

Psychotherapy for depression works! But how? : Investigating the effects and mechanisms of cognitive therapy vs. interpersonal psychotherapy for major depressive disorder

Citation for published version (APA):

Lemmens, L. H. J. M. (2015). *Psychotherapy for depression works! But how? : Investigating the effects and mechanisms of cognitive therapy vs. interpersonal psychotherapy for major depressive disorder*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150918II>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150918II](https://doi.org/10.26481/dis.20150918II)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

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

[Link to publication](#)

General rights

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

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

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

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 30 Apr. 2025

Summary



Major Depressive Disorder (MDD) is a prevalent psychiatric disorder characterized by depressed mood and markedly diminished interest or pleasure in almost all activities that substantially impairs quality of life and has high societal costs. To reduce the burden of disease, it is important that people suffering from MDD are treated adequately. Over the years, Cognitive Therapy (CT) and Interpersonal Psychotherapy (IPT) have repeatedly shown to be well-standardized, efficacious psychological interventions for the acute treatment of MDD. However there is room for improvement, since not all patients treated with CT and IPT respond to treatment, and chances of relapse and recurrence are high. Treatment improvement starts with a full understanding of interventions. Even though our knowledge about psychotherapy has increased tremendously over the past few decades, there are several unresolved issues that need further examination. For instance, it is not clear yet whether one therapy outperforms the other with regard to severity and course of the disorder, especially on the long-term. Furthermore, only little is known about the pattern of change and the underlying mechanisms responsible for this. These two questions were the leading ground for conducting the large randomized controlled trial that is described in this dissertation. The aim, outline and main findings of each chapter will be summarized here.

Chapter 1 provides a general introduction to the contents of this dissertation. It contains an overview of the diagnostic criteria of MDD, and discusses prevalence rates and burden of disease associated with depression. Furthermore, theoretical underpinnings, rationales and techniques of CT and IPT are presented, together with an overview of their similarities and differences. The rationale for the research presented in this dissertation is explained from the perspective of current challenges in psychotherapy research. The chapter ends with the aim and outline of the dissertation.

In **Chapter 2** the design of the RCT that evaluated the clinical effectiveness and mechanisms of change of CT and IPT is presented. The chapter includes a rationale for the trial, an overview of research questions, and an extensive description of the (recruitment) procedure, the measurement instruments and the statistical analyses. A total of 182 depressed adult outpatients were recruited during regular intakes at the Maastricht Community Mental Health Centre (RIAGG). After informed consent was obtained, and a baseline assessment was completed, patients were randomly allocated to either CT ($n = 76$), IPT ($n = 75$) or a 2-month Waiting-List Control (WLC) condition followed by treatment of choice ($n = 31$). The CT protocol was based on the manual by Beck et al. (1979). The IPT protocol followed the guidelines laid out by Klerman et al. (1984). Treatment consisted of 16 to 20 individual sessions of 45 minutes, depending on the progress of the individual patient. Primary outcome of the RCT was depression severity as measured with the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). Secondary outcomes included general psychological distress, impairments in social functioning and several measures of quality of life. Various (therapy specific and non-specific) process variables were included in order to examine

mechanisms of change. Parallel to the data on clinical effects and mechanisms, data on costs and utilities were collected for the purpose of an economic evaluation (not part of this dissertation). Data were gathered within a 24-month time frame. In reporting the follow-up period of the study, three phases were distinguished; (1) the 'Treatment Phase' (baseline to 7 months); the period when therapy was delivered; (2) the 'Trial Follow-Up Phase' (month 8-12) in which depression severity was measured monthly; and (3) the 'Long term Follow-Up Phase' (month 12 to 24, not part of this dissertation); the period covered by retrospective assessment at 24 months. The main assessment points for the active conditions (CT and IPT) were baseline, 3, 7, 9, 12 and 24 months. Primary outcome BDI-II was also assessed at 2, 8, 10 and 11 months, and before every session. Patients in the WLC condition were assessed at baseline, 2, 9, 14 and 26 months. Subsequent chapters of this dissertation present findings obtained in the context of this trial.

