

**Ocena deficytów poznawczych w schizofrenii
z zastosowaniem potencjałów wywołanych zależnych
od zdarzenia i oddziaływania rehabilitacyjnego z użyciem
EEG Biofeedback u osób z rozpoznaniem schizofrenii**

**Evaluation of cognitive deficits in schizophrenia using event-related
potentials and rehabilitation influences using EEG Biofeedback
in patients diagnosed with schizophrenia**

Renata Markiewicz¹, Jolanta Masiak²

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra Psychiatrii,
Samodzielna Pracownia Badań Neurofizjologicznych

Summary

Cognitive deficits in schizophrenic patients have a chronic and negative effect on patients' social functioning. Antipsychotic drugs do not sufficiently improve cognitive functions. In this study, an analysis of previous studies on cognitive functions using event-related potentials in schizophrenia patients was conducted on the basis of available publications (Pubmed, Scopus). The studies indicate numerous deviations at various stages of information processing in patients diagnosed with schizophrenia when compared to healthy subjects, and this justifies the need for the development of new methods influencing the bioelectric brain activity in cognitive rehabilitation of these patients. EEG Biofeedback is a method which could be used for rehabilitation of cognitive functions in schizophrenia patients. Despite it being used in practice, the importance of EEG Biofeedback as a rehabilitation influence on cognitive functions in schizophrenia has not been fully ascertained. This paper analyses the results of previous studies on the effect of EEG Biofeedback therapy on cognitive functions as a possible method to be used in the rehabilitation of schizophrenia patients. Currently, the body of research that may prove the value of this method in the rehabilitation of patients with schizophrenia appears to be insufficient, and there is no scientific evidence from randomized studies for the usefulness of EEG Biofeedback in schizophrenia treatment. At the moment, the recommendation of this method in the cognitive rehabilitation of patients is a therapeutic experiment. The researchers, on the basis of an analysis of clinical cases, currently propose that EEG Biofeedback is conducted in patients diagnosed with schizophrenia by experienced practitioners, paying particular attention to strengthening alpha in the right parietal region.

Słowa klucze: schizofrenia, rehabilitacja

Key words: schizophrenia, rehabilitation

Wstęp

Deficyty poznawcze u osób chorych na schizofrenię mają przewlekły, negatywny wpływ na funkcjonowanie szkolne, zawodowe i społeczne chorych [1–6]. Badania wskazują, że deficyty poznawcze są obecne u osób chorych na schizofrenię niezależnie od fazy choroby. Pacjenci doświadczający pierwszego epizodu psychiatrycznego przejawiają deficyty, które wskazują na zaburzenia funkcjonowania płatów czołowych i skroniowych manifestując się one zaburzeniami uwagi, prędkości przetwarzania bodźców, funkcji wykonawczych, płynności słownej, pamięci słownej, a także uczenia się [7–14].

Dysfunkcje okolicy przedczołowej mają udział w zaburzeniach procesów poznawczych związanych z pamięcią operacyjną, selektywnością i trwałością uwagi, przetwarzaniem informacji, planowaniem działań, czyli tych procesów, które w istotny sposób wpływają na funkcjonowanie i jakość życia osób chorych [7–24]. Już Kraepelin zwrócił uwagę na znaczenie zaburzeń funkcji poznawczych w obrazie klinicznym schizofrenii [1]. Uznał je nawet za charakterystyczne cechy choroby, a jej objawy psychiatryczne za drugorzędne. Kahn podsumowuje znaczenie zaburzeń poznawczych w schizofrenii, podkreślając istotny wpływ niskiego poziomu inteligencji związany z ryzykiem wystąpienia choroby. Nieosiągnięcie przewidywanego poziomu inteligencji poprzedza o kilka lat wystąpienie psychozy, a obniżenie funkcjonowania poznawczego postępuje już po wystąpieniu epizodu psychozy. Stopień pogorszenia funkcji poznawczych autor ten uznaje za ważny czynnik prognostyczny w przebiegu schizofrenii [1].

W ocenie funkcji poznawczych badacze analizują potencjały wywołane związane z wydarzeniami poznawczymi (*Event Related Potentials*–ERP). Są to zmiany czynności bioelektrycznej mózgu związane z procesami przetwarzania informacji [17, 23, 24]. W odpowiedzi ERP wyróżniamy składowe, które odpowiadają fazom przetwarzania bodźca. Wczesne składowe to potencjały o średniej latencji (egzogenne) – ich parametry są bezpośrednio związane z cechami fizycznymi bodźca, są wyrazem automatycznej analizy sensorycznej i podlegają modulowaniu, które wiąże się z wychwytywaniem bodźców o oczekiwanych cechach fizycznych [23, 24].

Kolejne składowe są wyrazem aktywności bioelektrycznej mózgu osoby badanej podczas celowych decyzji poznawczych w odpowiedzi na przetwarzane bodźce. Morfologia endogennych ERP nie zależy w sposób bezpośredni od rodzaju bodźca, ale w większym stopniu od właściwości przetwarzanej informacji i znaczenia, jakie badany nadaje pojawiającym się bodźcom. Na ERP endogenne wpływają czynniki psychologiczne i stan psychiczny osoby badanej. W momencie rozpoznania bodźca odmiennego uruchamiane są procesy związane głównie z analizą intelektualną bodźca, których wyrazem są późne składowe endogenne (m.in. P3a, P3b, MMN (mismatch – negativity) N2, N4, N6) [17, 23, 24].

