

## ČLÁNEK

### **Sebe-regulace pomocí pomalých mozkových potenciálů (Slow Cortical Potentials): Nová metoda léčby dětí s poruchou ADHD**

Ute Strehl, PhDa, Ulrike Leins, PhDb, Gabriella Goth, MDa, Christoph Klinger, MDa, Thilo Hinterberger, PhDa and Niels Birbaumer, PhDa,c

#### ABSTRAKT

**CÍL.** Zkoumali jsme účinky Sebe-regulace pomocí pomalých potenciálů činnosti mozkové kůry u dětí s AD/HD. Pomalé kortikální potenciály jsou pomalé terapeutickými zásahy spojené stejnosměrné změny (posuny) elektroencefalogramu. Změny v pomalých potenciálech činnosti mozkové kůry v elektricky záporném směru odrážejí depolarizaci velkých kortikálních buněčných seskupení, které snižují jejich práh vzrušivosti. Tato studie se podrobněji zabývá tréninkem směřujícím k regulaci prahů vzrušivosti v korové oblasti, jež jsou u dětí s ADHD považovány za poškozené (oslabené). Elektroencefalogická data, která byla v průběhu tréninku a následného 6-ti měsíčního pozorování zaznamenána, jsou - stejně jako změny v chování a poznávání sledovaných probandů - uvedena níže.

**METODA.** Pilotní studii se podrobilo dvacet tři dětí, u nichž byla prokázána porucha AD/HD, věkové rozmezí se pohybovalo mezi 8 až 13 lety. Účastníci absolvovali celkem 30 schůzek sebe-regulačního výcviku, které byly rozděleny do tří fází (po 10-ti schůzkách). Zvyšování a snižování potenciálů pomalé korové činnosti v centrální mozkové oblasti bylo realizováno pomocí vizuální a auditivní zpětné vazby. Přenosové zpětnovazebné pokusy byly prokládány i pokusy tuto zpětnou vazbu absentujícími, a to z toho důvodu, aby tak co nejlépe připodobnily každodenní životní situaci zkoumaných osob. Kromě neurologické zpětné vazby, se děti – zejména během třetí výcvikové fáze - cvičily v soustředění na sebe-regulační strategii za pomoci plnění určených domácích úkolů.

**VÝSLEDKY.** Jedinečnost této studie spočívá v tom, že zde byly poprvé zaznamenány významné elektroencefalografické údaje o průběhu neurologické zpětné vazby za pomoci pomalé činnosti mozkové kůry. Výsledky měření před pokusy a po pokusech ukázaly, že děti s ADHD jsou za pomoci speciálního tréninku schopny naučit se regulovat záporné (negativní) potenciály pomalé činnosti kůry mozkové. Rovněž bylo pozorováno výrazné zlepšení v chování, pozornosti a dále změny v dosažených hodnotách IQ. Hodnocení chování zahrnovalo kritéria Diagnostického a Statistického manuálu duševních poruch, rovněž byl sledován počet problémů a sociální chování ve školním prostředí. Toto hodnocení bylo provedeno rodiči a učiteli. Kognitivní proměnné (schopnosti) byly posuzovány dle Wechslerovy inteligenční stupnice pro děti a dále pomocí počítačové sady testů zaměřených na některé složky pozornosti. Všechny změny se potvrdily a ukázaly jako stabilní i v průběhu následujícího 6 ti měsíčního sledování po ukončení výcviku. V rámci klinického výstupu byla predikována schopnost produkovat i možné negativní změny, zejména v průběhu setkání bez zpětné vazby.

**ZÁVĚRY.** Dle směrnic účinnosti léčby důkaz o účinnosti zpětné vazby pomocí pomalých kortikálních potenciálů v této studii zjištěný dosahuje úrovně 2: „možná účinný“. V případě neexistence kontrolní skupiny nemůže být ovšem vytvořena žádná příčinná souvislost mezi pozorovaným zlepšením a

schopností regulovat činnost mozku. Avšak na základě klinických výsledků můžeme konstatovat, že se poprvé podařilo prokázat „dobrý výkon“ v seberegulaci.

