



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Depression vulnerability: Studying components of cognitive models
Kruijt, A.W.

Citation

Kruijt, A. W. (2014, September 10). *Depression vulnerability: Studying components of cognitive models*. Ridderprint B.V., Ridderkerk. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/28632>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/28632>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28632> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kruijt, Anne-Wil

Title: Depression vulnerability studying components of cognitive models

Issue Date: 2014-09-10

**Kwetsbaarheid voor depressie:
het bestuderen van componenten
van cognitieve modellen.**

Introductie

Eén op de vijf Nederlanders wordt tijdens zijn of haar leven depressief. Depressie is een vaak voorkomende aandoening met een hoog risico op herhaalde episodes, en is onder meer geassocieerd met aanzienlijke kosten en een verhoogd sterfte risico. Bovenal heeft depressie een grote impact op het leven van patiënten en hun naasten.

De twee hoofdsymptomen van depressie zijn een aanhoudende gedeprimeerde stemming en een verlies van plezier of interesse in dagelijkse activiteiten. Daarnaast zijn een aantal nevensymptomen gedefinieerd. De diagnose majore depressieve episode wordt gesteld wanneer iemand gedurende minstens twee weken dagelijks lijdt aan minstens vijf symptomen, waarvan in ieder geval één hoofdsymptoom. Bij herhaalde depressieve episodes wordt de diagnose depressieve stoornis gesteld.

In dit proefschrift worden vier studies gebaseerd op cognitieve modellen van depressie gepresenteerd en bediscussieerd. Cognitieve modellen focussen op de cognitieve symptomen: gevoelens van waardeloosheid of schuld, gedachten aan de dood of aan zelfmoord, verlies van plezier of interesse, en hoe deze zich verhouden tot aanhoudend gedeprimeerde stemming of het verlies van plezier of interesse in dagelijkse activiteiten. Gedachten die verband houden met deze symptomen worden aangeduid als disfunctionele cognities.

Cognitieve modellen hebben het onderzoek naar depressie sterk beïnvloed in de afgelopen vijf decennia. Het eerste cognitieve model werd eind jaren zestig opgesteld door de psycholoog Beck. Tijdens zijn onderzoek bemerkte hij dat depressieve patiënten in hun dromen soortgelijke negatieve cognities over zichzelf ervoeren als welke ze uitspraken wanneer ze wakker waren. Dit paste niet goed in de destijds belangrijke psychodynamische theorie van depressie. Het belang van zijn idee dat depressieve patiënten de wereld verstoord waarnemen en interpreteren werd duidelijk toen bleek dat symptomen konden afnemen door het ombuigen van negatieve interpretaties via 'reappraisal'. Dit werd de kern van cognitieve therapie, later cognitieve gedragstherapie, wat tegenwoordig de belangrijkste therapie vorm is voor depressie en verscheidene andere psychologische aandoeningen.

De term 'cognitieve kwetsbaarheid' wordt in dit proefschrift gebruikt om zowel disfunctionele cognities als afwijkende informatie verwerkingsprocessen en hun dynamiek mee aan te duiden. Beck's cognitieve model veronderstelt dat stressvolle gebeurtenissen latente disfunctionele cognities kunnen activeren, en dat deze op hun beurt informatie

verwerking beïnvloeden. Beck definieerde depressie gerelateerde disfunctionele cognities als negatieve verwachtingen ten aanzien van zichzelf, van de wereld, en van de toekomst. Informatie verwerking kan ingedeeld worden in drie processen: het richten van aandacht, het interpreteren van informatie, en het herinneren van informatie. Tezamen bestrijken deze drie processen praktisch alle informatie die een individu uit zijn of haar omgeving opneemt. Een individu dat disfunctionele cognities ervaart, wordt verondersteld zijn of haar aandacht selectief te richten op negatieve in plaats van positieve informatie, om informatie eerder als negatief dan als positief te interpreteren, en om zich negatieve informatie beter te herinneren dan positieve informatie. Dergelijke ‘neigingen’ in informatieverwerking zijn automatisch en onbewust. Ze worden aangeduid met de Engelse term ‘biases’. Cognitieve modellen veronderstellen dat depressie wordt geïnitieerd en in stand gehouden door de dynamiek tussen disfunctionele gedachten en biases in informatie verwerking.