Wiele badań odnosi się do składowej P300/P3. Potencjał ten posiada dwa załamki: P3a i P3b [17, 23, 24]. Załamek P3a ma krótszą latencję (250–350ms), a jego maksy-

malna amplituda jest rejestrowana w odprowadzeniach czołowo-środkowych. Załamek P3b pojawia się po 350–700 ms, a jego najwyższa amplituda występuje w obszarze centralno-ciemieniowym [24]. Zamiennie potencjał P3 określa się jako P3b.

Ujemnym potencjałem wywołanym o długiej latencji jest N400/N4, który wiąże się z reakcją na nieoczekiwane zakończenie zadania lub zmianę semantyczną [25].

Potencjały endogenne są także generowane w czasie oczekiwania na wystąpienie bodźca i określane wtedy jako tzw. fala oczekiwania (*Contingent Negative Variation* – CNV) lub tzw. potencjał gotowości (*Bereitschalt's Potential* – BP) [24]. CNV/BP jest wyrazem skupiania uwagi niezbędnej do wykonania sygnalizowanej czynności [23]. Wielu autorów uważa, że CNV jest najlepszym fizjologicznym wskaźnikiem uwagi selektywnej [23, 25].

Potencjały wywołane zależne od zdarzenia (*Event – Related Potential* – ERP) u pacjentów z diagnozą schizofrenii

Badania potencjałów wywołanych zależnych od zdarzenia osób chorujących na schizofrenię prowadzone są w celu poznania patofizjologicznych markerów i markerów podatności genetycznej [26,27]. Marker podatności lub endofenotyp to dziedziczna cecha, przyczynowy patofizjologiczny wskaźnik w chorobie o uwarunkowaniu genetycznym (*a heritable trait, associated with a causative pathophysiological factor in an inherited disease*) [27]. Marker podatności może być podstawą decyzji o miejscu zaburzenia w klasyfikacjach i metodzie leczenia opartej na wiedzy o czynnikach przyczynowych zaburzenia.

Niektóre z załameków, szczególnie P50, N100, MMN, P300 i N400, są proponowane jako biomarkery schizofrenii [28]. Wyróżnia się markery stanu (epizodyczne, odnoszące się do objawów) albo cechy (utrzymujące się niezależnie od stanu klinicznego) [29]. W oparciu o wyniki badań proponuje się, aby wzrokowe potencjały P300 mogły być markerem stanu klinicznego schizofrenii (wyniki badań wskazują m.in., że wzrokowe potencjały P300 są wskaźnikiem ciężkości objawów klinicznych) [30–32], natomiast słuchowe potencjały P300 – markerem cechy czy podatności na schizofrenię [33].

Badania potencjałów wywołanych zależnych od zdarzenia przeprowadzane są zarówno u osób z diagnozą schizofrenii, jak i u klinicznie zdrowych członków rodzin osób chorujących na schizofrenię. W wielu (choć nie wszystkich) badaniach potencjałów słuchowych P300 klinicznie zdrowych osób z rodzin osób chorych na schizofrenię o wysokim ryzyku zachorowania na schizofrenię obserwuje się różnice tego załamka w porównaniu z osobami zdrowymi [34]. Różnice między cechami wzrokowych i słuchowych załameków P300 w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób nie są cechą charakterystyczną tylko dla osób chorych na schizofrenię, ale obserwowane są również u osób z diagnozą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, ADHD, zaburzeń używania substancji [35, 36].

W odniesieniu do załameków o krótszej latencji niż P300 wiele badań potwierdziło odchylenia w zakresie amplitudy załamka P50 u pacjentów z diagnozą schizofrenii. U pacjentów tych stwierdzono także większą odpowiedź P50 na drugi z pary klik w stymulacji bodźcami słuchowymi, co odnosi się do deficytu bramkowania i prze-

ciążenia sensorycznego kognitywnej fragmentacji. U zdrowych członków rodzin osób chorujących na schizofrenię stwierdzano w badaniach także gorszą supresję P50 i brane jest to pod uwagę jako związane z genetyczną podatnością na schizofrenię [37]. Badacze wskazują na hipokamp jako strukturę odpowiedzialną za proces sensorycznego bramkowania. Inhibicja bodźców jest zakłócana przez uwalnianie glutaminianu, kontrolowane przez interneurony GABA – ergiczne. Leki, które odhamowują GABA – ergiczne neurony poprawiają sensoryczne bramkowanie u chorych na schizofrenię. Także kora przedczołowa uczestniczy w bramkowaniu sensorycznym. Niektórzy badacze wskazują, że kora skroniowa ma główne znaczenie w generowaniu P50, a kora przedczołowa odpowiada zwłaszcza za proces bramkowania (redukcję amplitudy P50) [38]. W badaniu zauważono istotne statystycznie związki między deficytem supresji P50 a większymi trudnościami w uwadze, słabszą pamięcią roboczą i obniżoną prędkością przetwarzania informacji [39].

