

- Hessel Jan Engelbregt; MSc.
Gilles Kok; MSc.
- Ruud Vis; MSc
- Daniel Keeser; MSc
- Jan Berend Deijen; PhD
- Hersencentrum,
Afdeling Neuropsychologie Amsterdam
Vrije Universiteit,
Afdeling Klinische Neuropsychologie Amsterdam
Vrije Universiteit,
Afdeling Klinische Neuropsychologie Amsterdam
Ludwig-Maximilian Universiteit & Technische Universiteit,
Neurologische Kliniek, München, Duitsland
Vrije Universiteit,
Afdeling Klinische Neuropsychologie Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. H.J. Engelbregt
Hersencentrum, locatie Amsterdam
Marnixstraat 366
1016 xw Amsterdam
hessel@hersencentrum.nl

Instrumentele conditionering van frontaalkwabactiviteit bij gezonde jongvolwassenen

Een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar EEG-neurofeedback[†]

Samenvatting

Neurofeedbacktraining (NFT) is een methode waarvan wordt gedacht dat het hersenactiviteit kan beïnvloeden. Over deze techniek die veelal door psychologen wordt gebruikt, zijn veel publicaties verschenen in wetenschappelijke tijdschriften. Toch heeft NFT binnen de psychologische en neurowetenschappelijke gemeenschap een status die in het gunstigste geval marginaal kan worden genoemd. Mogelijk is dit het gevolg van methodologische beperkingen die alle gepubliceerde onderzoeken naar NFT kenmerkt.

In dit artikel beschrijven we een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoeksdesign. Dit design hebben we getoetst op praktische haalbaarheid door middel van een studie bij een groep van 25 gezonde studenten. Hierbij kreeg een controlegroep (n = 12) een pseudo-NFT. De experimentele groep (n = 10) kreeg NFT ter verhoging van frontale beta-activiteit (12-18 Hz) en inhibitie van de frequentieband 35-45 Hz. Dit leidde niet tot een duidelijk

verbeterd cognitief presteren, wel tot de verwachte veranderingen in hersenactiviteit tijdens de behandeling.

Op basis van deze methodologische toets denken we dat onze aanpak een haalbare oplossing biedt voor de methodologische problemen uit het verleden. NFT is daarmee een toetsbaar fenomeen, volgens huidige evidence-based maatstaven.

Inleiding

Zowel ‘gelovers’ als ‘niet-gelovers’ beroepen zich bij hun meningen over neurofeedback-training (NFT) op publicaties die in meer of mindere mate wetenschappelijk kunnen worden genoemd. Een methodologisch probleem van de bestaande onderzoeken dat door beide kampen wordt onderkend, is gebrek aan een representatief placebogecontroleerd onderzoek. Dit terwijl de NFT-methodiek reeds in 1969 voor het eerst werd toegepast (Serman e.a., 1969).

Er bestaan diverse argumenten voor de opvatting dat het opzetten van placebogecontroleerd onderzoek moeilijk haalbaar is. De meest gebruikten hiervan zijn: ‘het is ethisch niet verantwoord om zieke mensen een langdurig placebo-traject aan te bieden’ en ‘het is moeilijk om de conditie van de deelnemers geheim te houden’ (mensen merken dat ze in de controlegroep zitten). Hoewel dit relevante argumenten zijn, geeft het sinds veertig jaar wereldwijd wachten op een evidence-based onderzoek volgens de huidige medische richtlijnen reden tot twijfel over de relevantie van de techniek. Meerdere publicaties – waaronder die van Huitema en Eling in dit tijdschrift (Huitema & Eling, 2008) – geven reden tot twijfel aan de motivaties van onderzoekers uit het veld. Feit is dat verreweg de meeste, zo niet alle onderzoeken naar de effectiviteit van NFT zijn gepubliceerd door (financieel) belanghebbenden. Het zou gunstig zijn voor de beoordeling van de daadwerkelijke waarde van eerdere publicaties wanneer volledig onafhankelijke onderzoeksgroepen enkele onderzoeken repliceren.

Een methodologische vogelvlucht door eerdere studies

Dubbelblind onderzoek is volgens therapeuten uit het veld problematisch (onder andere Kotchoubey e.a., 2001)). Hoewel zij met dubbelblind onderzoek meenden te kunnen controleren voor alle non-specifieke effecten van NFT, redeneren zij dat zowel de onderzoekers als de proefpersonen er snel zullen achterkomen of zij een echte of een neptraining krijgen.

