

뉴로피드백 훈련에 의한 뇌파 변화 연구 : 일차성 불면증 환자에 대한 예비 연구

Electroencephalographic Changes Induced by a Neurofeedback Training : A Preliminary Study in Primary Insomniac Patients

이진한^{1,2} · 신흥범³ · 김종원⁴ · 서호석⁵ · 이영진¹

Jin Han Lee,^{1,2} Hong-Beom Shin,³ Jong Won Kim,⁴ Ho-Suk Suh,⁵ Young Jin Lee¹

■ ABSTRACT

Objectives: Insomnia is one of the most prevalent sleep disorders. Recent studies suggest that cognitive and physical arousal play an important role in the generation of primary insomnia. Studies have also shown that information processing disorders due to cortical hyperactivity might interfere with normal sleep onset and sleep continuity. Therefore, focusing on central nervous system arousal and normalizing the information process have become current topics of interest. It has been well known that neurofeedback can reduce the brain hyperarousal by modulating patients' brain waves during a sequence of behavior therapy. The purpose of this study was to investigate effects of neurofeedback therapy on electroencephalography (EEG) characteristics in patients with primary insomnia.

Methods: Thirteen subjects who met the criteria for an insomnia diagnosis and 14 control subjects who were matched on sex and age were included. Neurofeedback and sham treatments were performed in a random order for 30 minutes, respectively. EEG spectral power analyses were performed to quantify effects of the neurofeedback therapy on brain wave forms.

Results: In patients with primary insomnia, relative spectral theta and sigma power during a therapeutic neurofeedback session were significantly lower than during a sham session (13.9 ± 2.6 vs. 12.2 ± 3.8 and 3.6 ± 0.9 vs. 3.2 ± 1.0 in %, respectively; $p < 0.05$). There were no statistically significant changes in other EEG spectral bands.

Conclusion: For the first time in Korea, EEG spectral power in the theta band was found to increase when a neurofeedback session was applied to patients with insomnia. This outcome might provide some insight into new interventions for improving sleep onset. However, the treatment response of insomniacs was not precisely evaluated due to limitations of the current pilot study, which requires follow-up studies with larger samples in the future. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2019 ; 26(1) : 44-48**

Key words: EEG · Insomnia · Neurofeedback · Spectral analysis.

44

서 론

불면증이란 수면의 시작이나 수면 유지의 어려움, 또는 위기 회복이 되지 않는 수면을 호소하는 수면장애(Perlis 등 1997)이다. 불면증 환자에서 생리적인 과각성 상태는 심장 박동, 체온, 스트레스 호르몬인 코티졸 수치, 몸의 대사율 등

이 증가로 나타난다.(Bonnet와 Arand 1995 ; Vgontzas 등 2001 ; Rodenbeck 등 2002). 인지적 과각성은 잠자리에 들려고 할 때 침습적이고 부정적인 생각이 지속적으로 나타나는 것으로 이런 현상은 입면잠복기 뿐 아니라 자다가 깨고 난 후 다시 입면을 시도할 때도 나타난다(Libman 등 1997). 불면증 환자는 정상인에 비해 정신적 스트레스에 대한 민

Received: June 3, 2019 / Revised: June 20, 2019 / Accepted: June 24, 2019

본 논문은 2016년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

¹차의과학대학교 통합의학대학원 Graduate School of Integrative Medicine, CHA University, Phochun, Korea

²동아일보 DongAhlBo, Seoul, Korea

³코슬립수면의원 KoSleep Clinic, Seoul, Korea

⁴인제대학교 헬스케어IT학과 Department of Healthcare IT, Inje University, Gimhae, Korea

⁵차의과학대학교 정신건강의학교실 Department of Psychiatry, School of Medicine, CHA University, Seoul, Korea

Corresponding author: Jong Won Kim, Department of Healthcare IT, Inje University, 197 Inje-ro, Gimhae, Korea

Tel: 055) 320-4130, Fax: 055) 320-4129, E-mail: jongwonkim@inje.ac.kr

감도가 높고 이로 인해 수면의 질이 저하를 경험한다. 스트레스 상황에서는 코티졸 레벨이 상승하고 그 결과 입면잠복기가 길어진다. 이를 수면다원검사를 통해서 평가해 보면 수면다원검사 중 EEG 활성도가 증가하는데 특히 베타파와 감마파 등 빠른 뇌파 대역의 상대적인 비율이 증가한다. 일차성 불면증 환자는 각성에서 수면으로 이행하는 시기에, 입면과 수면유지에 도움이 되는 세타파와 시그마파의 비율은 상대적으로 낮고, 한편 빠른 뇌파인 베타파의 상대적 비율이 높게 유지되며 NREM 시에도 베타와 감마파의 비율이 높다 (Perlis 등 2001).

