

LITERATUURSTUDIE NAAR DE INZETBAARHEID VAN BIO- EN NEUROFEEDBACK IN DE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN CHRONISCHE INSOMNIE

Aantal woorden: 12679

Hanne Van Reepingen
01808767

Promotor: Prof. Dr. An Mariman, Stefanie Eggermont
Copromotor: Dr. Ann De Rick

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de
Geneeskunde

Academiejaar: 2023 - 2024



"De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk."

Datum 6/11/2023

(handtekening)

Naam (student)

(promotor)

Voorwoord

Het schrijven van een masterproef was zeker geen gemakkelijke opdracht voor mij. Ik heb dit ervaren als één van de grootste obstakels in mijn tot nu toe afgelegde traject. Ik heb enorm veel bijgeleerd over mijn onderwerp, over wetenschappelijk onderzoek en het schrijven ervan maar ook over mezelf als persoon. Ik wil een aantal personen bedanken zonder wie dit nooit gelukt was. Allereerst wil ik mijn promotoren en copromotor bedanken voor de adviezen, duidelijke en vlotte communicatie en vriendelijke en gepaste houding. Daarnaast wil ik mijn familie en vrienden bedanken met in het bijzonder mijn tweelingzus die al heel mijn leven mijn steun en toeverlaat is. Ik wil haar bedanken voor de emotionele ondersteuning en het vertrouwen. Het was een lastige klus met veel dieptepunten maar ik ben blij dat ik toch doorgebeten heb.

Maatschappelijke outreach

Insomnie is de meest voorkomende slaapstoornis, gekenmerkt door problemen met in slaap vallen, doorslapen of te vroeg ontwaken. Het slaapttekort heeft een belangrijk effect op het functioneren overdag. De oorzaak is niet geheel duidelijk maar dikwijls ontstaan de slaapproblemen na een stresserende gebeurtenis bij gevoelige personen (genen, persoonlijkheid). Personen met insomnie piekeren vaak over het slaapttekort en de impact ervan en gaan hun gedrag veranderen (vb. dutjes overdag doen), dit maakt de slaapproblemen alleen erger en zorgt ervoor dat ze langer blijven aanslepen. Duren de slaapproblemen langer dan drie weken, dan is er sprake van chronische insomnie. Ook hebben personen met insomnie te veel lichamelijke en cognitieve stress. De lichamelijke stress kan gemeten worden als een toegenomen bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie, lichaamstemperatuur en geleiding en een afgenomen hartslagvariabiliteit. De cognitieve stress is waarneembaar als een teveel aan snelle hersengolven en afwijkende activiteit van de diepe hersenstructuren. Bij bio-en neurofeedback wordt deze stress gemeten. Men vraagt de patiënt te ontspannen, indien hij hierin slaagt krijgt hij een beloning onder de vorm van een beeld of muziek. Dit stimuleert de patiënt het gedrag te herhalen en zich verder te ontspannen.

Het doel van deze literatuurstudie was om na te gaan wat het effect is van bio-en neurofeedback op deze stress en afwijkende hersenactiviteit. Daarnaast werd onderzocht of dit effect zorgt voor een verbetering van de slaap en dus gebruikt kan worden in de behandeling van chronische insomnie. De studies meten het effect op objectieve slaapkwaliteit via polysomnografie. Dit toestel kan de totale slaaptijd, hoe lang het duurt vooraleer de patiënt in slaap valt, hoe vaak hij wakker wordt... meten. Om het effect op subjectieve slaapkwaliteit te beoordelen maken de studies gebruik van vragenlijsten en slaapdagboeken.

Een bijkomende doelstelling was het onderzoeken van bio-en neurofeedback als hulpmiddel in de diagnostiek van chronische insomnie. Bij personen met insomnie kunnen de hersenen zich minder goed aanpassen waardoor men bij het naar bed gaan zich niet goed kan ontspannen. Dit verschil in flexibiliteit is zichtbaar tijdens neurofeedback en kan mogelijks helpen in de diagnostiek van insomnie.

Insomnie heeft een belangrijke impact op zowel individueel als maatschappelijk niveau. Zoals eerder besproken verstoort het slaapttekort het functioneren overdag (vermoeidheid, prikkelbaarheid, concentratieproblemen...). Dit kan zorgen voor problemen op zowel privé als professioneel vlak (vb. absentisme). Ook is er een toegenomen risico op ongevallen. Daarnaast is er een toename van de ziekte en sterfte. Zo hebben personen met insomnie een hogere kans op het ontwikkelen en in stand houden van andere aandoeningen zoals diabetes, hartaandoeningen, stroke, respiratoire aandoeningen en angst- en stemmingsstoornissen. Dit heeft een belangrijke economische impact op de gezondheidszorg. Een goede behandeling is dus noodzakelijk.

De standaardbehandeling voor insomnie is cognitieve gedragstherapie. Deze therapie werkt rechtstreeks in op de negatieve gedachten en het slechte aangepaste gedrag. Als dit niet voldoende is wordt medicatie opgestart. Door haar vele bijwerkingen en kans op tolerantie en afhankelijkheid mag deze slechts kortdurend gebruikt worden. In België is het misbruik van slaapmedicatie een groot maatschappelijk probleem. Er is dus nood aan veilige behandelingen zonder bijwerkingen die rechtstreeks inwerken op de lichamelijke en cognitieve stress zoals bio-en neurofeedback. Vandaar deze studie.

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Maatschappelijke outreach	
Inhoudsopgave	
Lijst van afkortingen	
Abstract	1
1. Inleiding	2
1.1 Definitie	2
1.2 Epidemiologie	3
1.2.1 Prevalentie	3
1.2.2 Impact	4
1.3 Pathofysiologie	5
1.4 Diagnostiek en behandeling	9
1.4.1 Diagnostiek	9
1.4.2 Behandeling	9
1.5 Biofeedback en neurofeedback	12
1.5.1 Biofeedback	12
1.5.2 Neurofeedback	13
1.6 Doelstelling	16
2. Methodologie	17
3. Resultaten	20
3.1 Karakteristieken van de artikels	20
3.1.1 Kenmerken van de studies	20
3.1.2 Kenmerken van de deelnemers	21
3.1.3 Kenmerken van de interventie: gebruikte techniek en protocol	22
3.1.4 Controlegroep	22
3.2 Diagnostiek	23
3.2.1 Neuroflexibiliteit	23
3.3 Behandeling	24
3.3.1 Fysiologische arousal	25
3.3.2 Cognitieve arousal	27
3.3.3 Activiteit op MRI	29
3.3.4 Vragenlijsten	30
3.3.5 Subjectieve slaapparameters via slaapdagboek	33
3.3.6 Objectieve slaapparameters via PSG	34
3.3.7 Neurocognitieve testen	35
4. Discussie	36
4.1 Samenvatting resultaten	36
4.2 Beperkingen en limitaties	38
4.3 Aanbevelingen voor verder onderzoek	39
4.4 Conclusie	41
Referenties	42

Bijlagen -----

Lijst van afkortingen

AAZ	Accupunctuur additief aan Zolpidem
AIE	Attention Intention Effort
ANG	Angular gyrus
AVS	Audiovisiuele stimulation
BAI	Beck Anxiety Inventory
BAZ	Biofeedback additief aan Zolpidem
BCI	Brain-computer interface
BDI	Beck Depression Inventory
Bèta-NF	Bèta reducerend neurofeedback
BF	Biofeedback
BFT	Biofeedbacktraining
Bmal	Basic helix-loop-helix ARNT-like protein 1
BP	Blood pressure
BPI	Brief Pain Inventory
CAL	Cerebellum anterior lobe
CBT-I	Cognitive Behaviour Therapy for Insomnia
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
Clock	Circadian locomotor output cycles kaput
CREB	Cyclic AMP-response binding protein
Cry1	Cryptochrome circadian regulator 1
Cry2	Cryptochrome circadian regulator 2
DASS	Depression Anxiety Stress Scale
DBAS-16	Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep
DC	Degree centrality
DLPFC	Dorsal lateral pre-frontal cortex
DMPFC	Dorsal medial pre-frontal cortex
DSM-IV/5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th/5th edition
ECG	Electrocardiography
EEG	Electroencephalography
EMG	Electromyography
EMG-BF	Electromyography biofeedback
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FC	Functional connectivity
fMRI	functional Magnetic Resonance Score
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GSES	Glasgow Sleep Effort Scale

HAMA	Hamilton Anxiety Scale
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HIRREM -NF	High resolution relational resonance-based electroencephalic mirroring neurofeedback
HR	Heart rate
HRV	Heart rate variability
HRV-BF	Heart rate variability biofeedback
HRV-LF	Heart rate variability low-frequency power
HRV-LF/HF ratio	Heart rate variability low-frequency power/ high-frequency power ratio
HRV-ln (LF)	Heart rate variability ln (low-frequency)
HRV-SDNN	Heart rate variability standard deviation of NN intervals
HRV-TP	Heart rate variability total power
HSDQ	Holland Sleep Disorders Questionnaire
HUC	HIRREM -NF and usual care
HZ	Hertz
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th revision
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders - 3th edition
IPG	Inferior parietal gyrus
ISF-NF	Infra-slow fluctuation neurofeedback
ISI	Insomnia Severity Index
LZT	Live z-score training
MnPO	Median Preoptic nucleus
MOG	Middle occipital gyrus
MOS-SS	Medical Outcomes Survey - Sleep Scale
MTG	Middle temporal gyrus
NF	Neurofeedback
NFS	Surface neurofeedback
NFT	Neurofeedbacktraining
NOA	Number of awakenings
NREM-slaap	Non rapid-eye movement slaap
N1%	Non rapid-eye movement sleep stage 1%
N2%	Non rapid-eye movement sleep stage 2%
N3%	Non rapid-eye movement sleep stage 3%
OZ	Zolpidem only
Per1	Period circadian regulator 1
Per 2	Period circadian regulator 2
PFT	Placebo feedbacktraining

PoCG	Postcentral gyrus
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
PSAS	Pre-Sleep Arousal Score
PSG	Polysomnography
PST	Pain Scale Test
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
qEEG	Quantitative electroencephalography
RCT	Randomized controlled trial
ReHo	Regional homogeneity
REM-slaap	Rapid-Eye Movement Slaap
ROL	Rolandic Operculum
RSA	Respiratory sinus arrhythmia
rtfMRI-NF	Real-time functional Magnetic Resonance Imaging neurofeedback
R%	REM sleep stage %
SE	Sleep efficiency
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SIS-D	Structured Interview for Sleep Disorders
SOL	Sleep onset latency
SMA	Supplementary motor area
SMG	Supramarginal gyrus
SMR-NF	Sensorimotor rhythm neurofeedback
SPG	Superior parietal gyrus
SSRI's	Selectieve serotonine reuptake inhibitoren
SUD	Subjective Units of Disturbance
TEMP-BF	Temperature biofeedback
Thèta-NF	Thèta stimulerende neurofeedback
TIB	Time in Bed
TMN	Tuberomammillary nucleus
TST	Total sleep time
UC	Usual care
VAS	Visual Analogue Scale
VLPO	Ventrolateral preoptic nucleus
VR	Virtual reality
WASO	Wake after sleep onset
WHOQOL	World Health Organisation Quality of Life Questionnaire

Abstract

Inleiding: Insomnie is een slaapprobleem met een hoge prevalentie gekenmerkt door problemen met het in slaap vallen en/of doorslapen en/of te vroeg ontwaken. Het slaapttekort heeft een belangrijke impact op het functioneren overdag. Wanneer de problemen langer dan drie weken duren is er sprake van chronische insomnie. Insomnie zou veroorzaakt worden door een toestand van hyperarousal te meten via fysiologische parameters, EEG-metingen en afwijkingen op fMRI. De slaapproblemen zouden in stand gehouden worden door maladaptieve gedachten en gewoontes. Deze kunnen aangepakt worden m.b.v. CBT- I, wat de standaardbehandeling is voor insomnie. Slaapmedicatie werkt in op de arousal, maar deze heeft veel bijwerkingen en kans op afhankelijkheid en tolerantie. Bio-en neurofeedback kunnen hierin mogelijk een oplossing bieden. Dit is een non-invasieve therapie gebaseerd op operante conditionering die rechtstreeks inwerkt op de arousal. Het doel van deze studie is dan ook om vanuit de literatuur te kijken wat de invloed is van bio-en neurofeedback op deze arousal en of het wel degelijk zorgt voor een verbetering van de subjectieve en objectieve slaap. Daarnaast wordt ook heel kort besproken hoe neurofeedback als diagnostische toepassing gebruikt kan worden.

Methode: In deze *systematic review* werden 327 artikels gescreend, allen gepubliceerd tussen 2012 en december 2022. Na toetsing aan inclusie-en exclusiecriteria en na kwaliteitsbeoordeling werden 18 artikels geïncludeerd. Waarvan twee systematische reviews, één niet-systematische review, zeven RCT's, vier klinische trials zonder controlegroep, twee case reports, één quasi experimentele studie en één cross sectionele studie.

Resultaten: Slechts één studie onderzocht neurofeedback als diagnostische tool. Hierbij werd het verschil in neuroflexibiliteit bestudeerd, dit was significant de eerste maar niet de tweede nacht. De andere studies onderzochten bio-en neurofeedback als behandelingsoptie. Deze studies rapporteerden een afname van fysiologische en cognitieve arousal en herstel van afwijkende, diepe hersenactiviteit. Daarnaast was er ook een verbetering van subjectieve slaapkwaliteit gerapporteerd via vragenlijsten. Tussen de studies was er onenigheid voor SOL, RST, SE en slaaptevrede gerapporteerd via slaapdagboek en SOL, NOA en N3% gemeten via PSG.

Discussie: Door het kleine aantal studies van mineure kwaliteit (gebrek aan placebogroep, kleine sampling) en hun onderlinge heterogeniteit is het niet mogelijk de resultaten te vergelijken noch te interpreteren. Er is dus nood aan meer kwalitatieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met voldoende deelnemers.

1. Inleiding

1.1 Definitie

Insomnie of slapeloosheid wordt gedefinieerd als een tekort aan slaap doordat men problemen heeft met het inslapen, doorslapen of doordat men te vroeg ontwaakt. Daarnaast kan er ook sprake zijn van een slechte slaapkwaliteit. En dit terwijl er adequate omstandigheden zijn voor het slapen, anders is er sprake van slaapdeprivatie. (1) Dit tekort aan slaap heeft een negatieve invloed op het functioneren overdag. Zo kunnen personen met een slaaptekort vermoeidheid en slaperigheid overdag, concentratie- en geheugenproblemen, verminderde werk- en schoolprestaties, angst en depressie, hoofd- en spierpijn en gastro-intestinale problemen ervaren. (2) Wanneer het slaaptekort geen invloed heeft op het functioneren overdag gaat het om een vermeende slaapstoornis (slaapmisperceptie of pseudo-insomnie). (3)

Een onderverdeling kan gemaakt worden naargelang de duur van het slaaptekort. Wanneer de slaapproblemen maar enkele nachten duren wordt dit transiënte insomnie genoemd. Bij short-term insomnie duren de klachten langer dan enkele nachten maar korter dan drie weken. Ten laatste is er nog long-term of chronische insomnie. Hierbij duren de slaapproblemen langer dan drie weken.(4)

Insomnie kan samen voorkomen met andere comorbiditeiten zoals psychiatrische stoornissen, medische aandoeningen of door het gebruik van medicatie en/of van genotsmiddelen zoals drugs en alcohol (secundaire insomnie). Hierbij kunnen de slaapproblemen eerder gezien worden als een symptoom dan als een stoornis zelf. Primaire insomnie komt geïsoleerd voor en wordt mogelijks veroorzaakt door psychofysiologische stress. (5) Binnen de International Classification of Diseases 10^{de} herziening (ICD-10) spreekt men ook wel van organische en niet-organische insomnie. (6) Deze onderverdeling staat vaker vermeld in oudere studies (waaronder de studie van Billard et al.) maar wordt al geruime tijd niet langer toegepast omdat de slaapproblemen in beide gevallen actief behandeld moeten worden.

Voor het definiëren en diagnosticeren van insomnie worden verschillende classificaties zoals de ICD-10, de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5^{de} editie (DSM-5) en de International Classification of Sleep Disorders 3^{de} editie (ICSD-3) gebruikt. (6)

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Prevalentie

Insomnie is de meest frequente slaapstoornis en heeft een hoge prevalentie. Deze prevalentie is afhankelijk van haar definitie. Zo zijn er epidemiologische studies die insomnie definiëren als het hebben van primaire symptomen volgens de DSM-IV criteria namelijk: (1) problemen met het in slaap vallen, doorslapen of te vroeg ontwaken en/of (2) het hebben van een slechte slaapkwaliteit ('non-restorative sleep'). Ongeveer een derde van de totale bevolking geeft aan te kampen met één of meerdere van deze primaire symptomen. Dit percentage daalt naar een 16 tot 21% wanneer de symptomen minstens drie keer per week optreden. Andere studies gebruiken een strengere definitie waarbij er naast het hebben van één of meerdere primaire symptomen ook sprake moet zijn van een invloed op het functioneren overdag. Hierbij zien de onderzoekers een prevalentie van 10% (9- 15%). Relatief recente studies definiëren insomnie als een subjectieve ontevredenheid over de slaapkwantiteit en/of kwaliteit. Zo blijkt uit de studie van Ohayon et al. dat 15.6% van de mannelijke en 24.4% van de vrouwelijke Franse bevolking ontevreden is over hun slaap. Wanneer men insomnie definieert volgens de DSM-IV criteria namelijk: (1) het hebben van 1 of meerdere primaire symptomen, (2) en dit minstens 3 keer per week gedurende 1 maand (3) met een belangrijke invloed op het dagdagelijks functioneren bekomt men een prevalentie van ongeveer 6%. Overeenstemmend met deze resultaten concluderen een aantal studies dat ongeveer de helft van de personen met primaire symptomen een invloed hiervan ervaart op het functioneren overdag en dat de helft van deze groep voldoet aan de DSM-IV criteria en de diagnose chronische insomnie krijgt. (7- 8) Bij de DSM-5 criteria moeten de slaapproblemen minstens drie maanden aanslepen vooraleer er gesproken wordt van chronische insomnie.

