



## Laura Díaz i Hernández

Psychiatric Services  
University of Bern (UPD),  
University Hospital of  
Psychiatry, Psychiatric  
Electrophysiology Unit,  
Translational Research  
Center (Berna, Suïssa)



Laura Díaz i Hernández

## 'Neurofeedback': una promesa per al tractament simptomàtic de malalties mentals

### Resum

En persones que pateixen esquizofrènia, el tractament farmacològic és l'opció per excel·lència per intentar controlar símptomes psicòtics, com ara les al·lucinacions i els deliris. Malauradament aquests tractaments són encara insuficients, ja que per una banda produeixen efectes secundaris importants i per l'altra no són efectius per a totes les persones afectades.

En aquest estudi, vam investigar la possibilitat d'utilitzar *neurofeedback* com a tractament de certs símptomes psicòtics. Amb el nostre protocol, els participants van aprendre a alterar voluntàriament la presència d'uns patrons d'activitat elèctrica cerebral particulars mesurats amb l'electroencefalograma. Aquests patrons (microestats) estan relacionats amb certes funcions mentals normals (com ara identificar estímuls prominents i reorientar-hi l'atenció), però la seva presència anormal en pacients correlaciona amb certs símptomes psicòtics. Després de 20 sessions, vam demostrar que és possible utilitzar *neurofeedback* per regular microestats satisfactòriament.

El pas següent és traslladar aquest protocol de *neurofeedback* a la pràctica clínica com a tractament complementari, sense efectes secundaris i no invasiu. Fem la hipòtesi que els pacients també aprendran a regular la seva fisiologia cerebral amb *neurofeedback*, i que això disminuirà els símptomes, cosa que contribuirà a millorar la seva qualitat de vida, especialment la de tots els pacients que avui en dia no responen al tractament farmacològic.

**Paraules clau:** neurofeedback, esquizofrènia, microestats, tractament, electroencefalografia

## Introducció

Quan parlem de trastorns psicòtics, com ara l'esquizofrènia, la imatge que ens ve a la ment és d'una persona que de vegades perd el contacte amb la realitat i actua en conseqüència (i pot arribar a ser un perill per a si mateixa o per a altres persones del seu entorn). Aquesta imatge simplificada està molt lluny de la realitat de la complexitat del trastorn, però sí que representa una part dels símptomes que aquests pacients pateixen com ara les al·lucinacions, els deliris i les alteracions del pensament.

El tractament farmacològic és l'opció per excel·lència per intentar controlar aquests símptomes. I si bé és de gran ajuda i efectiu en molts pacients, hi ha un percentatge de persones (30%, Ritsner 2010; Shergill *et al.* 1998) que no responen a la medicació i els símptomes persisteixen. A més aquesta medicació té tendència a produir una sèrie d'efectes secundaris que poden arribar a ser greus i fer necessària la presa d'altres fàrmacs per compensar-ne els efectes. Per aquest i altres motius l'adherència al tractament farmacològic no és òptima, fet que pot causar una recaiguda quan el pacient deixa de prendre la medicació. Per tant, és raonable dir que, avui en dia, els tractaments farmacològics per a persones amb trastorns psicòtics són insuficients.

Per fer justícia, d'una banda, a una necessitat percebuda per l'opinió pública així com pels pacients i els professionals que se'n fan càrrec, i d'altra banda, a l'obligació clínica de basar tractaments en evidència científica, durant els darrers cinc anys hem estat desenvolupant i avaluant objectivament un tractament no farmacològic per a pacients amb esquizofrènia basat en el *neurofeedback*, un mètode fàcilment traslladable a l'àmbit clínic (descriu més endavant).

La motivació per desenvolupar aquest tractament es troba en diferents descobriments científics sobre els microestats dels darrers anys, acompanyada pel desenvolupament tècnic dels mètodes de neuroimatge elèctrica (electroencefalograma) i *neurofeedback*.

