
Nederlandse samenvatting

Ernst van depressie

Iedereen voelt zich wel eens somber. Meestal is dit tijdelijk en verdwijnen deze gevoelens vanzelf. Wanneer sombere gevoelens langer duren en gepaard gaan met andere aanhoudende symptomen kan er sprake zijn van een depressie. Depressieve symptomen kunnen variëren van mild tot ernstig en bestaan uit constante sombere gevoelens, verlies van interesse en plezier, veranderingen in eetlust/gewicht, slapeloosheid/te veel slapen, verlies van energie, psychomotorische gejaagdheid/geremdheid, gevoelens van waardeloosheid/schuldgevoelens, concentratieproblemen en/of zelfmoordgedachten. Volgens de American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), is er sprake van een depressie als er minstens vijf van deze symptomen bijna elke dag aanwezig zijn, gedurende minimaal twee weken. De impact van depressie is groot: voor de patiënt zelf, hun naasten, de omgeving, gezondheidszorg en maatschappij. De ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden wordt grotendeels belemmerd door onvoldoende kennis van de pathofysiologie van depressie.

Terugval en recidivering bij depressie

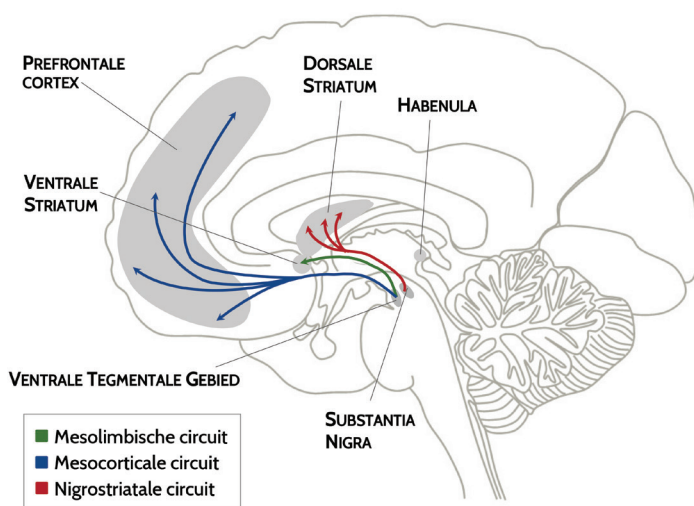
Depressie heeft vaak een recidiverend beloop: na herstel van een eerste depressieve episode maakt ongeveer 80% van de patiënten 1 of meer nieuwe episoden door. Recidivering is een belangrijke oorzaak van de grote (in-)directe kosten van depressie, die in Nederland geschat worden op meer dan 1 miljard euro per jaar. Het is daarom van groot belang om terugval en recidivering te voorkomen. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat de kans op remissie (herstel) wordt vergroot door restsymptomen na een episode. Kennis over processen die van invloed zijn op terugval bij depressie is noodzakelijk om ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden te faciliteren.

Non-respons op antidepressiva

Depressieve patiënten worden vaak met antidepressiva behandeld, echter, de kans op een respons bij het eerste antidepressivum is laag. Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine-noradrenaline heropname remmers (SNRI's) zijn vaak eerste keus antidepressiva. Met de eerste SSRI/SNRI knapt 30-40% van de patiënten op. Non-respons op medicatie (<50% verbetering van de ernst van de symptomen) komt vaak voor en is een belangrijke veroorzaker van langdurige klinische opname, chronische depressie, suïcidaliteit en hoge zorgkosten. Vooraf is (nog) niet goed te voorspellen wie zal reageren op behandeling en wie niet. Daarnaast is niet bekend waarom iemand niet reageert op het ene antidepressivum maar wel op een ander. Onderzoek naar vroege voorspelling van onvoldoende effect van een behandeling voor een depressie is essentieel voor het ontwikkelen van gerichte behandelstrategieën. Nauwkeurige voorspelling van non-respons is noodzakelijk om de huidige behandelstrategie volgens een 'trial-en-error' aanpak te verbeteren.