Dit laatste argument voerden Vernon e.a. (2003) aan voor de keuze van een wachtlijst als controleconditie. Hoewel dit een oplossing biedt voor met name het probleem van het hertest-fenomeen zijn in deze opzet de onderzoekers en de deelnemers niet blind voor de onderzoekscondities en wordt derhalve niet gecontroleerd voor placebo-effecten.

Angelakis e.a. hebben in 2007 een enkelblind pilot-onderzoek beschreven bij gezonde ouderen. Een van de drie deelnemers uit de controlegroep volgde een pseudoneurofeedbacktraining. Terwijl de deelnemer in de veronderstelling was dat hij NFT volgde, keek hij feitelijk naar een eerder geregistreerde NFT van een ander individu. De proefpersoon gaf aan dat de training hem niet effectief leek en dat hij het verwarrend vond. Een nadeel van deze techniek lijkt daarbij dat het moeilijk is om de placeboconditie voor de proef-

leider geheim te houden. Dit onder meer doordat de bij ons bekende nft-computerprogramma's een licht afwijkend scherm tonen wanneer wordt gekeken naar een eerder opgenomen training.

Volgens Fuchs e.a. (2003) moet een complete en valide opzet voor nft-onderzoek onder meer bestaan uit een deugdelijke controleconditie, random toewijzing aan een onderzoeksgroep, elektro-encefalogram- oftewel EEG-metingen en voldoende deelnemers. Tot op heden is er slechts één publicatie die volgens ons voldoet aan al deze methodologische eisen. Hoedlmoser e.a. beschrijven eind 2008 een onderzoek met een representatieve controleconditie. Hun placeboconditie bestaat uit feedback op toevallsbasis bij toename van drie Hz. frequentiebanden binnen de frequenties van 7 tot 20 Hz. (Hoedlmoser e.a., 2008). Het voordeel van deze placebo-opzet is dat proefpersonen in de placeboconditie ervaren dat ze een echte training krijgen. Hiermee valt het argument weg dat proefpersonen erachter komen dat ze in een placeboconditie zitten. Echter, een nadeel van deze procedure is dat geen sprake is van een passieve placeboconditie; er is namelijk nog steeds sprake van een werkelijke reactie van de apparatuur op fysiologische kenmerken van de proefpersonen in de placeboconditie. Zolang niet geheel duidelijk is wat het werkzame mechanisme is van nft lijkt iedere vorm van actieve feedback niet met zekerheid als placeboconditie te kunnen worden aangemerkt.

Huidige onderzoek: Placebogecontroleerd, 'triple blind'

In het huidige onderzoek wordt het effect van neurofeedback vastgesteld op basis van neuropsychologische functies en EEG-activiteit. Het EEG meet elektrostatische afgeleiden van hersenactiviteit. De cognitieve functies betreffen cognitieve vaardigheden waarvan bekend is dat de prefrontale cortex hierbij een belangrijke rol speelt. Voor de trainingen is echter gekozen voor een locatie die iets verder verwijderd is van de ogen en voorhoofdspieren, welke sterk interfererende artefactbronnen zijn in een EEG. De primaire aanname bij het onderzoek is dat de frontaalkwab op volwassen leeftijd een plastisch gedeelte van het brein is en dat een verhoging van frontale bèta-activiteit leidt tot verhoogde frontale arousal en hierdoor tot verbeterde cognitieve prestaties. De hypothese is dat nft waarbij frontale bèta-activiteit wordt beloond, leidt tot verhoging van deze activiteit, en als gevolg hiervan cognitieve frontaalfuncties verbetert.

Methode

Deelnemers

Aan dit onderzoek deden zes gezonde mannelijke en negentien gezonde vrouwelijke eerstejaarspsychologiestudenten van de Vrije Universiteit te Amsterdam mee. Deelname was in het kader van een vijf uur verplicht proefpersoonschap in het eerste studiejaar. Drie deelnemers zijn gedurende het onderzoek uitgevallen, één man uit de controlegroep en twee vrouwen uit de interventiegroep. De interventiegroep bestond uit drie mannen en zeven vrouwen (gemiddelde leeftijd 19,7 jaar, SD 2,6, range 18 tot 25 jaar) en de controlegroep uit twee mannen en tien vrouwen (gemiddelde leeftijd 21,08 jaar, SD 3,85, range 18 tot 32 jaar).