Over de jaren zijn er vele variaties in cognitieve modellen geformuleerd. De meeste van deze modellen zijn niet onverenigbaar, maar leggen relatief meer nadruk op specifieke (sub)processen of hanteren alternatieve definities van cognitieve kwetsbaarheid.

Empirisch bewijs voor de rol van disfunctionele cognities komt voornamelijk uit behandelingsstudies, terwijl het bewijs voor betrokkenheid van cognitieve biases vooral uit associatieve studies is verkregen. Met de vier studies in deze thesis wordt gepoogd met alternatieve studie designs meer kennis te verwerven over cognitieve kwetsbaarheid voor depressie. Deze studies focussen op drie verschillende componenten/paden in cognitieve modellen:

De vraag of het mogelijk is om aandachtsbias (het selectief richten van aandacht) te modificeren, om zodoende het veronderstelde causale verband met symptomen aan te kunnen tonen, staat centraal in de eerste twee studies (hoofdstukken 2 en 3). Deze worden samengevat en besproken onder het kopje ‘Aandachtsbias modificatie’.

In hoofdstuk 4 wordt de veronderstelde interactieve invloed van genetische factoren en stressvolle gebeurtenissen, zowel tijdens de jeugd als in het volwassen leven, onderzocht met de endofenotype aanpak. In plaats van te kijken naar invloed op depressie zelf, bepaalt deze studie de invloed op twee biases in informatieverwerking. Deze studie wordt samengevat en besproken onder het kopje ‘Biases in informatieverwerking als endofenotypes’.

Het veronderstelde causale verband tussen twee maten van disfunctionele cognities en het ontstaan van een eerste depressieve episode wordt onderzocht in de studie in hoofdstuk 5. Dit door middel van een zeldzaam longitudinaal design, welke wordt besproken onder het kopje ‘cognities voorafgaand aan depressie’.

In deze Nederlandse samenvatting vat ik onder ieder van drie kopjes steeds informatie uit de introductie (hoofdstuk 1), de empirische studie(s) (hoofdstuk 2 & 3, hoofdstuk 4, of hoofdstuk 5) en de discussie (hoofdstuk 6) samen. Tot slot geef ik een aantal conclusies weer, alsmede suggesties voor toekomstig onderzoek.

Aandachtsbias modificatie

Wetenschappelijk bewijs voor de aanname dat automatische neigingen in informatieverwerking (biases) samenhangen met depressie komt voornamelijk uit zogeheten associatieve studie designs. Dit zijn studies waarin op een enkel moment wordt gemeten of groepen die verschillen op een bepaalde variabele, ook verschillen op een andere variabele. Er wordt slechts waargenomen en niet gemanipuleerd. In dergelijke studies is het niet mogelijk om te bepalen of de ene variabele de andere veroorzaakt, of dat beiden veroorzaakt worden door een (onbekende) derde variabele. Depressieve patiënten en risicogroepen (bijvoorbeeld kinderen van depressieve ouders) vertonen een sterkere negatieve aandachtsbias dan controle groepen. Een (tweede) aandachtsbias naar positieve informatie in controle groepen is juist vaak afwezig in (voorheen) depressieve patiënten. In de afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om dergelijke biases te modifieren, en niet slechts te observeren, door middel van zogeheten cognitieve bias modificatie methoden (CBM). Succesvolle CBM maakt experimentele studie designs mogelijk. Bovendien: als biases inderdaad een rol spelen in het ontwikkelen en in stand houden van depressie, dan zou het modifieren van biases kunnen leiden tot een vermindering van symptomen. De hoofdstukken twee en drie presenteren twee studies waarin getest wordt of twee verschillende aandachts bias modificatie (ABM) methoden leiden tot veranderingen in aandachtsrichting bias.