In **Chapter 3** the clinical findings from the RCT are reported. We examined whether short-term effects of active treatment were superior to those of the waiting-list control after 2 months, and found that both treatments exceeded response in the WLC condition. Furthermore, it was tested whether one of the treatments was superior to the other in decreasing depressive symptoms and on a set of secondary outcome measures at post-treatment (7 months) and up to 5-months of follow-up. Within our power and time ranges, CT and IPT appeared not to differ in the acute treatment of depression. Both treatments led to considerable improvement in self-reported depression severity and quality of life, and effects were sustained up to 5 months beyond the end of treatment. No differential effects among therapists were found. Baseline depression severity, number of sessions, and several other potential moderators that were examined did not seem to moderate the effect between treatment and outcome. Even though pre- to post-treatment effect sizes were in range with those obtained by other trials in the field, change in our trial occurred later, which might be related to a difference in session frequency across studies. In order to determine the relative contribution of our study to the field, we added our data to the existing evidence base of trials that examined individual CT vs. IPT, and meta-analysed findings. Trial sequential analysis subsequently indicated that our study added the final information necessary to conclude that CT and IPT do not seem to differ within a 4 BDI-II points limit. Analysis with more strict presumptions (3-point BDI-II difference) indicated that more data is needed to definitely settle the question of a differential effect. Methodological considerations, clinical implications and suggestions for future research are discussed.

The objective of the study presented in **Chapter 4** was to explore the value of a newly developed implicit self-associative measure for depression. To the extent that implicit measures truly reflect uncontrollable and unaware attitudes and beliefs, they could potentially serve as a proxy of underlying schemata, and thereby contribute to research on mechanisms. However, research with implicit measures in depression is limited and

results are often contradictory to those obtained by explicit measures and to cognitive theory. One reason for this is that the instruments that have been used are not specific enough to capture these processes. We therefore designed a single category implicit association task (Sc-IAT) that specifically reflected depressogenic core beliefs related to self-esteem: unlovability, helplessness, and incompetence. We examined differences in explicit and implicit measures of self-esteem between depressed patients and healthy controls, and investigated whether our implicit and explicit self-associative measures were associated with each other and with depressive symptoms. In line with previous research, explicit self-esteem in depressed patients was found to be significantly lower than in healthy controls. However, in spite of our adaptations, we were not able to differentiate between patients and controls on the implicit measure of self-esteem. Both groups reported positive implicit associations with the self. Furthermore, our results indicated that only the explicit measure of self-esteem, and not the implicit, was related to depression. Even though it would be tempting to conclude that these findings suggest that self-esteem in depressed patients is only affected on a more superficial (explicit) level instead of a deeper rooted level (implicit), it is too soon to translate findings obtained with implicit measures to attitudes and beliefs. Procedures such as the Sc-IAT are relatively young and it is not clear yet in what sense the obtained measurement outcomes can be considered implicit and valid indices of self-esteem. It was therefore decided not to include this measure as a representative of underlying schemata in our mechanism study reported in chapter 6.

In **Chapter 5** a systematic overview and critical evaluation of the empirical literature on psychological mediators in psychotherapy for depression is provided. In a systematic literature search, we identified a total of 32 relevant empirical studies examining a total of 40 different potential mediators in 12 different treatment modalities. Study characteristics and results were explored. Furthermore, each study was rated with respect to meeting or not meeting several important requirements for mediation research: the use of an RCT design, inclusion of a control group, sufficient sample size, examination of multiple potential mediators, assessment of temporality, and the direct experimental manipulation of the mediator. Results indicate that – in spite of increased attention for mechanisms and theoretical consensus about necessities for proper mediation research – the evidence in this field is limited, heterogeneous and unsatisfactory in theoretical and methodological respect. Only a few studies met the highest standards for tests of treatment mediation. Probably the biggest challenge in research aimed at identifying mediators that became apparent in this review is discerning the temporal relation between change in the mediator and change in depression severity. Furthermore, none of the identified studies used an approach in which the proposed mediator was experimentally manipulated. We discuss the need for standard guidelines for conducting mediational analysis, thereby enabling comparisons across studies and integration of findings into broader knowledge.

The empirical study presented in **Chapter 6** was aimed at increasing our knowledge on the underlying mechanisms of change of CT and IPT. It was examined whether scores on 5 potential mechanisms (Dysfunctional Attitudes, Interpersonal Problems, Rumination, Self-Esteem and Therapeutic Alliance) changed over the course of therapy, and whether this differed between the two conditions. Furthermore, for each potential mediator, the temporal relationship with change in depressive symptoms was examined, and it was investigated whether these theorized processes mediated the relation between treatment and outcome. Over the course of treatment, patients showed improvement on all process measures, with medium to large effect sizes. However, change in processes was smaller than change in symptoms. No differential effects between CT and IPT were found. Change in process variables and concurrent change in depression were strongly related. Except for a significant relation between early change in self-esteem and subsequent change in depression severity, no temporal relations were found. Change on the BDI-II was mediated by concurrent change in interpersonal problems. No temporal mediation was found. As a result, we were not able to demonstrate empirical evidence for the various theoretical models of change. Several explanations for our findings are discussed including the possibility that theories are incorrect or that our design did not suffice. We argue that given the current methodological status of research, the latter seems to be the most plausible. However, we do not rule out that theories have to be revised in the future, especially with regard to the assumption that a mechanism needs to be specific for one type of treatment.

