze persoonlijkheidstrekken en angststoornissen is bij mannen en vrouwen wel gelijk, dat wil zeggen: mannen met hogere neuroticisme-scores en lagere extraversie-scores hebben, net als vrouwen, een verhoogd risico op angststoornissen.

Ten slotte geldt zowel voor vrouwen als voor mannen dat angstklachten een (licht) verhoogd risico vormen voor specifieke vormen van hart- en vaatziekten; echter met name het risico op dood door hart- en vaatziekten ligt voor mannen hoger dan voor vrouwen (vrouwen: $OR=1.31$ voor coronaire hartziekte en $OR=1.59$ voor plotselinge hartdood; mannen: $OR=1.94$ voor fatale coronaire hartziekte en $OR=4.5$ voor plotselinge hartdood (Albert e.a., 2005; Kawachi e.a., 1994a; 1994b).

Ontstaansleeftijd

De ontstaansleeftijd van de verschillende angststoornissen varieert. Bij paniekstoornissen ligt zij tussen het 20^e en 30^e jaar, bij sociale fobie tussen het 10^e en 20^e jaar. Bij beide aandoeningen is deze ontstaansleeftijd ongeveer gelijk voor mannen en vrouwen (Barzega e.a., 2001; Lang & Stein, 2001). Voor PTSS geldt (uiteraard) dat de ontstaansleeftijd afhangt van de leeftijd waarop een trauma is doorgemaakt. Aangezien meisjes als kind veel vaker – dus op jongere leeftijd dan jongens – een seksueel trauma doormaken dan jongens (bij 62 procent van de vrouwen voor het 18^e jaar; Cloitre e.a., 2004), zal de ontstaansleeftijd van PTSS bij vrouwen lager zijn. Ook de frequentie van PTSS ligt bij vrouwen veel hoger dan bij mannen. In hoeverre deze cijfers het gegeven weerspiegelen dat vrouwen daadwerkelijk veel vaker traumatische gebeurtenissen meemaken, gevoeliger zijn voor de gevolgen ervan of beide, is onduidelijk. Bij OCS is de ontstaansleeftijd bimodaal, met een piek op de lagere schoolleeftijd en een tweede piek rond het 14^e jaar. Bij jongens ontstaat de OCS vaker in de eerste piek, bij meisjes vaker op latere leeftijd, waardoor per saldo de man-vrouwverhouding ongeveer gelijk is (Pauls e.a., 1995; Rosario-Campos e.a., 2001). In tegenstelling tot de ontstaansleeftijd van de meeste angststoornissen

(adolescentie, jong volwassenheid) neemt bij de GAS de prevalentie toe na het 40^e jaar (Wittchen & Hoyer, 2001). In zijn algemeenheid geldt voor de angststoornissen – met uitzondering van de gegeneraliseerde angststoornis – dat de sekseverschillen in prevalentie de neiging hebben af te nemen op oudere leeftijd (65+) (Copeland e.a., 2004).

Beloop

Angststoornissen hebben vaak een chronisch beloop; de remissiefrequentie bedraagt tussen 30 en 60 procent, afhankelijk van het type angststoornis (Yonkers e.a., 1998, Yonkers e.a., 2001). Klinische beloopstudies geven aan dat vrouwen vaker een agorafobie hebben in combinatie met een paniekstoornis (vrouwen: mannen= 85:75 procent), terwijl mannen vaker een 'pure' paniekstoornis hebben (vrouwen: mannen= 15:25 procent) (Yonkers e.a., 1998). Het aantal remissie-events bij een paniekstoornis (al dan niet in combinatie met agorafobie) is na vijf respectievelijk acht jaar gelijk bij mannen en vrouwen (69 tot 76 procent remissie-events), en remissies treden over het algemeen binnen twee jaar op. Echter, een hoger percentage vrouwen dan mannen heeft binnen zes maanden na remissie alweer een terugval (25 versus 15 procent), en een hoger percentage vrouwen ervaart terugval in panieksymptomen (82 versus 51 procent) in de tussenliggende periode van vijf jaar. De terugvalfrequentie voor ongecompliceerde paniek is bij vrouwen drie keer zo hoog als bij mannen (64 versus 21 procent). Bij sociale fobie en bij GAS is de remissiefrequentie zeer bescheiden (volledige remissie na acht jaar bij 31 procent van de sociale-fobiepatiënten, tegenover 46 tot 56 procent bij GAS), en zijn er geen sekseverschillen. Meer vrouwen lijken de gegeneraliseerde vorm van sociale fobie te hebben; meer mannen vertonen co-morbide middelennisbruik. Voor GAS geldt dat vrouwen vaker dan mannen later in het beloop van de aandoening nog in remissie raken en dat de remissiepercentages voor vrouwen na acht jaar iets lager liggen dan bij mannen (46 versus 56 procent remissiekans), terwijl de terugvalpercentages gelijk zijn voor beide seksen. Voor het beloop van OCS geldt een remissiepercentage rond 50 procent (Skoog & Skoog, 1999; Van Oppen e.a., 2005). Sekse is geen predictor voor het beloop van OC-klachten (Stewart e.a., 2004; Van Grootheest e.a., 2006), hoewel één klinische studie naar het beloop van ernstige patiënten met OCS aangaf dat in deze groep mannen vaker therapieresistent waren (Stewart e.a., 2005). Verder lijkt OCS bij vrouwen vaker een fluctuerend beloop te hebben dan bij mannen en vaker acuut te ontstaan. In het beloop van PTSS blijven bij vrouwen de klachten tweemaal zo vaak bestaan als bij mannen (Breslau e.a., 1992). Uit het bovenstaande wordt duidelijk dat de prevalentie van de angststoornissen niet alleen hoger is bij vrouwen, maar dat er ook vaker sprake is van een chronisch beloop. Deze verschillen hangen niet samen met een andere leeftijd waarop de klachten beginnen.

Omgevingsfactoren

Er zijn verschillen gevonden in de aard van de stressoren waar mannen en vrouwen gevoelig voor zijn. Vrouwen zijn mogelijk gevoeliger voor het anxiogene en depressogene effect van geweld, zowel lichamelijk als seksueel (Kessler & Magee, 1994). Kendler et al. hebben verschillende epidemiologische tweelingstudies uitgevoerd naar sekseverschillen in de aard en impact van life-events bij depressieve klachten (Kendler e.a., 2001; Kendler e.a., 2003; Kendler e.a., 2004). Gezien de grote mate van co-morbiditeit van angst en depressie (tot 70 procent) zijn deze studies ook van belang voor dit hoofdstuk over angst. In één studie naar het verklarende effect van gebeurtenissen zoals verlies, vernedering, 'klem' zitten en 'gevaar' op het ontwikkelen van GAS-gerelateerde klachten bij mannen en vrouwen, werden geen sekseverschillen gevonden. Uit een andere studie bleek dat vrouwen gevoeliger zijn voor netwerkproblemen en mannen gevoeliger voor echtscheiding en verlies van werk, in samenhang met het ontwikkelen van depressieve klachten, zonder dat dit de sekseverschillen in prevalentie verklaarde. In een derde studie werd gevonden dat de impact van sekse op de ontwikkeling van klachten met name aanwezig is bij relatief lage stressniveaus in de omgeving; bij relatief lage stressniveaus lopen vrouwen meer risico op het ontwikkelen van klachten dan mannen.