Hoofdstuk 2 presenteert de resultaten van een studie met een ‘single case series design’. In zo’n studie wordt data per individuele deelnemer bekeken, in plaats van op groepsniveau. Dertig dysfore studenten (studenten die niet depressief zijn, maar wel relatief veel depressieve symptomen rapporteren) ondergingen vier sessies ABM met de ‘dot probe methode’. Deze ABM methode is in eerste instantie ontwikkeld met het oog op angststoornissen, en er is nog weinig bekend over het toepassen van deze methode op depressie. Het is aannemelijk dat ABM methoden moeten worden aangepast voor toepassing voor depressie. Daarom werd er in deze studie naar zes varianten van deze methode gekeken. De zes varianten verschilden in de richting waarin aandachtsbias gemodificeerd werd: het modifieren van bias voor treurige gezichten richting neutrale gezichten of het modifieren van bias voor neutrale gezichten richting blij gezichten. Ook varieerde de duur waarmee plaatjes van vrolijke of treurige en neutrale gezichten werden aangeboden tijdens een enkele trial van de taak: kort (een halve seconde), lang (drie seconden), of variabel (tussen een halve en drie seconden). Deze twee parameters zijn gecombineerd tot zes ABM varianten, iedere variant werd door vijf deelnemers gedaan. Bias werd gemeten voorafgaand aan de ABM training, tijdens de vier training sessies, en na afloop. In de voor- en nameting werd een aparte set met foto’s van gezichten gebruikt, om te bepalen of een eventuele verandering in bias ook generaliseert naar plaatjes die niet tijdens de training gebruikt waren. De verandering in aandachtsbiases was de voornaamste uitkomst maat. Verwacht werd dat deze in positieve richting zouden veranderen: van treurig naar neutraal of van neutraal naar blij. Voor geen van de zes varianten werd een consistente verandering in bias gemeten tijdens de vier training sessies. Voor zover deelnemers verandering in bias lieten zien tijdens de training, veranderde de bias voor niet-getrainde plaatjes niet consistent mee, en vaak in tegenovergestelde richting. Wel rapporteerden de deelnemers in de drie ‘treurig naar

neutraal' condities verminderde angst symptomen na de training, terwijl dit niet werd gevonden voor depressie symptomen. Omdat aandachtsbias niet consistent veranderde, is dit mogelijk een vals positieve bevinding, allicht als gevolg van een zogeheten 'demand' effect. In deze studie is ook gekeken of deelnemers zich bewust werden van het doel van de training. Verandering in bias voor niet getrainde plaatjes (in de voor- en nameting) bleek samen te hangen met de mate waarin deelnemers achteraf geloofden dat ze de training, en niet een controle taak, hadden ondergaan. Dit is een belangrijke observatie omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat effecten van ABM op symptomen mogelijk enkel optreden wanneer deelnemers zich niet bewust zijn van het feit dat ze een training ondergaan. Dit fenomeen dient verder onderzocht te worden omdat het implementatie van ABM als behandeling in de weg zou staan.

Hoofdstuk 3 presenteert een relatief kleine gerandomiseerde en gecontroleerde trial (RCT) waarin 40 dysfore studenten ABM volgens de 'visuele zoektaak' methode ondergaan. Twintig deelnemers zochten in een blok van zestien plaatjes steeds zo snel mogelijk het blijde gezicht tussen vijftien negatieve gezichten. Twintig deelnemers in de controle conditie zochten naar bloemetjes met vijf blaadjes tussen plaatjes van bloemetjes met zeven blaadjes. Met deze vorm van ABM zijn eerder positieve effecten gevonden in deelnemers met een laag zelfvertrouwen. De verwachting was dat deze vorm van ABM ook voor depressie goed zou kunnen werken omdat het tegelijkertijd zowel bias naar negatieve informatie zou wegtrainen, alsook bias naar positieve informatie toe zou stimuleren. Bovendien bepaalt de deelnemer in deze taak steeds zelf hoe lang hij of zij naar de plaatjes kijkt, wat bij ABM voor depressie van belang zou kunnen zijn. Drie aandachtsbiases, voor blijdschap, bedroefdheid, en afschuw uitdrukken gezichten, werden gemeten met een 'dot probe taak' voorafgaand en na afloop van de training. Er werden geen effecten van de aandachtsbias modificatie op aandachtsbiases gevonden.

In de twee ABM studies in dit proefschrift werd geen bewijs gevonden voor de stelling dat deze methoden aandachtsbias beïnvloeden. Op basis van de twee relatief kleine studies in dit proefschrift is het niet mogelijk om tot een definitieve uitspraak te komen over de effectiviteit van ABM voor depressie. Wel wordt uit deze studies duidelijk dat het niet heel makkelijk is om depressie gerelateerde aandachtsbias te modificeren.

