

# Učinak neurofeedback metode na težinu kliničke slike depresivnog poremećaja

---

Skender, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:641231>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Skender**

**Učinak *neurofeedback* metode na težinu  
kliničke slike depresivnog poremećaja**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Skender**

**Učinak *neurofeedback* metode na težinu  
kliničke slike depresivnog poremećaja**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2024.**

Disertacija je izrađena na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga (HIIM) u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Henigsberg, dr. med. spec. psihijatar

Veliko hvala mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu koji je bezuvjetnom stručnom i ljudskom podrškom potpomogao realizaciju ovog rada. Veliko hvala dr. Petri Kalember na svim našim razgovorima, stručnim savjetima, podršci i ohrabrivanju. Najtoplije se zahvaljujem profesorima s Instituta na potpori i dijeljenju znanja. Hvala profesoricu Kristini Majić na svim savjetima, spremnosti da pomogne i odgovori na sva moja pitanja. Hvala Marku Paviću, Paulini Pavić i Ani Vodanović Kosić na uvođenju u svijet neurofeedbacka i na svim vrijednim savjetima, te firmi Pamel d.o.o. na tehničkoj podršci. Hvala kolegama i prijateljima, osobito Martini Starčević Perici, Ivanu Habulinu i Dubravci Sajković na bodrenju i komentarima, uz Vas je sve lakše. Hvala Damiru Miholiću na savjetima i spremnosti da uvijek pomogne. Hvala mojoj obitelji. Mojim suputnicima u valovima života – Josipu, Lei i Josipu na ljubavi i strpljenju. Veliko hvala pacijentima koji su me pustili u svoj život.

Ovaj doktorski rad je izrađen uz potporu Znanstvenog centra izvrsnosti za temeljnu, kliničku i translacijsku neuroznanost (projekt " Eksperimentalna i klinička istraživanja hipoksijsko-ishemijskog oštećenja mozga u perinatalnoj i odrasloj dobi"; GA KK01.1.1.01.0007, financiranog od strane Europske unije kroz Europski fond za regionalni razvoj) i uz potporu Hrvatske zaklade za znanost projekt IP-CORONA-2020-12-5588.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA</b> .....	1
1.1 Depresivni poremećaj.....	1
1.1.1 Epidemiologija.....	2
1.1.2 Dijagnostička obilježja.....	3
1.1.3 Komorbiditet.....	6
1.1.4 Etiologija depresivnog poremećaja .....	7
1.1.5 Tijek bolesti i liječenje .....	10
1.2 Elektroencefalografija (EEG).....	11
1.2.1 Elektroencefalografija i kvalitativna elektroencefalografija kod depresivnog poremećaja .....	15
1.2.2 ILF – Infra Low Frequency Training .....	17
1.3 Neurofeedback .....	19
1.4 Efikasnost neurofeedbacka.....	22
1.5 <i>Neurofeedback</i> i depresivni poremećaj.....	24
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	32
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	33
3.1 Opći cilj.....	33
3.2 Specifični ciljevi .....	33
3.3 Doprinos i očekivana primjena istraživanja.....	33
<b>4. MATERIJALI I METODE</b> .....	34
4.1 Uzorak ispitanika .....	34
4.2 Etička načela .....	35
4.3 Mjere zaštite podataka ispitanika.....	35
4.4 Provedba <i>neurofeedback</i> treninga.....	35
4.5 Instrumenti procjene .....	37

4.6 Statistička obrada podataka.....	39
5. <b>REZULTATI</b> .....	42
6. <b>RASPRAVA</b> .....	54
7. <b>ZAKLJUČAK</b> .....	63
8. <b>KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU</b> .....	64
9. <b>KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU</b> .....	65
10. <b>LITERATURA</b> .....	66
11. <b>ŽIVOTOPIS</b> .....	83

## POPIS OZNAKA I KRATICA

5-HTTLPR – polimorfizam serotoninskog transportera (eng. *Serotonin-transporter linked polymorphic region*)

ALAY – alfa asimetrija (eng. *Alpha asymmetry*)

AAPB – *Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback*

APA – *American Psychological Association*

BCI – sučelje mozak – računalo (eng. *Brain-computer interface*)

BDI-II – Beckov inventar depresije-II (eng. *Beck Depression Inventory*)

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik rasta (eng. *Brain-derived neurotrophic factor*)

BMI – sučelje mozak – računalo (eng. *Brain-Machine Interface*)

CNV – kontingentne negativne varijacije (eng. *Contingent negative variation*)

df – stupnjevi slobode

DLPFC – dorzolateralni prefrontalni korteks (eng. *Dorsolateral prefrontal cortex*)

DSM-5 – dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje DSM-5

EEG – elektroencefalografija

EHIS – Europska zdravstvena anketa (eng. *European health interview survey*)

ENG – engleski

FFT – Fourierov algoritam (eng. *Fourieru (Fast Fourier Transformation)*)

fMRI – funkcionalna magnetska rezonanca (eng. *Functional magnetic resonance imaging*)

HAD – bolnička ljestvica za anksioznost i depresiju (eng. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HAM-D – Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (eng. *Hamilton Depression Rating Scale*)

HHA – hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna osovina

HZ – herc

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ILF – *Infra Low Frequency*

ISNR – *International Society for Neuronal Regulation*

KKS – kompletna krvna slika

LAT – latinski

M – aritmetička sredina

MADRS – Montgomery-Åsberg skala za ispitivanje depresije (eng. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*)

MAKS – maksimum

MDD – eng. *major depressive disorder*

MIN – minimum

MKB-10 – međunarodna klasifikacija bolesti

MMPI-2 – Minnesota multifazični inventar ličnosti

N – broj sudionika

NN – narodne novine

NON-REM – *Non-rapid eye movement*

p – razina značajnosti

PET – pozitronska emisijska tomografija (eng. *Positron emission tomography*)

PFC – prefrontalni korteks (eng. *Prefrontal cortex*)

POMS – eng. *Profile of mood states*

rtfMRI-NF – eng. *Real-time fMRI and EEG neurofeedback*

QEEG – kvantitativni elektroencefalogram (eng. *Quantitative electroencephalography*)

QIDS SR-16 – kratki upitnik depresivnih simptoma (eng. *Quick inventory of depressive symptomatology*)

SCP – spori kortikalni potencijali (eng. *Slow Cortical Potentials*)

SD – standardna devijacija

SŽS – središnji živčani sustav

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

VMPFC – ventromedijalni prefrontalni korteks (eng. *Ventromedial prefrontal cortex*)



## 1. UVOD I SVRHA RADA

Ovaj rad posvetit će se objašnjenju utjecaja *neurofeedback* metode na kliničku sliku depresivnog poremećaja. Pri tome, opisat će se neurobiološki aspekti depresivnog poremećaja, važni za *neurofeedback* tretman te se pruža detaljan pregled područja prikazom rezultata dosadašnjih istraživanja. Depresivni poremećaj jedan je od najčešćih problema psihičkog zdravlja u svijetu i značajan je teret za pojedinca, obitelj i društvenu zajednicu. Izravan utjecaj ima i na gospodarstvo budući da je povezan sa smanjenom produktivnošću i povećanim izostancima s posla. Suzbijanje depresije postalo je, stoga, prioritet javnozdravstvenog imperativa u čitavom svijetu. Jedna od metoda smanjivanja depresivnih simptoma jest i *neurofeedback*. *Neurofeedback* je relativno nova metoda u liječenju depresivnog poremećaja koja se istražuje tek posljednjih dvadesetak godina. *Neurofeedback* u tretmanu depresivnog poremećaja, kao i druge metode liječenja, ima svoje prednosti i nedostatke.

Iznesen je kritički osvrt na metodološka ograničenja i zaključke istraživanja te su pružene smjernice za buduća istraživanja.

### 1.1 Depresivni poremećaj

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, mentalno zdravlje označava stanje u kojem osoba ostvaruje svoj puni potencijal na način da se može nositi sa svakodnevnim životom, produktivno radi svoj posao i pridonosi životu zajednice (1). Mentalno zdravlje sastavnica je općeg zdravlja, a važan je resurs, kako za pojedinca tako i za njegovu obitelj i društvenu zajednicu u kojoj živi (2), a razina mentalnog zdravlja pojedinca pod utjecajem je brojnih psiholoških, socijalnih i bioloških čimbenika.

U opsežnoj europskoj studiji o epidemiologiji psihičkih poremećaja, baziranoj na uzorku od 21 425 neinstitucionaliziranih odraslih osoba, autori Alonso i Lépine (2007) navode da je 25,97 % sudionika izjavilo da su se tijekom života susreli s barem jednim mentalnim poremećajem (3).

Depresivni poremećaj ili depresija (lat. *deprimere* – potištenost, bezvoljnost), jedna od najranije opisanih bolesti u povijesti medicine (4), bolest je za koju se danas procjenjuje da će do 2030. godine uzrokovati najveći porast troškova i opterećenja za zdravstveni sustav, u odnosu na sve druge bolesti (5). Depresija je rezultat složene interakcije psiholoških i bioloških čimbenika te značajno utječe na radnu sposobnost i

kvalitetu života žena i muškaraca, neovisno o ekonomskom stupnju razvoja društvene zajednice. Može se javiti u bilo kojem životnom razdoblju, no najčešća je između dvadeset i pete do četrdesete godine života (4).

Depresija se može javiti kao simptom ili kao sindrom u okviru raznih psihijatrijskih poremećaja. Ako se pojavljuje na razini simptoma, patološko je raspoloženje; ako se javlja kao sindrom, onda obuhvaća razne kombinacije psihičkih, psihomotornih i tjelesnih simptoma koji se predstavljaju različitim intenzitetom (6). Kognitivna disfunkcija jedan je od njezinih temeljnih simptoma te utječe na svakodnevni život pacijenata i težak je teret obitelji i društvenoj zajednici. Unatoč tomu, u populaciji se često ne smatra ozbiljnom bolešću, a česti su i nesporazumi o njezinu pravom značenju. Nerijetko se misli da je depresija normalni poremećaj raspoloženja, čemu idu u prilog kolokvijalno izgovorene fraze, kao na primjer „svi su pomalo depresivni, samo se saberi“ ili „sve će biti u redu“. Ove fraze mogu biti podražavajuće u odnosu na privremene promjene raspoloženja (poput tuge, nedostatka energije ili sumnje u sebe), odnosno zdrave adaptivne reakcije na doživljeno iskustvo gubitka, neuspjeha ili razočaranja. Suprotno ovim mišljenjima, depresivni je poremećaj, u kliničkom smislu, uzrok dugotrajne i duboke psihičke boli i učestale nemogućnosti sudjelovanja u svakodnevnom životu (7). Drugim riječima, depresija nema adaptivnu vrijednost, već dugoročno utječe na život pojedinca, njegove obitelji i teško se kontrolira snagom volje. U ekstremnim slučajevima, unutrašnja praznina i patnja mogu dovesti i do samoubojstva. Stavovi okoline (obitelji, prijatelja i poznanika) mogu značajno utjecati na tijek bolesti u smislu neprihvatanja stanja, što kod oboljele osobe može razviti osjećaj srama i krivnje pa depresivne osobe vrlo često podcjenjuju simptome bolesti i ostaju bez stručne pomoći (8). U tom kontekstu, educiranje javnosti čini se važnim čimbenikom za podizanje svijesti o ovoj bolesti i suočavanje s njom.

### **1.1.1 Epidemiologija**

Procjenjuje se da je od depresivnog poremećaja dosad oboljelo 3,8 % stanovništva svjetske populacije, 280 milijuna ljudi u svijetu ima depresiju (9).

Depresija je uglavnom obilježava kao epizodni povratni poremećaj. Pojavljuje se u epizodama, a prema tome, svaka epizoda može različito trajati, od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. U 20 % slučajeva ima kroničan tijek bez remisija, osobito

ako se adekvatno ne liječi (10). Smatra se da svaka peta žena i svaki deseti muškarac tijekom života dožive najmanje jednu depresivnu epizodu (4). Za žene je, u odnosu na muškarce, vjerojatnost da će dobiti dijagnozu depresije otprilike dvostruko veća. Mnogi muškarci imaju nedijagnosticirane probleme mentalnog zdravlja (11), a često se s depresijom bore na neadekvatne načine, npr. ovisnošću o alkoholu (4).

Od 1990. godine do 2013. godine broj ljudi koji pate od depresivnog poremećaja porastao je za gotovo 50 %, s 416 milijuna na 615 milijuna (12). Od 1990. godine do danas, unatoč uvjerljivim dokazima o uspješnosti intervencija koje se primjenjuju u liječenju depresivnog poremećaja, nije došlo do njegova smanjenja (13).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) tijekom 2015. godine 5 388 hospitalizacija u Republici Hrvatskoj bilo je uzrokovano depresivnim poremećajima, hospitalizacija je trajala ukupno 157 464 bolničkih dana, a ako se taj rezultat prikaže kroz dane po jednoj hospitalizaciji, to znači da iznosi 29 dana po jednoj hospitalizaciji (14). U literaturi je zabilježen i značajan trend rasta bolnički liječenih pacijenata i to kod oba spola (15). Analizirajući rezultate o bolestima i kroničnim stanjima koji su prikupljeni pomoću Europske zdravstvene ankete u 2014. – 2015. godini (EHIS, 2014), može se zaključiti da 5,1 % muškaraca i 6,2 % žena navodi da je u posljednjih 12 mjeseci imalo depresivni poremećaj u Republici Hrvatskoj. Osim toga, rezultati istraživanja ukazuju da 10,3 % stanovnika Republike Hrvatske ima blage do umjerene depresivne simptome, dok 1,2 % stanovnika ima umjereno teške do teške depresivne simptome (14).

### **1.1.2 Dijagnostička obilježja**

Najznačajnije važeće klasifikacije koje se koriste za sistemsko prikazivanje depresivnog poremećaja jesu Međunarodna klasifikacija bolesti MKB-10 i Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje DSM-5 (16, 17, 18). U našem zdravstvenom sustavu za svakodnevni klinički rad koristi se MKB-10 klasifikacija (18).

U klasifikaciji MKB-10 psihijatrijske dijagnoze nalaze se u poglavlju V, koje je označeno slovom F, i sastoje se od 99 dijagnostičkih kategorija (16). Depresivni poremećaj (uz bipolarni poremećaj, distimiju i ciklotimiju) ulazi u poremećaje raspoloženja, odnosno afektivne poremećaje (3,6). Poremećaji raspoloženja grupirani

su od F30 do F39. Unutar poglavlja *Poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)* navode se sljedeći depresivni poremećaji:

- *F32 Depresivna epizoda*
- *F33 Ponavljani depresivni poremećaj*
- *F34 Perzistentni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)*
- *F38 Drugi poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)*
- *F39 Neodređeni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji) (16).*

Također, navode se depresivni poremećaji ili poremećaji kod kojih se javljaju depresivni simptomi koje je važno poznavati iz diferencijalno dijagnostičkog razloga, odnosno radi isključenja u nekim kliničkim slikama kao što su demencija, organski bipolarni poremećaj, organski depresivni poremećaj, mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani uporabom psihoaktivnih tvari, rezidualna shizofrenija, kratkotrajna depresivna reakcija i drugi (16).

Dijagnoza depresivnog poremećaja postavlja se na osnovi raspoloživih podataka (anamneza, heteroanamneza i dr.), koji između ostalog uključuju i broj simptoma, trajanje poremećaja, utjecaj poremećaja na socijalno, obiteljsko i radno funkcioniranje, diferencijalne dijagnostičke kriterije i okolnosti pojave depresivnih simptoma (16).

Osnovni principi dijagnostike depresije prema MKB-10 jesu: 1. *zadovoljen kriterij minimalnog broja simptoma potrebnih za dijagnozu*; 2. *minimalno trajanje simptoma (dva tjedna)*; 3. *dijagnoza se postavlja bez obzira na to u kojim su okolnostima simptomi nastali*; 4. *dijagnoza se ne postavlja ako se simptomi bolje mogu dijagnosticirati kao neki drugi jasno prepoznatljiv psihičkih poremećaj*; 5. *u slušaju suicida ili parasuicida tijekom depresivne epizode potrebno je uz šifru depresije dodatno upisati odgovarajuću šifru (X60 – X84)*; 6. *ako ima dovoljno podataka za postavljanje dviju ili više psihijatrijskih dijagnoza (komorbiditet), potrebno ih je sve šifrirati (16).*

Razlikovanje različitih stupnjeva intenziteta depresivnog poremećaja i dalje je problem, no u važećoj klasifikaciji navode se četiri stupnja:

- Blaga depresivna epizoda ima prisutna 2 tipična i 2 druga simptoma; zamjetne su blaže teškoće u obavljanju uobičajenog posla i u socijalnim aktivnostima, ali bez potpunog prekida aktivnosti.

- Umjerena depresivna epizoda ima prisutna 2 tipična i 3 druga simptoma; obično postoje značajne teškoće u socijalnim, radnim i kućnim aktivnostima.

- Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma ima prisutna sva 3 tipična i 4 druga simptoma; socijalne, radne i kućne aktivnosti znatno su ograničene.

- Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima ima prisutna sva 3 tipična, 4 druga i 1 psihotični simptom; socijalne, radne i kućne aktivnosti znatno su ograničene (16).

Tipični simptomi depresije prema klasifikaciji MKB-10 jesu: depresivno raspoloženje; gubitak interesa i uživanja; smanjenje energije; obično povećani umor i smanjena aktivnost. Drugi uobičajeni simptomi su: smanjena koncentracija i pozornost; smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje; osjećaj krivnje i bezvrijednosti (čak i u blagom obliku epizode); sumorni i pesimistični pogledi na budućnost; ideje o samoozljeđivanju ili suicidu; poremećaj spavanja i smanjeni apetit. Somatski simptomi u depresiji su: gubitak interesa i zadovoljstva u aktivnostima koje su normalno ugodne; gubitak emocionalnih reakcija na događaje i aktivnosti koje normalno proizvode emocionalni odgovor; jutarnje buđenje dva ili više sata ranije od uobičajenoga; depresivno stanje teže izjutra; izražena psihomotorna retardacija ili agitacija; značajan gubitak apetita; gubitak tjelesne težine (od 5 % ili više u posljednjih mjesec dana i izrazit gubitak libida) (16).

Posljednjih nekoliko desetljeća u psihijatriji se sve više koriste mjerni instrumenti koji pomažu u dijagnostici. Prvotno je zamišljeno da se primjena mjernih instrumenta koristi u znanstvene istraživačke svrhe, a danas su pojedini mjerni instrumenti standardni dio kliničke prakse.

Skale ili ljestvice koje se u Hrvatskoj najčešće koriste kod depresivnih poremećaja jesu:

- *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), 1960. (19)
- *Beck Depression Inventory* (BDI), 1961. (20)
- *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), 1979. (21)
- *The Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD), 1983. (22).

Navedeni mjerni instrumenti otkrivaju simptome i mjere težinu depresivnog poremećaja, a mogu se koristiti kao mjera ishoda liječenja.

Pri dijagnozi depresivnog poremećaja važno je učiniti i laboratorijske pretrage kako bi se isključili tjelesni poremećaji koji mogu rezultirati depresivnim simptomima. Pretrage obuhvaćaju kompletnu krvnu sliku (KKS), određivanje razine tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH), uobičajenih elektrolita, vitamina B12 i folata. Također, ponekad treba provesti testiranje na prisutnost droga.

Navedeno pokazuje koliko je u dijagnosticiranju i liječenju depresije važan sveobuhvatan pristup koji uključuje rano prepoznavanje, dobru dijagnostičku procjenu i diferencijalnu dijagnostičku procjenu, a sve kako bi se što ranije utjecalo na postojeće simptome i spriječilo pojavnost novih.

### **1.1.3 Komorbiditet**

Znanstvena istraživanja navode pojavnost depresije kao sindroma u okviru raznih drugih psihijatrijskih poremećaja, npr. anksioznosti, demencije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, poremećaja ličnosti i zlouporabe alkohola i nedopuštenih droga (23, 24, 25, 26, 27). Studija autora Fava i suradnika (2002) na 384 ambulantna pacijenta navodi na zaključak da značajan udio od 64 % depresivnih pacijenata ispunjava kriterije za barem jedan poremećaj ličnosti. Kod više od tri četvrtine ispitanika komorbiditet depresivnosti i anksioznosti bio je pravilo (25), jedna studija izvještava da približno 85 % pacijenata s dijagnozom depresije također pati od anksioznosti, dok 90 % pacijenata s dijagnozom anksioznosti također pati od depresije (28).

Novija istraživanja ukazuju na to da se depresija ne javlja samo u komorbiditetu s drugim psihijatrijskim poremećajima, već da se može javiti usporedo i s mnogim tjelesnim oboljenjima, bilo akutnog bilo kroničnog tijeka. Istraživanja pokazuju visoku

korelaciju između depresije i različitih somatskih oboljenja kao što su kardiovaskularne bolesti, kronična bol i dijabetes (29, 30, 31, 32). U takvim situacijama može doći do neprepoznavanja i zanemarivanja jednog od oboljenja što može dovesti do ozbiljnih posljedica za pacijenta. Važno je depresivnom poremećaju pristupiti kroz prizmu komorbiditeta jer se na taj način poboljšava kvaliteta medicinske usluge te smanjuje patnja pacijenta jer se pravovremeno otkriva uzrok pacijentove poteškoće (33).

Jedan od razloga otežanog prepoznavanja depresije u bolesnika leži u činjenici da se mnogi simptomi drugih bolesti i depresije mogu preklopiti.

#### **1.1.4 Etiologija depresivnog poremećaja**

Unatoč suvremenim spoznajama i rastućem broju znanstvenih dokaza, mehanizam nastanka depresivnog poremećaja do danas nije u potpunosti razjašnjen, ali je jasno da se radi o složenom kliničkom entitetu u čijoj je podlozi složeno međudjelovanje bioloških, genetičkih i psihosocijalnih čimbenika. Postoji nekoliko prihvaćenih teorija koje možemo svrstati u dvije skupine: biološke i psihosocijalne teorije.

##### ***Biološke teorije***

Biološke teorije postavljaju slijedeće ključne teze o razvoju depresivnog poremećaja:

1. *Genetska predispozicija*: istraživanja na obiteljima pokazuju da je relativni rizik od oboljevanja s ranim početkom i ponavljajućim epizodama 2 do 3 puta veći za biološke potomke oboljelih u prvom koljenu. Rezultati istraživanja na monozigotnim i dizigotnim blizancima pokazuju da se depresija nasljeđuje na genskoj osnovi od 33 % do 70 %, neovisno o spolu. Točan lokus odgovoran za depresivni poremećaj još se nije uspio odrediti zbog malog broja ispitanika, ali i ograničenosti molekularne dijagnostike. Jedan od razloga vjerojatno je i to što se depresivni poremećaj prenosi poligenskim nasljeđivanjem u kojem je važna i ekspresivnost gena. Danas se najviše istražuju polimorfizmi poput polimorfizma gena *BDNF* Val66Met (engl. *Brain-derived neurotrophic factor*) i polimorfizam serotoninskog transportera *5-HTTLPR* (engl. *Serotonin-transporter-linked polymorphic region*) (34).

2. *Neurotransmitterska (monoaminska teorija)* navodi da je mogući uzrok depresije smanjena količina serotonina, noradrenalina i dopamina. Noradrenalin i serotonin najodgovorniji su neurotransmiteri u patofiziologiji poremećaja raspoloženja. Dolazi do dopaminergičke disfunkcije, hiperaktivnosti acetilkolinških struktura u mozgu, hipersenzitivnosti i hiposenzitivnosti monoaminskih receptora i disbalansa u receptorskim sistemima. Dostupni antidepresivi mogu biti usmjereni i djelovati na specifične simptome koji su povezani s razinom dopamina, serotonina i noradrenalina (35).

3. *Neurotrofna hipoteza* ističe djelovanje stresa i boli na smanjenje koncentracije neurotrofnog čimbenika moždanog podrijetla (engl. *Brain-derived neurotrophic factor, BDNF*) koje dovodi do smanjenja neurogeneze i sinaptičke povezanosti. Smanjene koncentracije *BDNF*-a dovode do smanjenja volumena hipokampusa, cingularnog režnja i medijalnog orbitalnog frontalnog režnja, koji su važne strukture za integraciju emocija, opažanja, učenja i pamćenja. *BDNF* regulira neuroplastičnost u nekoliko moždanih regija kao i kognitivno funkcioniranje što ga dovodi u vezu s neurobiologijom depresije. Rezultati istraživanja ukazuju na to da *BDNF* s niskim udjelom u serumu može igrati važnu ulogu kod depresivnih žena, a antidepresivi značajno povećavaju serumski *BDNF*. Potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku kako bi se potvrdili ovi rezultati i dodatno razjasnili učinci različitih klasa antidepresiva na razinu proteina *BDNF* u serumu (36, 37).

4. *Drugi neurokemijski uzroci*, kao što su poremećaji regulacije neuropeptida (tvar P, faktor oslobađanja kortikotropina, neuropeptid Y, vazopresin i galanin), nedostatka vitamina B12, folata i drugi (38, 39, 40).