## Electroencefalograma

L'electroencefalograma (EEG) serveix per enregistrar l'activitat elèctrica del cervell (les ones cerebrals). Aquesta activitat convertida en dades es pot analitzar matemàticament per avaluar funcions i estats del cervell. Per exemple, les ones

Laura Díaz i Hernández, anys després d'haver estudiat a Andorra (Escola Andorrana) i a Barcelona, on va obtenir la llicenciatura en psicologia (Universitat Autònoma de Barcelona), es va traslladar a Suïssa per fer un màster en neurociències (Universitat de Ginebra, 2010-2012). Tot seguit va fer el doctorat en neurociències i ciències de la salut (Translational Research Center, Universitat de Berna, 2012-2016), especialitzant-se en el desenvolupament de nous tractaments per a pacients amb malalties mentals; específicament, *neurofeedback* per al tractament d'un grup de símptomes patits per pacients amb trastorn psicòtic. Els resultats dels experiments van ser positius i va continuar treballant com a investigadora postdoctoral a Berna per començar un assaig clínic en el mateix tema (2016-2017). Al mateix temps va començar a treballar com a cap d'un departament de nova creació per donar suport a la recerca mèdica de la universitat en relació amb la cerca de literatura científica. El seu interès principal durant la seva carrera científica és desenvolupar nous tractaments clínics, fomentant d'aquesta manera el trasllat de descobriments científics de la universitat a la vida real.

correu electrònic:

[laura.d.h@gmail.com](mailto:laura.d.h@gmail.com)

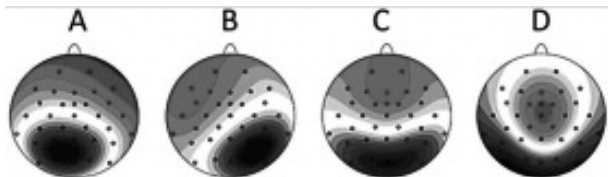
cerebrals mostren diferents patrons depenent del que estem fent durant l'activitat diària o durant les diferents fases del son, i també hi ha patrons específics d'activitat elèctrica cerebrals presents només en persones amb certes malalties psiquiàtriques o neurològiques. Això fa que l'EEG s'utilitzi com a eina clínica que ajuda en el diagnòstic d'algunes malalties com ara l'epilèpsia.

### Microestats

Durant els anys 70-80, Dietrich Lehmann i els seus col·laboradors (The KEY Institute for Brain-Mind Research, Universitat de Zuric, Suïssa) van desenvolupar el concepte de microestats temporals de l'activitat elèctrica del cervell analitzant les dades obtingudes amb l'EEG amb una precisió de mil·lisegons (el seu centre d'atenció no va ser en l'anàlisi de freqüències, que era el més utilitzat, sinó que van prendre el temps com a referència). Amb aquesta precisió van trobar una sèrie de patrons o configuracions del camp elèctric que no canviaven a l'atzar, sinó que es repetien i persistien de manera quasi estable, sense superposar-se, durant certs períodes de temps (d'entre 80 ms i 120 ms), i d'aquí el nom de *microestats* (Lehmann D. 1987). Una característica molt interessant dels microestats és que durant el repòs (quan la persona no està fent o pensant en res en particular, i no està adormida), només hi ha un nombre limitat de possibles microestats (o configuracions en les quals l'activitat elèctrica del cervell es concentra). Tot i que hi ha debat científic en relació amb la quantitat de microestats presents, fins ara la majoria d'estudis ha trobat que quatre és un nombre de microestats adequat per explicar les dades, i se'ls ha identificat com a classes A, B, C i D (figura 1).

Cada microestat és una manifestació de l'estat funcional global del cervell en un moment donat. És a dir, que no representen l'activitat d'una àrea en particular, sinó la suma de l'activitat de totes les àrees que estan actives en un

Figura 1. Representació gràfica dels quatre microestats investigats més sovint quan la persona està en repòs. Cada punt representa un elèctrode de l'EEG on l'activitat elèctrica del cervell és mesurada. Els colors representen les diferències de potencial elèctric en relació amb la referència (positives en vermell i negatives en blau). Els microestats A i B tenen eixos diagonals del camp elèctric, el microestat C té una orientació anteroposterior i el microestat D té una localització frontocentral. Les imatges estan vistes des de dalt i l'esquerra de la imatge correspon a l'esquerra del cap.



moment donat. I cada microestat és originat per un conjunt diferent d'activitat neural, cosa que ens porta a assumir que diferents microestats reflecteixen diferents funcions cerebrals (Koenig et al.1998; Koenig et al.1999; Lehmann et al.1998). Per tant, durant el repòs el cervell aniria activant diferents regions en xarxes de manera no aleatòria, i això ens donaria la capacitat de poder respondre a qualsevol tipus d'estimulació o esdeveniment.

