



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 BIASĂRILOR
ATENȚIONALE ȘI A INTERVENȚIILOR DE MODIFICARE A
BIASĂRILOR ATENȚIONALE MEDIATE DE REALITATE VIRTUALĂ ÎN
ANXIETATE ȘI DEPRESIE**

AUTOR: DOCTORAND FODOR LIVIU - ANDREI
ÎNDRUMĂTOR ȘTIINȚIFIC: PROFESOR Ph.D. 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 celor 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 Szamoskózi 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 în domeniul meta-cercetării. Perspectiva ei științifică a avut un impact net pozitiv asupra modului meu de abordare și înțelegere a cercetării științifice. Sunt, de asemenea, recunoscător doamnei profesor Aurora Szentagotai, doamnei profesor Anca Dobrea, domnului profesor asistent Silviu Matu și tuturor membrilor din Departamentul 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 clar explicată 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. Cadru general	4
1.1.2. Descrierea funcționării executive și a biasărilor cognitive în general, cu accent pe biasările atenționale	4
1.1.3. Descrierea intervențiilor în realitate virtuală	7
1.1.4. Modificarea biasărilor atenționale în realitate virtuală	9
1.1.5. Rezumat și observații finale	9
CAPITOLUL II. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI METODOLOGIA GENERALĂ	11
CAPITOLUL III. CERCETAREA ORIGINALĂ	13
3.1. Studiul 1: Eficacitatea intervențiilor bazate pe realitatea virtuală pentru simptome de anxietate și depresie: O meta-analiză	13
3.1.1. Introducere	13
3.1.2. Metode	14
3.1.3. Rezultate	16
3.1.4. Discuții și concluzii	20
3.2. Studiul 2: Eficacitatea intervențiilor de modificare a biasărilor cognitive în tulburările anxioase și depresive: o meta-analiză de rețea	25
3.2.1. Introducere	25
3.2.2. Metode	26
3.2.3. Rezultate	29
3.2.4. Discuții și concluzii	32
3.3. Studiul 3: Eficacitatea unei sarcini de evaluare a biasărilor atenționale în precizarea simptomelor de anxietate/depresie	35
3.3.1. Introducere	35
3.3.2. Metode	36
3.3.3. Rezultate	38
3.3.4. Discuții și concluzii	40
3.4. Studiul 4: Eficacitatea unei intervenții de modificare a biasării atenționale în realitate virtuală: Un studiu clinic controlat exploratoriu	41
3.4.1. Introducere	41
3.4.2. Metode	42
3.4.3. Rezultate	47
3.4.4. Discuții și concluzii	48
CAPITOLUL IV. CONCLUZII GENERALE ȘI IMPLICAȚII	50
4.1. Concluzii generale	50
4.2. Implicații ale prezentei teze	51
4.2.1. Implicații metodologice	51
4.2.2. Implicații clinice	52
4.3. Limitări și direcții viitoare de cercetare	53
REFERINȚE	53

CAPITOLUL 1. CONTEXT TEORETIC

1.1. Introducere și problema de cercetare

1.1.1. Cadrul general

Obiectivul general al tezei de față este reprezentat de efortul de a evalua eficacitatea unor intervenții noi, cu suport tehnologic, în evaluarea și modificarea biasărilor atenționale, cu scopul de a reduce simptomatologia anxioasă. Mai precis, prin prezenta lucrare am intenționat să facem un pas înainte spre o mai bună înțelegere a intervențiilor de modificare a biasărilor atenționale augmentate de realitate virtuală bazate pe dovezi și a modului în care aceste intervenții pot fi utilizate pentru a atenua simptomatologia anxioasă.

În acest sens, teza de față a fost construită în jurul a patru capitole. În primul capitol, am descris baza teoretică și limitările cercetării care există în 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 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 biasările atenționale

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 stimulii actuali, 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. Conform cercetărilor efectuate în acest domeniu, unele dintre procesele cognitive care sunt incluse sub termenul generic de funcție executivă sunt atenția, controlul impulsurilor/inhibitor, memoria de lucru, luarea deciziilor, flexibilitatea cognitivă, planificarea (Baddeley, 1998, Robbins, 1996, Stuss & Alexander, 2000). În legătură directă cu atenția ca funcție executivă, controlul atenției 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 că, pentru a ști cum afectează anxietatea performanța atențională, este necesară înțelegerea efectelor anxietății asupra proceselor atenționale. O sugestie este 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 biasările atenționale (Eysenck et al., 2007). În mod specific, s-a demonstrat că există o asociere puternică între controlul atențional și biasările atenționale la adulții anxioși (Derryberry & Reed, 2002). Mai mult, controlul atențional acționează ca un moderator pentru relația dintre biasările atenționale și simptomatologia anxioasă (Campbell & Kertz, 2019; Susa et al., 2012).

Conceptul de biasare cognitivă a fost introdus pentru prima dată la începutul anilor '70, circumscriind erorile sistematice de gândire pe care oamenii sunt predispuși să le comită atunci când trebuie să proceseze și să interpreteze stimulii informaționali care îi înconjoară (Tversky & Kahneman, 1974). Deși creierul uman poate procesa o cantitate destul de mare de informații, acesta trebuie să se bazeze în mod inevitabil pe scurtături sau simplificări pentru a se adapta la volumul de informații cu care se confruntă zilnic. Tversky & Kahneman (1974) au descris în articolul lor trei astfel de scurtături, pe care le-au numit "euristici" sau "biasări cognitive": reprezentativitatea, disponibilitatea instanțelor sau a scenariilor și ajustarea de la o ancoră. Reprezentativitatea este de obicei utilizată atunci când oamenii trebuie să judece dacă un eveniment are o anumită probabilitate de a se întâmpla, comparând în același timp acel eveniment cu un prototip mental cunoscut. Euristică disponibilității instanțelor sau scenariilor este o scurtătură mentală, ceea ce înseamnă că oamenii se bazează pe exemple mentale rapide / imediate atunci când trebuie să evalueze un anumit input informațional. Heuristica de ajustare de la o ancoră descrie fenomenul în care oamenii sunt influențați de un punct de referință / o ancoră atunci când trebuie să ia anumite decizii. Deși astfel de biasări cognitive pot conduce la luarea rapidă, economică și eficientă a deciziilor la oameni, de cele mai multe ori acestea sunt responsabile de percepții distorsionate, interpretări ilogice și luarea de decizii inexacte (Kahneman & Tversky, 1972). De atunci, au fost identificate peste 180 de biasări cognitive.

Cele mai larg studiate biasări cognitive, care au fost propuse ca având efecte cauzale și de menținere a tulburărilor în simptomatologia anxioasă și depresivă, sunt biasările de atenție și de interpretare.

Biasarea atenției este definită ca fiind "tendența 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 ce îi înlătură pe alții. Atunci când acest proces are loc în legătură cu stimuli amenințători, este cunoscut sub numele de biasare a atenției legată de amenințare. Definiția exactă a biasării atenției legate de amenințări a fost propusă ca fiind "tendența 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 amenințător, 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 anxioasă și tendința de atenție la amenințare 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 repetare, 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 amenințător și unul neutru (sau pozitiv în unele domenii de cercetare); 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. Majoritatea studiilor au constatat că participanții cu simptomatologie anxioasă răspund mai repede atunci când sonda înlocuiește stimulul amenințător, 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 la detectarea 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 pentru 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 biasărilor 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 schimbarea gândurilor automate prin restructurare cognitivă și, astfel, reducerea simptomatologiei anxioase, procedurile de formare pentru modificarea biasărilor atenționale vizează reducerea simptomatologiei anxioase prin schimbarea biasării atenționale față de amenințare în loc de schimbarea gândurilor automate (David et al., 2013). Astfel, schema subiacentă nu produce gânduri automate negative și se reduce simptomatologia anxioasă (David et al., 2013). Antrenamentul de modificare a biasărilor atenționale este o intervenție computerizată și utilizează paradigma dot-probe descrisă mai sus pentru modificarea biasărilor, urmărind în același timp formarea automată a unui mod alternativ de procesare a informațiilor. Sarcina este modificată în așa fel încât, atunci când cercetătorii doresc să evalueze pur și simplu biasarea atențională, sonda înlocuiește stimulii negativi și cei neutri (sau pozitivi) cu o frecvență egală, această modalitate asigurând că nu are loc nicio modificare a biasării. Un scor al indicelui de biasare poate fi calculat prin scăderea timpului mediu de reacție al participanților față de stimulii amenințatori din timpul mediu de reacție față de stimulii neutri. Atunci când se urmărește antrenamentul de modificare a biasărilor de la stimulii amenințatori către stimuli neutri (sau pozitivi), sarcina este modificată în așa fel încât sonda să înlocuiască stimulii neutri în 80% - 100% (în unele cazuri, 20% din încercări utilizează perechi de stimuli neutri-neutri pentru a masca contingența) din numărul total de încercări. Cercetările anterioare au utilizat între 40 și 750 de repetări pe sesiune, un număr de 128 de încercări fiind cel mai frecvent (Bar-Haim, 2010). Numărul total de

sesiuni a fost cuprins între 1 și 15, majoritatea studiilor utilizând fie una, fie opt sesiuni (Bar-Haim, 2010).

Avantajele unei astfel de intervenții de modificare a biasărilor de atenție 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 biasărilor de atenție 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. În plus, 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 biasărilor de atenție 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 biasărilor atenționale și procedurile de modificare a biasărilor atenționale, printre care cele mai relevante sunt rezultatele mixte în ceea ce privește eficiența terapeutică pentru modificarea biasărilor atenționale și faptul că procedurile în sine sunt monotone, neinteractive.

În primul rând, există rezultate mixte în literatura de specialitate atunci când se discută despre eficacitatea procedurilor de modificare a biasărilor de atenție. În ceea ce privește intervențiile de modificare a biasărilor de atenție 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 amploare mai mare (Linetzky et al., 2015; Price et al., 2016). În plus, intervențiile au fost comparate doar în mod perechi, neexistând nicio investigație în care să fie comparate simultan intervențiile de bias cognitiv pentru simptomatologia anxioasă.

În al doilea rând, s-a sugerat în cercetări anterioare că procedurile de evaluare a biasărilor atenționale și de modificare a biasărilor atenționale sunt monotone și pot fi percepute ca fiind plictisitoare de către participanții la cercetare, pe măsură ce numărul de încercări crește (Van Ryckeghem et al., 2018). Pentru a contracara acest lucru, au fost propuse o serie de soluții. Pe de o parte, una dintre soluțiile sugerate 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 puncte (Dennis & O'Toole, 2014; Karoly & Crombez, 2018). Pe de altă parte, o soluție alternativă ar fi efectuarea antrenamentului de modificare a biasărilor de atenție prin utilizarea unui context similar celui din viața reală. De exemplu, în cazul modificării biasărilor de atenție pentru durere, s-a propus să se utilizeze indicii de stimuli reali de durere, mai degrabă decât o reprezentare semantică a durerii (adică cuvinte care sunt adesea asociate cu senzația de durere sau imagini care sugerează 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

În anii 1950 și 1960, numeroase invenții majore au deschis calea către ceea ce astăzi este cunoscut sub numele de realitate virtuală. Morton Heilig a creat

Sensorama în 1957, cu scopul de a implica toate simțurile utilizatorului cu ajutorul unor componente particulare, cum ar fi generatoarele de parfum și scaunele cu vibrații, pentru a oferi o experiență multisenzorială completă (Dinh et al., 1999). Pentru instruirea militară, Philco Corporation a dezvoltat Headsight în 1961, primul afișaj montat pe cap cu urmărirea a mișcării și afișaje cu două monitoare (Comeau, 1961). Ivan Sutherland a creat afișajul Ultimate în 1965, care avea prima interfață generată de calculator, permițând oamenilor să interacționeze cu VR în timp real (Sutherland, 1965). Când Jaron Lanier a inventat cuvântul "realitate virtuală" în 1989, conceptul de VR a devenit mai bine definit, iar VR a devenit mai răspândit în cercetare și în tratamentul mental (Conn et al., 1989; Gorini & Riva, 2008).