„Dobrý výkon“ byl definován jako schopnost produkovat záporné potenciální posuny v testech (pokusech) bez zpětné vazby. Je známo, že schopnost sebe-regulace s absencí zpětné vazby je u jedinců s problémy pozornosti snížena. Další výzkumy by se měly zaměřovat zejména na kontrolu nesespecifických účinků, léků a podtypů a přispět tak k potvrzení předpokladu, že léčba ADHD pomocí zpětné vazby pomalými kortikálními potenciály je uskutečnitelnou možností léčby. Regulace pomocí pomalých kortikálních potenciálů může zahrnovat podobné neurobiologické cesty jako léčba medicínská. Předpokladem je, že regulace frontocentrálních negativních pomalých kortikálních potenciálů ovlivňuje cholinergní a dopaminergní rovnováhu a umožňuje dětem přizpůsobovat se (adaptovat se) náročnosti úkolu pružněji.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** ADHD • biofeedback • neurobehaviorální výsledek • EEG • elektroencefalogram

**ZKRATKY:** ADHD - attention-deficit/hyperactivity porucha • ES - efekt velikosti • EEG- electroencephalogram/electroencephalographic • SCP - pomalý kortikální potenciál • DSM-IV- Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, čtvrté vydání

Navzdory rozšířenému používání povzbuzujících léků na ADHD, existuje silná poptávka po „zlepšení“ léčby této poruchy. Užívání zmíněných povzbuzujících léků je v případě ADHD doprovázeno řadou otázek (je diskutabilní). Přibližně 25 procent dětí nereaguje na tyto léky příznivě. Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky povzbuzujících prostředků patří snížení růstu, poruchy spánku, nechutenství, bolesti žaludku, bolesti hlavy a tiky. Lze rovněž uvést, že neexistuje žádný důkaz o dlouhodobé účinnosti stimulantů (povzbuzujících léků) u jedinců s ADHD. Výsledky ze studie multimodální léčby ADHD ukazují, že vlivy rozsahu (ESs) řízené léčby a kombinované léčby (- psychofarmaka a behaviorální terapie -) ve srovnání s behaviorální terapií a komunitní péčí 10 měsíců po ukončení léčby jsou malé (0, 30 pro ADHD symptomy a 0, 21 pro symptomy vzdorovité poruchy). U dětí, které léčbu přerušily, byla v následném léčení zaznamenána značná ztráta oproti dětem, které v léčbě pokračovaly plynule..

Neurologická zpětná vazba je jako podpůrná či alternativní léčba založena na patopsychologických změnách, které jsou charakteristické pro AD/HD. Děti s AD/HD ve srovnání s nekónickou kontrolou (řízením, vedením), ukazují elektroencefalografická zpomalení (EEG) v nefrontální oblasti a menší mozkové objemy, zejména v oblast bazálních ganglií a mozečku. Od poloviny sedmdesátých let, Lubar a Shouse cvičí (vzdělávají, trénují děti regulovat jejich mozkové stavy) prostřednictvím EEG biofeedbacku (postup napomáhající uvědomění si mimovolních tělesných pochodů a jejich kontrola) vedoucí ke snížení symptomů AD/HD. Jako první poskytli EEG biofeedbackovou studii a pokusili se normalizovat EEG. Účastníci byli odměněni za zvýšení senzomotorického rytmu (12 – 14 Hz) v motorických oblastech mozku doprovázející poklesem frekvence theta (4 – 7 Hz). V sérii případových studií bylo prokázáno, že tato metoda byla úspěšná při zlepšování EEG spektra během kognitivních úloh a při podpoře výkonnosti v testech inteligence a pozornosti, studijních výkonů a sociálního chování.

