

**Welke variaties in de Hersenen kunnen de Initiële Ontwikkeling van een Depressieve  
Stoornis Voorspellen bij Adolescenten, een Systematische Review**

Lucie Voogd

Studentnummer: s4641078

Afdeling Psychologie, Rijksuniversiteit Groningen

PSB3A-BT15: Bachelor These

Thesis groep: 22

Supervisor: Dr. Marlou Poppelaars

Tweede beoordelaar: Dr. Charlotte Vrijen

In samenwerking met: Remo Blauw, Veronique van den Bosch, Rianne Dijkstra, Suzanne

Fietje en Lisanne Hopman.

18 februari 2024

Een scriptie is een proeve van bekwaamheid voor studenten. De goedkeuring van de scriptie is het bewijs dat de student over voldoende onderzoeks- en rapportagevaardigheden beschikt om af te studeren, maar biedt geen garantie voor de kwaliteit van het onderzoek en de resultaten van het onderzoek als zodanig, en de scriptie is daarom niet per se geschikt als academische bron om naar te verwijzen. Als u meer wilt weten over het in deze scriptie besproken onderzoek en de daarop gebaseerde publicaties waarnaar u zou kunnen verwijzen, neem dan contact op met de genoemde begeleider.

## **Which deviations in the Brain can predict the Initial Onset of a Depressive Disorder in Adolescents, a systematic review**

### **Abstract**

Having had a depressive disorder previously is a big risk factor for having a new depressive episode. The depressive episode could cause a scarring effect, for example in someone's brain. Because of the scarring effect it is important to look at the brain before someone gets their first depressive episode. Adolescence marks an important period for the onset of depressive disorder. Having a depressive disorder has negative effects on someone's life. To limit those negative effects, it is important to identify a risk group for depressive disorder, so these people can get prevention. In this systematic review the focus is on identifying deviations in the brain that could predict the first onset of depressive disorder. This specific research is part of a bigger research on predictive factors of the initial onset of distress disorders. This systematic review has been carried out with the help of the AI from Rayyan. In this systematic review nine papers have been found, those papers found brain regions who could significantly predict the initial onset of depression. These brain regions and connections are associated with emotion regulation and the reward systems. These networks could potentially be networks to focus on with prevention.

*Keywords:* brain deviations, depressive disorder, systematic review, emotion regulation and reward system

## Samenvatting

Een van de grootste voorspellers voor het krijgen van een depressieve episode is het al eerder doorgemaakt hebben van een depressieve stoornis. Het hebben van een depressieve stoornis zorgt voor litteken effecten (*scarring effects*), bijvoorbeeld in iemands brein. Daarom is het van belang om naar de periode te kijken voordat mensen hun eerste depressieve stoornis krijgen. Adolescentie is een belangrijke periode voor het ontwikkelen van een depressieve stoornis. Ook heeft het hebben van een depressieve stoornis effecten op andere levensgebieden. Het is van belang een risicogroep te identificeren en preventietherapie aan te bieden, zodat mensen niet te maken krijgen met de negatieve effecten van een depressieve stoornis. In deze systematische review wordt onderzocht welke deviaties in de hersenen de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis kunnen voorspellen. Dit onderzoek is onderdeel van een groter onderzoek naar de initiële ontwikkeling van stressstoornissen. De systematische review is uitgevoerd met behulp van de AI van Rayyan. In dit onderzoek komen negen artikelen naar voren. In deze artikelen zijn een aantal hersengebieden als significante voorspellers gevonden. Deze hersengebieden en verbindingen zijn geassocieerd met het beloningssysteem en emotieregulatie. De preventie van depressie kan mogelijk gefocust worden op deze netwerken.

*Trefwoorden:* Hersendeviaties, Depressieve stoornis, Systematische review, Emotieregulatie en Beloningssysteem.

## **Welke variaties in de Hersenen kunnen de Initiële Ontwikkeling van een Depressieve Stoornis Voorspellen bij Adolescenten, een Systematische Review**

Depressie is een van de meest voorkomende mentale stoornissen. Wereldwijd is de prevalentie van een depressieve stoornis ongeveer 5% (World Health Organization, z.d.). In Nederland betreft dit elk jaar ongeveer 9% (Trimbos, z.d.). Een depressie gaat verder dan slechts een gemoedstoestand en beïnvloedt diverse aspecten van het leven. Zo ervaren mensen met een depressieve stoornis problemen op psychosociaal vlak, met hun lichamelijke gezondheid en sociaal leven (Strakowski & Nelson, 2015).

Ongeveer de helft van de eerste episodes vindt plaats in de adolescentie. De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van een eerste depressieve episode is 15 jaar, de adolescentie is dus een kritieke periode bij het ontstaan van depressie (Kessler et al., 2005). Het is van belang om te focussen op preventie in de adolescentie om de gevolgen van depressie te voorkomen.

De helft van de mensen die een depressieve episode hebben gehad, krijgt vaker een depressieve episode, deze kans stijgt bij elke doorgemaakte episode (Haddad & Boyce, 2017). De kans op een depressieve episode is dus groter voor mensen die al eerder een episode hebben gehad dan voor mensen die dit nooit hebben gehad. Voorgaande houdt verband met de littekentheorie (*scarring theory*). Dit houdt in dat een depressieve episode sporen achterlaat die een individu meer risico geven op een volgende depressieve episode (Lewinsohn et al., 1981). Door deze sporen is het onduidelijk in welke mate deviaties van bepaalde factoren het risico op een depressieve stoornis verhogen of dat de depressieve stoornis deze deviaties heeft veroorzaakt. Door te kijken naar de initiële ontwikkeling wordt het duidelijk wat de risicofactoren voor het krijgen van een depressieve stoornis zijn.

Preventie moet aan de juiste groep mensen gegeven worden, die bestaat uit mensen met een verhoogde kans op het krijgen van een depressieve episode. De preventie moet

gebeuren voordat de eerste episode is geweest, omdat preventie behandelingen als doel hebben ervoor te zorgen dat er geen stoornis optreedt. Hierdoor krijgt een persoon niet te maken met de gevolgen van een depressie.

Risicofactoren kunnen helpen de risicogroep te identificeren, bijvoorbeeld door deviaties in de hersenen. Hersenen zijn een belangrijk onderdeel bij het ontstaan van een depressieve stoornis vanwege de biologische basis van een depressieve stoornis en door alle processen die in de hersenen plaatsvinden (Burcusa & Iacono, 2007). Hiervoor is het belangrijk om te weten welke afwijkingen in de hersenen gerelateerd zijn aan de initiële ontwikkelingen van een depressieve stoornis. Een aantal hersengebieden en afwijkingen daarin worden al geassocieerd met depressie, maar niet per se de initiële ontwikkeling van depressie. Gebieden waarvan gevonden is dat ze relevant zijn bij een depressieve stoornis zijn: subgenuale cingulate cortex, de amygdala, de putamen, de hippocampus, retrospleniale cortex en de inferieure temporale cortex. Hierin is vooral het volume van de grijze massa verminderd (Drevets et al., 2008; Gray et al., 2020). Van deze gebieden zijn de subgenuale cingulate, de amygdala en de putamen betrokken bij het beloningssysteem. Bij emotieregulatie zijn de subgenuale cingulate cortex, de amygdala, de hippocampus en de putamen betrokken. De combinatie van afwijkingen in de amygdala en het inferieure temporale kwab zijn geassocieerd met problemen in het cognitief functioneren (Gray et al., 2020).

De afwijkingen kunnen te maken hebben met de witte stof, die bestaat uit axonen en belangrijk is voor het organiseren van de verbindingen in de hersenen (Sampaio-Baptista & Johansen-Berg, 2017). De grijze stof in de hersenen bestaat voornamelijk uit neuronen en is erg belangrijk voor de informatieverwerking, het versturen van informatie, bewegen, geheugen en emoties (Mercadante & Tadi, 2020). Het volume van de grijze stof wordt ook wel corticale dikte genoemd. De activatie in een gebied zijn de signalen die door

*neuroimaging*-technieken gevonden worden in de hersenen, wanneer een gebied actiever is worden er meer signalen gevonden (Dienel, 2012).

Ondanks dat het onderzoek associaties laat zien tussen afwijkingen in de hersengebieden en het hebben van een depressieve stoornis is het nog niet duidelijk of de afwijkingen in de hersengebieden een gevolg zijn van de depressie of dat de depressie een gevolg is van de afwijkingen in de hersengebieden. Hiervoor is de initiële ontwikkeling van belang. Dan kan er met meer zekerheid vanuit worden gegaan dat de depressie een mogelijk gevolg is van de afwijkingen in de hersenen. Daarom moet er gezocht worden naar onderzoeken waarin specifiek gekeken wordt naar adolescenten die nog geen depressieve stoornis hebben ervaren. De onderzoeken die in deze systematische review worden bekeken moeten longitudinaal zijn om te kijken of diegene uiteindelijk wel een depressieve stoornis ontwikkelt.