5. *Neuroendokrini uzroci* manifestiraju se poremećajem limbičko-hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osovine (HHA), koja je hiperaktivna što dovodi do povećane sekrecije kortizola. U depresiji također dolazi do smanjenog otpuštanja TSH, niske razine TSH pozitivno su povezane s incidencijom depresije, posebno među ženama (41, 42).

6. Suvremene teorije govore o depresiji kao o *neurodegenerativnom poremećaju*, sa svakom novom depresivnom epizodom dolazi do propadanja neurona u sklopu relativno sporog neurodegenerativnog procesa (43).



## ***Psihološke teorije***

U okviru psihosocijalnih teorija ključne su sljedeće teze:

1. *Psihodinamska (psihoanalitička) teorija* depresiju objašnjava osjećajem gubitka stvarnog ili zamišljenog objekta prema kojemu se osjećaju negativne emocije koje bolesnik projicira na sebe. Uslijed ambivalentnih osjećaja javlja se osjećaj krivice i bezvrijednosti. U depresiji gubitak je u nesvjesnom, a ego dolazi u konflikt sa superegom i javlja se gubitak samopoštovanja. Samopoštovanje ekstremno zavisi od odobravanja i podrške drugih, a zavisani stav prisutan je tijekom čitavog života (44).

2. *Bihevioralna teorija* depresiju tumači kao naučenu bespomoćnost. Eksperimenti na životinjama pokazali su da u određenim sustavima uvjetovanja može doći do takozvanog fenomena naučene bespomoćnosti koji je veoma sličan fenomenu depresije. Osoba se osjeća nesposobnom da kontrolira događaje (45).

3. *Kognitivne teorije* povezuju nastanak depresije s distorzijom životnih iskustava, negativnom samoprocjenom i pesimizmom (46).

4. *Socijalne teorije* ističu utjecaj stresnih situacija na razvoj depresije. Određeni životni događaji koji uzrokuju psihološki stres mogu utjecati na razvoj oboljenja od depresivnog poremećaja (47).

James Papez opisao je 1937. godine „sistem emocija“ kao put u limbičkom sustavu koji čine pojasna vijuga, hipokampus, hipotalamus i prednje talamičke jezgre. Ventralno od premotorne i primarne motorne kore velikog mozga nalazi se prefrontalni korteks (PFC). On se sastoji od tri dijela: dorzolateralnog, paralimbičkog i prednjeg cingulatnog korteksa. Dorzolateralni i ventromedijalni prefrontalni korteks (DLPFC i VMPFC) povezani su cingulatnim girusom i hipokampusom. VMPFC odgovoran je za generiranje emocija, regulira autonomni i neuroendokrini odgovor, odgovor na bol, agresiju, spolno ponašanje i apetit. Orbitalni dio PFC-a zadužen je za korekciju ponašanja i emotivni odgovor (u suradnji s amigdalama). DLPFC ima kognitivnu ulogu (rješavanje problema, korištenje informacija iz radne memorije). PET studija depresivnih bolesnika pokazala je povišenu aktivaciju VMPFC-a. Istraživanja su također pokazala da su kod ovih bolesnika smanjeni broj neurona i glije u orbitofrontalnom PFC-u i DLPFC-u. Hipokampus je zadužen za učenje i memoriju, bogat je kortikosteroidnim receptorima, a snopom aksona povezan je s hipotalamusom

(gdje se odvija neurogeneza). Kod osoba s ponavljanim epizodama depresije funkcija hipokampusa oštećena je i smanjen je njegov volumen (48, 49).

Čimbenici rizika i uzročni mehanizmi uključeni u depresiju obuhvaćaju širok raspon bioloških (genetskih, neuroloških, hormonalnih i endokrinoloških) čimbenika koji kod nekih osoba mogu djelovati na osjetljivost na stres, odnosno procese u kojima stresori izazivaju pojavu depresivnog poremećaja.

Istraživanja složenih i isprepletenih čimbenika koji doprinose pojavi depresije zahtijevaju integrativnije i dugoročnije studije koje bi popunile praznine u spoznajama o etiologiji, a time i ranom liječenju depresije (50).

### **1.1.5 Tijek bolesti i liječenje**

Prva depresivna epizoda može se dogoditi u bilo kojem trenutku života, ali poznato je da se većina depresivnih poremećaja prvi put dijagnosticira u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi (51). Dob osobe pri pojavi depresije nosi kliničke i etiološke implikacije i općenito se smatra da je ranija dob za početak depresije povezana s lošijim tijekom depresije i većim šansama za recidiv bolesti (52).

Neki pojedinci mogu doživjeti jednu depresivnu epizodu kao odgovor na akutni stresor, nikada ne potražiti pomoć i, osim teškoća povezanih s akutnom epizodom, oporavljaju se s malim implikacijama za buduću depresivnu epizodu. Mnogi drugi, posebno oni koji zatraže pomoć zbog ozbiljnih simptoma koji zahtijevaju liječenje, imat će, međutim, ponavljajuće simptome (53). Najmanje 50 % onih koji se oporave od prve epizode depresije imaju jednu ili više dodatnih epizoda tijekom života, a kod približno 80 % onih s poviješću dviju epizoda pojavljuje se najmanje još jedan recidiv (54).

U liječenju depresivnog poremećaja danas koristimo farmakoterapiju – antidepresive te različite psihoterapijske tehnike kao i elektrostimulativnu terapiju za rezistentnu depresiju. U okviru farmakološkog pristupa koriste se: Asentra (sertralin), Seroxat (paroksetin), Fevarin (fluvoksamin), Ciprexal (escitalopram) i Citalon (citalopram). U okviru psihoterapije različiti psihoterapijski modaliteti jesu psihodinamska, kognitivno-bihevioralna, ekspresivna (art) terapija i dr.

Sustav zdravstvene skrbi za osobe s problemima i poremećajima mentalnog zdravlja trenutno je usmjeren na institucionalizaciju i skrb kroz bolnički sustav, s visokom stopom hospitalizacija. Moderni sustavi skrbi za osobe s mentalnim poremećajima usmjereni su na skrb na razini lokalne zajednice, pri čemu se zdravstvena zaštita odmiče od velikih ustanova prema općim bolnicama i primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Skrb u lokalnoj zajednici model je koji ima brojne pozitivne učinke na zdravstveno stanje pacijenta te podiže kvalitetu usluge i smanjuje visoke troškove zdravstvenog sustava. Depresivni poremećaji u Hrvatskoj, kao i globalno, jedan su od prioritarnih javnozdravstvenih problema (55).

Iz svega navedenog jasno je da postoji potreba za istraživanjem učinaka različitih terapijskih metoda kod osoba koje boluju od depresije, što će osigurati znanstveno utemeljen pristup njihovu liječenju. Budući da ova bolest postaje sve veći javnozdravstveni problem, istražuju se i novije metode. Jedna od tih metoda je *neurofeedback*.

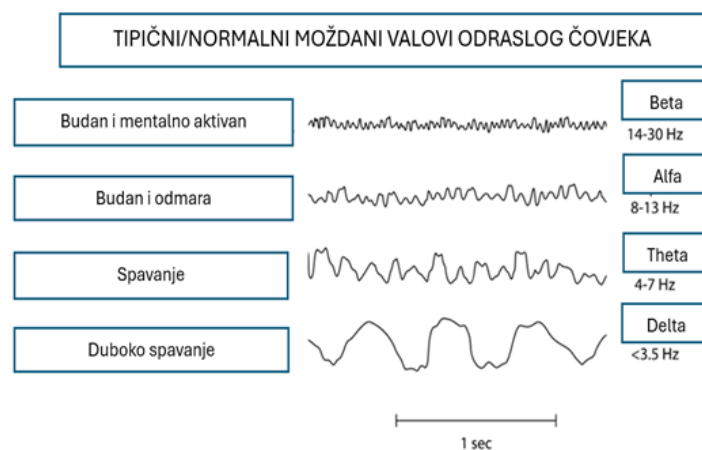
## **1.2 Elektroencefalografija (EEG)**

Čovjek je svjestan mnogih i različitih stanja moždane aktivnosti, kao na primjer stanja budnosti i sna, a također i različitih razina raspoloženja, kao na primjer radosti, potištenosti i straha. Navedena stanja posljedica su aktivacijskih ili inhibicijskih procesa koji djeluju unutar mozga, a prisutnost neprekidne električne aktivnosti mozga može se registrirati na vanjskoj površini glave metodom elektroencefalografije (EEG). Ova metoda neinvazivna je i provodi se uz pomoć elektroda postavljenih na glavi nad različitim moždanim regijama (56).

Električna aktivnost moždane kore prvi je put zabilježena kod majmuna 1875. godine (57), a tek je 1929. godine Hans Berger, psihijatar na Sveučilištu Jena u Njemačkoj, zabilježio tu aktivnost kod čovjeka. Objavio je tada "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen", prvi rad o EEG-u, te uveo izraze *alfa* i *beta valovi*. U svojim studijama Berger je zabilježio da se moždani valovi mijenjaju tijekom budnosti i tijekom spavanja (58). Velik broj istraživanja ukazuje na to da različita područja mozga imaju svoje karakteristične ritmove (59). EEG signali moždanih valova razlikuju se po svojoj amplitudi, frekvenciji i obliku. Intenzitet moždanih valova iznosi od 0 do 200  $\mu\text{V}$ , a njihova frekvencija varira od 1 vala svakih nekoliko sekundi do 50 ili

više valova u jednoj sekundi. Izbijanje pojedinog neurona ili živčanog vlakna nemoguće je zabilježiti, radi se o istodobnoj električnoj aktivnosti mnogo tisuća ili milijuna živčanih stanica ili vlakana, a tek se zbroj njihovih električnih potencijala bilježi kao val na površini glave (56).

U zdravih osoba većina EEG valova može se podijeliti na četiri osnovna dominantna vala, čiji su nazivi alfa, beta, *theta* i delta (Slika 1.).



**Slika 1.** Primjeri moždanih valova pojedinih frekvencija u vremenu od jedne sekunde. (mrežni izvor: <https://psychscenehub.com/psychinsights/insomnia-assessment-management/>) (60)

Delta moždani valovi najsporiji su, njihova EEG frekvencija manja je od 3,5 Hz. Pojavljuju se u dubokom snu, kod novorođenčadi te pri teškim organskim oštećenjima mozga. Pojavljuju se i u moždanoj kori životinja kod kojih je supkortikalnim presijecanjem moždana kora odvojena od talamusa. Delta valovi mogu se pojaviti isključivo u kori, neovisno o aktivnostima u nižim dijelovima mozga. U zdravih osoba spori valovi znak su četvrte (non-REM) faze sna (56, 59).

*Theta* valovi imaju frekvenciju između 4 i 7 Hz. Pojavljuju se obično kod djece u parijetalnim i temporalnim područjima, tijekom emocionalnih stresova kod odraslih kao i kod moždanih poremećaja obično pri degenerativnim stanjima mozga. U svojim nižim razinama *theta* moždani valovi upućuju na vrlo opušteno stanje, tj. zonu prijelaza između budnosti i spavanja. Mogu biti povezani i sa stanjem uma u mentalnoj opuštenosti (56, 59).

Alfa valovi ritmični su valovi frekvencije između 8 i 13 Hz, a nalazimo ih u EEG-u kod svih zdravih ljudi kada su budni, mirni i nisu misaono aktivni. Najizraženiji su u

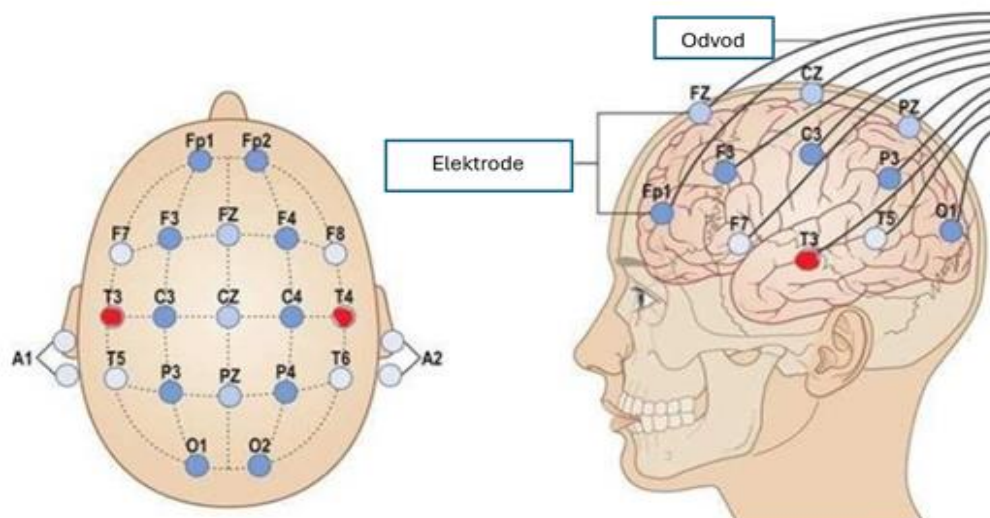
okcipitalnom području, ali se mogu snimiti i nad parijetalnim te frontalnim područjima. Unutar raspona alfa valova, jedan od ritmova klasični je alfa ritam koji najveću amplitudu ima u okcipitalnom području - vidni korteks (56, 59). Pojačana alfa aktivnost može biti znak teškoća u učenju, emocionalne nestabilnosti, teškoća povezivanja s drugima i okolinom. Tijekom dubokog sna alfa valovi nestaju (61).

Beta moždani valovi pojavljuju se s frekvencijom većom od 14 Hz. Najizraženiji su na parijetalnim i frontalnim područjima. Označavaju budnost, mentalnu aktivnost i usmjerenu pozornost te se u pravilu ne pojavljuju za vrijeme spavanja (56, 59). Pojačana beta aktivnost povezana je s anksioznim stanjima, iritabilnošću i slabom integracijom (61).

U literaturi se spominju i gama valovi koji se opisuju kao valovi s najvećom frekvencijom, većom od 30 Hz. U posljednje vrijeme počinju se više proučavati u kontekstu povezanosti s višim kognitivnim funkcijama i inteligencijom (62).

Glavna prednost elektroencefalografije njezina je jednostavnost, a glavni nedostatak slaba prostorna razlučivost koja omogućuje lokalizaciju aktivnog područja samo unutar nekoliko centimetara. Najčešće se EEG provodi postavljanjem niza elektroda prema standardiziranom međunarodnom 10 – 20 sustavu (Slika 2.). Svaka lokacija elektrode označava se slovom i brojkom, pri čemu slova označavaju naziv moždanog režnja, parne brojke označavaju desnostrani, a neparne lijevostrani smještaj elektroda. Slovo „A“ označava ušne resice, dok „Z“ označava elektrode smještene u sredini glave. Elektrode su međusobno udaljene 10 ili 20 % udaljenosti mjerene od uha do uha ili od korijena nosa do izbočenja na stražnjem dijelu glave. Svaka od elektroda spojena je na diferencijalna pojačala (po jedno pojačalo za svaki par elektroda), koja pojačavaju napon između aktivne elektrode i referentne elektrode.

Razlikuju se također i različiti načini mjerenja napona koji mogu biti bipolarni ili monopolarni. Kod bipolarnog načina mjeri se razlika potencijala između dviju elektroda (jedan bipolarni kanal), a kod monopolarnog načina mjeri se razlika potencijala između pojedine elektrode u odnosu na jednu referentnu elektrodu koja je zajednička svim kanalima. Vrlo često kao referentna elektroda odabire se ušna resica (63).



**Slika 2.** Prikaz naziva smještaja elektroda po međunarodnom 10 – 20 sustavu. Slika prilagođena prema (64).

**Legenda:** slova označavaju: *F* – čeonu ili frontalni režanj, *C* – centralni režanj, *T* – sljepoočni ili temporalni režanj, *P* – tjemeni ili parijetalni režanj, *O* – zatiljni ili okcipitalni režanj, *A* – ušnu resicu, *Z* – elektrode smještene po sredini glave.

U Tablici 1. nalaze se popis moždanih režnjeva, njihovi nazivi te ključne funkcije pojedinih regija (65, 66).

<p><b>PREFRONTALNI (Fp1, Fp2, Fpz) I FRONTALNI (Fz, F3, F4, F7, F8) REŽANJ</b>  <b>Ključne funkcije:</b> pozornost, memorija, socijalna svjesnost, motivacija, planiranje, kontrola impulzivnosti, povezanost s amigdalom.</p>
<p><b>PARIJETALNI REŽANJ (Pz, P3, P4)</b>  <b>Ključne funkcije:</b> imenovanje objekata, matematika, čitanje, kompleksna gramatika, spacijalna svjesnost.</p>
<p><b>TEMPORALNI REŽANJ (T3, T4, T5, T6)</b>  <b>Ključne funkcije:</b> lijeva hemisfera: verbalno pamćenje, prepoznavanje riječi, jezik, emocije; desna hemisfera: glazba, prepoznavanje lica. Prepoznavanje objekata – blizu amigdale i hipokampusu.</p>
<p><b>OKCIPITALNI REŽANJ (Oz, O1, O2)</b></p>

**Ključne funkcije:** vidno polje, pomaže locirati objekte u okolini, vizualni detalji, raspoznavanje boja, identifikacija objekata.

**SENZORNE I MOTORIČKE MOŽDANE KORE (Cz, C3, C4)**

**Ključne funkcije motornog korteksa:** svjesna kontrola pokretanja skeletnih mišića.

**Ključne funkcije somatosenzornog korteksa:** specijalna diskriminacija i sposobnost identifikacije izvora tjelesne senzacije.

Napredak u području metoda mjerenja i razvoja računala danas nam omogućava da moždanu električnu aktivnost pojedine osobe uspoređujemo s normativnim bazama podataka. Usporedba individualnog EEG zapisa s normativnim bazama podataka najčešće se provodi pomoću kvantitativnog EEG-a (u daljnjem tekstu QEEG). QEEG zapis analizira se preciznom matematičkom i statističkom obradom koristeći Fourierov algoritam (*Fast Fourier Transformation FFT*). To je složeni matematički postupak koji sinusoidalne krivulje (u koje spada i EEG zapis) podvrgava spektralnoj analizi dajući numeričke, grafičke i topografske rezultate (67). QEEG omogućuje otkrivanje odstupanja u funkciji mozga kao rezultat djelovanja specifičnih podražaja uz istovremenu provjeru okolnosti u kojima se moždani valovi vraćaju normalnim vrijednostima (68). Važno je napomenuti kako QEEG analizira i subkortikalne moždane strukture te koristi čitav niz informacija kvalitativno i kvantitativno različitih od EEG-a. Negativna strana QEEG-a jest to što je to skup i dugotrajan proces i zbog toga je usvajanje QEEG analize u psihijatrijskoj praksi u svijetu sporo (69), a u Hrvatskoj se QEEG ne koristi kao pomoć u rutinskom dijagnosticiranju psihičkih poremećaja.

### **1.2.1 Elektroencefalografija i kvalitativna elektroencefalografija kod depresivnog poremećaja**

Svaka osoba ima vlastiti uzorak pojavljivanja određenih moždanih valova, postoje jasni znaci koji otkrivaju postojanje specifičnih simptoma ili disfunkcija. U istraživanjima se povezanost između električne aktivnosti mozga i emocija temelji na usporedbama aktivacije lijevog i desnog dorzolateralnog frontalnog moždanog područja. Smatra se da je raspoloženje pozitivno kada je hipoaktivnost izraženija u desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu u usporedbi s lijevim dorzolateralnim

prefrontalnim moždanim područjem (70, 71). Desna frontalna aktivacija mjerena u opuštenom stanju zabilježena je kod odraslih sudionika koji se liječe od depresivnog poremećaja kao i kod onih u remisiji (72). Na temelju ovih istraživanja razvijena je teorija (povezanosti) frontalne kortikalne asimetrije i raspoloženja.

U eksperimentalnom istraživanju uloge kognitivnog restrukturiranja i alfa EEG snage autori Deldin i Chiu (2005) na uzorku od 33 depresivna sudionika utvrdili su kortikalnu asimetriju i veću alfa aktivaciju u lijevoj frontalnoj hemisferi u odnosu na desnu (73).

Vuga i suradnici (2006) proučavali su dugoročnu stabilnost frontalne EEG asimetrije u odraslih s poviješću depresije i kontrolne grupe nedeprativnih osoba. Zaključili su da je asimetrija u mirovanju odražavala umjereno stabilno stanje u odraslih (74).

Asimetrija s bržom frekvencijskom aktivnošću u desnoj hemisferi kod osoba s depresijom ostajala je i tijekom spavanja (75,76). Istraživanja sugeriraju da bi desna hemisfera mogla biti specijalizirana za procesuiranje negativnih osjećaja (77, 78). Uz frontalne elektrofiziološke nalaze u depresiji također se čini da postoji obrnut odnos između frontalne alfa asimetrije i parijetalnih asimetrija. Specifičnije, depresivni pacijenti bez značajne anksioznosti imali su smanjenu desnu parijetalnu aktivaciju i veću alfa aktivnost na P4 u usporedbi s P3 (79). Ovi se nalazi također podudaraju s nalazima neurofizioloških testiranja koja su konzistentno registrirala desne parijetotemporalne deficite u funkcioniranju kod depresivnih ispitanika (80, 81).

Nedavna istraživanja također su potvrdila obrnutu parijetalnu alfa asimetriju kod unuka depresivnih roditelja i djedova i baka u usporedbi s kontrolnim skupinama bez povijesti roditeljske depresije i bez depresije djedova i baka (82).

Autor Allen i suradnici (2004) proučavali su EEG asimetriju tijekom 8 do 16 tjedana kod 30 depresivnih sudionika te su utvrdili da se i kod depresivnih osoba dobivaju različiti rezultati ovisno o stanju u kojem se nalaze, a te promjene nisu bile povezane s težinom depresivnog poremećaja (83).

Unatoč inkonzistentnosti, istraživanja u velikoj mjeri podržavaju teorije koje povezuju EEG frontalnu kortikalnu asimetriju (statičnu i/ili ovisnu o osobinama) i emocije (kako normalne, tako i patološke). Ove studije pružile su značajnu teoretsku bazu za istraživanje i razvoj kliničkih EEG *biofeedback* protokola, dizajniranih kako bi depresivni ispitanici promijenili svoje obrasce moždanih valova.



Kvantitativne EEG studije depresije pokazale su različite rezultate: od povećanja sporih valova (delta i *theta*) do smanjenja sporih valova (84, 85). Promjene QEEG parametara u depresiji povezuju se i s kognitivnim smetnjama (86, 87).

U istraživanja kvantitativnim EEG-om nije nađen elektrofiziološki pokazatelj koji bi bio specifičan za depresivni poremećaj. Ono što se pokazalo značajnim mogućnost je da se odstupanja u kvantitativnom EEG-u koriste kao pokazatelj prognostičkog ishoda.

Pronalaženje neinvazivnih EEG biomarkera za depresiju važno je jer može pomoći u dijagnosticiranju poremećaja na objektivniji način. Navedeno je otežano jer depresija ima heterogene simptome i visok komorbiditet s drugim bolestima, što dovodi do nedosljednih nalaza u literaturi.

### **1.2.2 ILF – Infra Low Frequency Training**

Tradicionalna istraživanja neurofeedbacka bila su usmjerena prvenstveno na moždane valove u rasponu od 8 do 25 Hz (frekvencije alfa i beta pojaseva). Birbaumer i suradnici (88) 1990. godine na Sveučilištu Tübingen u Njemačkoj istraživali su spore kortikalne potencijale (u daljnjem tekstu SCP – Slow Cortical Potentials) i primijenili ih tijekom SCP neurofeedback treninga s ciljem smanjenja kortikalna podražljivost. Kako bi se snimili ovi valovi, potreban je prilagođeni pojačivač koji ima mogućnost hvatanja signala male frekvencije i elektrode od osjetljivog materijala, najčešće od srebrova (II) klorida. SCP nastaje kao rezultat nekoliko fizioloških mehanizama od kojih je jedan postsinaptički potencijal velikih piramidnih stanica u korteksu (89).

SCP, tj. spori kortikalni potencijali, promjene su u kortikalnoj električnoj aktivnosti koje traju od nekoliko stotina milisekundi do nekoliko sekundi. SCP može biti potaknut izvana ili samoinduciran. Moderirajući utjecaj SCP-a na obradu informacija dokazan je u brojnim studijama (90, 91). Pretpostavlja se da negativni SCP-ovi odražavaju snižene pragove za ekscitaciju pozadinskih neuralnih struktura, što dovodi do olakšavanja obrade informacija, kao na primjer u stanjima bihevioralne ili kognitivne faze. Empirijski dokazi ukazuju na ubrzano vrijeme reakcije tijekom izvođenja raznih zadatka (92). Pozitivni SCP-ovi ukazuju na smanjenje kortikalne ekscitacije temeljnih neuralnih struktura (kao na primjer tijekom inhibicije ponašanja) što rezultira, na

primjer, oslabljenim refleksom trzanja, Moroovim refleksom (90, 91). Prilikom stvaranja kontingentne negativne varijacije (CNV; spori negativni moždani val), karakteristični negativni SCP, koji predstavlja anticipacijsku pozornost, motivaciju i motoričku pripremu (93), oslanja se na aktivnost talamo-kortikalnog-striatalnog kruga koji obuhvaća prefrontalni korteks, primarna i dodatna motorička područja, stražnji parijetalni korteks, moždanu koru pojasne vijuge i jezgre talamusa (94, 95, 96, 97).