De atunci, intervențiile de 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 de realitate virtuală pentru simptomatologia de sănătate mintală, cum ar fi 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), agorafobia (North, North, & Coble, 1995b; North, North, & Coble, 1996b), claustrofobia (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 imaginată și în 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 realitatea virtuală au relevat rezultate promițătoare. Una dintre primele meta-analize realizate în acest sens (Parsons & Rizzo, 2008) a indicat că dimensiunile 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 că 1) terapiile care implică realitatea virtuală au fost mai eficiente decât grupurile de control (toate tipurile amestecate), cu o mărime mare a efectului de $d = 1,11$, 2) terapiile care implică realitatea virtuală au fost mai eficiente decât grupurile de control în ceea ce privește măsurile de stres general ($g = 0,5$), măsurile cognitive ($g = 1,30$), măsurile comportamentale ($1,27$) și măsurile de psihofiziologie ($g = 0,68$). În cele din urmă, o meta-analiză mai recentă și mai riguroasă (Opriș et al., 2012) a identificat 1) o dimensiune mare a efectului în favoarea intervențiilor de realitate virtuală în comparație cu lista de așteptare ($d = 1,12$), un rezultat care a avut stabilitate în timp (la followup) 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 dimensiunii efectului, și anume dimensiunea efectului crește liniar odată cu creșterea numărului de sesiuni. În concluzie, s-ar părea că intervențiile de 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 de realitate virtuală vin însă cu o serie de avantaje și dezavantaje,

care trebuie să fie ponderate înainte de a fi utilizate într-o schemă de tratament. Printre avantajele, fără a fi exhaustive, putem menționa faptul că mediile de realitate virtuală mai simple pot fi dezvoltate și implementate pe smartphone-uri, evitându-se astfel necesitatea unor configurații informatice foarte costisitoare. Un alt avantaj este reprezentat de faptul că terapia prin 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 terapiilor de realitate virtuală, din nou, fără a fi exhaustive, putem menționa cybersickness (adică greața indusă de mediul virtual, 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. Modificarea biasărilor atenționale în realitate virtuală

În ceea ce privește procedurile de modificare a biasărilor de atenție în realitatea virtuală, literatura de specialitate este extrem de săracă. Până în prezent, există doar două studii care au încorporat proceduri de modificare a biasărilor atenției 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 biasărilor atenției 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) cel de-al doilea studiu nu a folosit un grup de control de intervenție "clasic", toate grupurile experimentând imersiunea VR, scopul studiului fiind acela de a discerne eficacitatea diferitelor dimensionalități ale stimulilor. Această stare de fapt ilustrează în mod clar de ce sunt necesare mai multe cercetări în domeniul evaluării și modificării biasărilor atenției bazate pe realitatea virtuală.

1.1.5. 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 biasările atenționale (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 realitatea virtuală s-au maturizat suficient, un corpus semnificativ de cercetări fiind realizat în această direcție. Cu toate acestea, există încă unele întrebări care rămân și domenii de cercetare care merită investigate în continuare.

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

În al doilea rând, în ceea ce privește intervențiile de modificare a biasărilor cognitive pentru tulburările de anxietate, rezultatele meta-cercetărilor efectuate pentru a investiga eficacitatea acestora sunt mixte, unele cercetări raportând efecte mici sau ne semnificative (Cristea et al., 2015; Heeren et al., 2015), în timp ce altele raportează efecte mai mari (Linetzky et al., 2015; Price et al., 2016). Ca și în cazul metacercetărilor 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 biasărilor atenționale s-au maturizat, nu este foarte clar dacă acest tip de evaluare este eficient în a discrimina între indivizii anxioși / deprimați și controalele sănătoase și, astfel, dacă este potrivit pentru a fi utilizat în procesul de diagnosticare.

În al patrulea rând, literatura de cercetare privind utilizarea realității virtuale în modificarea biasărilor 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 biasărilor atenționale bazate pe realitatea virtuală.

CAPITOLUL II. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI METODOLOGIA GENERALĂ

Prin intermediul prezentei teze, ne-am propus să abordăm o serie de obiective metodologice legate de evaluarea biasărilor atenționale și intervențiile de modificare a biasărilor atenționale mediate de realitatea virtuală.

Primul obiectiv major al prezentei cercetări a fost de a investiga eficacitatea intervențiilor bazate pe realitatea virtuală, în comparație cu condițiile de control pasiv sau activ, pentru simptomatologia anxioasă și simptomatologia depresivă comorbidă. Având în vedere că dovezile empirice în acest sens 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 actualizată a 39 de studii, cuprinzând 52 de comparații directe între intervențiile bazate pe realitatea 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 (**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 anxioasă, simptomatologia depresivă, simptomatologia anxioasă comorbidă și simptomatologia depresivă 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 de meta-cercetare, 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 în rețea a 85 de studii, 65 privind anxietatea și 20 privind depresia. (**Studiul 2**).

Având în vedere faptul că rezultatele care se regăsesc în literatura de specialitate în ceea ce privește puterea de discriminare a metodelor de evaluare a biasărilor atenționale sunt mixte pentru indivizi anxioși / depresivi și controale 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 biasărilor atenționale. Am urmărit să comparăm timpii de răspuns între indivizii sănătoși și indivizii cu niveluri clinice / subclinice de simptomatologie anxioasă / depresivă, cu scopul de a stabili dacă metoda de evaluare a biasărilor atenționale bazată pe dot-probe este eficientă în discriminarea între indivizii afectați și cei sănătoși (**Studiul 3**).

Cel de-al patrulea obiectiv major al prezentei cercetări, având în vedere lipsa de literatură în acest sens, a fost de a investiga eficacitatea unei proceduri de modificare a biasărilor atenționale bazate pe realitatea virtuală, comparativ cu versiunea clasică computerizată, în modificarea biasărilor atenționale și reducerea simptomatologiei anxioase. În acest sens, am efectuat un studiu pilot randomizat controlat în care am randomizat participanții fie la intervenția de modificare a biasărilor atenționale bazată pe realitatea virtuală, fie la cea 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**).

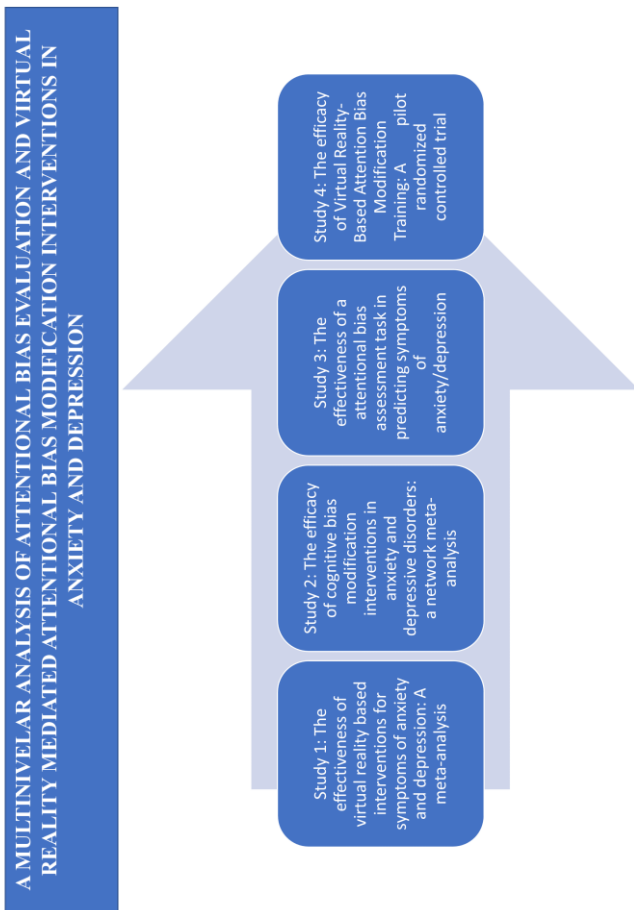


Figura 1. Structura schematică a proiectului de doctorat

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 (VR/RV) a captat o atenție semnificativă ca instrument rentabil 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 îndoieli cu privire la calitatea acestor dovezi (Meyerbröker & 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 VR a devenit mai accesibilă. Rezultatele, altele decât anxietatea, au fost rareori analizate, deși datele privind unele dintre acestea s-au acumulat. Efectele intervențiilor VR asupra abandonului tratamentului au rămas neclare, cu unele speculații privind o posibilă superioritate (Botella et al., 2015; Freeman et al., 2017; Meyerbröker & Emmelkamp, 2010), dar nicio evaluare 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), noțiunea că studiile mai mici prezintă efecte diferite, adesea mai mari, ale tratamentului decât cele 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 dezvoltări cu scopul pînării de profit comercial.

În consecință, raportăm o meta-analiză a eficacității intervențiilor îmbunătățite cu VR 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.

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>

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 referințele din cele mai recente recenzii sistematice și meta-analize.

Studiile au fost incluse dacă au fost a) RCT care comparau b) o intervenție îmbunătățită prin VR cu un control sau 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 VR cu controale (de exemplu, lista de așteptare, placebo, tratament ca de obicei) sau condiții active care nu utilizează VR. În mod similar cu Turner & Casey (2014), acestea din urmă au fost definite ca intervenții stabilite care implică mecanisme de acțiune active, terapeutice din punct de vedere psihologic (de exemplu, CBT, IVE). Nu au fost utilizate restricții lingvistice. Un cercetător a examinat toate rezumatele și au fost recuperate textele integrale ale RCT-urilor. Doi cercetători independenți au examinat în mod independent textele integrale și au selectat RCT-urile eligibile. Dezacordurile au fost rezolvate prin discuții și consultări cu un al treilea autor până când s-a ajuns la un consens.

Riscul de bias și extragerea datelor

Am utilizat patru criterii din instrumentul de evaluare a riscului de bias (RoB), dezvoltat de Colaborarea Cochrane (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) disimularea alocării la condiții, c) prevenirea cunoașterii intervenției alocate (orbirea evaluatorilor) și d) abordarea adecvată a datelor incomplete privind rezultatele. Orbirea evaluatorilor a fost considerată ca având un risc scăzut în cazul în care studiul a descris metode adecvate de asigurare a acestui lucru sau dacă toate măsurile relevante ale rezultatelor au fost autoevaluate, nefiind astfel necesară interacțiunea directă cu un evaluator. Această alegere a fost făcută deoarece ne așteptam ca majoritatea rezultatelor să fie raportate pe scale de autoevaluare, iar în prezent nu există niciun standard cu privire la modul de evaluare a acestora în ceea ce privește orbirea. Domeniul d) a fost evaluat ca având un risc scăzut dacă toți participanții randomizați au fost incluși în analiză, fie prin utilizarea unei abordări de intenție de tratament (ITT), fie atunci când au fost disponibile date complete. Am calculat, de asemenea, un scor RoB general pentru fiecare studiu, acordând 1 punct pentru fiecare sursă de bias evaluată ca fiind de risc scăzut.

Am extras o serie de variabile din studiile incluse, pentru a fi utilizate în continuare în analizele de moderare. Detaliile despre interacțiunea cu mediul virtual au fost extrase din secțiunile de metode care descriu intervenția sau tehnologia utilizată. Pentru fiecare studiu, am notat pe ce elemente s-a bazat interacțiunea cu mediul VR (de exemplu, vizual, sonor, haptic) și 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 VR utilizat. În cazul în care autorii pachetului de VR nu au fost enumerați în articolul original, am căutat în mod independent pe internet programul sau pachetul de VR specific utilizat, pentru a identifica autorii acestuia. Evaluarea riscului de bias și extragerea datelor au fost efectuate de doi cercetători independenți, iar dezacordurile au fost discutate și rezolvate până când s-a ajuns la un consens.

Meta-analize

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 followup, prin scăderea scorului mediu al grupului de comparație (control sau tratament activ) din scorul mediu al grupului cu RV îmbunătățită și împărțirea rezultatului la deviația standard cumulată a celor două grupuri. Astfel, SMD-urile pozitive reflectă superioritatea condiției îmbunătățite prin VR. Raportăm indicatorul corectat în funcție de bias indus de eşantioane mici (Hedges et al., 1985), Hedges' g. De asemenea, am transformat SMD în număr necesar de 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 outcome-uri, le-am grupat în simptome de anxietate și depresive. Acestea au inclus toate aceste outcome-uri, indiferent dacă au fost măsurate prin scale sau subscale generale sau specifice tulburărilor. Deoarece outcome-urile pe anxietate au fost uneori măsurate pentru persoane fără o tulburare de anxietate, am efectuat, de asemenea, analize de sensibilitate restrânse la pacienții cu o astfel de tulburare, diagnosticată printr-un interviu clinic sau prin utilizarea unui cut-off la o scală de simptome. Atunci când un studiu a utilizat mai multe măsuri din aceeași categorie, ES mediu a fost calculat utilizând procedura CMA (Borenstein et al., 2009) care presupune o corelație de 1 între rezultate. Deoarece corelația este probabil mai mică de 1, această abordare este conservatoare (Scammacca et al., 2014). Au fost preferate datele ITT atunci când au fost disponibile. În cazul în care mediile și abaterile standard nu erau disponibile, am calculat SMD din alte statistici disponibile în studiu, cum ar fi valorile t sau valorile p exacte, utilizând formulele standard din program (Borenstein et al., 2009). În cazul în care datele erau în continuare insuficiente pentru calcularea ES, s-a trimis o solicitare către autorii studiului.

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

Am efectuat meta-analize separate pentru terapia potențată de VR față de control și, respectiv, față de alte tratamente psihologice active. Rezultatele continue (anxietate, depresie) au fost grupate cu un model cu efecte aleatorii folosind metoda DerSimonian și Laird cu varianță inversă (DerSimonian & Laird, 1986). Pentru rezultatele dihotomice, având în vedere că ne așteptam la studii mici, unele dintre ele raportând puține sau deloc abandonuri, am utilizat atât metoda Mantel-Haenszel cu efect fix (Greenland & Robins, 1985; Mantel & Haenszel, 1959) cu o corecție de continuitate de 0,5 pentru numărul zero, cât și metoda lui Peto (Yusuf et al., 1985), așa cum s-a recomandat anterior (J. Cheng et al., 2016; J. P. T. Higgins & Green, 2011).