Deze thesis is onderdeel van een grotere systematische review die kijkt naar welke factoren voorspellend kunnen zijn voor angst en depressieve stoornissen. In deze thesis ligt de focus op welke deviaties in de hersenen de initiële ontwikkeling van depressieve stoornissen kunnen voorspellen. De onderzoeksvraag is: ‘Welke deviaties in de hersenen voorspellen de initiële ontwikkeling van depressieve stoornissen, bij adolescenten?’. Hierbij is de hypothese dat de deviaties in de hersengebieden die al gelinkt worden aan depressie — de subgenuële cingulate cortex, de amygdala, de putamen, de hippocampus, retrospleniale cortex en de inferieure temporale kwab — gerelateerd zijn aan de initiële ontwikkeling van depressieve stoornissen. Deze hypothese komt voort uit de literatuur die deviaties in hersengebieden heeft gevonden tussen mensen met en zonder een depressieve stoornis. Hierbij wordt verwacht dat dezelfde gebieden gevonden worden bij de initiële ontwikkeling.

## Methode

Voor deze systematische review is gebruikgemaakt van de PRISMA-richtlijnen zoals aangegeven door Page et al. (2021). Het huidige onderzoek is onderdeel van een groter onderzoek met de volgende onderzoeksvraag: “Welke factoren voorspellen de initiële ontwikkeling van depressie en angststoornissen bij jongeren?”. Het huidige onderzoek kijkt naar de hersengebieden. Voor het verzamelen van de artikelen, die voorspellende factoren onderzoeken voor de initiële ontwikkeling van depressie en angststoornissen, is Web of Science als database gebruikt.

Web of Science werd doorzocht op 7 november 2023. De zoekterm is als volgt geformuleerd: Algemene termen van depressie of angststoornis(sen) in de titel en kernwoorden; binnen de titel en samenvatting werd vervolgens gezocht naar termen gerelateerd aan risicofactoren, interne zwakten, een onderzoeksopzet met herhaaldelijke metingen en leeftijdscriteria van de participanten; tot slot is er gekozen om niet relevante termen (bv. narcolepsie, eetstoornis) uit te sluiten bij vermelding in de titel, dit is gedaan om de resultaten te beperken. In bijlage A staat de zoekterm die is ingevoerd in Web of Science. Bij het formuleren van de zoekterm zijn deskundigen geraadpleegd.

Artikelen vanaf 1 januari 2000 tot en met 7 november 2023 zijn geïncludeerd om het aantal resultaten te beperken omwille van de tijd. Daarnaast werd hiermee voorkomen dat verouderde onderzoeksmethoden geïncludeerd werden. Artikelen geschreven in het Engels zijn geïncludeerd, omdat dit de algemeen gebruikte taal is binnen het onderzoeksveld. Er is alleen gekeken naar *peer reviewed* artikelen. Dissertaties, conferenties en vergelijkbare bronnen vallen buiten de scope van deze zoekopdracht. Om de zoektermen te valideren waren er per risicofactor artikelen gezocht die binnen de selectiecriteria vielen ( $n = 12$ ) (Bayer et al., 2023; Cohen et al., 2019; Hanson et al., 2015; Hudson et al., 2019; Kendall et al., 2015; Kopala-Sibley et al., 2017; Michelini et al., 2021; Muris et al., 2011; Pan et al., 2017; Platt et



al., 2023; Sund & Wichstrom, 2002; Tanaka et al., 2023). Vervolgens is er onderzocht of deze artikelen in de resultaten naar voren kwamen bij de zoekterm. Alle vooropgestelde artikelen bleken gevonden te zijn. Deze artikelen zijn beoordeeld op basis van de vooropgestelde selectiecriteria, die weergegeven zijn in Tabel 1. Er is gelet op deze selectiecriteria gedurende elke selectiestap, met uitzondering van de selectiestap waar op onderwerp werd gefilterd. Een van de selectiecriteria is het onderzoeksontwerp. De in Tabel 1 genoemde onderzoeksontwerpen zijn geïnccludeerd omdat er meerdere metingen nodig zijn op verschillende tijdstippen om de eerste ontwikkeling van depressie/angst in kaart te brengen. Ook zijn deze ontwerpen geïnccludeerd om de risicofactoren te meten voordat depressie of angst werd gediagnosticeerd. Artikelen die gebruik maken van een interventie zijn uitgesloten, omdat dit invloed kan hebben op de ontwikkeling van een diagnose. Dit is niet wenselijk, omdat de invloed van de risicofactor onduidelijk wordt. Om een artikel in deze review te includeren werd de minimale eis ingesteld dat de steekproef minstens 20 participanten bevat, dit om de kans op type 1 en type 2 fouten te verkleinen. De participanten mochten bij de basismeting maximaal 17 jaar zijn, omdat we de initiële ontwikkeling van een depressie/angststoornis in de jeugd willen meten. De initiële ontwikkeling is vastgesteld door middel van een diagnose of cut-off score voor symptomen. Als er sprake was van comorbiditeit, wanneer depressie of angst samen voorkwamen met een andere medische of psychische aandoening, werd een artikel geëxcludeerd. Hier is voor gekozen om verstorende factoren van andere diagnoses te minimaliseren. Ook werden artikelen geëxcludeerd die bij latere metingen dan de basismeting participanten hebben toegevoegd. Dit omdat deze participanten geen basismeting hebben gehad en dit niet gezien kan worden als initiële ontwikkeling. De onderzoeken moesten minstens twee metingen van depressie/angststoornissen bevatten en één maand duren om geïnccludeerd te worden. Dit omdat het criterium van een diagnose depressie stelt dat de symptomen minstens twee weken

moeten aanhouden (American Psychiatric Association, 2013a). Voor symptomen van paniekstoornis is dit één maand, voor andere angststoornissen moet dit langer zijn (American Psychiatric Association, 2013b). Een maand is aangehouden als minimum criteria gebaseerd op de verschillende diagnoses.

**Tabel 1**

*Inclusie en Exclusie Criteria voor Artikelen*

	Inclusie	Exclusie
Populatie	I. Participanten met een leeftijd $\leq 17$ jaar oud, tijdens eerste meeting II. Comorbiditeiten van angststoornissen of depressie tijdens de basismeting is toegestaan, maar geen vereiste.	I. Steekproeven die alleen bestaan uit deelnemers met andere specifieke psychische stoornissen (bijvoorbeeld schizofrenie, persoonlijkheidsstoornissen). II. Steekproeven die alleen bestaan uit deelnemers met medische aandoeningen (bijvoorbeeld Parkinson, diabetes, hartziekten). III. Toevoeging participanten tijdens latere metingen dan de basismeting.
Voorspellers	I. Een van de volgende Risicofactoren en kwetsbaarheden: a. Neurologie, neurologische structuren b. Persoonlijkheidseigenschappen c. Temperament; gedragsinhibitie d. Cognitieve kwetsbaarheden e. Sociale omgeving f. Ouderlijke psychopathologie	I. Experimentele (of op een andere manier niet ecologische) stressvolle blootstelling
Onderzoeksontwerp	I. Longitudinale-, cohort-, tweeling-, prospectieve-, observationele-, en follow-up studies II. Lengte van de studie $\geq 1$ maand	I. Preventie of interventie onderzoeken II. Onderzoeksdesign met één meting
Uitkomst	I. Depressie of angst symptomen met een cut-off score of een diagnose van depressie of angststoornissen.	

## Selectieprocedure

Alle resultaten van de database zijn samengevoegd en geüpload in het open systeem *Rayyan legacy* (Ouzzani et al, 2016). Vanuit dit programma zijn de artikelen beoordeeld in vijf stappen. Voordat deze stappen zijn uitgevoerd is de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid (IBB) getraind, met als doel de variabiliteit in beoordelingen tussen de onderzoekers te beperken. Er is getraind tot er een blinde betrouwbaarheid  $\geq 90\%$  was bereikt (McHugh, 2012). Deze is behaald in de tweede selectie nadat een aantal artikelen ( $n = 80$ ) collectief zijn beoordeeld met een IBB van 94%. Er was een artikel overlap van 100 artikelen tussen elk van de beoordelaars. Hierbij was de IBB 92%. Dezelfde manier om de IBB te meten is gebruikt voor de vierde selectiefase. De natijdse meting van de IBB kwam uit op 96.3%. Hierbij heeft in deze fase geen training vooraf plaatsgevonden, omdat interpretatie niet van toepassing was door het zorgvuldig lezen en aanhouden van de selectiecriteria.

De eerste selectie is uitgevoerd door de AI van *Rayyan* (Ouzzani et al, 2016). Deze AI maakt een selectieprofiel voor artikelen op basis van goed- en afgekeurde artikelen. Er zijn om de AI te trainen 877 artikelen beoordeeld door zes onderzoekers op basis van titel en samenvatting. Hiervan voldeden 12 artikelen al volledig aan alle eisen op basis van de gehele tekst. Op basis van onderwerp zijn 51 artikelen uit de database resultaten goedgekeurd die voldeden aan de criteria bij de titel en samenvatting. Dit is gedaan om te zorgen dat de AI de focus had op de benodigde voorspellers, zoals in tabel 1. Deze artikelen zijn via Web of Science gevonden. Bij het beoordelen van de 877 artikelen is gebruikgemaakt van inclusie en exclusiecriteria zoals vermeld in Tabel 1. De AI van *Rayyan* maakt gebruik van een ondersteunende vector machine classificatie. Deze *support classifier* wordt getraind met kenmerken uit de samenvattingen en titels van het bovengenoemde aantal beoordeelde artikelen. Wanneer een criterium niet benoemd was in de titel of samenvatting van een artikel, werd dit artikel wel meegenomen naar de volgende fase.