Klinisch vignet

Patiënte is een 21-jarige vrouw, studente op de hogere beroepsopleiding toerisme, die via de huisarts naar ons verwezen is. Ze is sinds een half jaar in toenemende mate reizen met openbaar vervoer gaan vermijden. De klachten begonnen nadat ze – voor haarzelf geheel onverwacht – een keer vliegtuigen in paniek was geraakt nadat de trein op weg van haar ouderlijk huis naar de stad waar ze studeert een half uur had stilgestaan zonder dat duidelijk was wat er aan de hand was. Ze kon de trein niet uit, was hevig gaan transpireren, had hartkloppingen en een overweldigend gevoel gek te worden omdat ze niet onmiddellijk de trein uitkon. Uiteindelijk was ze in tranen uitgebarsten en getroost door een oudere dame die tegenover haar zat. Ze vertelt altijd al nerveus geweest te zijn voor examens en voor vliegen, en kon voorafgaand aan beide niet goed inslapen. Ze is de jongste uit een gezellig gezin met vijf kinderen. Ze vertelt eigenlijk op haar moeder te lijken, die de neiging heeft om veel te piekeren over het wel en wee van haar kinderen en over financiën. Ze is erg beschermd opgevoed en kreeg op jonge leeftijd een mobieltje van moeder, zodat ze te allen tijde kon bellen als er iets was. Na haar indexamen is ze uit huis gegaan en op kamers gaan wonen om te gaan studeren. Vanaf die tijd heeft ze slaapproblemen; ze ligt vaak lang wakker om te luisteren of er geen insluipers in huis komen. Ze slaapt eigenlijk alleen goed als iemand bij haar slaapt of als ze thuis slaapt. Sinds haar eindexamenjaar had ze een vriend, met wie het sinds een half jaar uit is. Het begin van haar klachten viel min of meer samen met de relatiebreuk met haar vriend. Eigenlijk staat ze nu voor het

eerst op eigen benen. Reden dat ze zich bij ons aanmeldt, is haar angst dat haar vermijdingsgedrag zich steeds meer uit zal gaan breiden. Voor haar opleiding (toerisme) moet ze veel reizen en daar voelt ze zich niet toe in staat. Ze is bang haar studie in gevaar te brengen met haar klachten.

Neurobiologische verklaringmodellen

Genetische factoren

Er is weinig onderzoek gedaan naar sekseverschillen in de genetische aanleg voor angststoornissen. Het meeste onderzoek is gedaan bij tweelingen van de Virginia Twin Registry.¹ Bij ruim 3100 tweelingparen uit de algemene bevolking, zowel van gelijke als van ongelijke sekse, werden angststoornissen gediagnosticeerd met behulp van het Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) (Williams & Spitzer, 1987). Eerst werden sekseverschillen in genetische aanleg voor de angststoornissen afzonderlijk van elkaar onderzocht (Hettema e.a., 2001; Kendler e.a., 2001b; Kendler e.a., 2002). Voor de gegeneraliseerde angststoornis werd de erfelijkheid, zowel bij mannen als bij vrouwen, geschat op ongeveer 20 procent, waarbij er geen aanwijzingen werden gevonden voor kwalitatieve genetische sekseverschillen (Hettema e.a., 2001). Het onderzoek naar sekseverschillen in de genetische epidemiologie van paniekstoornis werd bemoeilijkt doordat er te weinig tweelingen voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor de diagnose paniekstoornis om deze zinvol te kunnen analyseren (American Psychiatric Association, 1987). Daarom werden vier bredere definities van paniek geanalyseerd, variërend van het ooit hebben gehad van een paniekaanval tot een paniekstoornis volgens de DSM-III-R-criteria, met als enige verschil dat de piek van de aanval in dertig minuten in plaats van in tien minuten bereikt moest zijn (Kendler e.a., 2001b). De erfelijkheidsschattingen voor deze vier definities varieerden tussen de 33 en de 43 procent, waarbij wederom geen sekseverschillen werden gevonden. In een andere studie werden onder andere agorafobie en sociale fobie onderzocht met behulp van 'modelfitting'-procedures¹ (Kendler e.a., 2002). Er bleken geen kwantitatieve sekseverschillen te bestaan voor agorafobie. Er werden aanwijzingen gevonden voor sekse-specifieke risicofactoren bij zowel agorafobie als bij sociale fobie. Bovendien waren er bij sociale fobie ook kwantitatieve sekseverschillen. Bij mannen was er een bescheiden invloed van genetische factoren (23 procent van de totale variantie). Bij vrouwen was deze schatting echter gelijk aan nul, en werd de gelijkheid tussen familieleden geheel (!) verklaard door gezins-omgevingsfactoren. Met gegevens van dezelfde tweelingen werd ook een multivariate genetisch epidemiologische analyse verricht van onder andere gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis (volgens verruimde criteria), agorafobie en sociale fobie (Hettema e.a., 2005). Hierbij werden tweelingen van ongelijke sekse buiten beschouwing gelaten. Kwalitatieve verschillen konden dus niet worden getest.¹ Kwantitatieve verschillen werden niet aangetoond. Deze analyse

1 Voor uitleg over de theorievorming rond genetische epidemiologie (inclusief het ACE-model): zie hoofdstuk 1.

liet zien dat de verschillende angststoornissen door twee genetische factoren worden beïnvloed, waarbij daarnaast alleen voor agorafobie ook stoornisspecifieke genen van invloed bleken te zijn. Er was één gemeenschappelijk gedeelde (gezins-) omgevingsfactor, die voornamelijk een rol speelde in de aanleg voor sociale fobie. Verder was er een gemeenschappelijke unieke omgevingsfactor, met daarbij voor iedere aandoening nog stoornisspecifieke unieke omgevingsfactoren.

Naast deze analyses in het Virginia Twin Register is er ook in een gecombineerde steekproef van Nederlandse en Australische dizygote tweelingen en hun broers en zussen gekeken naar sekseverschillen in familiale invloeden (Middeldorp e.a., 2005). Ook hier werden geen kwantitatieve verschillen gevonden. Wel werden er voor paniekstoornis en/of agorafobie kwalitatieve verschillen gevonden tussen mannen en vrouwen. Dit houdt in dat bij mannen andere familiale factoren van invloed zijn op de kwetsbaarheid voor paniekstoornis en/of agorafobie dan bij vrouwen.