Au fost excluse studiile cu zero abandonuri în ambele brațe, acestea putând umfla semnificativ bias-ul, în special în cazul studiilor mici (J. Cheng et al., 2016). Am efectuat analize de sensibilitate excluzând valorile outlier și, respectiv, excluzând studiile cu un număr mic (N) de participanți. Outlierii au fost definiți ca fiind studii în care IC 95% al studiului a fost în afara IC 95% al ES grupat (de ambele părți). Am utilizat un prag arbitrar de cel puțin 25 de participanți randomizați pe braț pentru analiza care exclude studiile cu N mic. Deși calculele de putere ar putea diferi de la un studiu la altul, studiile cu N mai mare sunt cel puțin mai precise în estimarea efectului intervenției (IntHout et al., 2015).

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 (IC) 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 subgrupuri utilizând modelul 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 studiilor de dimensiuni 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 potențialele biasări de publicare sau efectele studiilor mici. Pentru ratele de abandon, deoarece acestea au fost rezultate binare grupate cu OR, am utilizat testul Harbord (Harbord et al., 2006), care regresează Z/\sqrt{V} față de \sqrt{V} , unde Z este scorul eficient și V este informația lui Fisher (varianța lui Z sub ipoteza nulă).

Disponibilitatea datelor

Seturile de date generate și analizate în timpul studiului actual sunt disponibile în depozitul Figshare, <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.5675407>.

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 liniile directoare 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 contactului cu autorii 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.

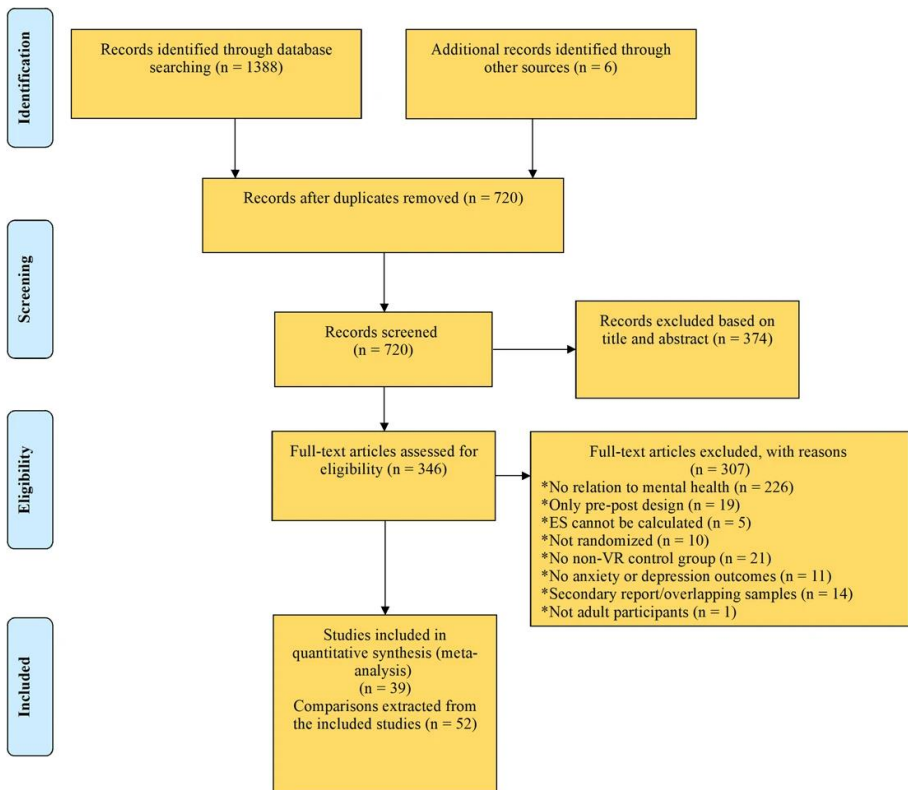


Figura 1. Diagrama de flux PRISMA a procesului de selecție a studiilor
Caracteristicile studiilor incluse

Cele 39 de RCT-uri au inclus 52 de comparații relevante, cu 869 de participanți în condiții de VR 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 VR a fost VRE (în 21 din cele 39 de RCT), urmată de VRCBT (în 19 din cele 39 de RCT). Numărul de sesiuni de RV a variat de la 1 la 16. Cel mai utilizat dispozitiv VR 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 VR utilizat s-au numărat, de asemenea, printre autori (27 de studii) .

Riscul de bias a studiilor incluse

Majoritatea studiilor au prezentat un risc incert sau ridicat de bias pentru trei domenii. Patru RCT-uri au avut un risc scăzut pentru toate cele patru domenii. Nouăsprezece studii au fost cotate cu RoB scăzut într-un singur domeniu. Pentru generarea secvenței și disimularea alocării, majoritatea studiilor (27 și respectiv 28) nu au furnizat nicio informație care să permită evaluarea. În ceea ce privește orbirea, doar șapte studii au utilizat orbirea reală a evaluatorilor rezultatelor, iar 25 de studii au utilizat exclusiv măsuri de autoevaluare. Pentru datele incomplete privind rezultatele, 20 de studii nu au utilizat analize ITT, iar 9 studii nu au inclus suficiente informații pentru a evalua acest domeniu. Pentru acest domeniu, am efectuat o analiză suplimentară a subgrupurilor, contrastând studiile cu RoB scăzut față de restul. Studiile cu RoB ridicat și neclar au fost combinate, deoarece, având în vedere omniprezența abandonului tratamentului în cadrul RCT-urilor, lipsa oricărei mențiuni privind strategiile ITT face foarte probabil ca niciuna să nu fi fost utilizată. În cazul a 3 studii, numărul de abandonuri într-un braț a fost neclar.

Terapie îmbunătățită prin VR în comparație cu o condiție de control

Pentru rezultatele privind anxietatea au fost reunite douăzeci și trei de RCT, $g = 0,79$, 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 condus 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 braț.

Rezultatele la followup au fost raportate doar în două RCT pentru anxietate și într-unul pentru depresie.

Șaptesprezece studii au raportat abandonuri 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 până la 1,89, $\chi^2 = 3,06$, $p = 0,08$) și Peto (OR = 1,37, IC 95% 0,96 până la 1,95, $\chi^2 = 3,06$, $p = 0,08$).

Terapia îmbunătățită prin VR în comparație cu o condiție activă

Pentru anxietate, au fost reunite 29 de RCT, $g = -0,02$, 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-VR), $g = -0,10$, IC 95% $-0,24$ la $0,04$, cu estimări similare ale eterogenității, $I^2 = 26\%$, IC 95% 0 la 55. Rezultatele au rămas comparabile după excluderea a doi outlieri potențiali, $g = -0,02$, IC 95% $-0,13$ la $0,08$, $I^2 = 0\%$, și în analizele limitate la studiile cu cel puțin 25 de participanți randomizați pe braț, $g = -0,05$, IC 95% $-0,19$ la $0,07$, $I^2 = 1\%$.

Pentru depresie, au fost agregate treisprezece RCT, $g = 0,004$, 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 dus 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 mic, $g = -0,03$, IC 95%: $-0,27$ la $0,20$, $I^2 = 0\%$.

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

Optsprezece studii au raportat abandonuri 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 VR 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 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 VR (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 VR 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 în imaginar (6 comparații), CBT (2 comparații) și expunerea in vivo (4 comparații).

Meta-regresia univariată a indicat relații negative semnificative între anul publicării și atât ES pentru anxietate (pantă = $-0,06$, IC 95%: $-0,09$ până la $-0,03$), cât și ES pentru depresie (pantă = $-0,10$, IC 95%: $-0,18$ până la $-0,02$) în comparație cu condițiile de control, care au fost menținute în analizele de sensibilitate care au exclus

valorile aberante. 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 supraviețuit într-o analiză de sensibilitate care exclude valorile aberante. 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 supraviețuit în analizele care au exclus valorile aberante.

Efecte ale studiilor de dimensiuni mici și bias-ul de publicare

Inspecția vizuală a indicat o pânle asimetrică atât pentru anxietate, cât și pentru depresie. Graficele de pânle cu contururi îmbunătățite 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 de ES a fost mult mai mic. Testul Egger 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 VR. Pentru depresie, modelul nu a fost concludent, probabil din cauza numărului mic de studii. În cele din urmă, procedura trim-and-fill a lui Duval și Tweedie a indicat, de asemenea, efecte ale studiilor mici pentru anxietate și depresie. Pentru anxietate, 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 cumulată să nu fie semnificativ. A existat o indicație redusă 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 biasată, 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 meta-analiza raportată, am arătat efecte moderate până la mari ale intervențiilor VR în comparație cu condițiile de control (de exemplu, lista de așteptare, placebo, relaxare, tratament ca de obicei), pentru anxietate și depresie. Numărul de studii cu followup 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 ale studiilor 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 mici ale studiilor. Ajustarea pentru asimetria funnel plot, precum și analizele de sensibilitate care au exclus valorile aberante sau limitate la studiile cu un număr moderat de participanți randomizați pe braț au redus ES grupat pentru anxietate, deși acesta a rămas încă moderat spre mare. Doar 7 studii care au raportat rezultatele privind anxietatea au randomizat cel puțin 25 de participanți în fiecare braț. Dovezile persistente de efecte ale studiilor mici, precum și eterogenitatea semnificativă, aruncă îndoieli asupra

stabilității 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 controale de tip liste de așteptare, iar dimensiunile efectului au fost mari în cazul comparațiilor cu liste de așteptare. Utilizarea de controale de tip lista 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 schimb, în comparație cu intervențiile active stabilite, dimensiunile efectului au fost nesemnificative atât pentru rezultatele anxietății, cât și pentru cele ale depresiei, la post-test și la followup. Heterogenitatea a fost mică spre moderată și au existat dovezi limitate de asimetrie a graficului funnel sau de efecte ale studiilor mici. Analizele de sensibilitate care au exclus valorile aberante sau s-au limitat la studii cu cel puțin 25 de participanți randomizați în fiecare braț 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-VR 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 îmbunătățit 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). Cu toate acestea, majoritatea studiilor au fost mici și multe dintre ele au raportat zero abandonuri, uneori în ambele brațe, astfel încât stabilitatea acestui rezultat trebuie să fie considerată cu prudență. Nu am reușit să evidențiem efectele studiilor mici pentru analizele privind abandonul, dar acest rezultat este cel mai probabil influențat de faptul că au fost excluse studiile cu număr zero în ambele brațe și multe dintre acestea erau, de asemenea, studii mici.

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 bias-ul folosind combinații de instrumente, care au inclus aspecte care nu au legătură cu niciun tip de bias a studiilor (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. Singurul domeniu RoB în care majoritatea studiilor au raportat informații a fost cel al datelor incomplete privind rezultatele. Aproape două treimi dintre studii au fost clasificate ca având un risc ridicat de bias prin atriție, punând din nou la îndoială fiabilitatea estimărilor ES, deoarece s-a demonstrat că excluderea participanților din analizele RCT denaturează rezultatele (Abraham et al., 2015; Nüesch et al., 2009). În analiza exploratorie a subgrupurilor, nu am constatat diferențe între studiile cu RoB ridicat/incert versus RoB scăzut pentru raportarea incompletă a rezultatelor, deși numărul de studii cu RoB scăzut a fost mic (șapte), în special în

comparațiile cu controlul. Este posibil ca evaluările anterioare care au concluzionat că nu există nicio relație între riscul de bias al studiilor și ES să fi fost prea optimiste.

Deși prezența dezvoltatorilor de intervenții VR 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 și programul de tratament VR utilizat, nu și eventualele implicări comerciale cu companiile de VR, 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 fals, 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. Este probabil ca acesta să fie cel puțin parțial un rezultat fals, având în vedere că subgrupurile au fost mici, iar eterogenitatea a fost ridicată în toate acestea. Tipul de intervenție de comparație activă utilizată a părut să conteze, expunerea îmbunătățită prin VR având efecte ușor mai mici decât intervențiile non-VR. Din nou, numărul de studii a fost mic și această relație ar fi putut fi, de asemenea, confundată de alte variabile, cum ar fi tipul de problemă pentru care a fost utilizată terapia.

S-a speculat (Freeman et al., 2017) că o mai bună implicare în mediul virtual, măsurată prin imersiune sau un sentiment de prezență, ar putea juca un rol important în eficacitatea VR. Doar un număr modest de studii au măsurat în mod explicit imersiunea și prezența. Chiar și în cele care au făcut-o, majoritatea nu au analizat aceste variabile în relație cu rezultatele tratamentului sau nu au găsit nicio asociere. Am arătat că numărul de elemente utilizate de tehnologia VR, un indicator brut de interacțiune, a fost legat pozitiv de rezultatele anxietății în comparațiile cu tratamentele pasive, dar nu și cu cele active. Cu toate acestea, acest rezultat nu a supraviețuit analizelor de sensibilitate și ar putea fi o constatare artificială. Dar chiar și în cazul stimulării vizuale, deși s-ar putea presupune că studiile mai recente folosesc o tehnologie foarte sofisticată, în loc de simulări stereoscopice care nu sunt destinate utilizării VR, nu am văzut nicio dovadă în acest sens. De exemplu, un studiu din 2017 (Bouchard et al., 2017) s-a bazat pe aceeași tehnologie ca și studiile similare din 2013 (Anderson et al., 2013) și chiar din 2005 (Klinger et al., 2005).