Meetinstrumenten en apparatuur

Er is gebruikgemaakt van de verkorte Groninger Intelligentie Test 2 (GIT-2) en digitale tests uit het testprogramma Testverwerker van Digoloog. In totaal zijn dertien taken afgenomen bij de voor- en nameting, te weten:

Verkorte versie van de GIT-2 (Luteijn & Barelds, 2004) bestaande uit de volgende zes subtests:

1. *Matrijzen*, logisch redeneren met verbaal materiaal.
2. *Woordenlijst*, verbaal begrip.
3. *Woord opnoemen*, verbale vloeiendheid.
4. *Cijferen*, rekenvaardigheid.
5. *Figuur ontdekken*, waarnemingsintelligentieaspect.
6. *Legkaarten*, ruimtelijk inzicht.

De samengestelde testbatterij in het programma Digoloog (Engelbregt e.a., 2004) bestond uit de volgende cognitieve taken:

1. *Getallenreeksen*: meerdere getallen (bestaande uit oplopend aantal cijfers) tegelijkertijd op scherm.
2. *Cijferreeksen*: één getal (bestaande uit oplopend aantal cijfers) tegelijkertijd op het scherm.
3. *Doolhoven*. De deelnemers kregen in totaal negen doolhoven gepresenteerd, oplopend in moeilijkheidsgraad.
4. *Stroop klik op kleur*. Dit betreft een digitale versie van de Strooptaak (Stroop, 1935). De deelnemers kregen een kleurwoord te zien, geschreven in een andere kleur. Er kon een keuze gemaakt worden uit diverse kleurantwoorden. De deelnemers dienden de kleur aan te klikken corresponderend met de kleur waarin het woord geschreven was.
5. *Stroop klik op woord*. Ook deze taak is een digitale variant op de klassieke Strooptaak (Stroop, 1935). Ditmaal dienden de deelnemers te klikken op het kleurwoord, corresponderend met de kleur waarin het targetwoord was geschreven.
6. *Foto's herkennen*. Deelnemers kregen in de eerste trial achtereenvolgens zes afbeeldingen te zien, die ieder vijf seconden zichtbaar waren. In de tweede trial dienden zij vervolgens zes maal uit een verzameling van vier afbeeldingen de afbeelding te kiezen die hun in de eerste trial was aangeboden.
7. *Inhibitietaak*. Deelnemers dienden zo snel mogelijk op de 'O' van het toetsenbord te drukken wanneer zij een zwarte 'O' zagen op het beeldscherm. Zodra zij gedrukt hadden verscheen vervolgens een rode 'Q' of wederom een zwarte 'O' op het beeldscherm.

Voor de EEG-metingen is een Truscan-systeem met 32 kanalen gebruikt in combinatie met een elektrodenkap van Electrocap International met negentien elektrodes. Voor de neurofeedbacktrainingen is een BFB-III-systeem met vier kanalen gebruikt die via een laptop, een hoofdtelefoon en 15 inch-beeldscherm feedback gaf aan de proefpersonen.

Neurofeedbackprocedure

De baseline-meting werd één week voorafgaand aan de neurofeedbacktrainingen verricht, de tweede meting vond plaats binnen één week na de laatste training. Het EEG werd gere-

gistreerd tijdens twee condities, ogen open (oo) en ogen dicht (od). De nft vond een- of tweemaal per week plaats en er werd gestreefd naar vijftien trainingen per persoon. Het gemiddeld aantal trainingen voor de experimentele groep was 14,3 en voor de controlegroep 13,2. De training was erop gericht om binnen het meetbereik van de elektrode op het midden van de frontale kwab (Fz, volgens het internationale 10-20 systeem voor het plaatsen van elektroden) de amplitude van de activiteit binnen de bètafrequentieband (12-18 Hz) te verhogen. Daarnaast dienden de deelnemers activiteit tussen de 35 en 45 Hz te onderdrukken. Dit om te voorkomen dat spiercontracties in het gezicht werden beloond.

Een trainingssessie nam in totaal 45 minuten in beslag. Gedurende één minuut werd het baseline-signaal bepaald in od- en oo-conditie. De training bestond uit tien spelletjes van elk drie minuten. De proefleider paste ad hoc de beloningsparameters aan, zodat de score per spelletje rond een waarde van 15 zou schommelen.