### **Quina és la relació dels microestats amb els símptomes psicòtics?**

Koenig i col·laboradors van estudiar els microestats en persones que patien esquizofrènia i van descobrir que tant les persones sanes com aquelles amb el trastorn compartien els mateixos microestats, però que les característiques dels microestats eren diferents en els dos grups (Koenig, Lehmann, Merlo, Kochi, Hell and Koukkou 1999). Les característiques dels microestats que es poden mesurar són: la topografia (configuració de les diferències de potencial), la duració (cada cop que un microestat apareix durant quanta estona està present), l'ocurrència (quantas vegades per segon un microestat apareix) i la contribució (una mesura integrada de la duració i l'ocurrència que indica quin percentatge de temps un microestat ha estat present). Més estudis duts a terme durant els darrers 15 anys (Rieger et al. 2016), han posat de manifest les diferències en microestats entre pacients i persones sanes. Entre d'altres, els pacients amb esquizofrènia presenten un microestat D més curt que el de les persones sanes i un allargament del microestat C. Aquesta combinació de microestats aberrants estaria relacionada amb problemes amb la integració de la informació de l'entorn i amb el processament erroni d'estímuls prominents (Britz et al. 2010; Khanna et al.2015), funcions afectades en aquests pacients.

En el nostre estudi, estàvem particularment interessats en el microestat D, ja que a més de ser un estat que és més curt en pacients, presenta la particularitat d'escurçar-se encara més en els moments en què els pacients tenen al·lucinacions (Kindler et al. 2011). Igualment interessant és el fet que el microestat D s'allarga una mica quan les al·lucinacions desapareixen (tot i que encara és més curt que en les persones sanes). A més, quan la medicació funciona, els microestats també tendeixen a normalitzar-se (Kikuchi et al.

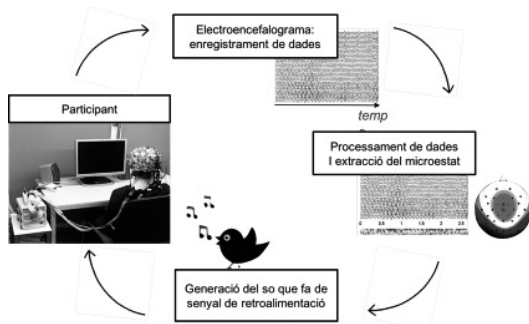
2007). D'aquí es deriva la nostra qüestió científica: *Si podem influir en la presència d'aquests microestats molt probablement podem alhora influir en la presència dels símptomes amb què estan relacionats. Si això és així, necessitem una tècnica que ens permeti saber en temps real en quin microestat es troba el cervell d'una persona i alhora intentar influir-hi, i aquí és on entra en joc el neurofeedback.*

### 'Neurofeedback' com a eina de tractament

El *neurofeedback* és una tècnica que forma part d'un grup més ampli de teràpies englobades dins el concepte de *biofeedback*. Aquestes tècniques s'utilitzen com a tractament o com a complement a un altre tractament per tractar símptomes en trastorns d'ansietat, hiperactivitat o epilèpsia, entre d'altres.

La característica principal del *neurofeedback* és que permet a la persona influir en funcions fisiològiques sobre les quals no tenim una percepció conscient. Això és possible mitjançant un sistema tancat de retroalimentació que informa la persona en tot moment sobre l'estat de la funció fisiològica que es vol influir voluntàriament (figura 2). Per exemple, si tinguéssim molta tensió muscular que ens provoqués mal de cap, podríem posar elèctrodes sobre els músculs del front i el coll, i el sistema podria informar la persona de la quantitat de tensió que tenen. Així la persona podria canviar la tensió que fa en aquelles músculs i relaxar-los. En el cas dels microestats seria un procediment similar. Un EEG posat al cap de la persona enregistra l'activitat elèctrica del cervell en tot moment mentre la sessió té lloc. Mitjançant una anàlisi de dades molt ràpida, el sistema avalua quin microestat està