Op basis van deze training heeft de AI de artikelen beoordeeld met sterren, waarbij maximaal vijf sterren behaald konden worden en minimaal een halve ster (in stappen van een halve ster). De hoogst beoordeelde artikelen ( $\geq 2.5$ ) zijn geselecteerd voor de volgende fase. Omwille van de tijd is er een arbitraire grens van 6,000 artikelen gekozen om te beoordelen. Het aantal sterren van de 6,000 hoogst beoordeelde artikelen zat tussen minimaal 2.5 ster en maximaal 4.5 ster.

De tweede selectie is uitgevoerd op basis van titel en samenvatting, de criteria hiervoor staan vermeld in Tabel 1. Wanneer het niet duidelijk was of het artikel aan de selectiecriteria voldeed, werd het artikel meegenomen naar de volgende selectiestap. De in stap twee overgebleven database bestaat uit 6,877 artikelen. Hierin zitten de 877 artikelen die al beoordeeld zijn tijdens het trainen van de IBB en AI. De overige 6,000 artikelen zijn het hoogst beoordeeld door de AI. Deze 6,000 artikelen zijn gelijk verdeeld over de zes onderzoekers om te beoordelen. Dit kwam neer op 1,100 artikelen per onderzoeker, waarvan 100 artikelen (10%) overlap hadden met andere onderzoekers, om de IBB te waarborgen. Wanneer er bij de overlappende artikelen onenigheid was tussen beoordelaars, bespraken de onderzoekers dit onderling. Als er geen overeenstemming bereikt kon worden tussen de onderzoekers, beoordeelden alle onderzoekers het desbetreffende artikel en kwam er een overleg. Bij geen overeenstemming bepaalt de meerderheid, dit is in dit huidige onderzoek niet voorgekomen. Vervolgens hebben de onderzoekers in de derde selectiefase uit de overgebleven artikelen, artikelen geselecteerd die relevant waren voor het onderwerp van de onderzoeker. In de vierde selectiefase zijn de gehele artikelen gelezen en is hierbij gefilterd op de selectiecriteria (zie Tabel 1).

Als laatste stap zoekt de individuele onderzoeker uit de overgebleven artikelen, de relevante artikelen voor zijn eigen onderzoeksvraag. Voor dit onderzoek zijn dit artikelen die kijken naar welke hersengebieden invloed hebben op de initiële ontwikkeling van een

depressieve stoornis. De verworven data komen uit de descriptieve data van de steekproef en de statistische analyses van de geïncludeerde onderzoeken. Als er dezelfde data gebruikt is voor meerdere artikelen, dan mag er geen overlap zijn in de gebruikte populaties. Wanneer er wel overlap is, wordt de beslissing genomen op basis van de individuele situaties.

### **Beoordeling van bias en resultaten waarde**

Om het risico op bias in deze systematische review te minimaliseren is er op verschillende punten gelet. Tijdens de selectieprocedure van het lezen van de gehele artikelen hebben de beoordelaars gecontroleerd op mogelijke indicatoren van bias in de onderzoeken. Zo is er gekeken naar de bron van de financiering van het onderzoek. Dit is gedaan om het risico in te schatten van de financiering op de resultaten. Er is geen minimaal aantal artikelen om een systematische review te schrijven (Charrois, 2015). Echter, door meerdere onderzoeken mee te nemen wordt de kans op homogene artikelen kleiner.

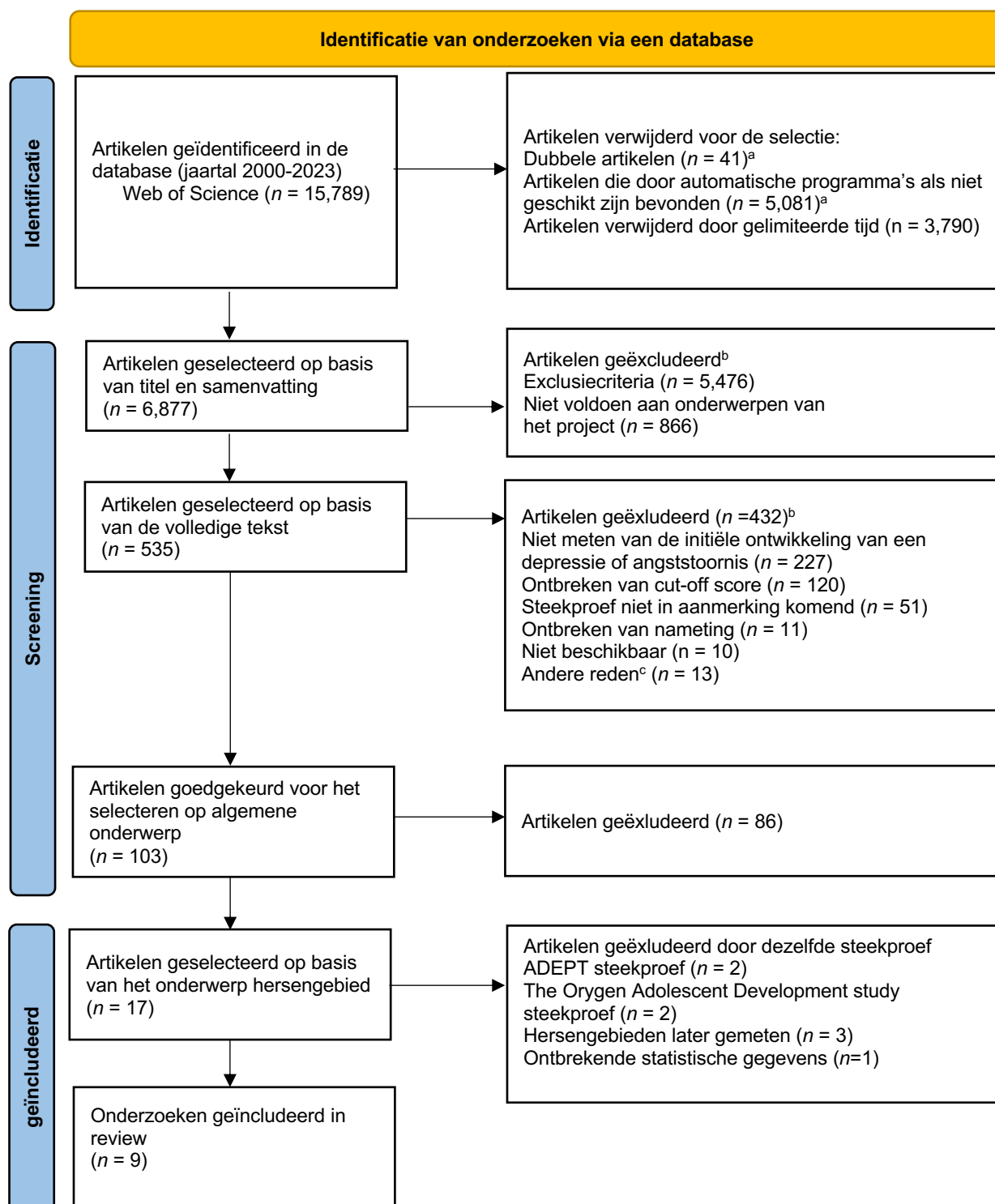
Voor het beoordelen van de waarde van de resultaten is er gewicht gehangen aan de gerapporteerde statistische waarden, groepsgrootte en betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten. Ook wordt bias meegenomen in de weging van de waarde van de resultaten. Daarnaast is er gekeken naar het aantal metingen en de tijd tussen metingen binnen een onderzoek. Zo worden statistisch sterkere conclusies als waardevoller ingeschat dan statistisch zwakkere resultaten. Ook wordt er gekeken naar herhaaldelijke metingen, de tijd tussen metingen en het uitvalpercentage van de deelnemers. Onderzoeken met minder tijd tussen metingen, meer metingen en minder uitvalpercentage zijn hierbij als waardevoller geschat.

### **Resultaten**

Er zijn 15,789 artikelen verzameld. In de methode staat het selectieproces beschreven en in figuur 1 staat per fase het aantal artikelen en de redenen van exclusie.

**Figuur 1**

*Flow diagram van de identificatie van de onderzoeken via een database*



*Noot.* PRISMA 2020 stroomdiagram die het stapsgewijze de selectieprocedure van de artikelen laat zien. Dit proces bestaat uit (1) de identificatie van de artikelen via de database

en dubbele artikelen verwijderen, (2) het selectieproces waarin de titel, abstract en de volledige tekst zijn bekeken. Hier is ook gekeken naar de onderwerpen van alle zes de onderzoekers (3) Het aantal geïncludeerde artikelen binnen deze review. <sup>a</sup>Het aantal verwijderde artikelen door de software van Rayyan ( $n = 5,122$ ) deze artikelen zijn  $<2.5$  ster beoordeeld of zijn dubbel. <sup>b</sup>Het aantal verwijderde artikelen door de onderzoekers ( $n = 6,774$ ). <sup>c</sup>Deze artikelen voldeden niet aan de inclusiecriteria, maar er zijn te weinig per categorie om apart te benoemen.