뉴로피드백(neurofeedback)은 바이오피드백의 한 종류이며, 불면증에 대한 비약물적인 치료 방법 중 하나이다. 바이오피드백은 생체의 신경 생리상태 등을 시청각 등 다양한 형태의 신호로 바꾸어서 피검자에게 전달하며 그 과정에서 피검사 스스로 자신의 생리적 반응을 인지하고 수정할 수 있도록 도와주는 방법이다. 바이오피드백은 행동심리학적으로는 도구적 조건형성에 속한다. 바이오피드백에 사용되는 생체 신호가 뇌파인 경우를 특히 뉴로피드백이라고 하며 피검자의 머리에 전극을 부착시키고 뇌파를 측정하고, 일정한 주파수 성분이 나타날 때마다 그 강도와 출현 여부를 다양한 형태로 피검자에게 알려주며 피검자의 뇌가 스스로 그 상태를 변화시킬 수 있도록 도와준다(Hauri 등 1982). 이런 과정을 통해 피검자의 뇌 상태를 목표상태로 변화시킬 수 있다.

뉴로피드백을 포함하는 바이오피드백은 이전엔 불가능한 것으로 생각해온 자율반응이나 뇌파도 스스로 컨트롤할 수 있음을 보여주는 것으로 본태성 고혈압, 긴장성 두통, 편두통, 부정맥, 불면증 등의 치료법으로 연구되며 사용되고 있다. Sterman 등(1970)은 쥐를 대상으로 한 실험에서 뇌파의 한 종류인 감각운동리듬(sensorimotor rhythm, SMR)의 뉴로피드백 훈련을 통해 수면 뇌파(EEG)의 변화를 유도하기도 했다. Hauri 등(1982)도 theta와 SMR 훈련을 통해 불면증 환자 뇌파에 중요한 변화를 주기도 하였다. 이러한 불면증의 병태생리와 뉴로피드백의 치료 원리를 고려하면 뉴로피드백은 불면증에 대한 비약물적인 치료로 큰 효과를 발휘할 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 최근 Schabus 등(2017)은 불면증 환자에 있어서 다중세션 뉴로피드백이 환자의 주관적(설문지) 및 객관적(수면다원검사) 지표에서 유의미한 차이를 가져오지 않았다고 보고된 바 있다.

이에 본 연구에서는 일차성 불면증 환자와 정상대조군을 대상으로 단기성 뉴로피드백 치료를 시행하여, 뉴로피드백이 뇌파의 변화를 유도하여 불면장애의 치유효과를 확인하는데 유용한지에 대해 연구하였다.

