

ET REVIEW AF RT-FMRI-NEUROFEEDBACK SOM INTERVENTION
TIL BEHANDLING AF DYSFUNKTION I EMOTIONSREGULERINGMille Maja Jerichow¹ & Lynn Ann Watson²

Artiklen udforsker en ny interventionsmetode, real-time functional magnetic resonance neurofeedback (rt-fMRI-NF) samt dens effekt på emotioner og dysfunktion i emotionsregulering. En metode, som har været genstand for intensiv forskning de seneste ti år. I rt-fMRI-NF benyttes iltet blod som et sporstof til at skabe billeder af hjernens aktivitet. Den afbildede aktivitet bliver så kommunikeret (gennem billede eller lyd) til individet i scanneren. Målet med interventionen er, at individet i scanneren lærer at modulere og kontrollere sin hjerneaktivitet gennem forskellige mentale strategier rettet mod et forudbestemt mål. Disse strategier kan for eksempel være genkaldelse af positive minder eller visualisering af beroligende omgivelser. I artiklen belyser vi rt-fMRI-NF-metoden ved at foretage et systematisk review (n=67). Målet er at udforske, hvad rt-fMRI-NF er, samt undersøge, om der er en effekt af behandlingen. Resultaterne er lovende. Der er således evidens for, at det er muligt at selvregulere aktiviteten i flere hjerneområder, og der findes signifikante kliniske resultater i form af eksempelvis reduktion af depression eller angstsymptomer. Endelig forsøger artiklen at pege på, hvad der skal til, for at rt-fMRI-NF kan udvikle sit lovende potentiale og herigennem bidrage til at forbedre fremtidig behandling af emotionel dysfunktion.

Nøgleord: Affektive lidelser, neurofeedback, depression, angst, psykologisk behandling, rt-fMRI

Keywords: Emotional disorder, neurofeedback, depression, anxiety, psychological treatment, rt-fMRI

1 Mille Maja Jerichow, MSc., tidligere kandidatstuderende ved Psykologisk Institut, Aarhus Universitet, Aarhus, 8000, nuværende; psykolog ved Nødebogård Behandlingsinstitution, 3480 Fredensborg. Mille Maja Jerichow, mjer0013@regionh.dk

2 Lynn Ann Watson, ph.d. Center on Autobiographical Memory Research (CON AMORE), Psykologisk Institut, Aarhus Universitet, Aarhus, 8000. Lynn Ann Watson: lynn@psy.au.dk

1.0 Introduktion

Psykologisk behandling af emotionelle lidelser er ofte målrettet adfærdsmæssige, kognitive og sociale faktorer for at facilitere en ændring i den psykiske trivsel (Holmes, Craske, & Graybiel, 2014). I over 60 år har studier forsøgt at demonstrere, om interventioner er effektive til at reducere psykisk ubehag (i.e. Eysenck, 1952). Anvendelsen af den videnskabelige metode i psykoterapi har ført til en udvikling af evidensbaserede psykologiske interventioner på et globalt plan (Patel et al., 2018). På det seneste er opmærksomheden rettet mod den terapeutiske forandringsproces, mere specifikt de biologiske og psykologiske mekanismer, som fører til forbedringer af psykisk trivsel (Kazdin, 2011).

Biofeedback involverer måling af fysiologisk aktivitet i realtid. Gennem billeddannede teknikker som EEG eller fMRI bliver fysiologisk aktivitet præsenteret for individet, ofte gennem et visuelt display. Individet bliver derefter bedt om at regulere aktivitet gennem brugen af forskelligartede mentale strategier. Når individet benytter strategierne, kan de observere den fysiologiske forandring (via det visuelle display). *Real-time functional magnetic resonance neurofeedback* (rt-fMRI-NF) er en ny interventionsmetode, som benytter regulering af hjerneaktivitet til at lære individer mentale strategier, som kan føre til ændring i både hjerneaktivitet og psykisk trivsel.

I et review af 51 studie fandt Linhartová et al. (2019), at rt-fMRI-NF var associeret med ændringer i hjerneregioner forbundet med emotionsregulering i raske og kliniske populationer. Ud over succesfuld regulering af hjerneaktivitet var der også evidens for forbedring af kliniske symptomer, og at disse ændringer i neural aktivitet kan vedligeholdes efter afsluttet neurofeedback-træning i transfersessioner, hvor neurofeedback ikke er tilgængelig.

Formålet med denne artikel er at foretage et lignende systematisk review af studier, som fokuserer på emotionsregulering og benytter rt-fMRI-NF, både i raske såvel som depressive eller angstrelaterede lidelser defineret af Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR. (APA, 2000, 2013). Vores første sigte er at undersøge karakteristika af studierne foretaget inden for dette felt. Herefter vil vi redegøre for effekten af rt-fMRI-NF gennem kategorisering fra Linhartová et al. (2019) ud fra følgende spørgsmål:

1. Fører rt-fMRI-NF til signifikant succesfuld neural regulering sammenlignet med kontrolbetingelser (*succesfuld selvregulering*)?
2. Resulterer rt-fMRI-NF i signifikante neurale ændringer før kontra efter neurofeedback-træning (*træningssucces*)?
3. Resulterer rt-fMRI-NF i signifikante forbedringer i emotionelle og/eller kliniske symptomer (*psykiske forbedringer*)?

4. Er det ændrede neurale billede muligt at vedligeholde også efter træning (*transfer-succes*)?

2.0 Metode

Litteratursøgningen blev foretaget den 22. oktober 2020 ifølge PRISMA-guidelines (figur 1, Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009). Søgeordene: "fmri AND neurofeedback AND (emotion OR affect)" blev anvendt og resulterede i 369 relevante artikler. Efter screening af to uafhængige reviewere blev 67 artikler baseret på 58 eksperimentelle studier inkluderet. Fire inklusionskriterier blev benyttet ved screening: (1) rt-fMRI-NF-metode blev brugt, (2) der indgik en hypotese om emotionsregulering som mekanisme, (3) deltagerne var over 18 år, (4) kilden indeholdt empiriske data og var publiceret i et tidsskrift. Studier med raske individer (n=35, tabel 1) og individer med symptomer på emotionelle lidelser (n=23, tabel 2) var inkluderet. Studier, som undersøgte andre patologier end depression og angst, var ekskluderet (fx skizofreni i Cordes et al., 2015).

3.0 Resultater

3.1 Karakteristika ved rt-fMRI-NF-studierne blandt raske individer

Resultaterne fra de 35 studier er præsenteret i tabel 1. Studierne varierer i antal deltagere (M=21,1, SD=10,3, range 1-49) og brug af kontrolbetingelser.

I 20 studier benyttes kontrolbetingelser, hvoraf 2 studier bruger 2 kontrolbetingelser:

- 8 uden feedback
- 9 sham-feedback, dvs. deltager får feedback fra en anden deltager
- 4 feedback fra en anden hjerneregion
- 1 inverteret feedback fra samme region
- 15 benyttede ikke kontrolbetingelser

Ift. hjerneregion (ROI) fordelte studierne sig således:

- 10 amygdala
- 6 anterior insula
- 5 ACC
- 1 nucleus accumbens
- 1 laterale PFC
- 1 ventromedial PFC
- 1 posterior superior temporal sulcus
- 1 hippocampus
- 1 salience network/ventral tegmentale area

- 3 benytter *regionale tilslutninger (regional connectivity)* relateret til amygdala
- 5 et *lokaliseringsscan inden rt-fMRI-NF-sessionen for at individualisere ROI*

Med hensyn til sessionerne med neurofeedback-træning varierer antallet (1-9 sessioner) og længden af sessioner (8-123 minutter). 34 studier præsenterer neurofeedback-signalet visuelt, fx som et termometer, mens 2 studier (Posse et al., 2003; Direito et al., 2019) benytter auditiv feedback. 17 (48,6 %) af studierne benytter også en transfersession.