Het nft-systeem leverde auditieve en visuele feedback via een koptelefoon en het beeldscherm. Een voorbeeld van visuele feedback is het spel waarin een dolfin begint te zwemmen zodra de activiteit binnen de frequentieband 12-18 Hz boven een gesteld criterium reikt. Als deze situatie lang genoeg aanhoudt, wordt als beloning een punt verdiend. De proefleider paste ad hoc de beloningsparameters aan, zodat de score per spelletje rond een waarde van 15 zou schommelen. Via beeldscherm en hoofdtelefoon ontvingen deelnemers uit de controlegroep de feedback van de deelnemers uit de interventiegroep. Omdat in de controlegroep een beloning niet correspondeerde met de juiste verandering in hersenactiviteit, leren de deelnemers niet hoe zij hun bèta-activiteit moeten verhogen.

Er werd gestreefd naar vaste trainingskoppels; een deelnemer uit de interventiegroep werd tegelijk getraind met iemand uit de controlegroep. Tussen de twee proefpersonen in stond een hoog scherm, waardoor zij elkaar niet konden zien tijdens de training. De proefleider nam achter de proefpersonen plaats. Als het niet mogelijk was om een combinatie in stand te houden, werd een deelnemer uit de interventiegroep alleen getraind of werd een deelnemer uit de controlegroep gekoppeld aan de feedback van één van de proefleiders.

Er waren twee proefleiders; een 'blinde' proefleider paste de parameters aan en bevestigde de elektrodes en de andere maakte de apparatuur klaar, sloot de elektrodes hierop aan en bepaalde wie op welke plek moest gaan zitten. Deelnemers die informeerden naar de controleconditie werd uitgelegd dat dit een wachtlijst betrof. Geen enkele deelnemer gaf na afloop aan te twijfelen over de echtheid van de training.

Selecties EEG

EEG-metingen werden voorafgaand aan kwantitatieve analyse door een neuroloog gescreend op epileptische activiteit en focale problematiek. Bij geen van de deelnemers bleek hiervan sprake. Dataselectie voor kwantitatieve EEG-analyse is gedaan door een neuropsycholoog. Deze data zijn gecontroleerd door een tweede onafhankelijke EEG-expert.

In verband met interferentie in de EEG-data, zoals artefacten als gevolg van spierbewegingen, is het aantal bruikbare EEG-metingen ter vergelijking van de voor- en nameting voor de interventiegroep gereduceerd tot een totaal van acht, voor zowel oo- als de od-conditie. De controlegroep bestond na selectie uit zes deelnemers in de od-conditie en acht deelnemers in de oo-conditie.

Resultaten

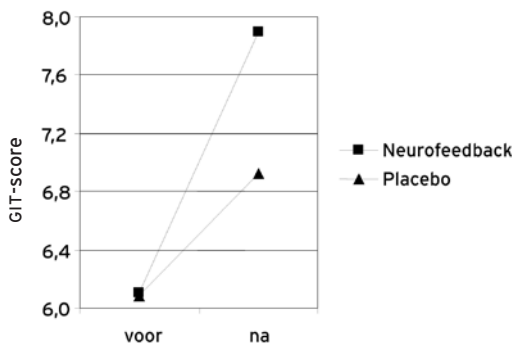
Intelligentieonderzoek

Bij het vergelijken van de prestaties op de verkorte GIT-2 zijn de IQ-scores als afhankelijke variabelen gebruikt. Voor beide onderzoeksgroepen zijn de groepsgegevens uit de voor- en de nameting met elkaar vergeleken. Een hoofdeffect werd gevonden voor de factor tijd. Beide groepen scoorden hoger op de nameting ($F(1,20) = 5,19, p = .034$, partiële $\eta^2 = .21$). De gemiddelde IQ-score op de voormeting van beide onderzoeksgroepen tezamen bedroeg 112,32 ($SD = 11,73$). Op de nameting was het gemiddelde 116,00 ($SD = 12,59$).

Een interactie-effect tussen de factor groep en tijd op IQ is niet gevonden. De interventiegroep liet geen hogere stijging zien dan de controlegroep ($F(1,20) = 1,087, p = .31$, partiële $\eta^2 = .052$).