Sinds de start van mijn promotie traject zijn er, naast de studies in dit proefschrift, acht andere studies naar ABM voor depressie gepubliceerd. Deze tien studies zet ik in de discussie (hoofdstuk 6) op een rijtje, en ik kijk naar de designs (veelal kleinschalige RCT's), de uitkomsten, en de conclusies die getrokken worden. In zes van de acht RCT's wordt geen statistisch bewijs gegeven of gevonden dat ABM de beoogde aandachtsbias beïnvloedt. Bovendien blijken kenmerken en bevindingen in een aantal van deze studies de gestelde conclusies in twijfel te kunnen trekken. Ik concludeer dat de huidige literatuur over ABM voor depressie gekenmerkt wordt door methodologische problemen en dat er op zijn best zwak bewijs bestaat voor de stelling dat dot probe ABM effecten heeft op de specifieke bias waarop ze zich richt, of op andere biases, of op symptomen van depressie in de bedoelde danwel de onbedoelde richting.

ABM is al vroeg herkend als een mogelijke nieuwe behandelingsoptie, en het ABM

onderzoek werd al snel gekenmerkt door studie designs bedoeld voor de evaluatie van de effectiviteit van een behandeling (RCT's). Een nieuwe behandeloptie voor depressie zou zeer welkom zijn, en ABM zou een mooi voorbeeld kunnen worden van translationeel onderzoek in de psychologie. Echter, om patiënten uiteindelijk te laten profiteren van ABM (of een ABM afgeleide), is het van belang dat ABM niet enkel in studie-designs voor behandelingsevaluatie wordt onderzocht, en dat ABM niet te snel wordt geïmplementeerd in de klinische praktijk. Het is juist van belang om voorzichtig en nauwkeurig te experimenteren met de verschillende parameters van ABM, om zo een ABM methode te ontwikkelen waarmee bias betrouwbaar gemodificeerd kan worden en waarmee betrouwbare effecten op symptomen worden bereikt.

Ondanks de tegenvallende resultaten, blijft het mogelijk dat ABM wel werkt, maar dat de taak waarmee bias verandering meestal wordt bepaald, de dot probe taak, niet gevoelig of betrouwbaar genoeg is om verandering direct na afloop van de training mee te meten. Een andere mogelijkheid is dat ABM wel een invloed heeft op symptomen, maar niet via verandering in bias. In twee ABM voor angst studies werden vergelijkbare effecten op symptomen gevonden voor ABM training in tegenovergestelde richtingen.

Het kleine aantal studies voor depressie ABM contrasteert met een veel groter aantal studies naar ABM voor angststoornissen. Ook in deze studies is er vaak sprake van effecten van ABM op symptomen, zonder sterk bewijs dat deze via een verandering in bias tot stand komen. Bovendien lijken een aantal van de initiële studies met positieve resultaten beïnvloed door commerciële belangen. Meer recent zijn de resultaten van een aantal grote klinische trials gepubliceerd. De kwaliteit van de rapportage van deze studies is doorgaans hoger, wat onderzoekers en klinici beter in staat stelt om de uitkomsten te beoordelen. Echter, in vijf grote klinische trials zijn geen effecten van ABM gevonden.

Het blijkt onverwacht moeilijk om depressie gerelateerde aandachtsrichting bias te modifieren. Daardoor is het nog niet mogelijk om bias modificatie te gebruiken als een onderzoeksmethode om experimenteel te bepalen of het veranderen van bias leidt tot verandering in symptomen. Deze link in de cognitieve modellen blijft derhalve slechts ondersteund door bewijs uit associatieve studie designs.

Biases in informatieverwerking als endophenotypes

Uit familie en tweelingstudies weten we dat het ontwikkelen van depressie deels genetisch bepaald is, naar schatting voor zo'n 37 procent. Er is echter nog maar weinig bewijs voor de betrokkenheid van specifieke genetische factoren. De belangrijkste kandidaat genetische factor is het serotonine transporter polymorfisme (5-HTTLPR). Dit polymorfisme komt in grofweg twee varianten: lang en kort. Omdat ieder twee allelen heeft, zijn mensen in te delen in dragers van het kort-kort, kort-lang, en lang-lang genotypes. Een belangrijke eerdere studie liet zien dat dragers van het kort-kort genotype vaker depressief raken nadat ze een stressvolle gebeurtenis meemaken of wanneer zij als kind verwaarloosd of misbruikt zijn. Mensen met een lang-lang genotype worden vermoedelijk niet zo zeer minder vaak depressief, maar stress speelt bij hen waarschijnlijk minder een rol in het