Studierne varierer ligeledes ift. instruktionerne, deltagerne modtog for at facilitere regulering af neural aktivitet.

- Knap halvdelen af studierne (n=16, 45,7 %) udnytter individets evne til at foretage *selvbiografisk visualisering*
- 5 af disse anvendte *affektive visualiseringer*
- 8 *forestillingsevne generelt*
- 3 *reappraisal*
- 2 *fokuserede på specifikke emotioner*
- 3 *gav ingen specifikke instruktioner*
- 1 *regulering ved brug af det visuelle signal, der blev præsenteret for dem*
- 1 *regulering vha. mentale strategier*

Målet med instruktionerne var at forstærke evnen til emotionsregulering, som er forbundet med hjerneaktivitet i de undersøgte ROI.

Igennem instruktionerne fokuserede:

- 13 studier på *opregulering af positive emotioner*
- 4 studier på *nedregulering af negative emotioner*
- 2 studier på *opregulering af negative emotioner*
- 6 studier på *tovejsregulering (op og ned)*
- 9 studier var *nonspecifikke ift. retningen af emotionsregulering*

3.2 Karakteristika ved rt-fMRI-NF-studierne af grupper med emotionelle lidelser

I gennemsnit deltog 20,5 individer med en emotionel lidelse (SD=12,8, range 3-54) i studierne. Der blev benyttet kontrolbetingelser i 15 studier (65,2%), hvoraf 2 studier bruger 2 kontrolbetingelser:

- 3 *sham-feedback*
- 6 *feedback fra en alternativ region*
- 3 *en kontrolbetingelse uden feedback*
- 2 *alternative feedback*
- 3 *indeholdt en rask kontrolgruppe*

Ift. hjerneregion (ROI) valgte:

- 10 studier *amygdala* som fokus for måling af aktivitet. 3 af disse i kombination med andre områder
- 2 ACC
- 2 OFC
- 2 DLPFC (1 af disse i kombination med insula)
- 1 *anterior insula*
- 1 *anterior temporal lobe*
- 1 *superior temporal sulcus*
- 4 *individualiserede områder identificeret gennem lokaliseringsscan*

Antallet (1-9 sessioner) og længden af træningssessioner (10-120 min.) varierede. En transfersession var inkluderet i 15 studier (65 %).

Forskelligartede instruktioner blev benyttet for at facilitere en regulering af neurofeedback-signalet.

- 7 studier (30,4 %) *selvbiografisk visualisering*
- 2 *positiv visualisering*
- 1 *negativ visualisering*
- 2 *fokuserede på emotioner generelt*
- 3 *forhåndsdiskuterede mentale strategier med en psykolog*
- 1 brugte flere forskellige mentale opgaver
- 3 *regulering af det aktuelle ROI*
- 4 *ingen specifikke instruktioner*

Ved brug af instruktionerne fokuserede:

- 9 studier (39,1 %) *opregulering af positive emotioner*
- 1 *opregulering af negative emotioner*
- 1 *opregulering af nonspecifikke emotioner*
- 7 (30,4 %) *nedregulering af negative emotioner*
- 5 *tovejsregulering (op og ned)*

3.3 Effekten af rt-fMRI-neurofeedback

Der er benyttet fire kategorier til at give et overblik (tabel 3) over resultaterne i de inkluderede studier. I alt 10 af studierne præsenterer resultater på tværs af alle fire kategorier. Den første kategori er reguleringssucces, hvor fokus er, hvorvidt regulering af ROI eller netværk var signifikant succesfuld sammenlignet med kontrolbetingelser/-grupper eller hvilebetingelse. Denne kategori fortæller, hvorvidt deltagerne regulerede deres hjerneaktivitet under neurofeedback-træning relativt til andre kontrolbetingelser. Den anden kategori fokuserer på træningssucces; hvorvidt en regressionsanalyse afslører en signifikant effekt af træningstid på niveauet af selvregulering af hjerneaktivitet. Hvis en sådan analyse ikke er foretaget, bliver første session sammenlignet med sidste session. Denne kategori fortæller, hvorvidt deltagerne har ændret deres evne til at regulere hjerneaktivitet i løbet af neurofeedback-

sessionerne. Den tredje kategori vurderer, hvorvidt en signifikant forandring (emotionelt, kognitivt eller klinisk) kunne observeres før kontra efter neurofeedback-træning. Den sidste kategori er succesfuld transfer. Her undersøges det, om den forventede regulering af aktivitet også kunne observeres i transfersessionen, hvor neurofeedback ikke er tilgængelig. Slutteligt skal det noteres, at 5 studier identificeret i dette review har populationsstørrelser på under 5 deltagere, hvilket resulterede i, at analyser ikke var foretaget (Weiskopf et al., 2003; Buyukturkoglu et al., 2015; Gerin et al., 2016; Scheinost et al., 2014, Chiba et al., 2019). Ud fra de tidligere nævnte kriterier var studiet af Rance et al. (2018) også ekskluderet fra resultaterne.

3.3.1 Succesfuld selvregulering

I 28 studier med raske individer (93,3 %) og 10 studier med kliniske grupper (76,9 %) observeres succesfuld selvregulering af hjerneaktivitet – og studierne, som angiver effektstørrelser, meddeler mellem ($d > 0.5$) til store ($d > 0.8$) effektstørrelser.

14 studier med fokus på opregulering af positive emotioner (82,3 %) demonstrerer succesfuld selvregulering af amygdala (6) og andre hjerneområder. Alle studier af raske individer (10), 3 studier (60 %) med depression og 1 (50 %) af PTSD-deltagere demonstrerer succesfuld selvregulering. To studier med fokus på opregulering af negative emotioner blandt raske individer viser succesfuld selvregulering (100 %), og 1 studie med deltagere med depression rapporterede ikke om denne kategori (Zahn et al., 2019).

Ud af 11 studier, som rapporterer om nonspecifik opregulering hos raske individer, finder 9 studier (83 %) signifikant succesfuld selvregulering. Af disse er det primært anterior insula (4) og ACC (3), der er ROI i studierne. Et studie af individer med depression finder signifikant succesfuld regulering i dlPFC ift. opregulering af nonspecifikke emotioner.

Nedregulering af negative emotioner var fokus i 9 studier, og 7 af disse målte aktivitet i amygdala. Disse studier benyttede stimuli med negativ valens for at vække negative emotioner i deltagerne, og disse negative emotioner skulle således nedreguleres. Nedreguleringen var succesfuld i 8 ud af de 9 studier, og 1 studie rapporterede ikke om dette. 4 af disse studier var med raske individer, 2 med PTSD-patienter, 1 med depressive patienter og 1 med individer med araknofobi. Fundene blandt de studier, der fokuserer på tovejsregulering, er mindre konsistente. Ud af 5 af disse studier (raske individer) finder 1 studie succesfuld selvregulering i begge retninger, og 2 studier rapporterer kun om succesfuld opregulering (Veit et al., 2012; Greer, Trujillo, Glover, & Knutson, 2014), mens 2 af studierne finder nonsignifikant selvregulering. To studier fokuserer på tovejsregulering i den kliniske population, men rapporterer ikke om regulerings succes.