1. 연구대상

환자군으로는 2016년 5월부터 10월까지 서울 코슬립수면의원에 내원한 18세부터 60세 사이의 불면증에 이환된 환자 13명을 선정하였으며, 입면기 불면증상(입면잠복기 30분 이상) 혹은 수면유지불면증상(수면 중 각성 2회 이상)이 일주일에 3회 이상 출현하고, 그 증상이 3개월 이상 지속된 경우, 그리고 불면증상으로 인한 낮 동안 피로감, 졸음, 업무 효율 저하 등이 나타난 환자를 대상으로 하였다. 우울장애, 불안장애와 같은 정신질환이나 의학적 질환이 있는 경우와 교대근무자, 임산부, 알코올 의존, 하루 200밀리그램 이상 카페인을 섭취하는 경우, 수면위상이 지연된 경우, 기타 수면장애가 의심되는 경우는 제외하였다. 피츠버그 수면의 질 척도(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) (Buysse 등 1989)를 이용하여 피험자의 전반적인 수면의 질을 평가하며, 수면무호흡증, 주기성 사지 운동증, 하지 불안 증후군, 기면병 등 흔한 수면 질환에 이환되었는지 여부를 평가하는데 기초 자료로 사용하였다. 아울러 불안척도(state trait anxiety index, STAI) (Spielberger, 1983), 벡 우울증 척도(Beck depression inventory, BDI) (Beck 등 1988) 등을 시행하여 우울증과 불안장애 유무를 평가하고 치료대상 선별에 활용하였다. 아울러 환자군과 성별, 연령이 짝지워진 정상대조군을 모집해 실험에 참가시켰다. 모든 연구 참여자는 연구 시작일 기준으로 4주간 어떤 약물도 복용하지 않았다. 뉴로피드백 치료를 시행하기 전과 시행 중에는 불면증 치료 경과에 영향을 줄 수 있는 인지행동치료를 비롯한 비약물치료는 시행하지 않았다. 모든 연구 참여자들에게 연구 과정 전반을 설명하고 동의서에 서명을 받았으며, 차의과학대학교 강남차병원의 임상윤리심사위원회(IRB No. GCI-14-32) 심사를 거쳤다.

2. 뉴로피드백 세션

뉴로피드백 치료에는 Thought Technology 회사의 Pro-comp Infinity를 이용하였으며, 국제표준 10~20 시스템 채널에 Ag/AgCl 전극을 부착하였다. 신호 추출율은 200 Hz였으며 D/C 증폭기가 사용되었다. 뉴로피드백 치료의 목표는 환자의 뇌파 중에서 theta power (4~8 Hz), sigma power (SMR, 12~15 Hz)를 늘리고 high beta (20~30 Hz)를 억제하는 것이었다(Cortooos 등 2010). SMR뇌파는 2단계 수면에서 특징적으로 관찰되는 뇌파인 수면방추와 주파수와 형태가 유사하다. 수면방추는 2단계 수면 중에 나타나며 외부 자극 등으로 수면을 보호하는 역할을 한다. 이 뇌파를 늘리는 것이 수면을 보호하고 지속적인 수면상태를 유지하는데

도움이 된다. 한편 high beta파는 정신적 긴장이 심할 때 나타나는 뇌파이며 불면증 환자들에서 그 상대적인 비율이 높아져 있는 것이 특징이다. High beta 파를 억제하는 것이 입면을 유도하는데 도움이 된다. Theta 파는 수면 중에 나타나는 뇌파이므로 이 뇌파의 비율이 높아지면 졸음이 유도된다는 점에서는 불면증 치료에 도움이 된다(Cortooos 등 2006). 뉴로피드백 치료는 수면전문가 1인에 의해 진행되었다. 뉴로피드백 치료를 받는 군에서는 Fpz의 근전도를 측정하며 근이완 여부를 평가하였다. 치료를 받는 환자들에게는 모니터를 통해서 동영상과 음향을 들려주어, 치료 상태를 환자에게 알려주었다(feedback). 피검자들을 대상으로 30분 동안은 적극적으로 뇌파를 바꾸기 위해 치료 역치를 조절하는 치료 세션(뉴로피드백 치료)을, 또 다른 30분 동안은 뇌파를 조절하려는 특별한 방향성 없이 치료 역치를 조절하는 Sham 세션을 시행했다. 각 세션은 단순맹검으로 무작위로 배정됐다. 각 치료 세션 30분 중에 처음과 마지막 5분은 눈을 뜬 상태로 시작하였고 그 외 치료 시간 동안은 눈을 감은 상태로 시행하였다(Figure 1). 치료자는 치료 세션 동안의 역치 변화, 각 뇌파의 상대파워 변화를 기록한다. 이 때 뇌파 데이터는 뇌파 기록기기인 32채널 Embla N7000 (Somologica Instrumental Co., U.S.A.)를 통해서 기록되었고 European Data Format (EDF) 형태로 변환되었다.