Anul publicării a fost asociat în mod constant în mod negativ cu rezultatele, deși motivele pentru această tendință 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, un puternic bias de publicare inițial pentru rezultatele pozitive, precum și

bias-ul de decalaj în timp, prin care studiile cu rezultate pozitive sunt publicate primele și domină domeniul, până când sunt publicate studiile negative, dar la fel de importante (J. P. T. Higgins & Green, 2011; J. P. Ioannidis, 1998). Meta-analizele anterioare ale studiilor RCT ale intervențiilor de RV fie nu au luat deloc în considerare bias-ul de publicare (McCann et al., 2014; Opreș et al., 2012), fie au raportat estimări optimiste (Turner & Casey, 2014), bazate pe fail-safe N, a cărei utilizare este descurajată pentru că nu este fiabilă și induce în eroare (J. P. T. Higgins & Green, 2011). Am utilizat o serie de metode pentru a evalua asimetria funnel plot-ului, toate acestea coroborând faptul că studiile mici au fost numeroase, majoritatea semnificative și au supraestimat efectele pentru comparațiile cu condițiile de control. Înclinația spre publicarea rezultatelor pozitive, probabil mai proeminentă în primii ani de studiu al intervențiilor VR, este o cauză probabilă a efectelor studiilor mici. Noi presupunem că este cel mai probabil prezentă în literatura de specialitate privind intervențiile VR pentru anxietate, unde sunt concentrate cele mai multe studii.

Există mai multe limitări ale meta-analizei noastre. A existat un grad ridicat de eterogenitate, în special în comparațiile cu condițiile de control. Aceasta a fost însoțită de intervale de încredere foarte mari în jurul I2, chiar și pentru comparațiile în care estimările de eterogenitate au fost mai mici. Heterogenitatea reziduală a persistat chiar și după ce au fost efectuate analize de sensibilitate sau au fost explorați potențialii moderatorii. NNT-urile pot fi utile ca măsură auxiliară a ES clinice, dar există dezacord în ceea ce privește cea mai adecvată metodă de calcul (Furukawa & Leucht, 2011) și preocupări cu privire la potențialul lor de a induce în eroare, în special atunci când rezultă din metaanalize, deoarece riscul de bază poate varia substanțial între studii (Smeeth et al., 1999). Multe dintre analizele de subgrupuri au fost subdimensionate și am reușit să identificăm puțini moderatorii. Nu am putut calcula dimensiunile efectului pentru trei studii în cazul cărora raportul nu conținea suficiente informații, iar autorii originali nu au furnizat datele. Cu toate acestea, având în vedere dimensiunea lor și numărul total de studii incluse, este puțin probabil ca excluderea lor să fi influențat estimările.

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 umflalte de mai mulți factori în 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 VR ar putea fi adăugate la armamentarium, 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 VR sunt mai eficiente din punct de vedere al costurilor decât tratamentele tradiționale pentru anxietate, în special expunerea in 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 VR decât să se cumpere un bilet de avion pentru expunerea in 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 software-ului 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. Cu toate acestea, în cazul uneia dintre aceste tulburări - tulburarea de stres posttraumatic - două studii recente (McLay et al., 2017; Reger et al., 2016) nu au reușit să găsească beneficii suplimentare pentru intervențiile VR față de tratamentele non-VR, cum ar fi expunerea prelungită, atât în ceea ce privește rezultatul primar, cât și ratele de abandon, cu rezultate la followup de fapt mai bune pentru intervenția non-VR.

Cel mai important, multe dintre studiile existente sunt slab raportate și expuse la bias-uri. 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 VR și în ce condiții. În cele din urmă, acestea ar trebui să includă o evaluare a implicării participanților în mediul VR, astfel încât să se clarifice cât de imersiv și sofisticat trebuie să fie sistemul pentru a sprijini îmbunătățirea rezultatelor. În plus, având în vedere predominanța studiilor efectuate de către dezvoltatorii de tratamente VR, 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 biasărilor de atenție (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 conștientizați în mod explicit, să acorde atenție preferențială, să proceseze sau să se relaționeze în alt mod cu anumite tipuri de stimuli (de exemplu, pozitivi, neutri), evitând simultan alte tipuri (de exemplu, negativi, amenințători) (MacLeod & Mathews, 2012). Intervențiile CBM sunt atrăgătoare datorită accesibilității și scalabilității, deoarece constă în sesiuni scurte ale unei sarcini bazate pe calculator, eventual administrate 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 conștientizarea participanților, mai multe studii au utilizat o condiție de control menită să funcționeze ca un "placebo". Această sarcină de control "fără conținut" 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 tipurile de CBM între ele și cu diferite grupuri de control, aceste întrebări nu pot fi rezolvate printr-o meta-analiză tipică de comparații directe pe 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

Disponibilitatea datelor, înregistrarea protocolului și raportarea

Meta-analiza a fost înregistrată prospectiv (înregistrarea PROSPERO CRD42018086113) și a fost raportată în conformitate cu extensia PRISMA pentru meta-analize de rețea (Hutton et al., 2015).

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", "posttraumatic", "acute stress", "adjustment disorder" (a se vedea apendicele pentru șirurile complete de căutare). De asemenea, am inspectat referințele din cele mai recente analize sistematice și metaanalize (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 care au comparat o intervenție CBM cu o condiție de control pentru rezultatele simptomelor anxioase sau depresive măsurate pe scale clinice validate, la adulții a căror plângere primară a constat în 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 ca stare ale anxietății sau ale dispoziției depresive au fost neeligibile, deoarece acestea nu indexează în mod fiabil simptomele de importanță clinică.

Doi cercetători (LAF și RG) au verificat în mod independent toate rezumatele, au examinat ulterior textele complete și au selectat RCT-urile eligibile. Toate dezacordurile au fost rezolvate prin discuții și consultări cu un al treilea autor (IAC) până când s-a ajuns la un consens.

Extragerea datelor

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

Rezultate primare

Ne-am așteptat ca studiile să utilizeze mai multe măsuri de rezultat, prin urmare am pre-specificat o ierarhie. Pentru studiile care au raportat atât rezultatele anxietății, cât și ale depresiei, 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 accentului intervenției, de exemplu, rezultatele privind anxietatea pentru tulburările de anxietate. Instrumentele bazate pe raportaările clinicienilor au fost preferate în detrimentul celor de auto-raportare, dacă erau disponibile.

Rezultate secundare

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

Risc de bias

Am utilizat instrumentul de evaluare a riscului de bias, dezvoltat de Colaborarea Cochrane (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) orbirea participanților și a personalului, d) orbirea 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 orbirea participanților, indiferent dacă au fost efectuate verificări ulterioare pentru a determina dacă aceasta a fost menținută. Pentru domeniul d), au fost prioritizate măsurile bazate pe clinicieni. Pentru autoevaluare, participanții au fost considerați ca fiind proprii evaluatori (J. P. Higgins et al., 2016), fiind acordate calificative de risc scăzut dacă aceștia au fost orbiți 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 intenție de tratament (ITT) sau prin disponibilitatea completă a datelor. 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, 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-analiză

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 braț au fost utilizate pentru a calcula dimensiunile efectului între grupuri (ES) ca diferențe medii standardizate (SMD) post-intervenție și intervalul de încredere (CI) corespondent de 95%. SMD reprezintă diferența dintre mediile dintre brațele de intervenție și cele de control împărțită la deviația standard cumulată. Au fost preferate datele ITT, atunci când au fost disponibile. Pentru studiile cu două sau mai multe brațe din aceeași categorie (adică un tip de CBM sau de control), am extras datele din cele mai asemănătoare cu versiunea standard. De exemplu, dacă un studiu conținea atât CBM-I, cât și o versiune modificată a acestuia cu componente suplimentare, am ales

prima. În cazul în care datele erau insuficiente pentru calcularea ES, au fost contactați autorii studiilor. Am utilizat meta-analiza multivariată cu efecte aleatorii cu estimator de maximă verosimilitate restricționată (REML) pentru a efectua patru NMA (una pentru fiecare rezultat). 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 muchii 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 (adică, 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 modificatori 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 inconsecvența 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 inconsecvență). În al doilea rând, am utilizat o abordare specifică buclei pentru a estima factorul de inconsecvență (IF) în fiecare buclă ca diferență absolută între estimările directe și indirecte și trunchierea intervalelor de încredere la zero, utilizând un test Z pentru a decide dacă inconsecvența 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 diagrame de tip forest-plot, 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 dependență (Cristea et al., 2016); (2) pe participanții la 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, scenarii neutre). 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 altele).

Efectele studiilor mici au fost examinate prin vizualizarea graficelor funnel-plot ajustate prin comparație și cu testul de regresie liniară al lui Egger privind asimetria graficului funnel plot (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 rezumatelor și am examinat 302 texte integrale. Diagrama de flux PRISMA (Moher et al., 2009) (Figura 1) raportează procesul de includere. Am contactat autorii a 8 studii cu date ES insuficiente și am recuperat seturi de date pentru 1. În consecință, 82 de rapoarte care descriu 85 de studii separate au fost incluse în NMA.

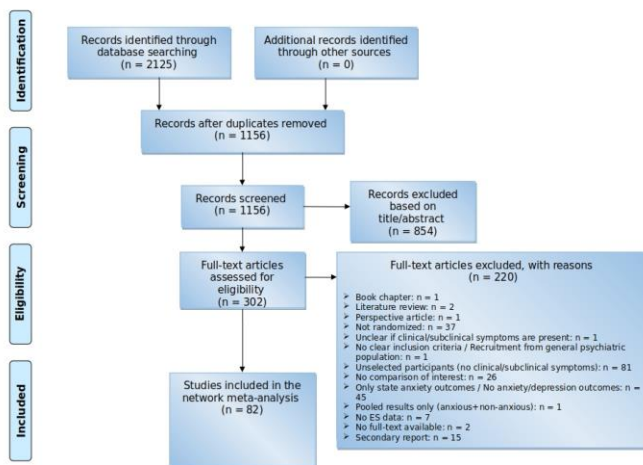


Figura 1. Diagrama de flux PRISMA a procesului de selecție a studiilor

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 tulburări sau simptome depresive. Mediile de livrare au inclus laboratorul (44 de studii), online/la domiciliu (21), clinica/spital (8) sau o combinație a acestora (12). Sesiunile de tratament au variat de la 1 la 84, 12 RCT utilizând o singură sesiune, iar 43 RCT 8 sau mai multe sesiuni. Cele mai multe studii au utilizat antrenamentul simulat și au comparat direct ABM și SHAM. Rezultatele depresiei comorbide au fost raportate în 31 de studii (1101 participanți tratați, 1070 participanți de control) privind tulburările de anxietate. În schimb, rezultatele comorbide ale anxietății 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. Generarea secvenței a fost evaluată cu risc scăzut în 31 de studii (42 au avut informații insuficiente), ascunderea alocării în 13 studii (67 de informații insuficiente) și orbirea participanților și a personalului în 37 de studii (38 neclare). Orbirea evaluatorilor de rezultate a fost evaluată ca având un risc scăzut în 39 de studii (69 au utilizat exclusiv măsuri de autoevaluare). Pentru datele incomplete privind rezultatele, 54 de studii au raportat analize ITT sau au fost disponibile date complete privind rezultatele. În ceea ce privește raportarea selectivă a rezultatelor, 12 studii au fost evaluate ca având un risc scăzut.

Pentru rezultatul primar al anxietății, 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 orbirii evaluării rezultatelor (neclar/înalt) și a datelor incomplete privind rezultatele (scăzut). Între metode, nu a existat nicio dovadă de inconsecvență. 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 rezultatelor anxietății (ambele ~77%). Testul lui Egger nu a detectat asimetria funnel plot, $t(80) = 0,31$, $p = 0,757$.

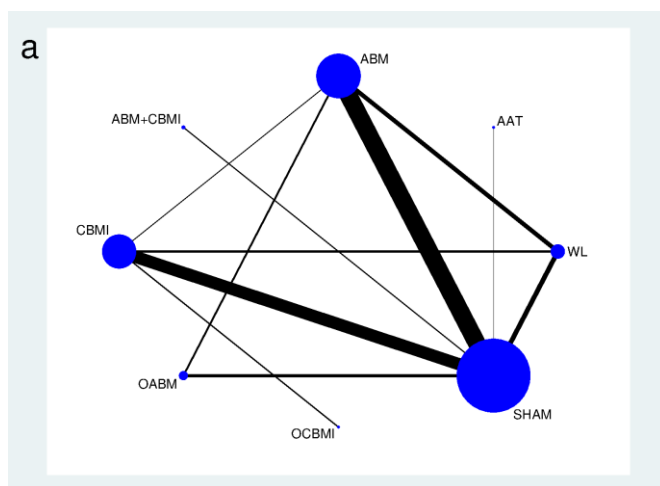


Figura 2a. Geometria rețelei de intervenții CBM pentru rezultatele privind anxietatea

Pentru rezultatul primar al depresiei, graficul rețelei (Figura 2b) arată o rețea bine conectată de intervenții CBM, cu excepția ABM+CBMI. În toate metodele, au existat dovezi de inconsecvență. Riscul de bias, graficul de contribuție și probabilitățile SUCRA sunt prezentate în anexă. 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 asimetria funnel plot, $t(22) = -2,10$, $p = 0,047$.