Het ervaren en leren van beloningen

Anhedonie (het niet meer kunnen ervaren van vreugde) is een van de belangrijkste kenmerken van depressie en blijft vaak aanwezig als restsymptoom nadat remissie bereikt is. Anhedonie berust vermoedelijk op een dysfunctie van hersengebieden en circuits die betrokken zijn bij het ervaren van beloning. Studies hebben aangetoond dat zowel het ervaren als het leren van beloning ('reinforcement learning') verstoord is bij depressie. Het is echter tot op heden onduidelijk in hoeverre dergelijke verstoringen blijven bestaan bij mensen die kwetsbaar zijn voor een terugval/recidivering van de depressie. Bij het ervaren en het leren van beloningen spelen dopamine signalen in de hersenen een belangrijke rol.



Figuur 1. Schematische weergave van de drie belangrijkste dopaminerge circuits

Hersengebieden betrokken bij het ervaren en leren van beloning en straf
Het beloningssysteem wordt gevormd door een verzameling hersenstructuren die verantwoordelijk zijn voor (i) het anticiperen op een beloning (motivatie/'wanting'), (ii) het verkrijgen van een beloning (consumeren/'liking'), en het leren van een beloning (klassieke conditionering). Dopamine is de belangrijkste neurotransmitter van het beloningssysteem. Zie figuur 1 voor een schematische weergave van de belangrijkste dopaminerge beloningcircuits. Belangrijke hersenstructuren die betrokken zijn bij het ervaren van beloning zijn het striatum (bestaande uit het ventrale striatum en het dorsale striatum), en frontale gebieden (anterieure cingulate cortex [ACC], mediale prefrontale cortex [mPFC], mediale frontale gyrus [MFG], superieure frontale gyrus [SFG]). Bij het leren van beloningen zijn vooral het ventrale tegmentale gebied ('ventral tegmental area' [VTA]) en het ventrale striatum betrokken. Dopaminebanen die vanuit de VTA naar het ventrale striatum projecteren vormen samen het mesolimbische dopaminerge circuit. Belangrijke hersengebieden betrokken bij aversief leren zijn de insula en de habenula. De habenula wordt ook wel het belonings-negatieve herengebied genoemd vanwege zijn (indirecte) remming van dopaminerge beloningssignalen in de VTA als reactie op aversieve stimuli.

Het meten van het ervaren en leren van beloning: fMRI

Met functionele MRI (magnetic resonance imaging) scans kan hersenactivatie tijdens beloningstaken in kaart worden gebracht. In dit proefschrift hebben we onderzocht of depressieve patiënten meer of minder hersenactivatie laten zien dan gezonde controles tijdens het uitvoeren van een beloningstaak. Ook hebben we gekeken of bepaalde hersengebieden meer of minder met elkaar samenwerken bij patiënten vergeleken met controles.

Hersenactivatie tijdens het ervaren van beloning hebben we onderzocht aan de hand van een instrumentele (geldelijke) beloningstaak (de 'Monetary Incentive Delay' [MID] taak). Deze taak bestaat uit een aantal 'trials' (winst trials, verlies trials en neutrale trials). Elke trial bestaat uit de presentatie van een cue op het scherm die informatie geeft over de aard van de trial (beloning/neutraal/verlies). Daarna moeten proefpersonen zo snel mogelijk na het verschijnen van een 'target' op een knop moeten drukken om beloning te maximaliseren of verlies te beperken. Tijdens een kort rust moment anticiperen de proefpersonen op de uitkomst (beloning/verlies) van hun actie, waarna de daadwerkelijke uitkomst te zien is (consumptie van beloning/verlies). Dergelijke taken maken het mogelijk om onderscheid te maken tussen anticiperen ('wanting') en consumeren ('liking') van beloning.