Een grote twelingstudie naar volwassenen met obsessieve-compulsieve symptomatologie liet geringe kwantitatieve sekseverschillen zien in erfelijkheid voor OC-symptomen (bij vrouwen iets hoger dan bij mannen), maar geen kwalitatieve sekseverschillen (Van Grootheest e.a., submitted). Deze resultaten komen overeen met resultaten uit familie-onderzoek, waaruit blijkt dat, hoewel tweederde van de gevallen van OCS niet familiair is (Chabane e.a., 2005), meisjes vaker een familiale vorm van OCS hebben dan jongens (Do Rosario-Campos e.a., 2005).

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat zowel bij mannen als vrouwen familiale clustering voor angststoornissen voornamelijk kan worden verklaard door genetische factoren. Mogelijk speelt daarnaast in het geval van sociale fobie de familie-omgeving nog een rol. De bijdrage van deze familiale invloeden lijkt bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk te zijn. Mogelijk spelen wel andere genen een rol bij mannen en vrouwen in hun kwetsbaarheid voor paniekstoornis met of zonder agorafobie. Moleculair genetisch onderzoek, zoals 'linkage'- en associatiestudies, zou hierover opheldering kunnen geven. In linkage-studies wordt onderzocht waar op het genoom de genen liggen die van invloed zijn op de kwetsbaarheid voor een aandoening. Bij associatiestudies wordt gekeken of een bepaalde variant van een gen een verhoogd risico geeft op het krijgen van een aandoening. Voor zover ons bekend zijn er nog geen linkage-studies verricht naar angststoornissen waarbij de analyses apart werden uitgevoerd voor mannen en vrouwen. Bij een aantal associatiestudies zijn mannen en vrouwen wel afzonderlijk geanalyseerd. Een algemeen probleem van associatiestudies is dat de resultaten van de verschillende studies van hetzelfde gen vaak tegenstrijdig zijn. Dit geldt eveneens voor de studies waarin naar sekseverschillen wordt gekeken. Zo vinden Domschke e.a. (2004) een associatie tussen het catechol-O-methyltransferase-polymorfisme en paniekstoornis bij vrouwen en niet bij mannen. Dit in tegenstelling tot Samochowiec e.a. (2004), die wel een associatie vinden met een polymorfisme in het MAO-A-gen en paniekaanvallen en GAS bij vrouwen. Bovendien is de invloed van

dysfunctionele kandidaatgenen uit associatiestudies vaak klein. Vooral nog is dus nog niet te zeggen of, en zo ja hoe de verschillen tussen mannen en vrouwen in de prevalentie van de angststoornissen kunnen worden verklaard door specifieke genetische polymorfismen.

Neuro-anatomie

Zoals Gray & Mc Naughton (2000) stellen, zijn een aantal hersenstructuren, in onderlinge samenhang, verantwoordelijk voor angst en angstreactions. Dit zijn het peri-aqueductale grijs (PAG) en de hypothalamus (betrokken bij de reflexmatige, allereerste heftige vlucht- en vechtreactions), de amygdala (betrokken bij paniekaanvallen en actieve vermijding), het septo-hippocampale systeem (SHS; betrokken bij 'risico-inschatting') en de frontale en cingulaire schors (betrokken bij de meer complexe angstreactions waar cognitieve overwegingen een rol gaan spelen) (Gray & Mc Naughton, 2000). Dit betekent dat er een hiërarchie aanwezig is in angstreactions, van laag ('quick and dirty') naar hoog ('slow and sophisticated'). Neuro-imaging-studies vertonen bij het aanbieden van aversieve stimuli over het algemeen activatie in deze gebieden in de angsthiërarchie (van laag naar hoog) (Hariri e.a., 2002; Simpson e.a., 2003; Taylor e.a., 2003). In één studie werd gevonden dat de primaire bilaterale amygdala-reactie (een relatief lagere-orde angstreactie) werd afgezwakt tijdens de cognitieve evaluatie van aversieve stimuli, terwijl de rechter-prefrontale en de anterieure cingulaire cortex werden geactiveerd (hogere-orde angstreactie) (Hariri e.a., 2003).

De schaarse neuro-imaging-studies naar sekseverschillen en angst zijn nog het meest gefocust op de amygdala, als 'zetel van angstreactions'. Van oudsher wordt de amygdala, als tussenstation in het coderen en de opslag van emotionele beladen herinneringen, verondersteld betrokken te zijn bij klassieke Pavloviaanse conditionering van angst (LeDoux e.a., 1990). Daarnaast is zij, via een ander mechanisme, betrokken bij het aanleren van vermijdingsgedrag (Wilensky e.a., 1999). Een aantal neuro-imaging-studies wijst erop dat de amygdala sekseverschillen in emotioneel geheugen en angstgedrag mediaert (Hamann, 2005). De linker amygdala lijkt meer betrokken te zijn bij blijvende stimulusevaluatie, terwijl de rechter amygdala meer de kortdurende stimulusdetectie voor zijn rekening lijkt te nemen (Phillips e.a., 2001).

In hoeverre nu zijn er sekseverschillen in amygdala-structuur of activatiepatronen gevonden bij angstreactions? Met behulp van fMRI is bij proefpersonen de amygdala-respons onderzocht op plaatjes met angstige gezichtsuitdrukkingen, afgewisseld met neutrale plaatjes, vaak in combinatie met registratie van autonome responsen (huidgeleiding) (Klein e.a., 2003; Williams e.a., 2005). Er werden sekseverschillen gevonden, zowel in het beloop in de tijd als in lateralisatie van de reactie op de stimuli. Vrouwen hadden een sterkere amygdala-respons dan mannen; bovendien was de amygdala-respons bilateraal en persistent en was er in de late fase van de respons een grotere linker amygdala betrokkenheid. Mannen hadden een kortere respons (met name in de rechter amygdala), die minder lateraliseerde en in een latere fase van het experiment afnam. Daar-

naast veroorzaken aversieve stimuli bij vrouwen een sterkere respons in de orbitofrontale en anterieure cingulaire schors. Interessant is dat mannen over het algemeen een sterkere amygdala-respons vertonen op plezierige (met name erotische) plaatjes dan vrouwen (Hamann e.a., 2003). Bovendien blijkt dat herinneringen aan negatieve films bij mannen geassocieerd zijn met activatie van de rechter amygdala, terwijl deze herinneringen bij vrouwen geassocieerd zijn met linker amygdala-activatie (Cahill e.a., 2001). Mogelijk als gevolg van deze sekseverschillen in amygdala-activiteit, in combinatie met sekseverschillen in de verbindingen met de (evolutionair relatief jonge) neocortex, lijken vrouwen zich aversieve stimuli beter te herinneren. Dit betekent dat deze sekseverschillen de neurofunctionele basis vormen voor de beschreven sekseverschillen in de reflectie over en bewuste herinnering aan onplezierige herinneringen (Canli e.a., 2000).