Uit de verschillende studies blijkt dat de prevalentie bij de vrouwelijke bevolking volgens alle vier definities hoger is dan bij de mannelijke bevolking. Dit verschil neemt toe naarmate de leeftijd toeneemt. Menopauze kan hier een mogelijke verklaring voor zijn maar andere chronische, medische aandoeningen lijken meer waarschijnlijk. Daarnaast zouden vrouwen ook mogelijk sneller en meer klachten rapporteren dan mannen. Met de toenemende leeftijd stijgt de prevalentie bij vrouwen maar ook bij mannen. Ongeveer de helft van de 65-jarigen ervaart problemen met het slapen. Doordat ouderen ook minder slaap nodig hebben is het niet duidelijk of deze slaapproblemen wel degelijk een impact hebben op het functioneren overdag en er dus sprake is van insomnie. (7-8) Daarnaast is er ook een associatie gevonden tussen de relatiestatus en het slaapgedrag. Zo ervaren voornamelijk gescheiden vrouwen en weduwen meer slapeloosheid. (8)

Ook het inkomen en opleidingsniveau kunnen een invloed hebben op het voorkomen van insomnie waarbij de prevalentie stijgt naargelang het inkomen en/of opleidingsniveau daalt. Toch is niet duidelijk of deze associatie relevant is en mogelijks andere factoren deze stijging kunnen verklaren. Ook de relatie tussen slaapproblemen en werkstatus is nog niet volledig duidelijk. Er is namelijk een hogere prevalentie bij bejaarden en huisvrouwen maar niet bij studenten. Dit kan mogelijks verklaard worden door geslacht en leeftijd. (8)

Verschillende studies hebben een positieve associatie gevonden tussen roken en het gebruik van alcohol en een slechtere slaap. Zo zouden rokers meer problemen ervaren met het in slaap vallen en doorslapen. Het gebruik van alcohol heeft een nefaste invloed op de slaapkwaliteit en kwantiteit. Alcohol zou voornamelijk het doorslapen sterk verstoren. Initieel kan alcohol het in slaap vallen vergemakkelijken waardoor mensen met slaapproblemen vaak alcohol misbruiken als een vorm van zelfmedicatie. Bij frequenter en langdurig gebruik valt dit effect weg en blijven alleen de slaapdisrupties over. Ook het gebruik van medicatie zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), neuroleptica, amfetamines en anti-Parkinsonmedicatie kan slaapproblemen uitlokken. Langdurig gebruik van hypnotica en anxiolytica kan tot gewenning en tolerantie leiden en een rebound fenomeen veroorzaken. (8)

Hiernaast zou insomnie duidelijk meer voorkomen bij personen met andere medische aandoeningen zoals respiratoire, gastro-intestinale, cardiovasculaire aandoeningen en problematiek van het centraal zenuwstelsel. Ook personen met mentale stoornissen zoals depressie en angststoornissen zijn at high risk voor het ontwikkelen van insomnie. (7-8)

1.2.2 Impact

Door haar hoge prevalentie heeft insomnie een sterke economische impact op de gezondheidszorg. Hierbij moeten niet alleen de directe kosten m.a.w. de uitgaven voor het diagnosticeren en behandelen van insomnie maar ook de indirecte kosten in rekening gebracht worden. Indirecte kosten zijn onder andere toe te wijten aan een toegenomen mortaliteit en morbiditeit, meer absentieïsme en werk gerelateerde problemen. (9) Het toegenomen aantal ongevallen is waarschijnlijk het grootste risico. Zo hebben mensen met insomnie 2.5 tot 4.5 keer meer kans op het hebben van een ongeval. (7) Insomnie heeft een belangrijke impact op alle levensdomeinen van de patiënt. Zoals eerder vermeld komt insomnie vaak simultaan voor met heel wat andere comorbiditeiten. Daarnaast is het hebben van een slechte slaap ook een hoge risicofactor voor het ontwikkelen of in stand houden van andere medische en psychiatrische aandoeningen zoals diabetes, hartaandoeningen, stroke, respiratoire aandoeningen en angst- en stemmingsstoornissen. (7-9) Zo is de algemene gezondheid bij iemand met

slaapproblematiek vaak veel slechter. Hierdoor zal er meer gebruik gemaakt worden van gezondheidsvoorzieningen met meer consultaties, toegenomen medicatiegebruik en langere hospitalisaties. (9) Naast de medische impact spelen de slaapproblemen ook een belangrijke rol op professioneel vlak. Zo zien we een sterke stijging in absenteïsme: mensen met insomnie zijn zo een tweemaal meer afwezig dan diegene met goede slaap. Doordat insomnie zich vaak presenteert met meerdere comorbiditeiten is het niet mogelijk de toename met zekerheid toe te schrijven aan de slaapproblematiek zelf. Daarnaast is er ook sprake van een afgenomen productiviteit en concentratievermogen wat zorgt voor moeilijkheden bij het uitvoeren van het werk. Het risico op werk gerelateerde ongevallen is gestegen. (7-9)

1.3 Pathofysiologie

Tot op vandaag is er noch steeds geen universeel geaccepteerd model dat het ontstaan van insomnie verklaart. Dit kan mogelijks toe te schrijven zijn aan haar heterogene karakter en het vaak simultaan aanwezig zijn van meerdere comorbide aandoeningen. Insomnie wordt vaak gezien als een stoornis veroorzaakt door een toestand van over stimulatie ook wel **hyperarousal** genoemd. Met hyperarousal wordt **een overmatige corticale, cognitieve en somatische activiteit** bedoeld. (1)

De hyperarousal theorie baseert zich op het **Spielman of 3 P-model**. Dit staat voor **predisponerende, precipiterende en perpetuerende factoren**. Met predisponerende factoren wordt de gevoeligheid of aanleg die iemand heeft voor het ontwikkelen van insomnie bedoeld. Zo hebben sommige personen een genetische voorbeschiktheid voor het ontwikkelen van een onbalans tussen activerende en slaap-inducerende hersenactiviteit (een hogere basale sympathische activiteit) of hebben zij bepaalde persoonlijkheidskenmerken zoals een aanleg tot piekeren. Zoals eerder vermeld kunnen ook andere factoren zoals geslacht, leeftijd, andere medische en psychiatrische comorbiditeiten en het gebruik van genotsmiddelen hierin een rol spelen. Precipiterende factoren of uitlokkende factoren zijn medische of psychosociale stressoren. Perlis et al. concludeert in zijn review dat zowel predisponerende als precipiterende factoren aanwezig dienen te zijn om acute insomnie te veroorzaken. Deze acute insomnie kan chronisch worden wanneer er ook sprake is van perpetuerende factoren of factoren die de insomnie in stand houden. Hiermee wordt maladaptief gedrag (vb. dutjes overdag doen, langer in bed blijven liggen, alcoholgebruik) bedoeld. Ook negatieve associaties waarbij het slapen en de slaapomgeving als iets stresserend gezien worden kunnen op hun beurt voor extra arousal zorgen. Dit wordt ook wel **geconditioneerde arousal** genoemd. (1) (10)

Het gedragscognitieve model volgt deze redenering en stelt dat het overmatig piekeren over het slaapttekort en de impact ervan op het functioneren overdag kan zorgen voor een excessieve

cognitieve activiteit die het slapen verstoort. Een EEG kan deze meten als een toename van hoogfrequente hersengolven tijdens het inslapen en tijdens de REM- slaap. Dit model stelt ook dat mensen met insomnie zich vaak hyperbewust zijn van mogelijke signalen van het lichaam die al dan niet met de slaapproblemen te maken hebben maar ook van de omgeving en omgevingsgeluiden (**selectieve aandacht**). Of dat zij obsessief de klok in de gaten houden om te weten hoelang het duurt vooraleer ze in slaap vallen (**monitoring**). Dit gedrag leidt tot meer zorgen en bemoeilijkt het in slaap vallen. Ook is er door een **toegenomen sensorische verwerking** een hogere gevoeligheid voor omgevingsignalen en prikkels wat het in slaap vallen en doorslapen verstoort.

Daarnaast hebben mensen met insomnie vaak een vertekend beeld van de slaapproblemen. Zo overschatten ze de tijd nodig voor het in slaap vallen (sleep onset latency (SOL)) en onderschatten ze hun totale slaaptijd. Dit kan mogelijks verklaard worden door een **toegenomen informatieprocessing** waarbij het slapen en wakker zijn nog moeilijk van elkaar onderscheiden kunnen worden. Ook zullen er door een **toegenomen cognitieve activiteit meer herinneringen** gemaakt worden die de subjectieve beleving van ononderbroken slaap kunnen verstoren en op die manier pseudo-insomnie veroorzaken. Zoals daarnet besproken zullen personen met slaapproblemen uit schrik om onvoldoende slaap te hebben allerlei gedrag strategieën (safety behaviours) ontwikkelen die de insomnie verergeren en in stand houden. Ook het proberen onderdrukken van negatieve gedachten, beelden en de verbale translatie hiervan zorgt voor meer angst en arousal. Al deze processen kunnen uiteindelijk de insomnie drastisch verergeren en tot een echt slaaptkort leiden. (10-11). Cognitieve therapie kan op deze processen in spelen door: (1) de selectieve aandacht en monitoring van slaap gerelateerde signalen te verminderen; (2) de verstoorde perceptie van de slaapproblemen en hun invloed op het dagelijks functioneren te corrigeren; (3) verkeerde overtuigingen over de slaapproblemen te veranderen en (4) het gebruik van coping mechanismen of safety behaviours te elimineren. (11)

Epsie en collega's hebben een gelijkaardig cognitief model ontwikkeld namelijk de Attention Intention Effort (AIE) pathway. Deze stelt dat hoe meer belang gehecht wordt aan de slaap(problemen) en hoe meer moeite gedaan wordt om te slapen, hoe erger de slaapproblematiek wordt en hoe langer deze aansleept.(10)

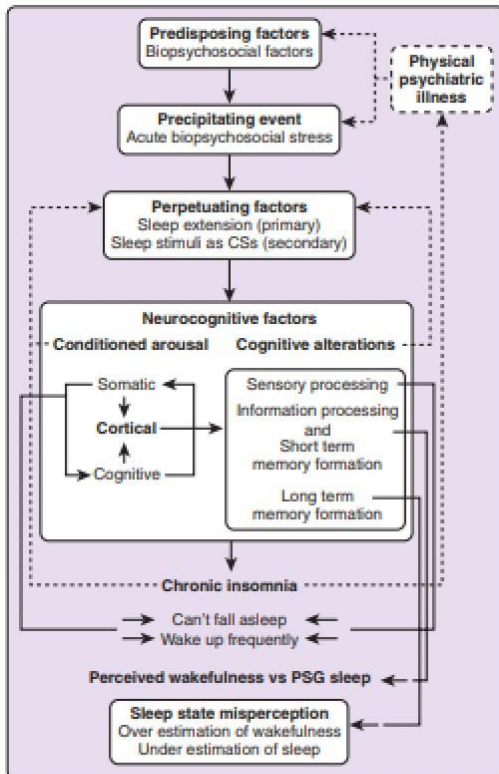


Figure 78-3 The neurocognitive model shown here differs from prior versions in several ways: *Dotted lines* are provided to highlight feedback loops; *solid lines* represent feedforward loops. The examples provided for perpetuating factors have been changed. The primary factor is designated as sleep extension (previously denoted as increased time in bed and staying awake in bed). The secondary factor is designated as sleep stimuli as conditioned stimuli. This is meant to represent when sleep stimuli become conditioned stimuli for wakefulness (arousal).

Figuur 1: Illustratie uit Perlis et al. (12)

Twee processen regelen de normale slaapregulatie. Het eerste proces is het homeostatische systeem (proces S). Hierbij zal er naargelang hoe lang iemand wakker is of hoe groot de hersenactiviteit is een opstapeling zijn van adenosine. Dit zorgt voor een stimulatie van slaap inducerende processen, namelijk een activatie van gamma-aminoboterzuur (GABA) - neuronen en galanine- neuronen van de ventrolaterale preoptische area (VLPO) en de mediane preoptische area (MnPO). Axonen van de VLPO en MnPO sturen output naar de arousal centra in de hypothalamus en de hersenstam en inhiberen op deze manier vaak stimulerende neuronen van de histaminerge tuberomammilaire nucleus (TMN) van de posterieure thalamus, de dorsale en mediane nucleus van raphe en de locus coeruleus en stimuleren hierbij het in slaap vallen. Bij arousal zal er een suppressie zijn van de neuronen van de VLPO en MnPO en zal er dus een disinhibitie zijn van de vaak- stimulerende neuronen wat het inslapen verstoort. Een tweede proces is het circadiaans ritme (proces C) dat verantwoordelijk is voor het ontwaken. Het circadiaans ritme wordt gereguleerd door exogeen licht en sociale processen die op hun beurt zorgen voor een regulatie van rapid-eye movement (REM)-slaap, lichaamstemperatuur en

endogeen melatonine. Dit proces C zorgt voor een activatie van de vaak stimulerende processen. Verstoring in één van deze twee processen of beiden kan aan de basis liggen van de slaapproblematiek. Bepaalde studies suggereren dat insomnie niet veroorzaakt wordt door een overstimulatie van de arousal centra maar door een gelijktijdige activatie van de slaap inducerende centra zoals de VLPO en MnPO als van de activerende centra zoals de monoaminerge hersenstam en hypothalame arousal centra. Andere studies suggereren dat insomnie een onstabiele status is waarbij er snel wordt overgegaan van een slaap naar waaktoestand. (1)

Uit verschillende studies blijkt dat insomnie wel degelijk een genetische component heeft. Dit is een complex gegeven. Meerdere genen en polymorfismen en hun onderlinge interacties en interacties met omgevingsfactoren zijn hierbij betrokken. Specifieke genen zijn nog niet aangetoond. Mogelijks betrokken genen zijn: neurotransmitter genen zoals adenosine en GABA-receptoren polymorfismen en 'clock genen' (circadian locomotor output cycles kaput (clock), basic helix-loop-helix ARNT-like protein 1 (Bmal), period circadian regulator 1 (Per1), period circadian regulator 2 (Per2), cryptochrome circadian regulator 1 (Cry1) en cryptochrome circadian regulator 2 (Cry2)). Een mutatie in de clock genen kan het circadiaans ritme verstoren. Hiernaast is er ook een vermoeden dat mutaties in cyclisch AMP- response binding protein (CREB) kunnen zorgen voor een aanhoudende arousal. (10)

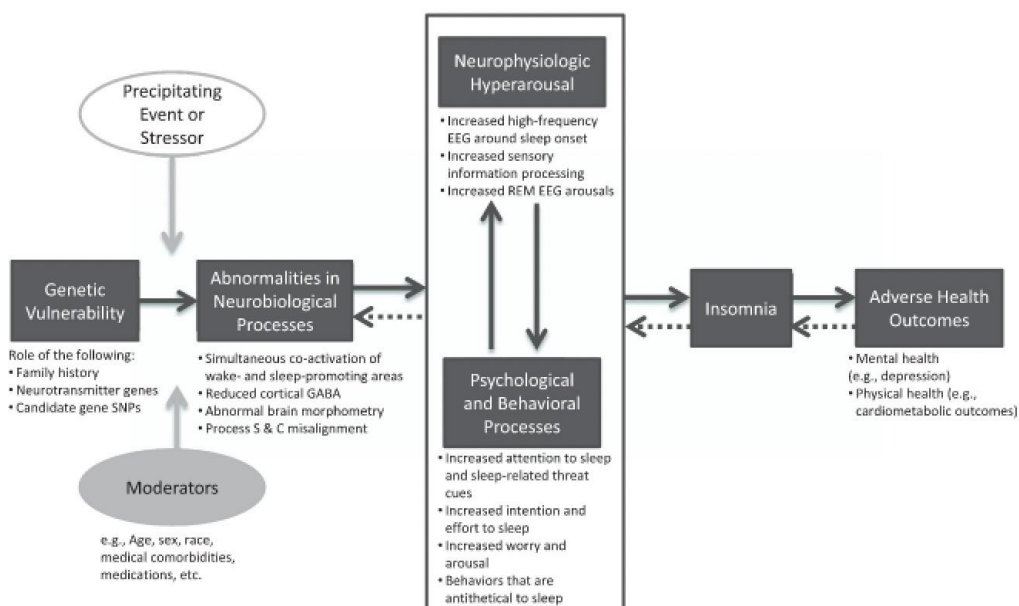


Figure 1 - Model of the pathophysiology of insomnia. GABA = γ -aminobutyric acid; SNP = single-nucleotide polymorphism.

Figuur 2: illustratie uit Levenson et al. (1)

1.4 Diagnostiek en behandeling

1.4.2 Behandeling

Acute insomnie moet niet altijd behandeld worden, chronische insomnie daarentegen wel. Wanneer er sprake is van onderliggende mentale of somatische problematiek of middelengebruik moeten deze net als de insomnie zelf aangepakt worden.

De eerstelijns therapie voor chronische insomnie is cognitieve gedragstherapie (CBT-I). Dit bestaat uit psycho-educatie, slaap/waakhygiëne, relaxatietraining, stimuluscontrole, slaaprestrictie en cognitieve therapie. Bij psycho-educatie wordt uitleg gegeven over onder andere de regelmechanismen en de elementen van het Spielman model. Bij het bespreken van de slaap/waakhygiëne worden gedragsregels die slaap bevorderen aangeleerd (vb. niet naar de klok kijken, wanneer en hoeveel sporten, middelengebruik). Ook wordt aangeleerd hoe een slaapstimulerende omgeving gecreëerd kan worden (licht, geluid, temperatuur). Daarnaast krijgt de patiënt uitleg over normale slaap en leeftijd gerelateerde veranderingen in het slaappatroon. Onder relaxatietherapie vallen technieken die somatische spanning en negatieve gedachten reduceren. Bij slaaprestrictie is er een reductie van de tijd in bed met de bedoeling om de slaapdruk te verhogen. Hierdoor zal men sneller in slaap vallen en zal de slaapefficiëntie toenemen. Op wekelijkse basis kan afhankelijk van de slaapefficiëntie de tijd in bed gelijk blijven, verlengd of verkort worden met 15 tot 30 minuten. Dit kan men doen tot een optimale totale slaaptijd is bekomen. Deze techniek kan tot vermoeidheid overdag leiden en mag daarom alleen gebruikt worden als er geen verhoogde kans is op risicovol gedrag (vb. niet bij chauffeurs). Onder stimuluscontrole vallen alle gedragsregels die gevolgd moeten worden om het bed en de slaapkamer terug te associëren met rust en slaap en een consistent slaap-waakritme te bekomen. De regels luiden als volgt: (1) ga alleen naar bed als je moe bent, (2) sta op wanneer je na 20 tot 30 minuten niet kan slapen, (3) gebruik het bed/de slaapkamer alleen voor te slapen en seks te hebben, (4) sta iedere dag op hetzelfde uur op en (5) doe geen dutjes overdag. Het laatste onderdeel van CBT-I is de cognitieve therapie. Deze wil het overmatige piekeren over de slaapproblemen en de invloed op het functioneren overdag aanpakken. En dit door foutieve opvattingen te identificeren, uit te dagen en bij te sturen. Bijkomende therapie met alternatieve technieken zoals hypnotherapie en mindfulness kunnen werkzaam zijn maar zijn niet wetenschappelijk aangetoond. (4) (6)