3.3.2 Træningssucces

Af de 37 studier, som rapporterer om træningssucces, findes signifikante effekter af træningen hos 18 (69,2 %) af studier med raske individer og 8 (72,7 %) kliniske studier. Effektstørrelser, hvor disse er præsenteret, er mellem ($d > 0,5$) til store ($d > 0,8$).

Blandt raske individer er en signifikant effekt af træning associeret med opregulering af positive (7 studier, 70 %), negative (1 studie) og nonspecifikke emotioner (8 studier, 80 %) og nedregulering af negative emotioner (2 studier, 100 %). Træningssucces var ikke observeret i tovejsregulering (3 studier). Træningssucces i studier af individer med depression var associeret med opregulering af positive (3 studier, 75 %) og nonspecifikke emotioner (1 studie). Hos patienter med PTSD var træningssucces associeret med opregulering af positive emotioner (1 studie, 50 %) og nedregulering af negative emotioner (1 studie, 50 %). Træningssucces blev også observeret ved nedregulering af negative emotioner hos patienter med araknofobi (1 studie) og ængstelige individer (1 studie).

3.3.3 Psykiske forbedringer

I 7 studier af raske individer (43,7 %) blev observeret forbedringer i emotionelle eller kliniske målinger – alle disse studier fokuserede på opregulering. I 4 af de 7 studier var fokus på opregulering af nonspecifikke emotioner. Alle 16 studier af kliniske populationer viser statistisk signifikante forbedringer i emotionelle eller kliniske mål. Effektstørrelser, når de er præsenteret, er store (5 studier), mens 2 studier fandt lille til mellem effekt. Mange forskellige målingerne var brugt på tværs af studier, blandt andet Positive and Negative Affect Schedule (PANAS; Watson, Clark, & Tellegen, 1988), State and Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger, 1983), Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1986) og Clinician Administered PTSD scale for DSM-IV (Blake et al., 1995).

10 studier med deltagere med depression demonstrerer signifikante forbedringer i depressive symptomatologi ved opregulering af positive (6) og negative (1) og nonspecifikke (1) emotioner. Også i relation til nedregulering af negative emotioner (1) og tovejsregulering (1) ses signifikant forbedring af depressiv symptomatologi. Klinisk forbedring af symptomatologi hos individer med PTSD er observeret i 3 studier ved opregulering af positive emotioner. Hos individer med araknofobi og hos individer med højt niveau af ængstelige træk var symptomlindring i relation til nedregulering af negative emotioner.

3.3.4 Succesfuld transfer

En transfersession var inkluderet i 30 af de 52 studier, og resultater heraf er beskrevet i 26 af disse. Signifikante resultater blev observeret i 9 (52,9 %) af studierne med raske individer, hvoraf 4 (66 %) af disse var ved selvregulering af amygdala mhp. opregulering af positive emotioner, og 1 studie ved

regulering af anterior insula mhp. opregulering af negative emotioner. Effekten af transfer ved andre reguleringsstrategier var mindre konsistent; 2 (40 %) studier finder succesfuld transfer ved opregulering med nonspecifikke emotioner, 1 (50 %) studie ved nedregulering med negative emotioner og 1 (33,3 %) studie ved tovejsregulering.

Succesfuld transfer er observeret i 7 (77,8 %) af de kliniske studier. Hos depressive individer er succesfuld transfer observeret i 3 studier, som fokuserede på selvregulering af aktivitet i amygdala mhp. opregulering af positive emotioner. Hos PTSD-patienter er succesfuld transfer observeret i 3 (75 %) studier – hvoraf 2 fokuserede på regulering af amygdala ift. nedregulering af negative emotioner, og 1 studie fokuserede på ACC mhp. opregulering af positive emotioner. Nedregulering af negative emotioner ved at regulere aktiviteten fra amygdala var også associeret med transfersucces hos ængstelige individer.

4.0 Diskussion

Forskningen i rt-fMRI-NF som eksperimentel metode og som et terapeutisk virkemiddel er stadig ny. Dette review peger på, at de relativt få publicerede studier varierer i høj grad i næsten alle aspekter såsom instruktioner til deltagerne, undersøgte hjerneområder, reguleringsstrategier og undersøgte populationer. Trods denne heterogenitet, det relativt lave antal deltagere og yderligere begrænsninger (se nedenfor) så argumenterer vi for, at resultaterne ses med forsigtig optimisme. I det følgende diskuterer vi resultaterne med henblik på den mulige fremtidige rolle af rt-fMRI-NF i psykoterapi.

Succesfuld regulering og træning var observeret i langt størstedelen af studierne af raske såvel som kliniske populationer, hvilket tyder på, at individerne gennem rt-fMRI-NF var i stand til at ændre hjerneaktivitet i regioner, som er associerede med emotionsregulering. Endvidere kan forbedringen i kliniske symptomer i deltagere med affektive lidelser indikere, at rt-fMRI-NF er forbundet med en bred, men konsistent, bedring af psykisk tilstand. Succesfuld transfer var opnået oftere i studierne af kliniske populationer end i studierne af raske individer, men overordnet demonstrerer resultaterne, at evnen til at regulere hjerneaktivitet, som oplæres i scanneren, er en indlært adfærd, der også er tilgængelig for deltagerne efter endt træningsforløb.

De fleste studier undersøger opregulering af positive emotioner og nedregulering af negative emotioner. Alle studier med deltagere med depression samt 1 af de 2 studier med deltagere med PTSD viser signifikante effekter i alle kategorier, når målet var at undersøge opregulering af positive emotioner, hvor amygdala er regionen, hvorfra neurofeedback stammer (Misaki et al., 2018; Young et al., 2014, 2017, 2018; Zotev et al., 2016; Linden et al., 2012). I disse studier bedes deltageren bruge positive selvbiografiske minder i scanneren til at øge aktiviteten i amygdala, som er præsenteret på skærmen.

Ud over reguleringssucces og forbedring i kliniske symptomer demonstrerede nogle af disse studier, at forholdet mellem evnen til at visualisere specifikke positive selvbiografiske minder og forbedringerne i depressive symptomer var medieret af ændring i amygdala-aktivitet i transfersessionen (Young et al., 2018).

Overordnet set understøtter fundene, at selve den aktive genkaldelse af specifikke positive minder kan lindre depression, men den aktive involvering af amygdala gennem neurofeedback via rt-fMRI-NF styrker denne effekt.

Ligeledes finder studierne af individer med angst, depression, PTSD og social fobi konsistent succes i alle undersøgte resultat kategorier, når der undersøges nedregulering af negative emotioner. Dette er lovende, da et negativitetsbias i informationsprocessering er et transdiagnostisk kernesymptom i affektive lidelser (Mathews & MacLeod, 2005). Ydermere fandt Zhao et al. (2019) ingen signifikant effekt af regulering succes eller associerede fald i kliniske målinger, hvor et neurofeedback-signal fra en alternativ region var brugt som kontrolbetingelse. Ud over nedregulering af amygdala observerede Nicholson et al. (2017) øget aktivitet i dlPFC, og begge de to sidstnævnte observerede øget forbindelse mellem de præfrontale regioner og amygdala. Disse fund peger på, at emotionsregulering ved brug af rt-fMRI-NF til nedregulering af negative emotioner er forbundet med nedsat aktivering af amygdala – et område, som er forbundet med hyperarousal ved negative stimuli hos individer med emotionelle lidelser samt øget aktivering af de præfrontale regioner, som er involveret i kontrollen og nedreguleringen af emotionelle reaktioner (ibid.).