Přes tyto slibné výsledky není EEG biofeedback považován za standardní terapii pro ADHD. Do nedávné doby existovalo pouze několik kontrolovaných studií vlivu neurofeedbacku na ADHD a tyto studie měly metodologické nedostatky jako např. chybějící nebo nedostatečnou kontrolu náhodných proměnných a žádné dlouhodobé návaznosti. Přestože změny v poznání a chování jsou hlášeny i 10 – 24 měsíců po léčbě, jsou tyto výsledky jen obtížně interpretovatelné, protože nebyla předložena žádná EEG data, nebo tato data byla získána v laboratorním prostředí. V nedávno zveřejněné kontrolní studii bylo prokázáno, že neurofeedback vede ke stejnému zlepšení jako léčba farmakologická či léčba kombinovaná. Účinky neurofeedbacku doprovázeného spoluprací rodičů formou domácího tréninku trvaly i po vyplavení léků, i přesto, že po vyplavení léků nepokračovaly.

Zatímco se předešlé studie zaměřovaly především na problematiku modifikace oscilatorní aktivity mozku, existuje i jiná studie zaměřující se zejména na zjištění nedostatků majících souvislost s EEG aktivitou. Heinrich a kol. byl prvním, který reagoval na problematiku pomalých kortikálních potenciálů u dětí s AD/HD a následně poskytl předběžné důkazy týkající se pozitivního vlivu a specifických neurofyziologických účinků na chování jedinců s touto poruchou. Pomalé kortikální potenciály jsou pomalé událostně související a přímé aktuální posuny (změny) EEG pocházející ze svrchní kortikální vrstvy. Trvají od 0,3 sekundy do několika sekund ; ve své podstatě oscilatorními nejsou, objevují se jako důsledek vnějších či vnitřních událostí. Tyto pomalé kortikální potenciály vznikají na základě principu operantního podmiňování. Je prokázáno, že posuny (změny) specifických neurofyziologických potenciálů v záporném směru odrážejí depolarizace velkých kortikálních buněčných uskupení snižujících jejich práh vzrušivosti. U pacientů s epilepsií byly pozorovány výrazné změny potenciálů záporným směrem bezprostředně před počátkem záchvatové epizody a naopak změny směrem k elektrické pozitivitě okamžitě po záchvatu. V několika studiích bylo prokázáno, že volní kontrolu specifických neurofyziologických potenciálů lze pozorovat jak u zdravé populace, tak i u pacientů s refrakterní epilepsií. Potlačením negativních posunů specifických neurofyziologických potenciálů se v případech epileptiků významně snížila frekvence záchvatů.

Rockfort a kol. se ve své studii zabýval dětmi s percepčními problémy ve vztahu k jejich schopnosti volní kontroly specifických neurofyziologických potenciálů. Děti s poruchami vnímání byly schopné modifikovat (modulovat) specifické neurofyziologické potenciály (SCPs) za podmínek zpětné vazby, ale nebyly již schopné tyto modulovat bez bezprostřední a průběžné zpětné vazby v podmínkách transferu. Děti s percepčními problémy měly navíc sníženu negativní kortikální odezvu ve všech elektrodových pozicích, zejména v situaci očekávání úkolu, což naznačuje, že porucha AD/HD zasahující specifické kortikální oblasti přispívá ke snížení výkonu.

Děti s poruchami pozornosti mohou rovněž vykazovat nižší práh vzrušivosti. Heinrich a kol. v rámci své studie uvádí, že po 25 sezeních bylo u ZO zjištěno méně chyb v průběžném výkonostním testu, méně behaviorálních příznaků ADHD (-hodnoceno rodiči-) a výrazné zvýšení míry variace záporného kontingentu. Tento výsledek byl interpretován jako zlepšení mobilizace zdrojů vnímání a neurofyziologické korelaci zlepšení sebe-regulační kapacity. Data z této studie ovšem neprokázala statistickou významnost.

Předkládáme zde EEG data, která byla naměřena v průběhu učení a předpokládáme jejich vztah k následnému klinickému vyšetření ZO. Změny v chování a ve studijních výsledcích byly hodnoceny 6 měsíců po ukončení léčby.