Wanneer CBT-I niet beschikbaar of onvoldoende is kan farmacotherapie helpen. Verschillende studies hebben aangetoond dat de werkzaamheid van CBT-I en farmacotherapie op korte termijn gelijkaardig is en dat combinatietherapie op korte termijn een mild synergistisch effect heeft. Zo zijn benzodiazepines en benzodiazepine receptor agonisten aanbevolen als kortdurende

therapie (minder dan 4 weken). Dit door hun hoge werkzaamheid weliswaar met kans op tolerantie en verslaving. Bijwerkingen zijn dosisafhankelijk, daarom dient de laagst mogelijke dosis voorgeschreven te worden zeker bij multifarmaca gebruik. De richtlijnen raden aan bij ouderen (65+) geen benzodiazepines te gebruiken. Gekende bijwerkingen zijn vermoeidheid overdag, nachtelijke verwardheid en vallen, rebound insomnie, tolerantie en afhankelijkheid. Kortwerkende benzodiazepines hebben een hogere kans op afhankelijkheid of verslaving en antegrade amnesie terwijl langwerkende meer sedatie overdag geven. Om het risico op afhankelijkheid en chronisch gebruik te reduceren is een goede begeleiding tijdens het opstarten en afbouwen en opvolging na het stoppen noodzakelijk. Het afbouwen ervan dient geleidelijk aan te gebeuren om ontweningsverschijnselen te reduceren. Als langdurige behandeling kan voor sedatieve antidepressiva gekozen worden maar deze hebben wel een lagere werkzaamheid. Antihistaminica zijn niet aangeraden door hun lagere werkzaamheid en hogere kans op tolerantie. Ook antipsychotica mogen niet voorgeschreven worden in afwezigheid van andere psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie. (4) (6)

Ten laatste zijn er ook alternatieve en complementaire therapieën zoals acupunctuur, aromatherapie, yoga, muziektherapie, homeopathie, ... maar deze zijn niet aanbevolen door het gebrek aan kwalitatieve studies. (6)

1.4.1 Diagnostiek

Zoals eerder besproken kunnen verschillende classificaties zoals de DSM-5, de ICSD-3 en de ICD-10 helpen bij het definiëren en diagnosticeren van insomnie. De ICD-10 maakt een onderscheid tussen niet-organische insomnie en organische insomnie, te raadplegen onder de categorieën 'Non-organic insomnia' (F51.0) en 'Disorders of initiating and maintaining sleep (insomnias)' (G47.0). De DSM-5 criteria en ICSD-3 criteria daarentegen maken niet langer een onderscheid tussen primaire en secundaire insomnie aangezien de insomnie zelf bij beiden actief behandeld moet worden. Verder hebben de DSM-5 criteria en ICSD-3 criteria gelijkaardige voorwaarden voor het stellen van een diagnose van insomnie namelijk: (1) het hebben van primaire symptomen die (2) een impact hebben op het functioneren overdag en (3) minstens drie keer per week gedurende minstens 3 maanden voordoen. Bij de ICD-10 classificatie is dit slechts een maand. (6)

De diagnostiek van insomnie is voornamelijk subjectief. Hierin staat de anamnese centraal. Tijdens de anamnese kan de arts achterhalen of er andere medische of psychiatrische aandoeningen aanwezig zijn die mogelijks de slaapproblemen verergeren of in stand houden. Daarom is het belangrijk de medische en psychiatrische voorgeschiedenis te bevragen en fysieke en mentale testen af te nemen. Ook moet het gebruik van medicatie en andere middelen

(roken, alcohol, cafeïne en drugs) bevestigd worden. Om een verstoring van het circadiaans ritme uit te sluiten kunnen de leefomstandigheden van de patiënt en eventueel shiftwerk of verre reizen bevestigd worden. Daarnaast is het ook zeer belangrijk om te bepalen of het gaat om short-term of chronische insomnie en of de klachten begonnen zijn n.a.v. een stresserende gebeurtenis. Ook het karakter van de insomnie dient gekend te zijn: doen de problemen zich voornamelijk voor tijdens het inslapen, doorslapen of ontwaakt de patiënt te vroeg? En hebben de slaapproblemen een invloed op het functioneren overdag? Verder is het belangrijk om ook de attitude van de patiënt t.o.v. de insomnie na te gaan en te onderzoeken of hij zich hierin zorgen maakt en in teken hiervan al gedragsaanpassingen gedaan heeft. Ook de voorgeschiedenis van de insomnie of andere slaapproblemen moet bevestigd worden. Verder is het belangrijk dat symptomen van mogelijks andere slaapproblemen (vb.: restless leg syndrome) herkend worden. Daarnaast is een screening naar respiratoire aandoeningen tijdens de slaap zoals snurken en slaapapnoe nuttig. Daarnaast moet ook ander afwijkend gedrag zoals nachtmerries, slaapwandelen, nachtelijk urineren bruxisme uitgesloten worden. Een gesprek met de partner kan hierbij interessant zijn. Het gebruik van een slaapdagboek gedurende twee weken is hierin een handige tool. Hierin noteert de patiënt het tijdstip dat hij naar bed gaat en ontwaakt, het uur en de kwantiteit van de maaltijden, het alcoholgebruik, het medicatiegebruik, het sportgedrag en beschrijft hij de kwaliteit van de slaap. (4)(13)

Daarnaast kan het gebruik van aantal vragenlijsten zoals de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) en de Insomnia Severity Index (ISI) nuttig zijn. De PSQI kan helpen een beeld te krijgen over de subjectieve ernst van de slaapproblemen gedurende de afgelopen maand maar mag niet gebruikt worden als diagnostische tool. De Insomnia Severity Index (ISI) zegt iets over de ernst van de slaapproblematiek en kan waardevol zijn in het detecteren van personen met insomnie. (6)

Wanneer geïndiceerd kan men gebruik maken van actigrafie en/of polysomnografie (PSG). Deze technieken kunnen de ernst van de insomnie op een objectieve manier waarnemen. Een actigrafie kan stoornissen in het slaap-waakritme en circadiaans ritme vaststellen. PSG kan parameters zoals de totale slaaptijd (TST), tijd in bed (TIB), SOL, Number Of Awakenings (NOA), Wake After Sleep Onset (WASO) en de Sleep Efficiency (SE) bepalen. (6) (14). Vele experts betwisten het belang van PSG aangezien deze objectieve resultaten niet altijd matchen met de subjectieve klachten en last die de patiënt ervaart. PSG vormt wel een belangrijke toepassing voor het opsporen van comorbide slaapproblemen. (6)

1.5 Biofeedback en neurofeedback

1.5.1 Biofeedback

Biofeedback (BF) is een techniek waarbij dankzij het meten van fysiologische parameters de patiënt bewust wordt van zijn eigen lichaamsfuncties en hoe hij deze kan manipuleren. BF is eerder een vorm van training dan therapie waarin de patiënt de actieve rol zal innemen in het leerproces. Dit leerproces is gebaseerd op operante conditionering. Wanneer de patiënt het 'juiste gedrag' stelt, krijgt hij een beloning wat hem verder motiveert het aangepaste gedrag te herhalen. Daarnaast krijgt de patiënt ook meer inzicht in de fysiologie van het lichaam en hoe voornamelijk stress deze beïnvloedt. Dit kan een belangrijke betekenis hebben in de behandeling van stress gerelateerde aandoeningen zoals insomnie. Zoals eerder besproken gaat insomnie vaak gepaard met een toestand van hyperarousal. Fysiologische parameters kunnen deze arousal objectief in kaart brengen. Zo is er een toename van de hartslag, ademhalingsfrequentie, temperatuur van de huid en huidgeleiding (transpiratie op de vingertoppen) en is de hartslagvariabiliteit afgenomen. Oppervlakkige elektrodes of sensors bevestigd op de huid van de patiënt kunnen deze fysiologische parameters meten. Daarna vertelt de therapeut aan de patiënt welke sensor welke parameter meet en weergeeft op het scherm (vb. rode sensor meet de hartslag). Op deze manier kan de patiënt zijn eigen fysiologie opvolgen tijdens de sessie. Hierna wordt de patiënt gevraagd eerst te ontspannen en daarna aan een stresserende gebeurtenis te denken. Op deze manier leert de patiënt de reactie van zijn/haar lichaam op stress. Erna worden allerlei stress verlagende technieken (ademhaling, gedachten, verbeelding, positieve affirmaties) aangeleerd en kan de patiënt actief de reactie van het lichaam hierop meevolgen op het scherm. (15)

Naargelang de klachten of problematiek worden andere fysiologische variabelen gemonitord en gemanipuleerd. Zoals eerder besproken wordt bij insomnie de hartslag (HR), hartslagvariabiliteit (HRV), ademhalingsfrequentie, huidtemperatuur en huidgeleiding als variabelen gebruikt. Biofeedback kan ingedeeld worden naargelang de gekozen variabele. De meest gebruikte vorm is elektromyografie- biofeedback (EMG-BF). Hierbij meet elektromyografie (EMG) de spierspanning. Wanneer deze binnen de gewenste waarden ligt, krijgt de patiënt positieve feedback onder de vorm van een audiovisuele prikkel. Het ontbreken hiervan is negatieve feedback. Bij insomnie en andere stress gerelateerde aandoeningen tracht men de spierspanning te doen dalen. Bij heart rate biofeedback (HR-BF) probeert men de hartslag te verlagen. Het meten gebeurt met een elektrocardiogram (ECG) of hartslagmonitor. Heart rate variability (HRV) biofeedback kent een belangrijke toepassing in de behandeling van insomnia aangezien deze bij een dysregulatie van het autonoom zenuwstelsel verstoord is. Normaal gezien zal de hartslag bij het inademen stijgen (sympathische activatie) en bij het uitademen dalen (parasympathische activatie). Bij over stimulatie is er een gestegen hartslag en een

afgenomen HRV. Door te ademen volgens een juist ritme (6 ademhalingen per minuut) stijgt HRV. Dit wordt ook wel respiratoire sinus aritmie (RSA) biofeedback genoemd (16-17). De ademhalingsfrequentie kan gereguleerd worden via respiratory biofeedback. Temperatuur - biofeedback (TEMP-BF) maakt dan weer gebruik van de lichaamstemperatuur.(16)

1.5.2 Neurofeedback

Neurofeedback is een vorm van biofeedback (ook wel EEG-biofeedback genoemd) en berust opnieuw op operante conditionering. Het gewenst gedrag is nu de gewenste corticale activiteit. Corticale activiteit is de elektrische activiteit die ontstaat wanneer neuronen geactiveerd worden. Deze wordt gemeten via een EEG waarbij elektrodes op de hoofdhuid de corticale activiteit meten. Deze activiteit wordt onderverdeeld naargelang frequentie en amplitude in hersengolven. De frequentie zegt iets over de snelheid van de hersengolven en wordt uitgedrukt in Hertz (Hz). Delta golven (minder dan 4Hz) zijn de traagste golven en worden tijdens het slapen waargenomen. Thèta golven hebben een iets hogere frequentie (4 tot 8 Hz) en zijn aanwezig wanneer iemand slaperig is. Bij ontspannen personen zullen er voornamelijk alpha golven (8 tot 13 Hz) aanwezig zijn. Bèta golven (13 tot 30 Hz) hebben een hogere frequentie en zijn aanwezig bij alerte personen. Laagfrequente bèta golven (13-15 Hz) worden ook wel sensorimotor rhythm (SMR) frequentiebanden genoemd aangezien deze gerelateerd zijn aan het sensomotorische ritme. De golven met de hoogste frequentie zijn de gamma golven, deze zijn dominant wanneer iemand een probleem aan het oplossen is (zie figuur 3). (18)

Table 1.

Specific brainwaves with their characteristics.

Common brainwave frequency	Frequency range (Hz)	General characteristics
Delta	1-4	Sleep, repair, complex problem solving, unawareness, deep-unconsciousness
Theta	4-8	Creativity, insight, deep states, unconsciousness, optimal meditative state, depression, anxiety, distractibility
Alpha	8-13	Alertness and peacefulness, readiness, meditation, deeply-relaxed
Lower alpha	8-10	Recalling
Upper alpha	10-13	Optimize cognitive performance
SMR (sensorimotor rhythm)	13-15	Mental alertness, physical relaxation
Beta	15-20	Thinking, focusing, sustained attention, tension, alertness, excitement
High beta	20-32	Intensity, hyperalertness, anxiety
Gamma	32-100 or 40	Learning, cognitive processing, problem solving tasks, mental sharpness, brain activity, organize the brain

Figuur 3: illustratie uit Marzbani et al. (18)

Parallel met de 'hyperarousal theory' hebben EEG-studies aangetoond dat personen met insomnie een hogere corticale activiteit hebben. Zo is er een toename aan hoogfrequente hersengolven (15 tot 40 Hz) in zowel frontale, temporale als pariëtale kwabben. Andere EEG-studies zien voornamelijk een teveel aan hoogfrequente activiteit in de linker frontale en voorste tot middelste hersenregio's. Bij insomnie probeert men dus de snelle hersengolven zoals hoogfrequente bètagolven (20 tot 30 Hz) te inhiberen om alertheid te reduceren en/of laagfrequente golven zoals thèta, delta (minder dan 4 Hz) en alpha (8 tot 12 Hz) golven te stimuleren. Sensorimotor rhythm-neurofeedback (SMR-NF) is de gouden standaard in de behandeling van insomnie. Deze stimuleert lage bèta golven (12 tot 15 Hz) boven de somatosensorische cortex. Dit zorgt voor een toegenomen relaxatie en inhibitie van motorische activiteit. SMR-training overlapt met de frequentie (12 tot 15 Hz) waarop slaapspoelen ontstaan tijdens de non-remslaap wat opnieuw de slaap stimuleert. (20). Een EEG kan het golfpatroon van het hele brein in kaart brengen. Zo kan de elektrische activiteit in de verschillende hersenregio's vergeleken worden met een naar leeftijd gematchte database. Regio's met een afwijkende elektrische activiteit worden op deze manier geïdentificeerd. De hersengebieden met een tekort of te veel aan bepaalde hersengolven worden zo bepaald. Op deze manier wordt dus afhankelijk van de klachten/symptomen en de gemeten corticale activiteit een geïndividualiseerd trainingsschema opgesteld waarbij men zal trachten de power van sommige hersengolven in bepaalde hersengebieden te versterken of verlagen. (19)

Neurofeedback berust op het principe dat de patiënt zelf in staat is zijn hersenactiviteit te veranderen en is een klinische toepassing van een brain-computer interface (BCI) waarbij een EEG hersengolven meet en een computer deze golven omzet in acties in de virtuele wereld (zie figuur 4). (18) Tijdens de trainingssessie krijgt de patiënt een beloning onder de vorm van een audiovisuele stimulus wanneer hij/zij het 'gewenste gedrag' of de gewenste corticale activiteit stelt. Op deze manier leert de patiënt hoe hij het gewenste gedrag ook buiten de trainingssessies kan bereiken. Door dit te herhalen traint de patiënt als het ware zijn eigen brein. Dit berust op de principes van 'neuroplasticiteit' en 'growth trough utilization'. Zo kan het brein structureel veranderen en kan men nieuwe neuronale connecties maken en versterken door repetitie. Gewoonlijk zijn zo een 30 tot 40 sessies noodzakelijk maar dit kan individueel sterk verschillen. Verbetering van subjectieve symptomen kan al waargenomen worden na 5 tot 10 sessies. Soms is alleen verbetering van objectieve parameters (via EEG) waarneembaar. Na een 10 tot 15 sessies wordt gebruikelijk de evolutie van zowel objectieve parameters (via EEG) als subjectieve parameters (vb. psychologische interviews, slaapdagboek) opgevolgd. (20-21)

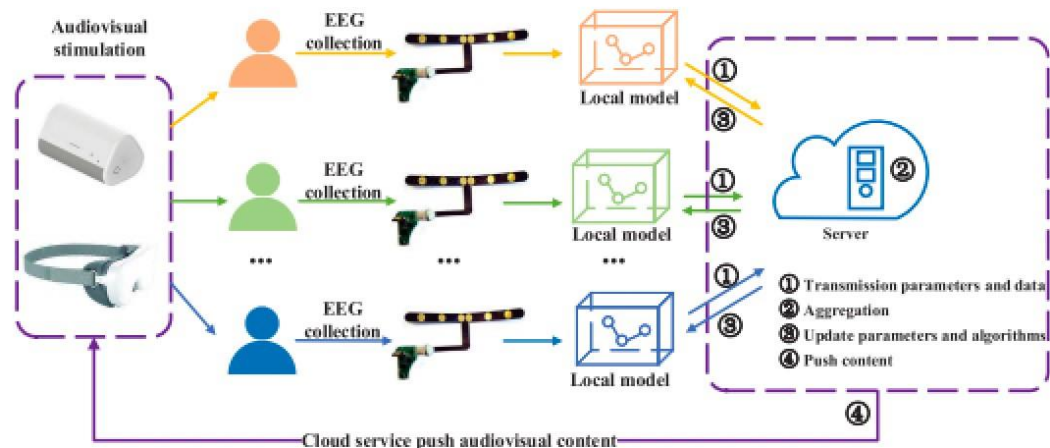


Fig. 1. The flow of our architecture. The EEG FPC is embedded in the VR glasses, it records the EEG signal from the subject. EEG records are used for local modeling and prediction. After that, the EEG data and model parameters will be transmitted to the cloud server for further processing. The server will update the algorithm and push audiovisual stimulation to the subject.

Figuur 4: illustratie uit Huang et al. (22)

De verschillende vormen van neurofeedback die in de deze review besproken worden zijn:

1. Audiovisuele stimulatie (AVS): dit is een vorm van open-loop neurofeedback, de hersenactiviteit wordt dus niet gemeten via EEG. Het doel hiervan is via continue audiovisuele prikkeling zorgen voor een synchronisatie van de hersenactiviteit in de thalamus en neo-cortex die zich via de thalamo-corticale-thalamische circuits naar de rest van de cortex verspreid. (23)
2. Surface neurofeedback (NFS) ook wel frequency/power neurofeedback genoemd is een vorm van closed- loop neurofeedback en is de meest gebruikte vorm van neurofeedback. Hierbij meten twee of vier elektroden de hersenactiviteit van bepaalde hersengolven in bepaalde hersengebieden. Tijdens NFS krijgt de patiënt zijn/haar EEG-activiteit in een bepaalde corticale regio te zien onder de vorm van audiovisuele stimuli. NFS heeft als doel specifieke frequenties op specifieke locaties te verhogen of te verlagen. (23)
3. Live z-score training (LZT) is een vorm van closed- loop neurofeedback. Deze lijkt erg op NFS. Ook hier meten elektrodes de hersenactiviteit maar hier gebruikt men geen specifieke hersengolven als target. De hersenactiviteit wordt continu in real- time gemeten en vergeleken met data van normale slapers van hetzelfde geslacht en leeftijd. LZT heeft als doel de afwijkende activiteit van bepaalde hersengolven op bepaalde locaties te normaliseren. (23)

4. High-resolution, relational, resonance-based, electroencephalic mirroring neurofeedback (HIRREM-NF): dit is een vorm van closed-loop neurofeedback waarbij twee elektrodes de EEG-activiteit meten. Dit wordt dan vertaald naar auditieve signalen die gebaseerd zijn op de dominante frequentie van de gemeten hersenactiviteit. Wanneer de patiënt de stimulus hoort ontstaat er resonantie tussen de muziek en de hersengolven wat voor zelfregulatie van de hersenactiviteit zorgt. (23)
5. Real-time functionele MRI-neurofeedback (rtfMRI-NF): dit is de meest recente vorm van closed-loop neurofeedback. Hierbij brengt functionele Magnetic Resonance (fMRI) de activiteit van diepere corticale zones in real-time in beeld. Het doel van deze techniek is de afwijkende activiteit corrigeren. (24-25)

1.6 Doelstelling

Zowel biofeedback als neurofeedback hebben een breed toepassingsgebied en kunnen bij tal van andere aandoeningen gebruikt worden als alternatieve therapie wanneer bijvoorbeeld medicatie niet gebruikt mag worden of als aanvullende therapie wanneer de standaardtherapie niet voldoende blijkt. Bij stress gerelateerde aandoeningen zoals insomnie is de combinatie van biofeedback (neurofeedback) en psychotherapie (CBT-I) aangeraden (15).