Naast hersenactivatie tijdens het ervaren van beloning hebben we ook gekeken naar hersenactivatie van het beloningssysteem tijdens het aanleren van verbanden tussen een signaal en een positieve stimulus (beloning) en tussen een signaal en een negatieve (aversieve) stimulus. Dit wordt ook wel klassieke conditionering genoemd. Een bekend voorbeeld van klassieke conditionering is het experiment van Pavlov met de hond die uiteindelijk gaat kwijlen na het horen van een bel. Dit experiment ging als volgt: iedere keer dat de hond eten kreeg (ongeconditioneerde stimulus) en daarvan ging kwijlen (ongeconditioneerde reactie) klonk er ook een bel. Na enige tijd ging de hond de bel associëren met eten en daardoor kwijlen (geconditioneerde respons) zodra hij de bel (de geconditioneerde stimulus) hoorde. Kort samengevat gaat het bij klassieke conditionering om het aanbieden van een aanvankelijk neutrale stimulus tegelijk met een ongeconditioneerde stimulus die na een aantal keren met elkaar in verband worden gebracht. Om hersenactivatie tijdens klassiek conditioneren te kunnen meten hebben we een MRI-taak ontwikkeld waarbij we dorstige proefpersonen tijdens het scannen neutrale plaatjes lieten zien die al dan niet gepaard gingen met een druppeltje appelsap (leren van beloning) of een druppeltje bitterwater (leren van een aversieve stimulus). Na het aanbieden van een aanvankelijk neutrale stimulus (plaatje) tegelijk met een ongeconditioneerde stimulus (druppeltjes vloeistof) worden beide na een aantal keren met elkaar in verband gebracht. Het plaatje wordt dan een geconditioneerde stimulus die een geconditioneerde respons (hersenactivatie van het dopaminesysteem) uitlokt. Theoretische leermodellen gaan er van uit dat associatief leren berust op een predictie error (PE). Dat is het verschil tussen een verwachte beloning (of straf), uitgaand van eerdere ervaringen, en dat wat er daadwerkelijk ontvangen wordt. Deze predictie error is hoog aan het begin van het leerproces en daalt naarmate de proefpersoon leert een associatie te maken en daarmee te voorspellen wat er gebeurt. De predictie error wordt negatief als er een beloning verwacht wordt maar deze uitblijft.

Voorspellen van non-respons op behandeling

Op dit moment wordt behandelingsucces van een depressie onder andere gehinderd doordat het (nog) onmogelijk is om te voorspellen welke patiënt op welk antidepressivum zal reageren. Vroegtijdige voorspelling van behandeluitkomst zou klinici kunnen helpen bij het sneller kiezen van de meest effectieve soort therapie of antidepressivum, en bij voorkeur voor elk individu afzonderlijk. Hoewel pogingen om de effecten van de behandeling te voorspellen veelbelovend zijn, moeten huidige benaderingen verder worden verfijnd.

Klinische voorspellers van non-respons

Klinische voorspellingsmodellen hebben veelbelovende voorspellende eigenschappen laten zien. Een van de instrumenten die kan worden gebruikt om de validiteit voor klinische resultaten bij depressie te voorspellen is de Maudsley Staging Method (MSM). De MSM bevat klinische variabelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met behandelrespons bij depressie om klinische uitkomst te voorspellen.

Neurobiologische representatie van non-respons

Naast klinische voorspellers van non-respons, laten structurele en functionele neuroimaging-onderzoeken ook veelbelovende voorspellende eigenschappen zien voor het bepalen van non-respons op behandeling. Een recent review artikel van Fonseka et al. (2018) beschrijft verschillende neuroimaging biomarkers van (onvoldoende) respons op behandeling. Sommige van deze hersengebieden zijn consistent betrokken bij verschillende behandelmodaliteiten (farmacotherapie, psychotherapie, behandeling door middel van neurostimulatie), hoewel de richting van associaties ook kan variëren. Geïdentificeerde hersengebieden waren voornamelijk frontolimbische gebieden, waaronder de prefrontale cortex, anterieure cingulate cortex, hippocampus, amygdala en insula. Van al deze afzonderlijke gebieden is bekend dat ze betrokken zijn bij de pathofysiologie van depressie. Hoewel er bewijs is voor de betrokkenheid van deze gebieden bij klinische respons, blijven resultaten inconsistent. Bevindingen van potentiële neuroimaging biomarkers behoeven daarom replicatie en validatie.