De gyrus cinguli anterior (AC) heeft als functie de integratie van een respons op motivationeel belangrijke externe en interne informatie. AC-activiteit hangt samen met aandachtsfuncties en lijkt de balans tussen de soms competitieve eisen van emotie en cognitie bij dreiging te reguleren (Bush e.a., 2000). Bij normale proefpersonen werd, zowel in een angst-anticipatieparadigma als in een paradigma waarbij affectief positieve en negatieve plaatjes werden aangeboden, gevonden dat vrouwen in vergelijking met mannen toegenomen activiteit vertoonden in zowel de subgenate gyrus cinguli anterior en haar functioneel geassocieerde gebieden (insula en hersenstam) (Butler e.a., 2005) als in de mediale gyrus cinguli (Klein e.a., 2003; Wrase e.a., 2003). Mannen vertoonden afgenomen activiteit in de subgenate cortex van gyrus cinguli anterior (sgAC), maar toegenomen activiteit in de rechter gyrus superior frontaal en linker gyrus postcentralis tijdens het angst-anticipatieparadigma (Butler e.a., 2005). Deze bevindingen komen overeen met een meta-analyse van neuro-imaging-studies waaruit bleek dat de sgAC en mediale hersenstam bij vrouwen meer zijn geactiveerd dan bij mannen tijdens emotionele taken in het algemeen, en dat mannen bij dezelfde soort taken meer lateralisieren (Wager e.a., 2003). Deze tegengestelde sgAC-activiteit bij mannen ten opzichte van vrouwen vormt eveneens een neuronale verklaring voor de grotere gevoeligheid van vrouwen voor angststimuli en voor de grotere frequentie van angststoornissen bij vrouwen. De hierboven beschreven verschillen in reactie op aversieve stimuli in neuro-imaging-studies hangen bovendien mogelijk samen met de hormonale status, door het moduleren van neuronale plasticiteit (Fernandez e.a., 2003). Hiernaar is echter nauwelijks onderzoek voorhanden.

Het is opvallend hoezeer de hierboven beschreven neuro-imaging bevindingen bij het aanbieden van angststimuli bij mensen overeenkomen met de door Gray en McNamerton beschreven hersengebieden die vanuit dieronderzoek betrokken blijken te zijn bij angstresponsen. De resultaten van de onderzoeken bij normale proefpersonen duiden erop dat vrouwen angstige stimuli anders verwerken dan mannen. Hoe deze sekseverschillen samenhangen met de verschillende categorieën van angststoornissen bij mensen en met de hormonale status,

is op dit moment nog niet goed onderzocht. Daar zal toekomstig onderzoek zich specifiek op moeten richten.

Neuro-endocrinologische factoren

De gonadale hormonen hebben zowel direct als indirect invloed op de neurotransmissie in de hersenen. Voor een uitgebreid overzicht van deze hormonale invloed op de verschillende neurotransmittersystemen (serotonine, dopamine en noradrenaline) wordt de lezer verwezen naar hoofdstuk 6 (Kölling & Looenen, 2004) van het recent verschenen 'Handboek Neurobiologische Psychiatrie'. Oestrogenen en progesteron lijken via met name de neurotransmitter serotonine, maar ook via dopamine en noradrenaline, angstgedrag bij mensen te moduleren. De gegevens over de richting van de modulaties zijn inconsistent, waarschijnlijk ten gevolge van de verschillende rol die deze hormonen spelen in de modulatie van algemene angst enerzijds en paniek anderzijds. Bovendien hangt de mate van beïnvloeding door hormonen mogelijk samen met de snelheid van fluctuatie in hormoonspiegels. Dat fluctuatie in hormoonspiegels sommige vrouwen gevoeliger lijkt te maken voor stress, kennen we uit de klinische praktijk van bijvoorbeeld het premenstrueel syndroom en van perimenopauzale angstklachten. Hoge oestrogeenniveaus kunnen angst enerzijds doen afnemen (Best e.a., 1992; Villeponteaux e.a., 1992; Arpels, 1996); anderzijds blijkt angst juist gemedieerd te kunnen worden door hoge oestrogeenspiegels (Lund e.a., 2005). Er is niet veel humaan onderzoek gedaan naar de samenhang tussen hormonale status en neurotransmitter-status in cerebro. In dit hoofdstuk over angst beperken we ons tot de samenhang van hormonale status met serotonerge transmissie. De ovariële hormonen lijken hun invloed op angst en paniekreacties uit te oefenen via de serotonerge neuronen van de raphekeren in het mesencephalon (Hiroi e.a., 2006). Deze serotonerge kernen faciliteren algemene angst via activatie van de amygdala en inhiberen daartegenover mogelijk gevoelens van paniek via de PAG (Graeff, 1994). Uit dieronderzoek blijkt dat ratten die een ovariëctomie hadden ondergaan en gesuppleerd werden met oestrogenen, meer tijd doorbrachten in het centrum van het open gedeelte van de kooi (hetgeen geïnterpreteerd kan worden als een laag angstniveau) en dat dit effect door progesteron teniet gedaan werd (Hiroi & Neumaier, 2006). Daartegenover hadden de met oestrogenen gesuppleerde ratten een heftige schrikreactie, die snel afnam en eveneens tenietgedaan werd door progesteron. Oestrogenen versterken de expressie van TPH-2 (een enzym betrokken bij 5-HT-omzet in neuronen) in de dorsale en mediale raphekeren. TPH-2 mRNA in de caudale raphekeren was geassocieerd met verminderde angstreactie, terwijl in de rostrale gedeelten TPH-2mRNA-expressie geassocieerd was met verhoogde angstreacties (Hiroi e.a., 2006). Verder blijkt dat oestrogeen-receptor-knockout-muizen (dat zijn muizen waarbij de oestrogeenreceptoren zijn uitgeschakeld of niet zijn aangelegd), onafhankelijk van of ze met oestradiol gesuppleerd zijn of niet, lagere concentraties 5-HT en dopamine hebben in verschillende hersengebieden en versterkte angstreacties vertonen (Imwalle e.a., 2005).

Behandeling

Angstklachten worden over het algemeen behandeld met benzodiazepines of met serotonine-heropnameremmers. In dit hoofdstuk zullen wij deze farmaca dan ook bespreken in relatie tot sekseverschillen. Verder wordt kort aandacht besteed aan de plaats van hormoontherapie bij angststoornissen.

