

Marcin Kopka

Zastosowanie SMR neurofeedbacku w padaczce lekoopornej

The use of SMR neurofeedback in the treatment of drug-resistant epilepsy

Poradnia Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie
Adres do korespondencji: Marcin Kopka, ul. Obrzeźna 5 D m. 28, 02-691 Warszawa, tel.: +48 601 386 692, e-mail: marcin.kopka@wp.pl

Streszczenie

Padaczka to jedno z najczęstszych schorzeń neurologicznych. Głównym celem leczenia jest zmniejszenie liczby napadów, a co za tym idzie – poprawa jakości życia chorych. Jeżeli dwie próby odpowiednio dobranej, tolerowanej i zastosowanego leczenia farmakologicznego okazują się nieskuteczne, padaczkę określa się mianem lekoopornej. W Polsce na padaczkę choruje około 400 tysięcy osób, u około 30% z nich występuje postać lekooporna. Tylko część pacjentów może skorzystać z leczenia chirurgicznego, istnieje zatem potrzeba poszukiwania alternatywnych metod wspomagania terapii. Jedną z nich wydaje się SMR neurofeedback – metoda treningu oparta na zasadzie biologicznego sprzężenia zwrotnego, czyli dostarczania choremu informacji zwrotnej o zmianach wartości rejestrowanych parametrów fizjologicznych. Gdy podczas treningu rejestrowana jest i wykorzystywana czynność bioelektryczna mózgu (EEG), mówimy o neurofeedbacku. Artykuł ma na celu przedstawienie wiedzy na temat stosowania SMR neurofeedbacku w leczeniu osób z padaczką lekooporną. W 1972 roku Serman i Friar, zachęteni pozytywnymi wynikami badań na zwierzętach, podjęli pierwszą próbę leczenia za pomocą neurofeedbacku pacjentki z padaczką lekooporną, zaś w ostatniej dekadzie opublikowano wyniki dwóch niezależnych metaanaliz. Wydaje się, że neurofeedback powinien być brany pod uwagę jako terapia uzupełniająca w przypadku chorych z padaczką lekooporną, zwłaszcza gdy zawiodły inne metody. Do potwierdzenia skuteczności neurofeedbacku konieczne są dalsze randomizowane badania kontrolowane – w pracy wskazano ich kierunki.

Słowa kluczowe: padaczka, neurofeedback, leczenie

Abstract

Epilepsy is one of the most frequent neurologic disorders. The main aim of epilepsy treatment is to improve the quality of life, and to reduce epileptic seizures. Epilepsy is described as drug resistant if adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used treatments fail to achieve sustained seizure freedom. In Poland, 400,000 people suffer from epilepsy, and 30% of them have drug-resistant epilepsy. Surgical treatment is available for only some of these patients. The pursuit for new methods of alternative treatment continues, with neurofeedback seemingly emerging as one of viable options. Neurofeedback is a training method based on biofeedback, which can be described as providing information about the changes of the physiological signals to the trained person. In essence, neurofeedback takes place, if the bioelectrical activity of the brain (EEG) is the signal registered during the biofeedback training. The aim of this article is to present the knowledge regarding the use of SMR neurofeedback in the treatment of resistant epilepsy. In 1972, Serman and Friar, encouraged by the positive results of studies in animals, for the first time attempted to use neurofeedback for the treatment of drug-resistant epilepsy. In the last decade, two independent meta-analyses were published. It seems that SMR neurofeedback should be considered as adjunctive method of treatment in patients with resistant epilepsy, particularly in cases where other methods have failed. More randomised controlled studies are needed to confirm the efficacy of this method of treatment. The directions of future studies have been highlighted in the article.

Key words: epilepsy, neurofeedback, treatment

Padaczka jest zaburzeniem czynności mózgu, które cechuje się trwałą skłonnością do występowania nieprovokowanych napadów padaczkowych – mających neurobiologiczne, poznawcze i społeczne następstwa. Choroba może się rozwinąć po uszkodzeniu mózgu (np. w wyniku udaru, urazu mózgu, obecności guza), lecz jej etiologia może również pozostać nieustalona (prawdopodobnie genetyczna) (Jędrzejczak, 2006). Rozpoznanie wymaga potwierdzenia minimum dwóch nieprovokowanych napadów w odstępie co najmniej 24 godzin (Fisher *et al.*, 2005).