Druga kategorija sporih valova jesu valovi infra-niske frekvencije (Infra Low Frequency, u daljnjem tekstu ILF). Kod ILF neurofeedbacka cilj modulacije moždana je ritmička aktivnost ispod 0,5 Hz (98). Usprkos višedesetljetnim istraživanjima, organizacija i funkcionalna uloga ove niskofrekventne ritmičke aktivnosti i dalje je nepoznata, no u posljednje vrijeme primjećuje se novi istraživački interes prema toj temi. Pojam valova infra-niske frekvencije (ILF) uvela je sovjetska neurofiziologinja Aladjalova 1956. godine u svom radu "Infra spore ritmičke promjene električnog potencijala mozga" (99). U radu je opisala moždane frekvencijske oscilacije u ILF pojasu i predložila moguću fiziološku osnovu za taj fenomen. Otada se došlo do novih spoznaja u studijama ruskih znanstvenika, u istraživanjima provedenim na životinjama i na ljudima. Ta saznanja oslanjaju se na nepolarizirajuće elektrode pomoću kojih se postižu karakteristike niskog pomaka (infra spore oscilacije) (100). Autori su pronašli dvije vrste infra sporih oscilacija: prvu vrstu s periodima od 10 s i drugu vrstu s periodima od 30 do 90 s. U Sjedinjenim Američkim Državama sličan rad provodili su Girton i suradnici 1973. godine (101). Spontani i evocirani lokalni potencijali pronađeni su u različitim kortikalnim i subkortikalnim regijama kod pacijenata kojima su implantirane kortikalne i subkortikalne elektrode u svrhu dijagnostike, duboke moždane stimulacije ili lezija (102). Utvrđeno je da su kortikalni električni potencijali povezani s infra sporim metaboličkim oscilacijama poput fluktuacije lokalnih razina kisika. Također je pokazano da su spektralne karakteristike infra sporih oscilacija ljudskog mozga ostale stabilne danima i tjednima nakon neurofeedbacka (103). ILF potencijali nedavno su naišli na povećano zanimanje međunarodne znanstvene zajednice zbog toga što je sve više dokaza o njihovoj značajnoj ulozi u modulaciji razine kortikalne ekscitabilnosti, a time i regulaciji dinamičke aktivnosti mozga (104, 105, 106, 107).

Infra niskofrekventni trening, koji su razvili Susan i Siegfried Othmer (2011), proširio je konvencionalni frekvencijski trening na niži frekvencijski raspon. Takav feedback očituje se u promatranju tog sporog signala. Tehnika je opisana u radu

naslovljenom „Clinical Neurofeedback: Training Brain Behavior“ (108). Prva prijavljena klinička primjena bila je kod posttraumatskog stresnog poremećaja vojnih veterana (109). Metoda se počela naširoko primjenjivati za rješavanje različitih mentalnih problema te se pokazala učinkovitom u spektru problema širem od treninga baziranog na EEG-u. Metoda se pokazala izrazito uspješnom u tretiranju različitih mentalnih stanja poput različitih oblika anksioznosti, depresije, poremećaja spavanja, ADHD-a, poremećaja iz spektra autizma, razvojne traume, migrene i ostalih glavobolja te traumatske ozljede mozga (110, 111). Ono što se pokazalo najviše iznenađujućim jest brzina kojom se takvim ILF treningom postižu rezultati čak i kod ozbiljnih kliničkih slika. Čini se da su spori kortikalni potencijali odličan odraz dinamike kortikalne ekscitabilnosti. Kada se signal pojavi u bipolarnoj montaži (derived in bipolar montage), pokazuju se neuralne veze, čime ovaj trening utječe na funkcionalnu povezanost u mozgu. Njegova primjena, u idealnom slučaju, ima učinak na funkcionalnu povezanost intrinzičnih mreža koje su identificirane pomoću fMRI-a (112) i omogućavaju regulaciju glijalno-neuronskog sustava (113). U konačnici, ILF trening utječe na ultradijanske (ritmove kraće od 24 sata, one koji se javljaju više puta dnevno) cikličke fluktuacije fiziološkog uzbuđenja i na regulaciju autonomnog živčanog sustava (103, 114). Kod anksioznih poremećaja, primjerice, dolazi do poremećaja regulacije stresa u autonomnom živčanom sustavu što rezultira nizom simptoma (115). Rezultati Smitha i suradnika (2014) potvrdili su da ILF trening prvenstveno utječe na regulaciju autonomnog živčanog sustava i tako poboljšava emocionalnu ravnotežu pacijenata, što zauzvrat pozitivno utječe na pozornost i radno pamćenje (111). Daljnji dokazi zabilježeni su i u kliničkom uzorku u eksperimentalnom istraživanju s pretestiranjem i posttestiranjem u kojem se procjenjivala izvedba na velikom broju zadataka (116). Poboljšanje u izvedbi zadataka pokazalo se dosljednim, bez obzira na zadatak. Infra niskofrekventni neurofeedback trening izuzetno je učinkovit u kontroli autonomnog živčanog sustava, a time i u olakšavanju simptoma brojnih psihičkih poremećaja, između ostaloga i depresivnog poremećaja

### **1.3 Neurofeedback**

*Neurofeedback* je terapijska neinvazivna metoda bazirana na praćenju električne aktivnosti mozga (EEG-a), koja pomaže da osoba nauči modificirati

moždane valove uz pomoć računalne tehnologije. Autor Hammond definira *neurofeedback* kao vrstu *biofeedbacka*, odnosno kao trening moždanih valova (117). Zapravo, elektroencefalografija (EEG) u stvarnom vremenu bilježi informacije o moždanoj aktivnosti koje računalo zatim pretvara u povratne signale (vidne i/ili zvučne prikaze na ekranu). Moždani su valovi odraz specifičnih mentalnih stanja, a pojedini obrasci moždanih valova mogu biti manje ili više poželjni za određene mentalne aktivnosti, pa *neurofeedbackom* učimo mozak kako da proizvede optimalne obrasce moždanih valova.

Čovjek ne može bez uređaja opažati svoje moždane valove, međutim kada su oni prikazani na ekranu, moguće je naučiti kako ih mijenjati.

Istraživanja pokazuju kako su promjene u EEG zapisu povezane s regulacijom moždanog protoka krvi, metabolizma i neurotransmiterskih funkcija (118).

Za razumijevanje specifičnih mehanizama koji su temelj *neurofeedback* učenja prvo treba razumijeti opće teorijske i eksperimentalne osnove učenja. Dvije glavne vrste asocijativnog učenja klasično su i operantno (instrumentalno) uvjetovanje. Među teorijama i modelima koji su bili predloženi kako bi objasnili učenje pomoću *neurofeedbacka* i njegove pozadinske mehanizme postoji preklapanje i kompatibilnost: npr. može se vidjeti da *teorija instrumentalnog učenja* djelomično formira gledište koje odgovara *teoriji dualnog procesa*. *Teorija motoričkog učenja* i *teorija učenja vještina* također imaju neke zajedničke značajke, dok se *teorija globalnog radnog prostora*, koja pretpostavlja svijest o potkrepljenju (*feedback*) za učenje, čini kompatibilnim s nekim aspektima *teorije svijesti*. Budući eksperimenti trebali bi pružiti nove uvide u valjanost navedenih teorija u *neurofeedback* učenju i izvedbi (119). Ovdje su predstavljene postojeće teorije i modeli koji su predloženi da objasne *neurofeedback* učenje i njegove temeljne mehanizme.

### **Operantno (ili instrumentalno) učenje**

U teoriji operantnog učenja tvrdi se da se kontrola aktivnosti mozga nastavlja (ili pojačava) kada su točni ili željeni moždani odgovori pojačani povremenom povratnom informacijom i/ili nagradom. Teorija razmatra 3 glavna elementa u opisu procedure: diskriminirajuće podražaje, odgovore i pojačivače. Velik broj radova u literaturi koja se bavi operantnim učenjem kod ljudi i životinja razjasnio je neurofiziološke korelate operantnog učenja i istaknuo selektivnu uključenost prefrontalnih i strijatalnih sinapsi

(120). Eksperimentalne upute i subjektivna izvješća korištenja mentalnih strategija u ljudskim studijama naveli su, međutim, neke istraživače da predlože druge mehanizme koji bi objasnili *neurofeedback* učenje (119).

### **Motoričko učenje (*motor learning*)**

Posljednjih desetljeća posebno je izražen interes za teorije koje bi mogle objasniti regulaciju motoričke kontrole i njihovu primjenu. Koncept motoričkog učenja, koji se smatra skupom unutarnjih procesa povezanih s praksom i iskustvom koji proizvode relativno trajne promjene u sposobnosti proizvodnje motoričkih aktivnosti kroz određenu vještinu. Iako je bilo dosta znanstvenih i kliničkih istraživanja ove teorije kod različitih tipova motoričkog učenja, nema specifične primjene ovog modela u *neurofeedback* treningu u posljednje vrijeme (121).

### **Dvosmjerna teorija (*dual process theory*)**

Teorija dvosmjernog procesa nastoji integrirati povratni proces učenja u objašnjavanju *neurofeedback* učenja. U ovom modelu ispitanik sam, ili temeljem uputa u eksperimentu, traži učinkovite mentalne strategije. Ako ispitanik ne pronađe učinkovit način kontrole povratnog signala, može potražiti novi dok ne pronađe učinkovit način. Po uspješnom pojačanju, strategija koja najbolje odgovara povratnom može postati automatska. Eksperimentalno istraživanje ove hipoteze uključivalo bi *neurofeedback* trening u prisutnosti ili odsutnosti eksplicitnih uputa za postizanje kontrole, uz praćenje ispitanikovih opisa mentalnih strategija koje su korištene i njihovih moždanih korelata (119, 122).

### **Teorija svjesnosti (*awareness theory*)**

Teorija svjesnosti u literaturi o *biofeedbacku* direktno se sukobljava s modelom operantnog ili instrumentalnog učenja. U teoriji se tvrdi da povratni signal pruža informaciju o fiziološkom odgovoru (moždanoj aktivnosti) o kojem ispitanik postaje svjestan, a to dovodi do voljne kontrole nad odgovorom. Model razmatra 3 elementa: svjesnost o pojačivačima (povratna informacija i nagrada), nepredvidivost odgovora pojačivača i sam odgovor. Međutim, u teoretskim analizama i kasnijim testovima na životinjama i ljudima zaključeno je da svjesnost odgovora nije dovoljna niti potrebna da bi se stekla kontrola moždane aktivnosti (119, 123).

### **Teorija globalnog radilišta (*global workspace theory*)**

Teorija globalnog radilišta *neurofeedback* učenja pretpostavlja da je kontrola učenja aktivnosti neurona omogućena širokom, globalnom distribucijom povratnog signala u mozgu tako da on postaje svjestan. Pretpostavka je ove teorije, koju je moguće testirati, da nesusjesni ili subliminalni povratni signali ne pomažu u stjecanju kontrole moždane aktivnosti koja se trenira (124). Međutim, ova hipoteza trebala bi biti procijenjena u svjetlu postojećih dokaza za subliminalno, instrumentalno učenje, nesusjesno procesuiranje nagradnih podražaja i razlika između svjesnih i nesusjesnih reprezentacija s jedne i automatskog i namjernog procesuiranja (obrade) s druge strane (119, 125).

### **Učenje vještine (*skill learning*)**

Neka istraživanja bavila su se integracijom *neurofeedbacka* te sučelja mozak – kompjuter (BCI) i mozak – stroj (BMI) učenja unutar okvira kognitivnog učenja vještina. Prema ovim ispitivanjima, *neurofeedback* učenje uključuje početnu fazu brzih promjena učinka i kasnu fazu stupnjevitog poboljšanja kako se vještina konsolidira i postaje sve učinkovitija (126). Pokazalo se da su funkcionalne i strukturne promjene u dorzomedijalnom strijatumu povezane s kasnom fazom (127).

## **1.4 Efikasnost *neurofeedbacka***

Početakom 2001. godine dvije stručne organizacije, *Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback* (AAPB) i *International Society for Neuronal Regulation* (ISNR), osnovale su radno tijelo s ciljem razvoja službenih standarda za metodologiju istraživanja, razvijajući pritom potrebne uvjete i oblike istraživanja za svaki od 5 stupnjeva učinkovitosti *neurofeedback* terapije (koje rangiraju od najniže, prve razine – nedovoljno empirijskih dokaza, sve do najviše pete razine – efikasno i specifično). Najniže rangirani treninzi ne odražavaju slabu učinkovitost terapije, već je riječ o područjima nedovoljno istraženim da bi se izveli primjereni empirijski zaključci. Rigorozni standardi koje su donijeli AAPB i ISNR mnogo su stroži i oprezniji u zaključivanju o učinkovitosti, nego mnoge dobro prihvaćene medicinske intervencije. Razine efikasnosti koje su donijeli AAPB i ISNR jesu (128):

**Razina 1:** Nije empirijski potvrđeno. Dokazi postoje na razini izvješća ili studija slučaja. Nedovoljno empirijskih dokaza.

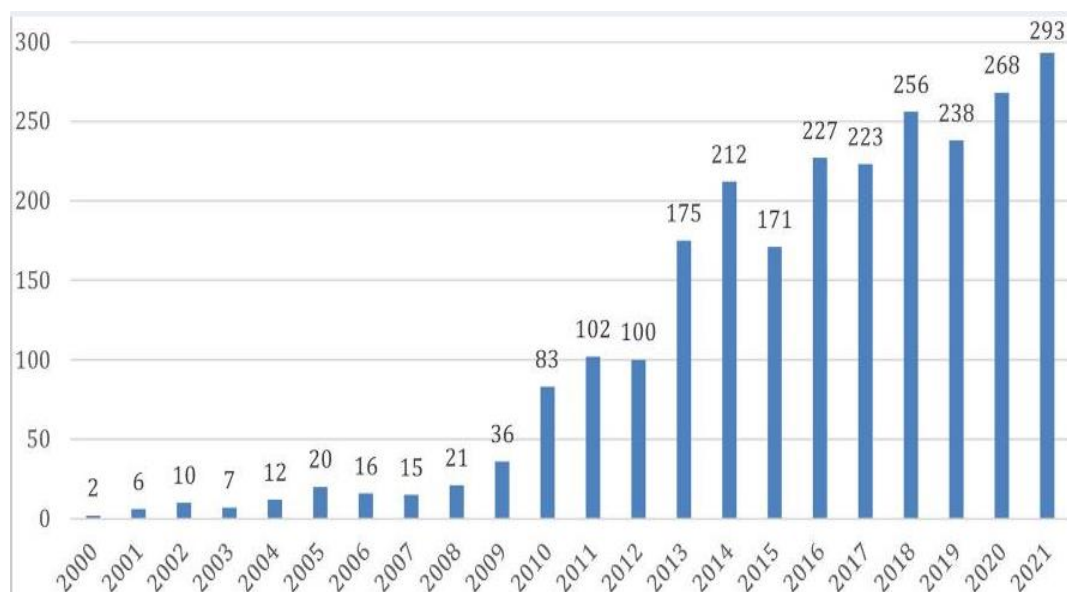
**Razina 2:** Moguće učinkovito. Najmanje jedna studija s preciznim statističkim izračunima i jasno definiranim ishodima mjerenja.

**Razina 3:** Vjerojatno učinkovito. Veći broj opservacijskih i kliničkih studija u kontroliranim uvjetima.

**Razina 4:** Učinkovito. Usporedo s kontrolnom skupinom rezultati pokazuju statistički značajnu razliku. Studije su rađene na populaciji ispitanika, a ciljevi su detaljno predstavljeni i mjereni s obzirom na problem. Podaci u studijama dobiveni su na temelju primjerenih statističkih analiza. Varijable su jasno definirane do te mjere da je neovisnom istraživaču omogućeno da ponovi istraživanje. Dobiveni rezultati efikasni su u najmanje dva različita istraživačka okruženja.

**Razina 5:** Učinkovito i specifično. Rezultati istraživanja uz sve navedene kriterije razine 4, pokazuju veću učinkovitost od konvencionalne terapije, medikamentozne ili nekog drugog oblika terapije.

*Neurofeedback* posebno usmjeren na depresiju umjereno je podržan postojećim studijama (sve odgovaraju razini 2/5, "moguće učinkovito") (129). Broj publikacija (130) u posljednjem desetljeću na temu *neurofeedbacka* raste (Slika 3.).



**Slika 3.** Objavljeni istraživački članci na temu *Neurofeedbacka* od 2000. do 2021. godine.

## 1.5 Neurofeedback i depresivni poremećaj

Autori Baehr, Rosenfeld i Baehr među prvima su prikazali dvije studije slučaja na depresivnim pacijentima (1997. godine). U navedenim prikazima slučaja navode da prethodno trogodišnje liječenje medikamentoznom terapijom i psihoterapijom kod pacijenata nije dovelo do poboljšanja. U procesu liječenja uz medikamentoznu terapiju i psihoterapiju autori uvode i *neurofeedback* trening alfa asimetrije u kojem pokušavaju povećati razliku u aktivaciji lijevog i desnog frontalnog režnja. Elektrode su bile smještene na F3 i F4 položaj u odnosu na referentno smještenu Cz poziciju. Ovu (vlastitu) metodu nazivaju ALAY (od *alpha asymmetry*), a uvode i indeks alfa asimetrije (veći od nule ukazuje na višu zastupljenost desnostrane alfa frekvencije, odnosno nižu aktivaciju desnog u odnosu na lijevo frontalno moždano područje, što se povezuje sa smanjenjem neugodnih emocija). Ispitanici su dolazili jednom do dva puta tjedno na *neurofeedback* trening, nakon kojega su bili uključeni u pola sata psihoterapije. Tijekom *neurofeedbacka* cilj je bio naučiti povisiti indeks alfa asimetrije iznad nule (kada bi indeks alfa asimetrije bio iznad nule ispitanik bi dobio potvrdu odnosno potkrepljenje zvukom, vibracijom ili promjenom slike na ekranu što bi bila potvrda da je uspio povisiti indeks alfa asimetrije iznad nule). *Neurofeedback* trening trajao je od 34 do 36 susreta tijekom razdoblja od dvije godine. Rezultati su pokazali nižu razinu depresije na svim kliničkim mjernim ljestvicama. Ponovno EEG mjerenje nakon pet mjeseci za jednu pacijenticu pokazalo je da su se naučene promjene u EEG frontalnoj asimetriji zadržale. Druga pacijentica nije bila dostupna. Autori su zaključili kako je *neurofeedback* tretman učinkovit dodatak psihoterapiji u liječenju depresije (131).

U svom su sljedećem radu autori Baerh i suradnici koristili *neurofeedback* kao dodatni tretman za depresiju uz prisutnost psihoterapije i medikamentozne terapije. Izvijestili su da je četvero od šest ispitanika pokazalo poboljšanje na tri mjere Beckova inventara depresivnosti (BDI), Minnesota multifazičnom inventaru ličnosti (MMPI-2) te indeksu alfa asimetrije. Dva ispitanika nisu zadovoljila sve kriterije, jedan je ispitanik razvio nuspojave na lijekove, dok je kod drugoga bio prisutan trend smanjenja simptoma. Autori navode kako *neurofeedback* tretman nije uspješan kod svih sudionika te predlažu daljnja istraživanja s kontrolnim skupinama. *Neurofeedback* metodu autori predlažu kao dodatnu metodu liječenja, uz medikamentoznu terapiju i psihoterapiju, a nikako ne kao jedini tretmanski izbor kod depresije (132).



Studija slučaja autora Hammonda uvodi novu *neurofeedback* proceduru Roschi. Autor smatra da i drugi protokoli, osim ALAY-a, mogu mijenjati učinke alfa frontalne asimetrije i na taj način smanjiti simptome depresije. Procedura Roschi sastoji se od jačanja frekvencija beta valova te istovremenog inhibiranja alfa i *theta* frekvencija. Ispitanik je bio uključen u 12 *neurofeedback* treninga s elektrodama smještenim na F3 i F4 referentno u odnosu na Cz te 13 *neurofeedback* treninga s elektrodama smještenim na C3 i C4. Rezultati ukazuju na smanjenje pojave simptoma na BDI-II skali za depresiju s 21 na 2 nakon četiri mjeseca *neurofeedback* treninga. Međutim, budući da je u uzorku bila samo 1 osoba, ti nalazi ne mogu reprezentativno predstavljati učinak metode (133). Pet godina kasnije, autor Hammond koristio je protokol korekcije alfa asimetrije za 9 Amerikanaca s teškom depresijom, ali nije predstavio srednje vrijednosti ili standardne devijacije, što znači da ovi nalazi također ne mogu reprezentativno predstavljati učinak metode. Sudionici s depresivnim poremećajem otpornim na medikamentoznu terapiju bili su uključeni u *neurofeedback* terapiju tijekom 20 susreta po pola sata. Osam je pacijenata završilo trening bez druge psihoterapije. Sedam od osam pacijenata postiglo je značajna poboljšanja (na ljestvici depresije MMPI), a jedan je pacijent nakon pet susreta odustao. Autor zaključuje kako tretman depresije procedurom Roschi dovodi do smanjenja simptoma depresivnog poremećaja te predlaže daljnja kontrolirana eksperimentalna istraživanja (134).

Prvi kvantitativni EEG kao smjernicu u *neurofeedback* treningu kod depresije opisali su autori Walker, Lawson i Kozlowski u prikazu dvije studije slučaja. U prvom prikazu slučaja ispitanica je bila uključena u 16 *neurofeedback* treninga trenirajući beta 12 – 15Hz i snižavajući *theta* vrijednosti na C3 lokaciji. Nakon završenog treninga i poslije dvije godine ispitanica više nije imala depresivne simptome. U drugom prikazu slučaja ispitaniku koji se liječio od bipolarnog afektivnog poremećaja, mijenjali su nekoliko *neurofeedback* protokola. Nakon treninga autor navodi kako su se kod ispitanika smanjili simptomi anksioznosti, iritabilnosti, ljutnje i depresivnosti, no ne navodi na koji način su promjene izmjerene. Pacijentov QEEG zapis nakon *neurofeedback* tretmana pokazao je promjene. Autor zaključuje kako QEEG može pomoći u određivanju individualnih protokola te na taj način ubrzati oporavak od depresivnog poremećaja (135).

Pregled *neurofeedback* protokola za depresiju, uz prijedlog novog vlastitog protokola, u svom radu opisuju autori Dias i van Deuen. Protokol je bio usmjeren na

simptome koje je ispitanik pokazivao s obzirom na QEEG mjerenje. Autori predlažu spajanje dosadašnjih protokola alfa asimetrije te *theta* – beta omjer na lijevom prefrontalnom korteksu. Povećavali su desnostranu alfa asimetriju (koja je bila usmjerena na povećanje pozitivnog ponašanja) i lijevostrani prefrontalni beta – *theta* omjer (koji je usmjeren na poboljšanje kognitivnih i motivacijskih funkcija), a smanjivali su visoku betu u prefrontalnom korteksu (usmjerenu na smanjivanje anksioznosti). Istraživanje se provelo tijekom 10 *neurofeedback* treninga u trajanju od sat vremena, a istovremeno su se primjenjivala sva tri *neurofeedback* kriterija na F3 i F4 smještaju elektroda. Potkrepljujući zvuk čuo se kada su bila zadovoljena sva tri kriterija. Upitnik samoprocjene depresivnog stanja ispitanik je ispunjavao nakon svakog *neurofeedback* treninga. Novi protokol, prema riječima autora, bio je djelomično uspješan: uspjeh da se zadrže sva tri *neurofeedback* kriterija porastao je s početnih 15 % na 26 % na kraju tretmana, dok je smanjenje simptoma u odgovorima na upitnik samoprocjene iznosilo 43 %. Mjesec dana nakon istraživanja rezultat u upitniku samoprocjene zadržao se. Autori predlažu povećanje broja *neurofeedback* tretmana (136).