In **Chapter 7** an empirical study on the rates, baseline predictors and clinical impact of 'Sudden Gains' – large and stable symptom improvements during a single between-session interval – over the course of CT and IPT is presented. BDI-II data obtained prior to each therapy session were used to identify patients who met criteria for sudden gains. Subsequently, the relation between sudden gain status and end of treatment symptom severity was studied, as well as symptom severity at 5 months FU. In addition, patient characteristics that might predict the occurrence of sudden gains were examined, both within each treatment as well as across the interventions. After that it was investigated whether the duration of the between-session interval at which sudden gains were recorded (shorter or longer than 14 days) affected the results obtained. Analysis showed that there were significantly more patients with sudden gains in CT (42.2%) as compared to IPT (24.5%). A closer look at these differences indicated that the difference between CT and IPT did not emerge because CT facilitated a higher number of large symptom improvements between two consecutive sessions, relative to IPT, but rather seemed to be related to the relative lack of stability of the drops in IPT. Potential explanations for the lack of stability in IPT are discussed. No differences with regard to the magnitude and timing of the sudden gains were found between conditions. Sudden gains were predicted by baseline quality of life score and the absence of axis-I comorbidity, suggesting that relatively "good health" at baseline predicts sudden gains. Patients with sudden

gains were less depressed at post-treatment than were those without sudden gains, and remained so up to 5 months after treatment termination. The duration of the between-session interval did not influence the results. We conclude that the fact that there are differences in occurrence of sudden gains in two treatment modalities that overall show similar results might reflect different mechanisms of change.

Chapter 8 describes an empirical study into the dynamic (i.e. session-to-session) relations between individual items of the BDI-II over the course of treatment. The study consisted of three parts: First, we inferred the networks representing the session-to-session relations between the 21 BDI-II symptoms across 20 weeks of treatment using an adapted version of the recently developed vector autoregressive (VAR) multilevel method. In order to examine difference in symptom dynamics for patients receiving CT and IPT networks were fitted separately for CT and IPT, and for the two treatments combined. Second, the presence of communities – clusters of symptoms that are more strongly interconnected with each other than with other symptoms in the network – was examined. Third, centrality analysis was conducted in order to determine the relative importance of a symptom in the network. Results indicated that all symptoms measured with the BDI-II were directly or indirectly connected to each other. The strongest connections were positive, indicating that improvement in one symptom was related to improvement in the other, and vice versa for deterioration. The network structure did not differ across the two therapy groups. Community analyses indicated that the dynamic structure of the BDI-II involves a cognitive and a somatic-affective cluster. This corresponds with Beck's two-factor structure and with the biomedical model of depression. Symptom centrality analysis indicated that several BDI-II items were more influential than others; the items 'Suicidal Ideation', 'Loss of Pleasure' and 'Feelings of Failure' had the strongest influence on other symptoms and/or were important symptoms for further symptom spread. 'Sadness' and 'Loss of Interest' were less central in the model. Hereby our results only partly back-up the classification of depression according to the DSM-IV in the treatment of depression. Since this was the first study to examine symptom centrality and dynamic relations over the course of treatment, no firm conclusions can be drawn from these findings. However, if future research is able to replicate these findings and gain more insight in centrality of symptoms, this information may help in setting up treatment strategies.

In **Chapter 9**, the main findings of the various studies presented in this dissertation are summarized and integrated in the broader knowledge base. Methodological considerations and implications for research and clinical practice are discussed. The main message of the chapter – and of this dissertation as a whole – constitutes that, even though trial findings add to the accumulating evidence that the recommended practice for psychotherapeutic treatment of depression in the Netherlands is effective, the studies presented in this dissertation were not able to provide clear cut empirical evidence for the underlying mechanisms of change. Psychotherapy is a multifaceted phenomenon

that might work through interplay of multiple mechanisms at several levels (i.e. physiological, affective, behavioural and cognitive). Furthermore, the relationships between mechanisms and outcome might differ at various points in time, and between specific (subgroups) of patients. Psychotherapeutic change might therefore be too complex to be explained in relatively simple causal models of psychological change. However, our studies do provide guidance for future research questions and improvement of study designs. Briefly put, the field would benefit from further refinement of research methods to disentangle mechanisms of change, advances in personalized medicine, and more insight in how CT and IPT compare with regard to cost-effectiveness and relapse prevention. Together, this can bring us closer to an optimal understanding of why, how (long) and for whom CT and IPT for depression might work.

