



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
FACULTATEA DE PSIHOLOGIE ȘI ȘTIINȚE ALE EDUCAȚIEI
ȘCOALA DOCTORALĂ "PSIHODIAGNOSTIC ȘI
INTERVENȚII PSIHOLOGICE VALIDATE ȘTIINȚIFIC"

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**O ANALIZĂ MULTINIVELARĂ A EVALUĂRII
CONTROLULUI ATENȚIONAL ȘI A INTERVENȚILOR DE
MODIFICARE A BIASĂRII ATENȚIONALE, MEDIATE DE
REALITATE VIRTUALĂ, ÎN ANXIETATE ȘI DEPRESIE**

AUTOR: DOCTORAND FODOR LIVIU - ANDREI

ÎNDRUMĂTOR ȘTIINȚIFIC: PROF. UNIV. DR. SZAMOSKÖZI ȘTEFAN

**CLUJ-NAPOCA
2022**

MULȚUMIRI

Această teză este rezultatul interacțiunii dintre efortul meu propriu și participarea mai multor persoane valoroase. Drept urmare, în rândurile următoare, aș dori să le mulțumesc acelor care m-au ajutat să mă dezvolt din punct de vedere personal și profesional și, fără de care, nu aș fi putut finaliza această lucrare. Așadar, pentru început, aș dori să-mi exprim recunoștința față de domnul profesor Szamosközi Ștefan pentru că mi-a îndrumat teza. Supervizarea sa academică m-a ajutat să înțeleg mai bine diverse aspecte metodologice și de viață importante. În continuare, aș dori să-i mulțumesc domnului profesor Daniel David pentru că mi-a facilitat și încurajat cercetările în domeniul realității virtuale și fără de care această lucrare nu ar fi fost posibilă. Recunoștința mea se extinde, de asemenea, la Ioana Cristea, pentru mentoratul și îndrumarea sa, în domeniul meta-cercetării. Perspectiva ei științifică a avut un impact net pozitiv asupra modului meu de abordare și de înțelegere a cercetării științifice. Sunt, de asemenea, recunoscător doamnei profesor Aurora Szentagotai, doamnei profesor Anca Dobrean, domnului profesor asistent Silviu Matu și tuturor membrilor Departamentului de Psihologie Clinică și Psihoterapie al Universității Babeș-Bolyai, pentru observațiile și sprijinul lor profund, care au contribuit la dezvoltarea calității acestei teze. Mulțumiri speciale colegilor mei de birou Raluca Georgescu și Ruben Nechifor pentru sprijinul necondiționat pe care mi l-au acordat de-a lungul anilor. Nu în ultimul rând, aș dori să mulțumesc familiei mele, prietenilor și Laurei, pe al căror sprijin și reasigurare m-am putut baza în orice moment pe parcursul finalizării programului de doctorat.

Notes.

(1) Prin prezenta se atestă de către Fodor Liviu-Andrei că:

(a) Teza cuprinde lucrările de cercetare originale ale lui Fodor Liviu-Andrei în vederea obținerii titlului de doctor;

(b) părți ale tezei au fost deja publicate, în presă sau trimise pentru publicare; citatele corespunzătoare pentru aceste publicații au fost incluse în teză. În publicații au fost incluși și alți coautori, dacă aceștia au contribuit la expunerea textului publicat, la interpretarea datelor etc. (contribuția lor a fost explicată în mod clar în notele de subsol ale tezei);

(c) Teza a fost redactată în conformitate cu standardele de redactare academică (de exemplu, autorul tezei a făcut recunoașterile și citatele științifice corespunzătoare în text). Întregul text al tezei și rezumatul acesteia a fost redactat de Fodor Liviu-Andrei care își asumă întreaga responsabilitate pentru redactarea academică; de asemenea:

- A fost folosit un soft de verificare a scrierii academice (vezi la <http://www.plagiarism-detector.com/>); teza a trecut testul critic;
- O copie a setului de date/bazei de date a cercetării a fost livrată la Departament/Școala doctorală.

Semnătura pentru certificarea notelor: Doctorandul Fodor Liviu-Andrei

(2) Toate tabelele și figurile sunt numerotate în cadrul capitolului sau subcapitolului corespunzător din

teza

CUPRINS	
CAPITOLUL I. CADRU TEORETIC	4
1.1. Introducere în tema cercetării	4
1.1.1. Cadrul general	4
1.1.2. Descrierea funcționării executive și a biasărilor cognitive în general, cu accent pe controlul atențional și biasarea atențională	4
1.1.3. Descrierea intervențiilor în realitate virtuală	7
1.1.4. Evaluarea controlului atențional în realitate virtuală	8
1.1.5. Modificarea biasărilor atenționale în realitate virtuală	9
1.1.6. Rezumat și observații finale	9
CAPITOLUL II. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI METODOLOGIA GENERALĂ	11
CAPITOLUL III. CERCETAREA ORIGINALĂ	12
3.1. Studiul 1: Eficacitatea intervențiilor bazate pe realitatea virtuală pentru simptome de anxietate și depresie: O meta-analiză	12
3.1.1. Introducere	12
3.1.2. Metode	13
3.1.3. Rezultate	14
3.1.4. Discuții și concluzii	18
3.2. Studiul 2: Eficacitatea intervențiilor de modificare a biasărilor cognitive în tulburările anxioase și depresive: o meta-analiză de rețea	21
3.2.1. Introducere	21
3.2.2. Metode	22
3.2.3. Rezultate	25
3.2.4. Discuții și concluzii	27
3.3. Studiul 3: Eficacitatea unei sarcini de evaluare a controlului atențional în realitate virtuală în predicția simptomelor de anxietate/depresie, în comparație cu procedurile clasice de evaluare neuropsihologică computerizată și de evaluare a biasării atenționale	29
3.3.1. Introducere	29
3.3.2. Metode	30
3.3.3. Rezultate	34
3.3.4. Discuții și concluzii	36
3.4. Studiul 4: Eficacitatea unei intervenții de modificare a biasării atenționale în realitate virtuală: Un studiu clinic controlat exploratoriu	39
3.4.1. Introducere	39
3.4.2. Metode	40
3.4.3. Rezultate	45
3.4.4. Discuții și concluzii	46
CAPITOLUL IV. CONCLUZII GENERALE ȘI IMPLICAȚII	48
4.1. Concluzii generale	48
4.2. Implicații ale prezentei teze	50
4.2.1. Implicații metodologice	50
4.2.2. Implicații clinice	50
4.3. Limitări și direcții viitoare de cercetare	51
REFERINȚE	52

CAPITOLUL I. CADRU TEORETIC

1.1. Introducere în tema cercetării

1.1.1. Cadrul general

Obiectivul general al tezei de față este reprezentat de efortul nostru de a evalua eficacitatea unor intervenții noi, cu suport tehnologic, în evaluarea atenției și modificarea biasării atenționale, în scopul reducerii simptomatologiei de tip anxios. Mai precis, prin prezenta lucrare am intenționat să facem un pas înainte spre o mai bună înțelegere a intervențiilor de modificare a biasării atenționale în realitatea virtuală și a modului în care aceste intervenții pot fi utilizate pentru a atenua simptomatologia de tip anxios.

În acest sens, teza de față a fost construită în jurul a patru capitole. În primul capitol, am descris baza teoretică și limitările cercetării de până acum din acest domeniu. Al doilea capitol descrie obiectivele specifice ale tezei de doctorat și metodologia de cercetare care a fost utilizată pentru a îndeplini aceste obiective. Al treilea capitol detaliază cercetarea originală care a fost realizată, precum și rezultatele care au fost obținute. În cel de-al patrulea capitol am prezentat concluziile care au fost derivate din cercetarea originală, precum și implicațiile teoretice și practice. În cele din urmă, am detaliat limitările inerente ale cercetării originale și am sugerat posibile căi de cercetare viitoare.

1.1.2. Descrierea funcționării executive și a biasărilor cognitive în general, cu accent pe controlul atențional și biasarea atențională

Tulburările anxioase și depresive reprezintă cele mai răspândite tulburări de sănătate mintală, 3,94% din populația mondială fiind afectată de o tulburare anxioasă și 3,59% din populația mondială fiind afectată de o tulburare depresivă (Dattani et al., 2021). Mai precis, între 10% - 20% dintre adulți vor apela la servicii profesionale de sănătate mintală în orice perioadă de 12 luni, în legătură cu un episod de tulburare anxioasă sau depresivă, peste 50% dintre aceștia fiind afectați de un al doilea episod comorbid de tulburare anxioasă sau depresivă (Hirschfeld, 2001). Efectele ratei ridicate de comorbiditate între anxietate și depresie nu pot fi subestimate. În general, persoanele care au tulburări comorbide de anxietate și depresie tind să aibă o severitate mai mare a bolii, o cronicitate mai mare și o afectare semnificativ mai mare a funcționării profesionale, a funcționării psihosociale și a calității vieții (Olfson et al., 1997; Brown et al., 1996; Kessler et al., 1998; Sherbourne et al., 1996 apud Hirschfeld, 2001).

Pentru a supraviețui, toți indivizii trebuie să fie pregătiți să se adapteze la medii în continuă schimbare. Termenul "funcție executivă" se referă la capacitatea de adaptare prin reglarea reacțiilor reflexe la stimuli, pentru a atinge obiective care necesită manifestarea unor comportamente complexe. Funcția executivă este considerată a fi un set de abilități cognitive de ordin superior care le permite oamenilor să planifice viitorul, să exercite autocontrolul și să finalizeze cu succes un comportament orientat spre obiective. În legătură directă cu atenția ca funcție executivă, controlul atențional este definit ca fiind capacitatea unui individ de a alege la ce acordă atenție și ce ignoră și este mediat în principal de cortexul cingular anterior. Una dintre cele mai fundamentale ipoteze ale teoriei controlului atențional este aceea că, pentru a ști cum afectează anxietatea performanța atențională, este necesară

înțelegerea efectelor anxietății asupra proceselor atenționale. O sugestie este aceea că îngrijorarea poate afecta controlul atențional printr-un proces care modifică echilibrul dintre sistemele atenționale orientate spre scop și cele orientate spre stimul, sistemul atențional orientat spre stimul având un efect mult mai mare (Eysenck et al., 2007). Mai exact, deficiențele în funcționarea neurocognitivă sunt asociate cu simptomatologia anxioasă/depresivă, o abundență de dovezi evidențiind rolul deficiențelor în controlul atențional (Eysenck et al., 2007; Pacheco-Unguetti et al., 2011; Rock et al., 2014). Dovezile care susțin această ipoteză provin din cercetările axate pe biasările cognitive, mai exact din studiile care investighează biasarea atențională (Eysenck et al., 2007). În mod specific, s-a demonstrat că există o asociere puternică între controlul atențional și biasarea atențională la adulții anxioși (Derryberry & Reed, 2002). Mai mult, controlul atențional acționează ca un moderator pentru relația dintre biasarea atențională și simptomatologia de tip anxios (Campbell & Kertz, 2019; Susa et al., 2012).

Cele mai larg studiate biasări cognitive care au fost propuse ca având efecte cauzale și de menținere în anxietate și depresie, sunt biasările atenționale și cele de de interpretare.

Biasarea atențională este definită ca fiind "tendința de a prioritiza procesarea anumitor tipuri de stimuli în detrimentul altora" (Azriel & Bar-Haim, 2020). Mai exact, oamenii se pot confrunta perceptiv cu stimuli potențial nelimitați din mediul înconjurător și, deoarece sistemul cognitiv uman are resurse limitate, atenția este direcționată către anumite tipuri de stimuli, în timp alți stimuli sunt ignorați. Atunci când acest proces are loc în legătură cu stimuli amenințatori, este cunoscut sub numele de biasare a atenției legată de amenințare. Definiția exactă a biasării atenției legate de amenințări a fost propusă ca fiind "tendința de a prioritiza procesarea amenințărilor potențiale în detrimentul stimulilor benigni" (Azriel & Bar-Haim, 2020). Cu alte cuvinte, atunci când indivizii se confruntă cu un stimul amenințator, aceștia tind să îi acorde prioritate, chiar dacă în mediul înconjurător sunt prezente și alte tipuri de stimuli care concurează pentru atenție, cum ar fi stimulii neutri sau pozitivi.

Dovezile științifice privind legătura dintre simptomatologia de tip anxios și tendința de biasare atențională către stimuli amenințatori au fost derivate în mare parte din abordări de cercetare care implică sarcina "dot-probe" (MacLeod et al., 1986). Această sarcină computerizată constă într-un număr mare de repetări ale unor probe. În fiecare probă, participantul observă o serie de evenimente, și anume: 1) o cruce de fixare care are rolul de a direcționa privirea participantului spre ecranul computerului; 2) după ce crucea de fixare dispare de pe ecran, pentru o scurtă durată (de obicei 500 de milisecunde), pe ecranul computerului este prezentată o pereche de stimuli, unul amenințator și unul neutru; 3) după ce stimulii dispar de pe ecran, este prezentată o sondă-țintă în locul în care a fost prezentat unul dintre stimuli. Participantul trebuie să reacționeze cât de repede poate la sonda-țintă, de obicei prin apăsarea unei taste, iar alocarea atenției este determinată în funcție de timpul necesar pentru a reacționa la sonda-țintă. În majoritatea studiilor s-a constatat faptul că participanții cu simptomatologie anxioasă răspund mai repede atunci când sonda înlocuiește stimulul amenințator, decât atunci când sonda înlocuiește stimulul neutru (Mogg & Bradley, 1998).

În timp ce un astfel de proces (o biasare atențională față de amenințare) poate avea anumite avantaje evolutive, el poate duce, de asemenea, la o sensibilizare excesivă pentru detecția amenințărilor. Există numeroase dovezi că acest fenomen se întâmplă la persoanele cu simptomatologie anxioasă (Williams et al., 1997). S-a considerat că biasarea atențională are un rol activ în inițierea și menținerea

simptomatologiei anxioase (Koster et al., 2004), fiind în același timp responsabilă și de alte modificări, cum ar fi creșterea frecvenței, intensității și duratei simptomatologiei anxioase (Azriel & Bar-Haim, 2020). Mai mult, s-a demonstrat că a avea o biasare atențională față de amenințare duce la rezultate mai slabe în urma terapiei cognitiv-comportamentale (Campbell & Kertz, 2019).

Având în vedere rolul causal al biasării atenționale în tulburările de anxietate, a fost dezvoltată o procedură numită training de modificare a biasării atenționale pentru a reduce biasarea atențională față de stimulii legați de amenințare și, prin acest mecanism, pentru a reduce simptomatologia anxioasă. Mai exact, adoptând o cale alternativă la terapiile cognitiv-comportamentale clasice, care vizează modificarea gândurilor automate prin restructurare cognitivă și, astfel, reducerea simptomatologiei anxioase, procedurile de intervenție pentru modificarea biasării atenționale vizează reducerea simptomatologiei anxioase prin modificarea biasării atenționale față de amenințare, în loc de modificarea gândurilor automate (David et al., 2013). Antrenamentul de modificare a biasării atenționale este o intervenție computerizată și utilizează paradigma dot probe descrisă mai sus pentru modificarea bias-urilor, urmărind în același timp formarea automată a unui mod alternativ de procesare a informațiilor.

Avantajele unei astfel de intervenții de modificare al biasării atenționale sunt imediat evidente. În primul rând, intervenția este foarte ușor de realizat, singurul echipament necesar fiind un computer de birou sau un laptop. Sarcina de modificare a biasării atenționale este relativ ușor de construit și configurat la nivel local, utilizând un software precum PsychoPy, Inquisit sau Pebl, sau poate fi implementată online prin intermediul software-ului PsychoPy sau prin intermediul programării web clasice. Mai mult, procedura este complet automatizată, fără a fi nevoie ca terapeutul să intervină în timpul procedurii. Aceste avantaje fac, de asemenea, ca procedurile de modificare a biasării atenționale să fie ideale pentru a fi utilizate ca o completare a intervențiilor terapeutice clasice sau ca temă terapeutică pentru acasă.

Există, de asemenea, o serie de dezavantaje cu care se confruntă metodele actuale de evaluare a controlului atențional și/sau procedurile de modificare a biasării atenționale, printre care cele mai relevante sunt rezultatele mixte în ceea ce privește eficiența terapeutică pentru modificarea biasării atenționale și faptul că aceste proceduri sunt monotone, neinteractive. În primul rând, există rezultate mixte în literatura de specialitate atunci când se discută despre eficacitatea procedurilor de modificare a biasării atenționale. În ceea ce privește intervențiile de modificare a biasării atenționale pentru tulburările de anxietate, o serie de meta-analize au raportat reduceri mici, frecvent nesemnificative, ale simptomelor în comparație cu condițiile de control (Cristea et al., 2015; Heeren et al., 2015), în timp ce altele au raportat efecte semnificative de o amploare mai mare (Linetzky et al., 2015; Price et al., 2016). În plus, intervențiile au fost comparate doar în pereche, neexistând nicio investigație în care să fie comparate simultan toate intervențiile de modificare a biasărilor cognitive pentru simptomatologia anxioasă. În al doilea rând, s-a sugerat în cercetări anterioare faptul că procedurile de evaluare a controlului atențional și/sau de modificare a biasării atenționale sunt monotone și pot fi percepute ca fiind plictisitoare de către participanții la cercetare, pe măsură ce durata de evaluare/intervenție crește (Van Ryckeghem et al., 2018). Pentru a contracara acest lucru, au fost propuse o serie de soluții. Pe de o parte, o soluție sugerată ar fi creșterea interesului față de sarcină prin utilizarea unor elemente motivaționale, cum ar fi o recompensă pentru o performanță adecvată sau introducerea unor elemente de gamificare, cum ar fi un sistem de punctaj (Dennis & O'Toole, 2014;

Karoly & Crombez, 2018). Pe de altă parte, o soluție alternativă ar fi utilizarea unui context similar celui din viața reală. De exemplu, în cazul modificării biasării atenționale pentru durere, s-a propus utilizarea unor indicatori reali pentru durere, mai degrabă decât reprezentarea semantică a durerii (de exemplu, cuvinte care sunt adesea asociate cu senzația de durere sau imagini sugestive de durere) prezentate într-un context sigur (Karoly & Crombez, 2018; Van Ryckeghem & Crombez, 2014). În cazul tulburărilor de anxietate, o adaptare a propunerii menționate mai sus nu ar fi foarte fezabilă. O abordare alternativă ar fi schimbarea în primul rând a mediului, mai degrabă decât a stimulilor, și anume implementarea antrenamentului astfel încât acesta să poată fi efectuat într-un mediu de realitate augmentată / virtuală care poate fi construit și personalizat pentru a semăna cu contexte și scenarii din viața reală.

1.1.3. Descrierea intervențiilor în realitate virtuală

Ivan Sutherland a creat ecranul Ultimare în 1965, tehnologie care a avut prima interfață generată de calculator, permițând oamenilor să interacționeze cu realitatea virtuală în timp real (Sutherland, 1965).

De atunci, intervențiile în realitate virtuală au fost utilizate pentru o gamă largă de obiective terapeutice, fie ca intervenții independente, fie ca și componente ale unor planuri terapeutice compozite. Au fost efectuate cercetări empirice pentru a evalua eficacitatea intervențiilor în realitate virtuală pentru frica de zbor (Hodges et al., 1996; Wiederhold & Wiederhold, 1998; North & Rives, 2003), frica de a conduce (Kaussner et al., 2020), frica de înălțime (Rothbaum, Hodges, Kooper, et al., 1995; Rothbaum, Hodges, Opdyke, et al., 1995; North et al., 1996a), agorafobie (North, North, & Coble, 1995b; North, North, & Coble, 1996b), claustrofobie (Booth & Rachman, 1992; Botella et al., 1998), teama de a vorbi în public (Harris, Kemmerling și North, 2002), tulburarea de spectru autist (Strickland, 1996), experiența corporală în tulburările de alimentație (Riva, 1997), tulburarea de stres posttraumatic (Rothbaum și colab., 1999; Rizzo și colab., 2010), tulburarea obsesiv-compulsivă (North și North, 2000), tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (Rizzo și colab., 2000). În mod specific, terapia prin realitate virtuală pentru tulburările de anxietate a apărut în primul rând ca o alternativă practică la expunerea in vitro și in vivo, tratamente care, în ciuda eficacității lor incontestabile, nu sunt de obicei adoptate din cauza faptului că sunt percepute atât de către pacienți (Garcia-Palacios et al., 2007), cât și de către terapeuți (Schumacher et al., 2017) ca fiind invazive. În plus, cercetările efectuate până în prezent pentru a investiga eficacitatea intervențiilor în realitate virtuală au evidențiat rezultate promițătoare. Una dintre primele meta-analize realizate în acest sens (Parsons & Rizzo, 2008) a indicat faptul că mărimile efectului în favoarea realității virtuale în comparație cu grupurile de control aglutinate au fost foarte mari, de la 0,87 pentru tulburarea de stres posttraumatic la 1,79 pentru tulburarea de panică cu agorafobie. O altă meta-analiză de pionierat (Powers & Emmelkamp, 2008) a arătat faptul că 1) terapiile care implică realitate virtuală au fost mai eficiente decât grupurile de control, cu o mărime mare a efectului de $d = 1,11$, 2) terapiile care implică realitate virtuală au fost mai eficiente decât grupurile de control în ceea ce privește măsurile pentru stres general ($g = 0,5$), măsurile cognitive ($g = 1,30$), măsurile comportamentale ($g = 1,27$) și măsurile pentru psihofiziologie ($g = 0,68$). În sfârșit, o meta-analiză mai recentă și mai riguroasă (Oprîș et al., 2012) a identificat 1) o mărime ridicată a efectului în favoarea intervențiilor în realitate virtuală în comparație cu lista de așteptare ($d = 1,12$), un rezultat care a avut stabilitate în timp (la follow-up) și 2) faptul că există o legătură

directă între doză și răspuns, și anume că numărul de sesiuni de realitate virtuală este un moderator semnificativ din punct de vedere statistic al mărimii efectului, respectiv mărirea efectului crește liniar odată cu creșterea numărului de sesiuni. În concluzie, s-ar părea că intervențiile în realitate virtuală sunt eficiente în comparație cu condițiile de control "pasive" și cel puțin la fel de eficiente ca și condițiile de control "active". Intervențiile în realitate virtuală vin însă cu o serie de avantaje și dezavantaje, care trebuie să fie luate în considerare înainte de a fi utilizate într-o schemă de tratament. Printre avantaje, fără a fi exhaustivi, putem menționa faptul că medii de realitate virtuală mai simple pot fi dezvoltate și implementate pe smartphone-uri, evitându-se astfel necesitatea unor configurații hardware foarte costisitoare. Un alt avantaj este reprezentat de faptul că terapia în realitate virtuală are potențialul de a avea o validitate ecologică ridicată, de a fi foarte imersivă, iar imersiunea (adică cantitatea și calitatea datelor senzoriale care sunt percepute din mediul de realitate virtuală) determină în mod direct prezența utilizatorului (Cummings & Bailenson, 2016). Prezența a fost definită ca sentimentul pacientului de "a fi acolo" în mediul virtual (Slater & Wilbur, 1997), un construct care s-a dovedit a fi asociat cu eficiența terapeutică (Price, 2011). În plus, aplicațiile de realitate virtuală au potențialul de a oferi, ca rezultat, măsurători obiective ale eficacității tratamentului, cum ar fi scorurile totale, punctele, numărul de erori și așa mai departe, oferind căi alternative de explorare a eficacității tratamentului, dincolo de instrumentele clasice de evaluare clinică și/sau de autoevaluare. Printre dezavantajele terapioare în realitate virtuală, din nou, fără a fi exhaustivi, putem menționa cybersickness (adică senzația de amețală/greață cauzată de mișcarea în mediul virtual) și rentabilitatea, în sensul că mediile complexe de realitate virtuală (în ceea ce privește atributele vizuale / auditive și interactivitatea) pot fi rulate doar pe configurații hardware relativ scumpe.

1.1.4. Evaluarea controlului atențional în realitate virtuală

De obicei, controlul atențional a fost evaluat folosind metode de tip creion-hârtie, cum ar fi "trail-making test" (TMT) sau sarcini computerizate, cum ar fi sarcina de performanță continuă (CPT). Luând în considerare limitările descrise mai sus (de exemplu, metodele clasice de evaluare sunt considerate monotone, non-interactive), s-au urmărit noi linii de cercetare pentru a investiga dacă evaluarea controlului atențional bazată pe realitate virtuală poate reprezenta o alternativă fezabilă și eficientă. De exemplu, o meta-analiză care a investigat validitatea convergentă a evaluării neurocognitive bazate pe realitate virtuală, a indicat faptul că a existat o asociere medie între măsurile obținute în realitate virtuală și măsurile clasice sau computerizate. (Neguț et al., 2015). Cu toate acestea, s-a afirmat faptul că instrumentele de evaluare bazate pe realitatea virtuală pot fi mai dificile decât instrumentele de evaluare de tip creion-hârtie sau cele computerizate, deoarece necesită resurse cognitive suplimentare pentru a face față mediului virtual și perifericelor asociate (Neguț et al., 2016). Într-adevăr, o meta-analiză care a investigat dificultatea sarcinilor instrumentelor de evaluare bazate pe realitate virtuală în comparație cu metodele clasice de evaluare, a constatat că sarcinile de evaluare care sunt integrate într-un mediu virtual sunt mai dificile, necesitând mai multe resurse cognitive decât metodele clasice de evaluare (Neguț et al., 2016). Ambele meta-analize s-au concentrat asupra funcțiilor executive în general, fără a distinge controlul atențional. În plus, studiile care au fost incluse în aceste meta-analize s-au concentrat pe participanți sănătoși sau pe un spectru clinic îngust (de exemplu, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, schizofrenia,

leziuni cerebrale traumatice), participanții sănătoși fiind de obicei norma. Ori, după cum știm și am menționat mai sus, deficitul în funcționarea neurocognitivă sunt asociate cu simptomatologia de tip anxios/depresiv, o abundență de dovezi evidențiind rolul deficitelor în controlul atenției. Cu toate acestea, după cunoștințele noastre, nu există studii care să fi investigat puterea discriminatorie comparativă a evaluării controlului atențional bazat pe realitate virtuală, în comparație cu metodele clasice, computerizate și/sau creion-hârtie, în ceea ce privește simptomatologia de tip anxios și/sau depresiv.