Van alle 15,789 artikelen, zijn er uiteindelijk 6,877 gescreend op basis van titel en samenvatting. Deze 6,877 komt voort uit de 6,000 artikelen door de AI van Rayyan gescreend en 877 artikelen die van tevoren al gescreend waren. Van de 17 overgebleven artikelen die relevant zijn voor dit onderzoek zijn er negen overgebleven. Dit omdat drie artikelen gebruik maakten van de Adolescent Development of Emotions and Personality Traits (ADEPT) steekproef en er drie artikelen gebruik maakten van The Orygen Adolescent Development study steekproef. Omdat overlap in populatie tussen de artikelen niet gewenst is wordt er per steekproef één artikel geselecteerd. Namelijk het artikel dat het best antwoord geeft op de onderzoeksvraag van dit onderzoek. Dit is gebaseerd op het onderzoek ontwerp en de onderzoeksvraag van de onderzoeken die dezelfde steekproef gebruiken. Het artikel Jin et al. (2022) is geselecteerd voor de ADEPT steekproef en voor de Orygen Adolescent development study het artikel van Whittle et al. (2014). Hierdoor zijn vier artikelen afgevallen, namelijk Michelini et al. (2021), Jin et al. (2020), Little et al. (2014) en Little et al. (2015). Ook zijn bij drie artikelen de *neuroimaging*-technieken op een later moment afgenomen dan de basismeting voor een depressieve stoornis, namelijk bij Callaghan et al. (2017), Casement et al. (2014) en Swartz et al. (2015). Tussen de tijd van de meting van depressie en de fMRI of EEG kan een depressieve episode zijn ontstaan. Als laatste is er nog één artikel afgevallen vanwege het missen van essentiële gegevens van de statistische analyse,

dit is het artikel van Nimarko et al. (2019). De resultaten werden gerapporteerd in de vorm van afbeeldingen en niet alle resultaten zijn gerapporteerd. Dit maakte de interpretaties van de conclusies ingewikkeld.

In Tabel 2 staat de belangrijkste descriptieve informatie van de geïncludeerde onderzoeken. De prevalentie van de uitkomst depressieve stoornis verschilde van 9.0% bij een steekproefgrootte van 444 tot 54.5% bij een steekproefgrootte van 33 bij de follow-up. In tabel 3 staan de hersengebieden die per onderzoek zijn onderzocht met de effectgroottes en significantiewaarden

**Tabel 2**

*Beschrijving van de geïncludeerde onderzoeken (n = 9) die de initiële ontwikkeling van depressie onderzoeken*

<b>Eerste auteur (jaar)</b>	<b>Land</b>	<b>Steekproefgrootte</b>	<b>Eerste meting niet-depressief</b>	<b>Gemiddelde leeftijd (range)</b>	<b>Lengte studie</b>	<b>Aantal uiteindelijk depressief</b>	<b>Depressie instrument</b>	<b>Soort meting hersengebieden</b>
Foland-Ross (2015)	Verenigde Staten	33 vrouwen	33	(10 - 15 jaar)	5 jaar	18	K-SADS-PL <sup>a</sup>	fMRI <sup>g</sup>
Jin (2022)	Verenigde Staten	212 vrouwen	212	15.3 jaar	27 maanden	26	K-SADS-PL <sup>a</sup> en IDAS-II <sup>b</sup>	fMRI <sup>g</sup>
Mitchell (2011)	Duitsland	41 mannen	41	13.9 jaar	1 jaar		DSQ <sup>c</sup> en SSB-DES <sup>d</sup>	EEG <sup>h</sup>
Nelson (2016)	Verenigde Staten	444 vrouwen	444	14.4 jaar (13.5 - 15.5 jaar)	1.5 jaar	40	K-SADS-PL <sup>a</sup>	EEG <sup>h</sup>
Pan (2017)	Brazilië	741	97	(6 - 12 jaar)	3 jaar	22	The developmental and well-being	fMRI <sup>g</sup>



Pawlak (2023)	Verenigde Staten	99	99	13.70 jaar (11 - 17 jaar)	9 of 18 maanden	16	assessment interview MINI-Kid <sup>e</sup>	fMRI <sup>g</sup>
Shapero (2019)	Verenigde Staten	44	44	11 jaar (8 - 14 jaar)	3 - 4 jaar	12	K-SADS-PL <sup>a</sup>	fMRI <sup>g</sup>
Whittle (2011)	Australië	114	114	12.6 jaar	2 jaar	23	K-SADS-PL <sup>a</sup> en CES-D <sup>f</sup>	fMRI <sup>g</sup>
Whittle (2014)	Australië	86	86	12.7 jaar (11.4 - 13.7 jaar)	6 jaar	30	K-SADS-PL <sup>a</sup> , CES-D <sup>f</sup> en de externalizing scale of the child behavior checklist	fMRI <sup>g</sup>

<sup>a</sup>Kiddie-schedule for affective disorders and schizophrenia. <sup>b</sup>De algemene depressieve schaal van de inventory of depression and anxiety scales.

<sup>c</sup>Depression-screening questionnaire. <sup>d</sup>Self-rating questionnaire for depressive disorders. <sup>e</sup>Mini-international neuropsychiatric interview voor kinderen. <sup>f</sup>Center for epidemiological studies – depression scale. <sup>g</sup>Functionele magnetische resonantie imaging. <sup>h</sup>Elektro-encefalografie.

**Tabel 3**

*De hersengebieden, het soort analyse en de resultaten van de geïncludeerde onderzoeken (n=9)*

Eerste auteur (jaar)	Hersengebied	Type analyse	Effect grootte	Significantie
Foland-Ross (2015)	Mediale orbitofrontale cortex (rechts)	post hoc tweezijdige t-toets		$p = .004^*$
	Precentrale gyrus (rechts)			$p = .351$
	Rostro-antérieure cingulate gyrus (links)			$p = .137$
	Insula (links)			$p = .015^*$
	Insula (rechts)			$p = .770$
	Lateral orbital frontale cortex (links)			$p = .312$
	Rostral anterior cingulate cortex (rechts)			$p = .156$
	Inferieure temporale gyrus (rechts)			$p = .648$
	Superieure temporale gyrus (rechts)			$p = .717$
	Laterale orbitale frontale cortex (rechts)			$p = .051$
Jin (2022)	rACC-Amygdala links	Multivariate logistische regressie	$OR = 0.65$	$p = .049^*$
	rACC-Amygdala links			$p = .049^*$
	Frontale hersenactiviteit links	Stapsgewijze hiërarchische regressieanalyse		
Mitchell (2011)	Frontale hersenactiviteit rechts		$R^2 = 0.18$	$p = .005^*$
			$R^2 = 0.32$	$p = .003^*$
Nelson (2016)	Beloningspositiviteit	logistische regressie	$OR = 1.60$ (95% CI: 1.13, 2.27)	$p < .01^*$
Pan (2017)	Ventrale striatum links	logistische regressie	$OR = 1.60$ (95% CI: 1.13, 2.27)	$p = .015^*$
	Ventrale striatum rechts		$OR = 1.60$ (95% CI: 1.13, 2.27)	$p = .311$

	Ventro mediale prefrontale cortex		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .534
	Anterieure insula links		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .569
	Anterieure insula rechts		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .162
	Posterieure cingulate		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .742
	Hersenstam		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .775
	Anterieure cingulate		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .948
	Pre-supplementary motor area		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .452
	Linker Thalamus		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .904
	Rechter Thalamus		<i>OR</i> = 1.60 (95% CI: 1.13, 2.27)	<i>p</i> = .542
Pawlak (2023)	Rechter postcentrale gyrus	Multiple regressie		<i>p</i> = .000763*
		Stapsgewijze logistische en lineaire regressie		
Shapero (2019)	Model 1 <sup>a</sup>		$x^2 = 16.60$	<i>p</i> = .011*
	Model 2 <sup>b</sup>		$x^2 = 13.73$	<i>p</i> = .003*
	Amygdala volume		$x^2 = 0.20$	<i>p</i> = .65
Whittle (2011)	Volume linker hippocampus	Lineaire regressie	$R^2 = 0.24$	<i>p</i> < .01*
	Volume rechter hippocampus		$R^2 = 0.39$	<i>p</i> < .01*
		Herhaaldelijke meeting analyse van covariantie		
Whittle (2014)	Hippocampus groep X tijd		$F = 6.79$	<i>p</i> = .011*
	Hippocampus groep X hemisfeer		$F = 4.22$	<i>p</i> = .043*
	Amygdala groep X geslacht		$F = 6.17$	<i>p</i> = .015*
	Amygdala groep X geslacht bij tijd		$F = 7.61$	<i>p</i> = .007*
	Nucleus accumbens X tijd		$F = 6.40$	<i>p</i> = .013*

Nucleus accumbens groep X geslacht	$F = 4.23$	$p = .043^*$
Putamen groep X tijd	$F = 5.69$	$p = .020^*$
Dorsolaterale prefrontale cortex X tijd	$F = 5.47$	$p = .022^*$

<sup>a</sup>Model 1 bestaat uit: default mode network verbinding met supermarginale, rechte dorsolaterale prefrontale cortex seed verbinding met

RBrodman Area46, linker dorsolaterale prefrontale cortex verbinding met de mediale frontale gyrus, linker dorsolaterale prefrontale cortex

verbinding met de inferieure temporale gyrus en de rechter dorsolaterale prefrontale cortex verbinding met Brodmann Area 40. <sup>b</sup>Model 2 bestaat

uit: default mode network verbinding met suerpmarginale en de dorsolaterale prefrontale cortex verbinding met RBrodman Area 46.