Het doel van deze systematische review is het onderzoeken van de werkzaamheid van bio- en neurofeedback in de diagnostiek en behandeling bij volwassen personen die chronisch lijden aan insomnie.

2. Methodologie

In de zoektocht naar geschikte publicaties werd gebruik gemaakt van de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses guidelines (PRISMA aanbevelingen). De databanken Pubmed en Embase werden doorzocht.

In Pubmed werd er zowel via 'free tekst' als via 'mesh' gezocht. Er werd gekozen om de zoekopdracht op te splitsen. Wanneer via free tekst de keywords 'insomnia' en 'biofeedback' werden ingegeven verschenen er 123 resultaten. Bij het ingeven van 'insomnia' en 'neurofeedback' waren dat er 38. Hiervan waren er 27 duplicaten wat voor een totaal van 134 artikels zorgde.

In Embase werd er zowel gezocht via de functie 'quick search' als via 'emtree'. Eerst werd er gezocht in 'quick search'. Hierbij werd de zoekopdracht opnieuw opgesplitst in 'insomnia' en 'biofeedback' met 274 resultaten en 'insomnia' en 'neurofeedback' met 116 resultaten. Aangezien er 104 duplicaten waren werden er 286 resultaten verkregen in Embase.

Er was dus een totaal van 420 artikels. Na het verwijderen van de duplicaten (n=93) tussen Pubmed en Embase bleven er nog 327 resultaten over.

De functie 'mesh' werd gebruikt om meer gericht artikels te vinden in Pubmed. Als mesh termen werd er gekozen voor 'sleep initiation and maintenance disorders' en 'biofeedback'. Beiden aangeduid als 'mesh major topic'. Er werd niet gekozen voor neurofeedback aangezien dit een dochterterm van biofeedback is en dus toch meegenomen werd. Er verschenen 29 resultaten. Via 'emtree' kan men in Embase gericht zoeken. Hierbij werden zowel 'insomnia' als 'biofeedback' als major focus toegevoegd aan de 'query builder'. Er werd ook telkens 'explode' gebruikt waardoor de dochtertermen (onder andere neurofeedback) ook meegenomen werden. Hierbij kreeg men 23 resultaten.

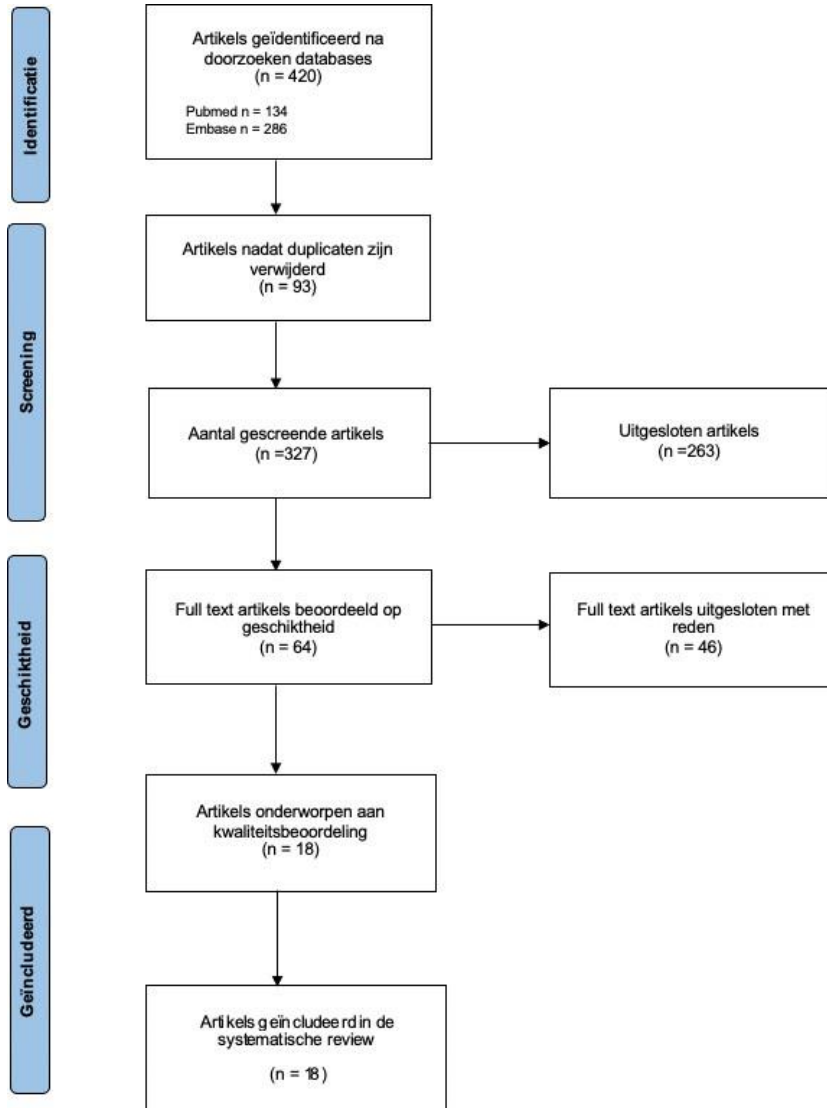
Na een eerste screening op basis van titel en abstract bleven er 64 artikels over. De geschiktheid van deze 64 artikels werd verder beoordeeld op basis van inclusie- en exclusiecriteria

De inclusiecriteria zijn: 1. Het artikel is de afgelopen 10 jaar gepubliceerd, 2. Full tekst is beschikbaar, 3. het artikel is een originele studie of een review 4. De deelnemers zijn meerderjarig, 5. Gepaste inhoud, het artikel is relevant voor de onderzoeksvraag.

De artikels werden dus geëxcludeerd wanneer ze niet gepubliceerd waren binnen de afgelopen 10 jaar (n=11), wanneer er geen full tekst beschikbaar was (n=2), wanneer het artikel een

comment (n=5), conference abstract (n=8) of beschrijvend literatuuronderzoek (5) was, wanneer de proefpersonen minderjarig waren (n=1) of wanneer deze juist van oudere leeftijd waren (n=1) en wanneer ze qua inhoud niet relevant waren voor de onderzoeksvraag (n=13). Bij deze artikels voldeden de proefpersonen oftewel niet aan de diagnose chronische insomnie (DSM-IV/5, ICD-10, ICSD-3 en/of ISI >15 of PSQI > 5) of lag de nadruk van het artikel niet op het gebruik van bio-en neurofeedback als diagnostische tool of therapeutische behandeling bij insomnie. Uiteindelijk bleven er nog 18 artikels over.

Deze artikels werden beoordeeld volgens de kwaliteitsbeoordeling van Hawker et al. (zie bijlage tabel 1 en 2). Dit is een checklist waarbij de artikels op 9 criteria telkens een score krijgen van 1 tot 4. Elke studie krijgt dus een punt op een totaalscore van 36. Artikels die hoger of gelijk aan 30 scoren zijn van hoge kwaliteit. Ligt de score tussen 24 tot 30 dan spreekt men van medium kwaliteit. Artikels met een score lager dan 24 zijn van lage kwaliteit en worden niet opgenomen. Op basis dan deze score hebben 11 artikels een hoge kwaliteit, 7 artikels een matige kwaliteit, geen enkele studie heeft een score lager dan 24. Dit betekent dat alle 18 studies opgenomen werden.



Figuur 5: PRISMA flow diagram

3. Resultaten

Deze literatuurstudie onderzoekt de inzetbaarheid van bio-en neurofeedback in de diagnostiek en behandeling van chronische insomnie. Er werd beslist om de onderzoeksvraag op te splitsen en diagnostiek en behandeling apart te bespreken.

3.1 Karakteristieken van de artikels

De volgende sectie bespreekt de karakteristieken van de geïnccludeerde artikels. De verschillende studies zijn heel heterogeen: deze hebben allen een verschillend studiedesign, verschillende selectie van deelnemers en een verschillende interventie (zie bijlage tabel 3 en 4).

3.1.1 Kenmerken van de studies

Zoals eerder besproken werd er gekozen om alleen reviews en originele studies te includeren. In totaal werden drie reviews (23, 26-27) geïnccludeerd. In de eerste review (26) werden zeven randomized controlled trials (RCT's) opgenomen. In de tweede studie (27) waren dit zes RCT's. De derde review (23) had een totaal van 12 studies geïnccludeerd waarvan 10 RCT's en twee klinische trials zonder controlegroep. De studies opgenomen in deze reviews werden gepubliceerd tussen 1970 en 2019. Dit valt buiten het gekozen tijdsbestek. Toch werden de reviews geïnccludeerd aangezien deze zelf gepubliceerd zijn in 2019 (26), 2019 (27) en 2021 (23). De reviews zijn allen van Westerse oorsprong namelijk van Brazilië (26), Australië (27) en Canada (23). De studies opgenomen in deze reviews zijn afkomstig uit de Verenigde Staten, Oostenrijk, Zuid-Korea, België, Nederland en Duitsland. Niet alle studies opgenomen in de eerste review (26) hadden een full tekst ter beschikking, hierdoor was het niet duidelijk uit welk land deze kwamen.

De 15 andere studies zijn allen 'originele' studies waarvan 1 observationele studie. Deze observationele studie heeft een cross sectioneel studiedesign. (28) De andere zijn allemaal experimentele studies. Zeven studies hebben een RCT studiedesign (29-34). Vier studies zijn klinische trials zonder controlegroep (24-25,35-36). Daarnaast werden ook twee case reports (37-38) en een quasi-experimentele studie (39) opgenomen. Zoals eerder vermeld zijn deze studies allen gepubliceerd tussen 2012 en 2022. De studies zijn afkomstig van volgende landen: Zuid-Afrika (39), Verenigde-Staten (28-29,34,36-37), Taiwan (30-31), Nederland (35), Zuid-Korea (19), China (24-25), Spanje (38) en Oostenrijk (32-33).

3.1.2 Kenmerken van de deelnemers

Binnen de 15 'originele' studies varieerde de steekproefgrootte van één (37-38) tot 63 deelnemers (33). De gemiddelde leeftijd varieerde van 19 (28) (gezonde slapers) tot 59.89 jaar (30) (accupunctuur additief aan Zolpidem (AAZ)), wat binnen de gekozen leeftijdslimiet ligt. De deelnemers waren voornamelijk vrouwelijk. Bij één studie waren zelfs alle deelnemers vrouwen (29). De twee case reports (37-38) onderzochten mannen. De deelnemers binnen deze studies waren oftewel gediagnosticeerd met chronische insomnie door een klinisch expert (39) of voldeden aan de diagnostische criteria volgens de DSM-IV (29-30, 33), DSM-5 (19, 24-25,35,38,40) en Structured Interview for Sleep Disorders criteria (SIS-D criteria) (32). Bij één studie (28) hadden de deelnemers specifiek sleep onset insomnie waarbij men gedurende 6 maanden minstens een half uur de tijd nodig had om in slaap te vallen. Twee studies (36-37) bespraken chronische slaapproblemen bij patiënten met chronische pijn, deze studies werden opgenomen aangezien de ISI-score bij de deelnemers hoger was dan 15. Bij één studie hadden de deelnemers een gemiddelde ISI-score van 19.4 (klinische matige insomnie)(36). De andere studie was een case report, de deelnemer had bij het starten van het experiment een ISI-score van 17 (klinische matige insomnie) (37). Daarnaast was er ook één studie (31) die chronische slaapproblemen secundair aan majeure depressie onderzocht, deze werd opgenomen omdat de deelnemers een PSQI-score hadden groter dan 5 (slechte slaapkwaliteit). Deze score wordt normaal niet gebruikt als diagnostisch criterium. Door het gebrek aan studies waarbij de patiënten andere comorbiditeiten hebben werd deze studies toch opgenomen. Het is dus niet duidelijk of de deelnemers voldoen aan de criteria voor insomnie. Daarom is het belangrijk om de resultaten uit deze drie studies met de nodige voorzichtigheid te interpreteren.

De details over de deelnemers van de studies opgenomen in de drie systematische reviews worden niet besproken. Wel dient men te vermelden dat niet alle deelnemers uit de studies opgenomen in de systematische review van Lambert-Beaudet et al. voldoen aan de leeftijdscriteria. Er werd beslist drie studies buiten beschouwing te laten omdat de deelnemers te oud (40-41) of te jong waren (42). De resultaten van de overige 9 studies binnen deze review werden wel opgenomen. De deelnemers binnen deze studies voldeden allen aan de diagnose van insomnie volgens de DSM-IV (23,26-27), ICD-10 (26), ICSD-3 (26) en SIS-D (23) criteria of hadden de klinische diagnose van insomnie (23).

3.1.3 Kenmerken van de interventie: gebruikte techniek en protocol

De verschillende studies maakten gebruik van verschillende technieken en protocollen van BF en NF. Deze worden hieronder kort besproken. De verschillende technieken werden eerder in de inleiding uitgelegd.

Drie 'originele' studies (29-31) gebruikten BF als interventie. Eén studie (29) onderzocht respiratoire biofeedback, één studie (31) maakte gebruik van HRV-BF en de derde studie onderzocht (30) EMG-BF en TEMP-BF.

De 12 andere 'originele' studies onderzochten het gebruik van NF. Slechts één studie (36) onderzocht open-loop AVS, de andere studies gebruikten allen een closed-loop design. Zeven studies gebruikten NFS als interventie. Drie studies (33-35) hadden een SMR-NF protocol. Een andere studie (19) had een bèta reducerend protocol (bèta-NF). De studie van Buckelew et al maakte gebruik van alfa-neurofeedback. Bij de twee andere studies wilde men de hersengolven met een frequentie lager dan 0.1 Hz versterken (infra-slow fluctuation neurofeedback (ISF-NF)) (37,39), één studie gebruikte hiervoor virtual reality (VR) als beloning (37). De studie van Pérez et al maakte gebruik van LZT. In de twee studies van Li et al. onderzocht men het gebruik van rtfMRI- NF (24-25). Ten laatste gebruikte één studie HIRREM-NF (34).

Binnen de drie systematische reviews werden verschillende technieken gebruikt namelijk: EMG-BF (23, 26-27), SMR-NF (23, 26-27), een thèta stimulerend protocol (thèta-NF) (27), een combinatie van EMG-BF en thèta-NF (26-27), een geïndividualiseerd protocol (27), bèta-NF (23), LZT (23), HIRREM-NF (23) en AVS (23).

3.1.4 Controlegroep

Van de 15 'originele' studies hadden 6 studies (24-25, 35-38) geen controlegroep (vier éénarmige klinische trials en twee case reports). De studie van de Zambotti et al. verdeelde 16 vrouwen in twee groepen waarbij de ene groep eerst de experimentele nacht (met respiratoire biofeedback) en de andere groep eerst de controlenacht (geen interventie) had, de tweede nacht was omgekeerd. De twee studies van Schabus et al. (32-33) maakten gebruik van een placebo controle (placebo feedbacktraining) (PFT) (SHAM-neurofeedback). Twee studies vergeleken HRV- BF (31) en HIRREM-NF (34) met usual care (UC). Daarnaast vergeleek één studie (19) 10 sessies NF met zes sessies CBT-I. Ook was er een originele studie die het gebruik van BF als additieve therapie samen met Zolpidem (BAZ) vergeleek met alleen Zolpidem (OZ) of AAZ

(30) Ten laatste vergeleken Bekker et al. en Buckelew et al. respectievelijk het effect van NF en het verschil in neuroplasticiteit bij personen met (sleep onset) insomnie met gezonde slapers.

Ook de studies in de drie systematische reviews hadden verschillende controlegroepen namelijk: geen controlegroep (23), geen behandeling (23, 26-27), PFT (23, 26-27), UC (23), CBT-I (26), een ander protocol van neurofeedbacktraining (NFT) en biofeedbacktraining (BFT) (23, 27) en een combinatie van EMG-BF en θ -NF (27).

3.2 Diagnostiek

Er is zeer weinig literatuur ter beschikking waarin men bio-en neurofeedback onderzoekt als diagnostische tool voor insomnie. Zo werd er slechts één artikel gevonden die dit deeltje van de onderzoeksvraag mogelijks kan beantwoorden. Wel kunnen de verschillende uitkomsten die beschreven staan onder '3.3 Behandeling' gebruikt worden als diagnostische parameters (fysiologische parameters, EEG-metingen, data op fMRI, vragenlijsten, slaapdagboek en metingen via PSG).

3.2.1 Neuroflexibiliteit

Een mogelijke manier om insomnie objectief te diagnosticeren is door het testen van de neuroflexibiliteit. Er wordt verondersteld dat bij personen met insomnie de hersenen zich minder goed kunnen aanpassen aan de situatie. Hierdoor kunnen personen met insomnie op momenten van rust zoals bij het slapen gaan de laagfrequente hersengolven niet voldoende stimuleren en de hoogfrequente hersengolven niet voldoende onderdrukken. De studie van Buckelew et al. onderzocht met behulp van alfa -NF het verschil in neuroflexibiliteit tussen 10 studenten met sleep onset insomnie en 10 gezonde slapers. De studie gebruikte twee experimentele nachten waarbij eerst gevraagd werd de alfa activiteit te verhogen door te ontspannen en deze daarna te verlagen door zich te concentreren en dit telkens met de ogen open en gesloten. Gedurende de eerste nacht was er een significant verschil tussen de personen met en zonder insomnie. Zo konden de gezonde slapers hun alfa activiteit beter verhogen en verlagen en dit zowel bij het open houden als het sluiten van de ogen. De alfacontrolescore was dus significant beter bij de gezonde slapers en dit zowel bij het openen als sluiten van de ogen gedurende de eerste nacht (zie figuur 6). Tijdens de tweede experimentele nacht was er alleen een statistisch significant verschil bij het openen van de ogen en slaagden beide groepen er niet in om de alfa activiteit te onderdrukken tijdens het sluiten van de ogen (zie figuur 7) Daarnaast was er bij het sluiten van de ogen een significant verschil in θ activiteit tussen de twee groepen, de studenten met sleep onset insomnie slaagden er niet in deze te verhogen.