Samenvatting
(Dutch Summary)



Depressie is een veelvoorkomende psychische aandoening die gekenmerkt wordt door een sombere stemming en een duidelijke vermindering van interesse en plezier in vrijwel alle activiteiten. Depressie veroorzaakt substantiële beperkingen in het dagelijks leven van de patiënt en gaat gepaard met hoge maatschappelijke kosten. Om de ziektelast van depressie te reduceren is het belangrijk om depressieve patiënten adequaat te behandelen. Zowel Cognitieve Therapie (CT) als Interpersoonlijke Psychotherapie (IPT) zijn effectief gebleken in het verminderen van depressieve klachten. Beide behandelingen behoren momenteel tot de aanbevolen psychotherapeutische zorg voor depressie in Nederland. Helaas profiteren niet alle depressieve patiënten (voldoende) van deze behandelingen en – zelfs bij succesvolle behandeling – is de kans op terugval zeer groot. Verbetering van therapieën is daarom van groot belang. Een essentiële stap in het verbeteren van therapieën, is inzicht verkrijgen in de effecten en mechanismes van de genoemde behandelinterventies. Hoewel de kennis over psychotherapie de afgelopen jaren sterk is toegenomen, zijn er nog veel vragen onbeantwoord. Zo is bijvoorbeeld nog niet duidelijk of het effect van één van beide therapieën superieur is aan het effect van de ander, voornamelijk op de lange termijn. Daarnaast is er nog weinig bekend over het patroon waarin verandering plaatsvindt en over de werkingsmechanismes die hieraan ten grondslag liggen. Deze vragen waren aanleiding voor en uitgangspunt van de grootschalige gerandomiseerde behandelstudie naar de klinische effecten en werkingsmechanismes van CT en IPT voor depressie die beschreven wordt in dit proefschrift. Hieronder wordt elk hoofdstuk kort samengevat.

Hoofdstuk 1 is de algemene inleiding op de inhoud van dit proefschrift. Het hoofdstuk start met een overzicht van de diagnostische criteria van depressie en bespreekt prevalentiecijfers en de ziektelast die geassocieerd is met de aandoening. Verder worden de theoretische modellen en behandelprotocollen van CT en IPT besproken en worden verschillen en overeenkomsten tussen de twee interventies kort uiteengezet. Het belang van onderzoek naar de effecten en werkingsmechanismes van psychotherapie wordt geïllustreerd aan de hand van enkele actuele uitdagingen in het veld. Het hoofdstuk eindigt met een korte beschrijving van de behandelstudie en de structuur van het proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** wordt een uitgebreide beschrijving gegeven van de opzet van onze gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) naar de klinische effectiviteit en werkingsmechanismes van individuele CT en IPT voor depressieve volwassenen. Na het bespreken van de rationale en de belangrijkste onderzoeksvragen, wordt een nauwkeurige beschrijving gegeven van de (wervings)procedure, de meetinstrumenten en de statistische analyse methodes. De 182 patiënten die deelnamen aan onze studie werden geworven tijdens reguliere intakes bij RIAGG Maastricht. Geschikte kandidaten tekenden een toestemmingsverklaring en ondergingen een uitgebreide baselinemeting. Vervolgens werden ze middels loting toegewezen aan één van de drie onderzoekscondities:

CT ($n = 76$), IPT ($n = 75$) of een wachtlijstcontrole (WLC) - conditie van 2 maanden gevolgd door behandeling naar keuze ($n = 31$). De laatstgenoemde conditie werd toegevoegd om te controleren voor het natuurlijk beloop van depressie. Het CT protocol was gebaseerd op het protocol van Beck et al. (1979). Het IPT protocol was conform de richtlijnen van Klerman et al. (1984). De behandeling bestond – afhankelijk van de voorkeuren van de individuele deelnemers – uit 16 tot 20 individuele sessies van 45 minuten. De sessies vonden wekelijks plaats, maar het protocol bood de mogelijkheid om sessies in de afrondingsfase minder frequent te laten plaatsvinden. Primaire uitkomstmaat was de ernst van depressie, vastgesteld door de Beck Depressie Vragenlijst-II (BDI-II). Secundaire uitkomstmaten waren onder meer algemene psychologische stress, beperkingen in sociaal functioneren en kwaliteit van leven. Verder werden diverse potentiële werkingsmechanismes (therapiespecifiek en theorie overstijgend) gemeten met als doel mechanismes van verandering te onderzoeken. Parallel aan deze uitkomstmaten, werd informatie verzameld over de kosteneffectiviteit en kosten-utiliteit (geen onderdeel van dit proefschrift). Patiënten werden in totaal 2 jaar gevolgd. De follow-up periode van de studie kan worden onderverdeeld in 3 fases: 1) 'de Behandelfase' (baseline tot 7 maanden): de periode waarin patiënten therapie kregen; 2) 'de Studie Follow-Up Fase' (8 tot 12 maanden): de periode waarin de ernst van depressie maandelijks gemeten werd; en 3) 'de Lange Termijn Follow-Up Fase' (maand 12 tot 24, geen onderdeel van dit proefschrift), een periode waarin het beloop van de klachten in kaart werd gebracht middels een retrospectieve meting op 24 maanden. De belangrijkste meetmomenten voor de behandelcondities (CT en IPT) waren baseline, 3, 7, 9, 12 en 24 maanden. De ernst van depressie (BDI-II) werd bijkomend gemeten op 2, 8, 10 en 11 maanden, en voorafgaand aan elke therapiesessie. Patiënten in de WLC conditie werden gemeten op baseline, 2, 9, 14 en 26 maanden. Alle volgende hoofdstukken van dit proefschrift beschrijven de resultaten van deze gerandomiseerde gecontroleerde studie.

In **Hoofdstuk 3** worden de bevindingen van de klinische effectiviteitsstudie gepresenteerd. In deze studie werd onderzocht of het effect van behandeling na 2 maanden groter was dan het effect in de wachtlijstconditie. Verder werd bekeken of één van beide therapieën (CT of IPT) effectiever was in het reduceren van depressieve klachten, algemene psychologische stress en beperkingen in sociaal functioneren en in het verbeteren van kwaliteit van leven. De interventies werden vergeleken aan het einde van de behandelfase (7 maanden) en tot 5 maanden na het afronden van de therapie. Daarnaast werden therapeut-effecten bekeken en werd onderzocht of diverse potentiële moderators – zoals ernst van depressie en het totaal aantal therapiesessies – de resultaten beïnvloedden. Onderzoeksresultaten lieten zien dat beide interventies tot aanzienlijke verbetering in zelf-gerapporteerde depressieve klachten en kwaliteit van leven leidden. Daarnaast werden er aan het einde van de behandelfase lagere niveaus van algemene psychologische stress gemeten en rapporteerden patiënten minder beperkingen in het sociale functioneren. De gevonden effecten hielden aan tot 5 maanden na het afsluiten

van de behandeling. Er werden geen verschillen gevonden tussen CT en IPT. De kwaliteit van beide interventies – bepaald door het beoordelen van een willekeurige selectie van video-opnames van therapiesessies door onafhankelijke beoordelaars – werd beoordeeld als goed tot uitmuntend. Het percentage uitvallers tijdens de studie was laag. De effecten van de behandelcondities CT en IPT na 2 maanden waren groter dan die van de wachtlijstconditie. Hiermee werd uitgesloten dat de geobserveerde verandering in de behandelcondities louter het resultaat was van het natuurlijk beloop van depressie. Het behandelresultaat werd niet beïnvloed door individuele verschillen tussen therapeuten. Ook de onderzochte moderatoren leken de relatie tussen behandeling en uitkomst niet te beïnvloeden. Hoewel het totale behandel-effect in onze studie overeenkomt met resultaten van vergelijkbare studies, vond de verbetering van het depressief toestandsbeeld in onze studie relatief laat plaats. Dit heeft mogelijk te maken met een verschil in frequentie waarin de sessies werden aangeboden. Om de relatieve bijdrage van onze studie aan het veld te bepalen, werd de data van onze studie samengevoegd met de data van drie reeds bestaande RCT's die de effecten van individuele CT en IPT voor depressie onderzocht hebben en werden een meta-analyse en trialsequentie analyse uitgevoerd. Trialsequentie analyse met een minimaal relevant verschil van 4 punten op de BDI-II liet zien dat onze studie de nog ontbrekende informatie heeft toegevoegd om te kunnen concluderen dat CT en IPT niet verschillen in de acute behandeling van depressie. Een analyse met wat strengere aannames (BDI-II verschil van 3 punten) liet echter zien dat er nog meer data verzameld dienen te worden voordat de equivalentie vraag definitief beantwoord kan worden. Methodologische overwegingen, klinische implicaties en richtlijnen voor toekomstig onderzoek worden besproken.