To jedno z najczęstszych schorzeń neurologicznych (Jędrzejczak, 2006); szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje około 400 tysięcy osób (Jędrzejczak, 2008). Głównym celem leczenia jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez zmniejszenie częstotliwości odczuwalnych napadów bądź ich eliminację. Choć w literaturze pojawia się wiele definicji, to zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej padaczkę określamy mianem lekoopornej, jeżeli dwie kolejne próby leczenia farmakologicznego nie doprowadzą do ustąpienia napadów (Kwan *et al.*, 2009). Szacuje się, iż postać ta występuje u około 30% chorych (Kwan i Brodie, 2000). Waga i skala problemu sprawiają, że właśnie padaczki lekoopornej dotyczy najwięcej badań naukowych i publikacji.

Według szacunków jedynie w 6–10% przypadków nieskutecznego leczenia farmakologicznego można rozważyć leczenie chirurgiczne (Bidziński i Bacia, 1997) – stąd potrzeba poszukiwania alternatywnych metod wspomagania terapii. Należy do nich neurofeedback (Egner i Serman, 2006; Serman i Thompson, 2013).

Biofeedbackiem nazywamy metodę treningu opartą na zasadzie biologicznego sprzężenia zwrotnego, czyli dostarczania osobie poddawanej treningowi informacji zwrotnej („feedback”) o zmianach wartości rejestrowanych parametrów fizjologicznych („bio”) – częstotliwości oddechu, rytmu serca czy temperatury skóry (Thompson i Thompson, 2012). Gdy podczas treningu rejestrowana jest czynność bioelektryczna mózgu (EEG), mówimy o neurofeedbacku (Thompson i Thompson, 2012). Wyniki pomiarów są prezentowane trenowanemu na bieżąco, w zrozumiałej dla niego formie graficznej, a jednocześnie analizowane przez terapeutę w celu sformułowania odpowiednich poleceń (zgodnie z przyjętym protokołem) (Serman, 2010). W niniejszej publikacji omówiono stosowanie neurofeedbacku oparte na wykorzystaniu rytmu sensomotorycznego, aczkolwiek w tej metodzie treningu wykorzystuje się również wolne potencjały korowe. Początki neurofeedbacku w leczeniu padaczki można powiązać z pierwszym zastosowaniem warunkowania instrumentalnego (Serman, 2010; Serman i Thompson, 2013). Za twórcę jego procedur uznaje się Skinnera, który uważał, że czynnikami najsilniej wpływającymi na określone zachowanie są jego wczesne konsekwencje (czyli to, co następuje bezpośrednio po tym zachowaniu) oraz że nagradzanie zwiększa prawdopodobieństwo powtórzenia zachowania w przyszłości (Skinner, 1938). Ze względu na istotną rolę motywacji w całym procesie nagroda musi być ważna dla

trenowanej osoby, oczekiwana przez nią. Warunkowanie instrumentalne wykorzystuje się podczas neurofeedbacku: trenowany jest doceniany i chwalony (za pomocą sygnałów wzrokowych lub słuchowych) za prawidłowe wykonywanie zleconych zadań, czyli np. hamowanie bądź pobudzanie aktywności w danym zakresie częstotliwości (Thompson i Thompson, 2012).

W latach 60. XX wieku Serman i jego współpracownicy z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles badali korelacje między zachowaniem kotów a czynnością bioelektryczną mózgu. Rejestracji EEG dokonywano przy użyciu implantowanych elektrod (Roth *et al.*, 1967). U głodnych zwierząt podczas uważnego wpatrywania się w szybę w oczekiwaniu na pożywienie zarejestrowano fale mózgowo o częstotliwości od 12 do 15 Hz, morfologicznie przypominające wrzeciona snu. Ponieważ występowały one w korze mózgowej odpowiedzialnej za czucie i ruch, nazwano je rytmem sensomotorycznym (*sensorimotor rhythm*, SMR). Wykazano, że u kotów można wygenerować wyraźniejszy i dłużej trwający rytm SMR – poprzez stopniowe wydłużanie czasu oczekiwania na pożywienie (Roth *et al.*, 1967).