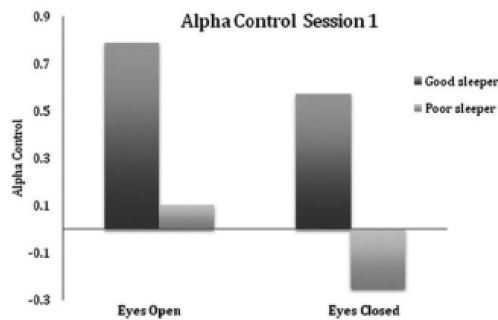


FIGURE 3. Session 1. Note. Mean alpha control scores, defined as the ability to both enhance and suppress alpha and derived by subtracting the mean alpha suppress score from the mean alpha enhance score, for good and poor sleepers across activities 2 (eyes-open enhance alpha), 3 (eyes-open suppress alpha), 4 (eyes-closed enhance alpha), and 5 (eyes-closed suppress alpha) conditions.

Figuur 6: Illustratie uit Buckelew et al. (28)

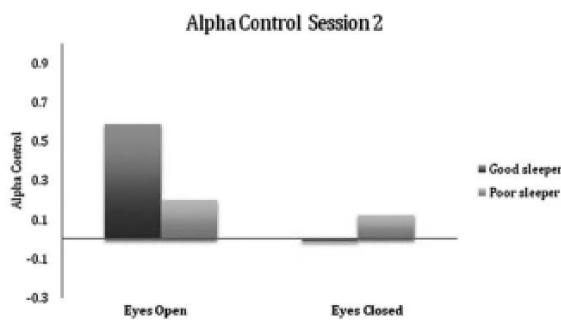


FIGURE 4. Session 2. Note. Mean alpha control scores, defined as the ability to both enhance and suppress alpha and derived by subtracting the mean alpha suppress score from the mean alpha enhance score, for good and poor sleepers across activities 2 (eyes-open enhance alpha), 3 (eyes-open suppress alpha), 4 (eyes-closed enhance alpha), and 5 (eyes-closed suppress alpha) conditions.

Figuur 7: illustratie uit Buckelew et al. (28)

3.3 Behandeling

De invloed van BF en NF op klachten van insomnie kan op verschillende manieren vastgesteld worden. De verschillende artikels gebruikten hiervoor zowel objectieve (fysiologische parameters, EEG-metingen, data op fMRI, PSG-metingen) als subjectieve uitkomsten (vragenlijsten, slaapdagboek). De resultaten van de 14 originele studies zijn opgelijst in tabel 5 (zie bijlage) en worden in de onderstaande tekst verder besproken. De resultaten van de systematische reviews worden niet besproken omdat hun geïncludeerde studies al besproken worden in deze review of omdat deze niet binnen de gekozen tijdslijmiet vallen of geen full tekst ter beschikking hebben. Hun belangrijkste conclusies staan vermeld in de discussie en hun belangrijkste uitkomsten zijn samengevat in tabel 6 (zie bijlage).

3.3.1 Fysiologische arousal

Zoals vermeld in de inleiding hebben personen met insomnie een verhoogde arousal die waar te nemen is volgens fysiologische parameters. Vier studies (19,29,31,39) onderzochten het effect van bio-en neurofeedback op deze arousal (zie tabel 7). De studies gebruikten de volgende fysiologische parameters: hartslag (HR) (19,29,39) hartslagvariabiliteit indices (HRV) (29, 31), bloeddruk (BP) (39), ademhalingsfrequentie (31) en lichaam-en vingertemperatuur (39). Zoals eerder besproken in de inleiding wenst men de HR, BP en ademhalingsfrequentie te verlagen en de HRV-indices te verhogen. Ook een toename van vinger-en lichaamstemperatuur kan wijzen op een afname van fysiologische stress.

Drie studies (19,29,39) onderzochten of de behandeling met BF en NF wel degelijk tot een afname van de HR leidt. Eén studie (29) rapporteerde een significante afname van HR tijdens de respiratoire biofeedback training in vergelijking met de controlenacht (geen interventie). Deze afname bleef na het in slaap vallen zowel tijdens de rapid eye movement (REM) als non rapid eye movement (NREM) -slaap behouden. Een andere studie (19) rapporteerde geen significante afname van HR na zowel 10 sessies bèta-NF als na zes sessies CBT-I. De derde studie (39) zag dan wel weer een significante afname van de HR na iedere sessie ISF-NF en dit zowel bij gezonde slapers als bij personen met insomnie.

Twee studies (29,31) onderzochten of BF en NF wel degelijk de HRV kan doen stijgen, hiervoor werden een aantal indices gebruikt. De studie van de Zambotti et al. rapporteerde een significante toename van heart rate variability low-frequency power (HRV-LF) en heart rate variability total power (HRV-TP) tijdens respiratoire biofeedback training in vergelijking met de controlegroep (geen interventie), deze bleef niet behouden na het in slaap vallen. De studie van Lin et al. rapporteerde een significant time effect, namelijk een significante toename van verschillende HRV-indices (heart rate variability standard deviation of NN intervals (HRV-SDNN), HRV-LF, heart rate variability ln (low-frequency) (HRV- ln (LF)), heart rate variability low-frequency power/ high-frequency power ratio (LF/HF ratio) en HRV-TP) na zes sessies HRV-BF, dit effect was niet aanwezig bij de controlegroep (UC). Daarnaast was er een significant group x time effect, zo was een sterkere stijging over tijd bij de experimentele groep. Ook was er een significant group effect, er was namelijk een significant verschil tussen de experimentele en controlegroep post- interventie (na 6 sessies) voor verschillende HRV-indices (HRV-SDNN, HRV- ln (LF), HRV- LF/HF ratio). Na 1 maand follow-up was er een significante stijging voor verschillende HRV-indices (HRV-SDNN, HRV- ln (LF), HRV-TP) bij de experimentele groep. Bij het vergelijken van de HRV-indices voor en na iedere sessie was er bij de experimentele groep een significante toename van HRV-SDNN na alle zes sessies, van HRV-LF na sessies 1,3 en 5

en van HRV-TP na sessies 2,3 en 5. (31) Eén studie (39) rapporteerde bij zowel gezonde als slechte slapers een significante afname van de bloeddruk (BP) na iedere sessie ISF-NF. De studie van Lin et al. onderzocht het effect van HRV-BF op de ademhalingsfrequentie. Deze rapporteerde een significant time effect, namelijk een afname van de ademhalingsfrequentie na zes sessies HRV-BF. Dit was niet waarneembaar bij de controlegroep (geen interventie). Opnieuw was er een belangrijk group x time effect met een sterkere afname over tijd bij de experimentele groep. Ten laatste was er een significant group effect post-interventie, er was namelijk een significant lagere ademhalingsfrequentie bij de experimentele groep dan bij de controlegroep. De studie van Bekker et al. rapporteerde een toename van de vinger-en lichaamstemperatuur na iedere sessie ISF-NF bij zowel gezonde slapers als bij personen met insomnie,

Tabel 7: fysiologische arousal

Studie	Techniek	controle	Uitkomsten
Bekker (39)	NFS (ISF-NF) (10)	geen/gezonde slapers	(1) afname van HR en bloeddruk toename van vinger-en lichaamstemperatuur na iedere sessie bij experimentele en controlegroep
de Zambotti (29)	respiratoire biofeedback (1)	geen interventie (1)	(1) afname van HR tijdens BFT en tijdens REM en NREM-slaap; (2) toename van HRV-LF en HRV-TP tijdens BFT, niet tijdens slaap
Kwan (19)	NFS (bèta reducerend) (10)	CBT-I (6)	(1) geen afname van HR bij zowel NFT als CBT-I post-interventie
Lin (31)	HRV-BF (6)	UC	(1) significante toename HRV-indices (SDNN, LF, ln (LF), LF/HF ratio en TP) over tijd bij HRV-BF niet bij UC, significant group x time effect met een sterkere toename van verschillende HRV-indices (SDNN, LF, ln (LF), LF/HF ratio en TP) bij HRVB, significant verschillende HRV-indices (SDNN, ln (LF), LF/HF ratio) tussen HRVB en UC post-interventie, toename HRV-indices (SDNN, ln (LF), TP) bij HRVB na 1 maand follow-up, binnen de sessies zelf: toename HRV- SDNN na sessies 1 tot 6, toename HR-LF na sessies 1, 3 en 5, toename HR- TP na sessies 2,3 en 5 bij HRV-BF (2) afname ademhalingsfrequentie over tijd bij HRVB niet bij UC, significant group x time effect met sterkere afname bij HRVB, significant verschil tussen groepen post- interventie

3.3.2 Cognitieve arousal

Onder cognitieve arousal wordt een toename van hoogfrequente en afname van laagfrequente hersengolven verstaan (zie inleiding). Zes studies (19,32-34,38-39) onderzochten de invloed van NF op deze hersengolven gemeten via EEG (zie tabel 8). Alle studies zijn het erover eens dat NF naargelang het gekozen protocol bepaalde hersengolven kan versterken of verzwakken. De studie van Kwan et al. rapporteerde een significante afname van bèta en toename van alfa en thèta activiteit na zowel 10 sessies NFT als na zes sessies CBT-I. Deze verandering was meer uitgesproken bij de NFT-groep. Ook Tegeler et al. rapporteerde een significante afname van hoogfrequente hersengolven in bitemporale lobi na 8-12 sessies HIRREM-NF, dit was niet waarneembaar bij de controlegroep (UC). Schabus et al. rapporteerden in hun eerste studie (2014) naarmate de 10 sessies SMR-NF vorderden een toename van de SMR-golven. Deze toename was groter hoe langer men over de interventie deed. Dit was niet waarneembaar na 5 sessies PFT. Naarmate de SMR-activiteit steeg zag men een toename van snelle slaapspoelen. Daarnaast rapporteerde deze studie ook een lineair verband tussen de toegenomen SMR-activiteit, de toename van snelle slaapspoelen en een verbetering van de nachtelijke geheugenconsolidatie. In 2017 deden Schabus et al. de studie opnieuw. De onderzoekers zagen opnieuw tijdens de training een toename van SMR-activiteit en dit zowel bij NFT als PFT. Deze toename was meer uitgesproken bij NFT dan PFT en meer uitgesproken bij misperceptie insomnie dan bij 'echte' insomnie. Maar deze toename was niet blijvend na de trainingssessie bij zowel NFT als PFT en ook niet na 12 trainingssessies. Ook was er bij beide groepen geen toename van slaapspoelen. (33)

Twee studies (38-39) maakten gebruik van quantitative electroencephalography (qEEG). Deze studies vergeleken de hersenactiviteit van personen met insomnie met deze van normale slapers. Beide artikels gebruikten hiervoor z-scores. Een positieve z-score wijst op een hogere activiteit dan gemiddeld voor een bepaalde golffrequentie, een negatieve z-score wijst op een lagere activiteit. Hoe groter/ positiever of kleiner/ negatiever de z-score hoe meer afwijkend van de norm. Het doel van NF is om afwijkende z-scores (groter of kleiner dan één standaarddeviatie) te corrigeren en meer naar nul te brengen. De case report van Pérez-Elvira rapporteerde een normalisatie van 50 procent (16/32) van de afwijkende z-scores na 10 sessies LZT, 71.88 procent (23/32) na 20 sessies en een quasi volledige normalisatie van alle z-scores (90.63%) (29/32) na 30 sessies. Ook Bekker et al. rapporteerden in hun studie een normalisatie van de z-scores van alle golffrequenties bij zowel goede als slechte slapers bij het openhouden van de ogen na 10 sessies ISF-NF. Hiernaast onderzochten Bekker et al. ook het aantal afwijkende voxels (percentage voxels met afwijkende hersenactiviteit) per hersengolf. Ook de coherentie (de mate van synchronisatie of samenwerking tussen verschillende hersengebieden) en de amplitude (ook

wel de piek of kracht van een hersengolf) werden in deze studie onderzocht. Men rapporteerde een afname van het aantal afwijkende voxels voor iedere golffrequentie behalve voor bèta bij zowel gezonde slapers als bij personen met insomnie wanneer men de ogen openhield. Bij het sluiten van de ogen was er alleen een normalisatie van de z-scores van bèta, high-bèta en gamma frequenties bij de controlegroep (gezonde slapers) en een afname van het aantal afwijkende voxels voor globale, low bèta, bèta, high bèta en gammafrequenties bij de experimentele groep en een normalisatie van de amplitude en coherentie voor alle golffrequenties bij beide groepen.

Tabel 8: cognitieve arousal

Studie	Techniek	Controle	Uitkomsten
Bekker (38)	NFS (ISF-NF) (10)	gezonde slapers	(1) normalisatie van z-scores van alle frequentiegolven post-interventie bij openen ogen zowel bij controle als experimentele groep, bij het sluiten van de ogen alleen normalisatie van z- scores van bèta-, high-bèta- en gammagolven bij de controlegroep groep (qEEG); (2) afname van aantal afwijkende voxels van alle frequentiegolven behalve gammagolven bij beide groepen post-interventie bij het openen van de ogen, bij het sluiten van de ogen alleen afname van afwijkende voxels van globale, low-bèta-,bèta-, high-bèta- en gammagolven bij experimentele groep (qEEG); (3) normalisatie van amplitude en coherentie van de hersengolven binnen standaarddeviatie bij zowel experimentele als controlegroep en bij het openen als sluiten van de ogen
Kwan (19)	NFS (bèta-reducerend) (10)	CBT-I (6)	(1) afname van bèta activiteit en toename thèta en alfa golven zowel bij NFT als CBT-I, grotere verandering bij NFT
Pérez-Elvira (38)	LZT (30)	geen	(1) normalisatie van z-scores vanaf 10 sessies LZT(qEEG); (2) normalisatie van z-scores van 90.63% van de hersengolven na 30 sessies LZT

Schabus (2014) (32)	NFS (SMR-NF)(10)	PFT (5)	(1) toename van SMR-activiteit naarmate de sessies vorderen bij NFT; (2) toename van aantal snelle slaapspoelen naarmate de SMR-activiteit steeg; (3) lineair verband tussen SMR-activiteit, snelle slaapspoelen en nachtelijke geheugenconsolidatie
Schabus (2017) (33)	NFS (SMR-NF)(12)	PFT (12)	(1) Zowel tijdens NFT als PFT toename SMR-activiteit maar grotere toename bij NFT dan PFT en grotere toename bij MP dan insomnie; (2) geen toename SMR-frequentie direct na NFT en PFT (EEG); (3) zowel bij NFT als PFT geen toename in het aantal slaapspoelen post-interventie
Tegeler (34)	HIRREM-NF (8-12 sessies)	UC (3 weken)	(1) afname hoogfrequente hersengolven in temporale hersenlobi post-interventie bij HIRREM-NF, niet bij UC

3.3.3 Activiteit op MRI

De studies van Li et al. (24-25) onderzochten of amygdala-based rtfMRI-NFT afwijkende activiteit in de amygdala en andere hersengebieden betrokken bij emotieregulatie bij personen met insomnie kan herstellen door het vormen van nieuwe connecties (neuroplasticiteit) (zie tabel 9). De eerste studie (24) maakte hiervoor gebruik van Degree Centrality (DC) en Functionele Connectiviteit (FC). Onder DC verstaat men het aantal functionele verbindingen die een bepaalde hersenregio heeft met alle andere hersenregio's. Hoe groter de DC, hoe meer connecties een bepaalde regio heeft met de rest van het brein en hoe groter de activiteit van deze regio. Daarnaast werden ook de verbindingen die bijdroegen aan deze toename (FC) onderzocht. Li et al. rapporteerden na drie sessie rtfMRI-NFT een toegenomen DC in de rechter postcentral gyrus (PoCG), rolandic operculum (ROL), insula en de superior parietal gyrus (SPG) en een afgenomen DC in de rechter supramarginal gyrus (SMG), inferior parietal gyrus (IPG), angular gyrus (ANG), middle occipital gyrus (MOG) en in de middle temporal gyrus (MTG). Aan de basis hiervan zag men veranderingen in FC over het gehele brein: zo was er een toename van FC in de prefrontale cortex, frontale cortex, pariëtale cortex, occipitale cortex en subcortex en een afname van FC in de prefrontale cortex, pariëtale cortex, occipitale cortex, temporale cortex en subcortex.

De tweede studie (25) maakte gebruik van Regionale Homogeniteit (ReHo). Hiermee wordt de mate van synchroniciteit van een hersengebied met zijn naburige gebieden bedoeld. De studie onderzocht of NF zones met afwijkende ReHo kan herstellen. Bij personen met chronische insomnie werd een verhoogde ReHo in de dorsal medial prefrontal cortex (DMPFC), linker dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC) en in de supplementary motor area (SMA) en een verlaagde ReHo in de cerebellum anterior lobe (CAL) waargenomen. Na drie sessies rtfMRI training rapporteert men een afgenomen ReHo in de bilaterale MPFC, de linker DLPFC en SMA en is de ReHo van de bilaterale CAL toegenomen.

Tabel 9: activiteit diepe hersenstructuren

Studie	Techniek	Controle	Uitkomsten
Li (24)	rtfMRI-NF (3)	geen	(1) toename DC in rechter PoCG, ROL, insula, SPG, afname DC in rechter SMG, IPG, ANG, MOG, MTG; (2) toename FC in prefrontale cortex, pariëtale cortex, occipitale cortex, temporale cortex en subcortex, afname FC in prefrontale cortex, pariëtale cortex, occipitale cortex, temporale cortex en subcortex
Li (25)	rtfMRI-NF (3)	geen	(1) afname ReHo in bilaterale DMPFC, SMA en linker DLPFC, toegenomen ReHo in CAL

3.3.4 Vragenlijsten

In totaal gebruikten 11 artikels vragenlijsten om de invloed van BF en NF op **slaapklachten** (PSQI, ISI, Holland Sleep Disorders Questionnaire (HSDQ), Medical Outcomes Survey- Sleep Scale (MOS-SS), Visual Analogue Scale (VAS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Glasgow Sleep Effort Scale (GSES), Pre-Sleep Arousal Score (PSAS), Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS-16)), **levenskwaliteit** (36-item Short Form Health Survey (SF-36), World Health Organisation Quality Of Life Questionnaire (WHOQOL)), **angstklachten** (Beck Anxiety Inventory (BAI), Hamilton Anxiety Scale (HAMA)), **depressie** (Depression Anxiety Stress Scale (DASS), Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)) **en pijn** (Brief Pain Inventory (BPI), Subjective Units of Disturbance (SUD)) op een subjectieve manier op te beoordelen (zie tabel 10).