Cognitieve taken, afzonderlijke subtesten

Bij het vergelijken van de standaardscores op de afzonderlijke subtesten is alleen een significante interactie gevonden tussen de factoren Meting en Groep bij het onderdeel Figuur ontdekken ($F(1,20) = 5,291, p = .032$ en partiële $\eta^2 = .21$). Bij de interventiegroep werd een verbetering gevonden ($t(9) = 7,22, p < 0,005$). De gemiddelde score in de interventiegroep steeg bij deze test significant van $M = 6,10$ ($SD = 1,66$) op de voormeting naar $M = 7,90$ ($SD = 1,73$) op de nameting. Voor de controlegroep gold een kleinere significante stijging, namelijk van $M = 6,08$ ($SD = 2,57$) op de voormeting naar $M = 6,92$ ($SD = 1,93$) op de nameting ($t(11) = 2,59, p = .025$), zie Figuur 1. Voor de overige subtesten zijn geen significante interacties gevonden, ook niet na verwijdering van uitbijters ($> 2 SD$, één persoon).



FIGUUR 1 Gemiddelde standaardscores op de GIT-2 subtest Figuur ontdekken op de baseline en na behandeling.

TABEL 1 Gemiddelde scores ± standaarddeviaties (SD) op de Digoloog-tests.

	EXPERIMENTEEL		CONTROLE	
	VOOR	NA	VOOR	NA
Doolhoven (sec)	187,03 ± 25,9	186,15 ± 32,5	191,42 ± 80,43	185,98 ± 66,1
Aandacht (tijd)	65,66 ± 17,5	55,95 ± 9,0	56,07 ± 11,1	58,60 ± 17,2
Getallenreeks (goed)	3,0 ± 0,0	3,5 ± 0,71	3,36 ± 0,81	3,55 ± 0,52
Cijferreeks (goed)	5,5 ± 0,71	5,90 ± .74	5,00 ± 0,0	5,91 ± 1,04
Stroop kleur (goed)	19,10 ± 1,91	19,78 ± 0,44	19,73 ± 0,65	19,0 ± 1,90
Stroop woord (goed)	17,1 ± 6,12	17,8 ± 6,27	19,27 ± 2,1	19,45 ± 0,93
Foto's (goed)	5,50 ± 0,07	5,60 ± 0,52	5,55 ± 0,69	5,67 ± 0,47

De gemiddelde scores op de Digoloog-tests zijn weergegeven in Tabel 1. Gezien het relatief grote aantal afhankelijke variabelen is het waarschijnlijk dat sprake is van een toevalsbevinding.

EEG

Individuele getransformeerde EEG-selecties van voor- en nameting werden voor beide groepen met elkaar vergeleken door middel van paired t-tests met behulp van Neuroguide 2.4.4 Normative Database en Neurobatch (Collura e.a., 2009). Overige analyses (inclusief diverse correcties zoals Bonferroni) werden bij het huidige onderzoek niet gedaan. De EEG-condities ogen-open (OO) en ogen-dicht (OD) werden apart geanalyseerd. De EEG-nametingen werden vergeleken met de EEG-voormeting. Hierbij werd per groep gekeken naar powerveranderingen van de bèta-activiteit, op absoluut en op ratio-niveau. Met de power wordt bedoeld de wortel van de gekwadrateerde amplitude van de frequentie. Op deze manier kan de power alleen positieve waarden aannemen (Thatcher, 1998). Met de ratiowaarde wordt de verhouding tussen bèta- en gamma-activiteit (12-18 Hz en 30-40 Hz) aangeduid. Door het gebruik van het Low-passfilter zal de gammafrequentie reiken tot 40 Hz.

De uitkomst van de paired t-Tests wordt weergegeven in een significantie waarde (p-waarde). Er is tweezijdig getoetst, alle uitslagen beneden een alpha van 5% worden beschouwd als een significante af- of toename.

'Ogen open'-conditie

Hieronder volgt een overzicht van de uitkomsten van de statistische analyse van de EEG-data, uit de OO-conditie, op absoluut niveau voor de interventiegroep (Tabel 2) en de controlegroep (Tabel 3). In de tabellen wordt een onderscheid gemaakt tussen bèta (12-25 Hz), high bèta (25-30 Hz), bèta1 (12-15 Hz), bèta2 (15-18 Hz) en bèta3 (18-25 Hz).

TABEL 2 Absolute power van de interventiegroep in de OO-conditie. Significante verschillen van de nameting ten opzichte van de voormeting zijn dikgedrukt. Met de grijze achtergrond wordt een significante verhoging van de betreffende activiteit aangeduid.

LINKERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP1	0,488	0,594	0,181	0,199	0,544
F3	0,386	0,497	0,088	0,237	0,525
C3	0,176	0,146	0,019	0,664	0,281
F7	0,279	0,149	0,665	0,418	0,248
RECHTERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP2	0,094	0,461	0,030	0,027	0,145
F4	0,816	0,729	0,177	0,634	0,890
C4	0,320	0,261	0,166	0,967	0,404
F8	0,770	0,628	0,761	0,874	0,676
CENTRAAL					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FZ	0,101	0,605	0,135	0,043	0,249
CZ	0,350	0,137	0,009	0,706	0,302

TABEL 3 Absolute power van de controlegroep in de 00-conditie. Significante verschillen van de nameting ten opzichte van de voormeting zijn dikgedrukt. In deze conditie zijn alleen significante verlagingen van bèta-activiteit gevonden.

LINKERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP1	0,040	0,111	0,124	0,020	0,051
F3	0,078	0,086	0,360	0,043	0,077
C3	0,084	0,037	0,513	0,108	0,037
F7	0,018	0,047	0,092	0,011	0,021
RECHTERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP2	0,084	0,072	0,582	0,063	0,068
F4	0,102	0,125	0,468	0,112	0,087
C4	0,004	0,027	0,001	0,029	0,004
F8	0,010	0,019	0,137	0,008	0,009
CENTRAAL					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FZ	0,282	0,149	0,894	0,117	0,085
CZ	0,440	0,063	0,808	0,588	0,158

Er zijn stijgingen gevonden van bèta-activiteit op FP2 en FZ. In de controlegroep zijn alleen significante dalingen van bèta-activiteit gevonden. Significante verschillen van de nameting ten opzichte van de voormeting zijn dikgedrukt. Met de grijze achtergrond wordt een significante verhoging van de betreffende activiteit aangeduid na afloop van de trainingen.

'Ogen dicht'-conditie

Er zijn in de interventiegroep significante toenames gevonden van bèta-activiteit verspreid over de temporale, pariëtale en frontale delen van het brein. In de controlegroep is een afname van bèta-activiteit gevonden op T₃ (linkstemporaal).

Hieronder volgt een overzicht van de resultaten van de absolute power in de 00-conditie van de interventiegroep (Tabel 4) en de controlegroep (zie Tabel 5) gemeten ter hoogte van frontale en centrale gebieden. Significante verschillen van de nameting ten opzichte van de voormeting zijn dikgedrukt. Met de grijze achtergrond wordt een significante verhoging van de betreffende activiteit aangeduid na afloop van de trainingen.

TABEL 4 Absolute power van de interventiegroep in de 00-conditie. Significante verschillen van de nameting ten opzichte van de voormeting zijn dikgedrukt. Met de grijze achtergrond wordt een significante verhoging van de betreffende activiteit aangeduid.

LINKERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP1	0,051	0,063	0,027	0,067	0,078
F3	0,026	0,075	0,048	0,007	0,069
C3	0,788	0,718	0,394	0,656	0,912
F7	0,156	0,186	0,084	0,130	0,210

RECHTERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP2	0,023	0,033	0,007	0,0013	0,145
F4	0,130	0,419	0,042	0,168	0,369
C4	0,777	0,678	0,459	0,443	0,944
F8	0,105	0,104	0,012	0,039	0,391
CENTRAAL					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FZ	0,013	0,088	0,007	0,010	0,037
CZ	0,519	0,754	0,240	0,307	0,751

TABEL 5 Absolute power van de controlegroep in de OD-conditie. Significante verschillen van de nameting ten opzichte van de voormeting zijn dikgedrukt. In deze conditie zijn geen significante verschillen in bèta-activiteit gevonden.

LINKERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP1	0,345	0,508	0,284	0,259	0,412
F3	0,252	0,326	0,221	0,208	0,308
C3	0,362	0,904	0,481	0,190	0,580
F7	0,692	0,673	0,850	0,700	0,577
RECHTERHEMISFEER					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FP2	0,224	0,426	0,160	0,186	0,244
F4	0,434	0,398	0,614	0,343	0,405
C4	0,842	0,396	0,700	0,869	0,244
F8	0,245	0,618	0,327	0,552	0,176
CENTRAAL					
	BÈTA	HIGH BÈTA	BÈTA 1	BÈTA 2	BÈTA 3
FZ	0,715	0,483	0,834	0,760	0,740
CZ	0,487	0,892	0,488	0,492	0,459

Ratio bèta/gamma

De analyse van de verhouding tussen de absolute power van bèta- en gamma-activiteit (= 12-25 Hz/30-40 Hz) laat een significante toename zien op locatie Fz in de interventiegroep in de OD-conditie ($p = 0,003$). In dezelfde groep wordt in de OO-conditie geen significante toename van de bèta/gammaratio gevonden. In de controlegroep zijn voor beide condities, OO en OD, geen significante resultaten gevonden.

De significante toename van de bèta/gammaratio op Fz wordt veroorzaakt door een verhoging van de absolute power van bèta-activiteit (12-25 Hz). Er is geen toename van de absolute power van frequenties 30-40 Hz op Fz.

Discussie en aanbevelingen

Bruikbaarheid van het huidige onderzoeksdesign

In deze studie wordt een nieuwe onderzoeksmethode van neurofeedbacktrainingen getoetst op relevantie en werkbaarheid. Voor onderzoek bij gezonde proefpersonen is de methodiek grotendeels succesvol gebleken.

Na afloop gaf geen enkele deelnemer aan te twifelen over de echtheid van de training. Zowel de deelnemers uit de controle- als uit de interventiegroep leken gemotiveerd te blijven en er was geen verschil in opkomstpercentage. Hiermee lijkt een belangrijk argument tegen gebruikmaking van een placebogroep te zijn afgevallen. Of dit ook inderdaad in dezelfde mate geldt voor patiënten, zal in verder onderzoek moeten blijken. Daarom zou het interessant zijn om op een kwantitatieve wijze een beeld te krijgen van de subjectieve ervaringen van de deelnemers met betrekking tot de trainingen. Dit zou kunnen door alle deelnemers na de laatste training een cijfer te laten geven over hun verwachting van het effect of de mate waarin ze het gevoel hadden dat ze beter werden in de trainingen.

Na verloop van enkele trainingen bleek de conditie van de deelnemers voor de proefleiders inzichtelijk te zijn. Een suggestie voor toekomstig onderzoek is het situeren van de proefleider in een separate ruimte tijdens de trainingen, terwijl een tweede proefleider de subjecten begeleidt en observeert. Het scheiden van proefleiders en EEG-analytici is een eenvoudig en doeltreffend middel gebleken om de conditie van de subjecten blind te houden bij verwerking van de data.

Voor het meten van effecten van NFT bij medische aandoeningen kan worden gekozen voor een cross-over-design, waarbij proefpersonen op verschillende tijden zowel in de controle- als experimentele conditie zijn ingedeeld. Een deel van het ethisch dilemma met betrekking tot het onbehandeld laten van medische aandoeningen vervalt dan. Bijkomende methodologische voordelen zijn dat het aantal proefpersonen relatief klein kan blijven en dat therapie-interacties zowel op groeps- als individueel niveau kunnen worden gemeten. Overwogen kan worden om een derde groep proefpersonen in het onderzoek op te nemen die voor de overige proefpersonen zichtbaar in een placebogroep zijn ingedeeld. Zij kunnen bijvoorbeeld in een aangrenzende ruimte naar een film kijken.

Om toekomstige studies op te zetten met een groter aantal proefpersonen, geven we de suggestie om meer dan twee proefpersonen tegelijk te trainen. Hiermee vervalt een belangrijk argument tegen een dergelijke opzet van NFT-studies, namelijk de arbeidsintensiviteit voor de proefleiders.

Voor de toetsing van het design is impliciet het effect onderzocht van frontale bèta-training op cognitieve prestaties en het EEG bij gezonde proefpersonen. Paired t-tests van EEG-metingen voorafgaande aan de trainingen en na afloop ervan tonen een effect, terwijl duidelijke veranderingen in cognitie zijn uitgebleven. Het is dus op basis van deze resultaten de vraag of veranderingen die worden gemeten met qEEG een voorspelbaar effect hebben op cognitieve vaardigheden, en daarmee een voorspelbare relevantie voor de dagelijkse praktijk. Er is een toename van bèta-activiteit gevonden op de getrainde locatie, zowel in de OD- als de OO-conditie. Daarnaast werden er in beide condities (OO en OD) ook toenames van bèta-activiteit (12-18 Hz) gevonden op FP1 en FP2. Deze resultaten zijn niet gevonden in de controlegroep. Voor definitieve resultaten zijn onder meer Bonferroni-correcties en Anova-analyses noodzakelijk. In verband met de aard van het huidige onderzoek en beperkingen in het gebruikte programma voor EEG-analyse zijn deze aanvullende analyses nog niet gedaan. Daarbij is het niet duidelijk of de gemeten effecten op het EEG ook bij follow-up-meting aanwezig zijn; de laatste EEG-metingen zijn immers binnen een week na de laatste training gemaakt.