Ghosh, Jahan i Singh prikazali su primjenu *neurofeedback* tretmana kod 39-godišnjeg ispitanika iz Indije koji se liječio od ovisnosti o alkoholu, anksioznosti i depresivnosti. Prije uključivanja u *neurofeedback* trening ispitanik je podučan progresivnom treningu opuštanja kako bi se naučio samostalno opustiti bez podrške terapeuta. Ispitanik je bio uključen u 10 *neurofeedback* treninga u trajanju od 40 minuta. Sam protokol *neurofeedback* treninga u radu nije bio opisan. Autori primjećuju trend smanjenja simptoma na upitnicima anksioznosti i depresivnosti (BDI je inicijalno iznosio 23, finalno 19), te poboljšanje rezultata na kognitivnim testovima. Također, ispitanik je značajno smanjio konzumaciju alkohola. Na temelju grafova aritmetičkih sredina alfa, *theta* i beta frekvencija, autori su primijetili snižavanje frekvencija tijekom 10 susreta. Autori zaključuju kako je *neurofeedback* tretman imao važnu ulogu u pacijentovu oporavku i predlažu daljnja istraživanja na većem uzorku i spacijentima koji pate od drugih psihijatrijskih poremećaja (137).

Posljedice alfa frontalnog *neurofeedbacka* na depresiju ispitala je autorica Nazarian u svojoj doktorskoj disertaciji. Istraživanje je na početku uključivalo 19 sudionika. Ispitanici su trebali biti uključeni u 36 *neurofeedback* treninga triput tjedno u trajanju od pola sata (elektrode su bile postavljene na F3 i F4, a referentno na Cz). Zadatak ispitanika bio je povisiti glasnoću tona tijekom tretmana, a ton se javljao kada

su ispitanici uspjeli povisiti desnostranu alfa aktivnost, što bi podrazumijevalo jaču lijevostranu frontalnu aktivaciju (s obzirom da su alfa snaga i kortikalna aktivnost obrnuto povezane). U studiju je bilo uključeno 19 ispitanika. Autorica navodi kako je 12 ispitanika odustalo unutar prvih 12 susreta, ostali ispitanici prošli su *neurofeedback* trening, ali je odustajanje ispitanika značajno utjecalo na izvorni nacrt istraživanja. Mjerni instrumenti, *Beckov upitnik depresivnosti* (BDI), *Hamiltonova ljestvica depresivnosti*, *Penn State upitnik zabrinutosti* (*Penn State Worry Questionnaire*) te *Inventar depresivne simptomatologije*, primjenjivali su se svaka dva tjedna. Niti kod jednog od 7 sudionika nije dobivena statistički značajna povezanost frontalne EEG asimetrije i rezultata na mjernim instrumentima ( $r$  nije prelazio 0.38,  $p > 0.05$ ). Inventar depresivne simptomatologije nije pokazao značajno smanjenje simptoma ( $F(6,30) = 2.11$ ,  $p > 0.05$ ), dok je BDI pokazao statistički značajno smanjenje simptoma ( $F(5,25) = 6.95$ ,  $p < 0.05$ ). Također, autorica je provjeravala utjecaj *neurofeedback* treninga na promjenu u frontalnoj asimetriji, no nisu dobiveni statistički značajni rezultati (svi  $p > 0.05$ ). Pretpostavka je da je uzrok rezultata koji nisu statistički značajni bio mali broj ispitanika, a značajno smanjenje na BDI-ju može se objasniti i drugim čimbenicima, a ne samo *neurofeedback* treningom, npr. ispitanici su navodili kako se tijekom *neurofeedback* treninga osjećaju opušteno te da im se sviđa podržavajući pristup tijekom istraživanja. Zanimljivo je da nakon 18 *neurofeedback* treninga krivulja pozitivno potkrepljujućih zvukova nije došla do kritične vrijednosti, odnosno ispitanici nisu naučili što povisuje ton (svi  $p > 0.05$ ), što kod depresivnih sudionika može biti obeshrabrujuće. Rezultati ovog istraživanja ne podupiru povezanost promjena raspoloženja ispitanika i promjena u alfa frontalnoj asimetriji (138).

Choi i suradnici (2011) primijenili su protokol korekcije alfa asimetrije kako bi izmjerili učinke *neurofeedbacka* na depresiju. Istraživanje su proveli na 24 ispitanika koja su bila podijeljena u kontrolnu i eksperimentalnu skupinu. Tijekom pet tjedana u eksperimentalnoj skupini primjenjivan je *neurofeedback* trening dva puta tjedno, dok je u kontrolnoj skupini primjenjivan trening placebo psihoterapije. Cilj je *neurofeedback* treninga bio da ispitanici održavaju kontinuitet klasične glazbe koja se javljala kada bi individualni indeks frontalne alfa asimetrije bio veći od nule, što označava smanjenje neugodnih emocija. Elektrodama su mjerili frontalnu alfa asimetriju na lokacijama F3 i F4 te referentno na Cz. Koristili su upitnike samoprocjene i procjenu kognitivnog funkcioniranja. U eksperimentalnoj skupini dobivena je statistički značajna razlika u

indeksu alfa frontalne asimetrije prije i poslije treninga, tj. povećanju desnostrane frontalne alfa snage. Prosječna razina depresivnih simptoma prije primjene *neurofeedbacka* u ovoj studiji bila je 22,75 (SD = 12,35), a nakon primjene *neurofeedbacka* razina simptoma pala je na prosjek od 9,08 (SD = 6,92). Veličina učinka ovog smanjenja bila je  $d = -1,32$ , što je pokazatelj vrlo velikog učinka, a smanjenje je bilo statistički značajno pri  $p < 0,001$ . U kontrolnoj skupini nisu pronađene statistički značajne razlike prije i poslije treninga, a autori u radu ne navode brojčane podatke. Također, u retestiranju nakon mjesec dana nije došlo do promjena u fiziološkim, kliničkim i kognitivnim mjerama u odnosu na rezultate poslije tretmana, što autori smatraju pokazateljem da su se nastale promjene zadržale. Ova studija ukazuje na mogućnost da bi EEG *biofeedback* mogao biti obećavajući alternativni tretman za depresivne pacijente kod kojih je zbog nuspojava otežano standardno farmakološko liječenje. Autori naglašavaju da bi studija s dovoljno velikim uzorkom i placebo kontroliranim dizajnom te ponovljenim ispitivanjima potvrdila valjanost asimetričnog *neurofeedback* treninga (139).

Peeters i suradnici (2014) proveli su istraživanje na devet ispitanika s teškim depresivnim poremećajem (*major depressive disorder*). Ispitanici su bili uključeni u 30 *neurofeedback* treninga s ciljem smanjivanja frontalne alfa asimetrije, a elektrode su bile smještene na F3 i F4 položaje. Prije svakog treninga primijenjen je *Kratki upitnik depresivnosti* (QIDS-SR16). Za analizu frontalne alfa asimetrije korištena je višerazinska regresijska analiza kojom je utvrđeno značajno sniženje prosječnih rezultata u frontalnoj alfa asimetriji tijekom 30 tretmana ( $p < 0.01$ ). Prosječni rezultati u upitniku depresivnosti QIDS-SR16 bili su značajno sniženi ( $p < 0.05$ ) nakon 30 tretmana te su bili povezani s padom u alfa asimetriji ( $p < 0.001$ ). Autori su ispitali i promjene u alfa asimetriji tijekom jednog *neurofeedback* tretmana i prikazali kako alfa asimetrija ima značajni linearni i kvadratični učinak, tj. pada do pete minute treninga (od osam minuta ukupno) nakon čega ponovno počinje polagano rasti. Na kraju svih *neurofeedback* tretmana jedan sudionik izvijestio je o pozitivnom odgovoru na *neurofeedback* tretman, četvero ih je izvijestilo o remisiji depresivnih simptoma, dvoje ih je odustalo tijekom tretmana, dok preostalih dvoje nisu imali nikakav pomak u razini depresivnih simptoma. Autori zaključuju kako je *neurofeedback* bio djelomično uspješan tretman depresivnosti. Kako je istraživanje bilo ograničeno malim brojem sudionika te nekontroliranim metodološkim čimbenicima, predlažu provođenje novog

istraživanja s većim brojem sudionika raspoređenih slučajnom raspodjelom u eksperimentalnu i kontrolnu skupinu (140).

Temeljna ideja treninga asimetrije korištena je i u protokolu Cheona i suradnika. U njihovom nekontroliranom ispitivanju 20 sudionika s MDD-om prošlo je dvomjesečni trening od dva ili tri *neurofeedback* susreta tjedno. Svaki susret uključivao je 30-minutnu F3 beta regulaciju snage nakon koje je slijedio polusatni Pz alfa / *theta crossover* trening. Kod sudionika su bili poboljšani rezultati na BDI-II i Hamiltonovoj ljestvici anksioznosti i depresivnosti. Međutim, frontalna alfa asimetrija nije se značajno promijenila. Prema HAM-D normama, 35 % i 75 % pacijenata odgovorilo je, a 15 % i 55 % vratilo se nakon jednog odnosno dva mjeseca treninga. Autori zaključuju o značajnom utjecaju *neurofeedback* treninga na poboljšanje depresivnih i anksioznih simptoma. Navode ograničenja provedenog istraživanja: mali broj ispitanika, izostanak kontrolne skupine i izostanak dugoročnog praćenja ispitanika (141).

Mennella i suradnici primijenili su 2017. godine Alpha protokol korekcije asimetrije kako bi izmjerili učinke *neurofeedbacka* na smanjenje depresije u uzorku od 16 odraslih osoba, koristeći BDI-II mjeru depresije. Srednja vrijednost depresije prije primjene *neurofeedbacka* u ovoj studiji bila je 9,75 (SD = 12,38); nakon primjene *neurofeedbacka* depresija je pala na prosjek od 6,00 (SD = 7,90). Veličina učinka ovog pada bila je  $d = -0,35$ , što ukazuje na mali učinak, a pad je bio statistički značajan pri  $p < 0,05$ . Studija Mennelle i sur. stoga je poduprla tvrdnju da *neurofeedback* smanjuje depresiju (142). Prikaz sažetaka istraživanja zadnjih pet godina (Tablica 2).

**Tablica 2.** Prikaz sažetaka istraživanja (ukupno 6 studija) učinkovitosti neurofeedback tretmana kod depresivnog poremećaja.

Autor	NF protokol	Uzorak	Mjerni instrument	Inicijalno NF M (SD)	Finalno NF M (SD)
Wang i sur. (143)	Alfa asimetrija	24	BDI-II	30.25 (8.39)	19.83 (12.02)
Takamura i sur. (144)	rftMRI-NF	6	BDI-II	28.70 (8.57)	17.20 (6.12)
Yu i sur. (145)	10-11 Hz <i>uptraining</i> at <i>Fp1</i> and <i>Fp2</i>	14	BDI-II	24.90 (8.25)	16.80 (9.24)
Zotev i sur. (146)	rftMRI-EEG-NF	E = 18 K = 8	POMS	15.40 (14.00)	7.75 (10.10)
Hariss i sur. (147)	Nespecifični <i>neurofeedback</i>	11	BDI-II	10.55 (9.66)	5.64 (6.86)

Hou i sur. (148)	Alfa asimetrija Lijevi parijentalni režanj	13	BDI-II	20.23 (0.47)	12.08 (7.33)
Hou i sur. (148)	Alfa asimetrija Desni parijentalni režanj	13	BDI-II	17.69 (7.24)	10.31 (5.98)

**Legenda:** rftMRI-NF – real-time fMRI and EEG neurofeedback, POMS – Profile of Mood State

Nadalje, autori Grin-Yatsenko i suradnici (2018a) predstavili su tri studije slučaja u kojima su procijenili učinke infraniškog *neurofeedbacka* na depresiju. Jedna sudionica i dva sudionika pokazivali su simptome depresivnog poremećaja; nitko se nije obratio liječniku niti je uzimao lijekove protiv depresije. Osnovno istraživanje sastojalo se od ljestvica za ocjenjivanje depresije: *Montgomery-Åsbergova ljestvica* za ocjenjivanje depresije (MADRS), *Hamiltonova ljestvica depresije* (HAMD) i *Beckov inventar depresije* (BDI). ILF-*Neurofeedback* korišten je pozicioniranjem elektrode na T4 – P4 i T4 – Fp2 tijekom prvih susreta; naknadno su dodane elektrode na T4 – T3 i T3 – Fp1. Nakon 20 *neurofeedback* treninga, svakog u trajanju od 30 do 45 minuta, sva tri pacijenta pokazala su poboljšanje raspoloženja i vještina samoorganizacije, smanjenu anksioznost, kao i povećanu emocionalnu stabilnost i otpornost. Posebno se promijenio rezultat profila depresije slučajeva A i B tijekom drugog testiranja, pri čemu su se sve ljestvice poboljšale za najmanje 90 %; a slučaj C pokazao je poboljšanje od najmanje 70 %. Rezultat profila depresije za sva tri sudionika nije ukazivao na depresiju i poboljšanja su bila stabilna godinu dana nakon početka ILF *neurofeedback* terapije. Prema autorima, ova je studija također pokazala da je trening doveo do promjene u moždanoj aktivnosti, posebno do smanjenja *theta* aktivnosti u frontalnim i središnjim područjima u pasivnim stanjima (149).

Također, drugi rad autora Grin-Yatsenka i suradnika (2018b) pokazao je pozitivne učinke ILF-treninga na 8 ispitanika sa širokim popisom simptoma (umor, depresivno raspoloženje, simptomi unutarnje napetosti, promjene raspoloženja, glavobolja, problemi sa spavanjem, smanjena pozornost i slabo radno pamćenje). Elektrode su postavljene na T4 – P4, T4 – T3 i, naknadno, T4 – Fp2 i T3 – Fp1. Nakon 20 ILF-*neurofeedback* treninga, svi su sudionici prijavili poboljšanje svog stanja: smanjenje unutarnje napetosti, reaktivnosti na stresne čimbenike, stabilnost

raspoloženja, poboljšanu svijest o tijelu i prostoru, povećanje razine energije i kognitivnih performansi (150).

## **2. HIPOTEZA**

U skladu s problemskim područjem i ciljevima ovog istraživanja postavljena je sljedeća hipoteza: **Ispitanici s kliničkom slikom depresije uključeni u *neurofeedback* trening imat će manju težinu simptoma depresije i bolje kognitivno funkcioniranje od ispitanika s kliničkom slikom depresije koji nisu uključeni u *neurofeedback* trening.**



### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1 Opći cilj**

1. Ispitati i znanstveno procijeniti mogućnosti *neurofeedback* treninga, kao tehnike nefarmakološkog komplementarnog liječenja osoba koje boluju od depresivnog poremećaja.

#### **3.2 Specifični ciljevi**

2. Utvrditi postoji li razlika u stupnju depresije između skupine ispitanika tretiranih *neurofeedback* treningom i skupine ispitanika koji nisu bili uključeni u *neurofeedback* trening.

3. Utvrditi učinak *neurofeedback* treninga na određene kognitivne funkcije kod osoba s depresivnim poremećajem.

4. Utvrditi postoji li razlika u procjeni kvalitete života između ispitanika tretiranih *neurofeedback* treningom i skupine ispitanika koji nisu bili uključeni u trening *neurofeedbackom*.

#### **3.3 Doprinos i očekivana primjena istraživanja**

Kako su dosada provedena malobrojna istraživanja o utjecaju *neurofeedbacka* na težinu kliničke slike ispitanika s depresivnim poremećajima, spoznaje dobivene ovim istraživanjem pokazat će kakve su mogućnosti primjene *neurofeedback* terapije kao komplementarne rehabilitacijske metode kod osoba s depresivnim poremećajem.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1 Uzorak ispitanika

U istraživanje su bile uključene odrasle osobe s dijagnozom depresivnog poremećaja koji im je dijagnosticirao liječnik psihijatar. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno i anonimno.

Prije početka istraživanja s obzirom da se radilo o eksplorativnom istraživanju i nije bilo komparabilnih istraživanja temeljem kojeg bi se mogle procijeniti mjere disperzije, formalni izračun snage testa (G\*Power) nije postavljen unaprijed. Za potrebe ovog istraživanja formiran je uzorak od 60 odraslih sudionika koji boluju od depresivnog poremećaja. Dob sudionika kretala se između 21 i 60 godina starosti, uz prosječnu dob od  $M = 39,7$  (uz  $SD = 9,26$ ). Eksperimentalnu skupinu je činilo  $N=6$  ispitanika s blagim depresivnim poremećajem i  $N=24$  s umjerenim. Kontrolnu skupinu je činilo  $N=7$  ispitanika s blagim depresivnim poremećajem i  $N=23$  ispitanika s umjerenim depresivnim poremećajem.

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su sljedeći:

- psihijatrijska dijagnoza depresije, odnosno blaga ili umjerena depresivna epizoda, dijagnosticirane na temelju kliničke slike te rezultata psihijatrijskih i psiholoških testiranja standardiziranim mjernim testovima uz isključenje drugih psihičkih poremećaja
- pacijenti su mogli uzimati medikamentoznu terapiju koja im je preporučena (ali tijekom istraživanja ona se nije smjela mijenjati ni u dozi ni u vrsti)
- prije uključivanja u istraživanje pacijenti su trebali biti najmanje 4 tjedna na medikamentoznoj terapiji.

Relativne kontraindikacije (isključni kriteriji) bili su sljedeći: poremećaj osobnosti graničnog tipa; psihotično ponašanje; teški mentalni deficiti; nemotiviranost za tretman; epilepsija; trauma i oštećenja središnjeg živčanog sustava (SŽS).

Sa sudionicima u eksperimentalnoj skupini učinjena je inicijalna procjena, slijedilo je 15 tretmana *neurofeedbacka* i na kraju je učinjena finalna procjena. Procjena ispitanika koji su bili raspoređeni u kontrolnu skupinu sastojala se od inicijalne i finalne procjene (s vremenskim razmakom od 5 tjedana) bez tretmana

*neurofeedbackom*. Sve *neurofeedback* treninge je provodila osobno doktorandica ovog rada Ana Skender.

#### **4.2 Etička načela**

Ispitivanje su odobrili Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Poliklinika Neuron pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga u Zagrebu. Etičko povjerenstvo Poliklinike Neuron je 19.5.2016. godine u razmatranju načela etičnosti dalo je zaključak da je istraživanje etički prihvatljivo (Ur. Broj:02-1/14-16).

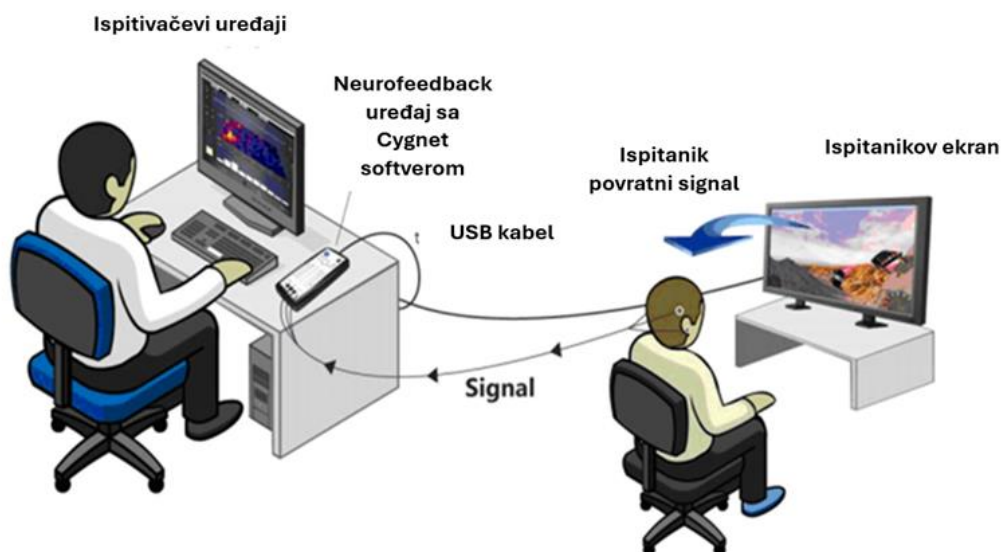
#### **4.3 Mjere zaštite podataka ispitanika**

Svi osobni podaci ispitanika pohranjeni su i obrađeni u elektroničkom obliku i u potpunosti su poštovani svi propisani postupci zaštite osobnih podataka u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) (151,152). U baze podataka pacijenti su uneseni inicijalima imena i prezimena te pomoću posebnog koda. Medicinska dokumentacija nije bila i neće biti dostupna trećim osobama. Ispitanici su bili usmeno i pismeno upoznati sa svrhom i ciljem istraživanja te su potpisali informiranu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

#### **4.4 Provedba *neurofeedback* treninga**

Istraživanje se provodilo na Poliklinici Neuron, pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga u Zagrebu. Ispitanici uključeni u eksperimentalnu skupinu tri su puta tjedno dolazili na *neurofeedback* tretman koji je trajao 20 minuta. Terapijska faza trajala je 5 tjedana, odnosno ukupno 15 *neurofeedback* tretmana.

Korišteni su *neurofeedback* uređaj *NeuroAmp II incl. Cygnet Software* (BEE *Medic*, Cygnet®, version 2.0) te ostala oprema koja se sastojala od standardnog prijenosnog računala s operativnim sustavom *Microsoft WINDOWS XP* (glavni zaslon). Pomoću glavnog zaslona računala istraživač je kontrolirao *neurofeedback* trening, a na dodatnom, pacijentovom zaslonu bilo je prikazano grafičko okruženje koje mu je davalo povratnu informaciju (Slika 4.). Okruženje pacijenta bilo je uređeno prema standardu za električne medicinske uređaje ISO 60601-1-12 (153). *NeuroAmp* bio je galvanski izoliran od računala.



**Slika 4.** Prikaz *neurofeedback* tretmana (154).

Korištena je standardna EEG kapa. Elektrode (izrađene od Ag/AgCl pločica) bile su postavljene prema Internacionalnom 10–20 sistemu. Trening se provodio bipolarnim postavljanjem elektroda na vlasište uz pomoć kontaktne paste Ten 20 koja se koristi kao vodljivi medij između kože i elektrode. Nuprep gel koristio se za čišćenje (abraziju) kože neposredno prije stavljanja vodljivog medija. Elektrode su bile postavljene na poziciji T4 – P4 i T4 – Fp2 tijekom prvih nekoliko sesija, uz eventualnu promjenu na pozicije T4 – T3 i T3 – Fp1 u slučaju da prethodne pozicije nisu odgovarale ispitaniku. Elektroda „uzemljivač“ bila je postavljena na ušnu resicu. Prije početka treninga na NeuroAmp uređaju provjerila se osjetljivost provodljivosti koja je morala biti ujednačena i visoka.

Pacijenti su sjedili u udobnim foteljama i dana im je uputa da budu opušteni i da gledaju zaslone. U istraživanju je korištena aplikacija *InnerTube 3D* koja prikazuje letjelicu koja prolazi kroz tunele s različitim grafičkim uzorcima (različite boje, oblici i drugo) uz varijacije brzine kretanja letjelice, glasnoće pozadinske glazbe, vidljivosti u tunelu. Okruženje i parametri bili su određeni algoritmima *Cygnet* softvera i povezani s EEG informacijama ispitanika.

Na zaslonu je bila *InnerTube* 3D igra u kojoj parametri igre odgovaraju na podatke *Cygnat* softvera (koji prikazuje relevantne informacije), npr. brzina broda, glasnoća glazbe, vidljivost u tunelu, točnost autopilota i vidljivost neba neki su od parametara koji se mogu koristiti kao povratne informacije. Navedene promjene u promatranom okruženju predstavljale su povratne informacije i mogle su dovesti do promjena stanja ispitanika.

#### **4.5 Instrumenti procjene**

U provedenom istraživanju korišteni su sljedeći instrumenti procjene:

1. **Beckov inventar depresije II** (*Beck Depression Inventory II*, BDI-II), čiji su autori Aaron T. Beck, Robert A. Steer i Gregory K. Brown, najčešće korišten instrument za utvrđivanje depresije, a sadržaj njegovih čestica usklađen je s kriterijima za dijagnozu depresije prema DSM-IV priručniku. Omogućuje procjenu težine depresije kod psihijatrijski dijagnosticiranih odraslih osoba i adolescenata (dobni raspon od 13 do 80 godina starosti). Inventar se sastoji od 21 čestice, a svaka čestica lista je od 4 izjave poredane po težini određenog simptoma depresije. Primjena BDI-II u prosjeku traje 5 minuta. Zadatak je ispitanika da od ponuđene četiri tvrdnje odabere jednu koja najbolje opisuje kako se osjećao tijekom protekla dva tjedna, uključujući i dan ispunjavanja. Najmanji ukupni rezultat na testu je 0, a najveći 63. Prosječni rezultati pokazuju da ispitanici koji postignu do 11 bodova nemaju depresiju, ispitanici koji postignu rezultat od 12 do 28 bodova imaju blagu, odnosno umjerenu depresiju. Teška depresivna epizoda dijagnosticira se kada je postignut rezultat veći od 28 bodova (20). Hrvatska standardizacija testa provedena je na 339 ispitanika iz kliničkih centara u različitim dijelovima Republike Hrvatske, a prikupljeni su i podaci za usporedbu, na 539 studenata. Sudionicima su dijagnoze određene pomoću različitih psiholoških instrumenata ili na temelju procjene psihologa i psihijatra, što je omogućilo njihovo kategoriziranje u četiri skupine, prema težini simptoma. Dobiveni rezultati upućuju na visoku pouzdanost ovog instrumenta (Cronbachov alfa 0,93) (155,156).