Acht studies (19,24-25,30,32-33,35,39) gebruikten de PSQI-score om de subjectieve slaapkwaliteit te beoordelen. Bijna alle studies (24-25,30,32-33,35,39) rapporteerden een verbetering van de subjectieve slaapkwaliteit gemeten via PSQI. De studie van Huang et al. rapporteerde geen significant verschil in de afname van de PSQI-score tussen BAZ, OZ en AAZ. Wel was er bij de AAZ-groep een significant hogere score op sleep duration dan bij OZ en BAZ, men zag geen significant verschil tussen de twee andere groepen. Daarnaast rapporteerde deze studie een significant hogere score op sleep disturbances bij de BAZ-groep dan bij de AAZ en OZ, deze twee groepen hadden geen significant verschil. De studie van Krepel et al. beoordeelde de slaapklachten niet alleen via de PSQI-score maar ook via de HSDQ-score. Men rapporteerde naast een afname van PSQI totaal ook een afname van HSDQ totaal en HSDQ insomnie en een toename van PSQI sleep duration met gemiddeld een half uur na 40 of 60 sessies SMR-NF en na 3-6 maanden follow-up. Daarnaast was er een statistisch significant verschil in sleep duration tussen 'learners' en 'non learners' waarbij 'learners' gemiddeld een uur langer slapen. Er waren geen significante verschillen tussen 40 of 60 sessies. Bekker et al. onderzocht naast de subjectieve slaapkwaliteit (via PSQI en MOS) ook het effect van neurofeedback op subjectieve klachten van slaperigheid (ESS), angst en depressie (DASS) en pijn (PST). Deze studie zag na 10 sessies ISF-NF niet alleen een verbetering van de PSQI-score maar ook van de DASS-score en dit bij zowel gezonde slapers als bij personen met insomnie. Na interventie was er geen statistisch significante verbetering van de andere vragenlijsten bij beide groepen. Eén studie (38) beoordeelde de subjectieve slaapkwaliteit via de VAS-score. Deze rapporteerde een verbetering van de VAS-score met 71 punten na 30 sessies LZT bij een 31-jarige man. Zes studies (19,24-25, 34, 36-37) gebruikten de ISI-score om de ernst van de slaapklachten op te volgen. De studie van Kwan et al. onderzocht naast de subjectieve slaapkwaliteit en de ernst van de slaapproblemen ook het effect van neurofeedback op angst (BAI), klachten van slaperigheid (ESS), arousal voor het slapen gaan (PSAS), de moeite om in slaap te vallen (GSES) en dysfunctionele overtuigingen over de slaap (DBAS-16). Kwan et al. rapporteerden een afname van PSQI, ISI, PSAS en BAI na 10 sessies NFT. Na zes sessies CBT-I zag men een afname van PSQI, ISI, PSAS, GSES en DBAS-16. Men rapporteerde daarnaast een sterkere daling van PSQI en DBAS-16 na CBT-I. De twee studies van Li et al. onderzochten ook het effect van rtfMRI-NFT op angst (HAMA) en depressie (BDI) (HAMD). Deze rapporteerden na drie sessies een afname van PSQI, ISI, BDI en HAMA. Er was geen significante verbetering van de HAMD-score. De twee studies van Schabus et al. rapporteerden beiden naast een afname van de PSQI-score ook een verbetering van de subjectieve levenskwaliteit bevestigd via de WHOQOL-score post-interventie na zowel SMR-NFT als PFT en na 3 maanden follow-up (32-33). De studie van Tang et al. onderzocht het effect op depressie (PHQ-9) en pijn (BPI). Hierin werd er naast een afname van de ISI-score ook een verbetering van de PHQ-9 en BPI (pijn die interfereert met het dagelijks functioneren, ergste pijn, mogelijkheid om door te slapen, invloed van pijn op het gemoed, invloed van pijn op de levenskwaliteit) na 4 sessies AVS (geen controle)

gerapporteerd. Na Bonferroni correctie voor geslacht was dit effect alleen maar significant voor ISI en BPI (invloed op dagelijks functioneren). In de case report van Orakpo et al. had een 32-jarige man met chronische pijn na 20 sessies ISF- NF naast een afname van de ISI-score (van 17 naar 1) ook een afname van de pijn gemeten via de SUD-score (pain related insomnia en pain severity score). Ten laatste was er nog een studie die niet alleen een significante verbetering van de ISI-score maar ook een afname van klachten van depressie via de CES-D score rapporteerde na 8-12 sessies HIRREM-NFT en dit niet bij de controlegroep (UC). Men rapporteerde geen significante veranderingen van de SF-36 Health and well being score. (34).

Tabel 10: subjectieve slaap-en levenskwaliteit via vragenlijsten

Studie	Techniek	Controle	Uitkomsten
Bekker (39)	NFS (ISF-NF)	gezonde slapers	verbetering van PSQI en DASS post-interventie bij zowel experimentele als controlegroep
Huang (30)	BAZ	AAZ, OZ	(1) de AAZ -groep had de grootste afname in PSQI-score (AAZ: 3.725 vs.BAZ: 2 vs. OZ: 2.29) maar niet significant verschillend; (2) de succes rate was het hoogst in de AAZ -groep (AAZ: 27.8% vs. OZ: 21.4% vs. BAZ: 5.9%) maar niet significant verschillend
Krepel (35)	NFS (SMR-NF)	geen	(1) significante daling van PSQI totaal, HSDQ totaal, HSDQ insomnie en significante toename van PSQI sleep duration na interventie en na follow-up; (2) toename sleep duration met gemiddeld een half uur waarbij significant verschil tussen 'learners' en 'non learners' waarbij learners gemiddeld 1 uur langer slapen
Kwan (19)	NFS (bèta-reducerend)	CBT-I	afname PSQI, ISI, PSAS en BAI bij NFT, afname PSQI, ISI, PSAS, GSES en DBAS-16 bij CBT-I, sterkere daling PSQI en DBAS-16 bij CBT-I
Li (24)	rtfMRI-NF	geen	afname PSQI, ISI, BDI, HAMA, geen afname HAMD

Li (25)	rtfMRI-NF	geen	afname PSQI, ISI, BDI, HAMA, geen afname HAMD
Schabus (32)	NFS (SMR-NF)	PFT	afname PSQI en WHOQOL bij zowel NFT als PFT post-interventie en na follow-up
Schabus (33)	NFS (SMR-NF)	PFT	afname PSQI en WHOQOL bij zowel NFT als PFT post-interventie en na follow-up

3.3.5 Subjectieve slaapparameters via slaapdagboek

Drie studies onderzochten het effect op subjectieve slaapparameters bevestigd via een slaapdagboek (zie tabel 11). Deze werd voor, tijdens en na de interventie ingevuld. De onderzochte parameters zijn SOL (19, 36,33), TST (19, 36,33), SE (19,36), TIB (19), WASO (19,36) en subjectieve slaapkwaliteit (19).

Eén studie (19) rapporteerde een toename van TST, SE en slaaptevredeheid en een afname van SOL na 10 sessies bèta-reducerende NFT en een toename van SE en slaaptevredeheid en afname van WASO na zes sessies CBT-I.(19) In deze studie was er geen significante verandering van TIB. De andere studie (36) rapporteerde geen significanteveranderingen in SOL, TST, WASO en SE na 4 sessies audiovisuele stimulatie. (geen controlegroep) Ook de derde studie (33) zag geen verbetering van SOL en TST na zowel 12 sessies NFT als PFT.

Tabel 11: subjectieve slaapparameters via slaapdagboek

Studie	Techniek	controle	Uitkomst
Kwan (19)	NFS (bèta-reducerend) (10)	CBT-I (6)	toename TST, SE en slaaptevredeheid en afname SOL bij NFT, toename SE en slaaptevredeheid en afname WASO bij CBT-I, geen verschil voor TIB
Tang (36)	AVS	geen	Geen significante veranderingen in SOL,WASO, SE en TST

Schabus (33)	NFS (SMR-NF) (12)	PFT (12)	Geen significante veranderingen in SOL en TST post-interventie na NFT en PFT
---------------------	-------------------	----------	--

3.3.6 Objectieve slaapparameters via PSG

Zes studies (24-25,29,32-33, 35) onderzochten het effect van BF en NF op objectieve slaapparameters gemeten via PSG (zie tabel 12). De onderzochte parameters zijn: SOL (24-25, 29 32-33, 35), SE (24-25, 29, 32-33,35), TST (24-25, 29, 32-33, 35), WASO (29,32-33, 35), NOA (29, 24-25, 32-33), TIB (32-33), non rapid-eye movement sleep stage 1% (N1%) (29, 32-33), non rapid-eye movement sleep stage 2% (N2%) (29, 32-33), non rapid-eye movement sleep stage 3 % (N3%) (29, 32-33), rapid-eye movement sleep stage % (R%) (29, 32-33). Daarnaast berekenden de Zambotti et al ook de awakening index, de arousal index en de fragmentatie index.

De studies hebben tegenstijdige resultaten. Vier studies rapporteerden geen significante verbetering van objectieve slaapparameters (24-25, 33, 35) na respectievelijk 3 sessies rtfMRI-NF training (24-25), 40 of 60 sessies SMR-NF (35), 12 sessies SMR-NFT en na 12 sessies PFT (33). In hun studie in 2014 rapporteerden Schabus et al wel een verbetering van SOL en NOA en een toename van N3% na 10 sessies SMR-NFT. Dit werd niet waargenomen na 5 sessies PFT. Ook was er geen statistisch significante verbetering van de andere objectieve slaapparameters (SE, TST, WASO, TIB, N1%, N2%, R%). Een andere studie (29) rapporteerde een afname van de fragmentatie index en NOA na respiratoire biofeedback in vergelijking met de controlenacht. Voor de andere slaapparameters (SOL, SE, TST, WASO, N1%, N2%, N3%, R%, awakening index en arousal index) was er geen significante verandering.

Tabel 12: objectieve slaapparameters via PSG

Studie	Techniek	Controle	Uitkomsten
de Zambotti (29)	respiratoire biofeedback	controle	afname van fragmentatie-index en NOA bij HRVB in vergelijking met de controlegroep
Krepel (35)	NFS (SMR-NF)	geen	geen significante verbetering van TST, WASO, SOL EN SE

Li (24)	rtfMRI-NF	geen	geen significante verbeteringen van TST, SOL, SE, NOA
Li (25)	rtfmri-nf	geen	geen significante verbeteringen van TST, SOL, SE, NOA
Schabus (32)	NFS (SMR-NF)	PFT	afname SOL, NOA en toename N3% (slow wave tijd) post-interventie bij NFT en niet PFT
Schabus (33)	NFS (SMR-NF)	PFT	geen verbetering van objectieve slaapparameters post-interventie bij zowel bij NFT als PF

3.3.7 Neurocognitieve testen

Als laatste onderzochten twee studies (34, 39) het effect van BF en NF op de neurocognitieve functie (zie tabel 13). De studie van Bekker et al. rapporteerde geen verbetering na 10 sessies ISF-NF bij zowel gezonde slapers als bij personen met insomnie voor de volgende testen: verbaal memory test, finger tapping test, symbol digit coding, stroop test, shifting attention test, continuous performance test. Ook bij Tegeler et al. zag men zowel na 8 tot 12 sessies HIRREM-NF als bij de controlegroep (UC) geen significante verbeteringen.

Tabel 13: neurocognitieve testen

Studie	Techniek (sessies)	Controle (sessies)	Uitkomsten
Bekker (39)	NFS (ISF-NF)	gezonde slapers	geen verbetering van neurocognitieve functie zowel bij gezonde slapers als personen met insomnie
Tegeler (34)	HUC (8-12)	UC (drie weken)	geen verbetering van neurocognitieve functie

4. Discussie

Deze literatuurstudie onderzocht de inzetbaarheid van bio-en neurofeedback in de diagnostiek en behandeling van chronische insomnie. Slechts één artikel onderzocht bio-en neurofeedback als diagnostische tool. De focus lag voornamelijk op de behandeling van insomnie. Er is dan ook gekozen om alleen de behandeling te bespreken in de onderstaande discussie. Het effect van BF en NF op verschillende uitkomsten werd onderzocht. Zo werd eerst gekeken of het gebruik van BF en NF wel degelijk kan zorgen voor een afname van somatische en cognitieve arousal en afwijkende hersenactiviteit kan herstellen. Daarnaast werd de invloed hiervan op subjectieve (via vragenlijsten en slaapdagboek) en objectieve slaapkwaliteit (via PSG) onderzocht. Ook het effect op levenskwaliteit en neurocognitieve functie werd besproken. De resultaten worden hieronder kort samengevat, telkens wordt de gebruikte controlegroep vermeld omdat dit belangrijk is voor interpretatie.

4.1 Samenvatting resultaten

Drie studies (29, 31, 35) rapporteerden een afname van de fysiologische arousal. Deze rapporteerden een afname van de bloeddruk, ademhalingsfrequentie en toename van HRV-indices en van de vinger-en lichaamstemperatuur. Deze studies hadden oftewel geen controlegroep (35) of geen interventie (29) en usual care (31) als controle. Voor HR zijn er tegenstrijdige resultaten. De studie van Kwan et al. rapporteerde geen afname van HR post-interventie na zowel NFT als CBT-I. Verder onderzoek naar HR is noodzakelijk. (19)

De studies (19, 32-35, 38) zijn het er ook over eens dat het gebruik van bio-en neurofeedback de cognitieve arousal doet dalen en de hersenactiviteit naargelang het gekozen protocol kan veranderen. Eén studie (34) vergeleek met UC, alleen bij de experimentele groep was er een afname van de cognitieve arousal. Twee studies (35,38) rapporteerden een normalisatie van de z-scores (35, 38), een afname van het aantal afwijkende voxels en van de amplitude en een normalisatie van de coherentie bij zowel gezonde slapers als personen met insomnie. (35) Beide studies hadden geen controlegroep.

De twee studies van Li et al beschreven beiden hetzelfde experiment en rapporteerden beiden een herstel van de afwijkende activiteit van de diepe hersenstructuren. Veranderingen in DC (32), FC (32) en ReHo (33) werden gerapporteerd. Deze studies gebruikten geen controlegroep.

Acht studies (19,24-25,30,32-33,35,39) rapporteerden een afname van de PSQI-score post-interventie. Vier studies gebruikten geen controlegroep (24-25,35, 39). Eén studie (35) zag

daarnaast ook een toename van PSQI sleep duration met gemiddeld een half uur, daarnaast zag studie en een significant verschil tussen 'learners' en 'non-learners' waarbij de learners een uur langer slapen.

Zes studies (19,24-25,34, 36-37) rapporteerden een verbetering van de ISI-score post-interventie. Vier studies (24-25, 36-37) hiervan hadden geen controlegroep, één studie was een case report. Eén studie (34) vergeleek met UC en zag alleen bij de experimentele groep een afname post-interventie en na follow-up.

Het effect op subjectieve slaapparameters bevraagd via een slaapdagboek werd onderzocht door drie studies (19, 33, 36). Deze studies hebben tegenstrijdige resultaten. Twee studies (33, 36) zagen geen verschil post-interventie. Eén studie gebruikte geen controlegroep (36), de andere studie (33) maakte gebruik van een placebocontrole.

Zes studies (24-25, 29,32-33,35) onderzochten het effect op objectieve slaapkwaliteit gemeten via PSG. Deze studies hebben tegenstrijdige resultaten. Vier studies (24-25,33,35) zagen geen significante veranderingen. Drie studies gebruikten geen controlegroep (24-25, 35). In één studie (29) werd een afname van NOA en slaapfragmentatie in vergelijking met de controlegroep (geen interventie) gezien.

Twee studies (34,39) onderzochten het effect op neurocognitieve functie, beiden rapporteerden geen verschil post-interventie. Eén studie (34) maakte gebruik van UC als controle, de andere studie had geen echte controlegroep maar vergeleek met gezonde slapers. (39)

Aangezien het merendeel van de geïncludeerde studies oftewel geen controlegroep heeft of geen interventie en UC als controle heeft is het moeilijk om de effectiviteit van BF en NF te beoordelen. Hierdoor maakten Schabus et al. gebruik van een placebo controlegroep. Hun eerste studie uit 2014 had een single blinded studiedesign. Deze rapporteerde een toename van SMR-golven en snelle slaapspoelen naarmate de 10 sessies NFT vorderden. Men zag geen toename na 5 sessies PFT. Daarnaast werd er ook een verbetering van objectieve SOL, NOA en tijd in trage hersengolven gerapporteerd. Ook zag men bij beide groepen een verbetering van de PSQI-score en subjectieve levenskwaliteit post-interventie en na 1 maand follow-up. Dit kan mogelijks verklaard worden door een placebo-effect. In 2017 hebben Schabus et al. de studie herhaald maar nu met een dubbelblind design. Hierbij was er zowel tijdens NFT als PFT een toename in SMR-golven, deze was groter bij de NFT-groep en groter en sneller bij personen met misperceptie insomnie. Deze toename was niet blijvend bij beide groepen na de training. Een mogelijke verklaring voor de tegenstrijdige resultaten tussen de twee studies is mogelijks de oudere leeftijd en ergere klachten van insomnie bij de laatste studie waardoor de deelnemers

trager leerden. Daarnaast werd er opnieuw bij beide groepen een verbetering van de PSQI-score gerapporteerd post-interventie en na follow-up. Men rapporteerde geen verbetering van de subjectieve SOL en TST. Deze studie zag in tegenstelling tot de eerdere studie bij beide groepen geen veranderingen in objectieve slaapparameters. Dit verschil kan mogelijks verklaard worden door het single blinded studiedesign van de eerdere studie. Hierdoor voelde de NFT-groep zich beter ondersteund en geholpen door de onderzoekers.

CBT-I is de standaardbehandeling bij chronische insomnie. Het verschil in effectiviteit tussen NFT en CBT-I werd onderzocht in één studie (19). Deze rapporteerde geen superioriteit ten opzichte van neurofeedback. Bij zowel CBT-I als NFT werd een verbetering van subjectieve en objectieve slaapuitkomsten gezien. Zo was er een sterkere afname van cognitieve arousal bij de NFT-groep en een grotere afname van de PSQI-score bij de CBT-I -groep. Een mogelijke conclusie hier kan zijn dat CBT-I een betere werkzaamheid heeft bij personen waarbij maladaptief gedrag, gewoontes en gedachten aan de basis liggen van de slaapproblemen. BF en NF kunnen dan mogelijks beter gebruikt worden wanneer er voornamelijk sprake is van een te hoge arousal.

Ten laatste was er ook één studie die het effect van BFT als additieve therapie samen met medicatie (BAZ) op de PSQI-score onderzocht. Deze studie vergeleek BAZ met accupunctuur en medicatie (AAZ) en medicatie (OZ) alleen. Men rapporteerde geen significante verschillen tussen de drie groepen post-interventie. Wel was er een algemeen grotere afname en succes rate bij de AAZ-groep. Ook was de PSQI sleep duration score significant hoger bij de AAZ-groep en de PSQI sleep disturbances score hoger bij de BAZ-groep.

4.2 Beperkingen en limitaties

Tijdens het onderzoeksproces ben ik op wat beperkingen en limitaties gestoten. Allereerst is het door de methodologische heterogeniteit tussen de verschillende artikels moeilijk om conclusies te trekken. Zo hebben alle studies een ander studiedesign (RCT, klinische trial zonder controlegroep, case report, quasi experimenteel onderzoek), gebruikten de studies verschillende technieken van BF (HRV-BF, respiratoire biofeedback, TEMP-BF, EMG-BF) en NF (AVS, SNF, LZT, rtfMRI-NF), hadden deze ook allen een verschillend protocol (SMR, bèta reducerend, thèta stimulerend, geïndividualiseerd), een verschillend aantal trainingssessies, een verschillende follow-up periode, een andere controlegroep (geen controlegroep, geen interventie, PFT, UC, CBT-I), en een andere evaluatiemethode.