### Frontale gebieden

De statistieken van de in dit onderzoek geïncludeerde artikelen staan in Tabel 3 beschreven. De resultaten worden per overkoepelend gebied benoemd. Eerst worden de resultaten voor de frontale gebieden besproken. Folland-Ross et al. (2015) hebben *machine learning* gebruikt om verschillen in grijze stof tussen meisjes die een depressie kregen en de controlegroep in rust te onderzoeken. Resultaat van dit onderzoek is dat de dikte van de grijze massa in de rechter mediale orbitofrontale cortex het beste de initiële ontwikkeling van een depressie kan voorspellen. De grijze massa was dunner dan bij de gezonde controlegroep. De mediale orbitofrontale cortex is gelinkt aan het reageren op beloningen en emoties (Zhang et al., 2024). De dikte van de grijze massa in de laterale orbitale frontale cortex en de precentrale gyrus bleken in geen significante voorspellers.

Het onderzoek van Whittle et al. (2014) onderzoekt de ontwikkeling van de limbische en striatum volumes en de dikte van de prefrontale cortex. Hier werd gevonden dat de dorsolaterale prefrontale cortex significant dunner is geworden bij participanten die uiteindelijk een depressieve stoornis kregen. Tussen de twee fMRI metingen zat ongeveer 4 jaar. De dorsolaterale prefrontale cortex is betrokken bij hogere

cognitieve functies, zoals het veranderen van informatie in het werkgeheugen (Kane & Engle, 2002).

Het onderzoek van Mitchell and Pössel (2012) onderzocht of frontale hersenactiviteit de initiële ontwikkeling van depressie bij adolescente jongens kan voorspellen. Een verhoogde activiteit in de rechterzijde van de frontale gebieden voorspelt volgens bovenstaand onderzoek depressieve symptomen significant, vooral de rechter mediale frontale regio. Deze regio is betrokken bij het reguleren van emoties, motivatie en cognitieve functies (Xu et al., 2019).

### **Limbisch systeem**

Het limbisch systeem is eveneens verbonden aan emotieregulatie. Uit het onderzoek van Whittle et al. (2011) blijkt dat de linker en rechter hippocampus significant de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis kunnen voorspellen. De hippocampus groeit bij de uiteindelijk depressieve groep sneller dan bij de gezonde groep.

Een ander gebied uit het limbisch systeem is de amygdala. Een resultaat uit het onderzoek van Whittle et al. (2014) is dat een versnelde groei in de amygdala bij vrouwen de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis significant kan voorspellen. De amygdala is in verbinding met rostro-anterieure cingulate cortex (rACC), deze verbinding is bekeken in het onderzoek van Jin et al. (2022). Hierbij is verminderde witte stof in de verbinding significant gebleken bij het voorspellen van de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Daarentegen is de rACC op zichzelf in het onderzoek van Foland-Ross et al. (2015) en in het onderzoek van Pan et al. (2017) geen significante voorspeller. De anterieure cingulate cortex (ACC) wordt geassocieerd met emoties en motorfuncties (Devinsky et al., 1995).

Een ander onderdeel van het limbisch systeem is de insula. De insula is betrokken bij het autonome zenuwstelsel en het verwerken van sensorische informatie (Gasquoine, 2014).

In het onderzoek van Foland-Ross et al. (2015) is de grijze stof in de linker insula significant dikker bij participanten die uiteindelijk een depressieve stoornis kregen. In het onderzoek van Pan et al. (2017) waar in rust naar gebieden van het beloningssysteem werd gekeken is de linker anterior insula en de rechter anterior insula geen significante voorspeller.

Ook is er gekeken naar de insula in verbinding met andere gebieden. Het onderzoek van Pawlak et al. (2023) onderzocht of in rust functionele connectiviteit van het cognitieve controle netwerk, het default modenetwerk (DMN) en het salienetwerk mogelijke voorspellers zijn in de initiële ontwikkeling van internaliserende stoornissen. Hieruit kwam dat een significant vergrote verbinding tussen de rechter anterior insula en de rechter postcentrale gyrus significant depressieve stoornis kan voorspellen. De linker kant van deze verbinding kon dit niet significant voorspellen. De postcentrale gyrus is belangrijk bij het verwerken van sensorische informatie (DiGuseppi & Tadi, 2024).

### **Basale kernen en beloningssysteem**

Naast het limbische systeem, zijn ook de basale kernen en het beloningssysteem onderzocht. Een onderdeel van de basale kernen is de putamen, die geassocieerd wordt met cognitieve en motorfuncties (Luo et al., 2019). Uit het onderzoek van Whittle et al. (2014) blijkt dat de putamen significant groter is in de controlegroep vergeleken met de groep die uiteindelijk een depressieve stoornis kreeg. In dit onderzoek was de nucleus accumbens significant kleiner bij uiteindelijk depressieve vrouwen ten opzichte van de controlegroep. Bij de mannen in het onderzoek van Whittle et al. (2014) bleek de nucleus accumbens geen significante voorspeller. De nucleus accumbens is geassocieerd met het beloningssysteem en voldoening (Salgado & Kaplitt, 2015).

In het eerder al benoemde onderzoek van Pan et al. (2017) over beloningssystemen is de linker ventrale striatum een significante voorspeller voor de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis, maar de rechter ventrale striatum niet. Het onderzoek van Nelson et al.

(2016) kijkt of beloningspositiviteit de initiële ontwikkeling van depressie kan voorspellen bij adolescente meisjes. Beloningspositiviteit is wanneer iemand geld krijgt er een piek op de EEG te zien is als reactie op het krijgen van dit geld. In dit onderzoek moesten de participanten de volgende taak doen tijdens de EEG; de participanten kregen twee identieke deuren te zien en moesten hier een kiezen. Per deur konden participanten vijftig cent winnen of vijfentwintig cent verliezen. Uit dit onderzoek blijkt dat een verkleinde beloningspositiviteit het ontwikkelen van een depressieve stoornis significant kan voorspellen. De gebieden die significante voorspellers zijn bij het beloningssysteem van bovenstaand onderzoek zijn de mediale orbitofrontale cortex, dorsolaterale prefrontale cortex, het rechter ventrale striatum en de putamen.

### **Andere gebieden**

Niet alle hersengebieden lijken betrokken te zijn bij de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Zo zijn in het onderzoek van Foland-Ross et al. (2015) de inferieure temporale gyrus en de temporale gyrus geen significante voorspellers voor het voorspellen van de initiële ontwikkeling van depressie. De temporale gyrus is betrokken bij het verwerken van taal en het semantisch geheugen, wat de opslag van objecten en gebeurtenissen bevat (Onitsuka et al., 2004; Saumier & Chertkow, 2002). In het onderzoek van Pan et al. (2017) zijn de linker, de rechter thalamus, de pre-supplementaire motorische cortex en de hersenstam geen significante voorspellers van de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis.

Het onderzoek van Shapero et al. (2019) onderzoekt twee modellen, in het eerste model zijn de vijf beste voorspellers meegenomen. Dit model bestond uit de connectiviteit van het DMN met het supermarginale gebied, de linker dorsolaterale prefrontale cortex in verbinding met de mediale frontale gyrus, inferieure temporale gyrus en de rechter dorsolaterale prefrontale cortex verbinding met Brodmann Area (BA) 40 en met RBA46. Dit model is een significante voorspeller voor de initiële ontwikkeling van een depressieve

stoornis. Het tweede model is getest om te kijken of de twee sterkste voorspellers de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis konden voorspellen. In dit tweede model zat alleen de verbinding van het DMN met het supermarginale gebied en de connectiviteit van de dorsolaterale prefrontale cortex met BA 46. Dit model bleek dit significant te kunnen voorspellen.

### **Discussie**

In deze systematische review zijn negen onderzoeken geïnccludeerd die hebben onderzocht welke hersengebieden of verbindingen in de hersenen de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis kunnen voorspellen. In deze negen onderzoeken zijn de gebieden mediale orbifrontale cortex, dorsolaterale prefrontale cortex, rechter frontale mediale regio, rechter hippocampus, linker insula, linker ventrale striatum, en de putamen significante voorspellers gebleken bij de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis.

De hypothese dat de putamen en de hippocampus significante voorspellers zijn voor de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis is aannemelijk, omdat de resultaten van de onderzoeken van Whittle et al. (2011) en Whittle et al. (2014) in deze richting wijzen. De amygdala is alleen bij vrouwen een significante voorspeller gebleken, hierdoor is de hypothese hierover alleen voor vrouwen aannemelijk. De cingulate cortex, en de inferieure temporale kwab zijn geen significante voorspellers gebleken, dit is niet in overeenstemming met de hypothese dat deze gebieden wel significante voorspellers zijn. Over de voorspellende werking van de retrospleniale cortex is in deze systematische review geen informatie gevonden, hierdoor is het onbekend of dit gebied gerelateerd is aan de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. De resultaten van deze review komen overeen met de systematische review van Kerestes et al. (2014). Die onderzoekt welke gebieden anders zijn in jongeren met een depressieve stoornis. Hierin zijn afwijkende activiteiten en verbindingen in de ventromediale prefrontale cortex, de anterior cingulate cortex, het striatum en de



amygdala in rust gevonden. Wanneer er een beloningstaak uitgevoerd werd tijdens het onderzoek was de activatie in de gebieden ACC, de ventromediale prefrontale cortex en de amygdala afwijkend. De ACC, het striatum en de amygdala zijn ook in dit huidige onderzoek gevonden als significante voorspellers voor de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Echter de ventromediale prefrontale cortex is niet als voorspeller gevonden bij de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis, dit vergroot de kans dat dit gebied veranderd wordt door het hebben van een depressieve stoornis.