1.1.5. Modificarea biasărilor atenționale în realitate virtuală

În ceea ce privește procedurile de modificare a biasării atenționale în realitate virtuală, literatura de specialitate este extrem de săracă. Până în prezent, există doar două studii care au încorporat proceduri de modificare a biasării atenționale în medii virtuale (Urech et al., 2015; Ma et al., 2019). Deși oferă rezultate semnificative și foarte informative în ceea ce privește evaluarea și modificarea biasării atenționale bazate pe realitatea virtuală, aceste studii au o serie de limitări, respectiv 1) primul studiu a fost realizat ca un studiu conceptual, adoptând un design de intervenție pre-post, fără a folosi un grup de control (Urech et al., 2015) și 2) în cel de-al doilea studiu nu a fost implementat un grup de control care să beneficieze de intervenția "clasică", toate grupurile experimentând imersiunea în realitate virtuală, scopul studiului fiind acela de a discerne eficacitatea diferitelor dimensionalități ale stimulilor virtuali. Această stare de fapt ilustrează în mod clar de ce sunt necesare mai multe cercetări în domeniul evaluării și modificării biasării atenționale bazate pe realitatea virtuală.

1.1.6. Rezumat și observații finale

Anxietatea și depresia reprezintă probleme globale majore, cu un impact clinic, economic și social profund, peste 7 % din populația mondială suferind de una dintre aceste probleme de sănătate mintală la un moment dat (Dattani et al., 2021). Știm că deficitul în funcționarea neurocognitivă sunt asociate cu simptomatologia anxioasă/depresivă, în special cu deficiențe în controlul atențional (Eysenck et al., 2007; Pacheco-Unguetti et al., 2011; Rock et al., 2014), așa cum reiese din studiile din domeniul biasărilor cognitive, mai exact din studiile care investighează biasarea atențională (Eysenck et al., 2007). Știm, de asemenea, că s-a considerat că biasarea atențională are un rol activ în inițierea și menținerea simptomatologiei anxioase (Koster et al., 2004), fiind totodată responsabilă și de alte modificări, cum ar fi creșterea frecvenței, intensității și duratei simptomatologiei anxioase (Azriel & Bar-Haim, 2020). Mai mult, evaluarea și intervențiile bazate pe realitate virtuală s-au maturizat suficient, existând un corpus semnificativ de cercetări desfășurate în această direcție. Cu toate acestea, există încă unele întrebări care rămân, și domenii de cercetare care merită investigații suplimentare.

În primul rând, meta-analizele efectuate până în prezent cu privire la eficacitatea intervențiilor în realitate virtuală pentru anxietate au unele limitări, una dintre cele mai importante fiind faptul că nu s-au luat în considerare comorbiditățile atunci când s-a investigat eficacitatea tratamentului, or este bine cunoscut faptul că prezența simptomelor depressive comorbide este asociată cu rezultate mai slabe în urma tratamentului (Kalin, 2020).

În al doilea rând, în ceea ce privește intervențiile de modificare a biasărilor cognitive pentru tulburările de anxietate, rezultatele meta-analizelor efectuate pentru a investiga eficacitatea acestora sunt mixte, unele raportând efecte mici sau nesemnificative (Cristea et al., 2015; Heeren et al., 2015), în timp ce altele raportează dimensiuni mai mari ale efectului (Linetzky et al., 2015; Price et al., 2016). Ca și în cazul meta-analizelor privind intervențiile bazate pe realitatea virtuală, niciun studiu nu a luat în considerare comorbiditățile, iar intervențiile au fost comparate doar în mod perechi, unele combinații sau perechi posibile de tratamente nefiind niciodată investigate.

În al treilea rând, chiar dacă cercetările privind utilizarea evaluării controlului atențional bazat pe realitate virtuală au ajuns la maturitate și avem unele rezultate în ceea ce privește puterea de discriminare în cazul unor probleme de sănătate mintală, cum ar fi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, nu știm dacă acest tip de evaluare este eficient în a discrimina între indivizii cu simptome de tip anxios/depresiv și indivizii sănătoși și, prin urmare, dacă este potrivit pentru a fi potențial utilizat în procesul de diagnosticare.

În al patrulea rând, literatura de cercetare privind utilizarea realității virtuale în modificarea biasării atenționale este extrem de săracă, cu doar două studii care au pătruns pe această cale de cercetare, dintre care niciunul nu a folosit un grup de control care ar oferi mai multe informații despre eficacitatea modificării biasării atenționale bazate pe realitatea virtuală.

CAPITOLUL II. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI METODOLOGIA GENERALĂ

Prin intermediul prezentei teze, am urmărit să testăm eficacitatea procedurilor bazate pe realitatea virtuală pentru evaluarea controlului atențional și modificarea biasării atenționale.

Primul obiectiv major al prezentei cercetări a fost acela de a investiga eficacitatea intervențiilor bazate pe realitate virtuală, în comparație cu condițiile de control pasiv sau activ, pentru simptomatologia anxioasă și simptomatologia depresivă comorbidă. Având în vedere că dovezile empirice de până acum suferă unele limitări și că nu au existat actualizări în acest sens pentru o perioadă semnificativă de timp, este nevoie de cercetări actualizate sub forma unei sinteze cantitative. Pentru acest obiectiv, am efectuat o metaanaliză a 39 de studii, cuprinzând 52 de comparații directe între intervențiile bazate pe realitate virtuală și condițiile de control pasiv sau activ, investigând în același timp și potențialii moderatori ai mărimii efectului, calitatea studiilor, bias-ul de publicare și ratele de abandon al tratamentelor (**Studiul 1**).

Al doilea obiectiv major al prezentei cercetări a fost acela de a investiga eficacitatea comparativă a intervențiilor de modificare a biasărilor cognitive în ceea ce privește simptomatologia de tip anxios, simptomatologia de tip depresiv, simptomatologia de tip anxios comorbidă și simptomatologia de tip depresiv comorbidă. Având în vedere faptul că 1) intervențiile au fost comparate doar în mod perechi în studii individuale, neexistând nicio investigație în care intervențiile de modificare a biasărilor cognitive pentru simptomatologia anxioasă să fie comparate simultan într-un cadru metaanalitic, și 2) nefiind investigate anterior efectele intervențiilor asupra comorbidităților, este necesar ca această lacună din literatură să fie completată. În acest sens, am realizat o meta-analiză de tip rețea a 85 de studii, 65 privind anxietatea și 20 privind depresia. (**Studiul 2**).

Având în vedere faptul că puterea de discriminare a metodelor de evaluare a controlului atențional bazate pe realitate virtuală, în comparație cu metodele clasice, nu a fost investigată pentru persoanele anxioase / depresive și pentru persoanele sănătoase, în Studiul 3 ne-am propus să urmărim acest **al treilea** obiectiv de cercetare. Pentru a realiza acest lucru, am efectuat un studiu în care indivizii anxioși / depresivi și controalele sănătoase au efectuat o sarcină de evaluare a controlului atențional bazată pe realitate virtuală, echivalentul computerizat al sarcinii menționate anterior și o sarcină de măsurare a biasării atenționale. Am urmărit să comparăm timpii de răspuns și ratele de eroare între aceste trei metode de evaluare, cu scopul de a stabili dacă metoda de evaluare în realitate virtuală este mai eficientă în a discrimina între indivizii afectați și cei sănătoși decât sarcinile computerizate clasice. Am investigat, de asemenea, posibilele efecte adverse, ușurința de utilizare a sistemului virtual, nivelul de prezență indus de mediul virtual și stresul/încărcarea mentală percepută (**Studiul 3**).

Cel de **al patrulea obiectiv** major al prezentei cercetări, având în vedere lipsa investigațiilor în acest sens, a fost acela de a evalua eficacitatea unei proceduri de modificare a biasării atenționale bazate pe realitate virtuală, comparativ cu versiunea clasică computerizată, în modificarea biasării atenționale și reducerea simptomatologiei de tip anxios. În acest sens, am efectuat un studiu clinic controlat în care am randomizat participanții fie la intervenția de modificare a biasării atenționale bazată pe realitate virtuală, fie la intervenția clasică, computerizată. De asemenea, am investigat posibilele efecte adverse, ușurința de utilizare a sistemului virtual, nivelul de prezență indus de mediul virtual și stresul/încărcarea mentală percepută (**Studiul 4**).

CAPITOLUL III. CERCETAREA ORIGINALĂ

3.1. Studiul 1: Eficacitatea intervențiilor bazate pe realitatea virtuală pentru simptome de anxietate și depresie: O meta-analiză¹

3.1.1. Introducere

Realitatea virtuală (RV) a captat o atenție semnificativă ca fiind un instrument eficient ca și costuri pentru furnizarea de tratamente psihologice (Freeman et al., 2017). Expunerea la realitatea virtuală (VRE), în special, este considerată un tratament eficient pentru mai multe tulburări de anxietate (David et al., 2013), la egalitate cu expunerea in vivo/IVE (Gerardi et al., 2010; Oprîș et al., 2012), deși au fost exprimate unele îndoieli cu privire la calitatea acestor dovezi (Meyerbröcker & Emmelkamp, 2010).

În timp ce multe recenzii narative și comentarii s-au axat pe intervențiile de RV, doar trei recenzii sistematice cu meta-analize au examinat eficacitatea acestora în cadrul unor studii controlate randomizate/RCT (McCann et al., 2014; Oprîș et al., 2012; Turner & Casey, 2014), iar acestea prezintă anumite deficiențe. Studiile incluse au fost publicate până cel târziu în 2014, iar de atunci au fost efectuate mult mai multe studii, având în vedere că tehnologia RV a devenit mai accesibilă. Rezultatele, altele decât cele legate de anxietate, au fost rareori analizate, deși datele privind unele dintre acestea s-au acumulat. Efectele intervențiilor RV asupra abandonului tratamentului au rămas neclare, cu unele speculații privind o posibilă superioritate (Botella et al., 2015; Freeman et al., 2017; Meyerbröcker & Emmelkamp, 2010), aceste efecte nefiind însă evaluate într-o meta-analiză.

Doar o singură metaanaliză (Turner & Casey, 2014) a luat în considerare eterogenitatea între mărimile efectului (ES), dar a făcut acest lucru doar descriptiv, fără a oferi o cuantificare. Evaluarea calității (McCann et al., 2014; Turner & Casey, 2014) s-a bazat pe instrumente mixte și potențial inadecvate care au inclus elemente care nu au legătură cu niciun tip de bias al studiilor (de exemplu, fidelitatea tratamentului) (Armijo-Olivo et al., 2013), ceea ce ar putea confunda relația dintre calitatea studiilor și efectele tratamentului. Doar o singură metaanaliză (Turner & Casey, 2014) a luat în considerare bias-ul de publicare, cu rezultate contradictorii între metodele de evaluare utilizate (testul lui Egger și fail-safe N). În plus, multe studii de RV sunt efectuate pe un număr mic de participanți, ceea ce expune metaanalizele la "efectele studiilor mici" (Sterne et al., 2000), acea noțiune că studiile mai mici prezintă efecte diferite, adesea mai mari, ale tratamentului decât studiile mari. Au fost examinați puțini moderatori potențiali, cu rezultate în general contradictorii în ceea ce privește intensitatea tratamentului sau tipul de grup de comparație. Un potențial moderator încă neinvestigat se referă la implicarea dezvoltatorilor de instrumente și intervenții de RV în studii, deoarece acestea sunt adesea proiecte realizate în scopul obținerii unui profit comercial.

¹ Acest studiu a fost publicat

Fodor, L. A., Coteș, C. D., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ștefan, David, D., & Cristea, I. A. (2018). The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 10323. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>

În consecință, raportăm o meta-analiză a eficacității intervențiilor îmbunătățite prin RV în cadrul RCT-urilor, pentru simptomele de anxietate și depresie, precum și pentru abandonul tratamentului, împreună cu evaluarea riscului de bias, a eterogenității și a potențialilor moderatori.

3.1.2. Metode

Identificarea și selectarea studiilor

O căutare a literaturii în bazele de date PubMed, PsycInfo, EMBASE și Cochrane Central Register of Controlled Trials a fost efectuată până în mai 2015, actualizată în martie 2016 și ulterior în august 2017, folosind cuvintele cheie "virtual reality", "therapy", "exposure", "intervention", "treatment", și un filtru pentru studii randomizate. De asemenea, am căutat printre referințele celor mai recente review-uri sistematice și meta-analize.

Studiile au fost incluse dacă au fost a) RCT-uri care comparau b) o intervenție îmbunătățită prin RV cu un control sau cu o intervenție psihologică activă pentru c) adulți, d) măsurau rezultate legate de depresie și anxietate și e) erau publicate în reviste de specialitate. Am inclus studii care comparau o condiție îmbunătățită prin RV cu controale (de exemplu, lista de așteptare, placebo, tratament ca de obicei) sau condiții active care nu utilizează RV.

Calitatea studiilor și extragerea datelor

Am utilizat patru criterii din instrumentul de evaluare a riscului de bias (RoB), dezvoltat de Cochrane Collaboration (J. P. T. Higgins et al., 2011), care evaluează posibilele surse de bias în RCT-uri. Au fost evaluate următoarele domenii: a) generarea adecvată a secvenței de alocare, b) camuflarea alocării la condiții, c) prevenirea cunoașterii intervenției alocate (blinding-ul evaluatorilor) și d) abordarea adecvată a datelor incomplete cu privire la rezultate. Am calculat, de asemenea, un scor general RoB pentru fiecare studiu, acordând 1 punct pentru fiecare sursă de bias evaluată ca având un risc scăzut.

De asemenea, am extras o serie de variabile din studiile incluse. Detalii despre interacțiunea cu mediul virtual au fost extrase din secțiunile de metode care descriu intervenția sau tehnologia utilizată. Pentru fiecare studiu, am notat (1) pe ce elemente s-a bazat interacțiunea cu mediul RV (de exemplu, vizual, sonor, haptic) și (2) dacă autorii au evaluat sau nu în mod explicit sentimentul de prezență sau imersiune în cadrul studiului, cu ajutorul unor instrumente validate sau ad hoc. Am cuantificat, de asemenea, prima componentă prin tabularea numărului de elemente de interacțiune pe care fiecare studiu le-a utilizat, ca un indicator foarte rudimentar al gradului de interacțiune.

Implicarea unui dezvoltator a fost codificată folosind informațiile disponibile în fiecare studiu, la secțiunea din metodă care descria pachetul de terapie RV utilizat. În cazul în care autorii pachetului de RV nu erau enumerați în articolul original, am căutat în mod independent pe internet programul sau pachetul RV specific utilizat pentru a identifica autorii acestuia.

Meta-analiza

Am calculat și am grupat ES individuale cu ajutorul Comprehensive Meta-Analysis (CMA versiunea 3.3.070) și Stata (Stata SE, versiunea 15).

Pentru anxietate și depresie, am calculat diferența medie standardizată (SMD) la post-test și la follow-up, prin scăderea scorului mediu al grupului de comparație (control sau tratament activ) din scorul mediu al grupului cu RV și împărțirea rezultatului la deviația standard cumulată a celor două grupuri. Am raportat indicatorul corectat în funcție de potențialul bias indus de eșantioane reduse (Hedges et al., 1985), Hedges' g. De asemenea, am transformat SMD în numărul necesar pentru a fi tratat (NNT), utilizând formula lui Kraemer & Kupfer (Kraemer & Kupfer, 2006). NNT reprezintă numărul de pacienți care ar trebui să fie tratați pentru a genera un rezultat pozitiv suplimentar (Laupacis et al., 1988).

Având în vedere variabilitatea considerabilă dintre măsuri, le-am grupat în simptome de anxietate și depresive. Acestea au inclus toate aceste măsuri, indiferent dacă au fost măsurate prin scale sau subscale generale sau specifice tulburărilor.

Abandonurile au fost definite ca fiind toți participanții randomizați care nu au terminat tratamentul, indiferent de motive. Odds ratio (OR) a indicat șansele participanților de a renunța la tratamentul în cadrul grupului VR față de grupul de comparație, cu OR subunitare indicând șanse mai mici de abandon în grupul VR.

Am efectuat analize de sensibilitate excluzând valorile outlier și, respectiv, excluzând studiile cu un număr mic (N) de participanți.

Heterogenitatea a fost evaluată cu ajutorul statisticii I^2 , cu valori de 25%, 50% și, respectiv, 75% indicând o eterogenitate scăzută, moderată și ridicată (J. P. T. Higgins et al., 2003). Am calculat intervale de încredere (CI) de 95% în jurul lui I^2 (J. P. A. Ioannidis et al., 2007), utilizând abordarea necentrală bazată pe χ^2 (Orsini et al., 2006). Pentru moderatorii categoriali, am efectuat analize de subgrup utilizând metoda cu efecte mixte, care utilizează un model cu efecte aleatorii în cadrul subgrupurilor și unul cu efecte fixe între subgrupuri (Borenstein et al., 2009). Pentru moderatorii continui, analizele de meta-regresie au utilizat un model de probabilitate maximă restrânsă cu metoda Knapp-Hartung (Borenstein et al., 2009).

Am investigat efectele dimensiunii reduse și bias-ul de publicare folosind o varietate de metode. Am recurs la inspecția vizuală a graficului funnel și a graficelor funnel cu contururi îmbunătățite (Peters et al., 2008), în care liniile de contur indică regiunile în care un test al efectelor tratamentului a fost semnificativ pentru diferite niveluri stabilite pentru semnificația statistică. Am utilizat, de asemenea, teste statistice pentru efecte mici ale studiilor. În cazul rezultatelor continue, am efectuat testul lui Egger (Egger et al., 1997) pentru asimetria graficului funnel și a graficelor Galbraith corespunzătoare (Galbraith, 1988) dacă testul a indicat o asimetrie semnificativă. Am utilizat, de asemenea, procedura "trim-and-fill" (Duval & Tweedie, 2000) ca metodă complementară pentru a ajusta pentru potențialul bias de publicare / efectele studiilor mici. Pentru ratele de abandon, deoarece acestea erau rezultate binare grupate cu OR, am utilizat testul Harbord (Harbord et al., 2006).

3.1.3. Rezultate

Selecția și includerea studiilor

Căutarea a generat 1394 de înregistrări (720 după eliminarea duplicatelor). Am exclus 374 de înregistrări pe baza inspecției rezumatelor și am examinat textele integrale pentru 346 de articole. Figura 1 raportează organigrama procesului de

includere în conformitate cu ghidurile PRISMA (Moher et al., 2009). Ulterior, 42 de studii au îndeplinit criteriile noastre de includere, dintre care șase au avut date insuficiente pentru calcularea ES. În urma contactării autorilor originali, am obținut date pentru un studiu. Pentru alte două, autorul a confirmat că eșantioanele se suprapuneau cu cele din studiile incluse mai mari. Pentru alte 3 studii rămase, autorii nu au furnizat date, rămânând astfel un total de 39 de studii în metaanaliză.

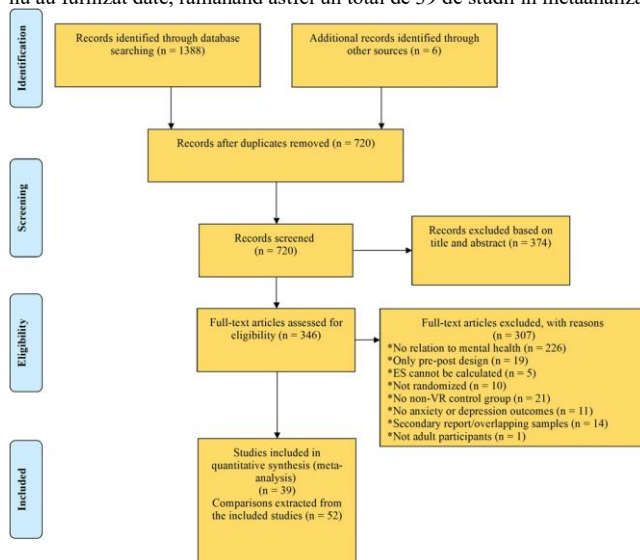


Figura 1. Diagrama PRISMA a procesului de selecție a studiilor

Caracteristicile studiilor incluse

Cele 39 de RCT-uri au inclus 52 de comparații relevante, cu 869 de participanți în condiția îmbunătățită de RV și 1122 în condiții de control sau de tratamente active. Cele mai frecvente afecțiuni au fost tulburările de anxietate și cele legate de anxietate (de exemplu, PTSD) (31 de studii). Cea mai frecvent utilizată terapie RV a fost expunerea în RV (VRE) (în 21 din cele 39 de RCT), urmată de VRCBT (în 19 din cele 39 de RCT). Numărul de ședințe de RV a variat de la 1 la 16. Cel mai utilizat dispozitiv RV a fost head-mounted display (HMD) (35 de studii). În afară de feedbackul vizual, majoritatea studiilor au inclus sunetul (27 de studii) sau o anumită formă de navigare (18 studii). Doar 6 studii au evaluat în mod explicit prezența sau imersiunea în mediul virtual. În cele mai multe cazuri, dezvoltatorii programului RV utilizat se numărau, de asemenea, printre autori (27 de studii).

Calitatea studiilor incluse

Majoritatea studiilor au prezentat un risc incert sau ridicat de bias pentru trei domenii. Patru RCT-uri au avut un RoB scăzut pentru toate cele patru domenii. Nouăsprezece studii au fost cotate cu RoB scăzut într-un singur domeniu.

Terapie îmbunătățită prin RV în comparație cu o condiție de control

Pentru rezultatele privind anxietatea, au fost agregate douăzeci și trei de RCT-uri, $g = 0,79$, IC 95% 0,57 - 1,02, NNT = 2,36, cu o eterogenitate substanțială ($I^2 = 59\%$, IC 95% 35 - 74). Analizele restrânse la participanții cu o tulburare de anxietate (17 comparații) au condus la estimări ușor mai mici: $g = 0,72$, IC 95% 0,51 până la 0,94, NNT = 2,56, cu o eterogenitate la fel de substanțială ($I^2 = 58\%$, IC 95% 28 până la 76). Excluderea a trei potențiali outliers a dus la o scădere mică, $g = 0,73$, IC 95% 0,55 la 0,92, și la o eterogenitate redusă ($I^2 = 36\%$; IC 95% 0 la 63). Doar 7 studii au avut cel puțin 25 de participanți randomizați în fiecare braț. ES agregat al acestora a fost $g = 0,64$, IC 95% 0,39 până la 0,88, iar eterogenitatea a fost încă prezentă ($I^2 = 42\%$; IC 95% 0 până la 76).

Pentru depresie, au fost reunite zece RCT, $g = 0,73$, IC 95% 0,25 - 1,21, NNT = 2,54, cu o eterogenitate ridicată ($I^2 = 71\%$, IC 95% 45 - 85). Excluderea unui outlier a dus la o scădere considerabilă, $g = 0,60$, IC 95% 0,19 la 1,01, $I^2 = 62\%$. Doar un singur studiu a avut cel puțin 25 de participanți randomizați în fiecare grup.

Rezultatele la follow-up au fost raportate doar în două RCT pentru anxietate și într-unul pentru depresie. Șaptesprezece studii au raportat rate de abandon diferite de zero în cel puțin un grup și nouă studii au raportat abandonuri zero în ambele grupuri.

Ratele de abandon nu au fost semnificativ diferite între grupuri, cu estimări similare pentru metodele Mantel-Haenszel (OR = 1,34, IC 95% 0,95 - 1,89, $\chi^2 = 3,06$, $p = 0,08$) și Peto (OR = 1,37, IC 95% 0,96 - 1,95, $\chi^2 = 3,06$, $p = 0,08$).

Terapia îmbunătățită prin RV în comparație cu o condiție activă

Pentru anxietate, au fost reunite 29 de RCT-uri, $g = -0,02$, IC 95% -0,14 până la 0,10, cu o eterogenitate scăzută ($I^2 = 20\%$, IC 95% 0 până la 50). Analizele restrânse la studiile cu participanți cu o tulburare de anxietate (23 de comparații) au dus, de asemenea, la efecte nesemnificative (deși ușor mai favorabile intervențiilor non-RV), $g = -0,10$, IC 95% -0,24 la 0,04, cu estimări similare ale eterogenității, $I^2 = 26\%$, IC 95% 0 la 55. Rezultatele au rămas aproape la fel după excluderea a doi potențiali outliers, $g = -0,02$, IC 95% -0,13 la 0,08, $I^2 = 0\%$, și în analizele limitate la studiile cu cel puțin 25 de participanți randomizați pe grup, $g = -0,05$, IC 95% -0,19 la 0,07, $I^2 = 1\%$.

Pentru depresie, au fost agregate treisprezece RCT-uri, $g = 0,004$, IC 95%: -0,20 până la 0,21, cu o eterogenitate scăzută ($I^2 = 26\%$, IC 95% 0 până la 62). Excluderea unui outlier a condus la estimări similare, $g = 0,07$, IC 95%: -0,10 la 0,25, $I^2 = 0\%$, la fel ca și analizele care au exclus studiile cu N mici, $g = -0,03$, IC 95%: -0,27 la 0,20, $I^2 = 0\%$.