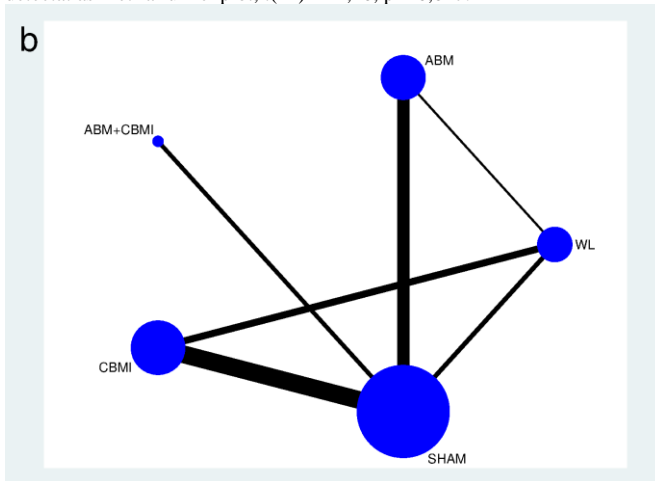


Figura 2b. Geometria rețelei de intervenții CBM pentru rezultatele privind depresia

Pentru rezultatul secundar al depresiei comorbide (în RCT-urile privind anxietatea), graficul rețelei a arătat o rețea bine conectată de intervenții CBM, formată din 6 noduri. Niciuna dintre metode nu a evidențiat dovezi de inconsecvență. Riscul de bias, graficul de contribuție și probabilitățile SUCRA sunt afișate în Apendice. 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 asimetria funnel plot, $t(42) = -1,34$, $p = 0,187$.

Pentru rezultatul secundar al anxietății comorbide în cadrul RCT-urilor privind depresia, graficul rețelei a evidențiat o rețea bine conectată de intervenții CBM, formată din 4 noduri. Majoritatea comparațiilor prezentau un risc de bias neclar și ridicat. Dovezile de inconsecvență au fost mixte, 2 dintre cele 3 metode indicând inconsecvență. 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. 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 contingență ($n= 15$), CBMI a redus semnificativ anxietatea în comparație cu WL (SMD = -0,62, 95% CI: -1,07 la -0,18), dar nu și SHAM.

Analizele de meta-regresie au arătat că numărul de sesiuni de tratament nu a fost semnificativ legat de rezultate. Mediul de livrare a fost un moderator semnificativ doar pentru comparația ABM versus SHAM (beta = 0,44, 95% CI 0,10 la 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 anxioasă, cât și pentru cea depresivă. În 65 de studii efectuate pe participanți anxioși, CBMI a depășit performanța listei de așteptare (SMD = -0,55, IC 95%: -0,91 până la -0,19) sau a antrenamentului simulat (SMD = -0,30, IC 95%: -0,50 până la -0,10) pentru rezultatele privind anxietatea. Cu toate acestea, intervalele de predicție au fost mari și au conținut SMD de 0, sugerând că efectele viitoarelor studii similare ar putea fluctua într-o gamă largă de efecte. Rezultate similare au fost raportate pentru rezultatele depresiei comorbide, prezente în aproximativ jumătate din studii, sugerând că efectele CBMI ar putea fi specifice mai degrabă tulburărilor decât simptomelor. Aceste efecte sunt modeste în comparație cu intervențiile cognitiv-comportamentale bazate pe internet, furnizate în mod similar, pentru tulburările de anxietate (SMD în comparație cu controlul, în mare parte listă de așteptare, 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 constatări semnificative au constat în efecte mici în comparație cu lista de așteptare și cu SHAM pentru anxietate, în analizele de sensibilitate care au exclus studiile PTSD. Definiția noastră a tulburărilor de anxietate a fost anterioară DSM-5, incluzând astfel tulburările 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 (Linetsky et al., 2015; Price et al., 2016). O meta-analiză pe perechi de 11 studii (Linetsky 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 asupra remisiunii diagnostice (OR= 2,57, IC 95% 1,31 până la 5,22), dar nu și asupra măsurii continue, 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 lista de așteptare pentru rezultatele primare privind depresia (SMD = -0,57, IC 95%: -0,99 până la -0,16). Cu toate acestea, din cauza dovezilor de inconsecvență a rețelei, această constatare ar putea să nu fie fiabilă. 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 rezultatelor, favorizând rezultatele primare declarate de investigator și, cu excepția acestora, măsurile bazate pe 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 rezultatele privind anxietatea, cât și pentru cele privind depresia, fără dovezi de inconsecvență, 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. Lista de așteptare 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). În schimb, un punct forte al studiilor CBM este includerea frecvență a unei condiții de 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 orbi participanții cu privire la alocările lor de grup se adaugă la similitudinea placebo, o apariție rară în cercetarea privind intervențiile psihologice. Cu toate acestea, doar puțin sub jumătate dintre studii au menționat în mod specific orbirea participanților, iar un număr aproape egal a fost lipsit de informații. Prin urmare, este dificil să se stabilească dacă condiția simulată a rămas cu adevărat ca atare. Interesant este că, în analizele de sensibilitate post-hoc care au exclus studiile care au folosit versiunea neutră a shamului ca și control, CBMI a fost superioară doar la lista de așteptare. În cele din urmă, deși antrenamentul sham nu încurajează în mod ostentativ procesarea preferențială, ar putea totuși să aibă efecte emoționale benefice (Blackwell și colab., 2017) prin expunerea repetată a participanților la contingente legate de bias și prin creșterea, de exemplu, a flexibilității psihologice (Edwards și colab., 2018). Cu toate acestea, pilula placebo nu este, de asemenea, întotdeauna inertă (Blackwell et al., 2017). Mai mult, unele studii au inclus o intervenție "opusă" aparent paradoxală (adică OABM), în care contingentele sunt modificate astfel încât stimulii negativi sunt procesați în mod preferențial, într-un efort de a crește biasarea cognitivă. Dacă relația dintre biasarea atenției și simptomele de anxietate este, așa cum se presupune (MacLeod & Mathews, 2012), cauzală, acest braț de control ar putea fi de așteptat să fie dăunător, în mod similar cu un nocebo. Cu toate acestea, OABM nu s-a diferențiat de alte condiții de control, deși, din motive etice, puține studii l-au folosit.

Meta-analiza noastră de rețea nu este lipsită de limitări. Pentru majoritatea studiilor, din cauza informațiilor insuficiente, riscul de bias a fost evaluat ca fiind incert în mai multe dintre domeniile luate în considerare. Numărul minuscul de studii cu risc global scăzut ne-a împiedicat să efectuăm alte analize de sensibilitate. Desfășurarea și raportarea studiilor privind intervențiile CBM sunt încă deficitare, după cum s-a arătat anterior (Cristea et al., 2015). În consecință, deoarece riscul de bias ridicat sau neclar a fost asociat cu estimări exagerate ale efectelor între intervenții (Savović et al., 2018), efectele raportate ar putea supraestima efectele "adevărate". Alte metode de evaluare a valorii probatorii (Amad et al., 2019; Sakaluk et al., 2019) ar putea completa o evaluare mai aprofundată a studiilor cu risc incert. Am găsit puține dovezi statistice privind efectele studiilor mici în orice rețea. Cu toate acestea, bias-ul de publicare nu poate fi complet exclus fără a identifica direct studiile nepublicate. Am exclus studiile din literatura gri, cum ar fi disertațiile și lucrările conferințelor, din cauza preocupărilor legate de raportarea insuficientă a datelor și de conectarea fiabilă a acestor rapoarte cu articolele din reviste. În cazul participanților depresivi, studiile au fost puțin și au existat dovezi de inconsecvență în rețelele rezultate, ceea ce înseamnă că rezultatele ar putea fi nesigure.

Așa cum se observă în mod obișnuit în cercetarea privind tratamentul psihologic, eterogenitatea clinică este inevitabilă. Atât ABM, cât și CBMI denotă familii de abordări care vizează un anumit proces, cu variații în ceea ce privește sarcinile și stimulii utilizați, utilizarea de componente și doze suplimentare. Eterogenitatea clinică se extinde la condițiile de control, în special la antrenamentul simulat, deși majoritatea studiilor au utilizat brațul fără conținut (adică, raportul 50:50). În scopul NMA, condițiile de antrenament simulat au fost, de asemenea, considerate interschimbabile între intervențiile CBM. Deși principiul lor este același (adică, participanții nu sunt încurajați să proceseze preferențial un anumit tip de stimul), există variații în ceea ce privește natura stimulilor (de exemplu, fețele în ABM, scenariile în CBMI) sau sarcinile (de exemplu, dot-probe în ABM, situații ambigue în CBMI) utilizate. Am utilizat modelul cu efecte aleatorii pentru a ține cont de eterogenitatea clinică și metodologică așteptată și nu am observat nicio dovadă care să contrazică ipoteza noastră în ceea ce privește eterogenitatea și inconsecvența. Mai mult, sarcinile CBM ar putea să difere în ceea ce privește fiabilitatea și impactul asupra biasărilor vizate. Am investigat doar doi moderatori la nivel de studiu, deoarece, pentru o investigație semnificativă a moderatorilor la nivel de pacient, ar fi fost necesare date individuale ale pacienților (Debray et al., 2018).

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 orbirea participanților și a evaluatorilor de rezultate și evitând biasarea raportării 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.

Această intervenție ar putea fi interpretată ca o formă schematică de restructurare cognitivă și nu este clar dacă se ocupă de modificarea unei biasări reale (adică, implicit) sau, mai degrabă, îi îndeamnă pe participanți să folosească în mod explicit restructurarea. În schimb, din cauza numărului deja mare de studii și a efectelor mici, este îndoielnic dacă se justifică o investiție suplimentară în paradigmele ABM dominante actuale ca tratamente. Este posibil ca această abordare să merite să fie experimentată în continuare doar în contexte restrânse, cu grupuri bine specificate de subiecți, cel puțin până când studii preclinice riguroase și preînregistrate pot demonstra fiabilitatea și beneficiile paradigmei ABM alternative.

3.3. Studiul 3: Eficacitatea unei sarcini de evaluare a biasărilor atenționale în prezicerea simptomelor de anxietate/depresie

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 deficiențele 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).

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 biasărilor atenționale (Basanovic et al., 2017). În timp ce concluziile primelor studii au arătat că biasările atenționale au un rol causal sau de menținere în tulburările de anxietate, dar nu și în depresie (Dritschel, 1992; MacLeod et al., 1986), studii mai recente au arătat că biasările atenționale sunt prezente 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 atențională 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 în ceea ce privește biasarea atențională (Bar-Haim et al., 2007; Peckham et al., 2010). Pentru simptomatologia anxioasă, mărimea efectului a fost $d = 0,45$ (Bar-Haim et al., 2007), în timp ce pentru simptomatologia depresivă, mărimea efectului a fost $d = 0,52$ (Peckham et al., 2010). Pe de altă parte, există studii care arată că nu există asocieri semnificative între biasările atenționale și anxietatea / simptomele depresive. De exemplu, un studiu a arătat că niciunul dintre parametrii biasărilor atenționale nu a prezis simptomele de anxietate socială la adolescenți (Henricks et al., 2022). Un alt studiu a relevat rezultate mixte în ceea ce privește asocierea dintre simptomele de anxietate ca trăsătură ridicată și biasările atenționale, unii dintre participanți exprimând o biasare a atenției față de amenințare, unii participanți exprimând o biasare a atenției opusă față de amenințare și unii participanți exprimând o biasare a atenției față de amenințare numai pentru anumite categorii de stimuli și în sens opus amenințării pentru alte categorii de stimuli (Zvielli et al., 2014). În cazul simptomelor depresive, un studiu recent a arătat că nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește biasarea atenției între persoanele cu tulburare depresivă majoră, persoanele disforice și persoanele sănătoase, indiferent de tipul de sarcină sau de tipul de stimuli care au fost utilizați (Krings, 2020).

Luând în considerare toate cele de mai sus, scopul nostru exploratoriu în studiul de față este de a evalua eficacitatea unei proceduri de evaluare ABM (ABM-

eval) în ceea ce privește capacitatea discriminatorie a acestora între controalele normale și persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă.

3.3.2. Metode

Participanți

Participanții au fost recrutați din 1) publicul larg (în principal studenți care au primit credite de curs în schimbul participării la studiu). Un total de 45 de participanți, cu vârste cuprinse între 19 și 52 de ani ($M = 27,73$, $SD = 8,44$) au luat parte la studiu și au fost incluși în analiză. Douăzeci și patru la sută erau bărbați ($N = 11$) și aveau o educație medie de 16 ani. Au fost excluși participanții care aveau mai puțin de 18 ani sau care aveau un istoric de afecțiuni neurologice/dependență de substanțe.