Succesfuld regulering forekom mindre konsistent i de få studier af tovejsregulering, som altså også indeholder et element af kognitiv fleksibilitet eller evnen til at skifte opgave eller strategi, alt efter hvad omgivelserne kræver (Murphy, Michael & Sahakian, 2011). Ingen af disse studier fandt signifikante effekter af hverken træning eller transfer, og der er manglende evidens indtil videre for effekten af tovejsregulering i kliniske grupper.

4.1 Terapeutisk værdi

Vi forholder os her til tre mulige fremtidige funktioner for rt-fMRI-NF inden for psykoterapi. Selvom yderligere forskning er absolut nødvendig, foreslår vi, at rt-fMRI-NF kunne være anvendelig (1) som en mulig enkeltstående terapeutisk intervention, (2) som en metode, der kan benyttes i kombination med eksisterende psykologiske interventioner for at optimere behandlingen, og (3) som et forskningsinstrument, hvorigennem vi kan udvide vores grundlæggende forståelse af mekanismerne bag emotionelle lidelser.

Selvom fundene i dette review og andre (Linhartová et al., 2019) vækker en optimisme for fremtidig brug af rt-fMRI-NF som en terapeutisk intervention, er forskningsområdet stadig tidligt i sin udvikling. The Medical Research Council har etableret en ramme (Craig et al., 2008) for udviklingen

og evalueringen af komplekse interventioner. Her fremhæves det, at der skal være en grundlæggende forståelse af de teoretiske mekanismer, som driver de behandlingseffekter, der observeres. Herudover er en tydelig strukturering af forskningsprotokollerne afgørende såvel som en fælles forståelse af variabler, der måles på, samt studier af gennemførligheden i den spæde del af forskningen af en intervention. Disse problemer er aktuelt ved at blive adresseret i feltet (Ros et al., 2020), og kun tid og forskning af høj kvalitet vil afgøre den terapeutiske værdi af rt-fMRI-NF som en enkeltstående intervention.

Selv hvis rt-fMRI-NF allerede viste sig at være effektiv over for affektive lidelser, så vil de økonomiske omkostninger omkring metoden reducere potentialet for, at det kunne blive en bredt tilgængelig behandling i psykiatrisk regi. Metoderne, som integrerer rt-fMRI-NF med andre mindre omkostningstunge metoder, såsom EEG, er allerede under udvikling (i.e. Zotev et al., 2016, 2018; Keynan et al., 2019).

Alternativt kunne rt-fMRI-NF benyttes til at optimere og forbedre eksisterende psykoterapeutiske interventioner. Metoden kunne hjælpe med at afgøre potentielle mål for udvikling af emotionsregulering i et individuelt behandlingsprogram (Thibault, MacPherson, Lifshitz, Roth, & Raz, 2018). Rt-fMRI-NF kunne også anvendes til at styrke effekten af eksisterende behandlingsmuligheder rettet mod emotionsregulering. I stil med denne tanke viste MacDuffie et al. (2018) at en enkelt rt-fMRI-NF-session efter et standardiseret KAT-forløb prædikter oftere og mere effektiv brug af emotionsreguleringsstrategierne lært i KAT. De konkluderer, at rt-fMRI-NF muligvis øger de kliniske fordele af KAT ved at øge den metakognitive opmærksomhed, hvilket tydeliggør effekten af emotionsreguleringsstrategier i hjernen og herigennem befordrer en større motivation for at bruge lignende strategier i den virkelige verden.

Mens det er for tidligt at evaluere den terapeutiske værdi af rt-fMRI-NF på nuværende tidspunkt, så er den mulige værdi af metoden som et forskningsværktøj til bedre at forstå de neurale og psykologiske mekanismer, som underligger emotionsregulering og affektive lidelser lidt mere tydelig. Rt-fMRI-NF-studierne undersøger emotionsregulering i emotionelle lidelser, hvilket muliggør yderligere forskning i de neurale netværk involveret i emotionel processering, og på denne måde etableres indsigt i psykologiske strategier, som kan være effektive til både at forbedre emotionsregulerings-evner og psykisk trivsel.

4.2 Metodologiske overvejelser

Feltet stadig nyt, og på trods af at konsensus om protokoller for design af studier, implementering og rapportering er under udvikling (Ros et al., 2020), skal resultaterne, der præsenteres her, fortolkes med forsigtighed. Der forekommer problemer relateret til små populationsstørrelser og brugen af passende kontrolgrupper, som er diskuteret i andre artikler (Sorger et al.,

2019; Ros et al., 2020). Her fokuserer vi på faktorer, som er relevante, når rt-fMRI-NF overvejes som et fremtidigt terapeutisk instrument. Studierne i dette review varierer betydeligt i forhold til kerneaspekter af designet af et studie – såsom varighed og mængde af træningssessioner. Eksempelvis kan nævnes: 1 session, som varer 8 minutter (Paret et al., 2018), og 3 sessioner, som varer 123 minutter (Marxen et al., 2016), og sådanne forskelle influerer potentielt effekten af neurofeedback-træning. I dette review finder Hamilton et al. (2016) succesfuld regulering og klinisk forbedring hos depressive deltagere med en træningstid på 10 minutter pr. deltager. Succesfuld selvregulering er observeret mere konsistent i studier med træningstid over 16 minutters varighed (Caria et al., 2007). Forskning, som undersøger den optimale træningstid og antal sessioner, hvor succesfuld regulering og klinisk bedring forekommer, kunne være hensigtsmæssigt for at kunne maksimere effektiviteten af rt-fMRI-NF, mens omkostningerne i form af tid i fMRI-scanneren og den psykiske byrde kunne reduceres.

Transfersucces demonstrerer, hvorvidt evnen til selvregulering kan vedligeholdes uden brug af scanneren, men de fleste af transfersessionerne er foretaget lige efter træning. Den terapeutiske værdi af rt-fMRI-NF er afhængig af, at træningssucces har længerevarende effekt på både selvregulerings-evne og psykisk trivsel. Zhao et al. (2019) rapporterer succesfuld transfer og kliniske forbedringer 3 dage efter neurofeedback-træningen, og Rance et al. (2018) observerer kliniske symptomer hos deltagere med OCD eller tinnitus, som viste sig at være i forbedring flere uger efter træningen. Der er således indikationer på, at der kunne være en langvarig klinisk effekt af neurofeedback-træning, men studier med længere opfølgings- og evalueringsperioder vil være særdeles nyttige.

Et opsigtsvækkende fund er, at forbedring af emotionelle eller kliniske resultater er observeret i alle studier med kliniske deltagere. Som i andre studier af psykologiske interventioner er det sandsynligt, at faktorer som spontan remission, placeboeffekter, fællesfaktorer og andre forventningsafhængige karakteristika bidrager til det kliniske udfald (e.g. Thibault et al., 2016). Herudover kan brugen af dyr medicinsk teknologi også influere på de kliniske effekter, idet deltageren danner positive forventninger for behandlingseffektiviteten eller får øget motivation for at indgå i denne nye/innovative behandling (ibid.). Af disse grunde er det afgørende at vælge passende kontrolbetingelse/-gruppe, som muligvis også indeholder højteknologiske elementer i behandlingen.