Benzodiazepines

Benzodiazepines worden veel vaker aan vrouwen voorgeschreven dan aan mannen, waarbij vrouwen bovendien tweemaal zo vaak als mannen benzodiazepines door de huisarts voorgeschreven krijgen zonder dat een diagnose gesteld is: huisartsen lijken minder stringent te zijn bij het voorschrijven van benzodiazepines aan vrouwen dan aan mannen (Van der Waals e.a., 1993). Een studie die de placebo-respons bij voormalig benzodiazepine-afhankelijke mannen en vrouwen onderzocht, vond dat vrouwen de sterkste respons hadden op injecties met placebo (inclusief bloeddrukveranderingen) in vergelijking met mannen en een gezonde controlegroep (Saxon e.a., 2001). Benzodiazepines zijn in feite GABA-erge middelen en werken via toename van GABA (Gamma Amino Boterzuur, een centrale inhiberende neurotransmitter) in cerebro. PET- en SPECT-scanstudies naar GABA-benzodiazepine-receptorbinding bij angststoornissen zijn tegenstrijdig: er werd zowel verminderde benzodiazepine-receptorbinding (Malizia e.a., 1998) als toegenomen benzodiazepine-receptorbinding gevonden in de hersenen (Brandt e.a., 1998). In hoeverre hormoonvervangende therapie van invloed is op het anxiolytische effect van benzodiazepines, is niet onderzocht. Toch is dit een belangrijke vraag, gezien de hoeveelheid preklinisch onderzoek dat erop wijst dat hormoonvervangende therapie (oestrogenen) een modulierende rol speelt op de benzodiazepine-receptoren in cerebro, en gezien het feit dat op grond van dit onderzoek een potentiërend effect verwacht mag worden (Canonaco e.a., 1993a; 1993b).

Serotonerge middelen

Over het algemeen wordt een remissiepercentage tussen 35 en 45 procent gevonden op SSRI's en SNRI's. Er worden geen sekseverschillen gevonden in de duur van gebruik of de frequentie van switches naar alternatieve medicatie (Mullins e.a., 2005). Sommige studies vinden dat vrouwen beter reageren op SSRI's (Lochner e.a., 2004; Khan e.a., 2005); andere vinden een even groot effect bij mannen als bij vrouwen (Kornstein e.a., 2000; Thase e.a., 2005; Khan e.a., 2005; Mullins e.a., 2005).

Specifiek onderzoek naar sekseverschillen in respons op SSRI's bij angststoornissen is weinig verricht. Bij patiënten met depressie in engere zin is een onderzoek gedaan met een gepoolde dataset (data uit acht gecontroleerde studies) naar het effect van verschillende antidepressiva bij vrouwen. Zij werden behandeld met ofwel een SSRI (n=748) ofwel venlafaxine (n=851) of placebo (n=446). Ofschoon

de bevindingen niet helemaal eenduidig zijn en replicatie behoeven, werd een leeftijd x sekse-interactie gevonden voor SSRI's (Thase e.a., 2005). Bij patiënten jonger dan 50 jaar bleken SNRI's even effectief te zijn bij mannen en vrouwen, en was er geen toegevoegde waarde van hormoonvervangende therapie. Echter, in de groep van vrouwen ouder dan 50 jaar was er, in tegenstelling tot bij mannen, een slechtere respons op SSRI's. Hormoonsubstitutie leek deze slechtere respons op te heffen. Venlafaxine was met name in de oudere groep effectiever, met een verschil in remissiepercentage van 23 procent.

Hormoontherapie

Proefdieronderzoek wijst uit dat oestrogenen de postsynaptische responsiviteit van serotonine doen toenemen, de adrenaline-turnover stimuleren en MAO-activiteit remmen. Om die redenen lijkt oestrogeentherapie (al dan niet in combinatie met een progestageen) interessant voor het bestrijden van angst.

De directe effecten van hormoonsubstitutie op angstklachten zijn zowel bij vrouwen als bij mannen nauwelijks onderzocht. Wel hebben enkele studies het effect van hormoonvervangende therapie op indices van stemming, angst en cognitie in het algemeen onderzocht (Almeida e.a., 2006). De grootste studie is de door de NIH gesponsorde Women's Health Initiative (Shumaker e.a., 1998; Nelson e.a., 2002; Almeida e.a., 2006). Uit deze serie van gecontroleerde studies bleek dat hormoonvervangings therapie bij postmenopauzale vrouwen (zowel direct postmenopauzale als 70+-vrouwen) geen significante verbetering van stemming geeft. Bovendien vermindert hormoonsubstitutie mogelijk het cognitief functioneren en verhoogt het de kans op hart- en vaatziekten en borstkanker. Dit zijn echter slechts kleine negatieve effecten (ORs <2), en andere studies (inclusief meta-analyses) vinden juist een protectief effect van hormoonsubstitutie op cognitie (Ancelin & Ritchie, 2005). Aanvankelijk was gepropageerd dat hormoonsubstitutie geen enkele plaats had in de behandeling van menopauzale klachten. Inmiddels is het tij weer enigszins gekeerd, en nu mag hormoonsubstitutie gedurende maximaal vier jaar in een zo laag mogelijke dosering ingezet worden (Haimov-Kochman & Hochner-Celnikier, 2006).

Van hormoontherapie bij mannen zijn slechts gevalbeschrijvingen bekend. Eén daarvan beschrijft het gunstige effect van testosteron-injecties op de angstklachten bij een man die een hemi-castratie had ondergaan wegens een niet ingedaalde testikel, en die daarna paniekaanvallen had ontwikkeld (Cooper & Ritchie, 2000).

Conclusie

Angststoornissen komen vaker voor bij vrouwen en hebben bij vrouwen mogelijk een iets ernstiger beloop. Vrouwen lijken sensitiever voor de anxiogene effecten van life-events dan mannen, en bovendien voor andere life-events gevoelig dan mannen. Neuro-imaging onderzoek suggereert een andere verwerking van angstwekkende stimuli bij vrouwen dan bij mannen, waarbij met

name opvallend is dat vrouwen negatieve signalen vaker registreren, duidelijker aan evaluatie onderwerpen en vervolgens beter in het geheugen opslaan dan mannen. De beschreven sekseverschillen hangen samen met sekseverschillen in hormonale (en daarmee samenhangende) status, maar humaan onderzoek naar de invloed van gonadale hormonen op neurotransmissie of op hersenstructuur en -functie is nog niet voorhanden. Genetisch-epidemiologisch (tweeling-)onderzoek geeft bescheiden aanwijzingen dat bij de paniekstoornis en specifieke fobie andere genen van belang zijn bij mannen en vrouwen. Bij de sociale fobie lijkt bij mannen genetische invloed van belang te zijn, terwijl bij vrouwen de invloed van gedeelde omgeving (gezinsachtergrond) belangrijker lijkt dan die van de genen. Ten slotte zijn er in de farmacologische behandeling bescheiden aanwijzingen voor sekseverschillen in behandelrespons op serotonerge antidepressiva, met name bij vrouwen in de post-menopauzale fase. Gezien bovenstaande bevindingen is het nuttig om bij de behandeling van patiënten met angststoornissen stil te staan bij de in dit hoofdstuk beschreven man-vrouwverschillen, bijvoorbeeld door alert te zijn op de verschillen in sensitiviteit voor de verschillende life-events en stressoren, en daar in de behandeling aandacht aan te besteden. Tot slot: in wetenschappelijk onderzoek naar angststoornissen is het cruciaal om aandacht te besteden aan sekseverschillen bij het ontrafelen van hun ontstaanswijze.