Een tweede beperking is het grote aantal verschillende uitkomsten. De studies maakten allen gebruik van verschillende uitkomsten wat het erg moeilijk maakt deze met elkaar te vergelijken. Door het grote aantal uitkomsten worden sommige uitkomsten slechts besproken door een beperkt aantal artikels (soms slechts één artikel). Het is daarom niet mogelijk hieruit conclusies te trekken.

Een derde beperking is de klinische heterogeniteit tussen de artikels. Zo hebben de studies allemaal een ander aantal deelnemers, andere inclusie-en exclusiecriteria en een andere ernst en duur van de slaapproblemen. Daarnaast zijn niet alle deelnemers gediagnosticeerd door een klinisch specialist maar voldoen deze aan de criteria voor chronische insomnie. Sterker nog: er werden zelfs drie studies opgenomen waarin het niet duidelijk is of de deelnemers aan deze criteria voldoen. In deze studies gaat het telkens om personen met chronische pijn en een majeure depressie. Deze studies werden opgenomen aangezien de deelnemers een ISI-score hadden groter dan 15 en een PSQI-score groter dan 5. Dit maakt het natuurlijk weer moeilijker de studies met elkaar te vergelijken. Daarnaast hebben deze studies ook een lagere interne validiteit en kunnen de resultaten mogelijks te wijten zijn aan andere variabelen. Toch leek het belangrijk deze studies te includeren omdat insomnie een heterogene aandoening is en de andere studies en de overgrote meerderheid van de beschikbare literatuur zich focust op personen zonder andere comorbidity's, slaapproblemen of middelengebruik.

Een vierde beperking is het kleine aantal artikels met betwistbare kwaliteit. Door een gebrek aan recente kwalitatieve dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies werden naast 7 RCT's ook vier klinische ongecontroleerde trials, twee case reports en één quasi-experimentele studie opgenomen in deze literatuurstudie. Door het ontbreken van een goede sampling size en actieve controlegroep (placebo) is het niet mogelijk om de resultaten zomaar als juist te interpreteren.

4.3 Aanbevelingen voor verder onderzoek

Zoals eerder besproken is er een groot tekort aan studies met een hoog kwalitatieve methodologie. Zo is er nood aan placebogecontroleerde studies. Zonder placebogroep is het moeilijk om de effectiviteit van BF en NF te beoordelen. Verbeteringen in subjectieve en objectieve slaapparameters zouden mogelijks veroorzaakt kunnen worden door therapie onafhankelijke variabelen zoals zorg, ondersteuning, empathie en medeleven van de zorgverleners. (26) Om confounding variabelen (geslacht, leeftijd...) tussen de experimentele groep en placebogroep te vermijden is een volledige randomisatie noodzakelijk. Ook andere variabelen zoals motivatie en verwachtingen moeten in kaart gebracht worden en de placebogroep moet ook voor deze variabelen matchen met de experimentele groep. Idealiter

hebben deze studies ook een dubbelblind studiedesign. Dit om bias van de onderzoekers te voorkomen. Zo is het belangrijk er op bedacht te zijn dat bij enkelblinde studies de onderzoekers mogelijks de experimentele groep een andere behandeling en ondersteuning geven waardoor de deelnemers zich beter geholpen voelen.(22) Daarnaast is het noodzakelijk om de resultaten van de placebogroep met de nodige voorzichtigheid te interpreteren. Het is namelijk mogelijk dat door het geven van een beloning na het versterken of verzwakken van random hersengolven de placebogroep het slechte gedrag aanleert. Om neurologische veranderingen te vermijden is het belangrijk om bij de placebogroep afwisselend gebruik te maken van verschillende golffrequenties. (22). Ook de feedback bij de placebogroep moet zoveel mogelijk overeen komen met deze van de experimentele groep. Zo moet de manier waarop en ook de mate van positieve feedback gelijk zijn. (26) Om de resultaten te kunnen generaliseren of te kunnen vergelijken met andere studies is het ook noodzakelijk dat toekomstige studies een voldoende aantal deelnemers hebben. (22). Om de werkzaamheid van BF en NF objectief te kunnen vaststellen is het waardevol om ook objectieve data zoals veranderingen op EEG, fMRI, PSG en fysiologische parameters te onderzoeken en te includeren (22). Daarnaast is het ook belangrijk dat er duidelijke guidelines gesteld worden in verband met de duur van de interventie, de trainingsfrequentie en het totale aantal trainingssessies. Zo is er een grote onenigheid over het aantal sessies dat noodzakelijk is om veranderingen waar te nemen. Een goede beschrijving van het aantal sessies en de duur van de interventie is essentieel indien men de resultaten van verschillende studies onderling met elkaar wilt vergelijken. (22)

Een belangrijke oorzaak van de tegenstrijdige resultaten tussen de verschillende studies is de klinische heterogeniteit. Insomnie is een heterogene aandoening, het zou daarom nuttig kunnen zijn om deze populatie onder te verdelen in verschillende subtypes en dit niet alleen op basis van slaap gerelateerde variabelen maar ook op basis van andere karakteristieken zoals persoonlijkheidskenmerken, medische voorgeschiedenis en levensgebeurtenissen. Daarnaast kan ook gebruik gemaakt worden van objectief meetbare cognitieve of fysiologische parameters. Dit kan de klinische heterogeniteit tussen de studies verminderen waardoor de resultaten niet alleen beter te vergelijken en repliceren zijn maar ook de therapieën geoptimaliseerd kunnen worden. (25) In de review van Melo et al. wordt de studie van Hauri et al. besproken. Hierin hebben de onderzoekers opgemerkt dat personen met een hoge zelf gerapporteerde spanning een sterkere verbetering hebben van hun subjectieve slaapkwaliteit na EMG-BF en dat SMR-NF een hogere werkzaamheid heeft bij personen met een lage zelf gerapporteerde spanning. Ook was er in deze studie alleen maar een verbetering van objectieve slaapparameters (SOL en TST) wanneer de groep haar optimale therapie had gekregen. Verder onderzoek hiernaar is aangewezen. (26) Het kan mogelijks interessant zijn om dit ook voor andere parameters en verschillen te onderzoeken om zo tot de meest efficiënte behandeling te komen.

4.4 Conclusie

Uit de resultaten van de studies opgenomen in deze systematische review kan men concluderen dat het gebruik van bio-en neurofeedback wel degelijk voor een afname van somatische en cognitieve stress zorgt. Dit is in overeenstemming met de hyperarousal theorie. De studies zijn het er ook over eens dat neurofeedback naargelang het gekozen protocol de hersengolfactiviteit kan aanpassen, wel is niet duidelijk hoelang deze verandering in stand blijft. De studies van Li et al. doen daarnaast vermoeden dat bio-en neurofeedback ook afwijkende activiteit van dieper gelegen hersenstructuren kan herstellen. Daarnaast werd onderzocht of deze objectief waarneembare veranderingen zich ook uiteten in verbetering van de subjectieve en objectieve slaapkwaliteit. De studies rapporteerden een afname van de PSQI-score en de ISI- score. De studies hadden tegenstrijdige resultaten voor SOL, NOA, slaapfragmentatie en tijd in laagfrequente hersengolven gemeten via PSG. Daarnaast was er ook onenigheid tussen de studies voor SOL, TST, SE en slaaptevredeheid gerapporteerd via een slaapdagboek. Er werden geen veranderingen van de neurocognitieve functie waargenomen.

Door het kleine aantal studies per uitkomst en door het beperkt en mineur studiedesign (geen placebocontrole en kleine sample size) van de opgenomen studies is het niet mogelijk de resultaten te generaliseren. Daarnaast gebruikten veel studies geen follow-up periode. Door zowel de grote klinische heterogeniteit binnen de studie als tussen de studies en de grote methodologische heterogeniteit tussen de studies is het niet mogelijk de resultaten met elkaar te vergelijken. Er is dus een grote nood aan kwalitatieve dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studies die de werkzaamheid van bio-en neurofeedback in de diagnostiek en behandeling van chronische insomnie onderzoeken.

Referenties

1. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The Pathophysiology of Insomnia. CHEST. April 2015;147(4):1179-92
2. PsychCentral. DSM-5 criteria for insomnia (internet). 2022 (geraadpleegd op 6 februari 2023). Beschikbaar via: <https://psychcentral.com/disorders/insomnia-symptoms>
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. Slaapproblemen en slaapmiddelen (internet). 2014 (geraadpleegd op 6 februari 2023). Beschikbaar via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/slaapproblemen-en-slaapmiddelen>
4. Gillin JC, Byerley WF. The Diagnosis and Management of Insomnia. N Engl J Med. 25 januari 1990;322:239-48
5. Billard M, Bentley A. Is insomnia best categorized as a symptom or disease? Elsevier Sleep Medicine 2004;5(1):35-40
6. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Grosej LD, Ellis JG et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of Sleep Research. December 2017;26(6):675-700
7. Roth T. Insomnia, Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. Journal of Clinical Sleep Medicine. 15 augustus 2007;3(5):1550-9397
8. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Elsevier Sleep Medicine Reviews. Mei 2002;6(2):97-111
9. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socioprofessional impact of insomnia. Sleep. September 2002;25(6):621-5
10. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Bercher M, Perlis M et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of its concept and evidence. Elsevier Sleep Medicine Reviews. Februari 2010;14(1):19-31
11. Harvey HG. A cognitive model of insomnia. Elsevier Behaviour Research and Therapy. Augustus 2002; 40(8):869-93

12. Perlis M, Shaw P, Cano G, Espie C. Models of insomnia. *Princ Pract Sleep Med.* 2011;5850-65
13. Kupfer DJ, Reynolds CF. Management of Insomnia. *N Engl J Med.* 1997;336:341-6
14. Tijdschrift voor neuropsychologie. Diagnostiek van slaapstoornissen (Internet).2019 (geraadpleegd op 12 februari 2023). Beschikbaar via:
https://www.tvnp.nl/inhoud/tijdschrift_artikel/NP-14-3-2/Diagnostiek-van- slaapstoornissen
15. Frank DL, Khorshid L, Kiffer JF, Moravec CS, McKee MG. Biofeedback in medicine: who, when, why and how? *Ment Health Fam Med.* Juni 2010;7(2):85-91
16. Giggins OM, McCarthy Persson U, Cauldfield B. Biofeedback in rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.* 18 juni 2013;10:60
17. Zucker TL, Samuelson KW, Muench F, Greenberg MA, Gevirtz RN. The Effects of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback on Heart Rate Variability and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 25 april 2009;34:135-43
18. Marzbani M, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic Clin Neurosci.* April 2016;7(2):143-58
19. Kwan Y, Yoon S, Suh S, Choi S. A Randomized Controlled Trial Comparing Neurofeedback and Cognitive-Behavioural Therapy for Insomnia Patients: Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback.* 11 februari 2022;47:95-106
20. Gunkelman JD, Johnstone J. Neurofeedback and the brain. *Journal of Adult Development.* Augustus 2005;12:93-8
21. Demos JN. *Getting Started with Neurofeedback.* New York: W.W. Norton and Company.2005;304
22. Huang J, Ren L, Yang F, Yang L, Yan K. Empowered Virtual Reality Integrated Systems for Sleep Stage Classification and Quality Enhancement. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2022;30:1494-1503

23. Lambert-Beaudet F, Journault WG, Rudziavic Provençal A, Bastien CH. Neurofeedback for insomnia: Current state of research. *World J Psychiatry*. 2021 Oct 19;11(10):897-914
24. Li X, Li Z, Zou Z, Wu X, Gao H, Wang C et al. Real-Time fMRI Neurofeedback Training Changes Brain Degree Centrality and Improves Sleep in Chronic Insomnia Disorder: A Resting-State fMRI Study. *Front Mol Neurosci*. 2022 Feb 23;15:825286
25. Li Z, Liu J, Chen B, Wu X, Zou Z, Gao H et al. Improved Regional Homogeneity in Chronic Insomnia Disorder After Amygdala-Based Real-Time fMRI Neurofeedback Training. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 30;13:863056
26. Melo DLM, Carvalho LBC, Prado LBF, Prado GF. Biofeedback Therapies for Chronic Insomnia: A Systematic Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2019 Dec;44(4):259-69
27. Lovato N, Miller CB, Gordon CJ, Grunstein RR, Lack L. The efficacy of biofeedback for the treatment of insomnia: a critical review. *Sleep Med*. 2019 Apr;56:192-200
28. Buckelew SP, DeGood DE, Taylor J, Cunningham NB, Thornton J, MacKewn A. Neuroflexibility and Sleep Onset Insomnia Among College Students: Implications for Neurotherapy. *Journal of Neurotherapy*. 2013;17(2):106-15
29. de Zambotti M, Sizintsev M, Claudatos S, Barresi G, Colrain IM, Baker FC. Reducing bedtime physiological arousal levels using immersive audio-visual respiratory bio-feedback: a pilot study in women with insomnia symptoms. *J Behav Med*. 2019 Oct;42(5):973-83
30. Huang HT, Lin SL, Lin CH, Tzeng DS. Comparison Between Acupuncture and Biofeedback as Adjunctive Treatments for Primary Insomnia Disorder. *Altern Ther Health Med*. 2017 Jul;23(4):at5471
31. Lin IM, Fan SY, Yen CF, Yeh YC, Tang TC, Huang MF et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increased Autonomic Activation and Improved Symptoms of Depression and Insomnia among Patients with Major Depression Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 May 31;17(2):222-32
32. Schabus M, Heib DP, Lechinger J, Griessenberger H, Klimesch W, Pawlizki A et al. Enhancing sleep quality and memory in insomnia using instrumental sensorimotor rhythm conditioning. *Biol Psychol*. 2014 Jan;95:126-34

33. Schabus M, Griessenberger H, Gnjezda MT, Heib DPJ, Wislowska M, Hoedlmoser K. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. *Brain*. 2017 Apr 1;140(4):1041-52
34. Tegeler CH, Kumar SR, Conklin D, Lee SW, Gerdes L, Turner DP et al. Open label, randomized, crossover pilot trial of high-resolution, relational, resonance-based, electroencephalic mirroring to relieve insomnia. *Brain Behav*. 2012 Nov;2(6):814-24
35. Krepel N, Egtberts T, Touré-Cuq E, Bouny P, Arns M. Evaluation of the URGO Night Tele-neurofeedback Device: An Open-label Feasibility Study with Follow-up. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2022 Mar;47(1):43-51
36. Tang HY, Vitiello MV, Perlis M, Mao JJ, Riegel B. A pilot study of audio-visual stimulation as a self-care treatment for insomnia in adults with insomnia and chronic pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2014 Dec;39(3-4):219-25
37. Orakpo N, Yuan C, Olukitibi O, Burdette J, Arrington K. Does Virtual Reality Feedback at Infra-Low Frequency Improve Centralized Pain With Comorbid Insomnia While Mitigating Risks for Sedative Use Disorder?: A Case Report. *Front Hum Neurosci*. 2022 May 18;16:915376
38. Pérez-Elvira R, Carroble JA, Lopez Bote DJ, Oltra-Cucarella J. Efficacy of live Z-score neurofeedback training for chronic insomnia: A single-case study. *NeuroRegulation* 2019;6(2):93-101
39. Bekker M, Balt K, Bipath P, Jordaan J, du Toit P. The Effect of Infra-Slow Fluctuation Neurofeedback Training on a Cohort of Insomnia. *NeuroRegulation*. 2021;8(3): 137-48
40. Tang HY, Vitiello MV, Perlis M, Riegel B. Open-Loop Neurofeedback Audiovisual Stimulation: A Pilot Study of Its Potential for Sleep Induction in Older Adults. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2015;40:183–8
41. Tang HJ, McCurry SM, Riegel B, Pike KC, Vitiello MV. Open-Loop Audiovisual Stimulation Induces Delta EEG Activity in Older Adults With Osteoarthritis Pain and Insomnia. *Biol Res Nurs*. 2019;21:307–17

42. Arns M, Feddema I, Kenemans JL. Differential effects of theta/beta and SMR neurofeedback in ADHD on sleep onset latency. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:1019

Bijlagen

Tabel 1: Kwaliteitsbeoordeling 'originele studies' deel 1

criteria	Bekker (39)	Buckelew (28)	de Zambotti (29)	Huang (22)	Krepel (35)	Kwan (19)	Lambert- Beaudet (23)	Li (24)	Li (25)	Lin (31)
titel en abstract	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
inleiding en doelstelling	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4
methodologie	3	4	4	3	4	3	4	4	4	3
sampling	3	3	4	2	3	4	3	3	3	3
data-analyse	3	4	3	3	4	3	3	4	4	3
ethics en bias	2	4	3	3	2	3	4	3	3	3
resultaten	4	4	4	3	4	4	4	4	4	3
generaliseerbaarheid	2	3	3	2	2	3	3	3	3	3
implicaties en bruikbaarheid	3	4	3	3	3	4	3	4	4	4
totaal	28/36	34/36	32/36	26/36	32/36	32/36	32/36	33/36	33/36	29/36

Tabel 2: Kwaliteitsbeoordeling 'originele studies' deel 2

criteria	Lovato (27)	Melo (26)	Orakpo (37)	Pérez- Elvira (38)	Schabus (33)	Schabus (32)	Tang (36)	Tegeler (34)
titel en abstract	4	4	3	4	4	4	4	3
inleiding en doelstelling	4	4	3	4	4	4	4	3
methodologie	4	4	3	3	4	4	3	4
sampling	4	3	2	2	3	4	2	4
data-analyse	3	3	2	2	4	4	3	3
ethics en bias	3	4	3	3	4	3	3	3
resultaten	3	4	3	4	4	4	4	3
generaliseerbaarheid	4	4	2	2	3	3	2	3
implicaties en bruikbaarheid	2	3	3	4	4	4	3	4
totaal	31/36	33/36	24/36	28/36	34/36	34/36	28/36	30/36

Tabel 3: Karakteristieken van de originele studies

Studie	Land	Jaar	Studiedesign	Gebruikte techniek (sessies)	Controlegroep (sessies)	Steekproefgrootte	Gemiddelde leeftijd (sd)	criteria
Bekker (39)	Zuid-Afrika	2021	quasi - experimenteel met controle (hier ondergaan beide groepen de interventie)	NFS (ISF-NF) (10)	gezonde slapers (10)	40 (experimentele groep: 20 (11v, 9m); controlegroep: 20 (12 v, 8 m))	experimentele groep: 34, controlegroep: 27	diagnose door medisch expert
Buckelew (28)	Verenigde Staten	2013	observatoneel (cross sectioneel)	NFS (alfa stimulerend) (2)	gezonde slapers (2)	20 (10 personen met insomnie, (8v en 2m) 10 gezonde slapers (10v))	personen met insomnie: 24.7, gezonde slapers: 19	SOL > 30 minuten gedurende 6 maanden, PSQI
de Zambotti (29)	Verenigde Staten	2019	experimenteel (RCT)	respiratoire biofeedback (1)	controllenacht (1)	16 (v)	43.44 (13.31)	DSM-4
Huang (30)	Taiwan	2017	experimenteel (RCT)	BAZ (TEMP-BF en EMG-BF) (3)	OZ (3 weken), AAZ (3 sessies, 3 weken)	begin/voor drop-out: 49 (BAZ: 17 (11v 6m), OZ: 14 (6v, 8m), AAZ:18 (13V, 5m), einde/na drop-out: BAZ: 10, AAZ: 7, OZ: 4)	Voor drop-out: BAZ: 57.94 (16.44); AAZ: 59.89 (12.65); OZ: 53.4 (17)	DSM-4
Krepel (35)	Nederland	2022	experimenteel (éénarmige klinische trial)	NFS (SMR-NF) (40) (60)	geen	37 (9m, 28v) (21 personen met 40 sessies, 16 personen 60 sessies)	48.2	DSM-5, PSQI