Pe baza severității simptomatologiei anxioase/depresive, eșantionul a fost împărțit în participanți sănătoși și participanți cu simptomatologie ridicată. Criteriul care a fost utilizat pentru această împărțire a fost acela de a avea scoruri peste limită la Beck Depression Inventory (BDI-II, (Beck et al., 1996) și/sau State-Trait Anxiety Inventory (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).

Evaluarea biasărilor atenționale (ABM-eval)

Procedura de evaluare ABM a urmat paradigma clasică de evaluare a biasărilor 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. 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, comparativ cu stimulii 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.

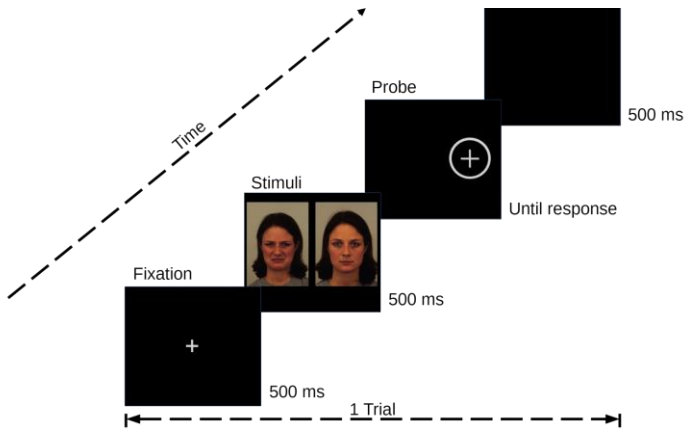


Figura 1. Exemplu de prezentarea unei repetări în sarcina de tip dot-probe
Chestionare

În plus față de efectuarea procedurilor de evaluare a biasărilor atenționale, participanții au furnizat și caracteristici demografice (vârstă, sex, medicamente luate la momentul studiului). Simptomele de depresie și anxietate au fost evaluate cu BDI-II (Beck et al., 1996) sau cu STAI-S și, respectiv, STAI-T (Spielberger et al., 1983).

Procedura

Participanții au fost primiți fie pe platforma SkyRa, fie la Institutul Internațional pentru Studii Avansate de Psihoterapie și Sănătate Mintală Aplicată. Toți participanții au citit și au semnat formularul de consimțământ informat, urmat de colectarea datelor demografice și au completat chestionarele BDI-II, STAI-S și STAI-T. După aceasta, a urmat procedura ABM-eval care a fost realizată de către participanți prin efectuarea procedurii clasice de evaluare a biasărilor, cu toți stimulii prezentați pe un ecran de laptop.

Analiza statistică

Pentru a evalua eficacitatea ABM-eval în precizarea simptomatologiei anxioase/depresive, am utilizat o abordare de regresie logistică, variabila predictor fiind scorul de biasare a atenției, iar variabila criteriu fiind statutul participanților (persoane anxioase/depresive sau controale normale). În primul rând, am calculat metrica χ^2 pentru a evalua semnificația statistică generală a modelului. Am utilizat indicatorul Nagelkerke R^2 ca indicator al varianței explicate de model, în timp ce matricea de confuzie, acuratețea, aria sub curbă, sensibilitatea, specificitatea, scorul F1 și precizia au fost considerate indicatori pentru indicatorii de performanță a modelului. Am transformat, de asemenea, coeficienții standardizați în rapoarte de șanse (OR) și în modificări ale rapoartelor de șanse, pentru o interpretare mai intuitivă a rezultatelor, utilizând următoarele ecuații: $OR = \exp(\text{StandardizedBeta})$ și $\%ChangeInOdds = (OR - 1) * 100$.

Scorul pentru biasarea atențională a fost calculată 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 rapid 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 exprimând dezgust:

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

3.3.3. Rezultate

Participanții au avut o vârstă medie de 27,73 (SD = 8,44) ani. Șaptezeci și șase la sută erau de sex feminin și 51% erau angajați. După segregarea participanților în funcție de starea lor clinică, am avut 19 participanți cu niveluri ridicate de anxietate și/sau depresie și 26 de participanți sănătoși. A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă, $t(43) = 3,19$, $p = 0,003$, Cohen's $d = 0,96$.

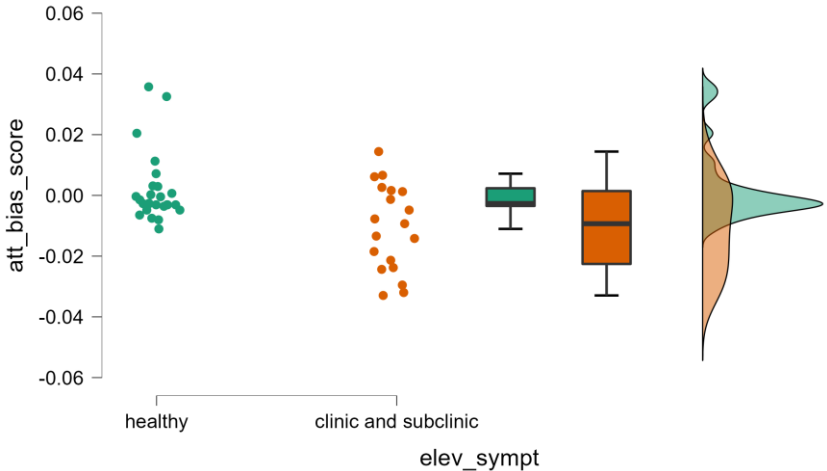


Figura 2. Distribuția scorurilor de biasare a atenției în funcție de starea clinică

În ceea ce privește ipoteza noastră, și anume evaluarea eficacității ABM-eval în a discrimina între controalele normale și persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă, modelul de regresie logistică a fost semnificativ, $\chi^2(43) = 10,29$, $p < 0,001$. Nagelkerke' R^2 a indicat că 27,5% din variația de probabilitate între controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă a fost explicată de predictorul de biasare atențională ABM-eval, care a fost semnificativ din punct de vedere statistic, $\beta = -1,28$, $p = 0,011$. Am obținut un OR = 0,27 și un %ChangeInOdds = -73%, ceea ce înseamnă că fiecare creștere suplimentară a biasării atenționale la amenințare este asociată cu o scădere de 73% a șanselor unui participant de a nu avea simptome de anxietate și/sau depresie.

Tabelul 1. Coeficientul de regresie pentru ABM-eval
Coeficienți

	Estimare	Eroare standard	Standardizat ⁺	z	Testul Wald		
					Statistica Wald	df	p
(Interceptare)	-0.722	0.378	-0.405	1.908	3.642	1	0.056
att_bias_score	-91.752	35.956	-1.284	2.552	6.512	1	0.011

Notă. nivelul elev_symp "clinică și subclinică" codificat ca fiind clasa 1.

⁺ Estimările standardizate reprezintă estimări în care predictorii continui sunt standardizați (standardizare X).

Precizia de clasificare a modelului a fost de 75,55%, în timp ce aria sub curbă a fost de 0,70. De asemenea, am observat coeficienți ridicați pentru specificitate (0,92) și precizie (0,83), în timp ce coeficienții pentru sensibilitate (0,52) și indicatorul F1 general (0,64) au fost mai modești.

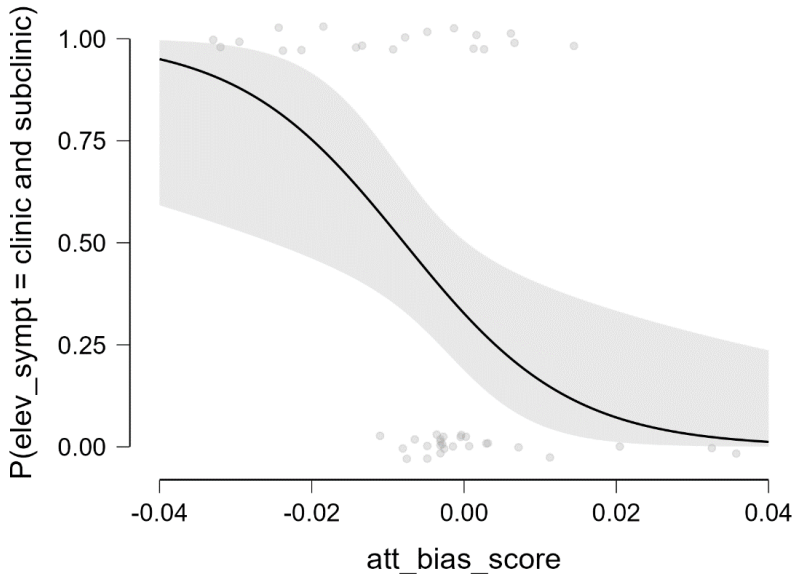


Figura 3. Graficul estimărilor condiționale

3.3.4. Discuții și concluzii

Scopul exploratoriu al prezentului studiu a fost acela de a evalua eficacitatea ABM-eval în ceea ce privește capacitatea sa de discriminare între controalele normale și

persoanele cu simptomatologie anxioasă/depresivă. În acest sens, am constatat că metoda de evaluare a atenției selective bazată pe biasarea atențională a fost eficientă în a discrimina între controalele normale și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă, ABM-eval având o putere explicativă puternică (27,5%). Coeficientul de clasificare de peste 75% și o arie sub curbă de 0,70 au indicat faptul că scorul de biasare a atenției a reprezentat o bună potrivire pentru modelul de regresie. Deși scorul de sensibilitate pentru modelul de regresie a fost mediu, specificitatea și precizia modelului au fost foarte ridicate. Aceste rezultate confirmă constatările anterioare, în care diferențele dintre indivizii sănătoși și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă în ceea ce privește biasarea atenției au fost Cohen's $d = 0,45$ pentru anxietate (Bar-Haim et al., 2007) și Cohen's $d = 0,52$ pentru depresie (Peckham et al., 2010). Coeficientul OR pe care l-am obținut este comparabil cu un Cohen's d de 0,72. Aceasta reprezintă o diferență mai mare între indivizii sănătoși și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă decât a fost observată în studiile menționate mai sus, o posibilă explicație pentru acest rezultat fiind faptul că eșantionul nostru de participanți atât clinici cât și subclinici a fost format dintr-o aglutinare de indivizi cu simptomatologie atât anxioasă cât și depresivă.

Rezultatele care au fost obținute în studiul de față contrazic rezultatele care au fost observate în alte studii (de exemplu, Henricks, 2022, Zvielli, 2014, Krings, 2020). Cu toate acestea, având în vedere faptul că cercetările meta-analitice anterioare care au agregat a număr de 172 (Bar-Haim et al., 2007) și respectiv 29 de studii (Peckham et al., 2010) au ajuns la concluzii similare, rezultatele prezentei cercetări pot fi considerate ca fiind consecvente.

Un alt aspect care merită luat în considerare în lumina acestor rezultate este tipul de metodă de evaluare a biasărilor de atenție. De exemplu, o meta-analiză a arătat faptul că, în timp ce mărimea efectului pentru diferența dintre indivizii sănătoși și indivizii cu simptomatologie a fost una medie, semnificativă din punct de vedere statistic, în cazul acelor studii în care sarcina de tip dot-probe a fost utilizată pentru evaluarea biasărilor atenției, mărimea efectului pentru aceeași diferență a fost nesemnificativă din punct de vedere statistic pentru acele studii în care sarcina Stroop emoțională a fost utilizată pentru evaluarea biasărilor atenției. Având în vedere faptul că am utilizat modul clasic dot-probe pentru evaluarea biasărilor atenției, aceste rezultate sunt și mai consistente cu literatura anterioară.

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 biasărilor 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. Atracția acestor proceduri constă în ușurința implementării și lipsa de costuri, datorită faptului că pot fi proiectate cu ușurință și au o mare compatibilitate cu orice sistem informatic, 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 biasărilor atenționale, cât și, prin acest mecanism, ameliorarea simptomatologiei anxioase și/sau depresive, rezultatele sunt adesea mixte. Meta-analizele efectuate pe această temă au arătat că mărirea efectului pentru modificarea biasărilor este una moderată și tinde să devină mai mică după eliminarea valorilor outlier (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 biasarea atențională 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 (antrenament simulat 2D, ABM 2D, antrenament simulat 3D și ABM 3D). Din nou, nu a fost folosit niciun grup de control care să implementeze 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 atenției, 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 și 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 aproape exclusivă a metodelor de comunicare online și, ca o consecință directă, reducerea surselor de recrutare), am reușit să recrutăm doar participanți neselectați prin eșantionare de conveniență. Acest lucru poate fi considerat ca fiind 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 biasarea atențională față de amenințare. Cu toate acestea, studiile anterioare au arătat că stimulii atenționali de amenințare sunt capabili să capteze atenția tuturor participanților, nu numai a celor cu niveluri peste prag de 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) cât și 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), cât și pentru biasarea atențională (Amir et al., 2008; Buodo et al., 2018).