2. **Montgomery-Åsberg ljestvica za ispitivanje depresije** (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale - MADRS*) jednodimenzionalna je skala autora Montgomeryja i Åsbergera iz 1979. godine. Usmjeren je više na psihološke nego na somatske aspekte depresije. Upitnik je koji se koristi za procjenu ozbiljnosti

depresivnog sindroma. Razdoblje procjene odnosi se na prethodni tjedan. Upitnik se sastoji od 10 pitanja. Odgovori na pitanja boduju se vrijednostima na ljestvici od 0 do 6. Ukupni rezultat na testu može biti vrijednost u rasponu od 0 do 60 bodova. Prosječni rezultati pokazuju da ispitanici koji su postigli do 6 bodova nemaju depresiju, ispitanici koji su postigli rezultat od 7 do 19 bodova imaju blagu, odnosno od 20 do 34 bodova umjerenu depresiju. Teška depresivna epizoda dijagnosticira se kada je postignut rezultat veći od 34 bodova. Prosječno vrijeme ispunjavanja ljestvice procjenjuje se na 15 minuta (21). Meta-studija iz 2020. godine MADRS je proglasila "zlatnim standardom" među ljestvicama kliničke procjene depresije (157). Novija revizija ove ljestvice utvrdila je kako koeficijent unutarnje konzistencije Cronbach *alpha* varira između 0.70 i 0.84, što se može smatrati zadovoljavajućom pouzdanosti. Što se tiče valjanosti, MADRS dobro korelira sa Skalom bolničke anksioznosti i depresije HAM-D ( $r = 0.84$ ) koja se smatra zlatnim standardom za usporedbu valjanosti različitih ljestvica depresije te se, samim time, može smatrati valjanom mjerom za procjenu izraženosti simptoma depresivnih poremećaja (158). Pouzdanost između procjenjivača je visoka, a rezultat na ljestvici značajno korelira sa standardiziranim mjerom depresije HAM-D. Također, ljestvica pruža dobru mogućnost diferencijacije osobe koje reagiraju i one koje ne reagiraju na antidepresive (159).

**3. Upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije WHOQOL – BREF** mjerni je instrument koji je primjenjiv u različitim kulturama, različitog stupnja ekonomskog razvoja, zemljama različite dostupnosti zdravstvenih usluga i drugih čimbenika koji utječu na kvalitetu života. Upitnik WHOQOL u originalnoj se inačici sastoji od 100 čestica koje ispituju 6 domena kvalitete života: tjelesno zdravlje, psihičko zdravlje, nezavisnost, socijalne odnose, okolinu i religiozna/osobna uvjerenja. WHOQOL-BREF kraća je verzija upitnika WHOQOL-100 te se sastoji od 26 pitanja, od čega 2 varijable ispituju zadovoljstvo kvalitetom života i generalno zdravlje, dok su preostale 24 varijable raspoređene unutar 4 domene, a to su: fizičko zdravlje, psihološko zdravlje, socijalni odnosi i čimbenici okoliša (160). Ispitanik subjektivno procjenjuje vlastitu kvalitetu života u razdoblju od protekla 2 tjedna te daje ocjenu na Likertovoj skali od 1 do 5, pri čemu je 1 najniža, a 5 najviša ocjena. Bodovi se zbrajaju za svako područje posebno, a veći broj bodova znači i veću razinu kvalitete života. Svjetska zdravstvena organizacija predlaže transformaciju ukupnog rezultata WHOQOL-BREF za svaku domenu. Rezultati se mogu transformirati na skali od 4 do

20, odnosno na skali od 0 do 100, a kako bi bili usporedivi s rezultatima upitnika WHOQOL-100. U ovom istraživačkom radu rezultati su transformirani na ljestvici od 0 do 100, sukladno uputama Svjetske zdravstvene organizacije o transformaciji ukupnih rezultata po domenama (161). Kraća verzija WHOQOL-BREF visoko korelira (0.89) s originalnom verzijom WHOQOL-100 (162).

**4. Test opterećenja pažnje d2-R**, autora R. Brickenkampa, jedan je od najčešće korištenih testova sposobnosti, a mjeri usmjerenu, odnosno koncentriranu pozornost. Primjenjuju ga psiholozi, a koristi se u brojne istraživačke i primijenjene svrhe, od kojih su najčešće selekcija kandidata za posao te klinička procjena. Usmjerena pozornost konstrukt je koji uključuje ispitanikovu sposobnost koncentracije na brojne relativno jednostavne zadatke uz ograničeno vrijeme rješavanja. Kada ne bi bilo vremenskog ograničenja, većina bi ispitanika mogla točno riješiti sve zadatke u d2-R testu. Međutim, uz ograničeno vrijeme rješavanja određeni sudionici radit će brže (riješiti veći broj zadataka) ili točnije (napraviti manje pogrešaka). Test d2 sastoji se od 14 redova zadataka, sa po 47 znakova. Ukupno je 16 različitih znakova nastalih kombinacijom slova "d" i "p" s jednom do četiri okomite crtice položene iznad i/ili ispod slova. Zadatak ispitanika jest precrtati svako slovo "d" koje ima dvije crtice. Vrijeme rada ograničeno je na 20 sekundi za svaki redak testa. Najvažnije mjere koje se dobivaju primjenom Testa d2 su sljedeće:

**UB** – kriterij brzine rada. To je ukupan broj svih precrtanih znakova, relevantnih i irelevantnih.

**P** – bruto pokazatelj pogrešaka, zbroj svih pogrešaka.

**MK** – mjera koncentracije. Mjera koncentracije određuje se tako da se od broja ispravno precrtanih znakova oduzme broj pogrešaka zamjenjivanja (precrtanih irelevantnih znakova).

U gotovo svim slučajevima pokazalo se da su mjerne vrijednosti unutarnje konzistencije visoko pouzdane ( $r_{tt} = 0,84$  i  $0,89$ ). Također, koeficijenti dosljednosti mjera ukazuju na prognostičku vrijednost testa (163).

#### **4.6 Statistička obrada podataka**

Eksperimentalni nacrti s eksperimentalnom i kontrolnom grupom i predtestom zahtijevaju specifičan pristup obradi podataka. Autori Gliner, Morgan i Harmon (2003) i autor Milas (2005) navode da je pogrešno testirati razlike prije i poslije tretmana u svakoj grupi te promatrati postoji li značajna razlika u eksperimentalnoj skupini, u usporedbi s kontrolnom skupinom (164,165). Naime, u takvom pristupu lako se dogodi da je u eksperimentalnoj grupi razlika jedva značajna, a u kontrolnoj gotovo značajna pa istraživač može pogrešno zaključiti da se dvije grupe razlikuju, iako to nije slučaj (165). Testiranje razlike samo između završnog mjerenje također nije preporučljivo jer se na taj način ne iskoriste rezultati predtestiranja (164). U literaturi postoji slaganje oko preporuka koji pristup statističkoj obradi podataka koristiti u slučaju ovakvih eksperimentalnih nacrti. Uglavnom se navode dva pristupa. Prvi pristup obuhvaća početno računanje razlika između završnog i početnog testiranja za svaku grupu posebno, a zatim računanja razlika t-testom ili odgovarajućim neparametrijskim testom između tih razlika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi. Na taj način testira se je li u eksperimentalnoj grupi došlo do veće promjene u drugom mjerenju, u odnosu na kontrolnu grupu. Drugi pristup koji se preporučuje provedba je analize kovarijance u kojoj se rezultati drugog mjerenja uvrštavaju kao zavisna varijabla, prisutnost ili izostanak tretmana kao fiksni faktor, a rezultati predtestiranja kao kovarijat, na taj način rezultati prvog mjerenja obje grupe drže se pod kontrolom, a F-omjer testira „čistu“ razliku između rezultata eksperimentalne i kontrolne grupe u drugom mjerenju. Iako je analiza kovarijance statistički postupak s većom statističkom snagom, ona podrazumijeva i određene preduvjete poput normalnosti distribucije korištenih varijabli, homogenosti varijanci skupina i sl. Također, za analizu kovarijance preporučljivo je imati nešto veći uzorak. T-test, iako parametrijski postupak, koji podrazumijeva normalnu distribuciju, ima prilično robusna svojstva i dobro podnosi manja odstupanja od normalnosti, a ako je odstupanje od normalnosti veće, postoji adekvatna alternativa u obliku neparametrijskih testova. Iz navedenih razloga, u ovom istraživanju odlučili smo se za prvi pristup statističkoj analizi, koji podrazumijeva početno računanje razlika između dva mjerenje za svaku grupu, a zatim testiranje razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe u tim razlikama (164, 165).

Statistička procedura razmjerno je jednostavna: prvo se oduzmu rezultati prvog mjerenja od rezultata drugog mjerenja za svakog sudionika i za svaku mjerenu varijablu. Nakon toga te se dobivene razlike uvrste u t-test (ili odgovarajući



neparametrijski test) kao zavisna varijabla, dok se pripadnost skupini (eksperimentalnoj ili kontrolnoj) uvrštava kao nezavisna varijabla. Budući da te razlike ulaze u daljnju analizu, u prikazu deskriptivnih rezultata, kao i testiranja normalnosti distribucija, osim rezultata za inicijalno testiranje i finalno testiranje bit će prikazani i pokazatelji za varijable koje označavaju razlike između dva testiranja.

Prema Kolmogorov-Smirnov testu testirati će se normalnost distribucije. Uz prikaz deskriptivnih pokazatelja, navesti će se i mjere asimetričnosti i spljoštenosti. Međutim, kako bismo bili sigurni da nije došlo do distorzije rezultata, proveden je također i Mann-Whitneyev U test, na taj način provjeravamo jesu li rezultati oba testa konzistentni i možemo li nalaze smatrati preciznima.

## 5. REZULTATI

Struktura sudionika prema dobi i obrazovanju, a ovisno o skupini u koju su bili uključeni, prikazana je u Tablici 3.

**Tablica 3.** Demografska struktura uzorka.

		Kontrolna	Eksperimentalna	Ukupno
		N	N	
Ukupno		30	30	60
Spol	Muško	7	8	15
	Žensko	23	22	45
Stručna sprema	Niža stručna sprema	1		1
	Srednja stručna sprema	4	14	18
	Viša stručna sprema	9	5	14
	Visoka stručna sprema	16	10	26
	Doktorat		1	1

U Tablici 4. vidimo prikaz rezultata Kolmogorov-Smirnov testa za testiranje normalnosti distribucija varijabli uključenih u analizu.

**Tablica 4.** Testiranje normalnosti distribucija korištenih varijabli.

	Kolmogorov-Smirnov test		
	Statistik	df	p
BDI-II, inicijalno	.195	60	.000
BDI-II, finalno	.134	60	.009
BDI-II, razlike između finalnog i inicijalnog	.162	60	.000
MADRS, inicijalno	.162	60	.000
MADRS, finalno	.114	60	.049
MADRS, razlike između finalnog i inicijalnog	.172	60	.000
Test D2 MK, inicijalno	.117	60	.039
Test D2 MK, finalno	.077	60	.200*
Test D2 MK, razlike između finalnog i inicijalnog	.116	60	.043
Procjena kvalitete življenja, inicijalno	.321	60	.000
Procjena kvalitete življenja, finalno	.267	60	.000

Procjena kvalitete življenja, razlike između finalnog i inicijalnog	.292	60	.000
Zadovoljstvo zdravljem, inicijalno	.277	60	.000
Zadovoljstvo zdravljem, finalno	.228	60	.000
Zadovoljstvo zdravljem, razlike između finalnog i inicijalnog	.234	60	.000
Fizička domena, inicijalno	.172	60	.000
Fizička domena, finalno	.143	60	.004
Fizička domena, razlike između finalnog i inicijalnog	.148	60	.002
Psihološka domena, inicijalno	.162	60	.000
Psihološka domena, finalno	.115	60	.047
Psihološka domena, razlike između finalnog i inicijalnog	.185	60	.000
Socijalna domena, inicijalno	.224	60	.000
Socijalna domena, finalno	.148	60	.002
Socijalna domena, razlike između finalnog i inicijalnog	.202	60	.000
Okolinska domena, inicijalno	.120	60	.031
Okolinska domena, finalno	.109	60	.072
Okolinska domena, razlike između finalnog i inicijalnog	.133	60	.010

Prema rezultatima u Tablici 4. vidimo da, prema Kolmogorov-Smirnov testu, većina distribucija značajno odstupa od normalne (sve distribucije osim finalnog mjerenja testom D2 MK). Ipak, važno je napomenuti da je ovaj test visokoosjetljiv te će kod manjih uzoraka u većini slučajeva detektirati odstupanja od normalne distribucije. Iz tog razloga, uz prikaz deskriptivnih pokazatelja, navedene su i mjere asimetričnosti i spljoštenosti (Tablica 5.).

**Tablica 5.** Deskriptivni pokazatelji (N = 60).

	Min	Maks	M	SD	Asimetričnost	Spljoštenost
BDI-II, inicijalno	10.00	26.00	22.20	2.833	-1.552	4.349
BDI-II, finalno	6.00	25.00	18.83	3.915	-.845	.805
BDI-II, razlika	-15.00	1.00	-3.37	3.659	-.967	.628
MADRS, inicijalno	18.00	28.00	23.47	2.213	-.240	-.215
MADRS, finalno	12.00	28.00	20.08	3.707	-.382	-.296
MADRS, razlika	-12.00	2.00	-3.38	3.465	-.482	-.782
Test D2 MK, inicijalno	40.00	147.00	88.20	27.476	.219	-.989
Test D2 MK, finalno	47.00	190.00	101.57	31.959	.491	-.191

Test D2 MK, razlika	-7.00	43.00	13.37	11.530	.770	.142
Procjena kvalitete življenja, inicijalno	1.00	4.00	2.72	0.640	-.072	-.060
Procjena kvalitete življenja, finalno	2.00	4.00	3.28	0.691	-.442	-.818
Procjena kvalitete življenja, razlika	-2.00	3.00	0.57	0.871	.346	.826
Zadovoljstvo zdravljem, inicijalno	1.00	5.00	2.82	0.770	.100	.459
Zadovoljstvo zdravljem, finalno	1.00	5.00	3.28	0.865	-.106	-.088
Zadovoljstvo zdravljem, razlika	-2.00	2.00	0.47	0.812	-.281	.562
Fizička domena, inicijalno	10.86	14.29	12.75	0.877	-.266	-.364
Fizička domena, finalno	11.43	16.57	14.06	1.579	.009	-1.217
Fizička domena, razlika	-1.14	4.00	1.30	1.458	-.056	-1.316
Psihološka domena, inicijalno	5.33	12.67	9.83	1.466	-.482	.432
Psihološka domena, finalno	7.33	16.67	12.04	2.115	-.096	-.464
Psihološka domena, razlika	-0.67	6.67	2.21	2.022	.297	-1.174
Socijalna domena, inicijalno	8.00	14.67	11.04	1.648	.380	.060
Socijalna domena, finalno	8.00	16.00	12.04	1.932	.009	-.799
Socijalna domena, razlika	-2.67	5.33	1.00	1.729	.244	-.215
Okolinska domena, inicijalno	10.50	18.00	12.96	1.253	.940	3.205
Okolinska domena, finalno	11.00	18.00	13.88	1.380	.099	.125
Okolinska domena, razlika	-1.00	3.50	0.92	1.082	.430	-.170

**Legenda:** *Min* – minimum; *Maks* – maksimum; *M* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija.

Tablica 5. pokazuje minimume, maksimume, aritmetičke sredine, standardne devijacije te mjere asimetričnosti (eng. *skewness*) i spljoštenosti (eng. *kurtosis*) svih skala uključenih u analizu. Ovi pokazatelji izračunati su na cijelom uzorku za prvo i drugo mjerenje te su također prikazani i za razlike između prvog i drugog mjerenja, s obzirom na to da će te varijable ući u kasnije analize. Kada su u pitanju asimetričnost i spljoštenost, različiti autori navode različite vrijednosti koje ukazuju na prevelika odstupanja distribucija od normalnosti. Prema najčešće prihvaćenom kriteriju mjera asimetrije može se kretati u rasponu od -1 do 1, a mjera spljoštenosti od -2 do 2 kako bi se distribucija smatrala u okvirima normalne (166). Ipak, neki autori dopuštaju i šire raspone, npr. George i Mallery (2016) navode da su vrijednosti za oba parametra prihvatljive ako se kreću između -2 i 2 (167). Schmider i sur. (2010) smatraju da su vrijednosti između -2 i 2 za asimetričnost i -7 i 7 za spljoštenost prihvatljive (168), dok

Brown (2006) tvrdi da su vrijednosti između -3 i 3 za asimetričnosti te 10 i -10 za spljoštenost u prihvatljivim okvirima za neke analize (169). Pregledom naših rezultata vidimo da je većina mjera asimetričnosti i spljoštenosti u prihvatljivim rasponima, što je suprotno nalazima Kolmogorov-Smirnov testa. S obzirom na to da je t-test robustan na manja odstupanja od normalne distribucije, u daljnjim analizama korištena je ta metoda. Međutim, kako bismo bili sigurni da nije došlo do distorzije rezultata, proveden je također i Mann-Whitneyev U test te je prikazan u tablicama uz rezultate t-testa – na taj način provjeravamo jesu li rezultati oba testa konzistentni i možemo li nalaze smatrati preciznima.

**Razlika u stupnju depresije između skupine sudionika tretiranih neurofeedback treningom i skupine sudionika koji nisu bili uključeni u neurofeedback trening**

Inicijalno, u skladu s prvim istraživačkim pitanjem, testirane su razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe pomoću dva korištena testa depresije. Prije testiranja izračunate su aritmetičke sredine i standardne devijacije prema razinama nezavisne varijable, odnosno tretmanu (eksperimentalna ili kontrolna skupina) i prema mjerenju (inicijalno ili finalno mjerenje). Rezultati su prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5.** Deskriptivni pokazatelji skala depresije prema mjerenju i neurofeedback treningu.

		N	M	SD
BDI-II, inicijalno	Kontrolna	30	21.93	3.216
	Eksperimentalna	30	22.47	2.417
	Total	60	22.20	2.833
BDI-II, finalno	Kontrolna	30	21.23	2.812
	Eksperimentalna	30	16.43	3.370
	Total	60	18.83	3.915
MADRS, inicijalno	Kontrolna	30	23.40	2.175
	Eksperimentalna	30	23.53	2.285
	Total	60	23.47	2.213
MADRS, finalno	Kontrolna	30	22.90	1.954
	Eksperimentalna	30	17.27	2.778
	Total	60	20.08	3.707

**Legenda:** N – broj sudionika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija.

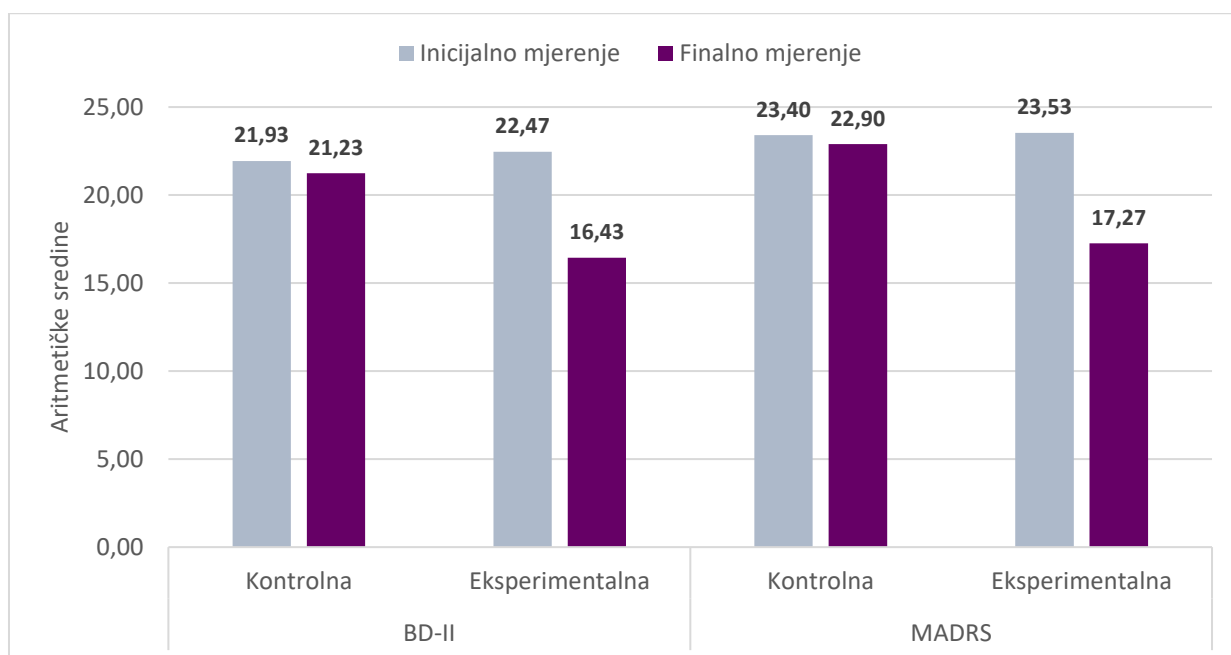
Prema rezultatima u Tablici 5. vidimo da, na BDI-II skali, eksperimentalna skupina ima inicijalno nešto veći rezultat ( $M = 22,47$ ), dok u finalnom mjerenju taj rezultat opada ( $M = 16,43$ ). Istovremeno, rezultati kontrolne skupine ostaju relativno konzistentni tijekom oba mjerenja. Sličan trend vidi se i na MADRS testu. Međutim, je li taj pad u rezultatu depresivnosti značajno veći u eksperimentalnoj nego u kontrolnoj skupini, testirano je t-testom i Mann-Whitney U testom, čiji su rezultati prikazani u Tablici 6.

**Tablica 6.** Testiranje razlike u razini depresije između kontrolne i eksperimentalne skupine.

		N	M razlika	SD razlika	t	df	p	U	p
BDI-II, razlika	Kontrolna	30	-0.70	1.264	8.254	37	.000	54.0	.000
	Eksperimentalna	30	-6.03	3.306					
MADRS, razlika	Kontrolna	30	-0.50	1.196	11.75	43	.000	15.0	.000
	Eksperimentalna	30	-6.27	2.406					

**Legenda:** N – broj sudionika; M razlika – aritmetička sredina razlika između prvog i drugog mjerenja; SD – standardna devijacija razlika između prvog i drugog mjerenja; t – t omjer; df – stupnjevi slobode; U – Mann-Whitney U test; p – razina značajnosti.

Prema dobivenim rezultatima (Tablica 6.), postoji statistički značajna razlika u razlikama između prvog i drugog mjerenja kod eksperimentalne i kontrolne skupine na BDI-II ljestvici ( $t = 8,254$ ,  $p < ,001$ ). Značajna je razlika pronađena i na MADRS ljestvici ( $t = 11,755$ ,  $p < ,001$ ). Pritom su rezultati t-testa i Mann-Whitney testa dosljedni, odnosno oba testa imaju iste glavne nalaze ( $p < ,001$ ). Iako je smjer te razlike već bio objašnjen iznosima aritmetičkih sredina u Tablici 5., za pregledniji prikaz i bolju usporedbu tih rezultata u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi izrađen je grafički prikaz rezultata obje grupe u inicijalnom i finalnom mjerenju (Slika 5.).



**Slika 5.** Prikaz razlika u aritmetičkim sredinama na skalama depresije između kontrolne i eksperimentalne skupine, u prvom i drugom mjerenju.

Prema Slici 5., kod eksperimentalne skupine dolazi do značajnog pada prosječne vrijednosti na oba testa depresije, dok kod kontrolne skupine to nije slučaj. Drugim riječima, tretman *neurofeedback* treningom pokazao je značajan učinak te se razina depresije značajno smanjila u grupi koja mu je bila izložena, a ostala nepromijenjena u kontrolnoj grupi.

### **Učinak *neurofeedback* treninga na kognitivne funkcije kod osoba s depresijom**

Drugim istraživačkim problemom nastojalo se ispitati ima li tretman *neurofeedback* treningom učinak na kognitivne funkcije, konkretno pozornost. Aritmetičke sredine i standardne devijacije postignute na D2 MK testu, za eksperimentalnu i kontrolnu skupinu te oba mjerenja, prikazane su Tablici 7.