Relevantie van dit proefschrift

Zowel voor wetenschappelijke als voor klinische doeleinden is het zeer relevant om beter te begrijpen waarom mensen met een depressie niet reageren op de behandeling, waarom depressie vaak een recidiverend beloop laat zien en hoe we deze twee belangrijke problemen kunnen voorspellen. Preventie van non-respons en terugval/recidivering door kennis van onderliggende mechanismen zal klinici helpen behandelstrategieën te verbeteren en de impact van een depressie voor patiënten, de omgeving, gezondheidszorg en maatschappij te verlichten.

Deel I: neurobiologische mechanismen achter het ervaren en leren van beloningen

In deel I van dit proefschrift hebben we gekeken naar mogelijke afwijkingen in het beloningssysteem in het algemeen bij acute depressie (hoofdstuk 2) en in het leren van beloning (hoofdstuk 3) en straf/aversie (hoofdstuk 4) bij patiënten in remissie van depressie. Ondanks veelbelovende bevindingen met betrekking tot afwijkingen van individuele hersengebieden die aan het beloningssysteem ten grondslag liggen, is het grotendeels onbekend hoe de samenwerking tussen deze beloningsgebieden is bij depressie. In hoofdstuk 2 hebben we daarom onderzocht of er bij mensen met een acute depressie afwijkingen te vinden zijn in connectiviteit (verbinding) tussen verschillende hersengebieden die onderdeel zijn van het beloningssysteem van het brein. We hebben aangetoond dat depressie inderdaad wordt gekenmerkt door afwijkingen in de connectiviteit van het beloningscircuit en niet alleen in geïsoleerde hersengebieden. We vonden verminderde connectiviteit tussen verschillende beloningsgebieden: tussen het ventrale striatum (VS) en frontale hersengebieden (anterieure cingulate cortex, mediale prefrontale cortex (mPFC), superieure frontale gyrus (SFG), mediale frontale gyrus (MFG)), de insula, thalamus en precuneus. Verder vonden we verminderde connectiviteit tussen het ventrale tegmentale gebied (VTA) en de insula. Deze bevindingen waren specifiek voor beloningsverwachtingen, niet voor beloningsconsumptie en suggereren een algemene afname van de connectiviteit in het beloningscircuit tijdens de verwachting van beloning.

Naast een dysfunctioneel beloningssysteem bij acute depressie zie klinici vaak dat het niet kunnen ervaren van vreugde en beloning (anhedonie) zelfs blijft bestaan als restsymptoom nadat remissie (herstel) bereikt is. Het vermogen om beloning te ervaren en om te leren van belonende gebeurtenissen is belangrijk bij het aanpassen van gedrag en wordt in wetenschappelijke studies geassocieerd met veerkracht tegen terugval. In hoofdstuk 3 hebben we daarom onderzocht of bij patiënten in remissie een verstoring te zien is in hersengebieden die betrokken zijn bij leren van beloningen en of dit samenhangt met de mate van (resterende) anhedonie. De patiënten vertoonden in vergelijking met gezonde controles inderdaad een verstoring in de VTA (een dopaminerge gebied belangrijk bij het aanleren van associaties met beloning). Bovendien nam bij de patiënten de VTA-activatie af naarmate anhedonie toenamen. Deze bevindingen suggereren verstoorde belonings-gerelateerde leersignalen in de VTA tijdens remissie van depressie. Bovendien is er bij patiënten te zien dat de mate van anhedonie een extra versturende invloed heeft op beloningsgerelateerd leren.