In de studie die gepresenteerd wordt in **Hoofdstuk 4** werden de verschillen geëxploreerd tussen expliciete en impliciete maten van zelfbeeld bij depressieve patiënten en gezonde controles. Er werd gebruik gemaakt van een impliciete associatietaak die speciaal door ons ontwikkeld was om negatieve zelf-associaties bij depressie te meten. In de zin dat impliciete maten daadwerkelijk oncontroleerbare en onbewuste processen kunnen meten, zouden zij gezien kunnen worden als een benadering van onderliggende cognitieve schema's die het zelfbeeld illustreren. Daarmee zouden zij een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het onderzoek naar verandermechanismen. Echter, onderzoek naar zelfbeeld bij depressie met impliciete maten is schaars, en de resultaten die wel beschikbaar zijn, staan vaak haaks op de bevindingen die verkregen zijn uit expliciete maten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de tot nu toe gebruikte impliciete maten niet specifiek genoeg waren om de automatische zelf-associaties in depressie te kunnen meten. Daarom hebben we een (single category) impliciete associatietaak (Sc-IAT) ontwikkeld die zich specifiek richt op depressogene kernopvattingen gerelateerd aan het zelfbeeld bij depressie: ongeliefdheid, hulpeloosheid en incompetentie. Deze taak werd afgenomen bij 87 depressieve patiënten en 30 gezonde controles. Allereerst werd bekeken of depressieve patiënten sterkere negatieve automatische zelf-associaties lieten

zien dan gezonde controles. Daarna werden scores op de impliciete maat vergeleken met scores op een expliciete maat. Vervolgens werd onderzocht of automatische zelf-associaties samenhangen met scores op de expliciete maat, en met depressieve symptomen. In lijn met eerder onderzoek was het expliciete zelfbeeld van depressieve patiënten significant negatiever dan dat van gezonde controles. Echter, ondanks de aanpassingen aan onze impliciete maat, vonden we geen verschillen tussen patiënten en controles op het gebied van impliciet zelfbeeld. Beide groepen lieten positieve associaties over zichzelf zien. Bovendien toonden de resultaten aan dat alleen de score op de expliciete maat – en niet die op de impliciete maat – geassocieerd was met depressie. Hoewel het verleidelijk zou zijn om op basis van deze bevindingen te concluderen dat zelfbeeld van depressieve patiënten enkel aangetast is op een meer oppervlakkig (expliciet) niveau en niet zozeer op een dieper onderliggend (impliciet) niveau, zou dit voorbarig zijn. Procedures zoals de Sc-IAT zijn nog relatief nieuw en het is nog onduidelijk in welke mate zij ook daadwerkelijk een impliciete en valide weerspiegeling van zelfbeeld geven. Zolang dit nog niet helder is, is het te vroeg om resultaten van impliciete maten te vertalen naar attitudes en opvattingen. Daarom werd besloten Sc-IAT niet verder op te nemen als vertegenwoordiger van onderliggende cognitieve schema's in onze studie naar mechanismes van verandering in hoofdstuk 6.

In de review in **Hoofdstuk 5** wordt de empirische literatuur op het gebied van psychologische mediators van psychotherapie voor depressie bestudeerd. Een mediator is een variabele die verklaart waarom en hoe een behandeling effect heeft op de uitkomstmaat, en kan gezien worden als aanwijzing voor een mechanisme. In een systematische literatuurstudie werden 32 relevante empirische studies geïdentificeerd die in totaal 40 verschillende potentiële mediators onderzochten in 12 verschillende behandelmodaliteiten. Kenmerken en resultaten van de geïdentificeerde studies werden uiteengezet. Verder werd bekeken in hoeverre elke studie voldeed aan een aantal voorwaarden voor gedegen mechanisme onderzoek. De resultaten lieten zien dat onderzoek naar mediators in psychotherapie voor depressie – ondanks toegenomen aandacht voor mechanismeonderzoek en theoretische consensus over de benodigde methodologie – nog steeds beperkt, heterogeen en van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Bevindingen zijn veelbelovend maar zeer zeker niet onbetwistbaar. In ongeveer de helft van de gevallen waarin een bepaalde mediator werd onderzocht, werd bewijs gevonden voor de aanwezigheid van statistische mediatie. Slechts een klein deel van de geïdentificeerde studies voldeed aan de hoogste eisen voor mediatie onderzoek. Dit kwam voornamelijk doordat studies niet konden aantonen dat verandering in de mediator voorafging aan verandering in de uitkomst (temporaliteit), een principe dat essentieel is voor het aantonen van causaliteit. Daarnaast werd in geen enkele van de geïdentificeerde studies gebruik gemaakt van experimentele manipulatie van de mediator.