Kotchoubey e.a. (2001) meenden dat het gebruik van een dubbelblinde opzet met pseudoneurofeedbacktraining niet haalbaar is omdat dit door zowel de deelnemers als de onderzoekers snel wordt ontdekt. Onze conclusie daarentegen is dat het mogelijk is om een proefleider blind te houden voor de conditie van de subjecten wanneer goede afspraken worden gemaakt met een tweede proefleider die verder geen contact heeft met de proefpersonen. Daarbij bleek het niet problematisch om de trainingsconditie verborgen te houden voor de deelnemers.

Conclusie

Het huidige onderzoek kan worden beschouwd als maatstaf voor toekomstig placebo-gecontroleerd EEG-onderzoek naar NFT. De praktische uitvoering van pseudoneurofeedbacktrainingen is met succes getest. Het geïntroduceerde trainingsprotocol leidde daarbij gedeeltelijk tot het verwachte effect op basis van eerste analyses. De QEEG-analyse toonde in de interventiegroep een versterking van bèta-activiteit in de frontaalkwab aan binnen een week na afloop van de laatste training terwijl dit niet werd gereflecteerd door verbetering van prestaties op cognitieve taken. De relevantie voor het dagelijks leven van de gevonden EEG-veranderingen is derhalve onbekend. Er is ook nog geen follow-up-meting gedaan, waardoor het onduidelijk is of de gevonden veranderingen van blijvende aard zijn.

Noot

1 Wij bedanken C. de Jong msc. en M.A. Stobbe-Meijers msc. voor hun praktische bijdrage.

Literatuur

- Angelakis, E., Stathopoulou, S., Frymiare, J.L., Green, L., Lubar, J.F. & Kounious, J. (2007). EEG neurofeedback: A brief overview and an example of peak alpha frequency training for cognitive enhancement in the elderly. *The clinical neuropsychologist*, 21, 110-129.
- Collura, T.F., Thatcher, R.W., Smith, M.L., Lambos, W.A. & Stark, C.R. (2009). EEG Biofeedback training using Z-scores and a normative database. In: W. Evans, T. Budzynski, H. Budzynski & A. Arbanal (red.), *Introduction to QEEG and Neurofeedback: Advanced theory and applications* (2th ed). New York: Elsevier.
- Engelbregt, H.J., Promes, V.H.L. & Radocz, N. (2004). *Handleiding testinstrument Digoloog*. Alkmaar: Digoloog, Hogeschool van Amsterdam.
- Fuchs, T., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Gruzelier, J.H. & Kaiser, J. (2003). Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A comparison with methylphenidate. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 28, 1-12.
- Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Gruber, G., Anderer, P., Doppelmayr, M., Klimesch, W. & Schabus, M. (2008). Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12-15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep*, 31(10), 1401-8.
- Huitema, R. & Eling, P. (2008). Neurofeedback, wat is het waard? *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 2, 3-13.
- Kotchoubey, B., Strehl, U., Uhlmann, C., Holzapfel, S., Konig, M., Froscher, W., Blankenhorn, V. & Birbaumer, N. (2001). Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: A controlled outcome study. *Epilepsia*, 42, 406-416.
- Luteijn, F. & Barelds, D.P.F. (2004). *Handleiding Groninger Intelligentie Test*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Sterman, M.B., Wyrwicka, W. & Roth, S. (1969). Electrophysiological correlates and neural substrates of alimentary behavior in the cat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157, 723-739.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Thatcher, R.W. (1998). Normative EEG databases and EEG biofeedback. *Journal of Neurotherapy*, 2 (4), 8-39.
- Vernon, D., Egner, T., Cooper, N., Compton, T., Neilands, C., Sheri, A. & Gruzelier, J. (2003). The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International journal of psychophysiology*, 47, 75-85.