Naast een verstoring in het leren van beloning kan een verstoring in het leren van negatieve gebeurtenissen ook belangrijk zijn in de kwetsbaarheid voor terugval. Een verstoring in het leren van slechte ervaringen kan ervoor zorgen dat patiënten een vergrote focus hebben op negatieve ervaringen en daardoor vatbaarder zijn om een stressreactie te krijgen. Bij acute depressie is aangetoond dat een verstoring in het leren van negatieve gebeurtenissen/stimuli geassocieerd is met hyperactiviteit van de habenula. Het is echter onbekend of deze verstoring aanwezig nadat remissie bereikt is. In hoofdstuk 4 hebben we daarom onderzocht of bij patiënten in remissie een verstoring te zien is in habenula-activatie en connectiviteit tijdens het leren van negatieve stimuli. De resultaten van deze studie laten zien dat de habenula hyperactief is bij patiënten in remissie vergeleken met gezonde controles. Dit wijst erop dat verstoorde aversie-gerelateerde leersignalen in de habenula aanhouden tijdens remissie. Verder vonden we bij patiënten ook afwijkingen in connectiviteit tussen de habenula en de VTA tijdens het leren van negatieve stimuli.

Gezien de betrokkenheid van de VTA en habenula bij zowel beloning als aversief leren, kan de afwijkende connectiviteit tussen de habenula en de VTA een algemene verstoring in het leren van positieve/negatieve associaties betekenen. Verminderde connectiviteit tussen de habenula en de VTA specifiek tijdens het leren van aversieve stimuli ligt mogelijk ten grondslag aan aangeleerde hulpeloosheid (een verschijnsel waarbij een persoon geleerd heeft dat hij geen invloed heeft op gebeurtenissen die hem overkomen) wat eerder is geïdentificeerd als een kwetsbaarheidsfactor voor terugval/recidivering.

Samenvattend laat deel I van dit proefschrift zien dat depressie gekenmerkt wordt door afwijkingen in het beloningssysteem, zowel tijdens een acute depressie als tijdens remissie. Tijdens een acute depressie lijkt vooral een verstoring van het cortico-striatale hersencircuit aanwezig te zijn. Bij patiënten met een toegenomen kwetsbaarheid voor terugval blijken tijdens remissie afwijkingen in het VTA-Habenula hersencircuit betrokken te zijn bij het specifiek aanleren van associaties met beloning en straf. Normaal gesproken leren mensen van ervaringen van gebeurtenissen en passen ze hun gedrag daarop zo aan om zo het gevoel van beloning te maximaliseren (door inspanning te leveren voor positieve gebeurtenissen) en negatief gevoel te minimaliseren (door het vermijden van negatieve gebeurtenissen). Verstoringen in dit leren lijken een belangrijke rol te spelen in depressie en in kwetsbaarheid voor terugval. Afwijkingen in activatie van en connectiviteit binnen het VTA-Habenula circuit kan ervoor zorgen dat het leren van nieuw gedrag en daarmee veerkracht tegen depressie en terugval verminderd is.

Deel II: voorspellen van behandelrespons bij depressie

In deel II wilden we onderzoeken of klinische meetinstrumenten en neuroimaging gebruikt kunnen worden om non-respons op behandeling te voorspellen. Vroegtijdige herkenning en voorspelling van non-respons kan leiden tot meer gerichte en snellere behandeling en daardoor het verminderen van lijden.