Een interessante bevinding over de insula is dat de corticale dikte van de linker insula in het onderzoek van Foland-Ross et al. (2015) een significante voorspeller gebleken is. In het onderzoek naar functionele connectiviteit in rust van Pawlak et al. (2023) is juist de verbinding van de rechter anterieure insula met de rechter postcentrale gyrus voorspellend. Daarentegen zijn in het onderzoek van Pan et al. (2017) de linker en rechter anterieure insula bij het beloningsysteem op zichzelf staand geen significante voorspeller van de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Hierbij verschilt het of de afwijkingen in de grijze stof, de witte stof, het volume of de activatie zijn. Dit komt omdat in de onderzoeken naar verschillende factoren is gekeken en er verschillende methodes zijn gebruikt om de *neuroimaging* data te verwerken. Dit maakt dat niet alle informatie vergeleken kan worden. De insula wordt gelinkt aan de somatische symptomen die mensen met een depressieve stoornis kunnen ervaren (Avery et al., 2014).

Ook de verbindingen tussen de gebieden worden geassocieerd met de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis, zo laten de modellen uit het onderzoek van Shapero et al. (2019) zien. Dit komt eveneens naar voren in het onderzoek van Jin et al. (2022) waarin de verbinding van de amygdala met de rACC naar voren komt als een significante voorspeller van de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Het is dus van belang om te kijken naar de netwerken die er in de hersenen zijn, want als daar deviaties

in zijn kan dit invloed hebben op de ontwikkeling van een depressieve stoornis. De verbinding van de amygdala met de rACC is betrokken bij emotieconflict, wat gelinkt wordt aan depressie (Etkin et al., 2006).

Het beloningssysteem wordt gelinkt aan het symptoom anhedonia, verminderde motivatie, verminderde concentratie en het minder goed kunnen maken van beslissingen (Martin-Soelch, 2009). Deze symptomen zijn passend bij een depressieve episode en hebben waarschijnlijk invloed op de ontwikkeling van een depressieve stoornis. Het beloningssysteem is een significante voorspeller gebleken van de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis in het onderzoek van Nelson et al. (2016). De hersengebieden mediale orbitofrontale cortex, dorsolaterale prefrontale cortex, het rechter ventrale striatum en de putamen zijn onderdeel van het beloningssysteem en zijn significante voorspellers gebleken in de besproken onderzoeken. Echter zijn niet alle gebieden van het beloningssysteem significante voorspellers, zoals uit het onderzoek van Pan et al. (2017) bleek.

Een ander belangrijk netwerk is emotieregulatie. Als significante voorspellers zijn in dit netwerk de volgende gebieden gevonden; de rechter frontale mediale regio, de rechter hippocampus en de linker insula. Ook de significante verbinding tussen de amygdala en de rACC wordt geassocieerd met emotieregulatie (Jin et al., 2022). Het DNM wordt geassocieerd met het symptoom van ruminatie van negatieve gedachten, dit heeft mogelijk te maken met emotieregulatie (Li et al., 2018). De effecten van deze onderzoeken zijn niet allemaal even sterk, toch lijkt emotieregulatie betrokken te zijn bij de ontwikkeling van een depressieve stoornis. Voor de thalamus en de cingulate cortex, die geassocieerd kunnen worden met emotieregulatie, is geen bewijs gevonden dat ze voorspellers zouden zijn.

Het reguleren van emoties en het niet goed reageren op negatieve gebeurtenissen is geassocieerd met het ontstaan van een depressieve stoornis, hierbij zijn meerdere hersengebieden betrokken (Joormann & Siemer, 2014). Dit past bij de *dual-process* theorie

van cognitieve kwetsbaarheid die stelt dat impliciete en expliciete denkprocessen invloed hebben op de ontwikkeling van een depressieve stoornis, waarbij het voornamelijk gaat om het interpreteren van stressvolle gebeurtenissen (Haefffel et al., 2007). Emotieregulatie speelt hierin een cruciale rol doordat het beïnvloedt hoe iemand iets interpreteert én het beïnvloedt hoe diegene ermee om gaat.

### **Sterke en Zwakke punten**

Sterke punten zijn dat de meeste onderzoeken dezelfde meetinstrumenten gebruikt hebben voor het testen op een depressieve stoornis en voor het meten van de hersengebieden. Hierdoor was de operationalisering ongeveer gelijk. De meeste onderzoeken hebben gecontroleerd voor aanwezige symptomen van een depressieve stoornis bij de eerste meting. De onderzoeken waren longitudinaal met een looptijd tussen de één en vijf jaar, dit geeft genoeg ruimte om een depressieve stoornis te ontwikkelen. Alleen doordat het een longitudinaal onderzoek is, is er kans op derde variabelen. Een groot deel van de onderzoeken heeft gecontroleerd op de meest waarschijnlijke derde variabelen.

Een minder sterk punt van de geïncludeerde onderzoeken is de steekproef. Een onderzoek dat hierin opvalt is die van Pan et al. (2017). Hierbij is de steekproefgrootte 741, echter zijn hier maar 97 participanten die nog nooit een depressieve stoornis hebben gehad. Dit komt waarschijnlijk omdat er bij het verkrijgen van de steekproef geen rekening is gehouden met voorgaande episodes. Hierdoor is de steekproef een stuk kleiner dan de initiële 741. Verder valt op dat de prevalentie van de uitkomst depressieve stoornis varieerde van 9.0% bij een steekproefgrootte van 444 tot 54.5% bij een steekproefgrootte van 33. Dit heeft te maken met de manier van werven van de participanten. Dit komt waarschijnlijk omdat de steekproef van Nelson et al. (2016) bestond uit een algemene groep van 444 participanten en het onderzoek van Foland-Ross et al. (2015) bestond uit een groep met een depressieve moeder ( $n = 33$ ). Het hebben van een depressieve moeder verhoogt het risico op een depressie

stoornis. De onderzoeken van Jin et al. (2022), Pawlak et al. (2023), Whittle et al. (2011) en Whittle et al. (2014) hadden een algemene steekproef. Het hebben van een algemene steekproef is praktischer voor het generaliseren van de resultaten en de invloed van erfelijke factoren is ook minder. Wel vergroot dit de kans op een kleiner aantal participanten die uiteindelijk een depressieve stoornis krijgt.

Dit huidige onderzoek is onderdeel van een breder onderzoek over voorspellende factoren van de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Om deze reden waren de zoektermen voor de database erg breed en niet gespecificeerd op hersenonderzoek. Omwille van de tijd was het niet mogelijk om handmatig alle artikelen te selecteren en om meerdere databases te bekijken. Deze factoren kunnen ertoe geleid hebben dat niet alle onderzoeken die aan de inclusie- en exclusiecriteria voldeden in dit onderzoek zijn gevonden. Dit kan ervoor gezorgd hebben dat er belangrijke onderzoeken over de hersengebieden in combinatie met de initiële ontwikkeling van depressie zijn gemist, deze artikelen zouden mogelijk de al gevonden bevindingen kunnen versterken of ontkrachten.

Niet alle resultaten zijn te generaliseren, aangezien een groot deel van de onderzoeken op vrouwen is gefocust en een enkele alleen op mannen. Geslacht heeft invloed op de hersenen, zo is een mannenbrein groter en zijn verschillende gebieden per geslacht groter. Mannen hebben een groter volume van de amygdala, de hypothalamus en de frontomediale cortex. Ook hebben mannen meer grijze stof en vrouwen meer witte stof in de hersenen (Zaidi, 2010). De amygdala is in het onderzoek van Whittle et al. (2011) een voorbeeld van dat niet alle resultaten te generaliseren zijn. In het onderzoek van Whittle et al. (2011) is alleen bij vrouwen de amygdala als significante voorspeller gevonden. Mogelijk omdat mannen een volumineuzere amygdala hebben dan vrouwen. Daardoor zouden bij mannen mogelijk de deviaties anders zijn.

### **Aanbeveling vervolgonderzoek**

Daarom zouden de onderzoeken die alleen bij vrouwen en alleen bij mannen zijn onderzocht, gerepliceerd moeten worden in een gemixte steekproef, waarbij gecontroleerd kan worden op geslacht. Met de resultaten van deze onderzoeken kan er gekeken worden naar preventiebehandelingen die kijken naar de betrokken systemen. Bij het beloningssysteem kan dit bijvoorbeeld met positieve preventie. Hier is het doel het vergroten van positieve ervaringen, zorgen voor een positievere blik op de wereld en sterke punten van iemand versterken (Seligman, 2002). Een preventieprogramma zou ook gericht kunnen worden op emotieregulatie, aangezien dit een belangrijk onderdeel van de ontwikkeling van een depressie lijkt te zijn. Aan te raden is om bij beide netwerken te onderzoeken welke onderdelen specifiek bij de initiële ontwikkeling horen.