#### *POPIS VÝZKUMNÉHO SOUBORU, METODY*

##### **Zkoumané osoby (ZO)**

Účastníci byli vybráni na základě následujících kritérií:

Věk mezi 8 až 13 lety

ADHD nepozorný nebo hyperaktivní typ nebo kombinace obojího dle Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch, čtvrté vydání

Žádné další neurologické problémy

Plný rozsah IQ 80

Pacienti byli rekrutováni z psychoterapeutické ambulance na univerzitě v Tubingenu a z psychiatrické praxe. Rodiče i děti podepsali poučený souhlas. ADHD byl posuzován několika **metodami**:

Polosrukturovaný dotazník *osobní, rodinné a zdravotní anamnézy*

*DSM dotazník* pro rodiče a učitele

*Eybergova škála chování dítěte*

Německý překlad *Coonersovy škály hodnocení*

*Kindlův dotazník* pro měření zdravotně příbuzenské kvality života u dětí a adolescentů, verze pro rodiče a děti

*Počítačová testová sada, zaměřená na specifické oblasti pozornosti*

Německá verze *Wechslerovy škály inteligence pro děti*

S výjimkou výše uvedeného dotazníku pro posouzení zdravotní anamnézy, byly po léčbě a následné péči použity všechny uvedené metody

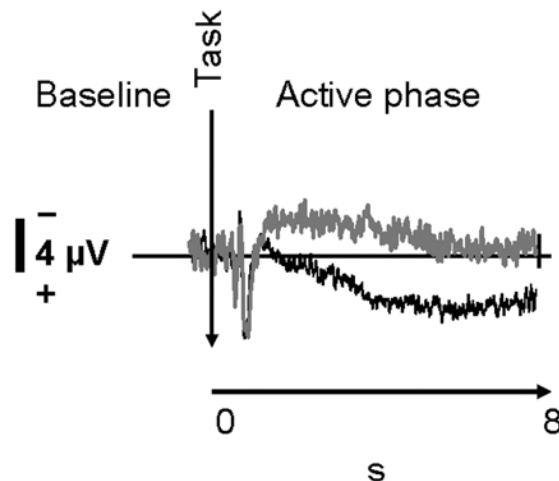
Studie byla provedena v souladu s Helsinskou úmluvou a schválena místní etickou komisí fakulty lékařství.

##### **Neurofeedback: výcvik specifických neurofyzilogických potenciálů (SCPs)**

Během tréninku byly EEG odezvy účastníků snímány prostřednictvím dvou přísavkových elektrod dosahujících min. 10 k odporu. Místa elektrod byla připravena čistící pastou, a Ag/AgCl elektrody byly naplněny vodivou pastou (Elefix, Bio-lékařské přístroje, Inc, Warren, MI). Byl použit zesilovač EEG (EEG 8, kontakt přesných přístrojů Cambridge, Ma) za podmínek nízko-vodivého filtru 40 Hz,

časová konstanta byla stanovena na 16 sekund. Mozkové signály byly digitalizovány s vzorkovací frekvencí 256 Hz. Nízkofrekvenční filtr se skládal z 50 milisekundových intervalů pohybujícího se okna. Nízkofrekvenční rozkmit nastavený bezprostředně před aktivní fází pokusu sloužil jako základní čára a byl nastaven na 0 (viz obr. 1).

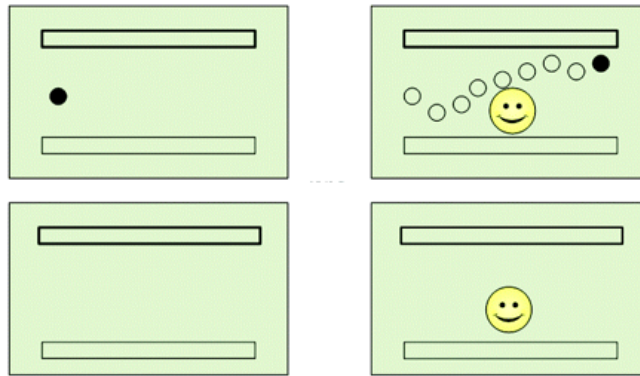
*Obrázek č. 1: Časový průběh procesu skládající se ze základní, úlohové a aktivní fáze. Křivky znázorňují průměrné změny SCPs pro všechny pokusy v prvním kole (39 pokusů). Horní řádek naznačuje záporné posuny, nižší čára posuny pozitivní.*