3.4.2. Metoda

Participanți

Participanții au fost recrutați în principal prin intermediul rețelelor de socializare și prin metoda "word-of-mouth". Având în vedere restricția de mobilitate impusă 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 o boală de mișcare severă indusă 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.

Aparat

VRABM a fost transmis 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.

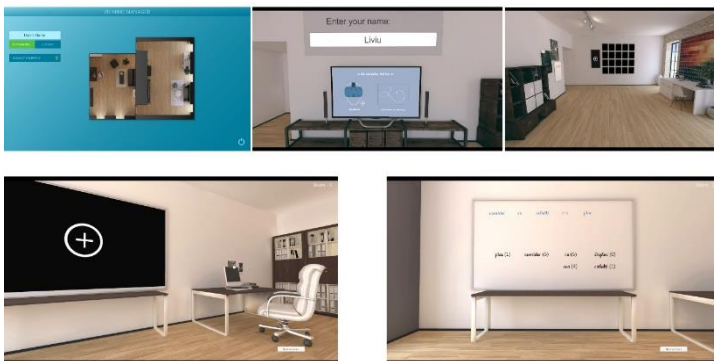
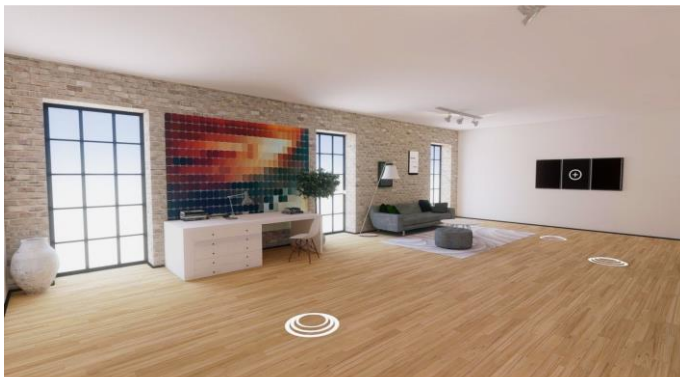


Figura 1. Captură de ecran a mediului VRABM

Evaluarea și modificarea biasărilor 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 dezgustul pentru expresiile cu valențe negative deoarece este strâns legat de anxietatea socială (Amir et al., 2003; Phillips et al., 1998) și tinde să provoace o 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 ecran atașate la un perete al camerei virtuale. În ambele condiții, participantul a făcut un test scurt al probei, pentru a se acomoda cu procedura.

Am folosit sarcina clasică dot-probe atât pentru măsurarea pre-post a biasărilor atenționale, cât și pentru modificarea biasărilor atenționale. A existat un număr specific de repetări pentru fiecare etapă și fiecare repetare a constat în următorii pași, detaliați, de asemenea, în Figura 2: în primul rând, o cruce de fixare 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 proces.

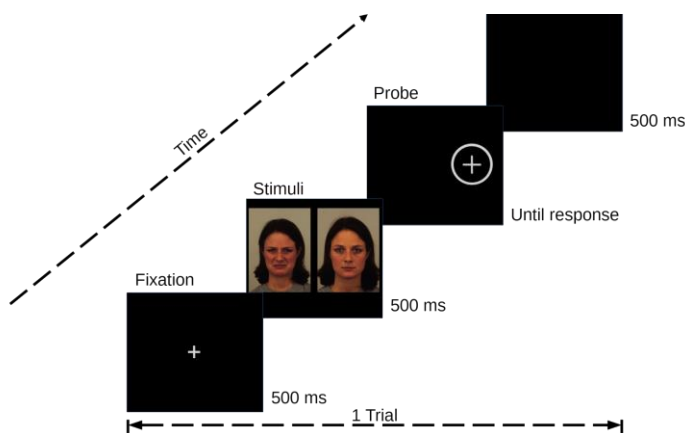


Figura 2. Exemplu de încercare a unei sarcini de sondare a punctelor

Pentru modificarea biasărilor, sonda a înlocuit în 80% din cazuri expresia neutră aflată alături de expresia de dezgust, în timp ce în 20% din cazuri perechile au fost neutre-neutre pentru a masca conținutul. A existat un total de 160 de repetări pentru ambele condiții, PCABM și VRABM.

Pentru măsurarea biasărilor, a fost utilizat un design de tip placebo, în care sonda a înlocuit cuvinte care aveau conotații negative din punct de vedere social / cuvinte de 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 cu conotații de 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, obișnuința cu sarcinia și, în al doilea rând, pentru a evita orice efecte de transfer de la modificarea biasărilor la măsurarea biasărilor, 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.

Scorul biasării atenționale a fost calculat prin scăderea timpului mediu de reacție al participanților față de fețele care exprimă 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 care exprimă dezgust:

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

Chestionare

Măsurile care au fost specifice doar pentru VRABM au fost: 1) efectele adverse induse de mediul virtual și au fost evaluate înainte și după expunerea la VRABM cu ajutorul Simulator Sickness Questionnaire - SSQ (Kennedy et al., 1993), și 2) gradul de utilizare a 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 de stare, care au fost evaluate atât înainte, cât și după intervenție, cu ajutorul State-Trait Anxiety Inventory - 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; interval: 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 virucid pentru 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 la VRABM, fie la PCABM. Participanții la VRABM au completat consimțământul informat, chestionarul cu date demografice, chestionarele SSQ, STAI-S și BFNE pre-intervenție și au fost supuși evaluării biasărilor pre-intervenție, modificării biasărilor și evaluării biasărilor 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.

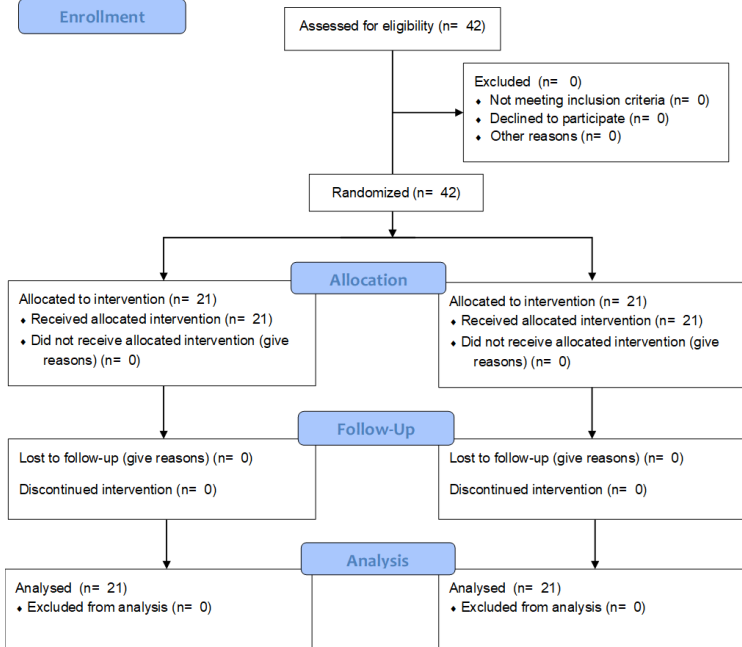


Figura 3. Diagrama de flux CONSORT care ilustrează procesul de randomizare

Analiza statistică

În primul rând, am efectuat o analiză descriptivă a datelor pentru a evalua dacă există observații lipsă sau valori aberante extreme și pentru a verifica formele de distribuție pentru toate variabilele. Pentru a estima rezultatele, am utilizat un 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 de grup posibil semnificative au fost urmărite cu ajutorul comparațiilor pe perechi ajustate Tukey ale mediilor marginale estimate. Pentru estimarea mărimii efectului în cazul efectelor principale de grup, a fost calculat η^2_p , în timp ce pentru comparațiile semnificative pe perechi a fost utilizat d-ul lui Cohen. 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, maximum), a mediei și a deviațiilor standard. Am calculat, de asemenea, Reliable Change Index (RCI) pentru fiecare participant din ambele grupuri pentru a explora în continuare posibilele schimbări în tendința atențională și pentru a vedea mai clar câți participanți individuali s-au deteriorat, s-au îmbunătățit sau nu au suferit nicio schimbare ca urmare a intervenției.

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 din niciunul dintre grupurile de intervenție și nu au existat diferențe la momentul inițial în ceea ce privește oricare dintre variabilele investigate.

Tabelul 1. Caracteristicile participanților la momentul inițial

		VRABM (N = 21)	PCABM (N = 21)	
Femeie	N (%)	13 (61.90)	14 (66.66)	$\chi^2 (1) = 0,104, p = 0,747$
Corecția vederii	N (%)	10 (47.61)	11 (52.38)	$\chi^2 (1) = 0,09, p = 0,758$
Expunerea 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 biasărilor 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 nicio schimbare; PCABM: 7 îmbunătățiri, 9 deteriorări și 5 nicio schimbare).

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 ca 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 eșantioane 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 semnificativ statistic mai mic ($M = 159,52$, $SD = 61,05$) 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, luând în considerare 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 ușurința de utilizare a sistemului, participanții din grupul VRABM au evaluat sistemul VR ca având o ușurință de utilizare peste medie spre excelentă, scorul mediu fiind $M = 86,55$, $SD = 9,94$ (adică 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 biasărilor atenționale și îmbunătățirea simptomelor potențiale de anxietate de stare și a fricii de evaluare negativă, 2) evaluarea 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 utilizare perceput 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 biasărilor 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 pretinde 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 nici măcar atunci când intervenția ABM VR a fost comparată cu o intervenție ABM clasică activă sau clasică 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 eșantioane 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 participanți 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 biasărilor de atenție 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 RV, nu au fost detectate modificări ale simptomatologiei anxioase sociale atunci când au fost măsurate cu Scala de fobie socială sau cu Scala de anxietate de interacțiune socială (Urech et al., 2015) sau cu Scala de anxietate socială Liebowitz (Ma et al., 2019). Urech și colab., (2015) au constatat un efect mic de la pre la post-intervenție pe Scala de anxietate socială Liebowitz, dar acesta poate fi justificat, fără îndoială, ca fiind un artefact statistic, deoarece pe celelalte două scale de anxietate socială care au fost utilizate în acel studiu, 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 predispuse la modificare în cadrul unor intervenții de o singură sesiune, chiar și atunci când se utilizează metodologii mai ecologice, cum ar fi RV.

Acest lucru nu este, teoretic, cazul anxietății de stare, care este mai predispusă 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 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 în studiile anterioare ($d = 0,45$ în Amir et al., 2008; $d = 0,48$ în Dennis & O'Toole, 2014), ceea ce duce la acreditarea superiorității VRABM față de PCABM în reducerea simptomelor de anxietate ca stare.

În ceea ce privește stresul/încărcătura mentală, participanții din grupul VRABM au raportat faptul 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, aproape 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 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 în intervale de timp mai lungi (de exemplu, mai multe sesiuni VRABM). În mod similar, utilizabilitatea medie spre excelentă susține faptul că sistemul VRABM este ușor de învățat, cu instrucțiuni minime, iar performanța sarcinii nu este împiedicată de nicio 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 biasărilor atenționale și de intervențiile de modificare a biasărilor atenționale mediate de realitatea virtuală. Mai precis, am dorit să elucidăm dacă introducerea unor proceduri noi, bazate pe realitatea virtuală, pentru modificarea biasărilor atenționale au fost cel puțin la fel de eficiente ca și tehnicile clasice computerizate. Pentru a îndeplini aceste obiective, a fost necesară parcurgerea unui număr de etape intermediare, reflectate în articolele noastre de cercetare originale.

În primul rând, a fost realizat un review sistematic și o meta-analiză a intervențiilor de realitate virtuală pentru simptomele de anxietate și depresie comorbidă, precum și pentru abandonarea tratamentului. Am inclus studii 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 diagnosticele 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 rezultatele pentru anxietate, 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 un review sistematic 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 simptomele de depresie, din nou, doar contrastul dintre modificarea biasărilor de interpretare și lista de așteptare a fost semnificativ, împreună cu contrastul dintre tratamentele combinate (atenție 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 simptomele comorbide de anxietate în studiile privind depresia, nu au existat rezultate semnificative. Intervențiile de modificare a biasărilor de atenție 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 simptomatologia tulburării de stres posttraumatic. Rezultatele modeste pentru intervențiile de modificare a biasărilor de atenție, împreună cu rezultatele mixte obținute în meta-analizele anterioare, acreditează teoria conform căreia ar putea fi necesare implementări mai noi, 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 biasărilor atenționale, pentru a discrimina între indivizii sănătoși și indivizii cu simptomatologie anxioasă/depresivă. Procedura de evaluare a biasărilor atenționale nu numai că a fost eficientă în a discrimina între participanții anxioși/depresivi și cei sănătoși, dar a fost și precisă, confirmând astfel constatările anterioare din literatura de specialitate și aducând o validitate suplimentară eficacității metodelor dot-probe în evaluarea biasărilor atenționale.