Verder zijn de hersenen in de adolescentie nog in ontwikkeling, hierdoor is het van belang om te onderzoeken vanaf welk moment preventieve therapieën voor de groep met een hoog risico het best kunnen worden ingezet. Hierbij moet onderzocht worden op welk moment de preventie therapie het meest effect heeft op het voorkomen van een depressieve stoornis. Dit zou getest kunnen worden door een preventieprogramma op verschillende ontwikkelstadia's in te zetten, met per stadia een controlegroep. Vervolgens moet er worden gekeken in welke ontwikkelingsfase het grootste effect wordt bereikt. Hierbij zou de preventie kunnen focussen op het voorkomen van de veranderingen in de hersengebieden of op het leren omgaan met de veranderingen. Er moet onderzocht worden wat de beste preventie methode hiervoor is en wanneer deze ingezet kan worden. Om dit te bereiken zou er een longitudinaal onderzoek moeten komen om te meten in welk tijdsbestek de hersenen veranderen. Vervolgens moet getest worden op welk moment het beste interventie ingezet kan worden. Elke meting zou dan bestaan uit een fMRI en een diagnostisch interview. Deze metingen zouden elke twee week moeten gebeuren, dit omdat de symptomen van een

depressieve stoornis twee weken aanwezig moeten zijn om een diagnose te stellen (American Psychiatric Association, 2013a).

### **Implicaties**

Uit deze systematische review is gebleken dat een aantal gebieden en verbindingen in de hersenen voorspellend kunnen werken voor de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis bij adolescenten. Dit duidt erop dat de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis een neurobiologische basis heeft. Wanneer iemand op basis van andere voorspellers een risico lijkt te lopen op het krijgen van een depressieve stoornis, zou een fMRI of EEG dit risico verder kunnen bevestigen. Het is hierbij belangrijk om uit te zoeken op welke leeftijd dit het best gedaan kan worden. Wanneer de risicogroep bekend is zou er een preventieprogramma ingezet moeten worden die focust op emotieregulatie en het beloningssysteem. Dit lijken namelijk belangrijke netwerken te zijn voor de ontwikkeling van een depressieve stoornis.

### **Conclusie**

Deze systematische review heeft meerdere hersengebieden gevonden die betrokken lijken te zijn bij de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis. Hierin zijn afwijkingen in de grijze massa, de witte massa, het volume of de activatie gevonden. Deze gebieden lijken te maken te hebben met het beloningssysteem en de emotieregulatie, die weer gekoppeld kunnen worden aan symptomen van een depressieve stoornis. Dit onderzoek benadrukt het belang van preventieprogramma's in de kritieke periode van de adolescentie voor de groep jongeren die risico loopt op een depressieve stoornis. Waarbij het preventieprogramma mogelijk gericht moet worden op de neurobiologische factoren om de initiële ontwikkeling van een depressieve stoornis te voorkomen.

### Literatuurlijst

- American Psychiatric Association. (2013a). Depressive disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- American psychiatric Association. (2013b). Anxiety disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5<sup>th</sup> ed.).  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C., & Simmons, W. K. (2014). Major Depressive Disorder Is Associated With Abnormal Interoceptive Activity and Functional Connectivity in the Insula. *Biological Psychiatry*, 76(3), 258-266. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.027>
- Bayer, J. K., Prendergast, L. A., Brown, A., Bretherton, L., Hiscock, H., Nelson-Lowe, M., Gilbertson, T., Noone, K., Bischof, N., Beechey, C., Muliadi, F., Mihalopoulos, C., & Rapee, R. M. (2023). Prediction of clinical anxious and depressive problems in mid childhood amongst temperamentally inhibited preschool children: a population study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(2), 267-281.  
<https://doi.org/10.1007/s00787-021-01857-9>
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical Psychology Review*, 27(8), 959-985. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>
- Callaghan, B. L., Dandash, O., Simmons, J. G., Schwartz, O., Byrne, M. L., Sheeber, L., Allen, N. B., & Whittle, S. (2017). Amygdala Resting Connectivity Mediates Association Between Maternal Aggression and Adolescent Major Depression: A 7-Year Longitudinal Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(11), 983-991. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.415>

- Casement, M. D., Guyer, A. E., Hipwell, A. E., McAloon, R. L., Hoffmann, A. M., Keenan, K. E., & Forbes, E. E. (2014). Girls' challenging social experiences in early adolescence predict neural response to rewards and depressive symptoms. *Developmental Cognitive Neuroscience, 8*, 18-27.  
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.12.003>
- Charrois, T. L. (2015). Systematic reviews: what do you need to know to get started? *Can J Hosp Pharm, 68*(2), 144-148. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v68i2.1440>
- Cohen, J. R., So, F. K., Hankin, B. L., & Young, J. F. (2019). Translating Cognitive Vulnerability Theory Into Improved Adolescent Depression Screening: A Receiver Operating Characteristic Approach. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology, 48*(4), 582-595. <https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1416617>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain, 118*(1), 279-306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- Dienel, G. A. (2012). Fueling and Imaging Brain Activation. *ASN Neuro, 4*(5), AN20120021. <https://doi.org/10.1042/an20120021>
- DiGuseppi, J., & Tadi, P. (2024). Neuroanatomy, Postcentral Gyrus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function, 213*(1-2), 93-118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron, 51*(6), 871-882.



- Foland-Ross, L. C., Sacchet, M. D., Prasad, G., Gilbert, B., Thompson, P. M., & Gotlib, I. H. (2015). Cortical thickness predicts the first onset of major depression in adolescence. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *46*, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.07.007>
- Gasquoine, P. G. (2014). Contributions of the Insula to Cognition and Emotion. *Neuropsychology Review*, *24*(2), 77-87. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9246-9>
- Gray, J. P., Müller, V. I., Eickhoff, S. B., & Fox, P. T. (2020). Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: A meta-analysis of neuroimaging studies. *The American Journal of Psychiatry*, *177*(5), 422-434. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19050560>
- Haddad, M., & Boyce, P. (2017). *Fast Facts: Depression* [Book]. Health Press in S. Karger AG. <http://search.ebscohost.com.proxy-ub.rug.nl/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1630599&site=ehost-live&scope=site>
- Haefffel, G. J., Abramson, L. Y., Brazy, P. C., Shah, J. Y., Teachman, B. A., & Nosek, B. A. (2007). Explicit and implicit cognition: A preliminary test of a dual-process theory of cognitive vulnerability to depression. *Behaviour Research and Therapy*, *45*(6), 1155-1167. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.09.003>
- Hanson, J. L., Hariri, A. R., & Williamson, D. E. (2015). Blunted Ventral Striatum Development in Adolescence Reflects Emotional Neglect and Predicts Depressive Symptoms. *Biological Psychiatry*, *78*(9), 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.010>
- Hudson, J. L., Murayama, K., Meteyard, L., Morris, T., & Dodd, H. F. (2019). Early Childhood Predictors of Anxiety in Early Adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *47*(7), 1121-1133. <https://doi.org/10.1007/s10802-018-0495-6>

- Jin, J., Van Snellenberg, J. X., Perlman, G., DeLorenzo, C., Klein, D. N., Kotov, R., & Mohanty, A. (2020). Intrinsic neural circuitry of depression in adolescent females. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *61*(4), 480-491.  
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13123>
- Jin, J. W., Delaparte, L., Chen, H. W., DeLorenzo, C., Perlman, G., Klein, D. N., Mohanty, A., & Kotov, R. (2022). Structural Connectivity Between Rostral Anterior Cingulate Cortex and Amygdala Predicts First Onset of Depressive Disorders in Adolescence. *Biological Psychiatry-Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *7*(3), 249-255.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.01.012>
- Joormann, J., & Siemer, M. (2014). Emotion regulation in mood disorders.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, *9*(4), 637-671.  
<https://doi.org/10.3758/BF03196323>
- Kendall, A. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Bobova, L., Prenoveau, J. M., Revelle, W., & Craske, M. G. (2015). Prospective Associations of Low Positive Emotionality With First Onsets of Depressive and Anxiety Disorders: Results From a 10-Wave Latent Trait-State Modeling Study. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(4), 933-943.  
<https://doi.org/10.1037/abn0000105>
- Kerestes, R., Davey, C. G., Stephanou, K., Whittle, S., & Harrison, B. J. (2014). Functional brain imaging studies of youth depression: A systematic review. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 209-231. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.009>
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National

Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 617-627.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>

Kopala-Sibley, D. C., Klein, D. N., Perlman, G., & Kotov, R. (2017). Self-Criticism and Dependency in Female Adolescents: Prediction of First Onsets and Disentangling the Relationships Between Personality, Stressful Life Events, and Internalizing Psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(8), 1029-1043.

<https://doi.org/10.1037/abn0000297>

Lewinsohn, P. M., Steinmetz, J. L., Larson, D. W., & Franklin, J. (1981). Depression-related cognitions: Antecedent or consequence? *Journal of Abnormal Psychology*, 90(3), 213-219. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.90.3.213>

Li, B. J., Friston, K., Mody, M., Wang, H. N., Lu, H. B., & Hu, D. W. (2018). A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(11), 1004-1019.

<https://doi.org/10.1111/cns.12998>

Little, K., Olsson, C. A., Whittle, S., Youssef, G. J., Byrne, M. L., Simmons, J. G., Yücel, M., Foley, D. L., & Allen, N. B. (2014). Association between serotonin transporter genotype, brain structure and adolescent-onset major depressive disorder: a longitudinal prospective study. *Translational Psychiatry*, 4, Article e445.