Studier af opregulering uden specifik emotionel valens forekommer færre gange i den kliniske population. Dette kan muligvis skyldes risikoen for, at instrukser om at opregulere følelser uden yderligere specificering vil kunne facilitere negativ og habituelle emotionsreguleringsstrategier, såsom rumination i deltagere med affektive lidelser. Trods en forståelse af, at nedregulering af positive emotioner kan være relevant for den grundlæggende videnskabelige forståelse af de neurale mekanismer i emotionsregulering, kan

nedregulering af positive emotioner potentielt føre til uønskede og uetiske følgevirkninger i deltagere med affektive lidelser. Ligeledes er det vigtigt at nævne, at på grund af brugen af billeddannende teknikker som element i rt-fMRI-NF kan nogle kliniske grupper, såsom deltagere med agorafobi, have svært ved at indgå i de fysiske forhold i interventionen.

4.3 Konklusion

Dette studie præsenterer et systematisk review og deskriptive analyser af den eksisterende forskning rettet mod anvendelsen af rt-fMRI-NF inden for emotionsregulering og emotionelle lidelser. Rt-fMRI-NF har mulighed for at facilitere selvregulering af regioner, som er associeret med emotionel regulering, samt at træning er associeret med varig læring og kliniske forbedringer. Blandt de kliniske studier, som undersøgte opregulering af positive emotioner (primært i depression) og nedregulering af negative emotioner (transdiagnostisk), er der observeret positive fund på tværs af et af studierne, men antallet af studier er dog fortsat begrænset. Resultaterne giver anledning til forsigtig optimisme, men en egentlig evaluering af rt-fMRI-NF som et terapeutisk instrument ville være forhastet. Associationer mellem succesfuld regulering i neurofeedback-træning og klinisk signifikante forbedringer er observeret, men der er behov for yderligere forskning – herunder konsensus om protokoller og metoder – samt follow-up-studier – for at afgøre, om de positive resultater vedbliver efter træning med neurofeedback.

REFERENCER*

- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed., text rev.).
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Ed.). Washington, DC. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S., & Keane, T. M. (1995). The development of a clinician-administered PTSD scale. *Journal of Traumatic Stress*, 8(1), 75–90. doi:10.1002/jts.2490080106
- Buyukturkoglu, K., Roettgers, H., Sommer, J., Rana, M., Dietzsch, L., Arikan, E. B. ... Ruiz, S. (2015). Self-regulation of anterior insula with real-time fMRI and its behavioral effects in obsessive-compulsive disorder: a feasibility study. *PLoS One*, 10(8), e0135872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135872>
- Caria, A., Veit, R., Sitaram, R., Lotze, M., Weiskopf, N., Grodd, W., & Birbaumer, N. (2007). Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage*, 35(3), 1238-1246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.018>
- Chiba, T., Kanazawa, T., Koizumi, A., Ide, K., Taschereau-Dumouchel, V., Boku, S. ... Yoneda, H. (2019). Current status of neurofeedback for post-traumatic stress disorder: a systematic review and the possibility of decoded neurofeedback. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 233. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00233>,
- Cordes, J. S., Mathiak, K. A., Dyck, M., Alawi, E. M., Gabor, T. J., Zepf, F. D. ... Mathiak, K. (2015). Cognitive and neural strategies during control of the anterior

- cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia. *Front. Behav. Neurosci.*, 9, 169. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00169>
- Craig, P., Dieppe, P., Macintyre, S., Michie, S., Nazareth, I., & Petticrew, M. (2008). Developing and evaluating complex interventions: the new medical research council guidance. *Bmj*, 337. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1655>
- Direito, B., Lima, J., Simões, M., Sayal, A., Sousa, T., Lührs, M. ... Castelo-Branco, M. (2019). Targeting dynamic facial processing mechanisms in superior temporal sulcus using a novel fMRI neurofeedback target. *Neuroscience*, 406, 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.024>
- Eysenck, H. J. (1952). The effects of psychotherapy: an evaluation. *Journal of Consulting Psychology*, 16(5), 319. <https://doi.org/10.1037/h0063633>
- Gerin, M. I., Fichtenholtz, H., Roy, A., Walsh, C. J., Krystal, J. H., Southwick, S., & Hampson, M. (2016). Real-time fMRI neurofeedback with war veterans with chronic ptsd: a feasibility study. *Frontiers in Psychiatry*, 7(111). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00111>
- Greer, S. M., Trujillo, A. J., Glover, G. H., & Knutson, B. (2014). Control of nucleus accumbens activity with neurofeedback. *Neuroimage*, 96, 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.073>
- Hamilton, M. (1986). The Hamilton Rating Scale for Depression. Assessment of Depression, 143-152. doi:10.1007/978-3-642-70486-4_14
- Hamilton, J. P., Glover, G. H., Bagarinao, E., Chang, C., Mackey, S., Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2016). Effects of salience-network-node neurofeedback training on affective biases in major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 249, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.01.016>
- Holmes, E. A., Craske, M. G., & Graybiel, A. M. (2014). Psychological treatments: a call for mental-health science. *Nature News*, 511(7509), 287. <https://doi.org/10.1038/511287a>
- Keynan, J. N., Cohen, A., Jackont, G., Green, N., Goldway, N., Davidov, A. ... Henderler, T. (2019). Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. *Nature Human Behaviour*, 3(1), 63-73. <https://doi.org/10.1038/s41562-018-0484-3>
- Kazdin, A. E. (2011). Evidence-based treatment research: advances, limitations, and next steps. *American Psychologist*, 66(8), 685. <https://doi.org/10.1037/a0024975>
- Linden, D. E. J., Habes, I., Johnston, S. J., Linden, S., Tatineni, R., Subramanian, L. ... Goebel, R. (2012). Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038115>
- Linhartová, P., Látalová, A., Kóša, B., Kašpárek, T., Schmahl, C., & Paret, C. (2019). fMRI neurofeedback in emotion regulation: a literature review. *NeuroImage*, 193, 75-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.011>
- MacDuffie, K. E., MacInnes, J., Dickerson, K. C., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Adcock, R. A. (2018). Single session real-time fMRI neurofeedback has a lasting impact on cognitive behavioral therapy strategies. *NeuroImage: Clinical*, 19, 868-875. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.009>
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 1, 167-195. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916>
- Marxen, M., Jacob, M. J., Muller, D. K., Posse, S., Ackley, E., Hellrung, L. ... Smolka, M. N. (2016). Amygdala regulation following fMRI-neurofeedback without instructed strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00183>
- Misaki, M., Phillips, R., Zotev, V., Wong, C. K., Wurfel, B. E., Krueger, F. ... Bodurka, J. (2018). Real-time fMRI amygdala neurofeedback positive emotional training nor-