Badacze oceniali związki pomiędzy P50 i amplitudami S1 i S2 a funkcjami poznawczymi badanych osób z diagnozą schizofrenii. Ujawniono związki pomiędzy wynikami testów oceniających funkcje wykonawcze badanych a P50 oraz między ciągłą uwagą a amplitudą S2 [40]. Próbowano korelować wyniki P50 u pacjentów z diagnozą schizofrenii dotychczas nieleczonych farmakologicznie z wynikami testów poznawczych. Nie uzyskano istotnych korelacji [41]. Metaanaliza dokonana przez Ferreirę – Santosa i wsp. [42] wykazała, że rzadki bodziec wywołuje wyższą amplitudę P2 i dłuższą latencję tego załamka u badanych chorych z rozpoznaniem schizofrenii niż w grupie kontrolnej osób zdrowych. Metaanaliza McCleery’ego i wsp. [43] związana z analizą przetwarzania twarzy przez osoby z diagnozą schizofrenii ujawniła, że wyniki silnie wspierają obserwacje odmienności N170 i N250 w stosunku do badanych zdrowych osób, co stanowi neurofizjologiczne odzwierciedlenie zaburzonego przetwarzania obrazu twarzy przez osoby z diagnozą schizofrenii. Wyniki systematycznego przeglądu badań przetwarzania twarzy w schizofrenii wskazują, że amplituda P100 w odpowiedzi na pokazywane twarze jest mniejsza u pacjentów ze schizofrenią niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, co pokazuje, że zakłócenia przetwarzania społecznie istotnych bodźców wzrokowych rozpoczynają się już na wcześniejszych etapach przetwarzania niż sądzono. W badaniach tych wykazano również specyfikę emocjonalną deficytów charakterystyczną dla osób chorych [44]. Kolejne badania także potwierdzają zaburzoną percepcję twarzy, które wyrażają lęk, i różnice w zakresie P100 w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [45]. Przetwarzanie języka u osób z rozpoznaniem schizofrenii charakteryzuje też nieprecyzyjne kojarzenie w obrębie sieci semantycznych, co w badaniach wyraża się redukcją amplitudy N400 [46].

MMN jest obecnie brana pod uwagę jako możliwy marker rozwoju psychozy u osób z grup wysokiego ryzyka rozwoju schizofrenii oraz wyjątkowy kandydat na biomarker charakterystyczny i specyficzny dla tej choroby [47, 48]. Identyfikacja markera podatności na wystąpienie psychozy w tej populacji ma zasadnicze znaczenie dla potencjalnego wprowadzenia wczesnych interwencji w przebiegu choroby [49, 50].

Bodatsch i wsp. [51] badali osoby z grup wysokiego ryzyka rozwoju psychozy i porównywali MMN osób, u których nie obserwowano objawów psychotycznych, z MMN osób ze stwierdzoną schizofrenią. U osób, u których wystąpiła schizofrenia,

już w dniu włączenia do badania amplituda MMN była niższa, podobna do wyników w grupie osób z pierwszym epizodem psychotycznym. Amplituda osób, które nie zachorowały, była podobna do tej w grupie kontrolnej osób zdrowych. Badania pokazały, że MMN może być wskaźnikiem czasu przejścia w psychozę osób z grup wysokiego ryzyka z bardziej nasilonymi różnicami w zakresie MMN w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych [51].

Badania Näätänen i wsp. [47-48] wykazały, że powtarzanie badań MMN/P3 w odstępach czasu może dostarczyć więcej istotnych informacji o progresji schizofrenii u badanej osoby z grupy wysokiego ryzyka niż którekolwiek z badań pojedynczo [52]. Amplitudy MMN/P3 są obniżone już w prodromalnej fazie schizofrenii, a MMN wskazuje na związek z zaburzeniami funkcji poznawczych i funkcjonalną niepełnością już w tej fazie choroby [53]. Badano MMN u hospitalizowanych pacjentów z diagnozą schizofrenii, doświadczających halucynacji słuchowych. Stwierdzono istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób w zakresie redukcji amplitudy w grupie badanej [54].

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań, które oceniałyby wpływ treningu poznawczego na czynność bioelektryczną mózgu osób chorujących na schizofrenię. Kariofillis i wsp. [55] badali wpływ treningu poznawczego (słuchowego lub wzrokowo-przestrzennego) na potencjały wywołane u pacjentów z diagnozą schizofrenii. Komputerowy trening trwał 2 tygodnie. Badano potencjały wywołane w paradymacie *odd-ball* przed treningiem, po 2 tygodniach treningu i po 2 miesiącach od treningu. W obu badanych grupach stwierdzono obniżenie latencji załamka P2 po treningu, a także w badaniu *follow-up*. Zwiększona amplituda P2 była związana z występowaniem objawów pozytywnych i gorszym funkcjonowaniem, wydłużona latencja zaś – z większym nasileniem myślenia stereotypowego. Trening wzrokowo-przestrzenny miał dłuższy trwający efekt w odniesieniu do latencji P2 niż trening słuchowy, może to jednak oznaczać, że deficyty dyskryminacji słuchowej u osób ze schizofrenią wymagają bardziej intensywnego treningu, aby możliwe było uzyskanie stabilnej zmiany [55]. W badaniu Popova i wsp. [56] badacze porównywali trening pamięci i trening słuchowy ze standardowym poznawczym programem rehabilitacyjnym. Oba treningi wpływały na normalizację M50 (magnetoencefalograficznej wersji P50) w okresie 4 tygodni badania. Nie kontynuowano tego projektu, stąd nie wiadomo, jak długo trwała była owa poprawa.

Rass i wsp. [57] z kolei badali wpływ wzrokowych i słuchowych ćwiczeń rehabilitacyjnych z zastosowaniem komputera. Nie stwierdzili istotnej poprawy słuchowych P300 ani w badaniu bezpośrednio po zastosowanym oddziaływaniu, ani w długotrwałej obserwacji.