Rezultatele pentru anxietate la follow-up au fost raportate în 15 RCT-uri, $g = -0,07$, IC 95% -0,28 până la 0,13, cu o eterogenitate moderată ($I^2 = 40\%$, IC 95% 0 până la 75). Rezultatele au fost similare după excluderea unui outlier, $g = -0,02$, IC 95% -0,19 la 0,14, $I^2 = 8\%$. Simptomele depresive la follow-up au fost raportate în 5 RCT-uri, $g = -0,19$, IC 95% -0,62 la 0,23, cu o eterogenitate moderată ($I^2 = 57\%$).

Opsprezece studii au raportat rate de abandon diferite de zero în cel puțin un grup și zece studii au raportat abandonuri zero în ambele grupuri. Ratele de abandon nu au fost semnificativ diferite între grupuri, cu rezultate similare pentru metodele

Mantel-Haenszel (OR = 1,05, IC 95% 0,77 până la 1,43, $\chi^2 = 14,06$, $p = 0,66$) și Peto (OR = 1,05, IC 95% 0,77 până la 1,43, $\chi^2 = 0,12$, $p = 0,72$).

Analize de subgrup și meta-regresie

Mediul de recrutare a fost un moderator semnificativ pentru comparația dintre intervențiile îmbunătățite prin RV și cele de control ($p = 0,02$) pentru anxietate, cu cele mai mici ES pentru recrutarea din mediul militar și cele mai mari pentru recrutarea dintr-o clinică. Tipul de tulburare de anxietate a fost, de asemenea, un moderator semnificativ ($p < 0,01$), dar acest rezultat este cel mai probabil afectat de eterogenitatea ridicată prezentă în cadrul unora dintre subgrupurile mici, după cum arată intervalele de încredere foarte mari din jurul I^2 . Efectele au fost foarte ridicate pentru fobia specifică (3 studii, $g = 1,79$, IC 95% 0,64 până la 2,94) și pentru tulburarea de panică, deși aceasta din urmă a fost studiată doar în 2 studii. Efectele au fost, de asemenea, ridicate pentru anxietatea de zbor (3 studii, $g = 0,82$, IC 95% 0,42 - 1,22). Efectele au fost mici pentru PTSD (4 studii, $g = 0,39$, IC 95% 0,04 până la 0,74) și moderate pentru anxietatea socială (5 studii, $g = 0,67$, IC 95% 0,25 până la 1,09). În comparația cu alte terapii active, tipul de intervenție RV (VRE vs. VR CBT) a fost un moderator semnificativ ($p = 0,02$) pentru rezultatele privind anxietatea. În subgrupul (12 comparații) în care terapia îmbunătățită prin RV a fost VRE, intervenția non-VR a fost ușor mai eficientă ($g = -0,18$, IC 95% -0,35 până la -0,006). În acest subgrup, intervenția non-VR a constat în expunerea imagină (6 comparații), CBT (2 comparații) și expunerea in vivo (4 comparații).

Meta-regresia univariată a indicat relații negative semnificative între anul publicării și atât anxietate (pantă = -0,06, IC 95%: -0,09 până la -0,03), cât și depresie ES (pantă = -0,10, IC 95%: -0,18 până la -0,02) în comparația cu condițiile de control, care au fost menținute în analizele de sensibilitate cu excluderea valorilor outlier. Numărul de elemente de interacțiune cu mediul virtual a fost asociat pozitiv cu rezultatele pentru anxietate (pantă = 0,22, IC 95%: 0,01 la 0,42), dar acest rezultat nu a fost menținut într-o analiză de sensibilitate care exclude valorile outlier. Pentru contrastul cu alte condiții active, anul publicării, vârsta medie și, respectiv, scorul RoB au fost semnificativ legate de ES pentru anxietate, dar numai relația cu vârsta (pantă = 0,02, IC 95%: 0,006 la 0,04) a fost menținută în analizele care au exclus valorile outlier.

Efectele studiilor de dimensiuni mici și bias-ul de publicare

Inspecția vizuală a indicat o până asimetrică atât pentru anxietate, cât și pentru depresie. Graficele cu contururi au arătat că, în cazul anxietății, majoritatea studiilor cu erori standard mai mari au avut rezultate care au depășit pragul statistic convențional de $p < 0,05$, o proporție considerabilă dintre acestea fiind chiar semnificative la pragul mai conservator de $p < 0,01$. Rezultatele au fost similare pentru depresie, deși numărul ES-urilor a fost mult mai mic. Testul Egger al interceptului de regresie a fost semnificativ din punct de vedere statistic atât pentru rezultatele privind anxietatea (intercept = 2,03, IC 95% 0,07 până la 3,98, $p = 0,04$), cât și pentru cele privind depresia (intercept = 3,24, IC 95% 0,10 până la 6,39, $p = 0,04$). Graficele Galbraith pentru anxietate au evidențiat același model, deoarece studiile cu precizie scăzută (adică inversa erorii standard) nu s-au împrăștiat la întâmplare în jurul liniei de regresie, cele mai multe dintre ele având estimări ale efectului în beneficiul intervenției RV. Pentru depresie, modelul nu a fost concludent, probabil din cauza numărului mic

de studii. În cele din urmă, procedura Duval și Tweedie "trim-and-fill" a indicat, de asemenea, efecte induse de studiile mici pentru anxietate și depresie. În cazul anxietății, ajustarea pentru studiile potențial lipsă ($n = 5$) a fost asociată cu scăderea ES de la 0,79 la 0,62, în timp ce pentru depresie ($n = 3$), aceasta a făcut ca ES cumulat să fie nesemnificativ. Au existat indicații reduse a efectelor studiilor mici sau a bias-ului de publicare pentru comparația cu alte tratamente active, cu testul lui Egger nesemnificativ și fără ajustare pentru studiile lipsă, cu excepția depresiei.

Pentru ratele de abandon, testul Harbord nu a indicat efecte ale studiilor mici (coeff = 0,16, IC 95% -1,92 până la 2,24, $p = 0,87$). Cu toate acestea, este important de remarcat faptul că această analiză poate fi părtinitoare, deoarece a exclus studiile cu număr zero de abandonuri în ambele brațe, care au fost, de asemenea, unele dintre studiile cu N mai mic.

3.1.4. Discuții și concluzii

În această meta-analiză, am evidențiat efecte moderate până la mari ale intervențiilor RV în comparație cu condițiile de control (de exemplu, lista de așteptare, placebo, relaxare, tratament ca de obicei), pentru simptomele de anxietate și depresie. Numărul de studii cu follow-up a fost prea mic pentru o estimare semnificativă a ES. A existat o eterogenitate moderată spre mare și un număr de studii cu valori extreme. Majoritatea studiilor au avut un număr mic de participanți și au existat dovezi substanțiale de efecte induse de studiile mici pentru rezultatele privind anxietatea, ceea ce indică un potențial bias de publicare. Numărul limitat de studii care au raportat rezultatele privind depresia ne-a împiedicat să tragem o concluzie semnificativă cu privire la efectele induse de studiile mici. Ajustarea pentru asimetria graficului funnel, precum și analizele de sensibilitate care au exclus valorile outlier sau s-au limitat la studiile cu un număr moderat de participanți randomizați pe grup au redus ES pentru anxietate, deși acesta a rămas încă moderat spre mare. Doar 7 studii care au raportat rezultate privind anxietatea au randomizat cel puțin 25 de participanți în fiecare grup. Dovezile persistente pentru efecte ale studiilor mici, precum și eterogenitatea semnificativă, aruncă îndoiele asupra credibilității efectelor mari observate pentru anxietate (Dechartres et al., 2014; J. P. A. Ioannidis et al., 2007; Nüesch et al., 2010). Heterogenitatea a continuat să rămână moderată, cu intervale de încredere mari, chiar și atunci când au fost excluse valorile extreme, ceea ce arată că nu a fost pur și simplu produsul secundar al câtorva studii. Două treimi dintre studii au utilizat grupuri de control de tip listă de așteptare iar dimensiunile efectului au fost mari în cazul comparațiilor cu liste de așteptare. Utilizarea de controale de tip listă de așteptare ar putea umfla în mod involuntar și artificial dimensiunile efectului atât pentru rezultatele privind anxietatea, cât și pentru cele privind depresia (Cuijpers et al., 2016; Furukawa et al., 2014).

În comparație cu intervențiile active, dimensiunile efectului au fost nesemnificative atât pentru anxietate, cât și pentru depresie, la post-test și la follow-up. Heterogenitatea a fost mică spre moderată și au existat dovezi limitate de asimetrie a graficului funnel sau de efecte induse de studiile mici. Analizele de sensibilitate care au exclus valorile outlier sau s-au limitat la studii cu cel puțin 25 de participanți randomizați în fiecare grup au produs estimări similare. Au existat mai multe studii în această din urmă categorie (12) decât în condițiile de comparație cu controlul (7), dar acestea au fost totuși o minoritate. Toate studiile, cu excepția unuia singur, au avut puterea de a testa superioritatea, nu echivalența sau non-inferioritatea (Christensen,

2007), astfel încât ar fi prematur să interpretăm constatările noastre ca fiind dovada unor efecte echivalente. Cele mai frecvent utilizate intervenții active non-RV au fost IVE și CBT, ambele dovedite a fi eficiente pentru anxietate și depresie, fiind astfel potențial dificil de depășit.

Intervențiile îmbunătățite prin VR nu au redus rata de abandon, producând rate de abandon similare cu cele din condițiile de control și alte intervenții active. Aceste constatări contrazic speculațiile anterioare privind un posibil beneficiu comparativ (Botella et al., 2015; Freeman et al., 2017; Meyerbröcker & Emmelkamp, 2010).

Marea majoritate a RCT-urilor privind intervențiile de RV au prezentat un risc ridicat sau incert de bias în toate domeniile. Două meta-analize anterioare (McCann et al., 2014; Turner & Casey, 2014) au examinat riscul pentru bias folosind combinații de instrumente, care au inclus aspecte care nu au legătură cu niciun tip de bias al studiului (de exemplu, formarea furnizorilor), ceea ce ar putea să ascundă efectele de distorsiune. În schimb, noi am utilizat instrumentul Cochrane Risk of Bias (J. P. T. Higgins et al., 2011), care evaluează domeniile susceptibile de a denatura rezultatele. Doar patru studii au putut fi evaluate ca având un nivel scăzut de RoB în toate domeniile luate în considerare, ceea ce ne-a împiedicat să evaluăm în mod fiabil relația dintre riscul de bias global al studiilor și rezultate.

Deși prezența dezvoltatorilor de intervenții RV în rândul autorilor nu a fost asociată în mod semnificativ cu schimbări în magnitudinea efectelor, merită subliniat faptul că marea majoritate a studiilor au implicat un astfel de dezvoltator. De exemplu, pentru comparația cu condițiile de control, doar cinci mărimi ale efectului pentru anxietate au provenit din studii independente, iar 17 din studii care au implicat dezvoltatorul. Ca atare, este posibil ca variabilitatea insuficientă din eșantionul nostru de studii incluse să ne fi împiedicat să detectăm diferențe mai subtile. În plus, am examinat doar dacă unul dintre autori a dezvoltat programul de tratament RV utilizat, nu și eventualele implicări comerciale cu companiile de RV, ceea ce ar putea reprezenta, fără îndoială, un conflict de interese mai direct. Cu toate acestea, deoarece majoritatea articolelor nu au raportat aceste informații, nu am putut să le examinăm în mod sistematic.

Am identificat puțini moderatori, din cauza faptului că majoritatea subgrupurilor erau mici și afectate de o eterogenitate ridicată în cadrul grupului. Mediul de recrutare a părut să aibă o influență asupra ES în comparațiile dintre condițiile de RV și cele de control, cu efecte mai mici pentru recrutarea din mediul militar, dar acesta poate fi, de asemenea, un rezultat exagerat, deoarece unele dintre subgrupuri conțineau un număr foarte limitat de studii. Tipul de diagnostic de anxietate a părut, de asemenea, a fi un moderator semnificativ, cu efecte ridicate pentru fobia specifică și anxietatea de zbor, și efecte moderate sau mici pentru anxietatea socială și PTSD. Tipul de intervenție activă utilizată a părut să conteze, expunerea îmbunătățită prin RV având efecte ușor mai mici decât intervențiile non-VR.

Anul publicării a fost asociat în mod constant în mod negativ cu rezultatele, deși motivele acestei tendințe au rămas neclare. O creștere a numărului de studii de dimensiuni mai mari sau cu risc de bias mai mic pare puțin probabilă, având în vedere că am observat puține astfel de studii. Scăderea aparentă a eficacității odată cu trecerea timpului ar putea fi, de asemenea, un produs secundar al utilizării timpurii a studiilor pilot, studii cu putere redusă în care numai efectele mari pot depăși pragul de semnificație, unui puternic bias de publicare inițial pentru rezultatele pozitive, precum și bias-ului de decalaj în timp, prin care studiile cu rezultate pozitive sunt publicate

primele și domină domeniul, până când studiile negative, dar la fel de importante, sunt publicate (J. P. T. Higgins & Green, 2011; J. P. Ioannidis, 1998).

Din punctul de vedere al diseminării și implementării, rezultatele noastre lasă câteva întrebări deschise. Intervențiile îmbunătățite de realitatea virtuală au avut efecte moderate sau mari în comparație cu condițiile de control, deși aceste efecte au fost probabil umflate de mai mulți factori din proiectarea și implementarea studiilor. Am putut găsi puține diferențe față de alte intervenții active. Acestea ar putea fi interpretate ca dovezi că intervențiile potențate de RV ar putea fi adăugate la arsenalul de intervenții, ca o altă alegere eficientă, disponibilă pentru clinicieni și pacienți.

Cu toate acestea, alte aspecte cheie rămân neclare. Deși ar fi intuitiv să se considere că intervențiile îmbunătățite prin RV sunt mai eficiente din punct de vedere al costurilor decât tratamentele tradiționale pentru anxietate, în special expunerea în vivo, lipsesc cercetările care să susțină această afirmație. În plus, aceasta ar putea depinde de tulburarea specifică vizată. De exemplu, în cazul anxietății legate de zbor, ar putea părea evident că ar fi mai eficient din punct de vedere al costurilor să se efectueze o expunere îmbunătățită prin RV decât să se cumpere un bilet de avion pentru expunerea în vivo. În schimb, pentru anxietatea legată de înălțime, ar putea fi mai rentabil să se urce o scară cu un pacient, decât să se cumpere un sistem HMD și să se plătească pentru dezvoltarea unui mediu VR complet imersiv. Cu toate acestea, acest tip de tehnologie adaptată, imersivă și sofisticată nu pare să fie prea mult utilizată, chiar și în studiile recente, ceea ce complică și mai mult un calcul realist al rentabilității. De asemenea, s-ar putea susține că intervențiile îmbunătățite prin VR ar putea fi deosebit de potrivite pentru tulburările în care alte intervenții active au fost mai puțin eficiente.

Cel mai important, multe dintre studiile existente sunt slab raportate și expuse la bias-uri diverse. Efortul de a merge mai departe ar trebui să se concentreze în primul rând pe creșterea calității studiilor de RV. Sunt necesare studii mai mari care să minimizeze riscul de bias prin înregistrare prospectivă și raportare transparentă și completă, precum și prin utilizarea unor grupuri de control credibile. Un studiu recent în curs de desfășurare descris într-un protocol publicat este un astfel de exemplu (Miloff et al., 2016). De asemenea, studiile ar trebui să raporteze analize de rentabilitate în încercarea de a clarifica dacă și în ce condiții sunt rentabile tratamentele potențate de RV și în ce condiții. În plus, având în vedere predominanța studiilor efectuate de dezvoltatorii de tratamente RV, studiile efectuate în mod independent sunt, de asemenea, esențiale. Este esențial ca rezultatele negative să beneficieze de spațiu în reviste pentru a aborda potențialul bias de publicare.

3.2. Studiul 2: Eficacitatea intervențiilor de modificare a biasărilor cognitive în tulburările anxioase și depresive: o meta-analiză de rețea²

3.2.1. Introducere

Agenda actuală de cercetare pentru tratamentele psihologice recomandă trecerea la dezvoltarea intervențiilor în mod mecanicist, prin traducerea rezultatelor experimentale (Holmes et al., 2018). Intervențiile de modificare a biasărilor cognitive (CBM) sunt exemple prototipice. Acestea înglobează o diversitate de abordări cu multiple variante în fiecare, cum ar fi modificarea biasării atenționale (ABM), modificarea biasărilor de interpretare (CBMI) sau antrenamentul de abordare și evitare (AAT). În toate, este manipulat un bias cognitiv țintă, participanții fiind învățați, adesea fără a fi instruiți în mod explicit, să acorde atenție preferențială, să proceseze anumite tipuri de stimuli (de exemplu, pozitivi, neutri), evitând simultan alți stimuli (de exemplu, negativi, amenințatori) (MacLeod & Mathews, 2012). Intervențiile CBM sunt atrăgătoare datorită accesibilității și scalabilității, deoarece constă în sesiuni scurte ale unei sarcini bazate pe calculator, eventual administrată online.

Cu toate acestea, eficacitatea intervențiilor CBM este controversată. Meta-analizele studiilor controlate randomizate (RCT) au ajuns adesea la concluzii surprinzător de diferite. Pentru cea mai investigată formă (de exemplu, ABM pentru tulburările de anxietate), unele meta-analize au raportat reduceri mici, adesea nesemnificative, ale simptomelor în comparație cu condițiile de control (Cristea et al., 2015; Heeren et al., 2015), în timp ce altele au raportat efecte semnificative de o amploare mai mare (Linetsky et al., 2015; Price et al., 2016). Au existat mai puține studii pentru depresie, cu rezultate mixte (Cristea et al., 2015; Menne-Lothmann et al., 2014).

Diversitatea procedurilor CBM este reflectată de o varietate de grupuri de control, ceea ce face ca standardul de evaluare a eficienței CBM să fie incert. De exemplu, din cauza sarcinilor computerizate, care de obicei nu necesită o acțiune conștientă din partea participanților, mai multe studii au utilizat o condiție de control menită să funcționeze ca un "placebo". Această sarcină de control "fără contingență" sau de "instruire falsă" este identică cu intervenția activă, fără a favoriza un tip de stimul, adică stimulii pozitivi sau neutri apar la fel de frecvent ca și cei negativi. Ca și în cazul placebo, unele studii au raportat beneficii pentru participanții randomizați la acest braț de control (Boettcher et al., 2013). În plus, nu este clar dacă anumite versiuni de CBM sunt mai eficiente decât altele pentru anumite simptome specifice.

Din cauza rarității studiilor care compară variantele de CBM între ele, și cu diferite grupuri de control, aceste întrebări nu pot fi rezolvate printr-o meta-analiză tipică de comparații directe între perechi. În schimb, metaanalizele de rețea (NMA) sintetizează dovezile directe și indirecte, permițând estimarea efectelor comparative chiar și în absența studiilor care compară direct intervențiile (Leucht et al., 2016).

² Acest studiu a fost publicat

Fodor, L. A., Georgescu, R., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ș., David, D., Furukawa, T. A., & Cristea, I. A. (2020). Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(6), 506–514. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30130-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30130-9)

Prin urmare, am efectuat NMA-uri pentru a determina eficacitatea relativă a procedurilor CBM (adică ABM, CBMI, AAT), comparate între ele și cu grupurile de control, pentru simptomatologia anxioasă și depresivă.

3.2.2. Metode

Identificarea și selectarea studiilor

O căutare a literaturii în bazele de date PubMed, PsycINFO, EMBASE și Cochrane Central Register of Controlled Trials a fost efectuată până la 7 februarie 2020, utilizând combinații de termeni (atât ca tezaur de vocabular controlat, cât și ca text liber) referitoare la "cognitive bias modification", "attention* bias modification", "attention* bias training", "interpret* bias modification" și "anx*", "fear", "depress*", "dysth*", "obsess*", "phob*", "panic", "agoraphob*", "ptsd", "post traumatic", "acute stress", "adjustment disorder". De asemenea, am inspectat referințele din cele mai recente analize sistematice și meta-analize (Cristea et al., 2015; Hallion & Ruscio, 2011; Heeren et al., 2015; Liu et al., 2017). Au fost luate în considerare publicațiile peer-review în limbile engleză, română, spaniolă, italiană, germană și olandeză.

Studiile eligibile au fost RCT-uri care au comparat o intervenție CBM cu o condiție de control pentru simptome de tip anxios sau depresiv măsurate pe scale clinice validate, la adulții cu simptome de anxietate sau depresie, fie diagnosticate, cu un interviu de diagnosticare (de exemplu, Structured Clinical Interview for DSM-IV) sau o scală clinică validată (de exemplu, Liebowitz Social Anxiety Scale/LSAS), sau de intensitate subclinică evaluată pe o scală clinică validată. Participanții cu simptome anxioase sau depresive comorbide au fost eligibili. Tulburările au fost definite în conformitate cu DSM-IV/IV-TR, deoarece recrutarea în majoritatea studiilor a fost probabil anterioară DSM-5. Studiile combinate de CBM și o altă intervenție au fost eligibile, cu condiția ca grupul de control să fi primit și intervenția auxiliară. Au fost excluse studiile care contrastează CBM cu o intervenție activă non-CBM (de exemplu, terapia cognitiv-comportamentală). Măsurătorile tip stare ale anxietății sau ale dispoziției depresive au fost neeligibile, deoarece acestea nu indexează în mod fiabil simptomele de importanță clinică.

Extragerea datelor

Am extras informații despre: (1) Eșantionul: clinic (diagnosticat) sau subclinic (simptome ridicate); (2) Numărul total de participanți randomizați (N); (3) Intervenția CBM: AAT; ABM; CBM-I; (4) Condiția de control: Tratament simulat (SHAM), ABM opus (OABM); Lista de așteptare (WL); (5) Numărul de sesiuni CBM; (6) Locație: laborator, acasă, clinică sau combinații; (7) Rezultate pentru anxietate și depresie; și (8) Anul publicării.

Simptomatologie primară

Ne-am așteptat ca studiile să utilizeze mai multe măsurători, prin urmare am pre-specificat o ierarhie. Pentru studiile care au raportat atât rezultate pentru anxietate, cât și pentru depresie, am luat în considerare mai întâi rezultatul primar declarat de investigator. În cazul în care nu a fost identificat niciunul, l-am selectat pe

baza focus-ului intervenției, de exemplu, rezultatele privind anxietatea pentru tulburările de anxietate. Instrumentele de interviu clinic au fost preferate în detrimentul celor de auto-raportare, dacă erau disponibile.

Simptomatologie secundară

Deoarece anxietatea și depresia sunt foarte comorbide (Lamers et al., 2011), am luat în considerare, de asemenea, depresia comorbidă (în studiile de CBM pentru tulburările de anxietate) și anxietatea comorbidă (în studiile de intervenții CBM pentru tulburările depresive).

Calitatea studiilor

Am utilizat instrumentul de evaluare a riscului de bias, dezvoltat de Cochrane Collaboration (J. P. Higgins et al., 2016), care evaluează posibilele surse de bias în RCT-uri. Au fost evaluate următoarele domenii: a) generarea secvenței aleatorii, b) ascunderea alocării, c) blinding-ul participanților și a personalului, d) blinding-ul evaluatorilor rezultatelor, e) date incomplete privind rezultatele și f) raportarea selectivă a rezultatelor. Domeniul c) a fost considerat cu risc scăzut în cazul în care s-a încercat blinding-ul participanților, indiferent dacă au fost efectuate verificări ulterioare pentru a determina dacă aceasta a fost menținută. Pentru domeniul d), au fost prioritizate măsurătorile clinice. Pentru autoraportare, participanții au fost considerați ca fiind proprii evaluatori (J. P. Higgins et al., 2016), fiind acordate calificative de risc scăzut dacă aceștia au fost blindați cu privire la intervenția primită. Domeniul e) a fost evaluat ca având un risc scăzut dacă toți participanții randomizați au fost incluși în analiză, prin utilizarea unei abordări de tip intenție de tratament (ITT) sau toate datele erau disponibile. Domeniul f) a fost evaluat ca având un risc scăzut dacă rezultatele primare și secundare au fost pre-specificate într-un protocol înregistrat prospectiv sau în înregistrarea studiului ca trial, fără modificări substanțiale între înregistrare și publicare. Studiile înregistrate retrospectiv sau neînregistrate au fost evaluate ca fiind neclare.

Doi cercetători independenți (LAF, RG) au extras datele privind rezultatele și au evaluat riscul de bias, iar dezacordurile au fost rezolvate prin consens după discuții cu un alt autor (IAC).

Meta-analiza

Toate analizele au fost efectuate în STATA/SE 15 (StataCorp.2017, 2017) (pachetele "network" și "mvmeta" (Chaimani et al., 2013; I. White, 2015; I. R. White, 2011)) și R (R Core, 2018) (pachetul "netmeta" (Rucker et al., 2019)).

Mediile, abaterile standard (SD) și dimensiunile eșantioanelor din fiecare grup au fost utilizate pentru a calcula dimensiunile efectului între grupuri (ES) ca diferențe medii standardizate (SMD) post-intervenție și intervalul de încredere (CI) corespunzător de 95%. SMD reprezintă diferența dintre mediile grupurilor de intervenție și cele de control împărțită la deviația standard cumulată. Au fost preferate datele ITT, atunci când au fost disponibile. În cazul în care datele erau insuficiente pentru calcularea ES, au fost contactați autorii studiilor. Am utilizat meta-analiza multivariată cu efecte aleatorii cu restricționat maximum likelihood (REML) pentru a efectua patru NMA (câte una pentru fiecare simptomatologie). Am reprezentat grafic

rezultatele sub formă de diagrame de rețea, în care dimensiunea nodurilor este direct proporțională cu numărul de pacienți, în timp ce grosimea liniilor care leagă nodurile este ponderată de numărul de studii care evaluează direct comparația. În plus, am construit diagrame de rețea care au încorporat riscul de bias pentru fiecare domeniu evaluat, utilizând legături colorate pentru a reprezenta riscul de bias scăzut, ridicat și neclar. Nivelul de bias specific comparației a fost stabilit ca fiind ratingul din majoritatea studiilor din fiecare comparație (modul) (Chaimani et al., 2013).