Een instrument dat is gericht op het voorspellen van beloop en uitkomst van een depressie is de Maudsley Staging Method (MSM). De MSM is echter alleen onderzocht met een relatief kleine steekproef van patiënten die werden behandeld in een tertiaire behandelinstelling. In hoofdstuk 5 werd de voorspellende eigenschap van de MSM nogmaals onderzocht in een groter naturalistisch cohort van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) met als doel om de voorspellende waarde van de MSM verder te valideren. Onze resultaten bevestigden dat de MSM een betrouwbaar hulpmiddel is om de uitkomst van een depressie te voorspellen in een brede groep depressie patiënten. Toekomstige studies zijn echter nodig om vast te kunnen stellen of een klinisch meetinstrument als de MSM sensitief en specifiek genoeg is om voorspellingen van behandelresultaten te kunnen doen op individueel niveau. Naast klinische modellen hebben fMRI onderzoeken ook veelbelovende resultaten laten zien wat betreft het voorspellen van non-respons. In hoofdstuk 6 hebben we fMRI data van de NESDA-studie gebruikt om te onderzoeken of afwijkingen in connectiviteit tussen hersengebieden op een beginmeting een voorspeller is voor onvoldoende respons op antidepressiva gedurende een periode van twee jaar. De resultaten van deze studie laten zien dat een lagere connectiviteit van de insula met het salience-netwerk werd geassocieerd met een onvoldoende respons op antidepressiva.

Klinische implicaties: wat kunnen we met deze bevindingen?

Met de resultaten uit dit proefschrift hebben we geprobeerd om inzicht te krijgen in neurale processen die verstoord zijn bij mensen met een depressie en mensen die kwetsbaar zijn voor terugval. Deze inzichten zouden na replicatie in vervolgonderzoek bij kunnen dragen aan de klinische praktijk. Hoofdstuk 3 en 4 wijzen op een mogelijke betrokkenheid van een verstoring in het leren van beloning en straf/aversie bij de kwetsbaarheid voor terugkeer van een depressieve episode. Uit vervolgstudies zou moeten blijken of deze waargenomen verstoring in leren inderdaad geassocieerd is met terugval/recidivering. Een verband tussen terugval en een verstoring in leren van beloning en aversieve stimuli zou kunnen suggereren dat deze patiënten baat zouden kunnen hebben bij therapie die de aandacht vestigt op het leren van positieve gebeurtenissen om zo positief affect te verbeteren en negatief affect te verminderen. Door te focussen op positieve ervaringen kan het vermogen worden getraind om associaties te maken tussen gedrag en aangename resultaten. Het trainen van het vermogen van patiënten om te leren over belonende en aversieve feedback in het dagelijks leven moet in toekomstige studies worden onderzocht. Dit type training kan bijvoorbeeld worden onderzocht in een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie met gedragsactivatie-therapie aan depressieve patiënten die kwetsbaar zijn voor terugval.

Op weg naar geïndividualiseerde behandeling

Individuele predictie van behandeluitkomsten is noodzakelijk om behandeling en ziekte-uitkomsten te verbeteren. Om dit te kunnen realiseren kan de psychiatrie baat hebben bij een multidimensionale aanpak die gebruik maakt van data uit bijvoorbeeld neuroimaging scans, klinische gegevens, maar ook neuropsychologische uitkomsten en genetische data, om individuele diagnose en behandeling te verbeteren. Er zijn een aantal veelbelovende methoden die bij kunnen dragen aan geïndividualiseerde predictie. Eén van die methoden is machine learning. Machine learning is een techniek die aan de hand van algoritmen in staat is om complexe patronen in data te herkennen die wijzen op een bepaalde aandoening. Een alternatieve, gerelateerde benadering is normatief modelleren. Het principe van normatief modelleren is gebaseerd op het idee dat biologische, klinische groepen vaak zeer heterogeen zijn en dat gezonde variatie een voorwaarde is om ziektevariatie te begrijpen. Normatief modelleren maakt het mogelijk om te bepalen waar een individu binnen een gemeenschappelijk bereik voor de populatie ligt. Eerst wordt een normatief (normaal) model gedefinieerd dat gebruik maakt van biologische (bijvoorbeeld hersenactiviteit) en klinische variabelen (bijvoorbeeld vragenlijst scores) van gezonde mensen. Daarna wordt iedere individuele patiënt vergeleken met het normatieve model en wordt voor elk individu de afwijking van het normatieve model berekend. Vervolgens wordt een afwijkingsindex berekend. In eerder onderzoek is normatieve modellering gebruikt om beloningsgerelateerde hersenactiviteit in een groot gezond cohort te voorspellen. Ze gaven veelbelovende inzichten dat normatieve modellering kan worden gebruikt bij het bestuderen van aandoeningen op individueel niveau zonder onderzoeksgroepen te dichotomiseren (gezonde controles/patiënten). In plaats daarvan kunnen psychiatrische aandoeningen worden gezien als uitersten binnen een bepaald (normaal) bereik. Normatief modelleren kan dus omgaan met biologische heterogeniteit bij patiënten en zou in de toekomst bij kunnen dragen aan een meer accurate voorspelling van individuele behandeluitkomsten.