Wyniki badań potencjałów wywołanych zależnych od zdarzenia u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wskazują na liczne odchylenia w czynności bioelektrycznej mózgu w czasie przetwarzania informacji w porównaniu do osób bez zaburzeń psychicznych. Leki przeciwpsychotyczne nie poprawiają w satysfakcjonujący klinicznie sposób funkcji poznawczych u pacjentów z diagnozą schizofrenii [4, 18–22]. Uzasadnia to potrzebę badań nad niefarmakologicznymi metodami neuromodulacji i neurostymulacji mózgu u tych pacjentów. Wśród potencjalnych oddziaływań, które

mogą okazać się efektywne w rehabilitacji funkcji poznawczych chorych na schizofrenię, można wymienić: TMS, tDCs i EEG Biofeedback. EEG Biofeedback umożliwia modulowanie aktywności mózgu w celowy sposób w zakresie niewielkich objętościowo okolic mózgu. Ma przy tym kilka zalet, które sprawiają, że przeważa on nad innymi technikami neuromodulacji: osoby, u których przeprowadzany jest EEG Biofeedback, uczą się modulować aktywność bioelektryczną mózgu zgodnie z oczekiwaniami, bez konieczności stosowania zewnętrznego sprzętu do stymulacji, i niektóre badania potwierdzają, że efekty takich oddziaływań utrzymują się przez długi czas [58]. Badania wpływu komputerowego treningu poznawczego wskazują na możliwość modyfikacji czynności bioelektrycznej mózgu pacjentów z diagnozą schizofrenii przez stosowanie treningu. Zachęcające wyniki badań wpływu komputerowych treningów poznawczych na morfologię potencjałów wywołanych zależnych od zdarzenia u pacjentów z diagnozą schizofrenii zachęcają do badań nad możliwym rehabilitacyjnym oddziaływaniem EEG Biofeedback na funkcje poznawcze u tych pacjentów.

Rehabilitacja oparta na EEG Biofeedback u pacjentów z diagnozą schizofrenii

Pomimo stosowania tej metody w praktyce nie jest rozstrzygnięte znaczenie EEG Biofeedback jako oddziaływania rehabilitacyjnego w odniesieniu do funkcji poznawczych w schizofrenii. EEG Biofeedback opiera się na koncepcjach warunkowania instrumentalnego, na założeniach, że aktywność bioelektryczna mózgu może być modulowana przez bodźce warunkujące [35, 59]. Po raz pierwszy wykazano to w badaniach elektroencefalograficznych w latach trzydziestych i czterdziestych XX wieku, w odniesieniu do blokowania rytmu alfa [17, 59]. W badaniach kojarzono bodźce słuchowe z bodźcami świetlnymi i stopniowo „trenowano” rytm alfa, żeby blokował się już po stymulacji słuchowej. Kolejne badania, przeprowadzone w latach sześćdziesiątych, potwierdziły, że możliwe jest warunkowane blokowanie rytmu alfa, a także modulowanie synchronizacji EEG z zastosowaniem warunkowania operacyjnego [17].

W latach sześćdziesiątych XX wieku wykazano, że stosując neuroterapię, można nauczyć pacjentów promowania prawidłowego funkcjonowania bioelektrycznego mózgu przez normalizowanie dysfunkcyjnych fal mózgowych charakteryzujących się nadmierną aktywnością fal wolnych. Badania Vialatte’a i Regana wykazały, że wielokrotna stymulacja pozytywnie wpływa na składowe odpowiedzi na bodziec, zmianę siły połączeń międzyneuronalnych oraz wzrost liczby połączeń synaptycznych [59–62].

Oscylacje synchroniczne są skorelowane z funkcjami poznawczymi: percepcją, uwagą i pamięcią. Wykazano związek rytmu theta z procesami uczenia się i pamięci. Rytm ten może indukować neuroplastyczne zmiany na poziomie synaps jako długotrwałe wzmocnienie lub osłabienie synaptyczne, co z kolei wiąże się z tworzeniem lub zanikaniem śladów pamięciowych i pamięcią długotrwałą [62]. Rehabilitacyjny potencjał tych oddziaływań opiera się na plastyczności neuronalnej i uczeniu się zachowań w celu poprawy funkcji poznawczych [63–65]. W odniesieniu do pacjentów z diagnozą schizofrenii proponuje się – na podstawie doświadczeń klinicznych, ale nie badania randomizowanych grup – wzmocnianie aktywności alfy w prawej okolicy ciemieniowej, zmniejszanie aktywności 2–5 Hz w lewej okolicy czołowej, a także redukcję

szybkiej czynności theta we wszystkich okolicach, w których przeprowadzano trening [66]. Gruzelier [67] sugeruje, że prowadzenie właściwego i długotrwałego treningu może w sposób istotny klinicznie poprawić funkcjonowanie pacjentów z diagnozą przewlekłej schizofrenii. Zastosowanie metody EEG Biofeedback jest szczególnie interesujące w związku z rozwojem konektomiki i rozumienia mózgu jako złożonej sieci wzajemnie połączonych elementów, w której dokonywanie zmian (modulacji) w jednej okolicy może mieć istotne skutki w okolicach odległych od źródła modulacji.

Badacze oceniali, w jaki sposób mózg dynamicznie włącza różne okolice w zależności od trudności zadania. Do analizy wykorzystywano *machine learning*. Typowe badanie neurofeedbacku z użyciem tych narzędzi mogłoby przebiegać w następujący sposób: trenowano by model statystyczny, który dyskryminuje wzorce aktywacji mózgu w odpowiedzi na różne bodźce, zaprezentowano by podmiotowi bodziec, prosząc, by osoba poddawana temu oddziaływaniu dokonała mentalnej operacji na tym bodźcu. W dalszej kolejności odkodowano by zmieniony wzorzec aktywności mózgu za pomocą modelu statystycznego, dostosowano bodziec na podstawie nowego stanu mózgu i poproszono badanego o powtórzenie mentalnego działania.