Ipoteza tranzitivității a fost evaluată prin inspectarea vizuală a caracteristicilor relevante ale studiilor. Pe baza literaturii anterioare, am luat în considerare doi potențiali moderatori de efect (numărul de sesiuni și cadrul de livrare) și am examinat distribuțiile acestora între comparații. Consistența rețelei, măsura în care studiile incluse sunt comparabile, atât din punct de vedere statistic, cât și din punct de vedere substanțial (J. Higgins et al., 2012), a fost evaluată prin trei metode. În primul rând, pentru a detecta inconsistența globală semnificativă, am utilizat un model de interacțiune design-by-treatment cu o statistică globală Wald care, în cazul consistenței, urmează o distribuție χ^2 (Donegan et al., 2013; I. R. White et al., 2012) (valorile p nesemnificative indică lipsa de inconsistență). În al doilea rând, am utilizat o abordare specifică de tip buclă pentru a estima factorul de inconsistență (IF) în fiecare buclă, ca fiind diferența absolută între estimările directe și indirecte, utilizând un test Z pentru a decide dacă inconsistența este semnificativă (Veroniki et al., 2013) (adică limita inferioară a IC 95% a IF atinge zero). În al treilea rând, am utilizat o metodă de divizare laterală, o adaptare frecventistă a metodei bayesiene ierarhice originale (Dias et al., 2010; Donegan et al., 2013). Aceasta raportează efectele directe și indirecte estimate ale tratamentului și diferența dintre acestea, consecvența fiind dedusă pe baza valorii p pentru diferență.

Diagramele de contribuție au afișat contribuțiile diferențiate ale comparațiilor directe la efectul sumar al rețelei. Intervențiile au fost clasificate prin calcularea suprafeței sub clasamentul cumulativ (SUCRA), care denotă probabilitatea (în procente) de eficacitate superioară pentru fiecare intervenție, în comparație cu o intervenție teoretică ideală (adică întotdeauna cea mai bună, fără incertitudine).

Eterogenitatea a fost investigată prin afișarea de forest plot-uri, inclusiv efectele sumare împreună cu IC 95% și intervalele de predicție (PrI) corespunzătoare de 95% pentru toate comparațiile. Intervalele de predicție reprezintă intervale de încredere ale distribuției aproximative de predicție a studiilor viitoare, luând în considerare eterogenitatea (J. P. T. Higgins et al., 2009). Am efectuat în continuare trei analize de sensibilitate, excluzând studiile: (1) care utilizează AAT, conceput inițial pentru tratarea dependențelor (Cristea et al., 2016); (2) pe participanții cu PTSD, unde au fost raportate rezultate mai bune pentru SHAM decât pentru ABM (Badura-Brack et al., 2015); (3) excluzând studiile în care participanții la intervenția SHAM nu au fost expuși la nicio contingență (de exemplu, scenariu neutru). Am utilizat meta-regresia cu probabilitate maximă restricționată de rețea (I. R. White, 2011), folosind "mvmeta" pentru a examina doi posibili moderatori pentru comparația dintre CBM și SHAM - numărul de sesiuni de tratament (continuu) și cadrul de livrare (recodificat dihotomic ca laborator versus alte).

Efectele studiilor mici au fost examinate prin vizualizarea funnel plot-urilor ajustate prin comparație, și cu testul de regresie liniară al lui Egger privind asimetria funnel plot-urilor (Egger et al., 1997). Intervențiile au fost ordonate astfel încât toate intervențiile active au fost comparate secvențial cu condițiile de control WL, SHAM și OABM (Chaimani et al., 2013).

3.2.3. Rezultate

Căutarea a generat 2125 de înregistrări (1156 după eliminarea duplicatelor). Am exclus 854 de înregistrări pe baza inspecției abstractelor și am examinat 302 texte integrale. Diagrama PRISMA (Moher et al., 2009) (Figura 1) raportează procesul de includere. Am contactat autorii a 8 studii cu date insuficiente și am recuperat seturi de date pentru 1. În consecință, 82 de articole care descriu 85 de studii separate au fost incluse în NMA.

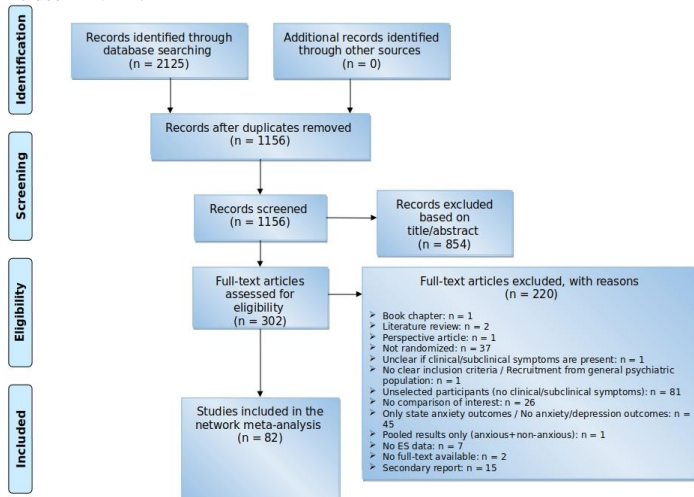


Figura 1. Diagrama PRISMA a procesului de selecție a studiilor

Șaizeci și cinci de studii (2026 de participanți tratați și 1871 de participanți de control) s-au axat pe tulburările legate de anxietate, de intensitate clinică sau subclinică. Douăzeci de studii (544 de participanți tratați și 572 de participanți de control) s-au axat pe tulburările sau simptomele depresive. Sesiunile de tratament au variat de la 1 la 84, 12 RCT utilizând una, iar 43 RCT 8 sau mai multe sesiuni. Majoritatea studiilor au utilizat tratament simulat (SHAM) și au comparat direct ABM și SHAM. Rezultatele pentru depresie comorbidă au fost raportate în 31 de studii (1101 participanți tratați, 1070 participanți de control) privind tulburările de anxietate. În schimb, rezultatele pentru anxietate comorbidă au fost prezente în 11 studii privind tulburările depresive (250 tratați, 251 de control).

Majoritatea studiilor au prezentat un risc incert sau ridicat de bias pentru cinci din cele șase domenii. Patru RCT au prezentat un risc scăzut de bias pentru toate domeniile, în timp ce șase RCT au prezentat un risc scăzut pentru cinci domenii.

Pentru rezultatul primar simptome de anxietate, graficul rețelei (Figura 2a) a arătat o rețea bine conectată, formată din 8 noduri. Majoritatea comparațiilor directe au prezentat un risc neclar de bias, cu excepția blinding-ului evaluării rezultatelor (neclar/final) și a datelor incomplete privind rezultatele (scăzut). Îndiferent de metodă,

nu a existat nicio dovadă pentru inconsistență. În NMA, doar CBMI a redus semnificativ anxietatea în comparație cu WL (SMD = -0,55, IC 95%: -0,91 până la -0,19) sau SHAM (SMD = -0,30, IC 95%: -0,50 până la -0,10). Cu toate acestea, intervalele de predicție pentru aceste comparații au fost mari și au inclus 0. Probabilitățile SUCRA au indicat că AAT și CBMI au prezentat cea mai mare probabilitate de reducere a anxietății (ambele ~77%). Testul lui Egger nu a detectat asimetrie în funnel plot, $t(80) = 0,31$, $p = 0,757$.

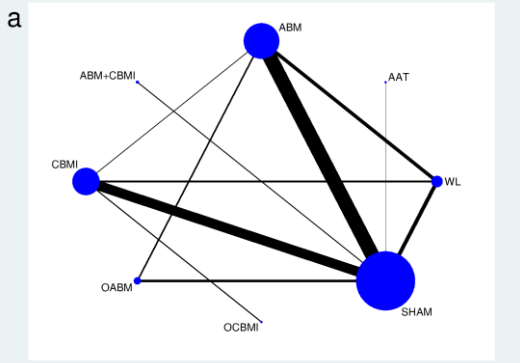


Figura 2a. Geometria rețelei de intervenții CBM pentru rezultatele privind anxietatea

Pentru rezultatul primar simptome de depresie, graficul rețelei (Figura 2b) arată o rețea bine conectată de intervenții CBM, cu excepția ABM+CBMI. Indiferent de metodă, au existat dovezi pentru inconsistență. În NMA, CBMI a redus semnificativ depresia în comparație cu WL (SMD = -0,63, IC 95%: -1,04 până la -0,23). Intervalul de predicție de 95% a fost mare și a inclus 0. Alte diferențe semnificative din punct de vedere statistic au implicat nodul ABM+CBMI conectat individual. Testul lui Egger a detectat asimetrie în funnel plot, $t(22) = -2,10$, $p = 0,047$.

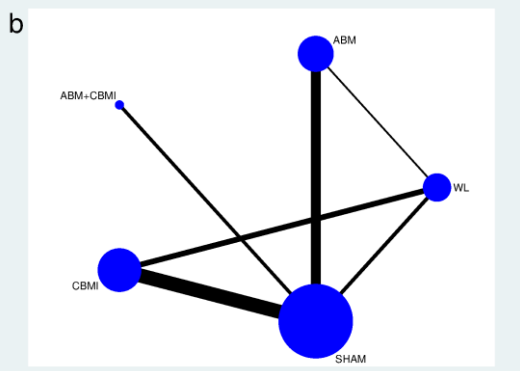


Figura 2b. Geometria rețelei de intervenții CBM pentru rezultatele privind depresia

Pentru rezultatul secundar depresie comorbidă (în RCT-urile pentru anxietate), graficul rețelei a arătat o rețea bine conectată de intervenții CBM, formată din 6 noduri. Niciuna dintre metode nu a relevat dovezi pentru inconsistență. În NMA, doar CBMI a redus semnificativ depresia în comparație cu WL (SMD = -0,42, IC 95%: -0,68 până la -0,15), SHAM (SMD = -0,21, IC 95%: -0,41 până la -0,01) și ABM (SMD = -0,24, IC 95%: -0,46 până la -0,01). Cu toate acestea, toate intervalele de predicție de 95% au fost mari și, cu excepția CBMI versus WL, au inclus 0. Testul lui Egger nu a detectat asimetrie în funnel plot, $t(42) = -1,34$, $p = 0,187$.

Pentru rezultatul secundar anxietate comorbidă în cadrul RCT-urilor privind depresia, diagrama de rețea a evidențiat o rețea bine conectată de intervenții CBM, formată din 4 noduri. Majoritatea comparațiilor prezentau un risc de bias neclar sau ridicat. Dovezile pentru inconsistență au fost mixte, 2 dintre cele 3 metode indicând inconsistență. NMA nu a arătat diferențe semnificative, iar testul lui Egger nu a detectat asimetrie în funnel plot, $t(11) = 0,74$, $p = 0,472$.

Analizele de sensibilitate post-hoc au replicat îndeaproape analizele principale, cu câteva diferențe. Odată cu excluderea studiilor PTSD ($n=7$), ABM a redus semnificativ anxietatea în comparație cu WL (SMD = -0,35, IC 95%: -0,59 până la -0,12) și SHAM (SMD = -0,16, IC 95%: -0,28 până la -0,04). Excluzând studiile în care participanții SHAM nu au fost expuși la nicio contingentă ($n= 15$), CBMI a redus semnificativ anxietatea în comparație cu WL (SMD = -0,62, 95% CI: -1,07 la -0,18), dar nu și în comparație cu SHAM.

Analizele de meta-regresie au arătat că numărul de ședințe de tratament nu a influențat semnificativ rezultatele. Mediul de livrare a fost un moderator semnificativ doar pentru comparația ABM versus SHAM ($\beta = 0,44$, 95% CI 0,10 - 0,77) pentru rezultatele privind anxietatea.

3.2.4. Discuții și concluzii

Într-o meta-analiză în rețea de 85 de studii, intervențiile CBM au arătat beneficii limitate față de condițiile de control, atât pentru simptomatologia de tip anxios, cât și pentru cea de tip depresiv. În 65 de studii efectuate pe participanți anxioși, CBMI a depășit performanța WL sau a SHAM pentru simptomele de tip anxios. Cu toate acestea, intervalele de predicție au fost mari și au conținut 0, sugerând că efectele viitoarelor studii similare ar putea fluctua într-o gamă largă de efecte. Rezultate similare au fost raportate pentru depresia comorbidă, prezentă în aproximativ jumătate din studii, sugerând că efectele CBMI ar putea fi mai degrabă specifice tulburărilor decât simptomelor. Aceste efecte sunt modeste în comparație cu intervențiile cognitive-comportamentale online, furnizate în mod similar, pentru tulburările de anxietate (SMD în comparație cu WL, variind de la 0,70 pentru tulburarea de anxietate generalizată la 1,31 pentru tulburările de panică) (Andrews et al., 2018). În analizele post-hoc, excluzând tipul mai inert de SHAM (scenarii neutre), doar diferențele dintre CBMI și lista de așteptare au rămas semnificative. Puține diferențe au apărut între intervențiile CBM, cu excepția superiorității CBMI față de ABM pentru depresia comorbidă.

Pentru ABM, singurele rezultate semnificative au constat în efecte mici în comparație cu WL și cu SHAM pentru simptomele de anxietate, în analizele de sensibilitate care au exclus studiile PTSD. Definiția noastră pentru tulburările de anxietate a fost anterioară DSM-5, incluzând astfel tulburări legate de stres (toate

studiile PTSD incluse, s-au bazat pe DSM-IV-TR). În general, constatările pentru ABM coroborează meta-analizele anterioare care raportează estimări foarte similare (Cristea et al., 2015; Heeren et al., 2015), dar contrazic altele care raportează efecte mai mari ale ABM pentru participanții cu anxietate clinică (Linetzky et al., 2015; Price et al., 2016). O meta-analiză clasică de 11 studii (Linetzky et al., 2015) a arătat efecte moderate ale ABM pentru anxietatea evaluată de clinician, $SMD=0,42$, 95% CI 0,18 la 0,66, dar nu și pentru anxietatea auto-raportată. Într-o meta-analiză a datelor individuale ale participanților din 13 studii (Price et al., 2016), autorii au raportat efecte semnificative ale ABM pentru remisia diagnosticului ($OR=2,57$, IC 95% 1,31 până la 5,22), dar nu și pentru măsurători continue, ca și LSAS administrată de clinician. Livrarea în laborator a fost asociată cu rezultate mai bune pentru ABM față de SHAM, coroborând rapoartele anterioare (Cristea et al., 2015; Heeren et al., 2015).

În studiile considerabil mai puține, privind participanții depresivi ($n = 20$), doar CBMI a depășit WL pentru simptomele de tip depresiv ($SMD = -0,57$, IC 95%: -0,99 până la -0,16). Geometria rețelei a evidențiat un nod deschis, cu o singură conexiune, pentru combinația ABM + CBMI. În afară de o comparație directă cu SHAM, toate dovezile pentru intervenția combinată au fost indirecte, ceea ce face ca efectele foarte mari observate să nu fie credibile. Prin urmare, eficacitatea tratamentului combinat nu poate fi stabilită. Am utilizat o ierarhie a măsurătorilor, favorizând măsurile primare declarate de investigator, urmate de măsurile facute de clinicieni, în detrimentul măsurilor de autoevaluare. Prin urmare, este puțin probabil ca rezultatele noastre să fie explicate de alegerea măsurilor. Este important faptul că studiile privind anxietatea au format rețele bine conectate atât pentru anxietate, cât și pentru depresie, fără dovezi de inconsistență, ceea ce face ca diferențele fundamentale între studii să fie puțin probabile și să sprijine și mai mult soliditatea constatărilor.

Au apărut puține diferențe între diferitele condiții de control utilizate. WL a fost întotdeauna nominal inferioară CBM-ului simulat, susținând ideea că intervențiile ar trebui comparate cu grupuri de control mai adecvate și mai active (Cristea, 2019). Un punct forte al studiilor CBM este includerea frecventă a unei condiții de tip SHAM, în care participanții nu sunt încurajați să proceseze preferențial un anumit tip de stimul. În mod analog cu pilula placebo, aceste condiții de control activ pot fi direcționate (raport 50:50 de stimuli emoționali direcționați față de stimuli emoționali non-direcționați) sau neutre (stimuli neutri). Încercările de a face blinding pentru participanți, cu privire la alocările lor în grupuri, se adaugă la similitudinea cu placebo, o ocurență rară în cercetarea privind intervențiile psihologice. Cu toate acestea, doar puțin sub jumătate dintre studii au menționat în mod specific blinding-ul participanților, iar un număr aproape egal a fost lipsit de informații în acest sens. Prin urmare, este dificil să se stabilească dacă condiția simulată a rămas cu adevărat ca atare.

Actuala meta-analiză de rețea reunește cel mai mare număr de studii CBM de până acum și are avantajul metodologic unic de a se baza simultan pe comparații directe și indirecte. CBMI a apărut ca fiind promițătoare și ar putea justifica testarea pe scară largă, asigurând blinding-ul participanților și a evaluatorilor rezultatelor și evitând bias-ul legat de raportarea rezultatelor. Studiile viitoare ar trebui, de asemenea, să clarifice dacă intervenția ar trebui să fie implementată ca fiind de sine stătătoare sau adăugată la o alta și dacă este rentabilă, având în vedere beneficiile modeste observate până în prezent.

3.3. Studiul 3: Eficacitatea unei sarcini de evaluare a controlului atențional în realitate virtuală în predicția simptomelor de anxietate/depresie, în comparație cu procedurile clasice de evaluare neuropsihologică computerizată și de evaluare a biasării atenționale

3.3.1. Introducere

Tulburările de anxietate și depresie reprezintă cele mai răspândite categorii de probleme de sănătate mintală, cu o prevalență minimă de 8,2% la nivel mondial pentru tulburările de anxietate și de 6,6% pentru depresie, începând cu anul 2019 (Twenge & Joiner, 2020). Mai mult, atunci când se confruntă cu perturbări ale vieții de zi cu zi, cum ar fi recenta pandemie COVID-19, s-a demonstrat că aceste cifre cresc de peste trei ori, 29,4 % pentru anxietate și 24,9 % pentru depresie (Twenge & Joiner, 2020).

O paradigmă propune că deficitul în funcționarea neurocognitivă sunt asociate cu simptomatologia anxioasă/depresivă, o abundență de dovezi subliniind rolul deficiențelor în controlul atențional (Eysenck et al., 2007; Pacheco-Unguetti et al., 2011; Rock et al., 2014). Mărimile efectului pentru comparațiile dintre persoanele afectate și controalele normale au fost de 0,66 pentru anxietate și între 0,52 și 0,61 pentru depresie (Pacheco-Unguetti et al., 2011; Rock et al., 2014). În mod tradițional, controlul atențional a fost evaluat prin utilizarea de sarcini de tip creion-hârtie (de exemplu, Trail Making Test) și, mai recent, sarcini computerizate, cum ar fi testele de performanță continuă (CPT) sau Stroop. În cazul testelor computerizate clasice, controlul atențional a fost operaționalizat ca 1) viteza de răspuns la stimuli, 2) atenția susținută / vigilența, 3) starea de alertă / excitarea și 4) impulsivitatea / controlul inhibitor. Viteza de răspuns la stimuli (de exemplu, timpul de reacție pentru răspunsuri corecte la stimuli) indică timpul mediu de la apariția stimulului până la producerea unei reacții (de exemplu, apăsarea unui buton) pentru răspunsurile corecte. Atenția susținută / vigilența (adică abaterea standard a timpului de reacție pentru răspunsuri corecte la stimuli) indică variabilitatea timpilor de reacție pentru răspunsurile corecte pe parcursul testului și este considerată o măsură a consecvenței răspunsurilor. Starea de alertă / excitarea indică dacă o reacție nu are loc atunci când, de fapt, ar fi trebuit să aibă loc (de exemplu, erori de omisiune). Impulsivitatea / controlul inhibitor indică dacă o reacție apare atunci când de fapt nu ar fi trebuit să apară (de exemplu, erori de comisiune).

Testele clasice pentru evaluarea controlului atențional nu sunt lipsite de limitări. În primul rând, cele două teste menționate mai sus au fost dezvoltate pentru prima dată în urmă cu mai bine de 65 (Rosvold et al., 1956) și, respectiv, 86 de ani (Stroop, 1935), unii autori sugerând că, conceptele care au stat la baza acestor teste sunt depășite (Eling, P.A.T.M., 2018; Kessels, 2019). În al doilea rând, testele computerizate tind să fie lungi (de exemplu, un minim de 25 de minute pentru CPT) și foarte specifice (de exemplu, "apăsați bara de spațiu pentru fiecare literă care apare pe ecran, cu excepția literei X"). În al treilea rând, și tot în legătură cu specificitatea, aceste teste au o validitate predictivă slabă și o validitate ecologică neclară (Kessels, 2019).

În special în ceea ce privește validitatea ecologică, o serie de progrese tehnologice recente ar putea îmbunătăți evaluarea și tratamentul psihologic. Mai concis, metodele de evaluare în realitatea virtuală (VR) și/sau tratamentele care sunt augmentate de VR s-au dovedit a fi foarte promițătoare (Fodor et al., 2018; Rizzo & Koenig, 2017). Principalele beneficii ale sistemelor VR sunt următoarele: 1) sunt

imersive, fără distractori care ar putea influența procesul, 2) oferă o gamă largă de scenarii VR atât pentru evaluare, cât și pentru intervenție, scenarii care, în special în cazul intervențiilor psihologice, nu ar putea fi replicate în mod fezabil în viața reală, 3) oferă stimuli audio și vizuali care reprezintă o experiență integrată în ansamblu (spre deosebire de monitoarele de calculator și difuzoarele separate, de exemplu), 4) scenariile VR pot fi modificate și aplicate imediat, în funcție de nevoile specifice (de ex, expunere gradată) și 5) scenariile VR au potențialul de a oferi o experiență gamificată, care s-a dovedit a avea un impact semnificativ față de abordările clasice, reducând în același timp abandonul tratamentului (V. W. S. S. Cheng et al., 2019; Litvin et al., 2020; Pramana et al., 2018).

O altă paradigmă legată de controlul atențional aduce dovezi că biasările atenționale (ABM-eval) au un rol causal și/sau de menținere în tulburările de anxietate și depresie. Mai mult, s-a demonstrat că unele aspecte ale controlului atențional (de exemplu, controlul inhibiției atenționale și controlul selectivității atenționale) sunt strâns legate de amploarea modificării biasării atenționale (Basanovic et al., 2017). În timp ce concluziile primelor studii au arătat că biasarea atențională are un rol causal și/sau de menținere în tulburările de anxietate, dar nu și în depresie (Dritschel, 1992; MacLeod et al., 1986), studii mai recente au arătat că biasarea atențională este prezentă și în depresie (Mogg et al., 1995; Peckham et al., 2010). Mai exact, participanții cu simptomatologie anxioasă și/sau depresivă tind să aibă o biasare spre stimuli negativi în comparație cu controalele normale (MacLeod et al., 1986; Mogg et al., 1995; Peckham et al., 2010). Două meta-analize separate au evidențiat dimensiuni medii ale efectului pentru comparația dintre indivizii anxioși/depresivi și controalele normale (Bar-Haim et al., 2007; Peckham et al., 2010). Pentru simptomatologia anxioasă, mărimea efectului a fost $d = 0,45$, în timp ce pentru simptomatologia depresivă, mărimea efectului a fost $d = 0,52$.

Luând în considerare toate cele de mai sus și știind că testele clasice de evaluare a controlului atențional (testul de performanță continuă - CPT) și procedurile de evaluare a biasării atenționale discriminează între indivizii anxioși/depresivi și controalele normale, scopul nostru în studiul de față este unul triplu: 1) să evaluăm eficacitatea separată a unei noi sarcini de procesare continuă în VR - Nesplora Aquarium (AQUA-VR), a CPT și a procedurilor de evaluare ABM (ABM-eval) în a discrimina între controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă, 2) să investigăm dacă metoda de evaluare AQUA-VR mai ecologică este superioară CPT- procedurilor clasice CPT și ABM-eval în a discrimina între indivizii cu simptome de anxietate/depresie și controalele normale și 3) să evalueze gradul de utilizabilitate, posibilele efecte adverse, stresul/încărcarea mentală percepută și nivelul de prezență al AQUA-VR.

3.3.2. Metode

Participanți

Participanții au fost recrutați din 1) Universitatea Babeș-Bolyai (în principal studenți care au primit credite de practică în schimbul participării la studiu) și 2) unități de psihiatrie din România (Cluj-Napoca și Timișoara). Un total de 87 de participanți, cu vârste cuprinse între 19 și 61 de ani ($M = 31,81$, $SD = 9,78$) au luat parte la studiu și au fost incluși în analiză. Treizeci și nouă la sută au fost bărbați ($N = 34$) și au avut o educație medie de 16 ani. Patruzeci la sută dintre participanți au raportat utilizarea

anterioară a VR, exclusiv în scopuri de divertisment. Au fost excluși participanții care aveau mai puțin de 18 ani sau care aveau antecedente de afecțiuni neurologice/dependență de substanțe sau care au raportat anterior o rău de mișcare sever indus de VR.