ontwikkelen van depressie. Echter, drie meta-analyses op basis van studies naar deze gen-omgeving interactie komen tot tegengestelde conclusies. Een mogelijke stap vooruit is om niet te kijken naar het effect van 5-HTTLPR (genotype) op depressie diagnose (fenotype), maar naar het effect op een fenomeen dat een soort tussenstap is op de schaal van gezond naar ziek, zoals cognitieve kwetsbaarheid (endofenotype). Eerdere studie lieten zien dat kort-kort dragers een sterkere aandachtsbias naar negatieve informatie vertonen, terwijl in lang-lang dragers juist een sterkere (beschermende) bias naar positieve informatie wordt gemeten. In de eerdere studies naar informatie verwerkings biases en 5-HTTLPR werd de mogelijke interactie met stressvolle gebeurtenissen niet bepaald.

Hoofdstuk 4 presenteert een studie naar gen-omgeving interactie effecten van 5-HTTLPR en ‘emotioneel misbruik tijdens de jeugd’ of recente stressvolle levensgebeurtenissen op twee vormen van verstoorde informatieverwerking. 5-HTTLPR genotype, aandachtsbias en bias in herkenning van emotionele gezichtsuitdrukkingen werden bepaald voor 215 deelnemers die nog nooit of niet recent depressief waren geweest,. Een direct effect van 5-HTTLPR op aandachtsbias werd gevonden: kort-kort dragers richten hun aandacht sterker naar negatieve informatie dan lang-lang dragers. Voor deze bias werden geen interacties met stress gevonden. Voor bias in het herkennen van emotionele gezichtsuitdrukkingen werd wel een gen-omgeving interactie tussen 5-HTTLPR en recente stressvolle gebeurtenissen geobserveerd: kort-kort dragers die in de voorgaande zes maanden stressvolle gebeurtenissen hadden meegemaakt, bleken beter in het herkennen van negatieve gezichtsuitdrukkingen.

Een gen-omgevings interactie effect tussen 5-HTTLPR en recente negatieve gebeurtenissen is in lijn met eerder Leids onderzoek waarin ook bleek dat dragers van twee korte allelen beter waren in het herkennen van negatieve gezichtsuitdrukkingen als zij recent een negatieve gebeurtenis hadden meegemaakt. Gehypothetiseerde gen-omgevings interacties met ‘emotioneel misbruik tijdens de jeugd’ werden niet geobserveerd, en evenmin werden er gen-omgevings interacties voor aandachtsbias gevonden. Evenals in eerder onderzoek toonden kort-kort dragers sterkere bias naar negatieve informatie, en lang-lang dragers keken juist weg van negatieve informatie. Dit effect was net significant en enkel wanneer in de statistische analyse verondersteld wordt dat er een lineair verband bestaat tussen kort-kort, kort-lang, en lang-lang dragers. Een omgekeerd effect voor positieve informatie, zoals in eerder onderzoek gevonden, werd in deze studie niet geobserveerd.

De gebruikte statistische analyse, die in veel gen-omgevings interactie papers gebruikt wordt, kent een aantal nadelen welke ik kort bespreek om tot de aanbeveling te komen dat sterkere studie designs en analyse methoden gevonden moeten worden. Een interessante ontwikkeling op het gebied van genetisch associatie onderzoek zijn de polygenische risico scores, waarbij de gezamenlijk invloed van enkele tientallen tot honderd duizenden genetische variaties bepaald wordt.

Alhoewel deze studie met 215 deelnemers als een kleine studie moet worden beschouwd, omdat er voor individuele genetische factoren notoir kleine effecten verwacht worden, is deze studie bijna twee keer zo groot als de grootste voorgaande studie naar 5-HTTLPR en

aandachtsbias. Bovendien is dit de eerste studie waarin ook gen-omgeving interacties werden bepaald voor deze uitkomstmaat. Grotere studies en alternatieve methoden, zoals de polygenische risico scores, zullen moeten uitwijzen of er daadwerkelijk een interactie bestaat tussen 5-HTTLPR en stress die via informatie verwerkingsprocessen een invloed heeft op cognitieve kwetsbaarheid voor depressie.

Cognities voorafgaand aan depressie

Het meest overtuigende, alhoewel indirecte, bewijs voor een causale relatie tussen dysfunctionele cognities en depressie is dat reappraisal van negatieve cognities depressieve symptomen doet afnemen en relatief beschermend werkt tegen toekomstige episodens. Er is echter nog vrijwel geen bewijs dat cognitieve kwetsbaarheid voorafgaat aan een eerste episode. Studies waarin grote groepen nooit-eerder-depressieve personen gevolgd worden om te bepalen of bepaalde kenmerken voorspellend zijn voor wie er uiteindelijk depressie ontwikkeld, zijn zeldzaam.