- malized resting-state functional connectivity in combat veterans with and without ptsd: a connectome-wide investigation. *NeuroImage: Clinical*, 20, 543-555. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.025>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Murphy, F., Michael, A., & Sahakian, B. (2011). Emotion modulates cognitive flexibility in patients with major depression. *Psychological Medicine*, 42, 1373-1382. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002418>
- Nicholson, A. A., Rabellino, D., Densmore, M., Frewen, P. A., Paret, C., Kluetsch, R. ... Lanius, R. A. (2017). The neurobiology of emotion regulation in posttraumatic stress disorder: amygdala downregulation via real-time fMRI neurofeedback. *Hum Brain Mapp*, 38(1), 541-560. <https://doi.org/10.1002/hbm.23402>
- Patel, V., Saxena, S., Lund, C., Thornicroft, G., Baingana, F., Bolton, P. ... Herrman, H. (2018). The lancet commission on global mental health and sustainable development. *The Lancet*, 392(10157), 1553-1598. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31612-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31612-X)
- Paret, C., Zähringer, J., Ruf, M., Gerchen, M. F., Mall, S., Hendler, T. ... Ende, G. (2018). Monitoring and control of amygdala neurofeedback involves distributed information processing in the human brain. *Human brain mapping*, 39(7), 3018-3031. <https://doi.org/10.1002/hbm.24057>
- Posse, S., Fitzgerald, D., Gao, K., Habel, U., Rosenberg, D., Moore, G. J., & Schneider, F. (2003). Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *NeuroImage*, 18(3), 760-768. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00004-1)
- Rance, M., Walsh, C., Sukhodolsky, D. G., Pittman, B., Qiu, M., Kichuk, S. A. ... Hampson, M. (2018). Time course of clinical change following neurofeedback. *NeuroImage*, 181, 807-813. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.001>
- Ros, T., Enriquez-Geppert, S., Zotev, V., Young, K. D., Wood, G., Whitfield-Gabrieli, S. ... Thibault, R. T. (2020). Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (CRED-nf checklist). *Brain*, 143, Issue 6, June 2020, 1674-1685. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa009>
- Scheinost, D., Stoica, T., Wasylink, S., Gruner, P., Saksa, J., Pittenger, C., & Hampson, M. (2014). Resting state functional connectivity predicts neurofeedback response. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(338). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00338>
- Sorger, B., Scharnowski, F., Linden, D., Hampson, M., & Young, K. D. (2019). Control freaks: towards optimal selection of control conditions for fMRI neurofeedback studies. *NeuroImage*, 186, 256-265. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.004>
- Spielberger, C. D. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory for Adults (STAI-AD)*. Washington DC; PsycTESTS. doi:10.1037/t06496-000
- Thibault, R. T., Lifshitz, M., & Raz, A. (2016). The self-regulating brain and neurofeedback: experimental science and clinical promise. *Cortex*, 74, 247-261. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.024>
- Thibault, R. T., MacPherson, A., Lifshitz, M., Roth, R. R., & Raz, A. (2018). Neurofeedback with fMRI: a critical systematic review. *NeuroImage*, 172, 786-807. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.071>
- Veit, R., Singh, V., Sitaram, R., Caria, A., Rauss, K., & Birbaumer, N. (2012). Using real-time fMRI to learn voluntary regulation of the anterior insula in the presence of threat-related stimuli. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 7(6), 623-634. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr061>

- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>
- Weiskopf, N., Veit, R., Erb, M., Mathiak, K., Grodd, W., Goebel, R., & Birbaumer, N. (2003). Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *NeuroImage*, *19*(3), 577-586. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00145-9](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00145-9)
- World Health Organization (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Retrieved from Geneva: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
- Young, K. D., Zotev, V., Phillips, R., Misaki, M., Yuan, H., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2014). Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, *9*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088785>
- Young, K. D., Siegle, G. J., Misaki, M., Zotev, V., Phillips, R., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2018). Altered task-based and resting-state amygdala functional connectivity following real-time fMRI amygdala neurofeedback training in major depressive disorder. *Neuroimage-Clinical*, *17*, 691-703. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.004>
- Young, K. D., Siegle, G. J., Zotev, V., Phillips, R., Misaki, M., Yuan, H. ... Bodurka, J. (2017). Randomized clinical trial of real-time fMRI amygdala neurofeedback for major depressive disorder: effects on symptoms and autobiographical memory recall. *American Journal of Psychiatry*, *174*(8), 748-755. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16060637>
- Zahn, R., Weingartner, J. H., Basilio, R., Bado, P., Mattos, P., Sato, J. R. ... Moll, J. (2019). Blame-rebalance fMRI neurofeedback in major depressive disorder: a randomised proof-of-concept trial. *NeuroImage: Clinical*, *24*, 101992. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101992>
- Zhao, Z., Yao, S., Li, K., Sindermann, C., Zhou, F., Zhao, W. ... Becker, B. (2019). Real-time functional connectivity-informed neurofeedback of amygdala-frontal pathways reduces anxiety. *Psychother Psychosom*, *88*(1), 5-15. <https://doi.org/10.1159/000496057>
- Zotev, V., Phillips, R., Misaki, M., Wong, C. K., Wurfel, B. E., Krueger, F. ... Bodurka, J. (2018). Real-time fMRI neurofeedback training of the amygdala activity with simultaneous EEG in veterans with combat-related PTSD. *Neuroimage-Clinical*, *19*, 106-121. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.010>
- Zotev, V., Yuan, H., Misaki, M., Phillips, R., Young, K. D., Feldner, M. T., & Bodurka, J. (2016). Correlation between amygdala BOLD activity and frontal EEG asymmetry during real-time fMRI neurofeedback training in patients with depression. *NeuroImage: Clinical*, *11*, 224-238. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.003>

* Kontakt forfatterne for en liste af alle 67 artikler inkluderet i det systematisk review, der blev gennemgået i tabeller 11-3

Ved online læsning, indstil visning af pdf til "tosidevisning".

Tabel 1. Karakteristika af studier af raske deltagere

Forfattere	År	Hjerne- område	Emotions- regulering	Sessioner (dag)	Trænings-tid (min)
<i>Berman et al.</i>	2013	AI	↑?	1 (1)	29
<i>Brühl et al.</i>	2014	Amyg	↓-	4 (4)	116
<i>Caria et al.</i>	2007	AI	↑?	4 (1)	16
<i>Caria et al.</i>	2010	AI	↑?	4 (1)	40
<i>Direito et al.</i>	2019	pSTS	↑?	2 (1)	40
<i>Greer et al.</i>	2014	NAc	↑+/?	1 (1)	11
<i>Gröne et al.</i>	2015	ACC	↑?	1 (1)	26
<i>Hamilton et al.</i>	2011	ACC	↑+	1 (1)	11
<i>Helrung et al.</i>	2018	Amyg.	↑+	1 (1)	26.
<i>Herwig et al.</i>	2019	Amyg.	↓-	4 (4)	55
<i>Johnston et al.</i>	2011	Individuelt	↑+	1 (1)	21
<i>Johnston et al.,</i>	2010	Individuelt	↑?	3 (1)	14-21
<i>Klobl et al.</i>	2020	ACC	↑?	2 (2)	10
<i>Koush et al.</i>	2017	fC Amyg., dmPFC	↑+	3 (3)	105
<i>Lawrence et al.</i>	2014	AI	↑?	1 (1)	22
<i>Li et al. A</i>	2016	fC Amyg. (MV- PA)	↑?	1 (1)	18
<i>Li et al. B</i>	2016	Individuelt (MVPA)	↑+	1 (1)	19
<i>Liu et al. 2014 + 2018</i>	2018	Amyg.	↑+	2 (2)	69
<i>Lorenzetti et al.</i>	2018	Individuelt ROI+SVM	↑+/-	2 (2)	30
<i>Marxen et al.</i>	2016	Amyg.	↑?	3 (3)	123
<i>Mathiak et al.</i>	2015	ACC	↑?	9 (3)	76
<i>Mayeli et al.</i>	2020	vmPFC	↑?	3 (1)	53
<i>Moll et al.,</i>	2014	Individuelt (SVM)	↑+	1 (1)	40