Pe baza severității simptomatologiei anxioase/depresive, eșantionul a fost împărțit în participanți sănătoși și participanți cu simptomatologie ridicată. Criteriile care au fost utilizate pentru această împărțire au fost următoarele: 1) să aibă un diagnostic clinic de tulburare anxioasă/depresivă (diagnosticat de un psihiatru în cazul recrutării în unități de psihiatrie) și 2) să aibă scoruri peste limită la Inventarul de depresie Beck (BDI-II, (Beck et al., 1996) și/sau Inventarul de anxietate State-Trait (Forma Y, STAI-S, (Spielberger et al. 1983). Mai exact, pentru a fi considerați ca având simptome ridicate de anxietate/depresie, participanții trebuiau să obțină un scor egal sau mai mare de 20 la BDI-II și/sau un scor egal sau mai mare de 34 la STAI-S. Se consideră că aceste scoruri reprezintă pragul dintre simptomele moderate până la severe și simptomele scăzute sau inexistente, conform studiilor normative (Beck et al., 2012; Spielberger et al., 2007). Douăzeci și doi de participanți luau medicamente în momentul studiului, însă nu au existat diferențe semnificative între participanții medicați și cei nemedicați în ceea ce privește rezultatele cognitive.

Testul Nesplora Aquarium VR pentru evaluarea controlului atențional (AQUA-VR)

Nesplora Aquarium a fost dezvoltat de Nesplora-Technology and Behavior pentru a sprijini clinicienii în evaluarea proceselor atenționale și a funcționării executive la adulții cu vârsta de peste 16 ani (Climent et al., 2019). Acesta constă în mai multe sarcini care sunt administrate într-un acvariu virtual și are două interfețe principale: o interfață VR care este destinată participanților și este livrată prin intermediul unui smartphone Samsung Galaxy S7 asociat cu un headset Samsung Gear VR și o interfață clasică pe ecran care este destinată experimenterului și este livrată pe un laptop. Calculatorul laptop și casca VR comunică între ele prin intermediul unei conexiuni wireless locale. Participanții răspund la stimuli prin intermediul unui buton cuplat prin bluetooth care este ținut în mâna dominantă. Spre deosebire de sarcinile CPT clasice, în care stimuli sunt livrați doar vizual, AQUA-VR livrează stimuli folosind atât canalul vizual, cât și cel auditiv.

Există trei tipuri de sarcini: o sarcină de utilizare în care utilizatorii se familiarizează cu mediul virtual și cu comenzile, o sarcină de învățare în care utilizatorii sunt instruiți să învețe și să răspundă la diverși stimuli (fără colectare de date) și două sarcini de execuție duală din care se colectează date reale. În timpul celor două sarcini de execuție duală, participanții trebuie să apese pe butonul cuplat prin bluetooth ori de câte ori văd anumite tipuri de pești sau aud anumite nume de pești. În timpul procedurii, sunt introduși diverși distractori vizuali/auditivi pentru validitate ecologică (de exemplu, anunțuri ale vorbitorilor, plânsete de copii, persoane care trec prin fața acvariului etc.). În prima sarcină cu dublă execuție, participanții trebuie să apese pe buton ori de câte ori văd sau aud un nume de pește, cu excepția cazului în care văd "pește clown" sau aud cuvântul "chirurg", oferind astfel ținte diferite pentru canalele vizual și auditiv. În timpul celei de-a doua sarcini duble de execuție, participanții trebuie să apese pe buton ori de câte ori văd sau aud un nume de pește, cu excepția cazului în care văd "chirurg" sau aud cuvântul "pește clown". Aici, stimuli țintă sunt inversați în comparație cu prima sarcină, oferind astfel posibilitatea de a evalua controlul interferențelor. Ambele sarcini cuprind 140 de elemente

vizuale/auditive pentru care participanții trebuie să ofere un input prin intermediul butonului cu Bluetooth. În ambele sarcini se colectează o serie de date, în mod similar cu sarcinile CPT clasice: timpul de reacție și variabilitatea timpului de reacție sunt indicative pentru viteza de răspuns și atenția susținută, în timp ce erorile de omisiune și de comisiune sunt indicative pentru starea de alertă/excitare și, respectiv, impulsivitate/controlul inhibitor. Toate datele sunt furnizate atât ca un agregat, cât și separat pentru canalele vizual și auditiv. Întreaga procedură durează aproximativ 20 de minute.

Testul de performanță continuă pentru evaluarea controlului atențional (CPT)

Participanților li s-a cerut, de asemenea, să completeze CPT, o metodă clasică de evaluare a atenției și a controlului inhibitor, așa cum a fost implementată în limbajul de construire a experimentelor psihologice (PEBL (Mueller & Piper, 2014)). Participanții au fost instruiți să apese, cât de repede puteau, tasta Space Bar de fiecare dată când vedeau o literă pe ecranul laptopului, cu excepția literei "X", pentru care trebuiau să se abțină de la apăsarea tastei. Spre deosebire de metoda de evaluare AQUA-VR, stimulii sunt livrați doar prin intermediul canalului vizual și nu sunt prezenți distractori. Rezultatele, în ceea ce privește datele, sunt aceleași cu cele furnizate de AQUA-VR, și anume timpul de reacție, variabilitatea timpului de reacție, erorile de omisiune și de comisiune.

Evaluarea biasării atenționale (ABM-eval)

Procedura de evaluare ABM a urmat paradigma clasică de evaluare a biasării atenționale (MacLeod et al., 1986). Participanții au fost instruiți să se uite la crucea de fixare care apare în centrul ecranului laptopului. După dispariția crucii de fixare, două fețe perechi, reprezentând același individ, apar în stânga și în dreapta ecranului, o față afișând o expresie neutră și cealaltă față afișând o expresie de dezgust (adică stimuli neutri / amenințatori). Poziția stimulilor neutri și amenințatori este randomizată astfel încât aceștia să apară cu aceeași frecvență pe ambele părți ale ecranului. După 500 de milisecunde, fețele dispar și în locul uneia dintre fețe apare o sondă-țintă. Participanții sunt instruiți să indice locația sondei cât mai repede și mai precis posibil prin intermediul tastaturii. Au fost 120 de repetări în total. Spre deosebire de procedurile clasice de intervenție, în care sonda înlocuiește stimulii neutri în 80%-100% din timp, în procedura de evaluare sonda înlocuiește stimulii neutri și cei amenințatori cu o frecvență egală (50%-50%). Se consideră că există o biasare atențională față de amenințare atunci când latențele de răspuns sunt mai scurte pentru sondele care sunt situate în spatele stimulilor amenințatori, decât pentru sondele situate în spatele stimulilor neutri. Latențele de răspuns ale participanților sunt înregistrate pentru fiecare instanță, adică pentru fiecare repetiție și se calculează un scor de biasare atențională prin scăderea timpului mediu de răspuns pentru stimuli neutri din timpul mediu de răspuns pentru stimuli amenințatori.

Chestionare

În plus față de efectuarea procedurilor de evaluare a controlului atențional, participanții au furnizat și caracteristici demografice (vârstă, sex, utilizarea anterioară a VR, istoricul medical/medicamentele luate la momentul studiului, istoricul răului de

mişcare). Simptomele de depresie și anxietate au fost evaluate cu BDI-II (Beck et al., 1996) și, respectiv, STAI-S (Spielberger et al., 1983). Starea de rău de simulator (adică efectele adverse) a fost evaluată înainte și după expunerea la AQUA-VR cu ajutorul Simulator Sickness Questionnaire - SSQ (Kennedy et al., 1993), în timp ce utilizabilitatea sistemului și nivelul de prezență în VR au fost evaluate cu System Usability Scale - SUS (Brooke, 1996) și, respectiv, Presence Questionnaire - PQ (Witmer & Singer, 1998). Stresul/încărcătura mentală a fost evaluat cu ajutorul instrumentului NASA Task Load Index - NASA-TLX (Hart & Staveland, 1988).

Procedura

Participanții au fost primiți fie pe platforma SkyRa de la Institutul Internațional pentru Studii Avansate de Psihoterapie și Sănătate Mintală Aplicată. În cazul pacienților internați la psihiatrie, experimentul a fost realizat în secția de psihiatrie. Toți participanții au citit și au semnat formularul de consimțământ informat, urmat de colectarea datelor demografice și au completat chestionarele pre-SSQ, BDI-II și STAI-S. Prima etapă a experimentului a fost reprezentată de procedura ABM-evaluare, care a fost realizată de către participanți prin efectuarea procedurii clasice de evaluare a biasării, cu toți stimulii prezentați pe ecranul unui laptop. A doua etapă a constat în testul AQUA-VR. Participanții au fost rugați să se așeze confortabil pe un scaun, iar casca VR a fost montată pe capul lor. Experimentatorul a efectuat mici ajustări, pentru ca fiecare participant să se simtă confortabil cu casca VR și pentru a se asigura că distanța dintre punctul focal al fiecăreia dintre lentilele VR era cea mai potrivită pentru participant. Testul AQUA-VR a avut o perioadă inițială de acomodare de 5 minute, în care participanții s-au familiarizat cu mediul VR și au învățat cum să folosească butonul cuplat prin Bluetooth. După aceasta, a început testarea propriu-zisă, în care participanții trebuiau să asculte instrucțiunile și să răspundă la stimulii vizuali / auditivi cât mai bine posibil. Întreaga procedură VR a durat între 15 și 20 de minute. După efectuarea testului AQUA-VR, participanții au completat chestionarele post-SSQ, PQ, SUS și NASA-TLX. Ultima etapă a procedurii experimentale a fost testul CPT. Participanții au efectuat acest test evaluând stimulii care au apărut pe ecranul laptopului și răspunzând prin intermediul tastaturii. Această procedură a durat aproximativ 15 minute.

Analiza statistică

Pentru a evalua eficacitatea AQUA-VR în predicția simptomatologiei anxioase/depresive, am utilizat o abordare de tip regresie logistică, predictorii fiind timpul de reacție, variabilitatea timpului de reacție, erorile de omisiune și de comisiune, iar variabila criteriu fiind statutul participanților (persoane anxioase/depresive și controale normale).

Pentru a evalua care dintre cele trei metode de evaluare a atenției sunt mai bune în a discrimina între indivizii anxioși/depresivi și controalele normale cu o comparație directă, nu doar indirectă/naivă și, deoarece predictorii nu sunt "nested", am calculat diferențele absolute dintre Criteriul de Informare Ajustat Bayesian (ABIC) al fiecărui model, o metodă care este potrivită atât pentru modelele nested, cât și pentru cele non-nested (Long & Long, 1997). Valorile ABIC au fost preferate în locul Criteriului Informațional Bayesian simplu (BIC), deoarece valorile BIC sunt mai

predispușe să fie influențate de dimensiunea eșantionului și de numărul de predictorii. Formula de calcul ABIC este următoarea: ABIC:

$$ABIC = -\chi^2 + no_param * \ln N$$

unde χ^2 reprezintă testul chi-pătrat al raportului de verosimilitate pentru model, *no_param* reprezintă numărul de predictorii și *N* reprezintă numărul de observații. Diferențele absolute dintre coeficienții ABIC ai modelelor oferă o indicație cu privire la modelul care se potrivește mai bine:

dacă ABIC1 - ABIC 2 > 0 - al doilea model reprezintă o potrivire mai bună

dacă ABIC1 - ABIC 2 < 0 - primul model reprezintă o potrivire mai bună

În plus, valoarea absolută a diferenței poate fi interpretată urmând grila propusă de (Raftery, 1995), autorul conceptelor BIC și ABIC, grilă detaliată în tabelul 1.

Tabelul 1. Valori critice pentru diferențele absolute între modelele de regresie

Diferența absolută	Magnitudinea diferenței	Probabilitate
0 - 2	Slabă	0.50 - 0.75
2 - 6	Medie	0.75 - 0.95
6 - 10	Puternică	0.95 - 0.99
> 10	Foarte puternică	> 0.99

3.3.3. Rezultate

Participanții au avut o vârstă medie de 31,81 (SD = 9,78) ani. Șaizeci și unu la sută erau de sex feminin și 62% erau angajați. Doar 35% dintre participanți au raportat utilizarea anterioară a VR și, dintre aceștia, marea majoritate au încercat-o doar o singură dată, din curiozitate. După segregarea participanților în funcție de starea lor clinică, am avut 41 de participanți cu niveluri ridicate de anxietate și/sau depresie și 46 de participanți sănătoși.

În ceea ce privește prima noastră ipoteză, și anume evaluarea eficacității noului AQUA-VR în ceea ce privește discriminarea între controalele normale și persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă, modelul de regresie logistică a fost semnificativ, $\chi^2(82) = 21,69$, $p < 0,001$. Nagelkerke' R^2 a indicat că 29,5% din varianța probabilității între controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă a fost explicată de predictorii AQUA-VR. Singurii predictorii semnificativi din punct de vedere statistic din model au fost timpul de reacție și erorile de omisiune. AUC pentru acest model a fost de 75,5%. În al doilea rând, modelul de regresie CPT a fost semnificativ din punct de vedere statistic, $\chi^2(82) = 10$, $p < 0,040$. Nagelkerke' R^2 a indicat că 14,5% din varianța probabilității dintre controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă a fost explicată de predictorii CPT. Cu toate acestea, predictorii individuali au fost nesemnificativi din punct de vedere statistic. AUC pentru acest model a fost de 68,8%. În al treilea rând, modelul de regresie ABM-eval a fost semnificativ din punct de vedere statistic, $\chi^2(85) = 42,01$, $p < 0,001$. Nagelkerke' R^2 a indicat faptul că 51,1% din varianța probabilității dintre

controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă a fost explicată de predictorul ABM-eval, acest predictor fiind, de asemenea, semnificativ din punct de vedere statistic. AUC pentru acest model a fost de 86,9%.

În ceea ce privește cea de-a doua ipoteză, și anume de a investiga dacă metoda de evaluare AQUA-VR, mai ecologică, este superioară procedurilor clasice CPT și ABM-eval în ceea ce privește discriminarea între indivizii anxioși/depresivi și controalele normale, utilizând comparații directe prin intermediul ABIC, rezultatele au arătat că ABM-eval este cel mai bun model în comparație cu modelele AQUA-VR și CPT. Diferențele dintre modelul ABM-eval și modelele AQUA-VR și, respectiv, CPT au fost foarte mari, cu o probabilitate de a fi cel mai bun model de peste 99% în ambele cazuri. Modelul AQUA-VR, mai ecologic, a depășit omologul său clasic (CPT), cu o probabilitate de peste 99% de a fi cel mai bun model pentru contrastul AQUA-VR / CPT.

Tabelul 2. Parametrii utilizați pentru calculul ABIC și valorile ABIC pentru diferențele dintre procedurile de evaluare atențională

	χ^2	Nu. param	N	ln N	ABIC
AQUA-VR	21.69	4	86	4.45	-3.87
CPT	10	4	86	4.45	7.82
ABM-eval	42.01	1	86	4.45	-37.56
	Diferența ABIC		Modelul preferat	Magnitudinea diferenței	Probabilitatea pentru modelul preferat
AQUA-VR versus CPT	-11.69	< 0	AQUA-VR	Foarte puternică	> 0.99
ABM-eval versus CPT	-45.37	< 0	ABM-eval	Foarte puternică	> 0.99
AQUA-VR versus ABM-eval	33.68	> 0	ABM-eval	Foarte puternică	> 0.99

Rezultatele au fost mai mult decât încurajatoare în ceea ce privește ușurința de utilizare, posibilele efecte adverse induse de VR, stresul/încărcarea mentală percepută și nivelul de prezență.

În primul rând, în ceea ce privește ușurința de utilizare a AQUA-VR, participanții din ambele grupuri, ca medie, (adică controalele fără simptome și persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă) au evaluat sistemul VR ca având o ușurință de utilizare peste medie-excelentă (adică un scor de peste 68 dintr-un interval de la 0 la 100). Cu toate acestea, a existat o diferență statistică semnificativă între grupul de controale normale și grupul de persoane cu simptome de anxietate/depresie (Welch $t(69,01) = 2,49$, $p = 0,015$, Cohen's $d = 0,54$), grupul de controale normale evaluând în mod constant sistemul VR mai bine decât grupul de persoane cu simptome de anxietate/depresie, în ceea ce privește ușurința în utilizare, mărimea efectului fiind una medie.

În al doilea rând, în ceea ce privește posibilele efecte adverse induse de AQUA VR, participanții din ambele grupuri au raportat puține simptome după expunerea la VR. Grupul de control normal a avut o valoare $M = 4,97$, $SD = 3,94$, în timp ce grupul de anxietate/depresie a avut o valoare $M = 6,68$, $SD = 6,13$ (intervalul de scoruri posibile: 0 - 48, valoare mediană: 24). O analiză ANCOVA cu scorurile pre-SSQ ca și covariată, grupul ca factor "between" și scorurile post-SSQ ca outcome, nu a relevat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupuri ($F(1, 84) = 0,30$, $p = 0,584$) în ceea ce privește efectele adverse (de exemplu, stare de rău indusă de simulator).

În al treilea rând, în ceea ce privește stresul/încărcarea mentală percepută, atât controalele normale, cât și grupul cu anxietate/depresie au raportat sarcini mentale scăzute până la medii ($M = 258,58$, $SD = 84,08$ și, respectiv, $M = 244,26$, $SD = 85,12$; intervalul de scoruri posibile: 0 - 600, valoare mediană: 300). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește volumul de muncă mentală ($t(85) = 0,78$, $p = 0,433$).

În cele din urmă, în ceea ce privește prezența, atât controalele normale, cât și grupul cu anxietate/depresie au raportat niveluri medii spre ridicate de prezență ($M = 158,56$, $SD = 24,65$ și, respectiv, $M = 151,19$, $SD = 21,89$; intervalul de scoruri posibile: 32 - 224, valoarea mediană: 128). Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește prezența ($t(85) = 1,46$, $p = 0,146$).

3.3.4. Discuții și concluzii

Obiectivele prezentului studiu au fost 1) de a evalua eficacitatea separată a AQUA-VR, a CPT și a ABM-eval în a discrimina între controalele normale și persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă, 2) de a investiga dacă metoda de evaluare AQUA-VR, mai ecologică, este superioară față de CPT clasic și față de procedura ABM-eval în a discrimina între persoanele anxioase/depresive și controalele normale și 3) de a evalua utilizabilitatea, posibilele efecte adverse, stresul/încărcarea mentală percepută și nivelul de prezență al AQUA-VR.

În ceea ce privește primul obiectiv exploratoriu, am constatat că toate cele trei metode de evaluare a atenției selective au fost eficiente în a discrimina între controalele normale și persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă, ABM-eval având cea mai mare putere explicativă (51,1%), urmată de AQUA-VR (29,5%) și CPT (14,5%). Aceste rezultate diferă într-o oarecare măsură de cercetările anterioare, în care

dimensiunile efectului pentru comparațiile dintre indivizii afectați și controalele normale pe sarcinile ABM-eval ($d = 0,45$ pentru anxietate; $d = 0,52$ pentru depresie) și CPT ($d = 0,66$ pentru anxietate; $d = 0,52$ până la $0,61$ pentru depresie) au fost similare. În studiul de față, ABM-eval a avut o putere explicativă de 3,5 ori mai mare decât CPT. Mai mult, AQUA-VR a avut o putere explicativă de 2 ori mai mare decât sarcina sa analogă, CPT, ceea ce duce la acreditarea ipotezei că un mediu de evaluare VR, în care stimulii sunt livrați atât vizual, cât și auditiv, reprezintă o abordare mai ecologică în distingerea între indivizii care prezintă simptome de anxietate/depresie și controalele normale decât abordarea clasică CPT. În plus, în conformitate cu cercetările anterioare (Kessels, 2019), s-a constatat că CPT are o putere de predicție slabă. O avertizare importantă aici este faptul că toate comparațiile menționate mai sus sunt de natură indirectă și trebuie privite cu prudență.

În ceea ce privește cel de-al doilea obiectiv exploratoriu, în care am comparat direct cele trei metode de evaluare prin comparații ABIC, rezultatele au confirmat observațiile indirecte menționate anterior. Coeficientul de diferență între AQUA-VR și CPT a fost foarte puternic, cu o probabilitate mai mare de 99% că AQUA-VR este mai eficient în a face distincția între persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă și controalele normale. ABM-eval a fost mai eficient decât AQUA-VR și, respectiv, CPT, cu coeficienți de diferență foarte puternici și o probabilitate de peste 99% în ceea ce privește eficiența. Acest rezultat ar putea fi explicat prin faptul că, în timp ce AQUA-VR și CPT utilizează stimuli neutri din punct de vedere emoțional (adică specii de pești / nume de pești și, respectiv, litere) pentru a evalua controlul atențional, ABM-eval utilizează atât stimuli neutri din punct de vedere emoțional, cât și stimuli amenințători (fețe care exprimă expresii neutre sau, respectiv, dezgust), prezentate în ordine echilibrată. Efectele induse de aceste diferențe de stimuli ar putea fi și mai pronunțate la persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă.

În ceea ce privește cel de-al treilea obiectiv exploratoriu, o constatare importantă a fost că toți participanții au evaluat AQUA-VR ca având o utilizabilitate peste medie spre excelentă. Am identificat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă și controalele normale în ceea ce privește ușurința în utilizare, persoanele afectate evaluând AQUA-VR mai puțin bine, în medie, decât controalele normale. Cu toate acestea, scorurile medii de utilizabilitate în ambele grupuri au fost peste 68, ceea ce ne face să credem că rezultatele pe care le-am observat sunt consistente. Deși nu a existat nicio diferență semnificativă între participanții medicaționați și cei nemedicaționați în ceea ce privește rezultatele cognitive, diferența semnificativă din punct de vedere statistic între grupuri în ceea ce privește utilizabilitatea, ar putea fi explicată de cei 22 de participanți care au fost medicaționați, unii dintre ei luând medicamentele în aceeași zi în care au fost administrate testele. Interesant este că acest lucru ar putea fi valabil și în cazul nivelului de prezență experimentat în mediul VR. În timp ce diferența dintre grupuri a fost nesemnificativă din punct de vedere statistic, iar nivelurile de prezență au fost medii spre ridicate în ambele grupuri, indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă au raportat, în medie, o prezență mai scăzută decât controalele normale. În ceea ce privește volumul de muncă mentală, am constatat niveluri scăzute până la medii, fără diferențe semnificative între grupuri, și nu au fost identificate efecte secundare ale expunerii la VR.

În ceea ce privește AQUA-VR, eficacitatea sa în a distinge între indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă și controalele normale, superioritatea sa față de sarcina clasică analogă CPT în ceea ce privește rezultatul menționat mai sus,

ușurința de utilizare peste medie spre excelentă, nivelurile medii spre înalte de prezență indusă, sarcina mentală moderată și faptul că nu a indus efecte adverse, reprezintă argumente puternice pentru confirmarea ipotezei că un mediu VR reprezintă o metodă mai ecologică de evaluare a controlului atențional decât sarcina clasică analogică. Mai mult, prin furnizarea de stimuli atât vizual cât și auditiv și prin implicarea utilizatorului într-un mediu VR gamificat, AQUA-VR are un potențial puternic în eliminarea posibilităților distractori și/sau a plictiselii, ambele putând fi responsabile pentru validitatea predictivă slabă și ecologică neclară a sarcinii clasice CPT.

În ceea ce privește ABM-eval, eficacitatea sa în a face distincția între persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă și controalele normale, potențial determinată de stimulii specifici care sunt utilizați, deschide noi căi de cercetare. O metodă de evaluare de această natură, atunci când este implementată în VR și beneficiază de o potențială gamificare, ar putea reprezenta o metodă de screening/evaluare extrem de viabilă, ecologică și eficientă.

3.4. Studiul 4: Eficacitatea unei intervenții de modificare a biasării atenționale în realitate virtuală: Un studiu clinic controlat exploratoriu

3.4.1. Introducere

Procedurile de evaluare și modificare a biasării atenționale (ABM) au fost dezvoltate și validate pentru prima dată încă din 1986 (MacLeod et al., 1986). De atunci, au fost efectuate numeroase cercetări pentru a evalua eficacitatea procedurilor ABM în ameliorarea simptomelor de anxietate (în special în ceea ce privește tulburările de anxietate socială), depresie și dependențe. Atractivitatea acestor proceduri constă în ușurința de implementare și lipsa de costuri, datorită faptului că pot fi proiectate cu ușurință și au o mare compatibilitate cu orice computer, fiind în același timp ușor de administrat, într-un mod aproape automat.

Deși există un număr mare de cercetări care investighează eficacitatea procedurilor ABM, atât în ceea ce privește modificarea biasării atenționale, cât și, prin acest mecanism, ameliorarea simptomatologiei anxioase și/sau depressive, rezultatele sunt adesea mixte. Meta-analizele efectuate pe această temă au arătat că mărirea efectului pentru modificarea biasării este una moderată și tinde să devină mai mică după eliminarea outlierilor (Cristea et al., 2015). Atunci când ABM este administrat cu intenția de a reduce simptomatologia anxioasă și/sau depresivă, rezultatele nu sunt foarte încurajatoare. De exemplu, o meta-analiză nu a relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între ABM și grupurile de control, fie pentru anxietate, fie pentru depresie (Cristea et al., 2015), în timp ce o altă meta-analiză de rețea mai recentă a relevat dimensiuni mici ale efectului în favoarea ABM pentru simptomele de anxietate, dar numai în analizele de sensibilitate (Fodor et al., 2020).