W 1969 roku pojawienie się u kandydatów na astronautów halucynacji wskutek wdychania oparów paliwa raketowego (hydrazyny) skłoniło kierownictwo NASA do głębszej analizy toksycznego oddziaływania tego paliwa. Zaproponowano Sermanowi zbadanie jego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy kotów (Serman *et al.*, 2010). Toksyna wywoływała u zwierząt takie objawy, jak niepokój ruchowy, wymioty, wokalizacje, ślinienie się – występujące tym wcześniej, im większa była dawka substancji (5, 9 i 18 mg/kg). Dwie wyższe dawki hydrazyny prowadziły dodatkowo do napadów padaczkowych. Co ciekawe, u kotów, u których trenowano rytm SMR, napady padaczkowe pojawiały się później (średnio 167 minut *vs* 54 minuty) niż u pozostałych zwierząt biorących udział w badaniu (Serman *et al.*, 2010). Zdaniem autorów wyniki pracy mogły sugerować ochronne właściwości przebytego treningu (neurofeedback) w przypadku toksycznego działania hydrazyny na organizm kota (Serman *et al.*, 2010).

Zachęteni pozytywnymi wynikami badań na zwierzętach, Serman i Friar w 1972 roku podjęli pierwszą próbę leczenia za pomocą neurofeedbacku chorej z padaczką lekooporną (Serman i Friar, 1972). Była to 23-letnia pacjentka, u której od siedmiu lat występowały uogólnione napady toniczno-kloniczne (średnio od dwóch do czterech w miesiącu, przeważnie nad ranem). Wywiad rodzinny w kierunku padaczki był negatywny. W badaniu EEG zarejestrowano iglice w lewej okolicy czuciowo-ruchowej i uogólnione zwolnienie zapisu (5–7 Hz). W ramach neurofeedbacku prowadzono sesje treningowe dwa razy w tygodniu przez trzy miesiące. W trakcie sesji promowano „generowany” przez badaną – dzięki realizacji zadań terapeutycznych – rytm o częstotliwości 11–15 Hz w okolicy środkowo-centralnej (SMR). W miarę treningu rytm ten utrzymywał się coraz dłużej. Jednocześnie uzyskano poprawę zapisu EEG i zmniejszenie liczby napadów padaczkowych. Ponadto chora zgłaszała

poprawę jakości snu, przy czym autorzy pracy zaznaczyli, iż nie mieli żadnych obiektywnych dowodów potwierdzających ten fakt.

Wkrótce Serman i wsp. (1974) opisali kolejne przypadki pacjentów z padaczką lekooporną, u których stosowano treningi metodą neurofeedbacku. Do badania włączono czterech chorych w różnym wieku (od 6 do 46 lat), z różnymi typami napadów padaczkowych i różną częstością ich występowania. W wyniku treningu uzyskano poprawę zapisu EEG i zmniejszenie liczby napadów padaczkowych (głównie toniczno-klonicznych i mioklonicznych). W kontekście tego badania korzystny wpływ neurofeedbacku należy jednak przyjmować z dużą ostrożnością – z uwagi na małą liczebność grupy i zróżnicowany obraz kliniczny.

Od tego czasu opublikowano wiele opisów przypadków, a w ostatniej dekadzie ukazały się wyniki dwóch niezależnych metaanaliz (Serman, 2000; Tan *et al.*, 2009). W 2000 roku Serman dokonał przeglądu 24 badań opublikowanych w latach 1972–1996, obejmujących łącznie 174 chorych, głównie z padaczką, z napadami częściowymi. U 142 z nich (82%) liczba napadów zmniejszyła się o ponad 50%, a u 66% poprawił się zapis EEG (Serman, 2000). W 2009 roku Tan i wsp. (2009) przeanalizowali 64 prace opublikowane w bazie Medline między 1970 a 2005 rokiem dotyczące zastosowania neurofeedbacku u osób z padaczką lekooporną, lecz do dalszej analizy zakwalifikowali tylko 10 doniesień. Wybrane prace spełniały przyjęte kryteria: ukazały się w recenzowanych czasopismach, zawierały pełne dane na temat selekcji badanych oraz częstości napadów przed treningiem i po nim. Podsumowując wyniki, autorzy stwierdzili, że neurofeedback istotnie ($p < 0,001$) zmniejszył liczbę napadów padaczkowych u 79% chorych i stanowi ważną alternatywę dla zabiegu neurochirurgicznego lub implementacji stymulatora nerwu błędnego. Są to bowiem metody z jednej strony bardzo kosztowne, a z drugiej – związane z ryzykiem powikłań. W przypadku sesji neurofeedbacku prowadzonego przez odpowiednio przeszkolony personel objawy uboczne są łagodne i przemijające (ból głowy, uczucie zmęczenia), o czym powinno się poinformować trenowanego.