Zdolność do przekształcania stanów behawioralnych w oparciu o leżące u ich podłoża dynamizmy mózgowe jest przydatna także w najnowszych badaniach nad mechanizmami uwagi [25]. Trousselardi wsp. stosowali EEG Biofeedback w celu obniżenia odczuwanego lęku przez kontrolowanie i wizualizowanie tętna i zmienności akcji serca, a także synchronizacji rytmu oddechu i rytmu serca u pacjentów ze stabilną klinicznie schizofrenią. Wprowadzenie tej formy oddziaływania nie indukowało urojeń czy innych objawów psychotycznych, natomiast poprawiało emocjonalne funkcjonowanie pacjentów. Nie wpływało jednak na funkcje poznawcze [68].

W literaturze przedmiotu istnieje opis przypadku 21-letniego mężczyzny z diagnozą nieodróżnioną schizofrenii, który przez 18 miesięcy od zachorowania był leczony aripiprazolem i miał prowadzony intensywny trening EEG Biofeedback. W ilościowej analizie EEG zidentyfikowano statystycznie istotne zaburzenia koherencji, które pojawiły się wraz z długością czasu trwania choroby. Oba oddziaływania doprowadziły do istotnej poprawy funkcjonowania pacjenta [69].

W badaniu 51 nieleczonych farmakologicznie osób z diagnozą schizofrenii oceniano QEEG i ustalano rozbieżność *z-scores* QEEG badanych w odniesieniu do norm. Na tej podstawie ustalano protokoły EEG Biofeedback. Dążono do zmniejszenia nasilenia hiperkoherencji (okolic, które wykazywały zwiększoną koherencję w odniesieniu do norm) – ustalano te okolice przez analizę QEEG w sekwencjach dla wszystkich okolic mózgu.

Hyperkoherencja jest uważana za brak zróżnicowania funkcji mózgu lub obniżenie „elastyczności” funkcjonalnej. Poprawa w zakresie skali PANSS wynosiła ponad 20% i była istotna statystycznie; dotyczyła zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów. Analiza wyników *baseline* QEEG uzasadniała zakwalifikowanie czynności bioelektrycznej mózgu wszystkich badanych jako podobnej do czynności osób z przewlekłą schizofrenią. Po zastosowaniu protokołu EEG Biofeedback czynność bioelektryczna 19 badanych różniła się istotnie od czynności osób z diagnozą przewlekłej schizofrenii [70].

W 1995 roku po raz pierwszy zastosowano rt-fMRI [71], natomiast dowody na możliwość stosowania tej metody w neurorehabilitacji zaprezentowano w 2005 roku [72]. Zmiany w odpowiedzi fMRI po przeprowadzeniu EEG Biofeedback w docelowych sieciach neuronalnych obserwowano już po pojedynczej 30-minutowej sesji [73], a po wielu sesjach w specyficznych okolicach odnoszących się do objawów [74]. rt-fMRI i EEG Biofeedback mogą być stosowane symultanicznie – wykorzystywana jest wówczas w zapisie i analizie badania przestrzenna rozdzielczość fMRI i czasowa EEG [75].

Ruiz i wsp. [76] przeprowadzili w 2013 roku wśród pacjentów z diagnozą schizofrenii trening rtf-MRI EEG Biofeedback kory przedniej wyspy obustronnie i badali wpływ tego treningu na rozpoznawanie emocji twarzy. Wykazali poprawę rozpoznawania wstępu, co było skorelowane z poziomem samoaktywacji prawej wyspy. Trening doprowadził także do zwiększenia liczby wchodzących i wychodzących połączeń przedniej wyspy. To badanie po raz pierwszy wykazało możliwość nauczenia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wolicjonalnej regulacji aktywności mózgu z użyciem rt-fMRI EEG Biofeedback i zmiany percepcji emocji, a także modulacji łączności sieci [76]. Cordes i wsp. [77] z kolei przeprowadzili badanie, w którym podjęli próbę poprawy funkcji poznawczych u badanych pacjentów z diagnozą schizofrenii z zastosowaniem treningu rt-fMRI EEG Biofeedback. Wytypowali jako obiecującą okolicę przednią część zakrętu obręczy jako strukturę istotnie zaangażowaną w procesy poznawcze w badaniu treningu rt-fMRI EEG Biofeedback prowadził do aktywacji grzbietowej części przedniego zakrętu obręczy u badanych osób z diagnozą schizofrenii, a u badanych osób z grupy kontrolnej aktywował brzuszną część. Funkcjonalnie część grzbietowa przedniego zakrętu obręczy aktywowana jest silnie w zadaniach poznawczych, natomiast brzuszna w procesach emocjonalnych. Autorzy badania podkreślają, że rt-fMRI Biofeedback stwarza możliwość bezpośredniego wpływania na docelowe sieci neuronalne i jednocześnie kontrolowanie uzyskiwanych efektów oddziaływania [77].

Podsumowanie

Zaburzenia poznawcze znacznie utrudniają osobom chorym na schizofrenię kontynuację pracy zawodowej czy nauki. Leki przeciwpsychotyczne nie poprawiają istotnie funkcji poznawczych [16]. Stąd istnieje konieczność poszukiwania nefarmakologicznych form rehabilitacji. Dotychczasowe badania wskazują na liczne odchylenia na różnych etapach przetwarzania informacji u osób z diagnozą schizofrenii w porównaniu z osobami zdrowymi, co uzasadnia w rehabilitacji poznawczej tych pacjentów potrzebę tworzenia nowych metod oddziałujących na czynność bioelektryczną mózgu. Metodą, która może znaleźć zastosowanie w rehabilitacji funkcji poznawczych u osób chorych na schizofrenię i modulowaniu czynności EEG, jest EEG Biofeedback. Pomimo stosowania tej metody w praktyce wciąż brakuje rozstrzygających ustaleń co do jej skuteczności w omawianym zakresie. Do tej pory przeprowadzono bardzo niewiele badań oceniających wpływ stosowanych terapii EEG Biofeedback na potencjały wywołane jako neurofizjologicznego wykładnika funkcji poznawczych osób z diagnozą