Het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 6** exploreert de werkingsmechanismen van CT en IPT. In deze empirische studie werd onderzocht of scores op 5 potentiële procesmaten (disfunctionele attitudes, interpersoonlijke problemen, ruminatie, zelfbeeld en werkrelatie tussen patiënt en therapeut) veranderden tijdens de behandeling. Ook werd bekeken of er verschillen waren tussen CT en IPT. Daarna werden de diverse concurrente en temporele relaties tussen verandering op procesmaten en verandering in depressieve symptomen in kaart gebracht. Tevens werd bekeken of de in de theorie geformuleerde procesmaten de relatie tussen behandeling en uitkomst medieerden. Patiënten lieten tijdens de behandeling verbetering zien op alle procesmaten. Effecten werden geclassificeerd als gemiddeld tot groot. Echter, de veranderingen in de processen waren kleiner dan de veranderingen in de depressieve symptomen. Er werden geen verschillen gevonden tussen CT en IPT. Verandering in procesmaten en gelijktijdige verandering in depressieve symptomen (concurrente relaties) waren sterk aan elkaar gerelateerd. Met uitzondering van een significante relatie tussen vroege verandering in zelfbeeld en latere verandering in ernst van depressie, werden er geen temporele relaties waargenomen. Verandering op de BDI-II werd gemedieerd door gelijktijdige (concurrente) verandering in interpersoonlijke problemen. Er werd geen bewijs gevonden voor temporele mediatie. Ondanks een weloverwogen onderzoeksdesign en het gebruik van een innovatieve statistische analysemethode is het niet gelukt om de verschillende theoretische modellen van verandering van CT en IPT te onderbouwen met empirisch bewijs. Diverse verklaringen voor deze bevindingen worden besproken, waaronder de mogelijkheid dat theorieën niet kloppen of dat ons studiedesign niet voldeed. Hoewel deze laatstgenoemde verklaring gezien de huidige status van mechanisme onderzoek het meest aannemelijk lijkt, sluiten we niet uit dat theorieën in de toekomst gewijzigd moeten worden, zeker met betrekking tot de aanname dat een mechanisme specifiek moet zijn voor één type behandeling.

In **Hoofdstuk 7** wordt een studie beschreven naar de frequentie, baseline voorspellers en klinische effecten van “Sudden Gains” – grote en stabiele positieve symptoomveranderingen die plaatsvinden tussen twee op elkaar volgende sessies. Allereerst werd de aanwezigheid van sudden gains bepaald. Dit werd gedaan aan de hand van de BDI-II data die tijdens therapiesessies verzameld zijn in de CT en IPT conditie. Vervolgens werd de relatie tussen het hebben van sudden gains en therapie uitkomst onderzocht. Effecten werden bekeken aan het einde van de behandeling en op vijf maanden follow-up. Daarnaast werd onderzocht welke patiëntkenmerken voorspellend waren voor het krijgen van sudden gains. In een volgende analyse werd bekeken of het interval tussen de sessies (korter of langer dan 14 dagen) die resultaten beïnvloedde. Er waren significant meer patiënten met sudden gains in de CT conditie (42.2%) dan in de IPT conditie (24.5%). Dit kwam niet zozeer doordat er in IPT geen grote symptoomverbetering op-

traden tussen twee sessies, maar meer vanwege het feit dat deze verbeteringen niet stabiel genoeg bleven in IPT. Diverse potentiële verklaringen voor het gebrek aan stabiliteit van symptoomverbetering in IPT werden besproken. Er werden geen verschillen gevonden tussen de twee condities met betrekking tot de grootte van de sudden gain en het moment waarop de sudden gain plaatsvond. Patiënten met sudden gains waren aan het einde van de behandeling minder somber dan mensen zonder sudden gains, en zij bleven dit tot tenminste vijf maanden na afloop van de behandeling. In beide condities werden sudden gains voorspeld door relatief 'goede gezondheid' op baseline (betere kwaliteit van leven en afwezigheid van comorbiditeit op as I). De duur van het interval tussen sessies had geen invloed op de bevindingen. Het feit dat CT en IPT – twee behandelingen met een vergelijkbaar behandelresultaat – verschillen in de frequentie van sudden gains kan een aanwijzing zijn voor verschillende patronen van symptoomverbetering.