Hoofdstuk vijf presenteert een dergelijke studie. In de jaren tachtig worden varianten van het cognitieve model ontwikkeld rondom het concept cognitieve reactiviteit. Deze benadrukken dat de dysfunctionele cognities die voorafgaan aan een depressie, niet continue actief zijn, maar geactiveerd worden door veranderingen in gemoedsgesteldheid. ‘Cognitieve reactiviteit als gevolg van treurige stemming’ is de mate waarin depressie gerelateerde gedachten actief worden wanneer iemand een normale treurige stemming ervaart. Bij de één is dat sterker het geval dan bij de ander, en dat verschil zou een verschil in cognitieve kwetsbaarheid voor depressie kunnen inhouden. De Leiden Index of Depression Sensitivity – Revised (LEIDS-R) is een vragenlijst waarmee cognitieve reactiviteit bepaald wordt. Weer andere varianten van het cognitieve model veronderstellen dat impliciete en expliciete cognities een verschillende rol spelen in het ontwikkelen van depressie. Impliciete cognities kunnen worden gemeten met computertaken waarbij de deelnemer niet kan weten wat er precies wordt bepaald. De Impliciete Associatie Test (IAT) bepaald of het voor iemand makkelijker is om dezelfde knop te gebruiken om te reageren op woorden die te maken hebben met ‘zelf’ (ik, mij, etc.) en positieve of negatieve woorden, danwel of het makkelijker is om positieve of negatieve woorden via dezelfde knop te verbinden aan woorden die verwijzen naar anderen (zij, hen, etc.). De uitkomst is een zelf-depressieve associaties score die de sterkte van iemands impliciete associatie tussen ‘zelf’ en ‘negatief’ weergeeft.

De LEIDS-R en de zelf-depressie IAT zijn afgenomen in de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). In deze studie worden bijna 3000 Nederlanders langdurig gevolgd. In hoofdstuk vijf wordt bepaald of scores op de zelf-depressie IAT en op de LEIDS-r vragenlijst voorspellen wie er in de twee jaar na de basis meting voor het eerst depressief zijn geworden. De benodigde gegevens waren beschikbaar voor 834 NESDA deelnemers die op baseline nog nooit depressief waren geweest. Wanneer de uitkomstmaten apart worden bekeken blijken beiden toekomstige depressie te voorspellen. Verschillende andere maten (o.a. symptomen die al aanwezig zijn bij de basismeting, neuroticisme, en het hebben van een angststoornis) hangen ook samen met depressie risico. Echter,

wanneer er gekeken wordt naar de gecombineerde voorspelling, zijn enkel nog de reeds aanwezige depressie symptomen, het aantal stressvolle gebeurtenissen gedurende twee jaar, en de LEIDS-R score voorspellend voor het risico op depressie.

In hoofdstuk zes bespreek ik deze studie die bedoeld was om een directe verband vast te stellen tussen twee vormen van disfunctionele cognities en de incidentie van depressie in een nooit-eerder depressieve onderzoeksgroep. Zowel cognitieve reactiviteit als impliciete zelf-depressieve associaties bleken samen te hangen met het optreden van een eerste depressieve episode in de navolgende twee jaren. Echter, in een statistisch model waarin gecontroleerd werd voor de invloed van reeds aanwezige symptomen, negatieve levensgebeurtenissen gedurende de looptijd van de studie, reeds aanwezige angststoornissen, neuroticisme, en een aantal andere variabelen, voegde zelf-depressieve associatie geen voorspellende waarde toe, terwijl cognitieve reactiviteit dat wel deed.

Aangezien eerdere studies op basis van NESDA data hebben aangetoond dat zelf-depressieve associaties samenhangen met het verloop van depressie, ná de eerste episode, lijkt het aannemelijk dat dergelijke associaties zich ontwikkelen en versterken met het doormaken van herhaalde episoden.