schizofrenii. Badacze proponują w odniesieniu do pacjentów z diagnozą schizofrenii w oparciu o doświadczenie kliniczne wzmacnianie aktywności alfy w prawej okolicy ciemieniowej, zmniejszanie aktywności 2–5 Hz w lewej okolicy czołowej, a także redukcję szybkiej czynności theta we wszystkich okolicach, w których przeprowadzany jest trening. Prowadzenie właściwego i długotrwałego treningu może w sposób istotny klinicznie poprawić funkcjonowanie pacjentów z diagnozą przewlekłej schizofrenii.

Dalszych badań wymaga ustalenie właściwych protokołów prowadzenia EEG Biofeedback u osób z diagnozą schizofrenii i ocena trwałości w czasie uzyskanej tą metodą poprawy funkcji poznawczych. Nowoczesne metody analizy danych i koncepcje konektomiki stwarzają potencjalne pole dla nowych protokołów terapeutycznych.

Szeroko stosowany EEG Biofeedback stanowi narzędzie, które może okazać się przydatne w rehabilitacji poznawczej chorych ze schizofrenią. Liczba naukowych badań, które pokazywałyby wartość tej metody w rehabilitacji osób chorujących na schizofrenię, wydaje się jednak wciąż niewystarczająca. Brak jest dowodów naukowych pochodzących z badań randomizowanych na skuteczność EEG Biofeedback w leczeniu schizofrenii. Konieczne jest zatem prowadzenie badań randomizowanych u pacjentów z diagnozą schizofrenii z przeprowadzaniem przed EEG Biofeedback i po nim QEEG lub fMRI, a także długotrwałego badania *follow-up* porównującego EEG Biofeedback ze standardową terapią farmakologiczną. Bolea [66] proponuje, aby EEG Biofeedback u pacjentów z diagnozą schizofrenii przeprowadzali doświadczeni praktycy, zwracając szczególną uwagę na wzmacnianie alfy w prawej okolicy ciemieniowej. Aktualnie proponowanie tej metody rehabilitacji poznawczej pacjentom jest eksperymentem terapeutycznym.

Piśmiennictwo

1. Kahn R. *Why Kraepelin was right: Schizophrenia as a cognitive disorder*. Neuropsychiatry Neuropsychologia. 2014;9(2): 41–47.
2. Widiger TA, Samuel DB. *Diagnostic categories or dimensions? A question for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fifth edition*. J. Abnorm. Psychol. 2005;114(4): 494–504.
3. Borkowska A. red. *Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii: aspekty neuropsychiatryczne i neuropsychologiczne*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; 2012.
4. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. *Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 2001;58(1): 24–32.
5. Harvey PD. *Cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia: Age related changes*. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2001;16(Suppl. 1):S78–85.
6. Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, Lucas-Ross M, Fallisard B. *Interest of a new instrument to assess cognition in schizophrenia: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)*. Encephale. 2008;34(6): 557–562.
7. Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. *Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: A longitudinal study*. Schizophr. Res. 1997; 24(3): 289–298.

8. Hoff P, Beer D. *Introductory remarks on the translation of Emil Kraepelin's paper Die Erscheinungsformen des Irreseins (1920)*. Hist. Psychiatry. 1992;3(12): 499–529.
9. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. *Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients*. Arch. Gen. Psychiatry. 1999;56(8): 749–754.
10. Riley E, McGovern D, Mockler D, Doku V, Ceallaigh S, Fannon D. *Neuropsychological functioning in first-episode psychosis – evidence of specific deficits*. Schizophr. Res. 2000; 43(1): 47–55.
11. Saykin A, Shtasel D, Gur R, Kester D, Mozley LH, Stafiniak P. *Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry. 1994;51(2): 124–131.
12. Schuepbach D, Keshavan M, Kmiec J, Sweeney J. *Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia*. Schizophr. Res. 2002;53(3): 249–261.
13. Townsend LA, Malla AK, Norman RM. *Cognitive functioning in stabilized first episode psychosis patients*. Psychiatry Res. 2001;104(2):119–131.
14. Addington D, Addington J, Robinson G. *Attributional style and depression in schizophrenia*. Can. J. Psychiatry. 1999;44(7): 697–700.
15. Floresco SB, Geyer MA, Gold LH, Grace AA. *Developing predictive animal models and establishing a preclinical trials network for assessing treatment effects on cognition in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2005; 31(4): 888–894.
16. Krabbendam L, Aleman A. *Cognitive rehabilitation in schizophrenia: A quantitative analysis of controlled studies*. Psychopharmacology. 2003; 169(3–4): 376–382.
17. Wichniak A, Ciołkiewicz A, Waliniowska E, Wołkow L, Wierzbička A, Jakubczyk T i wsp. *Zastosowanie badań potencjałów wywołanych związanych z wydarzeniami poznawczymi w psychiatrii*. Przegląd Lekarski. 2010; 67(9): 732–735.
18. Citrome L, Bilder RM, Volavka J. *Managing treatment-resistant schizophrenia: Evidence from randomized clinical trials*. J. Psychiatr. Pract. 2002;8(4): 205–215.
19. Weiss KA, Smith TE, Hull JW, Piper AC, Huppert JD. *Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and after psychotic*. Schizof. Bull. 2002; 28(2): 341–349.
20. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, Donohue EM, Spalding TA, Smith TT i wsp. *The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethyl lozapine in the unique clinical effects of clozapine*. Psychopharmacology (Berl.). 2004;177(1–2):207–216.
21. Keefe RS. *Cognitive deficits in patients with schizophrenia: Effects and treatment*. J. Clin. Psychiatry. 2007; 68(Suppl. 14): 8–13.
22. Acheson DT, Twamley EW, Young JW. *Reward learning as a potential target for pharmacological augmentation of cognitive remediation for schizophrenia: A roadmap for preclinical development*. Front. Neurosci. 2013;7:103. Doi:10.3389/fnins.2013.00103.
23. Szelenberger W. *Potencjały wywołane*. Warszawa: Elmiko; 2001.
24. Szabela D. *Potencjały wywołane w praktyce lekarskiej*. Łódź: Łódzkie Towarzystwo Naukowe; 1999.
25. Thompson M, Thompson L. *Neurofeedback. Wprowadzenie do podstawowych koncepcji psychofizjologii stosowanej*. Wrocław: Biomed Neurotechnologie; 2012.
26. Zubin J, Sutton S, Steinhauer S. *Event-related potential and behavioral methodology in psychiatric research*. W: Shagass C, Josiassen R, Roemer R. red. *Brain electrical potentials and psychopathology*. New York, NY: Elsevier Science Publishing; 1986. S. 1–26.