Conclusie

Behandelresultaten voor depressie moeten worden verbeterd, omdat zowel de non-respons percentages na behandeling als de kans op terugval/recidieven na remissie hoog zijn. Idealiter zou een vroege voorspelling van non-respons en terugval/recidief de keuze van behandeling duidelijker maken, de tijd verkorten om over te schakelen naar een adequate behandeling of de behandeling intensiveren, bijvoorbeeld door combinatie van farmacotherapie en psychotherapie. Dit proefschrift heeft getracht inzicht te verschaffen in mechanismen die relevant zijn voor kwetsbaarheid voor terugval/recidieven en non-respons op behandeling.

We concluderen dat acute depressie wordt gekenmerkt door stoornissen in beloning gerelateerde activiteit en connectiviteit. Tijdens remissie, maar met een hoog risico op terugval, blijven er verstoringen bestaan in het aanleren van zowel associaties met belonende als aversieve stimuli. Deze blijvende verstoringen kunnen van belang zijn voor de kwetsbaarheid van terugval/recidieven. Met betrekking tot de voorspelling van de behandeluitkomst en non-respons kunnen we bevestigen dat de MSM een geldig en betrouwbaar hulpmiddel is om een slechte uitkomst bij MDD te voorspellen, ook in een steekproef van depressieve patiënten afkomstig uit de algemene bevolking. Het onderzoeken van voorspelling van non-respons met een meer neurobiologische benadering, liet zien dat verschillen in functionele connectiviteit van de insula met het salience-netwerk indicatief is voor non-respons, wat een eerdere keuze voor alternatieve/intensievere behandeling in een vroeg stadium zou kunnen aanmoedigen. Deze bevindingen dragen bij aan een beter begrip van pathofysiologische mechanismen van (terugkerende) depressie en voorspelling van non-respons, wat uiteindelijk kan bijdragen aan een verbetering in de kwaliteit van leven van mensen met een depressie.

Toekomstperspectief

Met de resultaten van dit proefschrift in gedachten en daaropvolgend onderzoek op basis van deze bevindingen en bevindingen van anderen, kunnen we speculeren welke stappen in de toekomst kunnen worden genomen wanneer een patiënt behandeling nodig heeft. Uitgaande van aanvullend onderzoek en nieuwe ontwikkelingen zal de voorspelbaarheid van klinische en neuroimaging-markers verder verbeteren en zal een multivariabele aanpak in combinatie met machine learning/normatief modelleren kunnen worden toegepast voordat behandeling wordt gestart. Deze aanpak zou klinische (nieuwe versies van de MSM) en neuroimaging markers kunnen integreren, om de uitkomst van verschillende behandelopties te voorspellen, en om het niveau van kwetsbaarheid voor non-respons te beoordelen. Om verder te onderzoeken of eventuele restsymptomen worden veroorzaakt door verstoringen van beloning en aversief leren, kan een doorontwikkelde klassieke conditioneringstak worden gebruikt. Als er verstoringen aanwezig zijn in beloning en aversief leren, kunnen ontwikkelde specifieke trainingen gericht op leren van belonende en negatieve gebeurtenissen, worden ingezet om veerkracht tegen terugval vergroten.