3. 정량적 뇌파 분석

뇌파는 자체 개발한 분석 프로그램(D’Rozario 등 2015)을 이용하여 5초 구간으로 나뉘서, 노이즈를 제거하였으며, 각 5초 구간은 푸리에 변환(Fourier transformation, FFT)을 이용하여 스펙트럼 분석(power spectral analysis)하였다. 각 주파수 영역(delta 0.5~4.5 Hz, theta 4.5~8 Hz, alpha 8~12 Hz 및 beta 12~32 Hz)에서 절대력(absolute power)과 상대력(relative power)을 계산하였다. 상대력은 각 전극에서 모든 주파수 영역의 절대력을 합하여 총합을 100%로 하였을 때, 각 주파수 영역의 상대적인 크기를 %로 표시하였다. 뇌파의 스펙트럼은 개별 채널로 나뉘어 계산되었으나, 본 논문에서는 Cz에서 계산된 값만 통계 분석하여 논의하였다.

4. 통계 분석

뉴로피드백 세션과 Sham 세션 중 뇌파 스펙트럼 등 모든 결과 값의 차이는 윌콕슨(Wilcoxon) 순위 (rank) 혹은 부호-

순위(signed-rank) 검증하였다. SPSS 18.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 사용하여 분석하였으며 모든 통계 분석의 유의수준은 양측검정, $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

연구에 참여한 불면증 환자군과 대조군의 인구학적 정보는 Table 1과 같다. 불면증 환자군 13명, 대조군 14명이 연구에 참여하였고 두 그룹 간에 성별 및 연령 분포 상 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(Table 1).

불면증 환자에서 치료적인 뉴로피드백을 한 경우, 세타와 시그마 주파수 영역의 상대 스펙트럼 파워(13.9 ± 2.6 vs. 12.2 ± 3.8 and 3.6 ± 0.9 vs. 3.2 ± 1.0 , respectively ; $p < 0.05$)가 Sham 치료를 한 경우에 비해서 통계적으로 유의한 수준으로 증가하였다(Table 2). 그 외 뇌파 주파수 영역에서는 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.

하지만 대조군에서는 치료적인 뉴로피드백과 Sham 치료 후 뇌파 스펙트럼의 차이는 발견할 수 없었다. 아울러 치료적인 뉴로피드백과 Sham 치료 모두 불면증군과 대조군 그룹 간의 뇌파 차이를 유도하지는 못하였다(Supplementary Table 1~3 in the online-only Data Supplement).

끝으로 불면증 환자 및 대조군 뇌파의 절대력을 치료적인 뉴로피드백과 Sham 치료 전후로 비교하였으나 그룹 간 뉴로피드백과 Sham간의 차이를 발견하지는 못하였다.

Table 1. Demographic data of subjects

	Insomnia	Control	p
N	13	14	-
Sex (M/F)	(6/7)	(7/7)	n. s.*
Age (yrs)	34.6 ± 6.0 (26-44)†	32.6 ± 8.5 (25-41)†	n. s.*

* : n. s. : not significant † : mean (mn) ± standard deviation (SD) (minimum-maximum)

Table 2. Comparison of spectral power between neurofeedback and sham sessions in insomnia group

	Treatment		Sham		p
	Mn	SD	Mn	SD	
Delta	55.7	11.4	55.0	13.8	0.792
Theta	13.9	2.7	12.2	3.8	0.049*
Alpha	16.7	9.0	19.8	9.1	0.101
Sigma	3.6	0.9	3.2	1.0	0.032*
Beta	10.1	4.9	9.8	4.9	0.686

Mn : mean, SD : standard deviation. * : $p < 0.05$

Type	Neurofeedback treatment					Sham						
	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60
Session (min)												
Status	Eye open	Eye close				Eye open	Eye open	Eye close				Eye open

Figure 1. Experimental protocol given to patient and control groups.