Figura 2. Elements del sistema tancat de retroalimentació o neurofeedback. La persona porta un sistema d'electroencefalograma que està constantment enregistrant l'activitat elèctrica cerebral. Alhora l'ordinador analitza les dades de l'EEG per determinar quin és el microestat present en cada moment. Un so és generat en funció de la duració del microestat. La persona sent aquest so i gràcies a ell té informació del seu estat cerebral, del qual no pot tenir consciència de cap altra manera. Això permet a la persona aprendre a influir en la presència del microestat. El cicle de retroalimentació és constant



present en cada moment i emet un senyal sonor per indicar-ho. La persona no rep en cap moment instruccions sobre què ha de fer per poder influir en la presència dels microestats, però en sentir el so és capaç d'aprendre a influir en el microestat que està tenint lloc, voluntàriament però sense saber exactament com (així com en el nostre exemple anterior la persona era capaç de reduir la tensió muscular).

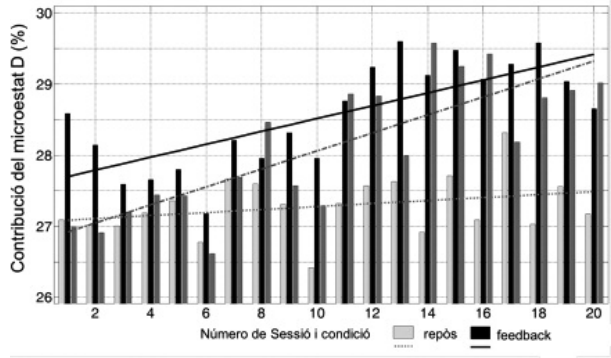
En l'estudi van participar 20 persones sanes, que durant un mes i mig van fer quatre sessions setmanals de *neurofeedback* per regular la presència del microestat D. Durant cada sessió els participants, asseguts sols en una sala tranquil·la amb l'EEG al cap, podien escoltar un so agradable quan aconseguien allargar el microestat D per sobre d'un llindar establert individualment per cada persona (Diaz Hernandez et al. 2016).

Va ser necessari començar l'estudi amb persones sanes enlloc de directament amb pacients, ja que aquest és un pas previ imprescindible quan es comença a desenvolupar un tractament clínic (igual, per exemple, que quan es desenvolupa en tractament farmacològic per a una malaltia, sempre es fan assaigs clínics amb persones sanes per tal de determinar possibles efectes secundaris del medicament. Després d'aquesta fase comencen els assaigs clínics amb pacients).

### **Resultats i discussió**

La majoria dels participants va poder aprendre a regular la duració del seu microestat D. Això sí, no tots ho van fer de la mateixa manera ni en el mateix moment de les 20 sessions. Si miremla mitjana dels resultats de tots els participants alhora, en general podem dir que durant les primeres 10 sessions no estava gaire clar com aconseguir allargar la presència del microestat D (figura 3). Hi havia sessions amb molt d'èxit seguides de sessions on semblava que l'aprenentatge havia desaparegut. En aquest temps els participants intentaven per assaig i error trobar una estratègia que els permetés canviar la presència del microestat, però aquesta només funcionava de tant en tant. En canvi, entre les sessions 11 i 20, es va poder veure que en general els resultats milloraven i els participants eren capaços d'influir en el microestat. Encara més encoratjador va ser el descobriment que sis mesos després de la darrera sessió de *neurofeedback*, en una sessió extra de

Figura 3. Resultats de l'entrenament durant les 20 sessions col·lapsant les dades de tots els participants. Per a cada sessió hi ha tres barres, la grisa clara representa el percentatge de contribució del microestat D durant blocs de descans. En aquests blocs els participants estan en repòs i no intenten canviar la presència del microestat. És una línia base. La barra de color negre representa el valor que pren la contribució de microestat D durant els blocs en què els participants intenten influir en la presència del microestat. En aquest moment poden sentir el so que és la senya de retroalimentació o *feedback*. L'última barra gris no està explicada en aquest article. Representa el valor de la contribució del microestat en blocs de transferència. Són blocs on els participants intenten influir en el microestat però no reben cap so de *feedback*, així que no poden saber si ho estan fent correctament (Díaz Hernandez, Rieger, Baenninger, Brandeisand Koenig 2016).



seguiment, vam veure com els resultats que s'havien aconseguit durant l'entrenament amb *neurofeedback* s'havien mantingut malgrat el pas del temps.