De resultaten van deze studie suggereren dat cognitieve reactiviteit reeds verhoogd is voordat een eerste depressieve episode ontstaat. Het concept cognitieve reactiviteit is geassocieerd met de zogeheten ‘mood state hypothesis’, een variant van het cognitieve model dat benadrukt dat disfunctionele cognities enkel actief en meetbaar zijn wanneer een individu in een treurige stemming is. Hieruit volgt dat het afnemen van een vragenlijst naar disfunctionele cognities zonder stemmingsmanipulatie niet voldoet om deze cognitieve kwetsbaarheid te bepalen. De LEIDS-r vragenlijst omzeilt deze horde door te vragen naar de mate waarin iemand bepaalde cognities ervaart wanneer hij of zij zich ietwat treurig voelt. De uitkomsten van deze studie vormen een eerste bewijs dat cognitieve reactiviteit inderdaad voorafgaat aan een eerste depressieve episode. Mogelijk is dit ook de eerste studie waarin wordt aangetoond dat een vorm van cognitieve kwetsbaarheid de eerste depressieve episode kan voorspellen, zelfs wanneer er gecontroleerd wordt voor reeds aanwezige symptomen.

Deze bevinding zal geen directe gevolgen hebben voor de klinische praktijk. Het belang is vooral theoretisch: het levert een eerste bewijs voor een belangrijke aanname van cognitieve modellen: cognitieve kwetsbaarheid gaat vooraf aan de eerste depressieve episode.

conclusies en suggesties voor toekomstig onderzoek

De studies in dit proefschrift zijn bedoeld om meer kennis te verwerven over de etiologie van depressie door het toepassen van innovatieve studie designs op componenten van cognitieve modellen voor depressie.

In twee studies werd onderzocht of het mogelijk is om aandachtsbias te modificeren,

zodat het mogelijk wordt om bewijs voor de causale link tussen aandachtsbias en depressie symptomen te verkrijgen uit experimentele studies. In deze studies lukte het niet om aandachtsbias betrouwbaar te modificeren. Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek uit deze studies zijn om steeds te bepalen of eventuele effecten van ABM op aandachtsbias ook generaliseren naar niet-getrainde stimuli, om rekening te houden met de mogelijkheid dat zogeheten 'demand effecten' kunnen optreden op symptoom maten, om in kaart te brengen wat de gevolgen zijn wanneer deelnemers zich bewust zijn van het feit dat ze training ondergaan, en in te focussen op het vaststellen van het werkingsmechanisme van ABM.

De uitkomsten van de genetische associatie studie ondersteunen de gedachte achter onderzoek naar biases in informatie verwerking als endofenotype. In deze studie werd bewijs gevonden voor een interactieve associatie van het 5-HTTLPR polymorfisme en negatieve levensgebeurtenissen met bias in emotionele gezichtsherkenning, alsmede wat zwakker bewijs voor een directe samenhang tussen 5-HTTLPR en aandachtsbias. Toekomstige studies kunnen zich richten op het verzamelen van aanvullend en vergelijkend bewijs voor deze veronderstelde associatie in patiëntgroepen, zowel tijdens als na het doormaken van een depressieve episode. Als de hier gerapporteerde bevindingen met betrekking tot het 5-HTTLPR polymorfisme gerepliceerd worden in grotere studies, kan een volgende stap zijn om longitudinaal te bepalen of een mogelijk (interactief) effect van 5-HTTLPR en stress op depressie incidentie wordt gemedieerd door biases.

De veronderstelde link tussen biases en disfunctionele cognities is vooralsnog weinig systematisch onderzocht. Het kan interessant zijn om in toekomstig onderzoek te bepalen hoe cognitieve reactiviteit en biases in informatie verwerking zich tot elkaar verhouden.

Alhoewel het prospectieve design in hoofdstuk 5 op het eerste gezicht misschien niet heel innovatief overkomt, zijn longitudinale studies met niet-eerder-depressieve deelnemers erg zeldzaam. Cognitieve reactiviteit voor treurige stemming, zoals gemeten met de LEIDS-r, bleek samen te hangen met het ontstaan van een eerste depressieve episode over een periode van twee jaar in een grote groep deelnemers geworven onder de algemene bevolking. Deze bevinding vraagt om verder onderzoek. Replicatie is nodig, ook over langere perioden, en de specificiteit voor depressie, ten opzichte van bijvoorbeeld angststoornissen, moet bepaald worden. Als deze bevinding stand houdt is dit een belangrijk bewijs voor de causale link tussen cognities en symptomen als verondersteld in cognitieve modellen voor depressie.