고 찰

본 연구를 통해서 불면증 환자에서 뉴로피드백 치료가 스펙트럼 분석 상 세타파와 시그마파의 비율을 비록 적은 비율이기는 하지만 유의하게 증가시킨다는 것을 확인하였다. 뉴로피드백 치료는 치료과정에서 피검사 스스로 뇌의 상태를 변화시켜 나가도록 유도해가는 특성을 가진다. 불면증 환자에서 피검자가 치료에 집중할 수 있고 이를 통해 입면에 도움이 되는 세타파가 증가하였다는 것은 뉴로피드백이 불면증 치료에 있어 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다. Perlis 등에 따르면 불면증 환자에서 입면에 대뇌피질이 과각성되는 특성이 있으며 그 결과 입면기 불면증상이 나타나며(Perlis 1997), 베타파와 같은 주파수가 빠른 파를 억제하는 것과 함께 1단계 수면에서 증가하는 세타파의 상대적 비율을 늘리는 것이 입면을 촉진하는 효과가 있다. 본 연구에서 입면에 도움이 되는 세타파의 비율이 증가되었기는 기존 연구 결과에 부합되는 소견이다. 국외에는 뉴로피드백 치료를 통해서 불면증 환자의 뇌파 변화 및 수면의 질 개선을 평가한 연구가 몇 개 있지만, 국내에는 전무하다. 이런 상황에서 시행된 본 연구에서 1회기 뉴로피드백을 이용한 불면증 치료 원리와 일치하는 연구 결과를 보인 것이 특기할 만하다.

본 연구에서 정상대조군에서는 1회기 뉴로피드백을 통한 뇌파 스펙트럼의 변화가 뚜렷하지 않았다. 정상대조군은 불면증 환자에 비해서 각성 뇌파인 베타파, 수면 뇌파인 세타파와 시그마파의 비율이 정상적인 범위에 있으므로 치료를 통해서 어떤 형태의 변화도 일어나지 않은 것으로 판단된다. 본 연구는 불면증 환자에 대한 뉴로피드백 치료를 1회기 시행하여 뇌파 스펙트럼의 변화를 본 것으로 장기간 수 차례에 걸쳐 뉴로피드백을 시행하고 그 효과를 본 기존 연구(Cortoo 2010)와 차이를 보인다. 뉴로피드백은 도구적 조건형성을 통하여 뇌를 훈련시키며 그 결과 치료에 도움이 되는 상태로 뇌를 변화시켜 나가는 치료 과정이다(Hammer 2011). 본 연구는 1회기의 뉴로피드백 동안 뇌파에 어떤 변화가 일어나는지를 뇌파 스펙트럼 분석을 통하여 관찰하였다는 점에서 기존 연구와 구분되는 의의가 있다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 있다. 첫째, 불면증 환자를 대상으로 시행한 뉴로피드백으로 입면과 수면 유지에 도움이 되는 뇌파가 증가하는 것을 확인한 것이지만 불면증 증상 자체의 개선을 확인한 것은 아니다. 불면 증상을 수면다원검사를 통해서 객관적으로 확인하고 불면증 증상 척도와 같은 주관적 평가도구를 이용하여 평가하고 뉴로피

드백 치료를 통해서 뇌파의 변화가 일어나며 이런 변화가 축적되어 불면증 증상 자체의 개선이 일어나는 것을 확인하지 못하였다. 특히 불면증 뉴로피드백 치료는 수 개월에 걸쳐 수 십 차례 시행되는 특성을 가지고 있다는 점에서 실제 임상에서 이루어지는 치료 형태를 그대로 반영하지 못하고 있다는 제한점이 있다. 불면증 치료에 있어서 뉴로피드백 치료는 도구적 조건형성을 통한 행동치료에 속한다. 불면증 환자의 치료에 있어 수면상태에 대한 인지적 왜곡을 개선하는 인지적 접근이 치료의 중요한 부분을 차지한다. 뉴로피드백과 같은 행동적 접근이 불면증에 대한 환자의 인지에서 어떤 변화를 주는지 평가하는 것도 필요하다. 향후 후속 연구를 통해서 불면증의 진단 및 치료 효과 판정에 수면다원 검사, 활동기록기와 같은 객관적인 지표를 사용하고 뉴로피드백 치료를 통해 뇌파의 변화 뿐 아니라 불면증 증상 자체가 개선되며 이것이 객관적인 지표 변화를 동반하는 것을 확인하는 것이 필요하다.