Vam portar l'anàlisi de dades una passa més allà, i vam buscar perfils d'aprenentatge entre els participants. Igual que no totes les persones aprenen a muntar en bici amb la mateixa facilitat o arriben al mateix nivell d'equilibri, també podem dir que una persona que està aprenent a regular una funció cerebral ho farà dins d'uns paràmetres particulars que no seran iguals als del participant següent. La nostra anàlisi va mostrar que hi havia dos tipus de perfils d'aprenentatge per al nostre protocol de *neurofeedback*. Hi havia participants als quals des del principi se'ls donava bé la tasca de regular el microestat i els seus resultats eren més o menys estables durant tot l'entrenament, mentre que per a d'altres la tasca era més difícil al principi però al cap d'un cert temps començaven a millorar i continuaven millorant fins al final (també va haver-hi un participant que gairebé no va poder influir en els microestats durant el temps que va durar l'entrenament).

Aquests resultats són molt positius per dos aspectes. Primer, el fet que la majoria de participants aprengué a regular la presència de microestat D és molt motivador per traslladar el protocol a pacients i esperar que ells també aprenguin a regular la presència del microestat. I segon, en poder diferenciar entre diversos tipus de perfils d'aprenentatge obtenim una informació molt útil de cara a utilitzar aquest

protocol de *neurofeedback* com a tractament clínic flexible i efectiu. Ens indica com s'hauria d'adaptar el protocol per a cada persona per tal de maximitzar les oportunitats d'aprenentatge i per tant d'èxit en el tractament (abans, però, hauríem de replicar els mateixos perfils d'aprenentatge en pacients). Així, per exemple, si un pacient tingués un patró en què no hi hagués millora en les 10 primeres sessions (o inclús que empitjorés) però es comencés a observar un canvi positiu entre les sessions 11 i 20, tindriem la garantia que la persona només necessita més temps del que es va programar inicialment per poder aprendre a regular la seva activitat cerebral en relació amb els microestats. En canvi un altre pacient que demostrés un cert nivell de control ja en les primeres sessions però que no vingués seguit d'un augment en les següents sessions podria espaiar més els tractaments o fer-ne menys sessions. Aquests patrons d'aprenentatge semblen obvis en aquest cas, però l'experiència en la laboratoris ens indica que cada protocol de *neurofeedback* porta associat un patró d'aprenentatge diferent, per tant les conclusions i recomanacions d'un estudi no es poden traslladar a un altre sense haver-lo comprovat científicament abans.

### Conclusions i perspectives

Hem demostrat que el *neurofeedback* és una opció real per influir sistemàticament en la presència de microestats relacionats amb símptomes psicòtics. A més, el canvi en la duració del microestat D observat en participants sans se situa en el marge en què esperaríem trobar efectes positius en els símptomes dels pacients. Per tant, un cop demostrada la factibilitat d'aquest protocol, és raonable argumentar que val la pena continuar endavant amb el seu desenvolupament com a tractament per a pacients amb esquizofrènia.

El pas següent és provar el mateix protocol en pacients i avaluar el canvi tant en la duració del microestat D com en la presència de símptomes. Els resultats d'un primer pilot amb dos pacients amb esquizofrènia van ser força positius, tot i que per poder fer-ne una valoració científica és necessari fer un estudi controlat amb molts més pacients. Posteriorment el tractament passaria a provar-se de manera clínica en centres hospitalaris i ambulatoris amb permís de les autoritats sanitàries. Passat un temps, es podria dur el tractament encara