Kwan (19)	Zuid-Korea	2022	experimenteel onderzoek (RCT)	NFS (bèta reducerend) (10)	CBT-I (6)	17 (11v, 6m)	25	DSM-5, ISI
Li (24)	China	2022	experimenteel (éénarmige klinische trial)	rtfMRI-NF (3)	geen	28 (21v, 7m)	45.7 (13.2)	DSM-5, PSQI
Li (25)	China	2022	experimenteel (éénarmige klinische trial)	rtfMRI-NF (3)	geen	28 (21v, 7m)	45.7 (13.2)	DSM-5, PSQI
Lin (31)	Taiwan	2019	experimenteel (RCT)	HRV-BF (6)	UC (6 weken)	48 (28v 20m)	HRV-BF: 38.5 (11.66), UC: 37.92 (14.01)	PSQI
Orakpo (37)	Verenigde Staten	2022	experimenteel (case report)	NFS (ISF-NF) (VR-NF) (20)	geen	1 (m)	31	ISI
Pérez-Elvira (38)	Spanje	2019	experimenteel (case report)	LZT (30)	geen	1 (m)	32	DSM-5
Schabus (33)	Oostenrijk	2017	experimenteel (RCT)	NFS (SMR-NF) (12)	PFT (12)	63 deelnemers, 25 insomnie (origineel 30 waarvan 18v) 16 primaire insomnie, 9 misperceptie insomnie, 26 slaapcontroles, 12 NF controles	38.59 (11.18)	PSG, PSQI, DSM-4
Schabus (32)	Oostenrijk	2014	experimenteel (RCT)	NFS (SMR-NF) (ISC) (10)	PFT (5)	24 (17v, 7m)	34.83 (10.6)	SIS-D, PSQI

Tang (36)	Verenigde Staten	2014	experimenteel (éénarmige klinische trial)	AVS (reductie van hoogfrequente hersengolven en stimulatie laagfrequente hersengolven) (4 weken)	geen	9 (8v)	33	ISI
Tegeler (34)	Verenigde Staten	2012	experimenteel (RCT)	HIRREM-NF (HUC) (8-12)	UC (3 weken)	20 (14v, 6m)	45.4	klinische diagnose insomnie, ISI

Tabel 4: Karakteristieken van de reviews

Studie	Land	jaar	doorzochte databanken	studiedesign studies	Aantal studies	data studies	land studies	technieken (aantal studies)	controlegroep (aantal studies)	criteria
Melo (26)	Brazilië	2019	MEDLINE, LILACS, COCHRANE LIBRARY, EMBASE	RCT (7) gerandomiseerd (5) en quasi gerandomiseerd (2)	7	1976-2017	Verenigde-Staten, niet alle studies full tekst	EMG-BF (5); SMR-NF (3); EMG-BF en thèta - NF (1)	CBTI-I (4), PFT (4), geen behandeling(4)	DSM-IV ICD-10, ICSD-3
Lovato (27)	Australië	2019	databanken: PUBMED, MEDLINE, OvidSP, Ovid EMBASE, Cochrane Library en Cochrane Reviews, databanken en registers van klinische onderzoeken: US, ANZCTR, online tijdschrift: SLEEP, SLEEP Medicine	RCT (6)	6	1970-2018	Verenigde-Staten (4); Oostenrijk (2)	EMG-BF (2); SMR-NF (6), thèta-NF (1), geïndividualiseerd protocol (delta thèta, alfa en bèta) (1)); EMG-BF en Thèta-NF (1)	geen behandeling (1), PFT (2),vergelijken met andere vormen NFT (SMR-NF en theta-NF) en BFT (EMG-BF) of combo (EMG-BF en thèta-NF) (3)	DSM-IV

Lambert-Beaudet (2)	Canada	2021	Psycnet, Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science	RCT (10); éénarmige klinische trial (2)	12	2010-2019	België (1); Oostenrijk (2); Nederland (1); Zuid- Korea (2); verenigde staten (5); Duitsland (1)	EMG-BF (1); SNF(6) (SMR -NF, Reductie hoogfrequente hersengolven (beta), stimulatie laagfrequente (thèta en sigma)); LZT (2) (SMR en qEEG protocol); HIRREM-NF (1), AVS (2) muziek (1)	geen behandeling (1),usual care (1)placebo (4); geen controlegroep(2); EMG- BF (1); CBT-I (1); ander protocol NF(2)	DSM-4, PSQI, ISI, SIS- D, PSG, klinisch e diagno- se
------------------------	--------	------	--	--	----	-----------	---	---	--	---

Tabel 5: Doelstellingen en uitkomsten van de 'originele studies'

Studie	Doelstelling	Bevindingen
Bekker (39)	onderzoek naar het effect van ISF-NF op cognitieve en fysiologische arousal en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten) bij personen met en zonder insomnie (controle)	(1) normalisatie van z-scores van alle frequentiegolven na 10 sessies ISF-NF zowel bij experimentele als controlegroep bij het open houden van de ogen, bij het sluiten van de ogen alleen normalisatie van z-scores van bèta-, high-bèta- en gammagolven bij de controlegroep (qEEG); (2) afname van aantal afwijkende voxels van alle frequentiegolven behalve gammagolven na 10 sessies ISF-NF zowel bij experimentele als controlegroep bij het open houden van de ogen, bij het sluiten van de ogen alleen afname van afwijkende voxels van globale, low-bèta-, bèta-, high-bèta- en gammagolven (qEEG); (3) normalisatie van amplitude en coherentie van de hersengolven binnen standaarddeviatie bij zowel experimentele als controlegroep en bij het open als gesloten houden van de ogen (qEEG); (4) verbetering van PSQI en DASS na 10 sessies ISF-NF bij zowel experimentele als controlegroep; (5) toename lichaams- en vingertemperatuur, afname BP en HR na elke sessie zowel bij experimentele als controlegroep
Buckelew (28)	onderzoek naar het verschil in neuroflexibiliteit tussen gezonde slapers en slechte slapers als mogelijk aangrijpingspunt in de behandeling van insomnie	(1) alfa activiteit is hoger bij het sluiten van de ogen als bij het openen ervan (EEG); (2) gezonde slapers scoren beter in het versterken als onderdrukken van alfa golven en dit zowel met open ogen als gesloten ogen bij de eerste sessie, bij de tweede sessie alleen significant verschil bij het open houden van de ogen (EEG); (3) alfacontrolescore significant beter bij gezonde slapers bij zowel open ogen als gesloten ogen tijdens de eerste sessie, bij de tweede sessie alleen bij het open houden van de ogen
de Zambotti (29)	onderzoek naar het effect van respiratoire biofeedback op de arousal levels voor en tijdens het slapen en op objectieve slaapkwaliteit (PSG)	(1) afname van HR en toename van HRV voor het slapen (ECG); (2) afname van HR tijdens het slapen (ECG); (3) afname van fragmentatie-index en NOA bij HRVB in vergelijking met de controlegroep (PSG)

Huang (22)	onderzoek naar het effect van BF en acupunctuur als additieve therapie op de subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijst)	(1) PSQI is significant lager bij OZ groep op dag 1 en 7; (2) PSQI niet significant verschillend tussen de 3 groepen op dag 14 en 21; (3) de AAZ -groep had de grootste afname in PSQI-score (AAZ: 3.725 vs. BAZ: 2 vs. OZ: 2.29) maar niet significant verschillend; (4) de succes rate was het hoogst in de AAZ -groep (AAZ: 27.8% vs. OZ: 21.4% vs. BAZ: 5.9%) maar niet significant verschillend; (5) de dosis Zolpidem was significant lager bij de AAZ - groep dan bij de BAZ en OZ -groep, geen significante verschillen tussen de andere twee groepen; (6) de AAZ-groep had een significant hogere score op sleep duration dan de OZ en BAZ -groep, geen significant verschil tussen de andere twee groepen; (7) de BAZ-groep had een significant hogere score op sleep disturbances dan de AAZ en OZ-groep, geen significante verschillen tussen de andere twee groepen
Krepel (35)	onderzoek naar het effect van een thuis bruikbaar SMR-NF toestel op objectieve (PSG) en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten, slaapdagboek) in de behandeling van insomnie	(1) significante daling van PSQI totaal, HSDQ totaal, HSDQ insomnie en significante toename van PSQI sleep duration na interventie en na 3 tot 6 maanden follow-up; (2) toename sleep duration met gemiddeld een half uur waarbij significant verschil tussen 'learners' en 'non learners' waarbij learners gemiddeld 1 uur langer slapen (slaapdagboek); (3) geen significante verbetering van TST, WASO, SOL EN SE (actigrafie); (4) geen significante verschillende uitkomsten gevonden tussen 40 en 60 trainingssessies
Kwan (19)	onderzoek naar het effect van bèta-NF op somatische en cognitieve hyperarousal en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten, slaapdagboek) in vergelijking met CBT-I	(1) geen afname van HR zowel na NFT als CBT-I (ECG); (2) afname van bèta activiteit en toename thèta en alfa activiteit zowel bij NFT als CBT-I, grotere toename bij NFT (EEG); (3) afname PSQI, ISI, PSAS en BAI bij NFT, afname PSQI, ISI, PSAS, GSES en DBAS-16 bij CBT-I, sterkere daling PSQI en DBAS-16 bij CBT-I; (4) toename TST, SE en slaaptevredeheid en afname SOL bij NFT, toename SE en slaaptevredeheid en afname WASO bij CBT-I (slaapdagboek)

Li (24)	<p>onderzoeken of amygdala-based rtfMRI-NF training verstoorde hersenactiviteit kan herstellen en wat hiervan de invloed is op objectieve (PSG) en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten)</p>	<p>(1) toename DC in rechter PoCG, ROL, insula, SPG, afname DC in rechter SMG, IPG, ANG, MOG, MTG (MRI); (2) toename FC in prefrontale cortex, pariëtale cortex, occipitale cortex, temporale cortex en subcortex, afname FC in prefrontale cortex, pariëtale cortex, occipitale cortex, temporale cortex en subcortex (MRI); (3) afname PSQI, ISI, BDI, HAMA, geen afname HAMD; (4) geen significante verbeteringen van TST, SOL, SE, NOA (PSG); (5) correlatie tussen afgenomen DC in rechter insula en afname ISI</p>
Li (25)	<p>onderzoeken of amygdala-based rtfMRI-NF training verstoorde hersenactiviteit kan herstellen en wat hiervan de invloed is op objectieve (PSG) en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten)</p>	<p>(1) afname ReHo in bilaterale DMPFC, SMA en linker DLPFC, toegenomen ReHo in CAL (MRI); (2) geen verbetering van TST, SOL, SE, NOA (PSG); (3) significante afname PSQI, ISI, BDI, HAMA, geen afname HAMD; significant verband tussen toegenomen ReHo van CAL en HAMD</p>
Lin (31)	<p>onderzoek naar het effect van HRV-BF op fysiologische arousal en subjectieve symptomen van depressie en insomnie (vragenlijsten) in vergelijking met UC</p>	<p>(1) significante toename HRV-indices (SDNN, LF, ln (LF), LF/HF ratio en total power) over tijd bij HRVB niet bij UC, significant group x time effect met een sterkere toename bij HRVB, significant verschillende HRV-indices (SDNN, ln (LF), LF/HF ratio) tussen HRVB en UC post interventie, toename HRV-indices (SDNN, ln (LF)) bij HRVB na 1 maand follow-up, binnen de sessies zelf: toename SDNN na sessies 1 en 6, toename LF na sessies 1, 3 en 5, toename total power na sessies 1 en 6 bij HRVB (ECG); (2) afname ademhalingsfrequentie over tijd bij HRVB niet bij UC, significant group x time effect met sterkere afname bij HRVB, significant verschil tussen groepen post- interventie; (3) afname total BDI-II, cognitieve en somatische depressie, total BAI, total PSAS, cognitieve arousal, total PSQI over tijd bij HRVB niet bij UC, significant group x time effect, significant verschil tussen groepen post-interventie; (4) significante daling total PSQI , BDI-II en cognitieve depressie 1 maand follow-up bij HRVB</p>

Orakpo (37)	onderzoek naar werkzaamheid van ISF-NF bij een patiënt met chronische rugpijn en secundaire insomnie (vragenlijsten)	(1) afname pain severity score en pain related insomnie (SUD) na 10 sessies, post-interventie en na 1j follow-up; (2) afname ISI (van 17 naar 1) post-interventie; (3) na 10 sessies stop Cyclobenzaprine en na 12 sessies stop Diazepam
Pérez-Elvira (38)	onderzoeken van effect LZT in de behandeling van chronische insomnie op cognitieve arousal en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijst)	(1) normalisatie van z-scores vanaf 10 sessies LZT (qEEG); (2) normalisatie van z-scores van 90.63% van de hersengolven na 30 sessies LZT (qEEG); (3) verbetering VAS-score met 71 punten na 30 sessies LZT; (4) stop medicatie na 20 sessies
Schabus (33)	onderzoek naar het effect van SMR-NF op cognitieve arousal en objectieve (PSG) en subjectieve (vragenlijst) slaapkwaliteit en levenskwaliteit in vergelijking met PFT	(1) zowel tijdens NFT als PFT toename SMR-activiteit maar grotere toename bij NFT dan PFT en grotere toename bij MP dan insomnie (EEG); (2) geen toename SMR-frequentie direct na NFT en PFT (EEG);(3) stabilisatie toename SMR-frequentie na 4 sessies NFT bij MP en na 6 sessies bij insomnie groep (EEG); (4) zowel bij NFT als PFT geen toename in het aantal slaapspoelen na 12 sessies (EEG);(5) geen verbetering van objectieve slaapparameters na 12 sessies zowel bij NFT als PFT (PSG); (6) afname PSQI na 12 sessies en na 3 maanden follow-up zowel bij NFT als PFT
Schabus (32)	onderzoek naar het effect van SMR-NF (ISC) op cognitieve arousal en objectieve (PSG) en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten) en geheugen in vergelijking met PFT	(1) toename van SMR-activiteit naarmate de sessies vorderen bij ISC (EEG); (2) toename van het aantal snelle slaapspoelen naarmate de SMR-activiteit steeg bij ISC (EEG); (3) geen significante verbetering geheugen; (4) lineair verband tussen toename SMR-activiteit, toename snelle slaapspoelen en nachtelijke geheugenconsolidatie; (5) afname SOL, NOA en toename N3% (slow wave tijd) na 10 sessies ISC (PSG); afname PSQI en WHOQOL zowel na 10 sessies ISC als PFT en na 4 weken follow-up
Tang (36)	onderzoek naar het effect van AVS in de behandeling van chronische pijn en symptomen van insomnie (vragenlijsten, slaapdagboek)	(1) significante afname van ISI, BPI (pijn die interfereert met het dagelijks functioneren, ergste pijn, mogelijkheid om door te slapen, invloed van pijn op het gemoed, invloed van pijn op de levenskwaliteit) en PHQ-9, na Bonferroni correctie alleen afname ISI en BPI (invloed op dagelijks functioneren) significant; (2) verbeteringen van SOL, WASO, SE en TST niet significant (slaapdagboek)

Tegeler (34)	onderzoek naar de werkzaamheid van HIRREM-NF op cognitieve arousal en subjectieve slaapkwaliteit (vragenlijsten) als additieve therapie in de behandeling van insomnie in vergelijking met UC	(1) significante afname van ISI bij HUC, na cross over ook bij UC-groep, ISI bleef significant lager na 1 maand follow-up; (2) significante afname CES-D bij HUC niet bij UC, geen significante veranderingen van SF-36 en cognitieve metingen; (3) afname hoogfrequente hersengolven in temporale hersenlobi na HIRREM-NF
---------------------	---	--

Tabel 6: Doelstellingen en bevindingen van de reviews

Studie	doelstelling	bevindingen
Melo (26)	Onderzoeken van effect van BF en NF in de behandeling van insomnie (objectieve (PSG) en subjectieve slaapkwaliteit (slaapdagboek)) in vergelijking met PFT, geen interventie of CBT-I	(1) geen significante verschillen voor TST, SE en subjectieve slaapkwaliteit wanneer men BF vergelijkt met placebo of geen interventie, voor de overige uitkomsten (SOL en slaapfragmentatie) is er onenigheid tussen de artikels; (2) geen significante verschillen tussen BF en CBT-I behalve een significante verbetering van de subjectieve slaapkwaliteit bij de CBT-I groep zowel op korte als lange termijn bij één studie
Lovato (27)	onderzoek naar de werkzaamheid van BF en NF in de behandeling van insomnie en haar effect op objectieve (PSG) en subjectieve (vragenlijst, slaapdagboek) slaapkwaliteit en levenskwaliteit	(1) bij alle geïncludeerde studies is er een verbetering van subjectieve slaapparameters via slaapdagboek of vragenlijsten (PSQI) waarvan 3 studies de subjectieve levenskwaliteit en het overdag functioneren bestudeerden, 1 studie onderzocht ook de ernst van de insomnie (ISI). Bij 3 van de 6 studies heeft men vergeleken met een controlegroep (placebo en geen interventie), men zag geen significant verschil met de controlegroep; (2) ook objectieve slaap (PSG) is geëvalueerd. In studie 1 zowel met EMG als SMR verbetering op SOL, verbetering van TST alleen met SMR; (3) bij het vergelijken met placebo vond men in 1 studie een significant verschil op SOL,NOA en tijd in laag frequente golven. In een andere studie vond men geen verschil met placebo.
Lambert-Beaudet (23)	samenvatten van eerder onderzoek over de werkzaamheid van verschillende vormen neurofeedback in de behandeling van insomnie en haar effect op cognitieve arousal en objectieve (PSG) en subjectieve (vragenlijst, slaapdagboek) slaapkwaliteit	(1) verbetering subjectieve slaapparameters (vnl. SOL, WASO, TST, SE, subjectieve slaapkwaliteit) bij alle geïncludeerde studies onafhankelijk van het type NF, ook verbetering van ISI en PSQI ;(2) verbetering subjectieve slaapkwaliteit mogelijks placebo effect (3) onenigheid over effect op objectieve slaapparameters (PSG); (4) consensus tussen de artikels dat NF EEG-activiteit kan veranderen en op die manier symptomen van insomnie kan reduceren; (5) niet duidelijk of deze veranderingen blijvend zijn