	Transfersession	Instruktioner	Kontrol	Deltager- antal
	Ja	AB-visualisering	0	14 m/k
	Nej	Reappraisal	0	6 m/k
	Ja	AB-visualisering	2; Sham, NF	15 m/k
	Nej	AB-visualisering	2; Sham, NF	27 m/k
	Ja	Visualisering	1; AROI	20 m/k
	Ja	Visualisering	0	25 m/k
	Nej	Visualisering el. kropsoptagelse	0	24 m/k
	Ja	Øget positivt humør	1; Sham	17 k
	Ja	AB-visualisering	1; NF	49 m
	Ja	Reappraisal	1; NF	26 m/k
	Nej	Information om ROI	1; NF	27 m/k
	Nej	Emotionel visualisering	0	13 m/k
	Ja	Brugt mental strategi	0	13 m/k
	Ja	Social visualisering	1; Sham	15 m/k
	Nej	AB-visualisering el. kropsoptagelse	1; Sham	24 m/k
	Nej	AB-visualisering	0	12 m/k
	Nej	AB-visualisering	1; NF	23 m/k
	Nej	Positive AB-minder	1; Sham	30 m/k
	Nej	Ømhed/smerte emotioner	0	8 m/k
	Ja	Ingen	0	32 m/k
	Ja	AB-visualisering, kropsoptagelse, visualisering af hobby	0	24 m/k
	Ja	Tænke på ting, som er personligt vigtige	1; Sham	27 m/k
	Nej	Ømhed/stolthed AB-minder	1; NF	25 m/k

Forfattere	År	Hjerne- område	Emotions- regulering	Sessioner (dag)	Trænings-tid (min)	
<i>Paret et al.</i>	2018	Amyg.	↕-	1 (1)	8	
<i>Paret et al., 2014+ 2016b</i>	2014	Amyg.	↓-	1 (1)	27	
<i>Posse et al.</i>	2003	Amyg.	↑-	1 (1)	36	
<i>Sarkheil et al.</i>	2015	Lateral PFC	↓-	1 (1)	24	
<i>Sulzer et al.</i>	2013	SN/VTA	↑+	1 (1)	18	
<i>Veit et al.</i>	2012	AI	↕-	3 (1)	24	
<i>Wang et al.</i>	2019	fC Amyg.	↑?	2 (2)	70	
<i>Weiskopf et al.</i>	2003	ACC	↕?	4 (NR)	32	
<i>Yao et al.</i>	2016	AI	↑-	1 (1)	40	
<i>Zhu et al.</i>	2019	Hippocampus	↑+	1 (1)	26	
<i>Zotev et al.</i>	2014	Amyg., frontal	↑+	1 (1)	35	
<i>Zotev et al., 2011+2013</i>	2011	Amyg.	↑+	1 (1)	35	

Note. RS-fMRI = Resting State fMRI (hviletilstands-fMRI); ROI = Region of Interest (region af interesse); ACC = Anterior Cingulate Cortex; MDD = Major Depressive Disorder (depressiv enkeltepisode), RS fC = Resting State functional connectivity (hviletilstands funktionelle tilslutning/forbindelser); vlPFC = Ventrolateral præfrontal cortex, OFC = Orbitofrontal cortex, fC = functional connectivity (funktionelle tilslutninger/forbindelser), DLPFC = Dorsolateral præfrontal cortex, vmPFC = ventromedial præfrontal cortex, AB = Autobiografisk, C = kontinuært, I = intermitterende, ATL = Anterior superior temporal, PTSD = Posttraumatisk stress-syndrom, OCD = Obsessiv-kompulsiv tilstand), pSTS = Posterior Superior Temporal Sulcus, amygdala, AI = Anterior Insula, SN/VTA = Opmærksomhedsnetværk (Salience network) /Ventral Tegmental Område, CBT = Kognitiv Adfærdsterapi, MVPA = Multi-Voxel Pattern Analysis (analysemetode), SVM = Support Vector Machine (analysemetode), NAc= Nucleus Accumbens, subg. = subgenual, AROI = Alternativ region af interesse, HC = Rask kontrolgruppe, IF = inverteret feedback, NF = ingen feedback, AF= alternativ feedbackmetode ↑ = opregulering, ↓ = nedregulering, ↕ = tovejsregulering, + positive emotioner, - negative emotioner, ? = nonspesifikke emotioner.

	Transfersession	Instruktioner	Kontrol	Deltager- antal
	Nej	Ingen	0	20 k
	Ja	”Reguler følelsescenter”	1; AROI	32 k
	Nej	Triste AB-minder	0	6 m/k
	Nej	Reappraisal	1; NF	14 m/k
	Ja	Givende visualisering	1; IF	32 m
	Nej	Visualisering; være involveret/ fraværende	0	11 k
	Nej	AB-visualisering	1; Sham	30 m/k
	Nej	Ingen	0	1 m
	Ja	AB-visualisering	1; AROI	37 m/k
	Nej	AB-visualisering	1; AROI	26 m/k
	Ja	Positive AB-minder	0	6 m/k
	Ja	Positive AB-minder	1; Sham	28 m

Tabel 2. Karakteristika af studier af kliniske grupper

Forfattere	År	Hjerne- område	Klinisk gruppe	Emotions-regulering	Sessions (dag)	
<i>Scheinost et al. + Radua et al. 2018</i>	2013	OFC	Subklinisk angst	↓-	1 (2)	
<i>Zilverstand et al.</i>	2015	DLPFC & insula	Fobi	↑- (insula ↓/ dlPFC ↑)	1 (1)	
<i>Zhao et al.</i>	2019	fC Amyg. til vLPFC	Ængstelige træk	↓-	4 (4)	
<i>Hamilton et al.</i>	2016	Individuelt	MDD	↓-	1 (1)	
<i>Mehler et al.</i>	2018	Individuelt	MDD	↑+	4 (4)	
<i>Takamura et al.</i>	2020	DLPFC	MDD	↑?	5 (5)	
<i>Young et al.</i>	2014	Amyg.	MDD	↑+	1 (1)	
<i>Young et al., 2017a+2017b+2018</i>	2017	Amyg.	MDD	↑+	2 (2)	
<i>Yuan et al.</i>	2014	Amyg.	MDD	↑+	1 (1)	
<i>Zahn et al.</i>	2019	fC ATL & SCC	MDD	↑-	NR	
<i>Zotев et al.</i>	2016	Amyg. & frontal	MDD	↑+	1 (1)	
<i>Buyukturkoglu et al.</i>	2015	AI	OCD	↓-	3 (3)	
<i>Rance et al.</i>	2018	Individuelt	OCD	↓-	2 (2)	
<i>Scheinost et al.</i>	2014	RS fC OFC	OCD	↓-	1 (2)	
<i>MacDuffie et al.</i>	2018	ACC	Tidligere MDD - efter CBT	↓-	1 (1)	
<i>Chiba et al.</i>	2019	STS	PTSD	↓-	3 (3)	
<i>Gerin et al.</i>	2016	Amyg.	PTSD	↓-	3 (3)	
<i>Misaki et al. + Misaki et al.</i>	2018 a,b	Amyg.	PTSD	↑+	3 (3)	
<i>Nicholson et al.</i>	2017	Amyg.	PTSD	↓-	1 (1)	
<i>Nicholson et al.</i>	2018	Amyg.	PTSD	↓-	1 (1)	