Referenties

- Albert, C.M., Chae, C.U., Rexrode, K.M., Manson, J.E., Kawachi, I. (2005). Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*, *111*, 480-487.
- Almeida, O.P., Lautenschlager, N.T., Vasikaran, S., Leedman, P., Gelaviz, A., Flicker, L. (2006). A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol. Aging*, *27*, 141-149.
- Almeida, O.P., Norman, P., Hankey, G., Jamrozik, K., Flicker, L. (2006). Successful mental health aging: results from a longitudinal study of older Australian men. *Am J Geriatr Psychiatry*, *14*, 27-35.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3rd edition, revised*. APA, Washington DC.
- American Psychiatric association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition*. In Williams J.B.W. Spitzer R.L. (Eds.), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third revised edition* (3d, revised ed., American Psychiatric Press, Washington DC.
- Ancelin, M.L. & Ritchie, K. (2005). Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Curr Pharm Des*, *11*, 4229-4252.
- Arpels, J.C. (1996). The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med*, *41*, 633-639.
- Barzegar, G., Maina, G., Venturello, S., Bogetto, F. (2001). Gender-related differences in the onset of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *103*, 189-195.
- Best, N.R., Rees, M.P., Barlow, D.H., & Cowen, P.J. (1992). Effect of estradiol implant on noradrenergic function and mood in menopausal subjects. *Psychoneuroendocrinology*, *17*, 87-93.

- Bijl, R.V., van Zessen, G., Ravelli, A., de Rijk, C., & Langendoen, Y. (1997). [Psychiatric morbidity among adults in The Netherlands: the NEMESIS-Study. I. Objectives, design and methods. Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study]. *Ned Tijdschr Geneesk*, *141*, 2248-2252.
- Bijl, R.V., van Zessen, G., Ravelli, A. (1997). [Psychiatric morbidity among adults in The Netherlands: the NEMESIS-Study. II. Prevalence of psychiatric disorders. Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study]. *Ned Tijdschr Geneesk*, *141*, 2453-2460.
- Bogetto, F., Venturello, S., Albert, U., Maina, G., & Ravizza, L. (1999). Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, *14*, 434-441.
- Bolton, D., Eley, T.C., O'Connor, T.G., Perrin, S., Rabe-Hesketh, S., Rijdsdijk, F., & Smith, P. (2006). Prevalence and genetic and environmental influences on anxiety disorders in 6-year-old twins. *Psychol Med*, *36*, 335-344.
- Bradley, M.M., Codispoti, M., Sabatinelli, D., & Lang, P.J. (2001). Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion*, *1*, 300-319.
- Brandt, C.A., Meller, J., Keweloh, L., Hoschel, K., Saedt, J., Munz, D., & Stoppe, G. (1998). Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *J Neural Transm*, *105*, 1325-1333.
- Breslau, N. (2001). The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem? *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 17*, 16-22.
- Breslau, N. & Davis, G.C. (1992). Posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults: risk factors for chronicity. *Am J Psychiatry*, *149*, 671-675.
- Breslau, N., Schultz, L., & Peterson, E. (1995). Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiatry Res*, *58*, 1-12.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*, 215-222.
- Butler, T., Pan, H., Epstein, J., Protopopescu, X., Tiescher, O., Goldstein, M., Cloitre, M., Yang, Y., Phelps, E., Gorman, J., Ledoux, J., Siern, E., & Silbersweig, D. (2005). Fear-related activity in subgenual anterior cingulate differs between men and women. *Neuroreport*, *16*, 1233-1236.
- Cahill, L., Haier, R.J., White, N.S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., Potkin, S. G., & Alkire, M. T. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem*, *75*, 1-9.
- Canli, T., Desmond, J.E., Zhao, Z., Gabrieli, J.D. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *PNAS*, *99*, 10789-10794.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D., Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci*, *20*, RC99.
- Canonaco, M., Carelli, A., Maggi, A. (1993a). Steroid hormones and receptors of the GABAA supramolecular complex. I. Benzodiazepine receptor level changes in some extrahypothalamic brain areas of the female rat following sex steroid treatment. *Neuroendocrinology*, *57*, 965-973.
- Canonaco, M., Tavolara, R., Maggi, A. (1993b). Steroid hormones and receptors of the GABAA supramolecular complex. II. Progesterone and estrogen inhibitory effects on the chloride ion channel receptor in different forebrain areas of the female rat. *Neuroendocrinology*, *57*, 974-984.
- Chabane, N., Delorme, R., Millet, B., MOURN, M.C., Leboyer, M., Pauls, D. (2005). Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *J Child Psychol Psychiatry*, *46*, 881-887.
- Cloitre, M., Yonkers, K.A., Pearlstein, T., Altemus, M., Davidson, K.W., Pigott, T.A., Shear, M.K., Pine, D., Ross, J., Howell, H., Brogan, K., Rieckmann, N., Clemow, L. (2004). Women and anxiety disorders: implications for diagnosis and treatment. *CNS Spectr*, *9*, 1-16.
- Cooper, M.A. & Ritchie, E.C. (2000). Testosterone replacement therapy for anxiety. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1884.