Odată cu adoptarea tehnologiei de realitate virtuală (VR) pentru a spori (de exemplu, expunerea in vivo) și, în unele cazuri, pentru a înlocui (de exemplu, evaluarea controlului atențional) abordările terapeutice psihologice clasice, începe să se urmărească o nouă cale de cercetare pentru intervențiile ABM. Implementările VR au multe avantaje față de formatele clasice de livrare a intervențiilor, avantaje care au fost descrise anterior în această teză și care nu merită repetate. În prezent, există două studii care au investigat eficacitatea VRABM (Ma et al., 2019; Urech et al., 2015). Cu toate acestea, unul dintre studii a fost realizat ca un studiu de validare a conceptului (Urech et al., 2015), adoptând un design pre-post intervenție, fără a utiliza un grup de control. Nu s-a constatat nicio schimbare semnificativă din punct de vedere statistic de la pre la post-intervenție pentru bias-ul atențional sau pentru două din cele trei măsuri de anxietate socială. Celălalt studiu (Ma et al., 2019) a utilizat un design complex de studiu randomizat controlat (RCT), cu două tipuri de stimuli (2D vs 3D) și patru grupuri (tratament simulat 2D, ABM 2D, tratament simulat 3D și ABM 3D). Din nou, nu a fost implementat nici un grup de control care să beneficieze de o intervenție "clasică", toate grupurile experimentând imersiunea VR, scopul studiului fiind acela de a discerne eficacitatea diferitelor dimensionalități ale stimulilor. Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește biasarea atențională, nici înainte și după intervenție, nici între grupurile experimentale, în timp ce pentru măsurile de anxietate a fost prezent doar un efect de timp, anxietatea scăzând în timp în toate cele patru grupuri.

Ținând cont de numărul mic de studii care utilizează VRABM, de faptul că niciun studiu nu a comparat o intervenție VRABM cu o intervenție ABM "clasică" (PCABM) și de faptul că dimensiunile mici spre moderate ale efectului în favoarea ABM pot fi îmbunătățite prin adoptarea VR, este clar că trebuie continuată cercetarea

în această direcție. Având în vedere acest lucru, am efectuat un studiu pilot randomizat controlat, în care am comparat o intervenție activă VRABM cu o intervenție activă PCABM, cu scopul de a investiga eficacitatea versiunii VR în comparație cu cea clasică livrată prin PC în reducerea biasărilor atenționale și îmbunătățirea simptomelor potențiale de anxietate de stare și a fricii de evaluare negativă. De asemenea, am urmărit să evaluăm potențialele efecte adverse induse de VRABM, sentimentul de prezență și gradul de utilizabilitate perceput al intervenției VRABM și, dacă intervenția VRABM induce mai mult stres/încărcare mentală în comparație cu PCABM. Deoarece superioritatea PCABM față de placebo sau lista de așteptare a fost stabilită anterior, nu am inclus aceste tipuri de grupuri de control în studiul nostru.

Din cauza restricțiilor și limitărilor impuse de pandemia COVID-19 (de exemplu, restricții de mobilitate, adoptarea metodelor de implicare aproape exclusiv online și, ca o consecință directă, reducerea bazinului de recrutare), am reușit să recrutăm doar participanți neselectați prin eșantionare de conveniență. Acest lucru poate fi considerat o limitare, deoarece, de obicei, biasările atenționale față de amenințare sunt legate de anxietate, iar participanții cu niveluri ridicate de anxietate prezintă cea mai mare biasare atențională față de amenințare. Cu toate acestea, studiile anterioare au arătat că stimulii atenționali amenințători sunt capabili să capteze atenția tuturor participanților, nu numai a celor cu niveluri peste prag pentru simptomatologie anxioasă (Mogg et al., 2000; Wilson & MacLeod, 2003). Din aceleași motive, intervenția a constat într-o singură sesiune. Cu toate acestea, studiile anterioare au demonstrat că modificările în ceea ce privește simptomatologia anxioasă pot avea loc și au loc într-o singură sesiune, atât pentru intervențiile ABM (Ma et al., 2019; Sass et al., 2017) sau pentru modificările biasărilor de interpretare (CBMI; Beadel et al., 2016; Capron et al., 2017; Capron & Schmidt, 2016; Grisham et al., 2014; MacDonald et al., 2013; Mobini et al., 2014; Nowakowski et al., 2015; Steinman & Teachman, 2010; Vermeulen et al., 2019), dar și pentru biasarea atențională (Amir et al., 2008; Buodo et al., 2018).

3.4.2. Metode

Participanți

Participanții au fost recrutați în principal prin intermediul rețelelor de socializare. Având în vedere restricțiile de mobilitate impuse din cauza pandemiei COVID-19, în special la începutul studiului, și pentru a menține un flux constant de participanți, recrutarea a fost limitată doar la Cluj-Napoca. Un total de 42 de participanți, cu vârste cuprinse între 15 și 52 de ani ($M = 28,16$, $SD = 6,49$) au luat parte la studiu și au fost incluși în analiză. Șaizeci și patru la sută au fost de sex feminin ($N = 27$). Cincizeci la sută dintre participanți au raportat utilizarea anterioară a VR, în timp ce 50% au raportat că foloseau ochelari sau lentile de contact. Au fost excluși participanții care aveau mai puțin de 18 ani sau care aveau antecedente de afecțiuni neurologice/dependență de substanțe sau care au raportat anterior rău sever de mișcare indus de VR. De asemenea, am exclus participanții care nu au răspuns afirmativ la fiecare dintre întrebările din chestionarul epidemiologic COVID-19 și/sau care aveau o temperatură corporală mai mare de 37 de grade Celsius la screening.

Aparatură

VRABM a fost livrat prin intermediul unui HTC Vive head-mounted display (HMD) cu o rezoluție de 2160×1200 (1080×1200 pentru fiecare ochi), un câmp vizual de 110 grade și o rată de reîmprospătare de 90 Hz. HMD-ul a fost asociat cu un laptop ASUS Republic of Gamers care funcționează cu un procesor Intel i7-8750H de 2,20 Ghz, 24 Gb RAM și o placă video GeForce GTX-1080 cu 8 Gb VRAM. Participanții au interacționat cu stimulii folosind controlerul Vive care a venit împreună cu HMD. PCABM a fost livrat pe laptopul menționat mai sus, pe ecran, folosind o rezoluție de 1920x1080, iar participanții au interacționat cu stimulii folosind un mouse.

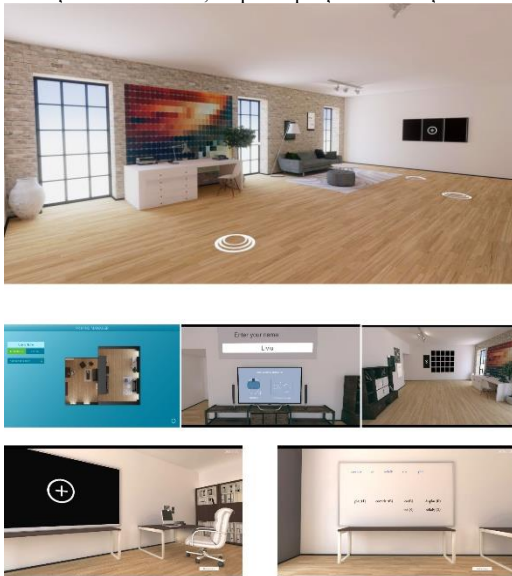


Figura 1. Captură de ecran a mediului VRABM

Evaluarea și modificarea biasării atenționale

Stimulii faciali pe care i-am folosit atât pentru VRABM, cât și pentru PCABM au fost selectați din Karolinska Directed Emotional Faces (Lundqvist et al., 1998). Am selectat 70 de indivizi, fiecare prezentând o expresie neutră și una cu valențe negative, dintre care 50% au fost femei, pentru un total de 140 de expresii. Am ales dezechilibrul pentru expresiile cu valențe negative deoarece este strâns legat de anxietatea socială (Amir et al., 2003; Phillips et al., 1998) și tinde să provoace un număr mai mare de emoții complexe (adică umilință, respingere și rușine) decât fețele furioase, de exemplu. Stimulii au fost identici în VRABM și PCABM și au fost prezentați în același mediu. În timp ce în condiția PCABM stimulii au fost prezentați pe ecranul laptopului, în condiția VRABM stimulii au fost prezentați pe panouri de tip ecran atașate la un perete al camerei virtuale. În ambele condiții, participantul a făcut o probă inițială, pentru a se acomoda cu procedura.

Am folosit sarcina clasică ”dot-probe” atât pentru măsurarea pre-post a biasării atenționale, cât și pentru modificarea biasării atenționale. A existat un număr specific de trial-uri pentru fiecare etapă și fiecare trial a constat în următorii pași, detaliați, de asemenea, în Figura 2: în primul rând, o cruce pentru fixarea privirii a apărut în centrul ecranului timp de 500 ms; în al doilea rând, după ce crucea de fixare a dispărut, au fost prezentate două fețe ale aceluiași individ (o față reprezentând o expresie neutră și cealaltă o expresie de dezgust), dispuse orizontal pe ecran, timp de 500 ms; poziția fețelor a fost contrabalansată, astfel încât expresiile de dezgust și neutre au apărut cu aceeași frecvență în partea stângă sau dreaptă a ecranului; în al treilea rând, după ce fețele au dispărut, o sondă a apărut în locul ocupat anterior de una dintre fețe, poziția sondei fiind, de asemenea, contrabalansată; în al patrulea rând, conform instrucțiunilor anterioare, participanții au reacționat cât de repede au putut pentru a indica poziția sondei; în cele din urmă, a avut loc un interval de 500 ms înainte de a începe un nou trial.

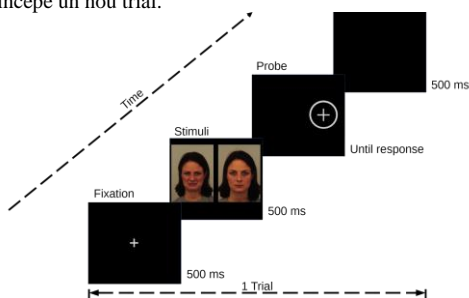


Figura 2. Exemplificarea unui trial din sarcina ”dot-probe”

Pentru modificarea biasării, sonda a înlocuit în 80% din cazuri expresia neutră, în timp ce în 20% din cazuri perechile au fost neutre-neutre pentru a masca contingența acestui proces. A existat un total de 160 de încercări pentru ambele condiții PCABM și VRABM.

Pentru măsurarea bias-ului, a fost utilizat un design de tratament simulat, în care sonda a înlocuit cuvinte care aveau conotații negative din punct de vedere social / cuvinte ce denotă amenințare socială (de exemplu, respins, lipsit de valoare, rușinos, marginalizat, umilit, criticat, jenat) sau cuvinte care aveau conotații neutre din punct de vedere social (de exemplu, uimit, temporar, în curs de desfășurare, țară, original, guvernamental), cu o frecvență egală (50%-50%). Au existat 16 cuvinte ce denotă amenințare socială și 16 cuvinte neutre, care au fost potrivite în funcție de lungime. Am ales să folosim cuvinte în loc de fețe pentru măsurarea biasării atenționale pentru a evita, în primul rând, acomodarea cu sarcina și, în al doilea rând, pentru a evita orice efect de transfer de la modificarea biasării la măsurarea biasării, în special la evaluarea post-intervenție.

Atât în cazul intervențiilor VRABM, cât și în cazul PCABM, a fost urmată aceeași structură: mai întâi a fost efectuată evaluarea scorului de bias înainte de intervenție, urmată de intervenția propriu-zisă. În cele din urmă, a fost evaluat scorul de bias post-intervenție.

Evaluările biasării atenționale au fost făcute prin scăderea timpului mediu de reacție al participanților față de fețele exprimând dezgust, din timpul mediu de

reacție față de fețele neutre. Astfel, un indice de bias pozitiv a indicat faptul că participantul a reacționat mai repede la sonde atunci când acestea au apărut în spatele fețelor neutre, în timp ce un indice de bias negativ a indicat o reacție mai rapidă la sondele din spatele fețelor dezgustătoare:

$$\text{BiasIndex} = \text{Media}(\text{RTdisgust}) - \text{Media}(\text{RTneutru})$$

Chestionare

Măsurile care au fost specifice doar pentru participanții din grupul VRABM au fost: 1) efectele adverse induse de VR care au fost evaluate înainte și după expunerea la VRABM cu ajutorul Simulator Sickness Questionnaire - SSQ (Kennedy et al., 1993), și 2) gradul de utilizabilitate al sistemului și nivelul sentimentului de prezență în VR, care au fost evaluate după intervenție cu System Usability Scale - SUS (Brooke, 1996) și, respectiv, Presence Questionnaire - PQ (Witmer & Singer, 1998).

Măsurile care au fost comune atât pentru VRABM, cât și pentru PCABM au fost: 1) simptome de anxietate stare, care au fost evaluate atât înainte, cât și după intervenție, cu ajutorul Inventarul de Anxietate State-Trait - STAI-S (Spielberger et al. 1983; cut-off: 40), 2) teama de evaluare negativă care a fost evaluată atât pre cât și post-intervenție cu scala Brief Fear of Negative Evaluation (Leary, 1983; scor posibil între: 12-60) și 3) stresul și volumul de muncă mentală a fost evaluat cu ajutorul instrumentului NASA Task Load Index - NASA-TLX (Hart & Staveland, 1988).

Procedura

Participanții au fost primiți pe platforma SkyRa la Institutul Internațional pentru Studii Avansate de Psihoterapie și Sănătate Mintală Aplicată. A fost concepută și implementată o procedură de dezinfecție amănunțită pentru a preveni infecțiile cu SARS-Cov2 și, în acest scop, înainte de a primi un participant și după ce acesta a plecat, s-a efectuat o dezinfecție amănunțită a tuturor suprafețelor și aparatelor cu Hexasept, un coronavirus. În plus, atât participanții, cât și experimentatorul au purtat măști faciale. Participanților li s-a luat temperatura și au completat chestionarul de triaj epidemiologic, ambele fiind utilizate ca principale criterii de includere/excludere. Participanții au fost apoi repartizați, pe baza unei secvențe aleatorii generate anterior (generată la www.random.org), fie în grupul VRABM, fie în grupul PCABM. Participanții din VRABM au completat consimțământul informat, chestionarul cu date demografice, chestionarele SSQ, STAI-S și BFNE pre-intervenție și au fost supuși evaluării biasării pre-intervenție, modificării biasării și evaluării biasării post-intervenție. În continuare, participanții din grupul VRABM au completat chestionarele SSQ, STAI-S, BFNE post-intervenție și chestionarele NASA-TLX, PQ și SUS. Participanții din grupul PCABM au urmat aceeași secvență, cu excepția faptului că nu au fost nevoiți să completeze chestionarul SSQ pre/post intervenție și chestionarele PQ și SUS.

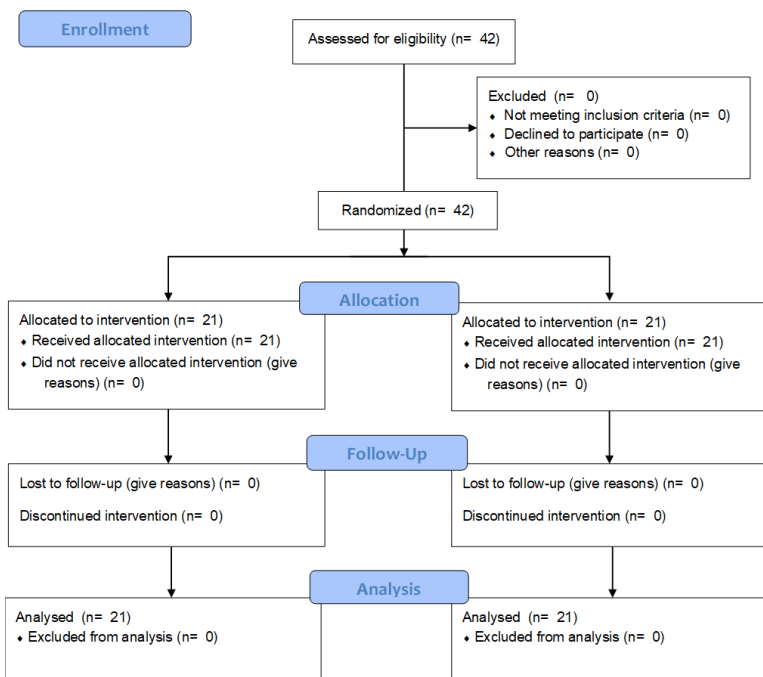


Figura 3. Diagrama de flux CONSORT care ilustrează **procesul de randomizare**

Analiza statistică

În primul rând, am efectuat o analiză descriptivă a datelor pentru a evalua dacă există observații lipsă sau valori extreme și pentru a verifica natura distribuției statistice pentru toate variabilele. Pentru a estima rezultatele, am utilizat ANCOVA cu design mixt 3 (grup de intervenție: VRABM, PCABM) x 2 (evaluări: pre-intervenție, post-intervenție), folosind scorurile inițiale ca și covariate. Această abordare a fost aleasă deoarece utilizarea valorilor pre-intervenție ca și covariate oferă o putere statistică mai mare și intervale de încredere mai precise în ceea ce privește efectele intervenției decât o ANOVA cu design mixt (Rausch et al., 2003; "The Oxford Handbook of Research Strategies for Clinical Psychology", 2013). Ipoteza omogenității varianțelor a fost testată prin utilizarea testului Levene, iar interacțiunile rezultatele semnificative au fost urmate de comparații Tukey post-hoc ale mediilor marginale estimate. Pentru estimarea mărimii efectului în cazul efectelor principale de, a fost calculat $\eta^2 p$, în timp ce pentru comparațiile semnificative pe perechi a fost utilizat Cohen's *d*. Pentru stresul/încărcarea mentală, care a fost măsurat doar la post-intervenție în ambele grupuri, am efectuat un test t cu eșantioane independente. Pentru variabilele care au fost măsurate doar la post-intervenție în grupul VRABM (PQ, SUS), am interpretat rezultatele pe baza intervalului (adică mediana, minimul, maximul), a

mediei și a deviațiilor standard. Am calculat, de asemenea, indicele Relative Change (RCI) pentru fiecare participant din ambele grupuri pentru a explora în continuare posibilele modificări ale biasării atenționale și pentru a vedea mai clar câți participanți individuali s-au deteriorat, s-au îmbunătățit sau nu au suferit nicio schimbare ca urmare a intervențiilor.

3.4.3. Rezultate

Caracteristicile participanților incluși sunt detaliate în Tabelul 1. Vârsta medie a fost de 28,16 ani, iar 64% dintre participanți au fost de sex feminin. Nu au existat abandonuri în niciunul dintre grupurile de intervenție și nu au existat diferențe la pre-intervenție în ceea ce privește oricare dintre variabilele investigate.

Tabelul 1. Caracteristicile participanților la momentul inițial

		VRABM (N = 21)	PCABM (N = 21)	
Sex feminin	N (%)	13 (61.90)	14 (66.66)	$\chi^2 (1) = 0,104, p = 0,747$
Corecția vederii	N (%)	10 (47.61)	11 (52.38)	$\chi^2 (1) = 0.09, p = 0.758$
Expunere VR anterioară	N (%)	12 (57.14)	9 (42.85)	$\chi^2 (1) = 0.85, p = 0.355$
Vârsta	M (SD)	27.85 (4.79)	28.47 (7.95)	$t(40) = 0,30, p = 0,762$
STAI-S pre-intervenție	M (SD)	29.04 (6.60)	31.61 (7.66)	$t(40) = 1.16, p = 0.251$
BFNE pre-intervenție	M (SD)	31.57 (8.50)	32.04 (9.56)	$t(40) = 0.17, p = 0.866$

În ceea ce privește primul obiectiv, și anume investigarea eficacității VRABM în comparație cu PCABM în ceea ce privește reducerea biasării atenționale și îmbunătățirea simptomelor potențiale de anxietate stare și a fricii de evaluare negativă, rezultatele au fost mixte. Testul Levene a fost nesemnificativ din punct de vedere statistic pentru toate cele trei rezultate, astfel încât ipoteza omogenității varianțelor a fost îndeplinită. Pentru biasarea atențională, analiza ANCOVA nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupuri: $F(1, 39) = 0,43, p = 0,514$. Cu toate acestea, analiza RCI a arătat că au existat mai multe îmbunătățiri și mai puține deteriorări în ceea ce privește biasarea atențională în grupul VRABM decât în grupul PCABM (VRABM: 12 îmbunătățiri, 5 deteriorări și 4 fără modificări; PCABM: 7 îmbunătățiri, 9 deteriorări și 5 fără modificări).

De asemenea, nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește teama de evaluare negativă, $F(1, 39) = 0,04, p = 0,839$. În ceea ce privește simptomele anxietății stare, am identificat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile VRABM și PCABM: $F(1, 39) = 74,20, p = 0,016, \eta^2 p = 0,07$. Analizele post-hoc au arătat că mărimea efectului a fost medie, Cohen's $d = 0.55$ și mediile marginale estimate au fost 27.24 (95% CI: 25.72 la 28.76) pentru VRABM și 29.94 (95% CI: 28.42 la 31.47) pentru PCABM.

În ceea ce privește potențialele efecte adverse induse de intervenția VRABM, participanții din grupul VRABM au raportat puține sau chiar niciun simptom după expunerea la VR. Participanții din condiția VRABM au avut o valoare $M = 2,33$, $SD = 1,82$ la pre-intervenție, în timp ce la post-intervenție au avut o valoare $M = 2,81$, $SD = 2,80$ (interval de scoruri posibile: 0 - 48, valoare mediană: 24). Un test t pe eşantioane perechi nu a relevat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic de la pre la post-intervenție-VR, $t(20) = -0,76$, $p = 0,454$.

În ceea ce privește stresul/încărcarea mentală, au fost îndeplinite ipotezele de normalitate și de egalitate a varianțelor (VRABM: Shapiro-Wilk $W = 0,972$, $p = 0,776$; PCABM: Shapiro-Wilk $W = 0,973$, $p = 0,795$; Levene's $F = 0,35$, $p = 0,555$). Participanții din grupul PCABM au raportat un stres/încărcare mentală mai mic din punct de vedere statistic ($M = 159,52$, $SD = 61,05$) decât participanții din grupul VRABM ($M = 205,71$, $SD = 70,98$), $t(40) = -2,26$, $p = 0,029$, Cohen's $d = -0,69$. Cu toate acestea, ținând cont de intervalul de scoruri posibile de 0 - 600, cu o valoare mediană de 300, stresul/încărcarea mentală a fost scăzută în ambele grupuri.

În ceea ce privește prezența în VR, participanții din grupul VRABM au raportat niveluri medii spre ridicate de prezență ($M = 168,76$, $SD = 16,12$; intervalul de scoruri posibile: 32 - 224, valoare mediană: 128). În ceea ce privește utilizabilitatea sistemului, participanții din grupul VRABM au evaluat sistemul VR ca având o utilizabilitate peste medie spre excelență, scorul mediu fiind $M = 86,55$, $SD = 9,94$ (un scor de peste 68 dintr-un interval de la 10 la 100).

3.4.4. Discuții și concluzii

Obiectivele prezentului studiu au fost: 1) evaluarea eficacității intervenției VRABM în comparație cu intervenția PCABM în ceea ce privește reducerea biasării atenționale și îmbunătățirea simptomelor potențiale de anxietate stare și a fricii de evaluare negativă, 2) dacă intervenția VRABM induce mai mult stres/încărcare mentală în comparație cu intervenția PCABM și 3) evaluarea potențialelor efecte adverse induse de intervenția VRABM, a sentimentului de prezență al participanților în VR și a gradului de utilizabilitate percepută al intervenției VRABM. În ceea ce privește primul obiectiv, am constatat că nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între VRABM și PCABM în ceea ce privește reducerea biasării atenționale. Acest rezultat ar putea, în teorie, să fie atribuit la doi factori: 1) participanții au fost neselectați, atât în ceea ce privește anxietatea de stare, cât și teama de evaluare negativă, ceea ce înseamnă că, deși scorurile, ca medie, s-au extins în intervalul subclinic pentru ambele instrumente, acestea nu au atins niciodată cut-off-urile pentru simptomatologia clinică și 2) am comparat două intervenții active, ambele având ca scop reducerea simptomelor menționate mai sus și, deși nu se poate afirma echivalența între intervenții pe baza unui rezultat nesemnificativ din punct de vedere statistic, acest lucru ar putea reprezenta totuși un factor. Ambele argumente sunt susținute, dacă luăm în considerare faptul că, în studiile anterioare, biasarea atențională nu s-a schimbat când intervenția ABM VR a fost comparată cu o intervenție clasică activă sau cu placebo (Ma et al., 2019), atunci când modificarea biasării a fost evaluată doar de la pre la post-intervenție (Urech et al., 2015), atunci când au fost utilizate eşantioane subclinice sau când au fost utilizate intervenții cu o singură sesiune (Ma et al., 2019; Urech et al., 2015). Cu toate acestea, în ceea ce privește biasarea atențională, analiza RCI a arătat că 12 participanți s-au îmbunătățit și 4 nu s-au schimbat în condiția VRABM, în timp ce doar 7 s-au îmbunătățit și 5 nu s-au schimbat în condiția PCABM. Mai mult, doar 5

participanții s-au deteriorat în ceea ce privește biasarea atențională în condiția VRABM, în timp ce 9 participanți s-au deteriorat în condiția PCABM. Acesta reprezintă un rezultat încurajator, deși anecdotic, în ceea ce privește superioritatea intervenției VRABM față de intervenția PCABM.