În al patrulea rând, am efectuat un studiu controlat randomizat în care am evaluat eficacitatea unei proceduri de modificare a biasărilor de atenție nou dezvoltate, bazate pe realitatea virtuală, în comparație cu procedura computerizată clasică, în reducerea biasărilor de atenție, și a simptomatologiei anxioase. Am investigat și alte aspecte, relevante pentru mediul de realitate virtuală, cum ar fi ușurința de utilizare, efectele adverse, stresul/încărcarea mentală percepută și nivelul de prezență în realitate virtuală. În timp ce rezultatele pentru scorul biasării atenționale și teama de evaluare negativă nu au fost semnificative, am observat o reducere semnificativă a anxietății ca stare în favoarea grupului de 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 de realitate virtuală.

Rezumând, prin prezenta lucrare am constatat că 1) intervențiile în realitate virtuală sunt superioare controalelor atât pentru simptomatologia anxioasă, cât și pentru simptomatologia depresivă comorbidă, 2) procedurile de modificare a biasărilor atenționale sunt superioare placebo și listei de așteptare atât pentru simptomatologia anxioasă, cât și pentru cea depresivă, în anumite condiții, 3) evaluarea biasărilor atenționale bazată pe dot-probe a discriminat cu precizie între participanții anxioși/depresivi și cei sănătoși și 4) modificarea biasărilor atenționale bazată pe realitate virtuală reprezintă o intervenție fezabilă cu rezultate provizorii 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. Implicații ale 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 și intervențiile de evaluare bazate pe realitatea virtuală. Mai exact, prin intermediul primului studiu am actualizat metodologia privind realitatea virtuală, luând în considerare cele mai recente studii din literatura de specialitate și abordând lacunele din abordările 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 realitate virtuală asupra depresiei comorbide, am investigat efectele intervențiilor bazate pe realitate virtuală asupra abandonului 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 în domeniul literaturii privind modificarea biasărilor cognitive. Prin această nouă abordare metodologică, am reușit să investigăm simultan eficacitatea 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 unele progrese metodologice, și anume faptul că am testat eficacitatea unei proceduri de evaluare a biasărilor atenționale în a discrimina între indivizii cu simptome anxioase/depresive și controalele sănătoase. Noutatea în acest caz este reprezentată de faptul că am demonstrat și confirmat viabilitatea sarcinii dot-probe în a discrimina între indivizi sănătoși și nesănătoși și, clasificarea cazurilor cu un grad relativ ridicat de acuratețe.

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 biasărilor de atenție în realitate virtuală. Mediul virtual și procedurile de evaluare/modificare au fost imaginate și proiectate de autorul acestei teze și de Silviu Matu, doctor în științe, sub supravegherea profesorului Daniel David și dezvoltate de compania de software E.ON Reality, de la zero. Deși nu a fost evaluat în prezenta teză, software-ul de modificare a biasărilor cognitive bazat pe realitate virtuală include nu numai procedura de evaluare și modificare a biasărilor de atenție, ci și o procedură de modificare a biasărilor de memorie și o procedură de modificare a biasărilor 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 faptului că intervențiile bazate pe realitate virtuală sunt eficiente în reducerea simptomelor de anxietate și depresie comorbidă comparativ cu cele de control în Studiul 1, 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 că acest tip de tehnologie s-a dovedit a fi eficientă din punct de vedere al costurilor (Wood et al., 2009; Freeman et al., 2017). Mai mult, atât pacienții, cât și terapeuții pot lua decizii legate de tratament în cunoștință de cauză, știind că cele mai bune rezultate sunt obținute pentru diagnosticul specific (de exemplu, fobia specifică, tulburarea de panică, anxietatea de zbor, fobia socială), mai ales atunci când se utilizează expunerea la realitatea 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 că este recomandabil să se utilizeze cel puțin proceduri de modificare a biasărilor de interpretare sau cel mult o combinație de proceduri de modificare a biasărilor de atenție și de modificare a biasărilor interpretative, atunci când se gestionează simptomatologia anxioasă / depresivă. Studiul 3 are, de asemenea, unele implicații clinice, principalele

fiind faptul că evaluarea biasărilor atenționale bazată pe dot-probe reprezintă o procedură care are o putere discriminatorie superioară între populațiile sănătoase și cele clinice, având astfel potențialul de a fi utilizată ca instrument alternativ de screening, fiind, de asemenea, suficient de matură pentru a fi un bun candidat pentru implementarea în realitate virtuală. Principala contribuție clinică a Studiului 4 este aceea că a demonstrat că o procedură de modificare a biasărilor atenționale bazată pe realitate virtuală, cel puțin, are potențialul de a reduce anxietatea ca 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 relevat grade ridicate de eterogenitate și intervale de încredere mari, ceea ce adaugă limitări la în ceea ce privește 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 în legătură cu calitatea studiilor, majoritatea studiilor fiind clasificate ca fiind neclare pentru majoritatea domeniilor de calitate a studiilor. 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, 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 participanții clinici și subcliniți ca făcând parte din același grup. În ceea ce privește Studiul 4, principala limitare este 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 potrivite pentru scopul intervenției care a fost efectuată. Luate 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 mare diferență în ceea ce privește generalizabilitatea cercetării.

REFERINȚE

- Abraham, I., Cherubini, A., Cozzolino, F., Florio, R. D., Luchetta, M. L., Rimland, J. M., Folletti, I., Marchesi, M., Germani, A., Orso, M., Eusebi, P., & Montedori, A. (2015). Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: Meta-epidemiological study. *BMJ*, 350, h2445. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2445>
- Amad, A., Jardri, R., Rouseau, C., Laroche, Y., Ioannidis, J. P. A., & Naudet, F. (2019). Excess Significance Bias in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Literature for Neuropsychiatric Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(6), 363–370. <https://doi.org/10.1159/000502805>
- 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>
- Anderson, P. L., Price, M., Edwards, S. M., Obasaju, M. A., Schmertz, S. K., Zimand, E., & Calamaras, M. R. (2013). Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81(5), 751–760. <https://doi.org/10.1037/a0033559>
- 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>
- Baddeley, A. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(5), 523–526. <https://doi.org/10.1017/S135561779800513X>
- 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. (2010). Research review: Attention bias modification (ABM): a novel treatment for anxiety disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51(8), 859–870. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02251.x>
- 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., & Dobrea, 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>
- Blackwell, S. E., Woud, M. L., & MacLeod, C. (2017). A Question of Control? Examining the Role of Control Conditions in Experimental Psychopathology using the Example of Cognitive Bias Modification Research. *The Spanish Journal of Psychology*, 20. <https://doi.org/10.1017/sjp.2017.41>
- 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>
- Bouchard, S., Dumoulin, S., Robillard, G., Guitard, T., Klinger, É., Forget, H., Loranger, C., & Roucaut, F. X. (2017). Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: A three-arm randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 210(4), 276–283. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.184234>
- 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, J., Pullenayegum, E., Marshall, J. K., Iorio, A., & Thabane, L. (2016). Impact of including or excluding both-armed zero-event studies on using standard meta-analysis methods for rare event outcome: A simulation study. *BMJ Open*, 6(8), e010983. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010983>
- 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>
- Comeau, C. (1961). Headsight Television System Provides Remote Surveillance. *Electronics*, 86–90.
- 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>
- Conn, C., Lanier, J., Minsky, M., Fisher, S., & Druin, A. (1989). Virtual environments and interactivity: Windows to the future. *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, 23(5), 7–18. <https://doi.org/10.1145/77277.77278>
- 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., Mogoase, 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>
- Debray, T. P., Schuit, E., Efthimiou, O., Reitsma, J. B., Ioannidis, J. P., Salanti, G., Moons, K. G., & GetReal Workpackage. (2018). An overview of methods for network meta-analysis using individual participant data: When do benefits arise? *Statistical Methods in Medical Research*, 27(5), 1351–1364. <https://doi.org/10.1177/0962280216660741>
- 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>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- 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>
- Dinh, H. Q., Walker, N., Hodges, L. F., Song, C., & Kobayashi, A. (1999). Evaluating the importance of multi-sensory input on memory and the sense of presence in virtual environments. *Proceedings IEEE Virtual Reality (Cat. No. 99CB36316)*, 222–228. <https://doi.org/10.1109/VR.1999.756955>
- Donegan, S., Williamson, P., D’Alessandro, U., & Tudor 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>

- Edwards, C. B., Portnow, S., Namaky, N., & Teachman, B. A. (2018). Training Less Threatening Interpretations Over the Internet: Impact of Priming Anxious Imagery and Using a Neutral Control Condition. *Cognitive Therapy and Research*, 42(6), 832–843. <https://doi.org/10.1007/s10608-018-9922-9>
- 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.
- 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., Georgescu, R., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ş., 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>
- Furukawa, T. A., & Leucht, S. (2011). How to obtain NNT from Cohen's d: Comparison of two methods. *PLoS One*, 6(4), e19070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019070>
- 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>
- Gorini, A., & Riva, G. (2008). Virtual reality in anxiety disorders: The past and the future. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(2), 215–233. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.2.215>
- Greenland, S., & Robins, J. M. (1985). Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*, 41(1), 55–68.
- 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., Mogoșe, 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>
- Henricks, L.A., Lange, W.G., Luijten, M. et al. (2022). The Longitudinal Interplay Between Attention Bias and Interpretation Bias in Social Anxiety in Adolescents. *Cogn Ther Res* (2022). <https://doi.org/10.1007/s10608-022-10304-1>
- 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., Shafraan, 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>
- IntHout, J., Ioannidis, J. P. A., Borm, G. F., & Goeman, J. J. (2015). Small studies are more heterogeneous than large ones: A meta-meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(8), 860–869. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.03.017>
- 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
- 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>
- Klinger, E., Bouchard, S., Légeron, P., Roy, S., Lauer, F., Chemin, I., & Nugues, P. (2005). Virtual Reality Therapy Versus Cognitive Behavior Therapy for

- Social Phobia: A Preliminary Controlled Study. *CyberPsychology & Behavior*, 8(1), 76–88. <https://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.76>
- 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>
- Krings, A., Heeren, A., Fontaine, P., & Blairy, S. (2020). Attentional biases in depression: Relation to disorder severity, rumination, and anhedonia. *Comprehensive psychiatry*, 100, 152173. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152173>
- 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>
- 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>
- Mantel, N., & Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22(4), 719–748.
- 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>
- McLay, R. N., Baird, A., Webb-Murphy, J., Deal, W., Tran, L., Anson, H., Klam, W., & Johnston, S. (2017). A Randomized, Head-to-Head Study of Virtual Reality Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 20(4), 218–224. <https://doi.org/10.1089/cyber.2016.0554>
- Menne-Lothmann, C., Viechtbauer, W., Höhn, P., Kasonova, 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>

- 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>
- Oprış, D., Pinteá, 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>

- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depression and anxiety*, 27(12), 1135–1142. <https://doi.org/10.1002/da.20755>
- 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>
- 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
- Reger, G. M., Koenen-Woods, P., Zetocha, K., Smolenski, D. J., Holloway, K. M., Rothbaum, B. O., Difede, J., Rizzo, A. A., Edwards-Stewart, A., Skopp, N. A., Mishkind, M., Reger, M. A., & Gahm, G. A. (2016). Randomized controlled trial of prolonged exposure using imaginal exposure vs. Virtual reality exposure in active duty soldiers with deployment-related posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 84(11), 946–959. <https://doi.org/10.1037/ccp0000134>
- 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>
- Robbins, T. W., Weinberger, D., Taylor, J. G., Morris, R. G., Roberts, A. C., Robbins, T. W., & Weiskrantz, L. (1996). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1463–1471. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0131>
- 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>
- 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/guidos/netmeta> <http://meta-analysis-with-r.org>
- Sakaluk, J. K., Williams, A. J., Kilshaw, R. E., & Rhyner, K. T. (2019). Evaluating the evidential value of empirically supported psychological treatments (ESTs): A meta-scientific review. *Journal of Abnormal Psychology*, 128(6), 500–509. <https://doi.org/10.1037/abn0000421>
- 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>
- Savović, J., Turner, R. M., Mawdsley, D., Jones, H. E., Beynon, R., Higgins, J. P. T., & Sterne, J. A. C. (2018). Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *American Journal of Epidemiology*, 187(5), 1113–1122. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx344>
- Scammacca, N., Roberts, G., & Stuebing, K. K. (2014). Meta-Analysis With Complex Research Designs: Dealing With Dependence From Multiple Measures and Multiple Group Comparisons. *Review of Educational Research*, 84(3), 328–364. <https://doi.org/10.3102/0034654313500826>
- 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>
- Smeeth, L., Haines, A., & Ebrahim, S. (1999). Numbers needed to treat derived from meta-analyses—Sometimes informative, usually misleading. *BMJ*, 318(7197), 1548–1551. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7197.1548>
- 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). *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>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63(3), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s004269900007>
- 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>
- Yusuf, S., Peto, R., Lewis, J., Collins, R., & Sleight, P. (1985). Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials.

Progress in Cardiovascular Diseases, 27(5), 335–371.
[https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(85\)80003-7](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(85)80003-7)

Zvielli A., Bernstein A., Koster E.H.W. (2014). Dynamics of Attentional Bias to Threat in Anxious Adults: Bias towards and/or Away? PLoS ONE 9(8): e104025.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104025>