Czynniki wpływające na skuteczność neurofeedbacku nie zostały dotychczas określone. Niektórzy zaliczają do nich wiek chorych, czas trwania treningów, motywację trenowanych i typ napadów padaczkowych (Rockstroh *et al.*, 1993). Neurofeedback wydaje się skuteczniejszy u osób przed 35. rokiem życia, pozytywnie zmotywowanych, z napadami ruchowymi. Z opublikowanych prac wynika, że trening powinien być prowadzony przez cztery miesiące (Lubar, 1984).

Reasumując: neurofeedback należy rozważać jedynie jako terapię uzupełniającą w przypadku chorych z padaczką lekooporną, zwłaszcza gdy zawiodły (albo są niedostępne) inne metody leczenia. Według części autorów można brać go po uwagę także w razie złej tolerancji leczenia farmakologicznego. Chociaż nie brakuje doniesień o korzystnym wpływie neurofeedbacku na zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, ocena jego skuteczności pozostaje dyskusyjna (Egner i Serman, 2006; Nagai, 2014; Serman, 2000, 2010;

Serman i Thompson, 2013; Serman *et al.*, 1974; Tan *et al.*, 2009). Ponieważ dotychczasowe doniesienia dotyczą grup bardzo nielicznych i klinicznie niejednorodnych, istnieje potrzeba przeprowadzenia randomizowanych badań kontrolowanych na dużych grupach.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Bidziński J, Bacía T: Chirurgiczne leczenie ciężkich form padaczki. *Gazeta Lek* 1997; 10: 35–39.
- Egner T, Serman MB: Neurofeedback treatment of epilepsy: from basic rationale to practical application. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 247–257.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W *et al.*: Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–472.
- Jędrzejczak J: Padaczka. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Jędrzejczak J: Padaczka. Najtrudniejsze są odpowiedzi na proste pytania. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008.
- Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT *et al.*: Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the *ad hoc* Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009; 51: 1069–1077.
- Lubar JF: Application of operant conditioning of the EEG for the management of epileptic seizures. In: Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W *et al.* (eds.): *Self-Regulation of the Brain and Behavior*. Springer, Berlin–Heidelberg 1984.
- Nagai Y: [Biofeedback treatment for epilepsy]. *Nihon Rinsho* 2014; 72: 887–893.
- Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N *et al.*: Cortical self-regulation in patients with epilepsies. *Epilepsy Res* 1993; 14: 63–72.
- Roth SR, Serman MB, Clemente CD: Comparison of EEG correlates of reinforcement, internal inhibition and sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 23: 509–520.
- Skinner BF: *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. Appleton-Century, New York 1938.
- Serman MB: Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31: 45–55.
- Serman MB: Biofeedback in the treatment of epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2010; 77 Suppl 3: S60–S67.
- Serman MB, Friar L: Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 33: 89–95.
- Serman MB, Thompson LM: Neurofeedback for seizure disorders: origins, mechanisms and best practices. In: Cantor DS, Evans JR (eds.): *Clinical Neurotherapy. Application of Techniques for Treatment*. Elsevier, Oxford, UK 2013: 301–319.
- Serman MB, LoPresti RW, Fairchild MD: Electroencephalographic and behavioral studies of monomethyl hydrazine toxicity in the cat. *J Neurother* 2010; 14: 293–300.
- Serman MB, MacDonald LR, Stone RK: Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy. *Epilepsia* 1974; 15: 395–416.
- Tan G, Thornby J, Hammond DC *et al.*: Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 173–179.
- Thompson M, Thompson L: *Neurofeedback. Wprowadzenie do podstawowych koncepcji psychofizjologii stosowanej*. Wydawnictwo Biomed Neurotechnologie, Wrocław 2012.