### Bibliografia

- BRITZ, J., VAN DE VILLE, D.; AND MICHEL BOLD, C.M. Correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage*, Oct 1 2010, 52(4), 1162-1170.
- DIAZ HERNANDEZ, L., RIEGER, K., BAENNINGER, A., BRANDEISAND, D., KOENIG, T. Towards Using Microstate-Neurofeedback for the Treatment of Psychotic Symptoms in Schizophrenia. A Feasibility Study in Healthy Participants. *Brain Topogr.*, Mar 2016, 29(2), 308-321.
- KHANNA, A., PASCUAL-LEONE, A., MICHEL, C.M. AND FARZAN, F. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Feb 2015, 49, 105-113.
- KIKUCHI, M., KOENIG, T., WADA, Y., HIGASHIMA, M., KOSHINO, Y., STRIK, W. AND DIERKS, T. Native EEG and treatment effects in neuroleptic-naive schizophrenic patients: time and frequency domain approaches. *Schizophr. Res.*, Dec 2007, 97(1-3), 163-172.
- KINDLER, J., HUBL, D., STRIK, W.K., DIERKS, T. AND KOENIG, T. Resting-state EEG in schizophrenia: auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. *Clin. Neurophysiol.*, Jun 2011, 122(6), 1179-1182.
- KOENIG, T., KOCHI, K., AND LEHMANN, D. Event-related electric microstates of the brain differ between words with visual and abstract meaning. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, Jun 1998, 106(6), 535-546.
- KOENIG, T., LEHMANN, D., MERLO, M.C., KOCHI, K., HELL, K. AND KOUKKOU, M. A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naive schizophrenics at rest. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1999, 249(4), 205-211.



LEHMANN, D. (1987) In: Gevins AS, Remond A (eds). Principles of spatial analysis. Elsevier, Amsterdam, p. 309–54.

LEHMANN, D., STRIK, W.K., HENGGELER, B., KOENIG, T., AND KOUKKOU, M. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. *Int. J. Psychophysiol.*, Jun 1998, 29(1), 1-11.

RIEGER, K., DIAZ HERNANDEZ, L., BAENNINGER, A. AND KOENIG, T. 15 Years of Microstate Research in Schizophrenia - Where Are We? A Meta-Analysis. *Front. Psychiatry*, 2016, 7, 22.

RITSNER, M. S. Pregnenolone, dehydroepiandrosterone, and schizophrenia: alterations and clinical trials. *CNS Neurosci. Ther.*, Spring 2010, 16(1), 32-44.

SHERGILL, S. S., MURRAY, R.M. and MCGUIRE, P.K. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr. Res.*, Aug 17 1998, 32(3), 137-150.

una passa més allà i continuar desenvolupant la tècnica i els aparells per tal de poder fer el *neurofeedback* còmodament a casa del pacient, alleugerint el col·lapse d'alguns centres clínics i facilitant encara molt més l'adherència al tractament. D'una banda, els avantatges d'utilitzar el *neurofeedback* amb EEG com a tractament inclouen (1) el fet que és indolor, no invasiu, i (2) es pot utilitzar conjuntament amb altres tractaments com la medicació, la psicoteràpia, la teràpia ocupacional, etc. (3) La intel·ligència de la persona no té un paper de cara als resultats, i (4) els pacients prenen cert control sobre el seu estat, ja que amb *neurofeedback* és la persona mateixa la que està produint un canvi en la seva fisiologia que no pot ser atribuït a factors externs (com succeeix amb la medicació). D'altra banda els inconvenients en un primer moment d'aplicar aquesta tècnica són (1) que necessita els aparells (tot i que són molt més econòmics i accessibles que altres eines de neuroimatge), així com (2) personal científic especialitzat per poder entrenar el personal clínic que aplicarà la tècnica en els pacients. Com tot tractament, el *neurofeedback* té avantatges i desavantatges, però donades les implicacions clíniques i la predisposició dels pacients per utilitzar-lo, així com el fet que no comporta efectes secundaris, els avantatges per als pacients i la seva qualitat de vida superen en nombre els desavantatges i per tant val la pena continuar desenvolupant el tractament i implementar-lo en centres clínics tan aviat com sigui possible. Vistos els resultats amb participants sans, en aquest estudi tenim raons suficients per pensar que aquest tractament serà tot un èxit en pacients amb esquizofrènia.