27. Friedman D. *Event-related potentials in populations at genetic risk: A methodological review*. W: Rohrbaugh J, Parasuraman R, Johnson R Jr. red. *Event-related brain potentials: Basic issues and applications*. Oxford, U.K.: Oxford University Press; 1990. S. 310–332.
28. Kamarajan Ch, Porjesz B. *Advances in electrophysiological research*. Alcohol. Res. 2015;37(1): 53–87.
29. Thibaut F, Boutros NN, Jarema M, Oranje B, Hasan A, Daskalakis ZJ i wsp. *Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology*. World J. Biol. Psychiatry. 2015;16(5): 280–290.
30. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. *Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: A retrospective longitudinal study*. Biol. Psychiatry. 2000;47(5): 434–449.
31. Simson R, Vaughan HG Jr, Ritter W. *The scalp topography of potentials in auditory and visual discrimination tasks*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1977; 42(4): 528–535.
32. Soltani M, Knight RT. *Neural origins of the P300*. Crit. Rev. Neurobiol. 2000;14(3–4): 199–224.
33. Stelt van der O, Belger A. *Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2007;33(4): 955–970.
34. Thatcher R. *EEG normative databases and EEG Biofeedback*. Journal of Neurotherapy. 1998;2(4): 8–39.
35. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. *Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism*. Science. 1984;225(4669): 1493–1496.
36. Hill SY, Steinhauer S, Lowers L, Locke J. *Eight-year longitudinal follow-up of P300 and clinical outcome in children from high-risk for alcoholism families*. Biol. Psychiatry. 1995;37(11): 823–827.
37. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. *Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives*. Am. J. Psychiatry. 1998;155(12): 1691–1694.
38. Vlček P, Kohútová B, Polák J, Brunovsky M. *Neuropharmacological profile of selected areas responsible for the inhibition of P50 wave: From the P50 wave to off-label treatment of schizophrenia*. Conference Paper. 19th Biennial Conference. 2016; 10: 149.
39. Hamilton HK, Williams TJ, Ventura J, Jasperse LJ, Owens EM, Miller GA i wsp. *Clinical and cognitive significance of auditory sensory processing deficits in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry. 2017; 175(3): 275–283.
40. Toyomaki A, Hashimoto N, Kako Y, Tomimatsu Y, Koyama T, Kusumi I. *Different P50 sensory gating measures reflect different cognitive dysfunctions in schizophrenia*. Schizophr. Res. Cogn. 2015; 2(3): 166–169.
41. Chen D, Yanli L, Yang K, Wang N, Nie Y, Zhang J, Zhang X. *Correlation between cognitive function and P50 sensory gating in patients with drug-naïve first-episode schizophrenia*. Chinese Mental Health Journal. 2015; (10): 733–737.
42. Ferreira-Santos F, Silveira C, Almeida PR, Palha A, Barbosa F, Marques-Teixeira J. *The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task*. Clin. Neurophysiol. 2012;123(7): 1300–1308.
43. McCleery A, Lee J, Joshi A, Wynn JK, Hellemann GS, Green MF. *Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia*. Biol. Psychiatry. 2015; 77(2): 116–126.
44. Earls HA, Curran T, Mittal V. *Deficits in early stages of face processing in schizophrenia: A systematic review of the P100 component*. Schizophr. Bull. 2016; 42(2): 519–527.
45. Lee JS, Park G, Song MJ, Choi KH, Lee SH. *Early visual processing for low spatial frequency fearful face is correlated with cortical volume in patients with schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016;12: 1–14.