**Tablica 7.** Deskriptivni pokazatelji na testu opterećenja pozornosti prema mjerenju i *neurofeedback* treningu.

Skupina		N	M	SD
Test D2 MK, inicijalno	Kontrolna	30	85.57	26.543
	Eksperimentalna	30	90.83	28.584
	Total	60	88.20	27.476

Test D2 MK, finalno	Kontrolna	30	90.37	26.330
	Eksperimentalna	30	112.77	33.543
	Total	60	101.57	31.959

**Legenda:** *N* – broj sudionika; *M* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija.

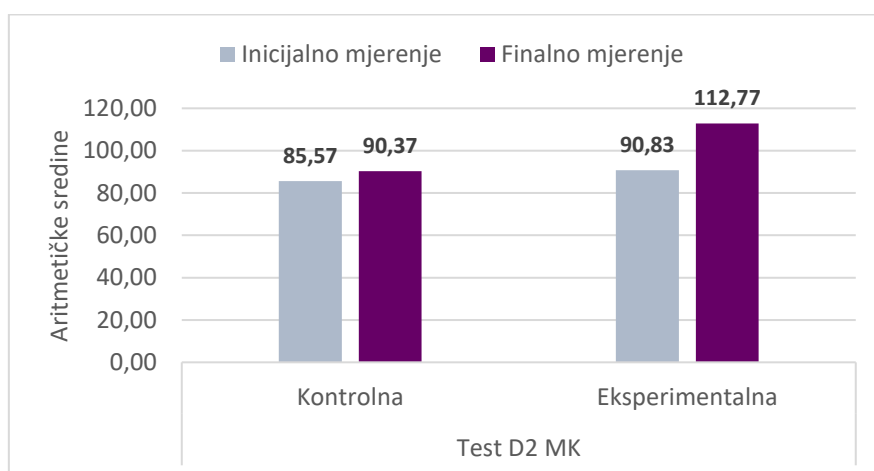
Prema rezultatima u Tablici 7., u obje skupine došlo je do porasta rezultata na ovom testu u finalnom mjerenju. Međutim, postoji li statistički značajna razlika u tom porastu između eksperimentalne i kontrolne skupine, odnosno je li porast u eksperimentalnoj skupini veći nego u kontrolnoj, prikazano je u Tablici 8.

**Tablica 8.** Testiranje razlike u rezultatu na testu opterećenja pozornosti između kontrolne i eksperimentalne skupine.

		N	M razlika	SD razlika	t	df	p	U	p
Test D2 MK, razlika	Kontrolna	30	4.80	5.129	-8.615	44	.000	858.0	.000
	Eksperimentalna	30	21.93	9.609					

**Legenda:** *N* – broj sudionika; *M razlika* – aritmetička sredina razlika između prvog i drugog mjerenja; *SD* – standardna devijacija razlika između prvog i drugog mjerenja; *t* – *t* omjer; *df* – stupnjevi slobode; *U* – Mann-Whitney U test; *p* – razina značajnosti.

Rezultati u Tablici 8. ukazuju na to da postoji statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne skupine ( $t = 8,615$ ,  $p < ,001$ ) u razlikama između finalnog i inicijalnog mjerenja u testu pozornosti. Pritom su rezultati t-testa i Mann-Whitney testa dosljedni, odnosno oba testa imaju iste glavne nalaze ( $p < ,001$ ). Kao i kod depresije, smjerovi tih razlika grafički su prikazani na Slici 5.



**Slika 5.** Prikaz razlika u aritmetičkim sredinama D2 MK testa između kontrolne i eksperimentalne skupine, u prvom i drugom mjerenju.



Prema Slici 5., očito je da u eksperimentalnoj skupini dolazi do većeg porasta prosječnog rezultata na testu D2 MK u finalnom mjerenju nego u kontrolnoj skupini. Drugim riječima, potvrdilo se da *neurofeedback* trening ima značajan pozitivan učinak na kognitivne funkcije.

**Razlika u procjeni kvalitete života između sudionika tretiranih *neurofeedback* treningom i skupine sudionika koji nisu bili uključeni u trening *neurofeedbackom***

Na kraju se ispitalo ima li *neurofeedback* trening učinak na samoprocijenjenu kvalitetu života sudionika. Kao što je ranije opisano u poglavlju o instrumentima, ljestvica kvalitete života sastoji se od šest faktora. Prva dva pitanja u ljestvici se prikazuju zasebno i označavaju opću kvalitetu života i zadovoljstvo zdravljem. Kao i u prethodnim poglavljima, početno su prikazani deskriptivni pokazatelji (Tablica 9.).

**Tablica 9.** Deskriptivni pokazatelji procjene kvalitete života i zadovoljstva zdravljem prema mjerenju i tretmanu.

		N	M	SD
Procjena kvalitete življenja, inicijalno	Kontrolna	30	2.73	0.583
	Eksperimentalna	30	2.70	0.702
	Total	60	2.72	0.640
Procjena kvalitete življenja, finalno	Kontrolna	30	2.90	0.607
	Eksperimentalna	30	3.67	0.547
	Total	60	3.28	0.691
Zadovoljstvo zdravljem, inicijalno	Kontrolna	30	2.77	0.728
	Eksperimentalna	30	2.87	0.819
	Total	60	2.82	0.770
Zadovoljstvo zdravljem, finalno	Kontrolna	30	2.77	0.728
	Eksperimentalna	30	3.80	0.664
	Total	60	3.28	0.865

**Legenda:** N – broj sudionika; M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija.

Prema aritmetičkim sredinama u Tablici 9. vidimo da u eksperimentalnoj grupi dolazi do nešto većeg porasta rezultata u procjeni opće kvalitete života nego u kontrolnoj grupi, u finalnom mjerenju. Zadovoljstvo zdravljem u kontrolnoj grupi ostaje nepromijenjeno u oba mjerenja, dok je u eksperimentalnoj grupi također vidljiv porast.

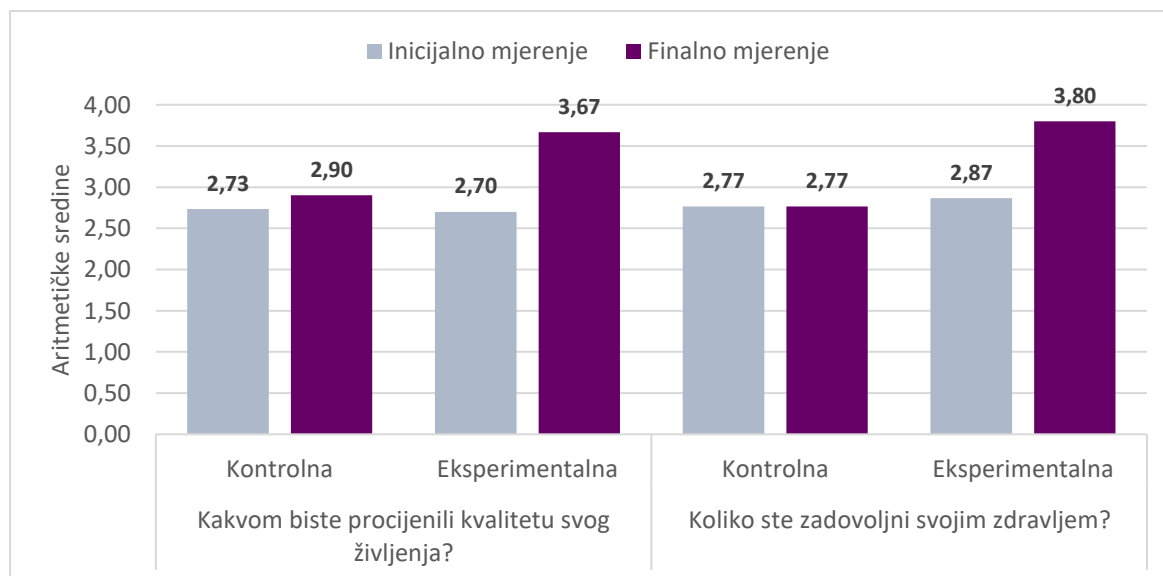
Jesu li te razlike značajne, testirano je t-testom i Mann-Whitneyevim testom, a rezultati su prikazani Tablicom 10.

**Tablica 10.** Testiranje razlike u procjeni kvalitete života i zadovoljstva zdravljem između kontrolne i eksperimentalne skupine.

Skupina		N	M razlika	SD razlike	t	df	p	U	p
Procjena kvalitete življenja, razlika	Kontrolna	30	0.17	0.379	-3.981	37	.000	702.5	.000
	Eksperimentalna	30	0.97	1.033					
Zadovoljstvo zdravljem, razlika	Kontrolna	30	0.00	0.643	-5.413	58	.000	747.5	.000
	Eksperimentalna	30	0.93	0.691					

**Legenda:** N – broj sudionika; M razlika – aritmetička sredina razlika između prvog i drugog mjerenja; SD – standardna devijacija razlika između prvog i drugog mjerenja; t – t omjer; df – stupnjevi slobode; U – Mann-Whitney U test; p – razina značajnosti.

Prema Tablici 10. vidimo da postoji statistički značajna razlika u porastu rezultata između kontrolne i eksperimentalne grupe na obje mjere. Kao i kod svih prethodnih analiza i ovdje t-test i Mann Whitney U test daju iste glavne nalaze. Smjer detektiranih razlika grafički je prikazan Slikom 6.



**Slika 6.** Prikaz razlika u aritmetičkim sredinama procjene kvalitete života i zadovoljstva zdravljem između kontrolne i eksperimentalne skupine, u prvom i drugom mjerenju.

Prema Slici 6. vidimo da na obje mjere, kvaliteti života i zadovoljstvu zdravljem, dolazi do većeg porasta rezultata u drugom mjerenju kod eksperimentalne skupine. To znači da skupina koja je bila izložena *neurofeedback* treningu, procjenjuje svoju kvalitetu života i zadovoljstvo zdravljem značajno višima od kontrolne skupine. Time se i ovdje potvrđuje učinak *neurofeedback* treninga.

Osim prva dva pitanja iz upitnika o kvaliteti života, isti upitnik mjeri i četiri različite domene kvalitete života: fizičku, psihičku, socijalnu i okolinsku. Iste analize provedene su i na rezultatima ove četiri domene kako bi se utvrdilo procjenjuju li ih sudionici, koji su bili izloženi *neurofeedback* treningu, boljima nakon tog tretmana, u odnosu na kontrolnu grupu. Deskriptivne pokazatelje vidimo u Tablici 11.

**Tablica 11.** Deskriptivni pokazatelji podskala domena kvalitete života prema mjerenju i tretmanu.

		N	M	SD
Fizička domena, inicijalno	Kontrolna	30	12.76	1.010
	Eksperimentalna	30	12.74	0.737
	Total	60	12.75	0.877
Fizička domena, finalno	Kontrolna	30	12.90	0.980
	Eksperimentalna	30	15.22	1.148
	Total	60	14.06	1.579
Psihička domena, inicijalno	Kontrolna	30	9.84	1.386
	Eksperimentalna	30	9.82	1.565
	Total	60	9.83	1.466
Psihička domena, finalno	Kontrolna	30	10.36	1.271
	Eksperimentalna	30	13.73	1.258
	Total	60	12.04	2.115
Socijalna domena, inicijalno	Kontrolna	30	11.02	1.640
	Eksperimentalna	30	11.07	1.685
	Total	60	11.04	1.648
Socijalna domena, finalno	Kontrolna	30	10.89	1.530
	Eksperimentalna	30	13.20	1.580
	Total	60	12.04	1.932
Okolinska domena, inicijalno	Kontrolna	30	12.87	1.217
	Eksperimentalna	30	13.05	1.302
	Total	60	12.96	1.253

Okolinska domena, finalno	Kontrolna	30	12.98	1.133
	Eksperimentalna	30	14.77	0.971
	Total	60	13.88	1.380

**Legenda:** *N* – broj sudionika; *M* – aritmetička sredina; *SD* – standardna devijacija.

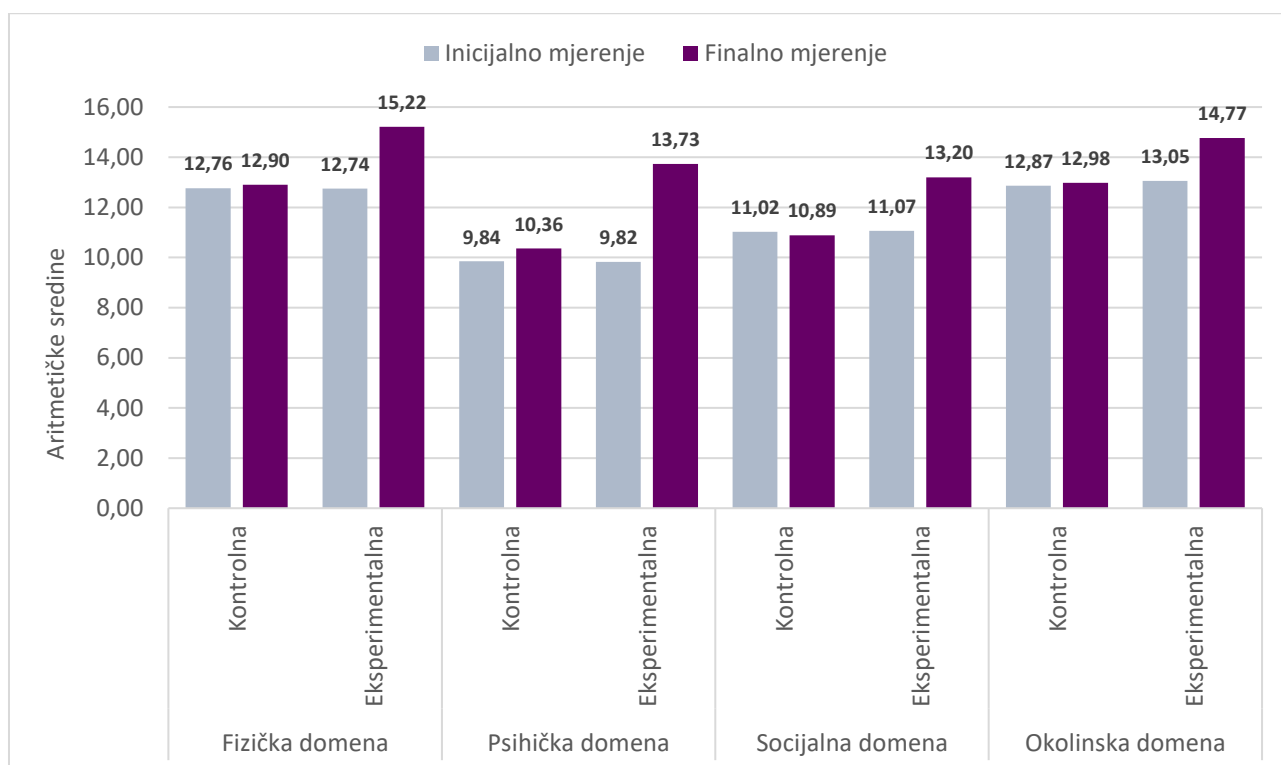
Već i samim pregledom aritmetičkih sredina vidimo da su prosječni rezultati eksperimentalne skupine u drugom mjerenju više porasli od prosječnih rezultata kontrolne skupine, u svim domenama kvalitete života. Je li te razlike moguće generalizirati, odnosno jesu li statistički značajne, provjereno je t-testom i Mann-Whitneyevim U testom, čiji su rezultati prikazani u Tablici 12.

**Tablica 12.** Testiranje razlike u rezultatu na podskalama domena kvalitete života, između kontrolne i eksperimentalne skupine.

		N	M razlika	SD razlika	T	df	p	U	p
Fizička domena, razlika	Kontrolna	30	0.13	0.818	-	58	.00	862.5	.000
	Eksperimentalna	30	2.48	0.905	10.525		0		
Psihička domena, razlika	Kontrolna	30	0.51	0.777	-	58	.00	876.5	.000
	Eksperimentalna	30	3.91	1.319	12.168		0		
Socijalna domena, razlika	Kontrolna	30	-0.13	1.180	-6.707	58	.00	793.5	.000
	Eksperimentalna	30	2.13	1.427			0		
Okolinska domena, razlika	Kontrolna	30	0.12	0.568	-8.520	58	.00	854.0	.000
	Eksperimentalna	30	1.72	0.858			0		

**Legenda:** *N* – broj sudionika; *M razlika* – aritmetička sredina razlika između prvog i drugog mjerenja; *SD* – standardna devijacija razlika između prvog i drugog mjerenja; *t* – t omjer; *df* – stupnjevi slobode; *U* – Mann-Whitney U test; *p* – razina značajnosti.

Rezultati u Tablici 12. pokazuju da postoji statistički značajna razlika u porastu rezultata između eksperimentalne i kontrolne skupine, između dva mjerenja, u svim domenama kvalitete života. Smjerove tih razlika vidimo na Slici 7.



**Slika 7.** Prikaz razlika u aritmetičkim sredinama različitih domena kvalitete života između kontrolne i eksperimentalne skupine, u prvom i drugom mjerenju.

Prema Slici 7. vidimo da u svim domenama kvalitete života dolazi do većeg porasta u drugom mjerenju u eksperimentalnoj nego kontrolnoj skupini, što ukazuje na to da je tretman *neurofeedback* treningom imao značajni učinak na samoprocjenu svih domena kvalitete života. Sudionici koji su prošli kroz *neurofeedback* trening iskazuju veće zadovoljstvo fizičkom, psihičkom, socijalnom i okolinskom domenom. Naravno, iako je vjerojatno da u nekim domenama (poput primjerice okolinske), nije došlo do objektivne promjene, već i sama smanjena razina depresije iz prvog problema može rezultirati time da sudionici pozitivnije percipiraju svoju okolinu što rezultira višim razinama kvalitete života čak i u tim domenama. Sudeći prema rezultatima dobivenim testiranjem prva tri istraživačka problema, *neurofeedback* može biti korisna komplementarna rehabilitacijska metoda u tretmanu osoba s depresijom.

## 6. RASPRAVA

Neurofeedback je nova metoda koja se primjenjuje u liječenju psihičkih bolesti, važno je ovu metodu putem istraživačkih radova približiti stručnoj, ali i široj javnosti. Ova rasprava trebala bi pružiti novi spoznajni doprinos poznavanju korištenja neurofeedback metode te pružiti model tretmana za druge praktičare i korisnike ove metode.

U konačnu obradu podataka dobivenih u okviru ovog istraživanja, bilo je uključeno 60 odraslih ispitanika s depresivnim poremećajem (blagim ili umjerenim), raspoređenim u kontrolnu (N=30) ili eksperimentalnu skupinu (N=30). U uzorak je bilo uključeno 15 osobama muškog spola i 45 osoba ženskog spola. Dob sudionika se kretala između 21 i 60 godina starosti, uz prosječnu dob od  $M=39,7$  (uz  $SD=9,26$ ). Većina ispitanika bila je visoke stručne spreme (N=26), a slijede viša stručna sprema (N=14), srednja stručna sprema (N=18), niža stručna sprema (N=1) te ispitanik s doktoratom (N=1). Ukupan broj ispitanika obuhvaćen ovim istraživanjem bio je u višim granicama od prosjeka broja ispitanika uključenih u uzorke u do sada objavljenim radovima (143,144,145,146,147,148). U ranijim radovima uzorci su se kretali 6 i 24 ispitanika i uglavnom bez kontrolnih skupina u istraživanjima (138,140,141,170). Mali broj ispitanika je nedostatak većine studija, ali valja naglasiti da dobivene statistički značajne razlike i na malim uzorcima mogu upućivati na postojanje visoke učinkovitosti metode.

Veliki problem istraživačima predstavlja i osipanje sudionika u uzorku. Doktorska disertacija autorice Nazarian (2005) detaljno opisuje osipanje uzorka u svom istraživanju. Od planiranih 138 ispitanika u inicijalnoj fazi istraživanja samo 19 ispitanika je započelo neurofeedback trening, a samo 6 ispitanika je završilo eksperiment (138). Neurofeedback trening iziskuje ustrajnost i redovitost dolazaka uz visoku razinu motivacije ispitanika, što je bio izazov i u ovom istraživanju u smislu da se uzorak od 60 ispitanika skupljao pet godina.

Najveći broj ispitanika (N=26) imao je visoku stručnu spremu. Ovaj rezultat je vrijedno prokomentirati jer se u dosadašnjim istraživanjima iz područja utjecaja neurofeedbacka na depresivni poremećaj malo se izvještavalo o obrazovanju ispitanika (140,149,150,171) odnosno tek se sporadično u radovima navodi razina obrazovanja ispitanika (132,139). Neurofeedback je, tehnološki, relativno nova metoda kod koje još nije u potpunosti jasan mehanizam djelovanja i, kako autorica Nazarian (2005) navodi u svojoj doktorskoj disertaciji, veliki broj ispitanika odustao od neurofeedbacka jer su trošili mnogo vremena na primjenu metode, a da im istovremeno nije bilo jasno kako to može utjecati na njih (138). U tom smislu, moguće je da će visoko obrazovane osobe u manjoj mjeri odustajati od neurofeedback treninga jer bolje razumiju terminologiju vezanu za neurofeedback metodu. Također, tijekom provođenja ovoga istraživanja ispitanici su često postavljali pitanja o djelovanju metode (npr. „Zar se može utjecati na EEG valove?“). Jednostavnijom prezentacijom ove metode (jednostavnija terminologija) moglo bi se utjecati da ispitanici ustraju i ne odustaju od preporučenih protokola odnosno broja tretmana. Uz razinu obrazovanja ispitanika faktor koji može utjecati na odustajanja od neurofeedback treninga je i dob ispitanika. Može se pretpostaviti da će mlađe osobe rjeđe odustajati od neurofeedback treninga jer su sklonije korištenju tehnologije u svom svakodnevnom životu.

Prve studije koja su se bavile neurofeedbackom bile su uglavnom prikazi slučajeva i imaju svoju vrijednost jer uvode kvalitativne podatke koji ispitanici opisuju svoje iskustvo neurofeedback treninga (131,132,133). Najstariji prikaz slučaja jest onaj autora Baehr, Rosenfeld i Baehr (1997) koji su prikazali dva slučaja depresije. Prethodno trogodišnje liječenje lijekovima i psihoterapijom nije dovelo do poboljšanja kod ova dva pacijenta. Uz psihoterapiju i farmakoterapiju uvode i neurofeedback metodu alfa asimetrije kojom nastoje povećati razliku u aktivaciji lijevog i desnog frontalnog režnja. Elektrode su bile smještene na F3 i F4 u odnosu na referentno smještenu Cz lokaciju. Ispitanice su dolazile jednom ili dva puta tjedno na neurofeedback nakon kojega su imale pola sata psihoterapiju. Rezultati na kliničkim ljestvicama pokazuje smanjenje simptoma. Nakon pet mjeseci proveli su ponovno mjerenje za jednu ispitanicu te pokazali kako su se naučene promjene u EEG frontalnoj asimetriji zadržale. S drugom ispitanicom nije napravljeno drugo mjerenje jer je odselila u drugi grad. Autori zaključuju kako je neurofeedback tretman bio učinkovit dodatak

psihoterapiji u liječenju depresije kod ispitanica (131). Baehr, Rosenfeld, Baehr i Earnest (1999) su u svom sljedećem radu prikazali šest pojedinačnih slučajeva u kojima su koristili neurofeedback kao dodatni tretman depresije, uz već prisutnu psihoterapiju i farmakoterapiju. Slično kao u prethodnom radu postupak je bio jednak, ispitanicu su bili uključeni u 36 neurofeedback treninga dva puta tjedno po pola sata nakon čega bi imali psihoterapiju. Autori opisuju kako je četiri od šest ispitanika pokazao smanjene simptome na sve tri mjere: Beckovu inventaru depresivnosti (BDI), Minnesota multifazičnom inventaru ličnosti (MMPI-2) te indeksu alfa asimetrije. Kod svih sudionika je porastao postotak vremena u kojem je indeks alfa asimetrije bio veći od nule. Jedna je ispitanica razvila nuspojave na lijekove, druga je ispitanica smanjila simptome, ali nije zadovoljila sve kriterije. Istraživači navode kako neurofeedback tretman nije uspješan kod svih sudionik te predlažu daljnja ispitivanja s kontrolnom skupinom. Također, predlažu da neurofeedback ne bude jedina terapija u smanjenju simptoma kod depresije (132). Autor Putnam (2001) osim kvantitativnih rezultata na mjernim instrumentima, izvještava o kvalitativnim rezultatima npr. da ispitanica pozitivnije razmišlja i da češće koristi humor (172). Navedene studije na pružaju uvid i daju nam informacije koje su vrijedne i pomažu u kreiranju boljih znanstvenih radova. Međutim, kvalitativne studije slučaja onemogućavaju generaliziranje dobivenih rezultata. Rezultati opisanih istraživanja izvještavaju o pretežno pozitivnim rezultatima, ali važno je opisati i metodološka ograničenja u provedenim radovima. Metodološka ograničenja odnose na uzorak ispitanika (broj ispitanika, uključne i isključne kriterije, komorbiditet) i operacionalizaciju neurofeedback protokola (vrsta uređaja, položaj elektroda, broj neurofeedback treninga).

Sudionici prethodnih istraživanja imali su depresivni poremećaj koji je u komorbiditetu s drugim poremećajima: anksiozno depresivni poremećaj (134), bipolarni afektivni poremećaj (135), alkoholizam (173) i moždani udar (172). Ovakvi prikazi onemogućavaju zaključivanje je li neurofeedback trening uspješan kod depresivnog poremećaja koji nije u komorbiditetu. Promatramo li to s druge strane može se pretpostaviti da neurofeedback ima učinka i kod drugih poremećaja, što bi bilo vrijedno ispitati u novim istraživanjima.