요 약

목 적 : 불면증은 대표적인 수면 질환이다. 최근 연구에 의하면 인지적·신체적 각성이 불면증을 야기하는 주요 역할을 한다. 아울러 대뇌 피질의 과각성으로 인한 정보처리 과정 장애가 정상적인 입면과 수면의 연속성을 방해한다는 연구 결과도 있다. 뉴로피드백은 행동치료의 한 방식으로 피검자의 뇌파에 영향을 미쳐서 대뇌 과각성을 감소 시킬 수 있다. 이에 본 연구에서는 불면증 환자에서 뉴로피드백 치료가 뇌파 특성에 미치는 영향을 분석하고자 한다.

방 법 : 본 연구는 불면증 진단기준을 만족하는 피검사 13명과 성별 및 연령이 매칭된 대조군 14명을 대상으로 진행하였다. 뉴로피드백 치료와 Sham 치료를 무작위로 각각 30분씩 시행하였다. 각각의 치료 세션 중 뇌파를 측정하고 스펙트럼 분석을 시행하여, 뉴로피드백 치료가 뇌파 스펙트럼에 미치는 영향을 비교 분석하였다.

결 과 : 불면증 환자에서 치료적인 1회기 뉴로피드백을 한 경우, Sham 치료를 한 경우에 비해서 세타 및 시그마 파워(13.9 ± 2.6 vs. 12.2 ± 3.8 and 3.6 ± 0.9 vs. 3.2 ± 1.0 in %, respectively ; $p < 0.05$)가 통계적으로 유의한 수준으로 증가하였다. 그 외 뇌파상으로 통계적으로 유의미한 변화는 없었다.

결 론 : 본 연구는 국내 최초로 불면증 환자에서 1회기 뇌파 뉴로피드백을 통해 입면에 도움이 되는 세타파의 비율이 증가하는 것을 확인하였으며, 이는 입면주기를 앞당길 수 있는 새로운 방법에 대한 제안을 줄 수 있다. 불면증 자체의

치료 반응을 평가하지 못한 제한점은 있으며, 향후 불면증상의 변화까지 평가할 수 있는 후속 연구가 이어져야 한다.

중심 단어 : 뉴로피드백 · 불면증 · 뇌파 · 스펙트럼분석.

Supplementary Materials

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://doi.org/10.14401/KASMED.2019.26.1.44>.

REFERENCES

Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995;7:581-588. DOI: 10.1093/sleep/18.7.581

Buyse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.

Cortoos A, Verstraeten E, Cluydts R. Neurophysiological aspects of primary insomnia: Implications for its treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:255-266. DOI: 10.1016/j.smrv.2006.01.002.

Cortoos A, De Valck E, Arns M, Bretelet MH, Cluydts R. An exploratory study on the effects of tele-neurofeedback and tele-biofeedback on objective and subjective sleep in patients with primary insomnia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:125-134. DOI: 10.1007/s10484-009-9116-z.

D'Rozario AL, Dungan GC, Banks S, Liu PY, Wong KK, Killick R, et al. An automated algorithm to identify and reject artefacts for quantitative EEG analysis during sleep in patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2015;19:607-615. DOI: 10.1007/s11325-014-1056-z.

Hammer BU, Colbert AP, Brown KA, Ilioi EC. Neurofeedback for insomnia: a pilot study of Z-score SMR and individualized

protocols. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:251-264. DOI: 10.1007/s10484-011-9165-y.

Hauri PJ, Percy L, Hellekson C, Hartmann E, Russ D. The treatment of psychophysiological insomnia with biofeedback: a replication study. *Biofeedback Self Regul* 1982;7:223-235.

Libman E, Creti L, Amsel R, Brender W, Fichten CS. What do older good and poor sleepers do during periods of nocturnal wakefulness? The Sleep Behaviors Scale: 60+. *Psychol Aging* 1997;12:170-182.

Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 1997;6:179-188.

Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Giles DE. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep* 2001;24:110-117. DOI: 10.1093/sleep/24.1.110.

Rodenbeck A, Huether G, Rütger E, Hajak G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett* 2002;324:159-163.

Schabus M, Griessenberger H, Gnjezda M-T, Heib DPJ, Wislowska M, Hoedlmoser K. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. *Brain* 2017;140:1041-1052. DOI: 10.1093/brain/awx011.

Sterman MB, Howe RC, Macdonald LR. Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science* 1970;167:1146-1148. DOI: 10.1126/science.167.3921.1146.

Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3787-3794. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7778.