Hoofdstuk 8 beschrijft een empirische studie naar de dynamische (ofwel sessie-tot-sessie) relaties tussen individuele items van de BDI-II. De studie bestond uit drie delen: allereerst werd een netwerk analyse uitgevoerd om de relatie tussen de 21 BDI-II items tijdens de gehele behandeling in kaart te brengen. Hiervoor werd een aangepaste versie van de recent ontwikkelde Vector Autoregressieve (VAR) multilevel methode gebruikt. Om te bepalen of er verschillen waren in symptoom-dynamieken tussen CT en IPT werden drie netwerken geschat: één voor CT, één voor IPT en één voor beide groepen samen. Onderzoeksresultaten lieten zien dat het netwerk waarin CT en IPT samengenomen waren de beste aanpassingsgraad had. Verder werd duidelijk dat alle symptomen die gemeten worden met de BDI-II direct of indirect met elkaar verbonden zijn. De sterkste relaties tussen symptomen waren positief. Dit betekent dat verbetering in het ene symptoom geassocieerd wordt met verbetering in het andere, en vice versa voor verslechtering. Om de relatieve invloed van elk symptoom binnen het netwerk te bepalen werd een centraliteitsanalyse uitgevoerd. Hieruit kwam naar voren dat sommige items – o.a. verlies van plezier, suïcidale ideatie, en gevoelens van falen - een centralere plek in het netwerk (en dus meer invloed op verdere symptoomverspreiding) hebben dan anderen – o.a. sombere stemming en verlies van interesse. Dit sluit slechts gedeeltelijk aan bij de classificatie van depressie volgens de DSM-IV. Tot slot werd onderzocht of er gemeenschappen aanwezig waren: clusters van symptomen die sterker met elkaar verbonden zijn dan met andere symptomen in het netwerk. Gemeenschappenanalyse identificeerde twee clusters van symptomen: een cognitief cluster en een somatisch-affectief cluster. Dit komt overeen met het biomedische model en de twee-factor structuur zoals voorgesteld door Beck en collega's. Indien de bevindingen van deze studie in de toekomst gerepliceerd worden, kan deze informatie bijdragen aan het ontwikkelen van (gepersonaliseerde) behandelstrategieën.

Hoofdstuk 9 biedt een algemene discussie van dit proefschrift. De belangrijkste bevindingen van de verschillende hoofdstukken worden samengevat en geïntegreerd. Verder worden methodologische bedenkingen en implicaties voor de klinische praktijk besproken. Daarnaast worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan. De kernboodschap van dit hoofdstuk – evenals van het gehele proefschrift – is dat hoewel bevindingen van onze studie bijdragen aan het cumulatieve bewijs dat de huidige aanbevolen psychotherapeutische zorg voor depressie in Nederland effectief is, we weinig empirische ondersteuning hebben gevonden voor de diverse theoretische modellen van verandering. Er is nog steeds geen duidelijk antwoord op de vraag welke mechanismes ten grondslag liggen aan de gevonden therapie effecten. Psychotherapie is een veelzijdig fenomeen dat mogelijk werkt door een samenspel tussen diverse factoren op verschillende niveaus (fysiologisch, affectief, gedragsmatig en cognitief). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de diverse relaties tussen werkingsmechanismes en uitkomstmaten kunnen variëren over tijd, en tussen specifieke (subgroepen van) patiënten. Psychotherapeutische verandering is daarom wellicht te complex om te verklaren vanuit relatief simpele causale modellen van psychologische verandering. Echter, de studies in dit proefschrift geven richting aan vervolgonderzoek. Kort gezegd zou onderzoek in dit veld kunnen profiteren van een verdere verbetering van methoden om mechanismes in kaart te brengen en van vooruitgang op het gebied van *personalized medicine*. Daarnaast is het raadzaam verder te onderzoeken hoe CT en IPT zich tot elkaar verhouden op het gebied van kosteneffectiviteit en terugvalpreventie. Dit alles kan bijdragen aan een optimaal begrip over waarom, hoe (lang) en voor wie CT en IPT voor depressie werken.