- Copeland, J.R., Beekman, A.T., Braam, A.W., Dewey, M.E., Delespaul, P., Fuhrer, R., Hooijer, C., Lawlor, B.A., Kivela, S.L., Lobo, A., Magnusson, H., Mann, A.H., Meller, I., Prince, M.J., Reischies, F., Roelands, M., Skoog, I., Turrina, C., DeVries, M.W., & Wilson, K.C. (2004). Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry*, 3, 45-49.
- Dick, C. L., Bland, R. C., & Newman, S. C. (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Panic disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 376, 45-53.
- Do Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Curi, M., Quatran, S., Katsovitch, L., Miguel, E.C., & Pauls, D.L. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 136, 92-97.
- Domschke, K., Freitag, C.M., Kühlenbaumer, G., Schirmacher, A., Sand, P., Nyhuis, P., Jacob, C., Fritze, J., Franke, P., Rietschel, M., Garriss, H.S., Fimmers, R., Nothen, M.M., Lesch, K.P., Stogbauer, F., & Deckert, J. (2004). Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7, 183-188.
- Fernandez, G., Weis, S., Stoffel-Wagner, B., Tendolker, I., Reuber, M., Beyenburg, S., Klaver, P., Fell, J., de Greiff, A., Ruhlmann, J., Retul, J., Elger, C.E. (2003). Menstrual cycle-dependent neural plasticity in the adult human brain is hormone, task, and region-specific. *Neuroscience*, 23 (90): 3790-3795.
- Graeff, F.G. (1994). Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Braz J Med Biol Res*, 27, 811-829.
- Gray, J.A. & McNaughton, N. (2000). Overview. In: Gray, J.A. & McNaughton, N. (Eds.), *The Neuropsychology of Anxiety, sec. edition* (pp. 1-36). Oxford: Oxford Medical Publications.
- Groothoest van, D.S., Bartels, M., Cath, D., Beekman, A.T., Hudziak, J.J., & Boomsma, D.I. Genetic and environmental contributions underlying stability in childhood obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry* (in press).
- Haimov-Kochman, R. & Hochner-Celnikier, D. (2006). Are there second thoughts about the results of the WHI study? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85, 387-393.
- Hamann, S. (2005). Sex differences in the responses of the human amygdala. *Neuroscientist*, 11, 288-293.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D.R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry*, 53, 494-501.
- Hariri, A.R., Tessitore, A., Mattay, V.S., Fera, F., & Weinberger, D.R. (2002). The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage*, 17, 317-323.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., & Kendler, K.S. (2001). A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *J Nerv Ment Dis*, 189, 413-420.
- Hettema, J.M., Prescott, C.A., Myers, J.M., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch.Gen.Psychiatry*, 62, 182-189.
- Hiroi, R., McDevitt, R.A., & Neumaier, J.F. (2006). Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry*, 60, 288-295.
- Hiroi, R. & Neumaier, J.F. (2006). Differential effects of ovarian steroids on anxiety versus fear as measured by open field test and fear-potentiated startle. *Behav.Brain Res*, 166, 93-100.
- Imwalle, D.B., Gustafsson, J.A., & Rissman, E.F. (2005). Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiol Behav*, 84, 157-163.
- Kawachi, I., Colditz, G.A., Ascherio, A., Rimm, E.B., Giovannucci, E., Stampfer, M.J., & Willett, W.C. (1994a). Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*, 89, 1992-1997.
- Kawachi, I., Sparrow, D., Vokonas, P.S., & Weiss, S.T. (1994b). Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation*, 90, 2225-2229.
- Kelly, M. M., Forsyth, J. P., & Karekla, M. (2005). Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: An experimental evaluation of panic vulnerability in a non-clinical sample. *Behav Res Ther*.
- Kendler, K.S., Kuhn, J.W., & Prescott, C.A. (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 161, 631-636.
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., & Prescott, C.A. (2001a). Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *American Journal of Psychiatry*, 158, 587-593.
- Kendler, K.S., Gardner, C.O., & Prescott, C.A. (2001b). Panic syndromes in a population-based sample of male and female twins. *Psychol Med*, 31, 989-1000.
- Kendler, K.S., Hettema, J.M., Butera, F., Gardner, C.O., & Prescott, C.A. (2003). Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch.Gen.Psychiatry*, 60, 789-796.
- Kendler, K.S., Jacobson, K.C., Myers, J., & Prescott, C.A. (2002). Sex differences in genetic and environmental risk factors for irrational fears and phobias. *Psychol Med*, 32, 209-217.
- Kessler, R.C. & Magee, W.J. (1994). Childhood family violence and adult recurrent depression. *J Health Soc Behav*, 35, 13-27.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Nelson, C.B., Hughes, M., Swartz, M., & Blazer, D.G. (1994a). Sex and depression in the National Comorbidity Survey II: Cohort effects. *J Affect Disorders*, 30, 15-26.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., & Kendler, K.S. (1994b). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen.Psychiatry*, 51, 8-19.
- Khan, A., Brodhead, A.E., Schwartz, K.A., Kolts, R.L., & Brown, W.A. (2005). Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*, 25, 318-324.
- Klein, S., Smolka, M.N., Wrase, J., Grusser, S.M., Mann, K., Braus, D.F., & Heinz, A. (2003). The influence of gender and emotional valence of visual cues on fMRI activation in humans. *Pharmacopsychiatry*, 36 Suppl 3, S191-S194.
- Kölling, P. & Loonen, A. (2004). Man-vrouwverschillen in de psychiatrie. In: Hovens, J.E., Loonen, A.J.M., & Timmerman, L. (Eds.), *Handboek neurobiologische Psychiatrie* (pp. 129-133). Utrecht: de Tijdstroom.
- Kornstein, S.G., Schatzberg, A.F., Thase, M.E., Yonkers, K.A., McCullough, J.P., Keitner, G.I., Gelenberg, A.J., Davis, S.M., Harrison, W.M., & Keller, M.B. (2000). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*, 157, 1445-1452.
- Krasucki, C., Howard, R., & Mann, A. (1998). The relationship between anxiety disorders and age. *Int J Geriatr.Psychiatry*, 13, 79-99.
- Lang, A.J. & Stein, M.B. (2001). Social phobia: prevalence and diagnostic threshold. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 1, 5-10.
- LeDoux, J.E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romanski, L.M. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci*, 10, 1062-1069.
- Lenzi, P., Cassano, G. B., Correddu, G., Ravagli, S., Kunovac, J. L., & Akiskal, H. S. (1996). Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry*, 169, 101-107.
- Lochner, C., Hemmings, S. M., Kinnear, C.J., Moolman-Smook, J.C., Corfield, V.A., Knowles, J.A., Niehaus, D.J., & Stein, D.J. (2004). Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14, 105-113.