	Trænings-tid (min)	Transfer-session	Instruktioner	Kontrol gruppe	Deltagere
	108	Ja	Før-session strategier m. psykolog	1; Sham	20 m/k
	33	Nej	Reappraisal	1; NF.	18 f
	56	Ja	Ingen	1; NF	26 m
	10	Ja	Reappraisal, afledning, mental visualisering	1; Sham	20 f
	72	Ja	Positiv visualisering	1; AROI	32 m/k
	53	Nej	Ingen	0	6 m/k
	35	Ja	AB-visualisering	1; AROI	21 m/k
	69	Ja	AB-visualisering	1; AROI	36 m/k
	35	Ja	AB-visualisering	2; AROI, HC	54 m/k
	NR	Nej	Skyld/vrede AB-visualisering	1; AF	28 m/k
	35	Ja	AB-visualisering	1; AROI	24 m/k
	44-120	Ja	Ingen	0	3 m/k
	52	Nej	Information om ROI	1; Sham	17 m
	108	Ja	Før-session strategier med psykolog	0	15 m/k
	40	Nej	Før-session strategier med psykolog	0	13 m/k
	55	Nej	Ingen	0	4 m
	90	Nej	Information om ROI	0	3 m
	105	Ja	AB-visualisering	2; AROI, HC	43 m
	27	Ja	”Reguler følelsescenter”	0	10 m
	27	Ja	”Reguler følelsescenter”	0	14 m

Forfattere	År	Hjerne- område	Klinisk gruppe	Emotions-regulering	Sessions (dag)	
<i>Zotov et al. + Misaki et al. 2019</i>	2018	Amyg. & frontal	PTSD	↑+	3 (3)	
<i>Zweerings et al.</i>	2018	ACC	PTSD	↑+	9 (3)	
<i>Linden et al.</i>	2012	Individuelt	Periodisk MDD	↑+	4 (4)	

	Trænings-tid (min)	Transfer-session	Instruktioner	Kontrol gruppe	Deltagere
	105	Ja	AB-visualisering	1; AF	31 m/k
	76	Ja	Positiv visualisering, krops-opmærksomhed	1; HC	18 m/k
	84	Nej	Information om ROI	1; NF	16 m/k

Tabel 3 *Oversigt over resultaterne*

Forfattere	År	Gruppe	Regulerings-succes	Trænings-succes	Psykisk forbedring	Transfer-succes
<i>Koush et al.</i>	2015	Rask	Y	Y	Y	Y
<i>Wang et al.</i>	2019	Rask	Y	Y	N	NA
<i>Hamilton et al.</i>	2011	Rask	Y	N	NA	N
<i>Gröne et al., A</i>	2014	Rask	Y	Y	Y	NA
<i>Mathiak et al.</i>	2015	Rask	Y	Y	Y	Y
<i>Klobl et al.</i>	2020	Rask	N	Y	Y	N
<i>Paret et al.</i>	2018	Rask	N	NR	NA	NA
<i>Marxen et al.</i>	2016	Rask	N	N	NA	N
<i>Brühl et al.</i>	2014	Rask	Y	Y	NA	NA
<i>Herwig et al.</i>	2019	Rask	Y	Y	N	N
<i>Paret et al.</i>	2014/16	Rask	Y	NR	NA	Y
<i>Posse et al.</i>	2003	Rask	Y	NA	NA	NA
<i>Helrung et al.</i>	2018	Rask	Y	Y	NA	Y
<i>Liu et al.</i>	2018	Rask	Y	NR	N	NA
<i>Zotev et al.</i>	2011/13	Rask	Y	Y	NA	Y
<i>Zotev et al.</i>	2014	Rask	NR	N	NA	Y
<i>Veit et al.</i>	2012	Rask	Y/N	N	NA	NA
<i>Yao et al.</i>	2016	Rask	Y	Y	Y	Y
<i>Berman et al.</i>	2013	Rask	Y	N	NA	N
<i>Caria et al.</i>	2007	Rask	Y	Y	NA	Y
<i>Caria et al.</i>	2010	Rask	Y	Y	Y	NA
<i>Lawrence et al.</i>	2014	Rask	Y	Y	N	NA
<i>Zhu et al.</i>	2019	Rask	Y	Y	N	NA
<i>Johnston et al.,</i>	2011	Rask	Y	Y	N	NA
<i>Li et al. B</i>	2016	Rask	Y	Y	N	NA
<i>Moll et al.</i>	2014	Rask	Y	Y	N	NA
<i>Lorenzetti et al.</i>	2018	Rask	Y	NR	Y	NA
<i>Johnston et al.</i>	2010	Rask	Y	Y	NR	NA

Forfattere	År	Gruppe	Regulerings-succes	Trænings-succes	Psykisk forbedring	Transfer-succes
<i>Li et al. A</i>	2016	Rask	Y	NR	NA	NA
<i>Sarkheil et al.</i>	2014	Rask	NR	NR	N	NA
<i>Greer et al.</i>	2014	Rask	Y/N	N	NA	N
<i>Direito et al.</i>	2019	Rask	Y	NR	NA	Y
<i>Sulzer et al.</i>	2013	Rask	Y	N	NA	N
<i>Mayeli et al.</i>	2019	Rask	N	N	NA	N
<i>Zhao et al.</i>	2019	Ængstelige træk	Y	Y	Y	Y
<i>Zahn et al.</i>	2019	MDD	NR	NR	Y*	NA
<i>MacDuffie et al.</i>	2018	MDD	NR	NR	Y	NA
<i>Young et al.</i>	2014	MDD	Y	Y	Y	Y
<i>Young et al.</i>	2017/18	MDD	Y	NR	Y	Y
<i>Yuan et al.</i>	2014	MDD	NR	NR	Y	NR
<i>Zotev et al.</i>	2016	MDD	N	Y	Y	Y
<i>Takamura et al.</i>	2020	MDD	Y	Y	Y	NA
<i>Hamilton et al.</i>	2016	MDD	Y	NR	Y	NR
<i>Linden et al.</i>	2012	MDD	Y	Y	Y	NA
<i>Mehler et al.</i>	2018	MDD	N	N	Y	N
<i>Zilverstand et al.</i>	2015	Fobi	Y	Y	Y	NA
<i>Zweerings et al.</i>	2018	PTSD	Y	Y	Y	Y
<i>Misaki et al. + Misaki et al. 2018b</i>	2018	PTSD	NR	NR	Y	NR
<i>Nicholson et al.</i>	2017	PTSD	Y	N	NA	Y
<i>Nicholson et al.</i>	2018	PTSD	Y	Y	NA	Y
<i>Zotev et al. + Misaki et al. 2019</i>	2018	PTSD	N	N	Y	N
<i>Scheinost et al. + Radua et al.</i>	2013/18	Subklin. angst.	NR	NR	Y	NR