Același argument ca și în cazul modificării biasării atenționale poate fi aplicat în ceea ce privește frica de simptome de evaluare negativă, o componentă a anxietății sociale, pentru care nu am găsit diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În cele două studii anterioare de VR, nu au fost detectate modificări ale simptomatologiei anxioase sociale atunci când au fost măsurate cu Social Phobia Scale, cu Social Interaction Anxiety Scale (Urech et al., 2015) sau cu Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS; Ma et al., 2019). Urech și colab., (2015) au constatat un efect mic de la pre la post-intervenție pe LSAS, dar acesta poate fi justificat, fără îndoială, ca fiind un artefact statistic, deoarece pe celelalte două scale de anxietate socială care au fost utilizate nu a fost identificat un astfel de efect. Mai mult, teama de evaluare negativă în special și anxietatea socială în general reprezintă constructe care s-ar putea să nu fie atât de predispușe la modificare în cadrul unor intervenții de o singură ședință, chiar și atunci când se utilizează metodologii mai ecologice, cum ar fi VR.

Acest lucru nu este, teoretic, cazul anxietății stare, care este mai predispușă la modificări în cadrul intervențiilor cu o singură sesiune, după cum reiese din efectul semnificativ din punct de vedere statistic care a fost obținut între VRABM și PCABM ($d = 0,55$). Deși este de conceput faptul că acest rezultat poate reprezenta un artefact statistic, mai ales dacă se ia în considerare o intervenție într-o singură sesiune și dimensiunea mică a eșantionului, acest rezultat a fost observat și în studiile anterioare ($d = 0,45$ în Amir et al., 2008; $d = 0,48$ în Dennis & O'Toole, 2014), ceea ce duce la credibilitate față de efectul superior al VRABM față de PCABM în reducerea simptomelor de anxietate stare.

În ceea ce privește stresul/încărcătura mentală, participanții din grupul VRABM au raportat că au avut o experiență mai provocatoare / solicitantă decât participanții din grupul PCABM, deși scorurile au rămas cu mult sub mediana scalei. Acest rezultat era de așteptat, dacă luăm în considerare faptul că mediul virtual, prin proprietăți precum spațialitatea sporită, sentimentul de prezență, izolarea față de stimulii externi normali și utilizarea unor joystick-uri speciale, face ca sarcina ABM să fie mai dificilă pentru utilizator, în special atunci când acesta nu a fost familiarizat anterior cu nicio formă de tehnologie VR. Acesta nu este cazul participanților din condiția PCABM, deoarece aceștia trebuiau doar să stea în fața unui laptop și să îndeplinească sarcina folosind mouse-ul, o situație care ar fi familiară pentru aproape orice persoană.

În cele din urmă, în ceea ce privește sentimentul de prezență în VR și gradul perceput de utilizabilitate al sistemului, participanții din grupul VRABM au raportat niveluri ridicate pentru ambele măsuri. Având în vedere faptul că sentimentul de prezență în VR reprezintă un factor care este direct implicat în eficacitatea tratamentelor VR (Wallach et al., 2012), acest rezultat este foarte încurajator și conduce la acreditarea VRABM ca o intervenție potențial eficientă pe intervale de timp mai lungi (de exemplu, mai multe sesiuni VRABM). În mod similar, utilizabilitatea medie spre excelență de mai sus, susține faptul că sistemul VRABM este ușor de învățat, cu instrucțiuni minime, iar performanța în sarcină nu este împiedicată de nici o proprietate a platformei hardware sau, mai important, de designul intervenției VRABM.

CAPITOLUL IV. CONCLUZII GENERALE ȘI IMPLICAȚII

4.1. Concluzii generale

În această teză am urmărit să abordăm o serie de obiective metodologice legate de evaluarea controlului atențional mediat de realitatea virtuală și de intervențiile de modificare a biasării atenționale. Mai precis, am dorit să elucidăm dacă introducerea unor proceduri noi, bazate pe realitatea virtuală, pentru evaluarea controlului atențional și modificarea biasării atenționale au fost cel puțin la fel de eficiente ca și tehnicile clasice de tip creion hârtie sau cele computerizate. Pentru a îndeplini aceste obiective, a fost necesară parcurgerea unui număr de etape intermediare, reflectate în articolele noastre originale de cercetare.

În primul rând, a fost realizată o revizuire sistematică și o meta-analiză pentru eficiența intervențiilor de realitate virtuală în simptomatologia de tip anxios și a depresiei comorbide, precum și pentru abandonul tratamentului. Am inclus studii clinice controlate randomizate care comparau intervențiile VR, singure sau în combinație, cu condiții de control sau alte intervenții psihologice active. Principalele constatări au fost că terapiile bazate pe VR au fost mai eficiente decât controalele pasive la post-test pentru anxietate și depresie comorbidă, dar nu și pentru abandonarea tratamentului. De asemenea, am arătat că dimensiunile efectului au fost mai mari atunci când participanții au fost recrutați dintr-un cadru clinic sau când diagnosticul au fost fobia specifică, tulburarea de panică, anxietatea de zbor sau fobia socială. Mai mult, spre deosebire de alte intervenții active, mărimea efectului a fost mai mare pentru expunerea bazată pe realitate virtuală decât pentru terapia cognitiv-comportamentală bazată pe realitate virtuală. De asemenea, numărul de elemente de interacțiune cu mediul virtual a fost asociat pozitiv cu efectele pentru simptomele de tip anxios, un rezultat care conferă o credibilitate suplimentară importanței conceptelor de imersiune și prezență. Nu au existat diferențe semnificative între intervențiile bazate pe realitatea virtuală și alte intervenții active.

În al doilea rând, am efectuat o revizuire sistematică și o meta-analiză de rețea, în care am evaluat eficacitatea relativă a procedurilor CBM (de exemplu, ABM, CBMI, AAT), comparate simultan între ele și cu diverse grupuri de control, pentru simptomatologia anxioasă și depresivă, precum și pentru simptomatologia comorbidă anxioasă și depresivă. Am inclus studii controlate randomizate care au comparat o intervenție de modificare a biasărilor cognitive cu o condiție de control pentru simptomatologia anxioasă sau depresivă, măsurată pe scale clinice validate, la adulții a căror plângere primară a constat în simptome de anxietate sau depresie. Pentru simptomatologia anxioasă, doar contrastul dintre modificarea biasărilor de interpretare și lista de așteptare sau contrastul dintre modificarea biasărilor de interpretare și placebo au fost semnificative. Pentru simptomatologia depresivă, din nou, doar contrastul dintre modificarea biasărilor de interpretare și lista de așteptare a fost semnificativ, împreună cu contrastul dintre tratamentele combinate (modificarea biasărilor atenționale plus modificarea biasărilor de interpretare) și lista de așteptare. Pentru depresia comorbidă în studiile privind anxietatea, contrastul dintre modificarea biasărilor de interpretare și lista de așteptare sau contrastul dintre modificarea biasărilor de interpretare și placebo au fost semnificative. Pentru anxietatea comorbidă în studiile privind depresia, nu au existat rezultate semnificative. Intervențiile de modificare a biasării atenționale au fost superioare față de placebo și față de lista de așteptare doar în cadrul analizelor de sensibilitate, în care au fost excluse studiile referitoare la tulburarea de stres posttraumatic. Rezultatele modeste pentru intervențiile de

modificare a biasării atenționale, împreună cu rezultatele mixte obținute în metaanalizele anterioare, acreditează teoria conform căreia ar putea fi necesare implementări mai noi și mai interactive (de exemplu, realitatea virtuală) pentru a îmbunătăți aceste rezultate.

În al treilea rând, am efectuat un studiu experimental transversal în care am evaluat eficacitatea unei proceduri de evaluare a controlului atențional în realitate virtuală, în comparație cu sarcina computerizată analoagă sau cu o sarcină computerizată de evaluare a biasării atenționale. De asemenea, am investigat și alte aspecte, relevante pentru mediul realității virtuale, cum ar fi utilizabilitatea, efectele adverse, stresul/încărcarea mentală percepută și nivelul de prezență în realitatea virtuală. Procedura de evaluare în realitate virtuală a fost superioară celei computerizate clasice, dar nu și metodei de evaluare a biasării atenționale, în ceea ce privește discriminarea între participanții anxioși / depresivi și cei sănătoși. Sistemul de realitate virtuală a avut scoruri ridicate pentru utilizabilitate și prezență, în timp ce potențialele efecte adverse induse de mediul de realitate virtuală au fost neglijabile. Stresul perceput/încărcarea mentală a fost scăzută, atât în grupul de participanți anxioși/depresivi, cât și în grupul de participanți sănătoși.

În al patrulea rând, am efectuat un studiu clinic controlat randomizat în care am evaluat eficacitatea unei proceduri de modificare a biasării atenționale nou dezvoltate, bazate pe realitatea virtuală, în comparație cu procedura computerizată clasică, în reducerea biasării atenționale și a simptomatologiei de tip anxios. Ca și în studiul anterior, am investigat și alte aspecte, relevante pentru mediul realității virtuale, cum ar fi utilizabilitatea, efectele adverse, stresul/încărcarea mentală percepută și nivelul de prezență în realitate virtuală. În timp ce rezultatele pentru scorul de bias atențional și teama de evaluare negativă nu au fost semnificative, am observat o reducere semnificativă a anxietății stare în favoarea grupului care a beneficiat de tratament în realitate virtuală. De asemenea, ca un rezultat preliminar, mai mulți participanți s-au îmbunătățit și mai puțini s-au deteriorat în grupul de realitate virtuală decât în grupul computerizat. Participanții din grupul de realitate virtuală au raportat niveluri ridicate de prezență și o excelență utilizabilitate a sistemului virtual. În plus, stresul/încărcarea mentală a fost scăzută în ambele grupuri experimentale, deși participanții din grupul de realitate virtuală au raportat un nivel semnificativ mai mare de stres/încărcare mentală. Practic, nu au existat efecte adverse ca urmare a intervenției în realitate virtuală.

Rezumând, prin prezenta lucrare am descoperit că 1) intervențiile de realitate virtuală sunt superioare controalelor atât pentru simptomatologia de tip anxios, cât și pentru simptomatologia depresivă comorbidă, 2) procedurile de modificare a biasării atenționale sunt superioare placebo și listei de așteptare atât pentru simptomatologia de tip anxios, cât și pentru cea depresivă, în anumite condiții, 3) evaluarea controlului atențional bazată pe realitatea virtuală a discriminat mai bine între participanții anxioși / depresivi și cei sănătoși decât procedura clasică de evaluare computerizată a controlului atențional și 4) că modificarea biasării atenționale bazată pe realitate virtuală reprezintă o intervenție fezabilă, cu rezultate provizorii încurajatoare, care merită investigații suplimentare. Aceste constatări ne obligă să luăm în considerare o serie de consecințe metodologice și clinice, care sunt descrise mai jos.

4.2. Implicațiile prezentei teze

4.2.1. Implicații metodologice

Din punct de vedere metodologic, teza de față aduce unele contribuții și umple unele lacune în literatura de specialitate în ceea ce privește metodele de evaluare și intervenție bazate pe realitate virtuală. Mai precis, prin intermediul primului studiu am actualizat metodologia privind realitatea virtuală, luând în considerare cele mai recente studii din literatură și abordând lacunele din demersurile meta-analitice anterioare. Mai exact, unele dintre contribuțiile unice ale acestui studiu sunt că am actualizat lista studiilor incluse pentru a reflecta cele mai recente cercetări în domeniul realității virtuale, am investigat efectele intervențiilor bazate pe realitatea virtuală asupra depresiei comorbide, am investigat efectele intervențiilor bazate pe realitatea virtuală asupra întreruperii tratamentului și am investigat efectele unor potențiali moderatori netestați anterior.

Cel de-al doilea studiu reprezintă, în opinia noastră, un progres metodologic semnificativ. Este prima meta-analiză de rețea din literatura cu privire la modificarea biasărilor cognitive. Prin această nouă abordare metodologică, am reușit să investigăm simultan eficacitatea relativă a tuturor tipurilor de proceduri de modificare a biasărilor cognitive și să obținem un contrast indirect între intervenții care nu au fost niciodată comparate în mod direct înainte, nici într-un studiu controlat randomizat, nici într-o abordare meta-analitică. În plus, am luat în considerare nu numai simptomatologia anxioasă și depresivă, ci și simptomatologiile anxioase și depresive comorbide.

Cel de-al treilea studiu aduce câteva progrese metodologice, și anume faptul că am testat eficacitatea unei proceduri de evaluare a controlului atențional, bazată pe realitatea virtuală, în a discrimina între persoane cu simptome de tip anxios/depresiv și controalele sănătoase, noutatea fiind reprezentată aici de eșantionul clinic/subclinic și de faptul că am demonstrat că procedura în realitate virtuală poate fi utilizată cu succes ca o metodă de evaluare a controlului atențional mai bună decât cea clasică, analoagă.

În cele din urmă, principala contribuție metodologică a celui de-al patrulea studiu este reprezentată de faptul că procedurile de modificare a biasărilor cognitive bazate pe realitatea virtuală pe care le-am utilizat reprezintă o completare nouă și semnificativă la cele două intervenții existente (Ma et al., 2019; Urech et al., 2015) de modificare a biasării atenționale în realitate virtuală. Mediul virtual și procedurile de evaluare/modificare au fost imaginate și proiectate de autorul acestei teze și de lector universitar dr. Silviu Matu, sub supravegherea profesorului Daniel David și dezvoltate de compania de software E.ON Reality. Deși neevaluate în prezenta teză, software-ul de modificare a biasărilor cognitive bazat pe realitate virtuală include nu numai procedura de evaluare și modificare a biasării atenționale, ci și o procedură de modificare a bias-ului de memorie și o procedură de modificare a biasării de interpretare.

4.2.2. Implicații clinice

În plus față de implicațiile metodologice, din prezenta teză pot fi derivate o serie de implicații clinice. În principal, prin constatarea în Studiul 1 a faptului că intervențiile bazate pe realitate virtuală sunt eficiente în reducerea simptomelor de anxietate și depresie comorbidă, se deschide o cale nu doar pentru pacienți, ci și pentru practicieni în utilizarea acestei abordări bazate pe dovezi în gestionarea

simptomatologiei anxioase/depresive, mai ales știind faptul că acest tip de tehnologie s-a dovedit a fi rentabilă din punct de vedere al costurilor (Wood et al., 2009; Freeman et al., 2017). Mai mult, atât pacienții, cât și terapeuții pot lua decizii de tratament în cunoștință de cauză, știind că cele mai bune rezultate sunt obținute pentru diagnosticalele specifice (de exemplu, fobia specifică, tulburarea de panică, anxietatea de zbor, fobia socială), mai ales atunci când se utilizează expunerea în realitate virtuală. În plus, companiile care dezvoltă aceste tipuri de tehnologii cu scopul specific al utilizării în terapie pot fi informate de faptul că numărul de elemente de interacțiune cu mediul virtual a fost asociat pozitiv cu rezultate mai bune în ceea ce privește anxietatea. Principala implicație clinică care decurge din Studiul 2, deosebit de relevantă pentru terapeuții care utilizează proceduri de modificare a biasărilor cognitive, fie ca intervenție de sine stătătoare, fie ca intervenție adjuvantă, este aceea că ar fi recomandabil să se utilizeze cel puțin proceduri de modificare a biasărilor de interpretare sau cel mult o combinație de proceduri de modificare a biasării atenționale și de modificare a biasărilor de interpretare, atunci când se țintește reducerea simptomatologiei de tip anxios / depresiv. Studiul 3 are, de asemenea, unele implicații clinice, principalele fiind faptul că evaluarea controlului atențional bazată pe realitatea virtuală reprezintă o alternativă plăcută și interactivă pentru pacienți și că această procedură are o putere discriminatorie superioară între populațiile sănătoase și cele clinice, având astfel potențialul de a fi utilizată ca instrument alternativ de screening. Principala contribuție clinică a studiului 4 este că a demonstrat că o procedură de modificare a biasării atenționale bazată pe realitate virtuală are, cel puțin, potențialul de a reduce anxietatea stare și poate fi utilizată în acest sens ca adjuvant al terapiilor clasice bazate pe dovezi.

4.3. Limitări și direcții viitoare de cercetare

Ca în cazul oricărui demers de cercetare, teza de față are o serie de limitări demne de a fi menționate. În primul rând, Studiul 1 a evidențiat un grad ridicat de eterogenitate și intervale de încredere mari, ceea ce adaugă limitări cu privire la soliditatea rezultatelor. De asemenea, multe dintre analizele de subgrupuri au fost subdimensionate și puțini moderatori au fost raportați în studiile primare. În al doilea rând, în Studiul 2, majoritatea studiilor nu au oferit informații cu privire la calitatea lor, fiind clasificate ca neclare pentru majoritatea domeniilor de calitate. O altă limitare a Studiului 2 este reprezentată de eterogenitatea clinică (tratamentele placebo au fost considerate interschimbabile între intervenții, deoarece principiul care stă la baza acestora este același). Luate împreună, ca și în cazul Studiului 1, aceste limitări sugerează utilizarea prudenței atunci când se trag concluzii clinice. Studiul 3 are, de asemenea, o serie de limitări, cea mai importantă fiind aceea că nu am putut separa simptomatologia anxioasă și cea depresivă pentru a efectua analize comparative separate cu metoda clasică de evaluare, din cauza faptului că o astfel de separare ar fi condus la modele de regresie logistică cu putere insuficientă. În plus, din același motiv, am considerat că participanții clinici și subclinici fac parte din același grup. În ceea ce privește Studiul 4, principala limitare este aceea că am avut un eșantion de dimensiuni mici, iar analizele comparative între grupul de realitate virtuală și grupul de intervenție clasică sunt subdimensionate ca putere statistică. Această limitare a fost impusă în principal de apariția virusului SARS-Cov-2, studiul fiind realizat chiar în primul an al epidemiei. O altă limitare potențială a studiului 4 este faptul că nu am utilizat eșantioane clinice, care ar fi putut fi mai adecvate pentru scopul intervenției efectuate.

Luată împreună, aceste limitări indică îmbunătățiri suplimentare care pot fi aduse în cercetările viitoare, legate în principal de procedurile de recrutare, de mărirea dimensiunilor eșantioanelor și de starea clinică a participanților care, dacă sunt urmărite, ar putea face o diferență semnificativă în ceea ce privește generalizabilitatea rezultatelor cercetării.

REFERINȚE

- Amir, N., Elias, J., Klumpp, H., & Przeworski, A. (2003). Attentional bias to threat in social phobia: Facilitated processing of threat or difficulty disengaging attention from threat? *Behaviour Research and Therapy*, 41(11), 1325–1335. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(03\)00039-1](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(03)00039-1)
- Amir, N., Weber, G., Beard, C., Bomyea, J., & Taylor, C. T. (2008). The Effect of a Single-Session Attention Modification Program on Response to a Public-Speaking Challenge in Socially Anxious Individuals. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(4), 860–868. <https://doi.org/10.1037/a0013445>
- Andrews, G., Basu, A., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P., English, C. L., & Newby, J. M. (2018). Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: An updated meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 55, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.01.001>
- Armijo-Olivo, S., Fuentes, J., Ospina, M., Saltaji, H., & Hartling, L. (2013). Inconsistency in the items included in tools used in general health research and physical therapy to evaluate the methodological quality of randomized controlled trials: A descriptive analysis. *BMC Medical Research Methodology*, 13(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-116>
- Azriel, O., & Bar-Haim, Y. (2020). Attention bias. In *Clinical handbook of fear and anxiety: Maintenance processes and treatment mechanisms* (pp. 203–218). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0000150-012>
- Badura-Brack, A. S., Naim, R., Ryan, T. J., Levy, O., Abend, R., Khanna, M. M., McDermott, T. J., Pine, D. S., & Bar-Haim, Y. (2015). Effect of Attention Training on Attention Bias Variability and PTSD Symptoms: Randomized Controlled Trials in Israeli and U.S. Combat Veterans. *The American Journal of Psychiatry*, 172(12), 1233–1241. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121578>
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, 133(1), 1–24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>
- Basanovic, J., Notebaert, L., Grafton, B., Hirsch, C. R., & Clarke, P. J. F. (2017). Attentional control predicts change in bias in response to attentional bias modification. *Behaviour Research and Therapy*, 99, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.09.002>
- Beadel, J. R., Ritchey, F. C., & Teachman, B. A. (2016). Role of Fear Domain Match and Baseline Bias in Interpretation Training for Contamination Fear. *Journal of Experimental Psychopathology*, 7(1), 49–71. <https://doi.org/10.5127/jep.045414>
- Beck, A. T., David, D., & Dobrean, A. (2012). Inventarul de depresie Beck-Editia a doua (BDI-II). Romanian Testing Services.

- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
- Bernstein, A., & Zvielli, A. (2014). Attention Feedback Awareness and Control Training (A-FACT): Experimental test of a novel intervention paradigm targeting attentional bias. *Behaviour Research and Therapy*, 55, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.01.003>
- Boettcher, J., Leek, L., Matson, L., Holmes, E. A., Browning, M., MacLeod, C., Andersson, G., & Carlbring, P. (2013). Internet-based attention bias modification for social anxiety: A randomised controlled comparison of training towards negative and training towards positive cues. *PLoS One*, 8(9), e71760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071760>
- Booth, R., & Rachman, S. (1992). The reduction of claustrophobia—I. *Behaviour Research and Therapy*, 30(3), 207–221. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(92\)90067-Q](https://doi.org/10.1016/0005-7967(92)90067-Q)
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis* (1st ed.). Wiley.
- Botella, C., Baños, R. M., Perpiñá, C., Villa, H., Alcañiz, M., & Rey, A. (1998). Virtual reality treatment of claustrophobia: A case report. *Behaviour Research and Therapy*, 36(2), 239–246. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)10006-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)10006-7)
- Botella, C., Serrano, B., Baños, R. M., & Garcia-Palacios, A. (2015). Virtual reality exposure-based therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: A review of its efficacy, the adequacy of the treatment protocol, and its acceptability. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2533–2545. <https://doi.org/10.2147/NDT.S89542>
- Brooke, John. (1996). SUS: A “Quick and Dirty” Usability Scale. In *Usability Evaluation In Industry*. CRC Press.
- Brown, C., Schulberg, H. C., Madonia, M. J., Shear, M. K., & Houck, P. R. (1996). Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 153(10), 1293–1300. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.10.1293>
- Buodo, G., Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., & Palomba, D. (2018). Single-Session Attention Bias Modification Training in Victims of Work-Related Accidents. *Frontiers in Psychology*, 9, 1619. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01619>
- Campbell, M., & Kertz, S. (2019). Brief report: Attentional Control Moderates the Relationship Between Attentional Bias and Anxiety in Children. *Child & Family Behavior Therapy*, 41(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/07317107.2019.1571768>
- Capron, D. W., & Schmidt, N. B. (2016). Development and randomized trial evaluation of a novel computer-delivered anxiety sensitivity intervention. *Behaviour Research and Therapy*, 81, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.04.001>
- Capron, D. W., Norr, A. M., Allan, N. P., & Schmidt, N. B. (2017). Combined “top-down” and “bottom-up” intervention for anxiety sensitivity: Pilot randomized trial testing the additive effect of interpretation bias modification. *Journal of Psychiatric Research*, 85, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.11.003>

- Chaimani, A., Higgins, J. P. T., Mavridis, D., Spyridonos, P., & Salanti, G. (2013). Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. *PLOS ONE*, 8(10), e76654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076654>
- Cheng, V. W. S., Davenport, T., Johnson, D., Vella, K., & Hickie, I. B. (2019). Gamification in Apps and Technologies for Improving Mental Health and Well-Being: Systematic Review. *JMIR Mental Health*, 6(6), e13717. <https://doi.org/10.2196/13717>
- Christensen, E. (2007). Methodology of superiority vs. Equivalence trials and non-inferiority trials. *Journal of Hepatology*, 46(5), 947–954. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.015>
- Climent, G., Rodríguez, C., García, T., Areces, D., Mejías, M., Aierbe, A., Moreno, M., Cueto, E., Castellá, J., & González, M. F. (2019). New virtual reality tool (Nesplora Aquarium) for assessing attention and working memory in adults: A normative study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 28(4), 403–415. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1646745>
- Comer, J. S., & Kendall, P. C. (Eds.). (2013). *The Oxford handbook of research strategies for clinical psychology* (pp. xvi, 459). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199793549.001.0001>
- Cristea, I. A. (2019). The waiting list is an inadequate benchmark for estimating the effectiveness of psychotherapy for depression. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(3), 278–279. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000665>
- Cristea, I. A., Kok, R. N., & Cuijpers, P. (2015). Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depression: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 206(1), 7–16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.146761>
- Cristea, I. A., Kok, R. N., & Cuijpers, P. (2016). The Effectiveness of Cognitive Bias Modification Interventions for Substance Addictions: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(9), e0162226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162226>
- Cristea, I. A., Mogoșe, C., David, D., & Cuijpers, P. (2015). Practitioner Review: Cognitive bias modification for mental health problems in children and adolescents: a meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(7), 723–734. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12383>
- Cuijpers, P., Cristea, I. A., Karyotaki, E., Reijnders, M., & Huibers, M. J. H. (2016). How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15(3), 245–258. <https://doi.org/10.1002/wps.20346>
- Cummings, J. J., & Bailenson, J. N. (2016). How Immersive Is Enough? A Meta-Analysis of the Effect of Immersive Technology on User Presence. *Media Psychology*, 19(2), 272–309. <https://doi.org/10.1080/15213269.2015.1015740>
- Dattani, S., Ritchie, H., & Roser, M. (2021). *Mental Health. Our World in Data*. <https://ourworldindata.org/mental-health>
- David, D., Matu, S.-A., & David, O. A. (2013). New Directions in Virtual Reality-Based Therapy for Anxiety Disorders. *International Journal of Cognitive Therapy*, 6(2), 114–137. <https://doi.org/10.1521/ijct.2013.6.2.114>
- Dechartres, A., Altman, D. G., Trinquart, L., Boutron, I., & Ravaud, P. (2014). Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. *JAMA*, 312(6), 623–630. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.8166>