- Lund, T., Rovis, T., Chung, W.C., & Handa, R.J. (2005). Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors. *Endocrinology*, *146*, 797-807.
- Magee, W.J. (1999). Effects of negative life experiences on phobia onset. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *34*, 343-351.
- Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., Liddle, P.F., Jones, T., & Nutt, D.J. (1998). Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch.Gen.Psychiatry*, *55*, 715-720.
- Middeldorp, C.M., Birley, A.J., Cath, D.C., Gillespie, N.A., Willenssens, G., Statham, D.J., de Geus, E.J., Andrews, J.G., van Dyck, R., Beem, A.L., Sullivan, P.F., Martin, N.G., & Boomsma, D.I. (2005). Familial clustering of major depression and anxiety disorders in Australian and Dutch twins and siblings. *Twin Res Hum Genet*, *8*, 609-615.
- Middeldorp, C.M., Cath, D., van den Berg, M., Beem, A.L., van Dyck, R., & Boomsma, D.I. (2006). The association of personality with anxious and depressive psychopathology. In: T. Canli (Ed.) *The Biological basis of personality and individual differences* (pp. 251-272). New York: Guilford press.
- Mullins, C.D., Shaya, F.T., Meng, F., Wang, J., & Harrison, D. (2005). Persistence, switching, and discontinuation rates among patients receiving sertraline, paroxetine, and citalopram. *Pharmacotherapy*, *25*, 660-667.
- Nelson, H.D., Humphrey, L.L., Nygren, P., Teutsch, S.M., & Allan, J.D. (2002). Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, *288*, 872-881.
- Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Foa, E. B., Mayberg, H. S., North, C. S., & Stein, M. B. (2006). Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatric Res*, *40*, 1-21.
- Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., Goodman, W., Rasmussen, S., & Leckman, J.F. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *152*, 76-84.
- Phillips, M.L., Medford, N., Young, A.W., Williams, L., Williams, S.C., Bullmore, E.T., Gray, J.A., & Brammer, M.J. (2001). Time courses of left and right amygdala responses to fearful facial expressions. *Hum Brain Mapp*, *12*, 193-202.
- Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Mercadante, M.T., Shavitt, R.G., Prado, H.S., Sada, P., Zamignani, D., & Miguel, E.C. (2001). Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *158*, 1899-1903.
- Samochowiec, J., Syrek, S., Michal, P., Ryzewska-Wodecka, A., Samochowiec, A., Horodnicki, J., Zakrzewska, M., & Kucharska-Mazur, J. (2004). Polymorphisms in the serotonin transporter and monoamine oxidase A genes and their relationship to personality traits measured by the Temperament and Character Inventory and NEO Five-Factor Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*, *50*, 174-181.
- Saxon, L., Hiltunen, A.J., Hjendahl, P., & Borg, S. (2001). Gender-related differences in response to placebo in benzodiazepine withdrawal: a single-blind pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*, *153*, 231-237.
- Shumaker, S.A., Reboussin, B.A., Espeland, M.A., Rapp, S.R., McBee, W.L., Dailey, M., Bowen, D., Terrell, T., & Jones, B.N. (1998). The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS): a trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. *Contr Clin Trials*, *19*, 604-621.
- Simpson, J.R., Ongur, D., Akbudak, E., Conturo, T.E., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A., & Raichle, M.E. (2000). The emotional modulation of cognitive processing: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*, *12 Suppl 2*, 157-170.
- Skoog, G. & Skoog, I. (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch.Gen.Psychiatry*, *56*, 121-127.
- Starcevic, V., Djordjevic, A., Latas, M., & Bogojevic, G. (1998). Characteristics of agoraphobia in women and men with panic disorder with agoraphobia. *Depress Anxiety*, *8*, 8-13.
- Stewart, S.E., Geller, D.A., Jenike, M., Pauls, D., Shaw, D., Mullin, B., & Faraone, S.V. (2004). Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, *110*, 4-13.

- Stewart, S.E., Yen, C.H., Stack, D.E., & Jenike, M.A. (2005). Outcome predictors for severe obsessive-compulsive patients in intensive residential treatment. *J Psychiatric Res*.
- Taylor, S.F., Phan, K.L., Decker, L.R., & Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage*, *18*, 650-659.
- Telch, M. J., Lucas, J. A., & Nelson, P. (1989). Nonclinical panic in college students: an investigation of prevalence and symptomatology. *J Abnorm Psychol*, *98*, 300-306.
- Thase, M.E., Entsuahr, R., Cantillon, M., & Kornstein, S.G. (2005). Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)*, *14*, 609-616.
- Turgeon, L., Marchand, A., & Dupuis, G. (1998). Clinical features in panic disorder with agoraphobia: a comparison of men and women. *J Anxiety Disord*, *12*, 539-553.
- Turk, C. L., Heimberg, R. G., Orsillo, S. M., Holt, C. S., Gidycz, A. L., Schneier, F. R., & Liebowitz, M. R. (1998). An investigation of gender differences in social phobia. *J Anxiety Disord*, *12*, 209-223.
- van der Waals, F.W., Mohrs, J., & Foets, M. (1993). Sex differences among recipients of benzodiazepines in Dutch general practice. *BMJ*, *307*, 363-366.
- van Oppen, P., van Balkom, A.J., de Haan, E., & van Dyck, R. (2005). Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, *66*, 1415-1422.
- Villeponteaux, V.A., Lydiard, R.B., Laraia, M.T., Stuart, G.W., & Ballenger, J.C. (1992). The effects of pregnancy on preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry*, *53*, 201-203.
- Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I., & Taylor, S.F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, *19*, 513-531.
- Watson, D., Clark, L.A., Weber, K., Assenheimer, J.S., Strauss, M.E., & McCormick, R.A. (1995a). Testing a tripartite model: II. Exploring the symptom structure of anxiety and depression in student, adult, and patient samples. *J Abnorm Psychol*, *104*, 15-25.
- Watson, D., Weber, K., Assenheimer, J.S., Clark, L.A., Strauss, M.E., & McCormick, R.A. (1995b). Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptom scales. *J Abnorm Psychol*, *104*, 3-14.
- Wilensky, A.E., Schafe, G.E., & LeDoux, J.E. (1999). Functional inactivation of the amygdala before but not after auditory fear conditioning prevents memory formation. *J Neurosci*, *19*, RC48.
- Williams, J.B.W. & Spitzer, R.L. (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In: 3rd rev. ed., pp. 245, 321, 335. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Williams, L.M., Barton, M.J., Kemp, A.H., Liddell, B.J., Peduto, A., Gordon, E., & Bryant, R.A. (2005). Distinct amygdala-autonomic arousal profiles in response to fear signals in healthy males and females. *Neuroimage*, *28*, 618-626.
- Witcher, H.U. & Hoyer, J. (2001). Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 11*, 15-19.
- Wrase, J., Klein, S., Gruesser, S.M., Hermann, D., Flor, H., Mann, K., Braus, D.F., & Heinz, A. (2003). Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci.Lett.*, *348*, 41-45.
- Yonkers, K.A., Dyck, I.R., & Keller, M.B. (2001). An eight-year longitudinal comparison of clinical course and characteristics of social phobia among men and women. *Psychiatr. Serv.*, *52*, 637-643.
- Yonkers, K.A., Zlotnick, C., Allsworth, J., Warshaw, M., Shea, T., & Keller, M.B. (1998). Is the course of panic disorder the same in women and men? *Am J Psychiatry*, *155*, 596-602.
- Yonkers, K.A., Warshaw, M.G., Massion, A. O., & Keller, M.B. (1996). Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*, *168*, 308-313.