<https://doi.org/10.1038/tp.2014.85>

Little, K., Olsson, C. A., Youssef, G. J., Whittle, S., Simmons, J. G., Yücel, M., Sheeber, L. B., Foley, D. L., & Allen, N. B. (2015). Linking the Serotonin Transporter Gene, Family Environments, Hippocampal Volume and Depression Onset: A Prospective Imaging Gene X Environment Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(4), 834-849. <https://doi.org/10.1037/abn0000101>

- Luo, X., Mao, Q., Shi, J., Wang, X., & Li, C. R. (2019). Putamen gray matter volumes in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *World J Psychiatry Ment Health Res*, 3(1).
- Martin-Soelch, C. (2009). Is depression associated with dysfunction of the central reward system? *Biochemical Society Transactions*, 37(1), 313-317.  
<https://doi.org/10.1042/bst0370313>
- McHugh, M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*, 22(3), 276-282. <https://doi.org/10.11613/bm.2012.031>
- Mercadante, A. A., & Tadi, P. (2020). Neuroanatomy, gray matter.
- Michelini, G., Perlman, G., Tian, Y., Mackin, D. M., Nelson, B. D., Klein, D. N., & Kotov, R. (2021). Multiple domains of risk factors for first onset of depression in adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, 283, 20-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.036>
- Mitchell, A. M., & Pössel, P. (2012). Frontal brain activity pattern predicts depression in adolescent boys. *Biological Psychology*, 89(2), 525-527.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.12.008>
- Muris, P., van Brakel, A. M. L., Arntz, A., & Schouten, E. (2011). Behavioral Inhibition as a Risk Factor for the Development of Childhood Anxiety Disorders: A Longitudinal Study. *Journal of Child and Family Studies*, 20(2), 157-170.  
<https://doi.org/10.1007/s10826-010-9365-8>
- Nelson, B. D., Perlman, G., Klein, D. N., Kotov, R., & Hajcak, G. (2016). Blunted neural response to rewards as a prospective predictor of the development of depression in adolescent girls. *The American Journal of Psychiatry*, 173(12), 1223-1230.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121524>

- Nimarko, A. F., Garrett, A. S., Carlson, G. A., & Singh, M. K. (2019). Neural correlates of emotion processing predict resilience in youth at familial risk for mood disorders. *Development and Psychopathology*, *31*(3), 1037-1052.  
<https://doi.org/10.1017/S0954579419000579>
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., Frumin, M., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*, *161*(9), 1603-1611.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210,  
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M.J., McKenzie J.E., Bossyut, P.M., Boutron I., Hoffman T.C., Mulrow C.D., et al. (2021). *prisma 2020 expanded checklist*. Geraadpleegd op 5 november 2023, van [http://prisma-statement.org/documents/PRISMA\\_2020\\_expanded\\_checklist.pdf](http://prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_expanded_checklist.pdf)
- Pan, P. M., Sato, J. R., Salum, G. A., Rohde, L. A., Gadelha, A., Zugman, A., Mari, J., Jackowski, A., Picon, F., Miguel, E. C., Pine, D. S., Leibenluft, E., Bressan, R. A., & Stringaris, A. (2017). Ventral striatum functional connectivity as a predictor of adolescent depressive disorder in a longitudinal community-based sample. *The American Journal of Psychiatry*, *174*(11), 1112-1119.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040430>
- Pawlak, M., Kopala-Sibley, D., & Bray, S. (2023). Resting State Functional Connectivity of the Basal Ganglia as a Marker of First Onset Internalizing Disorder in High-Risk Youth. *Biological Psychiatry*, *93*(9), S111-S111.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.02.283>

- Platt, B., Sfürlea, A., Löchner, J., Salemink, E., & Schulte-Körne, G. (2023). The role of cognitive biases and negative life events in predicting later depressive symptoms in children and adolescents. *Journal of Experimental Psychopathology*, 14(3), Article 20438087231184753. <https://doi.org/10.1177/20438087231184753>
- Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The nucleus accumbens: a comprehensive review. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 93(2), 75-93. <https://doi.org/10.1159/000368279>
- Sampaio-Baptista, C., & Johansen-Berg, H. (2017). White matter plasticity in the adult brain. *Neuron*, 96(6), 1239-1251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.026>
- Saumier, D., & Chertkow, H. (2002). Semantic memory. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2(6), 516-522. <https://doi.org/10.1007/s11910-002-0039-9>
- Seligman, M. E. (2002). Positive psychology, positive prevention, and positive therapy. *Handbook of positive psychology*, 2(2002), 3-12.
- Shapero, B. G., Chai, X. J., Vangel, M., Biederman, J., Hoover, C. S., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli, J. D. E., & Hirshfeld-Becker, D. R. (2019). Neural markers of depression risk predict the onset of depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 285, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.01.006>
- Strakowski, S., & Nelson, E. (2015). *Major Depressive Disorder*. Oxford University Press, Incorporated. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/rug/detail.action?docID=2084453>
- Sund, A. M., & Wichstrom, L. (2002). Insecure attachment as a risk factor for future depressive symptoms in early adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1478-1485. <https://doi.org/10.1097/00004583-200212000-00020>
- Swartz, J. R., Williamson, D. E., & Hariri, A. R. (2015). Developmental Change in Amygdala Reactivity During Adolescence: Effects of Family History of Depression and Stressful

Life Events. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 276-283.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020195>

Tanaka, A., Tamura, A., Ishii, R., Ishikawa, S. I., Nakazato, N., Ohtani, K., Sakaki, M., Suzuki, T., & Murayama, K. (2023). Longitudinal Association between Maternal Autonomy Support and Controlling Parenting and Adolescents' Depressive Symptoms. *Journal of Youth and Adolescence*, 52(5), 1058-1073.

<https://doi.org/10.1007/s10964-022-01722-1>

Trimbos. (z.d.). *Cijfers depressie en suïcide*. Geraadpleegd op 5 november 2023, van

<https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/> <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/depressie/depressie/>

Whittle, S., Lichter, R., Dennison, M., Vijayakumar, N., Schwartz, O., Byrne, M. L.,

Simmons, J. G., Yücel, M., Pantelis, C., McGorry, P., & Allen, N. B. (2014). Structural brain development and depression onset during adolescence: A prospective longitudinal study. *The American Journal of Psychiatry*, 171(5), 564-571.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070920>

Whittle, S., Yap, M. B. H., Sheeber, L., Dudgeon, P., Yücel, M., Pantelis, C., Simmons, J. G., & Allen, N. B. (2011). Hippocampal volume and sensitivity to maternal aggressive behavior: A prospective study of adolescent depressive symptoms. *Development and Psychopathology*, 23(1), 115-129. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000684>

World Health Organization. (z.d.). *Depression*. Geraadpleegd op 5 november 2023, van

[https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1)

Xu, P., Chen, A., Li, Y., Xing, X., & Lu, H. (2019). Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiol Genomics*, 51(9), 432-442.

<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2019>

Zaidi, Z. F. (2010). Gender differences in human brain: a review. *The open anatomy journal*, 2(1). [10.2174/1877609401002010037](https://doi.org/10.2174/1877609401002010037)

Zhang, B., Rolls, E. T., Wang, X., Xie, C., Cheng, W., & Feng, J. (2024). Roles of the medial and lateral orbitofrontal cortex in major depression and its treatment. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02380-w>



## Bijlage A

### Zoekterm voor de data in Web of Science

(((TI=( *Depression or Depressive\** or "*depressive symptom\**" or MDD or "*Major depressive disorder*" or "*mood disorder\**" or "*emotional disorder\**") OR TI=( *Anxiety or "Anxiety disorder"* )) OR KP=( *Depression or Depressive\** or MDD or "*Major depressive disorder*" or "*mood disorder\**" or "*emotional disorder\**" or *Anxiety or "Anxiety disorder"* ))) AND (TS=( *risk or risk factor\** or *contributing factor\** or *predisposing factor\** or *predict\* or cause or vulnerability factor\** or *vulnerability* ) AND TS=( *longitudinal or aetiolog\** or "*twin study*" or "*follow?up*" or *cohort or onset or "first onset" or "initial onset" or "first episode" or "initial onset" or "first episode"* )) AND (TS=( *Child\* or youth or adolescen\** or "*young people*" or *teen* ) OR TS=( "*age = 6*" or "*age = 7*" or "*age = 8*" or "*age = 9*" or "*age = 10*" or "*age = 11*" or "*age = 12*" or "*age = 13*" or "*age = 14*" or "*age = 15*" or "*age = 16*" or "*age = 17*" or "*age = 18*" )) NOT TI=( "*bipolar*" or "*\*therapy*" or "*suicid\**" or "*post traumatic\**" or *autism* or "*attention deficit*" or "*\*apnea*" or "*\*somia*" or "*psychosis*" or *treatment or therapy or intervention* ) AND (DT==( "ARTICLE" ) AND LA==( "ENGLISH" ))

Noot Afkortingen: Titel (TI); Keyword plus (KP); Topic (TS); Date (DT); Language (LA)

Tekens: Aanvullen met meerdere mogelijke tekens (\*; bv. -atology, -s, -gic ); Exacte term opzoeken ("); Aanvullen met een enkel mogelijk teken (?; bv. -e, -d, -).