Ispitivanje komorbiditeta u istraživanjima spominje manji broj autora. Escolano i sur. (2014) navode da 80% depresivnih poremećaja ima i neki anksiozni poremećaj (174). Komorbiditet depresije i anksioznost poremećaja iznosi 67% (175). Depresivne ispitanike bez komorbiditeta je jako teško pronaći. U dosadašnjoj literaturi veći broj radova je istraživao utjecaj neurofeedbacka na veliki depresivni poremećaj. Ukoliko usporedimo ispitivanje komorbiditeta u istraživanjima, njega spominje mali broj autora. Autor Escolano i sur. (2014) opisuje komorbiditet depresije i anksioznosti (80% depresivnih poremećaja je imalo i anksiozni poremećaj (174). Drugi istraživači ne opisuju taj podatak ili navode kako su isključili ostale (138,140). Samo depresivne sudionike je teško pronaći. Važno je ispitati komorbiditet u istraživanjima i jasno ga prikazati. Ovo istraživanje je uključilo ispitanike s umjerenom i blagom depresivnom epizodom upravo su oni ti pojedinci oni koji mogu razviti veliku depresivnu epizodu stoga njihovo ranije uključanje može biti i dio prevencije.

Ovaj rad je kao kriterije za uključivanje imao depresivni poremećaj (blag ili umjeren), rezultati na psihijatrijskim mjernim instrumentima koji upućuju na depresivni poremećaj uz isključenje drugih psihijatrijskih poremećaja, a pacijenti su mogli uzimati medikamentoznu terapiju koja se tijekom istraživanja nije mijenjala, i koju su koristili minimalno 4 tjedna. Isključni kriteriji su bili: poremećaj osobnosti graničnog tipa, psihotično ponašanje, teški mentalni deficit, nemotiviranost za tretman, epilepsija, trauma i oštećenja SŽS. Pregledom literature uočava se da kriteriji (uključni, isključni) kod istraživača nisu ujednačeni. Tako na primjer, neki se isključni kriteriji autora odnose npr. na ljevorukost, prisutnost organiteta, upotreba farmakoterapije i uključenost u psihoterapiju (170). Navedeno otežava usporedbu rezultata istraživanja različitih autora.

Broj treninga koji se navodi u literaturi kreće se od 5-30 neurofeedback treninga (138,139,143,144,145,147,148,174) a navedeno trajanje treninga je od 15 do 60 minuta. Prosjek je 15 neurofeedback treninga, a autor Peeters i sur. (2014) su u svome radu među rijetkima imali 30 neurofeednack treninga (140). U okviru protokola ovoga istraživanja ispitanici s depresivnim poremećajem bili su uključeni u 15 neurofeedback treninga, svaki u trajanju od 20 minuta. Ovdje se postavlja pitanje broja neurofeedback treninga, odnosno koliko je neurofeedback treninga potrebno da bi se postigla

učinkovitost. Trajanje i učestalost neurofeedback treninga može varirati ovisno o klijentovim individualnim potrebama i ciljevima. Neki klijenti trebaju manji broj seansi, dok će drugi možda trebati više. Između seansi, klijenti mogu primijetiti promjene u raspoloženju, razini stresa, obrascima spavanja ili mentalnoj jasnoći. Neka istraživanja sugeriraju da je potrebno najmanje 20 neurofeedback treninga za postizanje značajnih i trajnih rezultata. Broj neurofeedback treninga i trajanje u povezanosti s uočenom promjenom je nešto što nije dovoljno istraženo u neurofeedbacku i predmet je budućih istraživanja. U svakom slučaju važno je iskustvo neurofeedback praktičara koji će odrediti najbolji plan tretmana (176).

U ovom istraživanju razlika u stupnju depresije između skupine sudionika tretiranih neurofeedbackom i skupine sudionika koji nisu bili uključeni u neurofeedback trening mjerila se BDI-II i MADRS mjernim instrumentom. BDI-II mjerni instrument je najčešće korišteni mjerni instrument u gotovo svim istraživanjima na ovu temu. Rezultati potvrđuju značajnu razliku između ispitanika koji su bili uključeni u neurofeedback trening i kontrolne skupine na BDI-II i MADRS skalama. Što bi značilo da je kod osoba koje su bile uključene u neurofeedback trening došlo do smanjenja depresivnih simptoma. Time ovo istraživanje potvrđuje rezultate prethodnih istraživanja koji su koristili BDI-II mjerni instrumenti (143,144,145) dok je mjerni instrument MADRS rjeđe korišten (130). Gotova sva istraživanja koriste ove mjerene instrumenta, ali ovakvi samoprocjenski upitnici mogu se smatrati nedovoljno pouzdanim radi davanja subjektivnih procjena ispitanika koji nemaju mogućnost objektivizacije.

Jedan od simptoma depresivnog poremećaja je i snižena razina pozornosti. Pozornost osoba s depresivnim poremećajem smanjena je zbog prisutnosti osjećaja tuge i gubitka interesa. Također, manjak energije, nesanica ili prevelika potreba za snom, nemir, različite negativne misli i drugo, utječu na pozornost osobe s depresivnim poremećajem. U odnosu na zdrave osobe, depresivne osobe pokazuju osim poteškoća pozornosti pokazuju i poteškoće s radnom memorijom, planiranjem, psihomotornom brzinom, inhibicijom i verbalnom fluentnošću (177). Ova razlika u ponašanju često se pripisuje prefrontalnoj hipoaktivnosti zbog koje depresivne osobe postižu lošije rezultate na kognitivnim zadacima (178). Ovo istraživanje je potvrdilo

pozitivan efekt neurofeedbacka na razinu pozornosti kod ispitanika. Ispitanici koji su bili uključeni u neurofeedback trening trajanje pozornosti je s vremenom bilo sve duže. Dosadašnja istraživanja nisu koristila test pozornosti kao mjeru.

Depresija je čest problem mentalnog zdravlja koji može utjecati na kvalitetu života. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je kod eksperimentalne skupine, na obje mjere, kvaliteti života i zadovoljstvu zdravljem, došlo do porasta vrijednosti rezultata u finalnom mjerenju. Skupina u kojoj je primijenjen neurofeedback trening, procijenila je svoju kvalitetu života i zadovoljstvo zdravljem značajno višima od kontrolne skupine. Time se i ovdje potvrđuje efekt neurofeedback treninga. Također, rezultati na svim domenama kvalitete života (fizičkoj, psihičkoj, socijalnoj i okolinskoj domeni) ukazuju da je u finalnom mjerenju u eksperimentalnoj skupini došlo do većeg porasta vrijednosti nego u kontrolnoj skupini, što ukazuje na to da je tretman neurofeedback treningom imao značajni efekt na samoprocjenu svih domena kvalitete života. Sudionici koji su prošli kroz neurofeedback trening iskazuju veće zadovoljstvo fizičkom, psihičkom, socijalnom i okolinskom domenom. Naravno, iako je vjerojatno da u nekim domenama (poput, primjerice, okolinske), nije došlo do objektivne promjene, već i sama smanjena razina depresije može rezultirati time da sudionici pozitivnije percipiraju svoju okolinu što rezultira višim razinama kvalitete života čak i u tim domenama. Dosadašnja istraživanja nisu koristila mjeru kvalitete života.

U prethodnim radovima korišteni su različiti neurofeedback protokoli (npr. alfa frontalna asimetrija, fMRI neurofeedback, ILF trening (143,144,149,150)). Upravo različitost primijenjenih protokola otežava znanstvenu analizu i generalizaciju rezultata koji bi nedvojbeno potvrđivali učinkovitost neurofeedback metode. Navedeno može biti razlog da APA (American Psychological Association) na svojim mrežnim stranicama navodi da je razina učinkovitosti neurofeedback metode na depresivni poremećaj od 2 do 5 („možda učinkovito“). Ovo ne znači nužno da neurofeedback nije učinkovit kod depresivnog poremećaja već ukazuju na potrebu za istraživanjima koja će uključivati i kontrolne skupine (129).

Batail i sur. (2019) također su naznačili da većina neurofeedback istraživanja ne izvještava o procesima koji dovode do učinkovitosti treninga niti izvještava o

procesima učenja kod klijenata te veza između neurofeedback metode i kliničkih ishoda ostaje nejasna (179). Gaume i sur. (2016) predložili su sveobuhvatan, transdisciplinarni model proučavanja mehanizama neurofeedbacka i to iz biomedicinske, inženjerske, psihološke i neuroznanstvene perspektive (180).

Neka su istraživanja pokazala da neurofeedback metoda može biti učinkovita za smanjenje simptoma depresije u kombinaciji s drugim intervencijama npr. psihoterapijom. Međutim, o tome ne postoji dovoljno znanstvenih dokaza te je potrebno više istraživanja kako bi se odredili optimalni protokoli, parametri i ishodi (129).

U Republici Hrvatskoj neurofeedback trening se može raditi u zdravstvenim institucijama (bolnicama, domovima zdravlja) i tada on ide na uputnicu (besplatan je). Privatne prakse također nude neurofeedback, ali se on plaća.

Danas na tržištu postoji preko 15 različitih softvera za neurofeedback. Različiti neurofeedback programi koriste matematičke formule za izračunavanje značajnih promjena u mozgu. U ovom istraživanju je korišten je softver Cygnet za neurofeedback, ovaj medicinski uređaj odobren je u Europskoj uniji i Sjedinjenim Državama. Također, autori u svojim člancima koriste različite neurofeedback uređaje. Neki uređaji su komercijalno dostupni, jeftiniji su i osiguravaju lakši rad, no nedostatak im je lošija kvaliteta signala u odnosu na skuplje i jače uređaje. Ramirez i suradnici (2015) u svojim istraživanju predlažu korištenje sofisticiranijih uređaja u budućnosti (181). Do danas nije provedena komparativna studija o kvaliteti različitih neurofeedback uređaja. Za sofisticiranije uređaje potrebno je ispraviti signal za pogreške mjerenja, a na ispitivaču je da odredi kriterije. Proizvođači uređaju idu na što jednostavnije korištenje tako da svatko tko završi edukaciju može koristiti uređaj. Postavlja se pitanje imaju li sve struke dovoljne kompetencije, osobno sam mišljenja da ne, potrebno je imati puno medicinskog znanja kako bi se zaista razumjelo ovo područje. Edukacije trebaju pružiti puno više znanja iz neurologije, odnosno EEG-a. Na tržištu je sve više uređaja za neurofeedback i jako je važno da se sve kroz zakonske propise regulira kako bi se smanjila manipulacija uređajima koji nisu odobreni od regulatornih agencija.

U eksperimentalnih istraživanja sudionici znaju su barem djelomično što je svrha istraživanja. Eksperimentalni istraživački rad koji je provela autorica Nazarian (2005) jedan je od rijetkih radova u kojima sudionici nisu znali svrhu istraživanja. Nažalost, došlo je do velikog osipanja uzorka (ostalo je šest sudionika). Ovo istraživanje pokazuje koliko je teška izvedba ovakve vrste istraživanja u praksi (138).

Vrijedno je prokomentirati i kriterije za određivanje kritičnih vrijednosti povratnih informacija. Upute sudionicima se razlikuju po količini danih uputa ispitanicima npr. od navođenja u zadatku (podignite stupac što više možete) do sugestija (opustite se). Peeters i sur. (2014) navode kako se njihovom iskustvu i istraživanju specifičnih strategija (npr. opuštanje) one nisu pokazale uspješnim u povećanju amplitude zadanih valova u određenim moždanim područjima tijekom neurofeedbacka (140). Korištenje mentalnih strategija u neurofeedback tretmanu nije dovoljno istraženo. Za vrijeme ovoga istraživanja uočilo smo pozitivan učinak mentalnih strategija na motivaciju ispitanika s depresivnim poremećajem. Buduća istraživanja bi se trebala više baviti mentalnim strategijama u neurofeedbacku. Peeters i sur. (2014) u svojem istraživanju opisuju da su se ispitanici na trenutke osjećali kompetentno, ali i frustrirano ovisno o izvedbi (140). Postavlja se pitanje težine zadataka i gradacije, ukoliko postavimo visoko zadatak a ispitanik je tek počeo s neurofeedback treningom jasno da će biti frustriran i osjećati se nesposobnim. Važno je detaljnije napraviti standardni protokol o uputama koje se daju ispitaniku za vrijeme neurofeedbacka.

Uočena su neka ograničenja ovog istraživanja, istakli bi smo nekoliko najvažnijih, i pružili preporuke u cilju unapređivanja budućih koja bi se bavila istom ili sličnom problematikom. Prvi, ovo istraživanje nije uključivalo osobe s teškim depresivnim poremećajem, preporuča se uključiti u buduća istraživanja i osobe s teškim depresivnim poremećajem kako bi se još bolje vidio učinak neurofeedbacka. Drugo, dobro bi bilo da buduća istraživanja imaju i kvalitativnu EEG procjenu. Treće, dobro bi bilo da je studija ima više procjenjivača s istim mjernim instrumentima. Također, teško je isključiti Hawthorne efekt, pojavu kada ljudi mijenjaju svoje ponašanje nakon što postanu svjesni da su promatrani. Depresivni pacijenti su jasno znali da se mjeri razina depresivnosti. Četvrto, ova studija nije pratila dugoročno efekt neurofeedbacka. Malo je studija u literaturi ispitalo dugoročno učinak neurofeedbacka.

Kako bismo riješili metodološke nedostatke, preporučujemo uključivanje većeg broja sudionika uključujući i kontrolnu skupinu, te dugoročno praćenje sudionika nakon što je studija završila. Kako bi se omogućila usporedba i replikacija rezultata različitih studija, važno je adekvatno obraditi sve faze postupka, od uzorka ispitanika, uključenih komorbiditeta, njihovog dugoročnog praćenja do odabira adekvatnih statističkih postupaka.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata u ovom istraživanju izvedeni su sljedeći zaključci o učinku *neurofeedback* treninga na kliničku sliku depresivnog poremećaja:

1. Utvrđeno je značajno smanjenje depresivnim simptoma kod ispitanika koji su bili uključeni u *neurofeedback* trening u usporedbi s kontrolnom skupinom.

2. *Neurofeedback* trening imao je pozitivan učinak na razinu pozornosti. Utvrđeno je značajno povećanje opsega pozornosti kod ispitanika koji su bili uključeni u *neurofeedback* trening u odnosu na kontrolnu skupinu.

3. Nastalo je poboljšanje u procjeni kvalitete života ispitanika tretiranih *neurofeedback* treningom u odnosu na skupinu ispitanika koji nisu bili uključeni u trening *neurofeedbackom*.

4. *Neurofeedback* metoda može biti komplementarna metoda kod osoba s depresivnim poremećajem.

5. U cilju kvalitetnije primjene *neurofeedback* metode potrebno je unaprijediti sustav edukacija i licenciranja *neurofeedback* praktičara kao i razviti nove istraživačke protokole u cilju potvrđivanja učinkovitosti ove metode.

Unatoč opisanim ograničenjima, rezultati ove studije sugeriraju da *neurofeedback* predstavlja perspektivnu metodu koja može utjecati na smanjenje depresivne simptomatologije. S obzirom na tehnološki napredak *neurofeedback* uređaja (biosenzori), u bliskoj budućnosti može se očekivati i veliki napredak u razvoju ove metode te bi se intervencije mogle dosljednije integrirati u dosadašnje metode liječenja depresivnog poremećaja

## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

**Uvod:** Depresivni poremećaj jedan je od najranije opisanih bolesti u povijesti medicine bolest je za koju se danas procjenjuje da će do 2030. godine uzrokovati najveći porast troškova i opterećenja za zdravstveni sustav. U liječenju depresije najčešće se koristi medikamentozna terapija, različite psihoterapijske tehnike, ali i druge komplementarne terapije. Jedna od njih je i *neurofeedback*, kompjuterizirana metoda bazirana na praćenju električne aktivnosti mozga (EEG-a).

**Materijali i metode:** U istraživanje je bilo uključeno 60 ispitanika s depresivnim poremećajem koji su randomizirani u jednu od dvije skupine - eksperimentalnu skupinu (E) ili kontrolnu skupinu (K). U procjeni su korišteni sljedeći instrumenti: Beckov inventar depresije II, Montgomery-Åsberg ljestvica za ispitivanje depresije, Upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije WHOQOL – BREF i Test opterećenja pozornosti d2-R.

**Rezultati:** Rezultati istraživanja potvrđuju kako postoji statistički značajna razlika između skupina osoba s depresivnim poremećajem koji su bili uključeni u *neurofeedback* trening i kontrolne skupine.

**Zaključak:** Primjena *neurofeedback* metode ima pozitivan učinak na umjereni i blagi depresivni poremećaj. Dobiveni rezultati govore u prilog primjene *neurofeedback* treninga kao komplementarne metode kod osoba s depresivnim poremećajem. Također, rezultati ukazuju i na potrebu za još jasnijim istraživanjima.

**Ključne riječi:** depresivni poremećaj, *neurofeedback*, infra-niske frekvencije



## 9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

The effect of the *neurofeedback* method on the severity of the clinical picture of depressive disorder, Ana Skender, 2024.

**Introduction:** Depressive disorder is one of the earliest described diseases in the history of medicine and a disease that, according to current estimates, will cause the greatest increase in costs and burden on the health care system compared to all other diseases by the year 2030. In the treatment of depression, drug therapies, various psychotherapeutic techniques, but also other complementary therapies are most commonly used. One of these is *neurofeedback*, a computerized method based on monitoring the brain's electrical activity (EEG).

**Materials and methods:** Sixty subjects with depressive disorder (moderate or mild) participated in the study and were randomly assigned to one of two groups - the experimental group (E) or the control group (K). The following instruments were used for the assessment: Beck Depression Inventory II (BDI-II), Montgomery-Åsberg Depression Scale, World Health Organization Quality of Life Questionnaire WHOQOL – BREF and Attention Test d2-R.

**Results:** The research results confirm that there is a statistically significant difference between the groups of people with depressive disorder who participated in *neurofeedback* training and the control group.

**Conclusion:** The application of the *neurofeedback* method has a positive effect on moderate and mild depressive disorder. The obtained results support the use of neurofeedback training as a complementary method for people with depressive disorders. Moreover, the results indicate that more clear research is needed.

**Keywords:** depressive disorder, *neurofeedback*, infra-low frequency

## 10. LITERATURA

1. World Health Organization. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice: summary report / a report from the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the University of Melbourne. 2004. (pristupljeno 9.5.2022.). Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42940>
2. Silobrić Radić M, Jelavić M. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2011. (pristupljeno 9.5.2022.). Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/mental\\_bilten\\_2011.pdf](https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/mental_bilten_2011.pdf)
3. Alonso J, Lépine JP. ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry*. 2007;68;Suppl 2:3-9.
4. Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus (Internet)*. 2017 (pristupljeno 16.06.2023.); 26(2):161-165. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189041>
5. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization. 2008. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>
6. Karlović D. i sur. *Psihijatrija*. Jastrebarsko, Naklada Slap. 2019.
7. Whybrow P. C. *A mood apart: a Thinker's Guide to Emotion and its Disorder*: Picador. *Psychotherapy Practice and Research*. 2000 Jan;9(2):107-108
8. Angermeyer MC, Matschinger H, Riedel-Heller SG. Whom to ask for help in case of a mental disorder? Preferences of the lay public. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1999;34(4):202-10. doi: 10.1007/s001270050134.
9. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). (pristupljeno 4.4.2023.) Dostupno na: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
10. Thornicroft G, Sartorius N. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment

- of Depressive Disorders. *Psychol Med.* 1993 Nov;23(4):1023-32. doi: 10.1017/s0033291700026489.
11. Call JB, Shafer K. Gendered Manifestations of Depression and Help Seeking Among Men. *Am J Mens Health.* 2018 Jan;12(1):41-51. doi: 10.1177/1557988315623993.
  12. Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return. WASHINGTON DC, USA: World Health Organization: Media Center; 2016 (pristupljeno 16. 6. 2023.). Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/13-04-2016-investing-in-treatment-for-depression-and-anxiety-leads-to-fourfold-return>
  13. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, i sur. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet.* 2016 Apr 16;387(10028):1672-85. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00390-6.
  14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Depresija. 2017 (pristupljeno 25.12.2021.). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/depresija>
  15. Silobrčić-Radić M, Hrabak-Žerjavić V. Epidemiološki prikaz depresivnih poremećaja u Hrvatskoj. *Medix.* 2013;19(106), 22-35.
  16. MKB-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja – klinički opisi i dijagnostičke smjernice, deseta revizija Folnegović Šmalc, Vera (ur.). Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
  17. DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. Američka Psihijatrijska Udruga, Ur. hrvatskog izdanja: Vlado Jukić, Goran Arbanas. Zagreb: Naklada Slap; 2014.
  18. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Makarić G. Suvremena klasifikacija depresije i mjerni instrumenti. *Medicus (Internet).* 2004. (pristupljeno 16. 6. 2023.);13(1 Depresija):19-29. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19802>
  19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
  20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
  21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.

22. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
23. Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2008 Jan;21(1):14-8. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f32408.
24. Overbeek T, Schruers K, Vermetten E, Griez E. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. *J Clin Psychiatry.* 2002 Dec;63(12):1106-12. doi: 10.4088/jcp.v63n1204.
25. Fava M, Farabaugh AH, Sickinger AH, Wright E, Alpert JE, Sonawalla S, i sur. Personality disorders and depression. *Psychol Med.* 2002 Aug;32(6):1049-57. doi: 10.1017/s0033291702005780.
26. Strine TW, Mokdad AH, Balluz LS, Gonzalez O, Crider R, Berry JT, i sur. Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Psychiatr Serv.* 2008 Dec;59(12):1383-90. doi: 10.1176/ps.2008.59.12.1383.
27. Ter Meulen WG, Draisma S, van Hemert AM, Schoevers RA, Kupka RW, Beekman ATF, i sur. Depressive and anxiety disorders in concert-A synthesis of findings on comorbidity in the NESDA study. *J Affect Disord.* 2021 Apr 1;284:85-97. doi: 10.1016/j.jad.2021.02.004.
28. Tiller J. W. Depression and anxiety. *The Medical journal of Australia.* 2013;199(6): S28-S31. doi: 10.5694/mja12.10628
29. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J.* 2004 Dec;25(24):2204-11. doi: 10.1016/j.ehj.2004.10.009.
30. Hare DL. Depression and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2021;1;32(3):167-174. doi: 10.1097/MOL.0000000000000749.
31. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, i sur. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med.* 2006 Mar-Apr;68(2):262-8. doi: 10.1097/01.psy.0000204851.15499.fc.
32. Katon W, Russo J, Lin EH, Schmittdiel J, Ciechanowski P, Ludman E, i sur. Cost-effectiveness of a multicondition collaborative care intervention: a

- randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 May;69(5):506-14. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1548.
33. Latas M. Komorbiditet depresije. *Acta Clinica*. 2005;67(5-3):43-56.
34. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):84-92. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.024.
35. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7.
36. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008 Jun;42(7):521-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.05.007.
37. Jevtović S, Karlović D, Mihaljević-Peleš A, Šerić V, Vrkić N, Jakšić N. Serum Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression. *Psychiatr Danub*. 2011 Dec;23(4):363-9.
38. Madaan V, Wilson DR. Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News Perspect*. 2009 Jul-Aug;22(6):319-24. doi: 10.1358/dnp.2009.22.6.1395255.
39. Mikkelsen K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. The Effects of Vitamin B in Depression. *Curr Med Chem*. 2016 23(38):4317-4337. doi: 10.2174/0929867323666160920110810.
40. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 5:12-7. doi: 10.4088/JCP.8157su1c.03.
41. Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, i sur. Endocrine disturbances in depression. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jan;28(1):89-99. doi: 10.1007/BF03345535.
42. Varella AC, Benseñor IM, Janovsky CCPS, Goulart AC, Birck MG, Santos IS, i sur. Thyroid-stimulating hormone levels and incident depression: Results from the ELSA-Brasil study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 May;94(5):858-865. doi: 10.1111/cen.14407.
43. Lopes S, Bessa JM, Vaz-Silva J, Fernandez-Vizarra, Castelhana-Carlos M, Morais M, i sur. Is depression a neurodegenerative disorder? An in-vivo link between depression, antidepressant action and Alzheimer's disease. 2014; 24(2):629. doi: 10.1016/S0924-977X(14)71010-7

44. Kušević Z, Friščić T, Babić G, Jurić Vukelić D. Depresija u svjetlu nekih psihoanalitičkih teorija. *Socijalna psihijatrija*. 2020. (pristupljeno 16.06.2023.);48(1):72-103. doi.org/10.24869/spsih.2020.72
45. Seligman M. Helplessness: On depression, development and death. San Francisco: Freeman, 1975.
46. Lovretić V, Mihaljević Peleš A. Je li poremećaj kognitivnih funkcija u depresiji put u demenciju? *Socijalna psihijatrija*. 2013. (pristupljeno 16.6.2023.);41(2):109-117. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/index.php/111272>
47. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, i sur. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):494-504. doi: 10.2174/1570159x1304150831150507.
48. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam, K. Depression: perspective from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002;53:545-574. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135148
49. Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, Johanson A, Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression, *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:303–311. doi: 10.1111/acps.12150.
50. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on Depression. Parenting Practices, and the Healthy Development of Children. Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention. England MJ, Sim LJ, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. doi: 10.17226/12565
51. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, i sur. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):3-21. doi: 10.1002/mpr.138.
52. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, i sur. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR\*D clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2006;40(1):59-69. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.07.008.
53. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(11):989-91. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830230015002.

54. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision – Fourth. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
55. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Osiguravanje optimalne zdravstvene skrbi za osobe s problemima mentalnog zdravlja – Komponenta tehničke pomoći. 2018 (pristupljeno 13.5.2022.). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/medunarodna-istrazivanja/osiguravanje-optimalne-zdravstvene-skrbi-za-osobe-s-poremecajima-mentalnog-zdravlja/>
56. Guyton A.C. Hall J.E. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada: Zagreb; 2012.
57. Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens WE, i sur. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. Chicago: American Epilepsy Society; 2016.
58. Kaplan RM. The mind reader: the forgotten life of Hans Berger, discoverer of the EEG. Australas Psychiatry. 2011;19(2):168. <https://doi.org/10.3109/10398562.2011.561495>
59. Purves D, Augustine GJ. Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost. Medicinska naklada: Zagreb: 2016.
60. Cunnington D, Rege S. Insomnia – Neurobiology, Pathophysiology, Assessment Management. (slika s interneta) 2019 (pristupljeno 26.7.2023.). Dostupno na: <https://psychscenehub.com/psychinsights/insomnia-assessment-management/>
61. Thompson M, Thompson L. The Neurofeedback Book. The ADD Centre, Toronto; 2003.
62. Keizer AW, Verschoor M, Verment RS, Hommel B. The effect of gamma enhancing neurofeedback on the control of feature bindings and intelligence measures. Int J Psychophysiol. 2010;75(1):25-32. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.10.011.
63. Yao D, Qin Y, Hu S, Dong I, Bringas Vega ML, Valdés Sosa PA. Which Reference Should We Use for EEG and ERP practice?. Brain Topogr. 2019;32;530–549. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00707-x>
64. FitzGerald MJT, Gruener G, Mtui E. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Saunders; 6th edition. 2011.

65. Chapin TJ, Russell-Chapin LA. *Neurotherapy and Neurofeedback: Brain Based Treatment for Psychological and Behavioral Problems*, Routhledge, 2014. New York
66. Demos JN. *Getting started with neurofeedback*. W W Norton & Co. 2005.
67. Kaiser DA. Basic principles of quantitative EEG. *Journal of Adult Development*. 2005.
68. Kondo K, Noonan KM, Freeman M, Ayers C, Morasco BJ, Kansagara D. Efficacy of Biofeedback for Medical Conditions: an Evidence Map. *J Gen Intern Med*. 2019;34(12):2883-2893. doi: 10.1007/s11606-019-05215-z.
69. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.2.190>
70. Davidson RJ, Schwartz GE, Saron C, Bennett J, Goleman DJ. Frontal versus parietal EEG asymmetry during positive and negative affect. *Psychophysiology*. 1979.
71. Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*, 1992;20:125-151.
72. Henriques JB, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol*. 1990 Feb;99(1):22-31. doi: 10.1037//0021-843x.99.1.22.
73. Deldin PJ, Chiu P. Cognitive restructuring and EEG in major depression. *Biol Psychol*. 2005;70(3):141-51. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.01.003.
74. Vuga M, Fox NA, Cohn JF, George CJ, Lenenstein RM, Kovacs M. (2006). Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls. *International Journal of Psychophysiology*. 2006. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.02.008.
75. Armitage R, Roffwarg HP, Rush AJ. Digital period analysis of EEG in depression: periodicity, coherence, and interhemispheric relationships during sleep. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993 May;17(3):363-72. doi: 10.1016/0278-5846(93)90070-9.
76. Armitage R, Roffwarg HP, Rush AJ, Calhoun JS, Purdy DG, Giles DE. Digital period analysis of sleep EEG in depression. *Biol Psychiatry*. 1992 Jan;31(1):52-68. doi: 10.1016/0006-3223(92)90006-l.



77. Ahern GL, Schwartz GE. Differential lateralization for positive versus negative emotion. *Neuropsychologia*. 1979;17(6):693-8. doi: 10.1016/0028-3932(79)90045-9.
78. Joseph R. Frontal lobe psychopathology: mania, depression, confabulation, catatonia, perseveration, obsessive compulsions, and schizophrenia. *Psychiatry*. 1999;62(2):138-72. doi: 10.1080/00332747.1999.11024862.
79. Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic Clin Neurosci*. 2016 Apr;7(2):143-58. doi: 10.15412/J.BCN.03070208.
80. Bruder GE, Tenke CE, Stewart JW, Towey JP, Leite P, Voglmaier M, et al. Brain event-related potentials to complex tones in depressed patients: relations to perceptual asymmetry and clinical features. *Psychophysiology*. 1995 Jul;32(4):373-81. doi: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb01220.x.
81. Heller W, Etienne MA, Miller GA. Patterns of perceptual asymmetry in depression and anxiety: implications for neuropsychological models of emotion and psychopathology. *J Abnorm Psychol*. 1995 May;104(2):327-33. doi: 10.1037//0021-843x.104.2.327.
82. Bruder GE, Tenke CE, Warner V, Weissman MM. Grandchildren at high and low risk for depression differ in EEG measures of regional brain asymmetry. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1317-23. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.12.006.
83. Allen JJB, Urry HL, Hitt SK, Coan JA. The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*. 2004;41:269–280. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2003.00149.x>
84. Adler G, Bramesfeld A, Jajcevic A. Mild cognitive impairment in old age depression is associated with increased EEG slow-wave power. *Neuropsychobiology* 1999;40:218-222. doi: 10.1159/000026623.
85. Kopańska M, Ochojska D, Dejniewicz-Velitchkov A, Banaś-Ząbczyk A. Quantitative Electroencephalography (QEEG) as an Innovative Diagnostic Tool in Mental Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 21;19(4):2465. doi: 10.3390/ijerph19042465.
86. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40. doi: 10.1017/S0033291713002535.

87. Morgan ML, Witte EA, Cook IA, Leuchter AF, Abrams M, Siegman B. Influence of age, gender, health status, and depression on quantitative EEG. *Neuropsychobiology*. 2005;52(2):71-6. doi: 10.1159/000086608.
88. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev*. 1990 Jan;70(1):1-41. doi: 10.1152/physrev.1990.70.1.1.
89. Collura T.F. *Technical Foundations of Neurofeedback*, Routhledge, New York. 2014
90. Birbaumer N, Roberts LE, Lutzenberger W, Rockstroh B, Elbert, T. Area-specific self-regulation of slow cortical potentials on the sagittal midline and its effects on behavior. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology: Evoked Potentials*, 1992;84(4), 353–361. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90088-S](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90088-S)
91. Schupp HT, Lutzenberger W, Rau H, Birbaumer N. Positive shifts of event-related potentials: a state of cortical disfacilitation as reflected by the startle reflex probe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Feb;90(2):135-44. doi: 10.1016/0013-4694(94)90005-1.
92. Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N. Biofeedback produced slow brain potentials and task performance. *Biol Psychol*. 1982 Feb-Mar;14(1-2):99-111. doi: 10.1016/0301-0511(82)90018-7.
93. Fan J, Kolster R, Ghajar J, Suh M, Knight RT, Sarkar R, et al. Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci*. 2007;7;2272–2282. doi: 10.1523/jneurosci.3470-06.2007
94. Rosahl SK, Knight RT. Role of prefrontal cortex in generation of the contingent negative variation. *Cereb. Cortex* 5, 1995 123–134. doi: 10.1093/cercor/5.2.123
95. Ioannides AA, Fenwick PB, Lumsden J, Liu MJ, Bamidis PD, Squires KC, et al. Activation sequence of discrete brain areas during cognitive processes: results from magnetic field tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Nov;91(5):399-402. doi: 10.1016/0013-4694(94)90125-2.
96. Durstewitz D. Neural representation of interval time. *Neuroreport* 15,2004.745–749. doi: 10.1097/00001756-200404090-00001

97. Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Fenwick PB, Trimble MR, Dolan RJ. Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *Neuroimage* 2004;21;1232–1241. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.036
98. Legarda SB, McMahon D, Othmer S, Othmer S. Clinical neurofeedback: Case studies, proposed mechanism, and implications for pediatric neurology practice. *Journal of Child Neurology*. 2011;26:1045-1051. DOI: 10.1177/0883073811405052
99. Aladjalova NA. Infra-slow rhythmic changes of the brain electrical potential. *Biophysica*. 1956;1:127-136
100. Aladjalova NA, Arnold OP, Sharov VN. Multiminute rhythmic fluctuations of brain potentials in man and vigilance. *Human Physiology*. 1977;3:259-265
101. Girton DG, Benson KL, Kamiya J. Observation of very slow potential oscillations in human scalp recordings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1973;35:561-568
102. Creutzfeldt OD., 'Spontaneous and evoked cortical potentials and related neuronal events', *Cortex Cerebri: Performance, Structural and Functional Organisation of the Cortex* (Oxford, 1995; online edn, Oxford Academic, 22 Mar. 2012), <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198523246.003.0005>, accessed 10 July 2023.
103. Ilyukhina VA. Human Brain in the Mechanisms of Information and Control of Interactions of the Organism and the Environment. Saint Petersburg: Russian Academy of Science, Institute of the Human Brain; 2004. p. 326
104. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 12;103(37):13848-53. doi: 10.1073/pnas.0601417103.
105. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*. 2006 Feb 15;29(4):1359-67. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.
106. Palva JM, Palva S. Infra-slow fluctuations in electrophysiological recordings, blood-oxygenation-level-dependent signals, and psychophysical time series. *Neuroimage*. 2012 Oct 1;62(4):2201-11. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.060.

107. Hiltunen T, Kantola J, Abou Elseoud A, Lepola P, Suominen K, Starck T, i sur. Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI. *J Neurosci*. 2014 Jan 8;34(2):356-62. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0276-13.2014.
108. Othmer S, Othmer SF, Legarda S. Clinical neurofeedback: Training brain behavior. *Treatment strategies - Pediatric Neurology and Psychiatry*. 2011;2:67-73
109. Othmer S, Othmer SF. Post traumatic stress disorder—The neurofeedback remedy. *Biofeedback*. 2009;37:24-3
110. Othmer S, Othmer SF, Kaiser DA, Putman J. Endogenous neuromodulation at infralow frequencies. *Semin Pediatr Neurol*. 2013 Dec;20(4):246-57. doi: 10.1016/j.spen.2013.10.006.
111. Smith ML, Collura TF, Ferrera J, de Vries J. Infra-slow fluctuation training in clinical practice: A technical history. *NeuroRegulation*. 2014;1:187-207
112. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2007;8:700-711. doi: 10.1038/nrn2201
113. Kaiser DA. The role of glia and astrocytes in brain functioning. In: Hanno WK, editor. *Restoring the Brain*. Boca Raton, Florida: CRC Press of Taylor and Francis; 2016.
114. Marshall L, Mölle M, Fehm HL, Born J. Changes in direct current (DC) potentials and infra-slow EEG oscillations at the onset of the luteinizing hormone (LH) pulse. *The European Journal of Neuroscience*. 2000;12:3935-3943 doi:10.1046/j.1460-9568.2000.00304.x
115. Kara O, Polo O. Autonomic and central stress-regulation disintegration in stress-related anxiety disorders. *Acta Neuropsychologica*. 2014;12:1-25
116. Othmer S, Othmer SF. Infra-low frequency neurofeedback for optimum performance. *Biofeedback*. 2016;44:81-89 doi:10.5298/1081-5937-44.2.07
117. Hammond CD. What is Neurofeedback? *Journal of Neurotherapy*. International Society for Neurofeedback & Research. 2006;Vol10No 4. doi:[https://doi.org/10.1300/J184v10n04\\_04](https://doi.org/10.1300/J184v10n04_04)
118. Arns M, Clark CR, Trullinger M, deBeus R, Mack M, Aniftos M. Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) in Children: Rating the

- Evidence and Proposed Guidelines. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2020 Jun;45(2):39-48. doi: 10.1007/s10484-020-09455-2.
119. Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, i sur. Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Feb;18(2):86-100. doi: 10.1038/nrn.2016.164.
  120. Skinner BF. The operational analysis of psychological terms. *Psychological Review*, 1945;52(5), 270–277. <https://doi.org/10.1037/h0062535>
  121. Cano-de-la-Cuerda R, Molero-Sánchez A, Carratalá-Tejada M, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F, Miangolarra-Page JC, i sur. Theories and control models and motor learning: clinical applications in neuro-rehabilitation. *Neurologia*. 2015 Jan-Feb;30(1):32-41. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2011.12.010.
  122. Lacroix JM, Gowen AH. The acquisition of autonomic control through biofeedback: some tests of discrimination theory. *Psychophysiology*. 1981 Sep;18(5):559-72. doi: 10.1111/j.1469-8986.1981.tb01826.x.
  123. Schwartz G, Beatty J. (eds.). *Biofeedback: Theory and research* New York: Academic Press, 1977.
  124. Ros TJ, Baars B, Lanius RA, Vuilleumier P. Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework. *Front Hum Neurosci*. 2014 Dec 18;8:1008. doi: 10.3389/fnhum.2014.01008.
  125. Shea N, Frith CD. Dual-process theories and consciousness: the case for 'Type Zero' cognition. *Neurosci Conscious*. 2016 May 9;2016(1):niw005. doi: 10.1093/nc/niw005.
  126. VanLehn K. Cognitive skill acquisition. *Annu Rev Psychol*. 1996;47:513-39. doi: 10.1146/annurev.psych.47.1.513.
  127. Ninaus M, Kober SE, Witte M, Koschutnig K, Stangl M, Neuper C, i sur. Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training. *Front Hum Neurosci*. 2013 Dec 26;7:914. doi: 10.3389/fnhum.2013.00914.
  128. Yucha C, Gilbert C. *Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback, Applied Psychophysiology & Biofeedback*. 2004.
  129. Melnikov MY. The Current Evidence Levels for Biofeedback and Neurofeedback Interventions in Treating Depression: A Narrative Review. *Neural Plast*. 2021;4;2021:8878857. doi: 10.1155/2021/8878857.

130. Bazzana F, Finzi S, Di Fini G, Veglia F. Infra-Low Frequency Neurofeedback: A Systematic Mixed Studies Review. *Front Hum Neurosci.* 2022 Jul 12;16:920659. doi: 10.3389/fnhum.2022.920659.
131. Baehr E, Rosenfeld JP, Baehr R. The Clinical Use of An Alpha Asymmetry Protocol in the Neurofeedback Treatment of Depression. *Journal of Neurotherapy.* 1997;2(3):10-23doi:10.1300/J184v02n03\_02
132. Baehr E, Rosenfel JP, Baehr R, Earnest C. Clinical use of an alfa asymmetry neurofeedback protocol in the treatment of mood disorders. In J.R. Evans i A. Abarbanel (Eds.). *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*, San Diego: Academic Press.1999. p. 181-201
133. Hammond D. C. Neurofeedback treatment of depression with the Roshi. *Journal of Neurotherapy.*2000;4(2),45-56. [https://doi.org/10.1300/J184v04n02\\_06](https://doi.org/10.1300/J184v04n02_06)
134. Hammond DC. Neurofeedback Treatment of Depression and Anxiety. *J Adult Dev* 2005;12,131–137. <https://doi.org/10.1007/s10804-005-7029-5>
135. Walker J. E. Lawson R. Kozlowski G. Current status of QEEG and neurofeedback in the treatment of depression. Chapter in J. R. Evans (Ed.), *Handbook of Neurofeedback*. Binghamton, NY: Haworth Medical Press, 2007;341-351
136. Dias AM, van Deusen A. A new neurofeedback protocol for depression. *Span J Psychol.* 2011 May;14(1):374-84. doi: 10.5209/rev sjop.2011.v14.n1.34.
137. Ghosh T, Jahan M, Singh AR. The efficacy of electroencephalogram neurofeedback training in cognition, anxiety, and depression in alcohol dependence syndrome: A case study. *Ind Psychiatry J.* 2014 Jul-Dec;23(2):166-70. doi: 10.4103/0972-6748.151705.
138. Nazarian M. An alternative treatment for depression using EEG biofeedback to alter frontal alfa asymmetry and improve mood. The University of Arizona (Doctoral dissertation). Available from ProQuest Dissertations and Theses database. (UMI No. 3145109). 2004.
139. Choi SW, Chi SE, Chung SY, Kim JW, Ahn CY, Kim HT. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. *Neuropsychobiology.* 2011;63(1):43-51. doi: 10.1159/000322290.

140. Peeters F, Oehlen M, Ronner J, van Os J, Lousberg R. Neurofeedback as a treatment for major depressive disorder--a pilot study. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e91837. doi: 10.1371/journal.pone.0091837.
141. Cheon EJ, Koo BH, Choi JH. The Efficacy of Neurofeedback in Patients with Major Depressive Disorder: An Open Labeled Prospective Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2016 Mar;41(1):103-10. doi: 10.1007/s10484-015-9315-8.
142. Mennella R, Patron E, Palomba D. Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety. *Behav Res Ther*. 2017 May;92:32-40. doi: 10.1016/j.brat.2017.02.002.
143. Wang SY, Lin IM, Fan SY, Tsai YC, Yen CF, Yeh YC, et al. The effects of alpha asymmetry and high-beta down-training neurofeedback for patients with the major depressive disorder and anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2019 Oct 1;257:287-296. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.026.
144. Takamura M, Okamoto Y, Shibasaki C, Yoshino A, Okada G, Ichikawa N, et al. Antidepressive effect of left dorsolateral prefrontal cortex neurofeedback in patients with major depressive disorder: A preliminary report. *J Affect Disord*. 2020 Jun 15;271:224-227. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.080.
145. Yu SH, Tseng CY, Lin WL. A Neurofeedback Protocol for Executive Function to Reduce Depression and Rumination: A Controlled Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020 Aug 31;18(3):375-385. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.375.
146. Zotev V, Mayeli A, Misaki M, Bodurka J. Emotion self-regulation training in major depressive disorder using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *Neuroimage Clin*. 2020;27:102331. doi: 10.1016/j.nicl.2020.10233.
147. Harris S, Hundley G, Lambie G. The effects of neurofeedback on depression, anxiety, and academic self-efficacy. *Journal of College Student Psychotherapy*. 2021.35(1), 15–29. <https://doi.org/10.1080/87568225.2019.1606689>
148. Hou Y, Zhang S, Li N, Huang Z, Wang L, Wang Y. Neurofeedback training improves anxiety trait and depressive symptom in GAD. *Brain and Behavior*. 2021;11(3):e02024. doi:10.1002/brb3.2024

149. Grin-Yatsenko VA, Othmer S, Ponomarev VA, Evdokimov SA, Konoplev YY, Kropotov JD. Infra-low frequency neurofeedback in depression: three case studies. *NeuroRegulation* 5, 2018a.;30–42. doi: 10.15540/nr.5.1.30
150. Grin-Yatsenko VA, Ponomarev VA, Kara O, Wandernoth B, Gregory M, Ilyukhina VA, i sur. Effect of Infra-Low Frequency Neurofeedback on Infra-Slow EEG Fluctuations. 2018b. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.77154
151. Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske. NN 121/03
152. Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske. NN 169/04
153. ISO. IEC 60601-1-12:2014
154. Cygnet® – Neurofeedback/Biofeedback Software CS 20106. Software Description and User Manual. 2017
155. Matešić K, Ružić V, Matešić K. Beckov upitnik depresije - drugo izdanje - hrvatska standardizacija. U: I Sorić, V Čubela Adorić, L Gregov, Z Penezić (ur.) XVII. dani psihologije: sažetci radova. 2010
156. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Priručnik za BDI-II. Jastrebarsko: Naklada Slap. 1996
157. Hengartner MP, Jakobsen JC, Sørensen A, Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(2). doi: 10.1371/journal.pone.0229381.
158. Carneiro AM, Fernandes F, Moreno RA. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 2;13:42. doi: 10.1186/s12955-015-0235-3.
159. Filipčić I. Učestalost depresije i utjecaj liječenja depresije na kvalitetu života bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2008.
160. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8. doi: 10.1017/s0033291798006667.



161. World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version. Geneva World Heal Organ. 1996.
162. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med. 1998;28(3):551-8. doi: 10.1017/s0033291798006667.
163. Brickenkamp R. Priručnik za test d2 Test opterećenja pažnje. Jastrebarsko: Naklada Slap.1999.
164. Gliner JA, Morgan GA, Harmon RJ. Pretest-posttest comparison group designs: analysis and interpretation. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2003.
165. Milas G. Istraživačke metode u psihologiji i drugim društvenim znanostima. Naklada slap. 2005.
166. Hair JF, Hult GTM, Ringle CM, Sarstedt MA. Primer on Partial Least Squares Structural Equation Modeling (PLS-SEM). 3rd Ed. Thousand Oaks, CA: Sage. 2022.
167. George D, Mallery P. IBM SPSS statistics 23 step by step: A simple guide andreference(14th ed.). New York, NY: Routledge. 2016.
168. Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is it really robust?. Methodology. 2010.
169. Brown TA. Confirmatory factor analysis for applied research. Guilford Press. 2006.
170. Čima Franc A. Primjena neurofeedback metode u tretmanu depresije.Specijalistički rad. Sveučilite u Zagrebu, Filozofski fakultet; 2014
171. Barlas DA. Meta-Analysis of the Effect of Neurofeedback on Depression. NeuroRegulation 2021;8(2):104-111. doi: 10.15540/nr.8.2.104
172. Putnam JA. EEG Biofeedback on a Female Stroke Patient with Depression: A Case Study. Journal of Neurotherapy, 2001;5,27-38.
173. Ghosh T, Jahan M, Singh AR. The efficacy of electroencephalogram neurofeedback training in cognition, anxiety, and depression in alcohol dependence syndrome: A case study. Ind Psychiatry J. 2014;23(2):166-170. doi:10.4103/0972-6748.151705

174. Escolano C, Navarro-Gil M, Garcia-Campayo J, Congedo M, De Ridder D, Minguez JA. controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:296. doi:10.3389/fnbeh.2014.00296
175. Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJ, i sur. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2011;72(3):341-348. doi:10.4088/JCP.10m06176blu
176. Goessl VC, Curtiss JE, Hofmann SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(15):2578-2586. doi:10.1017/S0033291717001003
177. Koster EHW, Hoorelbeke K, Onraedt T, Owens M, Derakshan N. Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies. *Clin Psychol Rev*. 2017;53:79-92. doi:10.1016/j.cpr.2017.02.002
178. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81-132. doi:10.1037/a0028727
179. Batail JM, Bioulac S, Cabestaing F, Daudet C, Drapier D, Fouillen M, i sur. EEG neurofeedback research: A fertile ground for psychiatry? *Encephale*. 2019 Jun;45(3):245-255. doi: 10.1016/j.encep.2019.02.001.
180. Gaume A, Vialatte A, Mora-Sánchez A, Ramdani C, Vialatte FB. A psychoengineering paradigm for the neurocognitive mechanisms of biofeedback and neurofeedback. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:891-910. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.012
181. Ramirez R, Palencia-Lefler M, Giraldo S, Vamvakousis Z. Musical neurofeedback for treating depression in elderly people. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:54.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ana Skender rođena je 1981. godine u Bihaću. U Zagrebu je završila osnovnu školu i klasičnu gimnaziju. Diplomirala je na Edukacijsko rehabilitacijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2012. godine. Tijekom studiranja bila je dobitnica Dekanove nagrade za istraživački rad, te dobitnica Priznanja za Najvolonterku 2010. godine. Od listopada 2012. godine zaposlena je u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju na poslovima edukacijskog rehabilitatora. Mentor je na praksi studentima Edukacijskog rehabilitacijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U svrhu znanstvene i stručne edukacije pristupnica je aktivno sudjelovala na brojnim domaćim i međunarodnim znanstvenim i stručnim skupovima. Godine 2006. završila je edukaciju iz biofeedbacka i neurofeedbacka. Godine 2007. završava edukaciju iz područja Senzorne integracije SI Jean Ayres. Godine 2013. upisuje poslijediplomski sveučilišni doktorski studij „Neuroznanost“ u Zagrebu. Pod mentorstvom prof. dr. sc. Nevena Henigsberga izrađuje doktorsku disertaciju naziva „*Učinak neurofeedback metode na težinu kliničke slike depresivnog poremećaja*“. Objavila je nekoliko preglednih i izvornih znanstvenih radova u međunarodno recenziranim časopisima. Član je Komore edukacijskih rehabilitatora.