- Dennis, T. A., & O'Toole, L. (2014). Mental Health on the Go: Effects of a Gamified Attention Bias Modification Mobile Application in Trait Anxious Adults. *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 2(5), 576–590. <https://doi.org/10.1177/2167702614522228>
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (2002). Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 225–236. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.225>
- Dias, S., Welton, N. J., Caldwell, D. M., & Ades, A. E. (2010). Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 29(7–8), 932–944. <https://doi.org/10.1002/sim.3767>
- Donegan, S., Williamson, P., D'Alessandro, U., & Tudur Smith, C. (2013). Assessing key assumptions of network meta-analysis: A review of methods. *Research Synthesis Methods*, 4(4), 291–323. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1085>
- Dritschel, B. (1992). *Cognitive psychology and emotional disorders*, J. M. G. Williams, F. Watts, C. Macleod and A. Matthews. Chichester: John Wiley & Sons, 1990. No. of pages 226. ISBN (0-471-929662 (paperback). Price £14.95. *Applied Cognitive Psychology*, 6(3), 275–277. <https://doi.org/10.1002/acp.2350060310>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2), 455–463. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x>
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)* 315, 629–634.
- Eling, P.A.T.M. (2018). Waarom gebruikt u eigenlijk de Stroop? *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 13, 68–72.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion (Washington, D.C.)*, 7(2), 336–353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Fodor, L. A., Coteș, C. D., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ștefan, David, D., & Cristea, I. A. (2018). The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 10323. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>
- Fodor, L. A., Georgescu, R., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ș., David, D., Furukawa, T. A., & Cristea, I. A. (2020). Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(6), 506–514. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30130-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30130-9)
- Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 47(14), 2393–2400. <https://doi.org/10.1017/S003329171700040X>
- Furukawa, T. A. et al. (2014). Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 130, 181–192, <https://doi.org/10.1111/acps.12275>
- Galbraith, R. F. (1988). A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 7(8), 889–894. <https://doi.org/10.1002/sim.4780070807>
- Garcia-Palacios, A., Botella, C., Hoffman, H., & Fabregat, S. (2007). Comparing Acceptance and Refusal Rates of Virtual Reality Exposure vs. In Vivo Exposure

- by Patients with Specific Phobias. *CyberPsychology & Behavior*, 10(5), 722–724. <https://doi.org/10.1089/cpb.2007.9962>
- Gerardi, M., Cukor, J., Difede, J., Rizzo, A., & Rothbaum, B. O. (2010). Virtual Reality Exposure Therapy for Post-Traumatic Stress Disorder and Other Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 298–305. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0128-4>
- Grisham, J. R., Becker, L., Williams, A. D., Whitton, A. E., & Makkar, S. R. (2014). Using cognitive bias modification to deflate responsibility in compulsive checkers. *Cognitive Therapy and Research*, 38(5), 505–517. <https://doi.org/10.1007/s10608-014-9621-0>
- Hallion, L. S., & Ruscio, A. M. (2011). A meta-analysis of the effect of cognitive bias modification on anxiety and depression. *Psychological Bulletin*, 137(6), 940–958. <https://doi.org/10.1037/a0024355>
- Harbord, R. M., Egger, M., & Sterne, J. A. C. (2006). A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine*, 25(20), 3443–3457. <https://doi.org/10.1002/sim.2380>
- Harris, S. R., Kemmerling, R. L., & North, M. M. (2002). Brief Virtual Reality Therapy for Public Speaking Anxiety. *CyberPsychology & Behavior*, 5(6), 543–550. <https://doi.org/10.1089/109493102321018187>
- Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. In P. A. Hancock & N. Meshkati (Eds.), *Advances in Psychology* (Vol. 52, pp. 139–183). North-Holland. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62386-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62386-9)
- Hedges, L. V., Olkin, I., & Hedges, L. V. (1985). *Statistical Methods for Meta-Analysis*. <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/statistical-methods-for-meta-analysis>
- Heeren, A., Mogoşe, C., Philippot, P., & McNally, R. J. (2015). Attention bias modification for social anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 40, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.001>
- Higgins, I., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. <http://training.cochrane.org/handbook>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Higgins, J. P. T., Jackson, D., Barrett, J. K., Lu, G., Ades, A. E., & White, I. R. (2012). Consistency and inconsistency in network meta-analysis: Concepts and models for multi-arm studies. *Research Synthesis Methods*, 3(2), 98–110. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1044>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., & Spiegelhalter, D. J. (2009). A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A, (Statistics in Society)*, 172(1), 137–159. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x>
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Higgins, J. P., Sterne, J. A., Savovic, J., Page, M. J., Hróbjartsson, A., Boutron, I., Reeves, B., & Eldridge, S. (2016). A revised tool for assessing risk of bias in

- randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(Suppl 1), 29–31.
- Hirschfeld, R. M. A. (2001). The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 3(6), 244–254.
- Hodges, L. F., Watson, B. A., Kessler, G. D., Rothbaum, B. O., & Opdyke, D. (1996). Virtually conquering fear of flying. *IEEE Computer Graphics and Applications*, 16(6), 42–49. Scopus. <https://doi.org/10.1109/38.544071>
- Holmes, E. A., Ghaderi, A., Harmer, C. J., Ramchandani, P. G., Cuijpers, P., Morrison, A. P., Roiser, J. P., Bockting, C. L. H., O'Connor, R. C., Shafran, R., Moulds, M. L., & Craske, M. G. (2018). The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science. *The Lancet Psychiatry*, 5(3), 237–286. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30513-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30513-8)
- Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D. M., Chaimani, A., Schmid, C. H., Cameron, C., Ioannidis, J. P. A., Straus, S., Thorlund, K., Jansen, J. P., Mulrow, C., Catalá-López, F., Gøtzsche, P. C., Dickersin, K., Boutron, I., Altman, D. G., & Moher, D. (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Annals of Internal Medicine*, 162(11), 777–784. <https://doi.org/10.7326/M14-2385>
- Ioannidis, J. P. (1998). Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA*, 279(4), 281–286. <https://doi.org/10.1001/jama.279.4.281>
- Ioannidis, J. P. A., Patsopoulos, N. A., & Evangelou, E. (2007). Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*, 335(7626), 914–916. <https://doi.org/10.1136/bmj.39343.408449.80>
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1972). Subjective probability: A judgment of representativeness. *Cognitive Psychology*, 3(3), 430–454. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(72\)90016-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(72)90016-3)
- Kalin, N. H. (2020). The Critical Relationship Between Anxiety and Depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 365–367. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030305>
- Karoly, P., & Crombez, G. (2018). *Motivational Perspectives on Chronic Pain: Theory, Research, and Practice*. Oxford University Press.
- Kaussner, Y., Kuraszkiewicz, A. M., Schoch, S., Markel, P., Hoffmann, S., Baur-Streubel, R., Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2020). Treating patients with driving phobia by virtual reality exposure therapy – a pilot study. *PLOS ONE*, 15(1), e0226937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226937>
- Kennedy, R. S., Lane, N. E., Berbaum, K. S., & Lilienthal, M. G. (1993). Simulator Sickness Questionnaire: An Enhanced Method for Quantifying Simulator Sickness. *The International Journal of Aviation Psychology*, 3(3), 203–220. https://doi.org/10.1207/s15327108ijap0303_3
- Kessels, R. P. C. (2019). Improving precision in neuropsychological assessment: Bridging the gap between classic paper-and-pencil tests and paradigms from cognitive neuroscience. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 357–368. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1518489>
- Kessler, R. C., Stang, P. E., Wittchen, H. U., Ustun, T. B., Roy-Burne, P. P., & Walters, E. E. (1998). Lifetime panic-depression comorbidity in the National

- Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 55(9), 801–808. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.801>
- Koster, E. H. W., Crombez, G., Verschuere, B., & De Houwer, J. (2004). Selective attention to threat in the dot probe paradigm: Differentiating vigilance and difficulty to disengage. *Behaviour Research and Therapy*, 42(10), 1183–1192. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.08.001>
- Kraemer, H. C., & Kupfer, D. J. (2006). Size of Treatment Effects and Their Importance to Clinical Research and Practice. *Biological Psychiatry*, 59(11), 990–996. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.014>
- Lamers, F., van Oppen, P., Comijs, H. C., Smit, J. H., Spinhoven, P., van Balkom, A. J. L. M., Nolen, W. A., Zitman, F. G., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2011). Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(3), 341–348. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06176blu>
- Laupacis, A., Sackett, D. L., & Roberts, R. S. (1988). An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment. *New England Journal of Medicine*, 318(26), 1728–1733. <https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182605>
- Leary, M. R. (1983). A Brief Version of the Fear of Negative Evaluation Scale. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 9(3), 371–375. <https://doi.org/10.1177/0146167283093007>
- Leucht, S., Chaimani, A., Cipriani, A. S., Davis, J. M., Furukawa, T. A., & Salanti, G. (2016). Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(6), 477–480. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0715-4>
- Linetzky, M., Pergamin-Hight, L., Pine, D. S., & Bar-Haim, Y. (2015). Quantitative evaluation of the clinical efficacy of attention bias modification treatment for anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 32(6), 383–391. <https://doi.org/10.1002/da.22344>
- Litvin, S., Saunders, R., Maier, M. A., & Lüttke, S. (2020). Gamification as an approach to improve resilience and reduce attrition in mobile mental health interventions: A randomized controlled trial. *PLOS ONE*, 15(9), e0237220. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237220>
- Liu, H., Li, X., Han, B., & Liu, X. (2017). Effects of cognitive bias modification on social anxiety: A meta-analysis. *PLoS One*, 12(4), e0175107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175107>
- Long, J. S., & Long, J. S. (1997). *Regression Models for Categorical and Limited Dependent Variables*. SAGE.
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). The Karolinska directed emotional faces (KDEF). CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology Section, Karolinska Institutet, 91(630), 2–2.
- Ma, L., Kruijt, A.-W., Nöjd, S., Zetterlund, E., Andersson, G., & Carlbring, P. (2019). Attentional Bias Modification in Virtual Reality – A VR-Based Dot-Probe Task With 2D and 3D Stimuli. *Frontiers in Psychology*, 10, 2526. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02526>
- MacDonald, E. M., Koerner, N., & Antony, M. M. (2013). Modification of Interpretive Bias: Impact on Anxiety Sensitivity, Information Processing and Response to

- Induced Bodily Sensations. *Cognitive Therapy and Research*, 37(4), 860–871. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9519-7>
- MacLeod, C., & Mathews, A. (2012). Cognitive bias modification approaches to anxiety. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 189–217. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143052>
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(1), 15–20. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.1.15>
- McCann, R. A., Armstrong, C. M., Skopp, N. A., Edwards-Stewart, A., Smolenski, D. J., June, J. D., Metzger-Abamukong, M., & Reger, G. M. (2014). Virtual reality exposure therapy for the treatment of anxiety disorders: An evaluation of research quality. *Journal of Anxiety Disorders*, 28(6), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.05.010>
- Menne-Lothmann, C., Viechtbauer, W., Höhn, P., Kasanova, Z., Haller, S. P., Drukker, M., van Os, J., Wichers, M., & Lau, J. Y. F. (2014). How to boost positive interpretations? A meta-analysis of the effectiveness of cognitive bias modification for interpretation. *PloS One*, 9(6), e100925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100925>
- Meyerbröker, K., & Emmelkamp, P. M. G. (2010). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: A systematic review of process-and-outcome studies. *Depression and Anxiety*, 27(10), 933–944. <https://doi.org/10.1002/da.20734>
- Miloff, A., Lindner, P., Hamilton, W., Reuterskiöld, L., Andersson, G., & Carlbring, P. (2016). Single-session gamified virtual reality exposure therapy for spider phobia vs. traditional exposure therapy: Study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial. *Trials*, 17(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1171-1>
- Mogg, K., & Bradley, B. P. (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 36(9), 809–848. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00063-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00063-1)
- Mogg, K., Bradley, B. P., & Williams, R. (1995). Attentional bias in anxiety and depression: The role of awareness. *British Journal of Clinical Psychology*, 34(1), 17–36. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1995.tb01434.x>
- Mogg, K., McNamara, J., Powys, M., Rawlinson, H., Seiffer, A., & Bradley, B. P. (2000). Selective attention to threat: A test of two cognitive models of anxiety. *Cognition and Emotion*, 14(3), 375–399. <https://doi.org/10.1080/026999300378888>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Mueller, S. T., & Piper, B. J. (2014). The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *Journal of Neuroscience Methods*, 222, 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.024>
- Negut, A., Matu, S.-A., Sava, F. A., & David, D. (2015). Convergent validity of virtual reality neurocognitive assessment: A meta-analytic approach. *Erdélyi Pszichológiai Szemle*, 16(1), 31–54.
- Negut, A., Matu, S.-A., Sava, F. A., & David, D. (2016). Task difficulty of virtual reality-based assessment tools compared to classical paper-and-pencil or computerized measures: A meta-analytic approach. *Computers in Human Behavior*, 54, 414–424. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2015.08.029>

- North, M. M., & Rives, J. (2003). Virtual reality therapy in aid of senior citizens' psychological disorders. *Studies in Health Technology and Informatics*, 94, 245–247.
- North, M. M., North, S. M., & Coble, J. R. (1995). Effectiveness of Virtual Environment Desensitization in the Treatment of Agoraphobia. *International Journal of Virtual Reality*, 1(2), 25–34. <https://doi.org/10.20870/IJVR.1995.1.2.2603>
- North, M. M., North, S. M., & Coble, J. R. (1996a). Virtual reality therapy: An innovative paradigm. IPI Press. <http://books.google.com/books?id=nHIHAAAAMAAJ>
- North, M. M., North, S. M., & Coble, J. R. (1996b). Effectiveness of Virtual Environment Desensitization in the Treatment of Agoraphobia. Presence: Teleoperators and Virtual Environments, 5(3), 346–352. <https://doi.org/10.1162/pres.1996.5.3.346>
- North, M. N., & North, S. M. (2000). Virtual reality combats obsessive-compulsive disorders (OCD). *Proceedings of Medicine Meets Virtual Reality*.
- Nowakowski, M. E., Antony, M. M., & Koerner, N. (2015). Modifying interpretation biases: Effects on symptomatology, behavior, and physiological reactivity in social anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 49(Pt A), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.04.004>
- Nüesch, E., Trelle, S., Reichenbach, S., Rutjes, A. W. S., Bürgi, E., Scherer, M., Altman, D. G., & Jüni, P. (2009). The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: Meta-epidemiological study. *BMJ*, 339, b3244. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3244>
- Nüesch, E., Trelle, S., Reichenbach, S., Rutjes, A. W. S., Tschannen, B., Altman, D. G., Egger, M., & Jüni, P. (2010). Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: Meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, c3515. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3515>
- Olfson, M., Fireman, B., Weissman, M. M., Leon, A. C., Sheehan, D. V., Kathol, R. G., Hoven, C., & Farber, L. (1997). Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *The American Journal of Psychiatry*, 154(12), 1734–1740. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1734>
- Oprîş, D., Pinteau, S., García-Palacios, A., Botella, C., Szamosközi, Ş., & David, D. (2012). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: A quantitative meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 29(2), 85–93. <https://doi.org/10.1002/da.20910>
- Orsini, N., Bottai, M., Higgins, J., & Buchan, I. (2006). HETEROGI: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. <https://econpapers.repec.org/software/bocbocode/s449201.htm>
- Pacheco-Unguetti, A. P., Acosta, A., Marqués, E., & Lupiáñez, J. (2011). Alterations of the attentional networks in patients with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(7), 888–895. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.04.010>
- Parsons, T. D., & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.07.007>
- Peters, J. L., Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., & Rushton, L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other

- causes of asymmetry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(10), 991–996. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.010>
- Phillips, M. L., Senior, C., Fahy, T., & David, A. S. (1998). Disgust – the forgotten emotion of psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*, 172(5), 373–375. <https://doi.org/10.1192/bjp.172.5.373>
- Powers, M. B., & Emmelkamp, P. M. G. (2008). Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(3), 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.04.006>
- Pramana, G., Parmanto, B., Lomas, J., Lindhiem, O., Kendall, P. C., & Silk, J. (2018). Using Mobile Health Gamification to Facilitate Cognitive Behavioral Therapy Skills Practice in Child Anxiety Treatment: Open Clinical Trial. *JMIR Serious Games*, 6(2), e9. <https://doi.org/10.2196/games.8902>
- Price, M., Mehta, N., Tone, E. B., & Anderson, P. L. (2011). Does engagement with exposure yield better outcomes? Components of presence as a predictor of treatment response for virtual reality exposure therapy for social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(6), 763–770. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.03.004>
- Price, R. B., Wallace, M., Kuckertz, J. M., Amir, N., Graur, S., Cummings, L., Popa, P., Carlbring, P., & Bar-Haim, Y. (2016). Pooled patient-level meta-analysis of children and adults completing a computer-based anxiety intervention targeting attentional bias. *Clinical Psychology Review*, 50, 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.09.009>
- R Core, T. (2018). R: A language and environment for statistical computing [R; R]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.
- Raftery, A. E. (1995). Bayesian Model Selection in Social Research. *Sociological Methodology*, 25, 111–163. <https://doi.org/10.2307/271063>
- Rausch, J. R., Maxwell, S. E., & Kelley, K. (2003). Analytic Methods for Questions Pertaining to a Randomized Pretest, Posttest, Follow-Up Design. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 32(3), 467–486. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3203_15
- Riva, G. (1997). *The Virtual Environment for Body-Image Modification (VEBIM): Development and Preliminary Evaluation*. Presence: Teleoperators and Virtual Environments, 6(1), 106–117. <https://doi.org/10.1162/pres.1997.6.1.106>
- Rizzo, A. “Skip,” Difede, J., Rothbaum, B. O., Reger, G., Spitalnick, J., Cukor, J., & Mclay, R. (2010). Development and early evaluation of the Virtual Iraq/Afghanistan exposure therapy system for combat-related PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1208(1), 114–125. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05755.x>
- Rizzo, A. a., Buckwalter, J. g., Bowerly, T., Van Der Zaag, C., Humphrey, L., Neumann, U., Chua, C., Kyriakakis, C., Van Rooyen, A., & Sisemore, D. (2000). The Virtual Classroom: A Virtual Reality Environment for the Assessment and Rehabilitation of Attention Deficits. *CyberPsychology & Behavior*, 3(3), 483–499. <https://doi.org/10.1089/10949310050078940>
- Rizzo, A. S., & Koenig, S. T. (2017). Is clinical virtual reality ready for primetime? *Neuropsychology*, 31(8), 877–899. <https://doi.org/10.1037/neu0000405>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029–2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>

- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome Jr., E. D., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology, 20*(5), 343–350. <https://doi.org/10.1037/h0043220>
- Rothbaum, B. O., Hodges, L. F., Kooper, R., Opdyke, D., Williford, J. S., & North, M. (1995a). Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *American Journal of Psychiatry, 152*(4), 626–628. Scopus. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.4.626>
- Rothbaum, B. O., Hodges, L. F., Kooper, R., Opdyke, D., Williford, J. S., & North, M. (1995b). Virtual reality graded exposure in the treatment of acrophobia: A case report. *Behavior Therapy, 26*(3), 547–554. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80100-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80100-5)
- Rothbaum, B. O., Hodges, L., Alarcon, R., Ready, D., Shahar, F., Graap, K., Pair, J., Hebert, P., Gotz, D., Wills, B., & Baltzell, D. (1999). Virtual Reality Exposure Therapy for PTSD Vietnam Veterans: A Case Study. *Journal of Traumatic Stress, 12*(2), 263–271. <https://doi.org/10.1023/A:1024772308758>
- Rucker, G., Krahn, U., Konig, J., Efthimiou, O., & Schwaiger, G. (2019). Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. <https://github.com/guido-s/netmeta> <http://meta-analysis-with-r.org>
- Sass, S. M., Evans, T. C., Xiong, K., Mirghassemi, F., & Tran, H. (2017). Attention training to pleasant stimuli in anxiety. *Biological Psychology, 122*, 80–92. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.03.003>
- Schumacher, S., Betzler, F., Miller, R., Kirschbaum, C., & Ströhle, A. (2017). Habituation of stress in psychotherapists performing subsequent in vivo exposures—A case series. *Journal of Psychotherapy Integration, 27*(2), 218–224. <https://doi.org/10.1037/int0000086>
- Sherbourne, C. D., Wells, K. B., Meredith, L. S., Jackson, C. A., & Camp, P. (1996). Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of chronically ill patients of general medical providers. *Archives of General Psychiatry, 53*(10), 889–895. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830100035005>
- Slater, M., & Wilbur, S. (1997). A framework for immersive virtual environments five: Speculations on the role of presence in virtual environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments, 6*(6), 603–616. <https://doi.org/10.1162/pres.1997.6.6.603>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, P. R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Pitariu, H., & Pleasa, C. (2007). STAI-Y. State-trait anxiety inventory. Sinapsis.
- StataCorp.2017. (2017). *Stata Statistical Software: Release 15*. (Version 15) [Computer software]. College Station.
- Steinman, S. A., & Teachman, B. A. (2010). Modifying interpretations among individuals high in anxiety sensitivity. *Journal of Anxiety Disorders, 24*(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.08.008>
- Sterne, J. A., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of Clinical Epidemiology, 53*(11), 1119–1129. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00242-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00242-0)

- Strickland, D. (1996). A Virtual Reality Application with Autistic Children. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 5(3), 319–329. <https://doi.org/10.1162/pres.1996.5.3.319>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Susa, G., Pitică, I., Benga, O., & Miclea, M. (2012). The self regulatory effect of attentional control in modulating the relationship between attentional biases toward threat and anxiety symptoms in children. *Cognition and Emotion*, 26(6), 1069–1083. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.638910>
- Sutherland, I. (1965). The Ultimate Display. *Proceedings of the IFIPS Congress* 65(2):506-508. New York: IFIP. http://papers.cumincad.org/cgi-bin/works/Show&_id=caadria2010_039/paper/c58e
- Turner, W. A., & Casey, L. M. (2014). Outcomes associated with virtual reality in psychological interventions: Where are we now? *Clinical Psychology Review*, 34(8), 634–644. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.003>
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*, 185(4157), 1124–1131. <https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124>
- Twenge, J. M., & Joiner, T. E. (2020). U.S. Census Bureau-assessed prevalence of anxiety and depressive symptoms in 2019 and during the 2020 COVID-19 pandemic. *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.23077>
- Urech, A., Krieger, T., Chesham, A., Mast, F. W., & Berger, T. (2015). Virtual Reality-Based Attention Bias Modification Training for Social Anxiety: A Feasibility and Proof of Concept Study. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 154. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00154>
- Van Ryckeghem, D. M. L., & Crombez, G. (2014). Attentional bias and chronic pain: Where to go from here? *Pain*, 155(1), 6–7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.025>
- Van Ryckeghem, D. M. L., Van Damme, S., & Vervoort, T. (2018). Does attention bias modification training impact on task performance in the context of pain: An experimental study in healthy participants. *PLoS ONE*, 13(7), e0200629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200629>
- Vermeulen, M., Brown, A. D., Raes, F., & Krans, J. (2019). Decreasing event centrality in undergraduates using cognitive bias modification of appraisals. *Cognitive Therapy and Research*, 43(1), 214–225. <https://doi.org/10.1007/s10608-018-9936-3>
- Veroniki, A. A., Vasiladias, H. S., Higgins, J. P. T., & Salanti, G. (2013). Evaluation of inconsistency in networks of interventions. *International Journal of Epidemiology*, 42(1), 332–345. <https://doi.org/10.1093/ije/dys222>
- Wallach, H., Safir, M., Horef, R., Huber, E., & Heiman, T. (2012). Presence in virtual reality: Importance and methods to increase it. *Virtual Reality*, 107–123.
- White, I. (2015). Network meta-analysis. *The Stata Journal*, 15(4), 951–985.
- White, I. R. (2011). Multivariate Random-effects Meta-regression: Updates to Mvmeta. *The Stata Journal*, 11(2), 255–270. <https://doi.org/10.1177/1536867X1101100206>
- White, I. R., Barrett, J. K., Jackson, D., & Higgins, J. P. T. (2012). Consistency and inconsistency in network meta-analysis: Model estimation using multivariate meta-regression. *Research Synthesis Methods*, 3(2), 111–125. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1045>

- Wiederhold, B. K., Gevirtz, R., & Wiederhold, M. D. (1998). Fear of Flying: A Case Report Using Virtual Reality Therapy with Physiological Monitoring. *CyberPsychology & Behavior*, 1(2), 97–103. <https://doi.org/10.1089/cpb.1998.1.97>
- Williams, J. M. G., Watts, F. N., Macleod, C., & Mathews, A. (1997). *Cognitive Psychology and Emotional Disorders*. John Wiley & Sons.
- Wilson, E., & MacLeod, C. (2003). Contrasting two accounts of anxiety-linked attentional bias: Selective attention to varying levels of stimulus threat intensity. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(2), 212–218. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.112.2.212>
- Witmer, B. G., & Singer, M. J. (1998). Measuring Presence in Virtual Environments: A Presence Questionnaire. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 7(3), 225–240. <https://doi.org/10.1162/105474698565686>
- Wood, D. P., Murphy, J., McLay, R., Koffman, R., Spira, J., Obrecht, R. E., Pyne, J., & Wiederhold, B. K. (2009). Cost Effectiveness of Virtual Reality Graded Exposure Therapy with Physiological Monitoring for the Treatment of Combat Related Post Traumatic Stress Disorder. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine* 2009, 223–229. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-017-9-223>