46. Jacob M, Ford J, Roach B, Calhoun VD, Mathalon D. 963. *linking time and space to identify neural mechanisms of semantic processing impairments in schizophrenia: An ERP-fMRI "Fusion" Study*. Biol. Psychiatry. 2017;81(10, Suppl.): S389–390.
47. Light GA, Näätänen R. *Mismatch negativity is a breakthrough biomarker for understanding and treating psychotic disorders*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(38): 15175–15176.
48. Näätänen R, Todd J, Schall U. *Mismatch negativity (MMN) as biomarker predicting psychosis in clinically at-risk individuals*. Biological Psychology. 2016; 116: 36–40.
49. Perez VB, Woods SW, Roach BJ, Ford JM, McGlashan TH, Srihari VH i wsp. *Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: Forecasting psychosis risk with mismatch negativity*. Biol. Psychiatry. 2014;75(6): 459–469.
50. Belger A, Yucel GH, Donkers FC. *In search of psychosis biomarkers in high-risk populations: Is the mismatch negativity the one we've been waiting for?* Biol. Psychiatry. 2012; 71(2):94–95.
51. Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I. *Prediction of psychosis by mismatch negativity*. Biol. Psychiatry. 2011;69(10): 959–966.
52. Rudolph ED, Ells EM, Campbell DJ, Abriel SC, Tibbo PG, Salisbury DF i wsp. *Finding the missing stimulus mismatch negativity (MMN) in early psychosis: Altered MMN to violations of an auditory gestalt*. Schizophr. Res. 2015; 166(1–3): 158–163.
53. Haigh SM, Coffman BA, Salisbury DF. *Mismatch negativity in first-episode schizophrenia: A meta-analysis*. Clin. EEG Neurosci. 2017;48(1): 3–10.
54. Fisher D, Labelle A, Knott V. *Alterations of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness*. Schizophr. Res. 2012; 139(1–3): 237–245.
55. Kariofillis D, Sartory G, Kärger Ch, Müller BW. *The effect of cognitive training on evoked potentials in schizophrenia*. Schizophr. Res. Cogn. 2014;(1): 180–186.
56. Popov T, Jordanov T, Rockstroh B, Elbert T, Merzenich MM, Miller GA. *Specific cognitive training normalizes auditory sensory gating in schizophrenia: A randomized trial*. Biol. Psychiatry. 2011;69(5): 465–471.
57. Rass O, Forsyth J, Bolbecker A, Hetrick W, Breier A, Lysaker P i wsp. *Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia: A randomized single-blind pilot study*. Schizophr. Res. 2012;139(1–3): 92–98.
58. Bassett DS, Khambhati AN. *A network engineering perspective on probing and perturbing cognition with neurofeedback*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2017; 1396(1): 126–143.
59. Kossut M. *Mechanizm plastyczności mózgu*. Warszawa Wydawnictwo PZWL; 1993.
60. Wichniak A, Basińska – Starzycka A, et al. *Zastosowanie badań potencjałów wywołanych w ocenie funkcji poznawczych*. Wiad. Psych. 2006; 9: 193.
61. Vialatte F, Maurice M, Dauwels J, Cichocki A. *Steady-state visually evoked potentials: Focus on essential paradigms and future perspectives*. Prog. Neurobiol. 2010; 90(4): 418–438.
62. Regan D. *Steady-state evoked potentials*. JOSA. 1977; 67(11): 1475–1489.
63. Leszkowicz E. *Znaczenie czynnościowe ośrodkowych rytmów synchronicznych ze szczególnym uwzględnieniem rytmu theta*. Sen. 2007;1(7): 25–37.
64. Kolb B, Teskey G, Gibb R. *Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain*. Front. Hum. Neurosci. 2010; 4: 204.
65. Sulzer J, Sitaram R, Blefari ML, Kollias S, Birbaumer N, Stephan KE i wsp. *Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain*. Neuroimage. 2013; 75: 176–184.

66. Bolea AS. *Neurofeedback treatment of chronic inpatient schizophrenia*. Journal of Neurotherapy. 2010; 14(1): 47–54.
67. Gruzelić J. *Self regulation of electrocortical activity in schizophrenia and schizotypy: A review*. Clin. Electroencephalogr. 2000; 31(1): 23–29.
68. Trousselard M, Canini F, Claverie D, Cungi C, Putois B, Franck N. *Cardiac coherence training to reduce anxiety in remitted schizophrenia, a pilot study*. Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2016; 41(1): 61–69.
69. Schummer GJ, Stietz J. *qEEG guided neurofeedback to treat schizophrenia: A case study*. Journal of Neurotherapy. 2013; 17(4): 265–271.
70. Surmeli T, Ertem A, Erlap E, Kos IH. *Schizophrenia and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: A clinical case series*. Clin. EEG Neurosci. 2012; 43(2): 133–144.
71. Cox RW, Jesmanowicz A, Hyde JS. *Real-time functional magnetic resonance imaging*. Magn. Reson. Med. 1995; 33(2): 230–236.
72. deCharms RCh, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji Di *wsp. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI*. Proc. Natl Acad. Sci. U S A. 2005; 102(51): 18626–18631.
73. Ros T, Théberge J, Frewen PA, Kluetsch R, Densmore M, Calhoun VD *i wsp. Mind over chatter: Plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback*. Neuroimage. 2013; 65: 324–335.
74. Lévesque J, Beauregard M, Mensour B. *Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance imaging study*. Neurosci. Lett. 2006; 394(3): 216–221.
75. Zotev V, Phillips R, Yuan H, Misaki M, Bodurka J. *Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback*. Neuroimage. 2014; 85(Pt 3): 985–995.
76. Ruiz S, Lee S, Soekadar SR, Caria A, Veit R, Kircher T. *Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia*. Hum. Brain Mapp. 2013; 34(1): 200–212.
77. Cordes JS, Mathiak KA, Dyck M, Alawi EM, Gaber TJ, Zepf FD *i wsp. Cognitive and neural strategies during control of the anterior cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia*. Front. Behav. Neurosci. 2015; 9: 169. doi:10.3389/fnbeh.2015.00169

Adres: Renata Markiewicz
Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-124 Lublin, ul. Szkolna 18
e-mail: renatamarkiewicz@umlub.pl

Otrzymano: 11.11.2017
Zrecenzowano: 28.07.2018
Otrzymano po poprawie: 10.12.2018
Przyjęto do druku: 3.01.2019