Během aktivní fáze byla nízkofrekvenční amplituda počítána každých 62,5 milisekund jako průměr předchozích milisekund. Pozice signálu zpětné vazby (kurzor „míč“) korespondovala s rozdílem mezi každou 500 milisekundovou amplitudou v aktivní fázi a amplitudou základní čáry. On-line byl eliminován pohyb očí (pro dodatečné informace o zpracování signálu a opravy artefaktu). Weber doložil, že SCPs posuny nebyly ovlivněny dýcháním.

Účastníci seděli v pohodlném křesle ve vzdálenosti 50 palců od přenosového počítače. Jak ukazuje obr. č. 2, účastníci viděli 2 obdélníky (cílová políčka) na horní části a spodní části obrazovky. Zvýrazněný horní obdélník ukazoval požadované SCP posuny v elektricky záporném směru. Zvýrazněný spodní obdélník ukazoval požadované pozitivní SCP posuny. Každý pokus trval 8 sekund a byl rozdělen do dvou sekundové pasivní fáze a šesti sekundové aktivní fáze. Zpětná vazba se skládala z malého grafického symbolu (míč), který se pohyboval přiměřeně ke kortikální změně (posunu) směrem nahoru (negativita) nebo směrem dolů (pozitivita). Pohyby míčku začaly na levém okraji obrazovky a pohybovaly se směrem nahoru nebo dolů k pravému okraji. Po každém úspěšném pokusu se objevil „smajlík“. (viz obr. 2)

*Obrázek č.2 : Obrazovky. Obrazovka vpravo znázorňuje začátek pokusu, obrazovka vlevo znázorňuje konec pokusu, horní obrazovka během pokusu se zpětnou vazbou; obrazovka během pokusu transferu.*



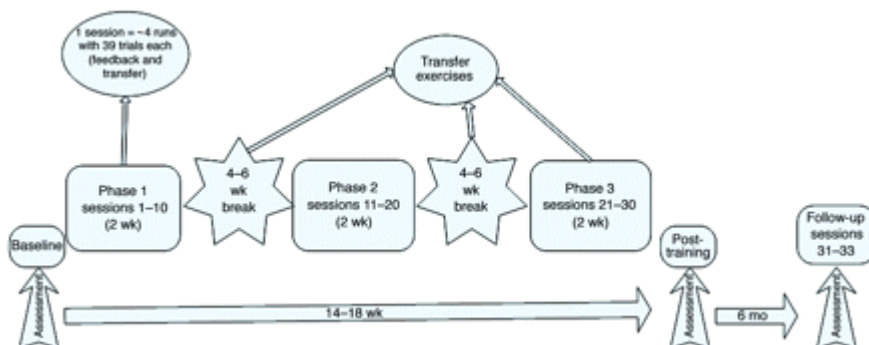
Následovala sluchová zpětná vazba s negativním tónem (vysoký tón) a pozitivním tónem (nízký tón). V případě správného výsledku bylo prezentováno melodické cinkání jako pozitivní posílení.

Dalším posílením byl na konci každého sezení celkový počet Smajlíků výměnou za žetony. V případě získání určitého počtu žetonů, byla možnost tyto vyměnit za hračky, nálepky nebo jiné dárky (v hodnotě 1.50 Euro). Počet dostupných hraček byl tedy spojen s výkonem.

Každé sezení se sestávalo z 3 – 5 kol, každé obsahovalo 39 pokusů. Pokusy s požadovanou negativitou a pozitivitou byly předloženy opakovaně s 50 ti procentní pravděpodobností během prvních 15 setkání. Poměr mezi negativními a pozitivními úkoly byl 75 – 25 procent. Aby bylo možné zobecnit pokusy na každodenní situaci ZO, byly pokusy se zpětnou vazbou prokládány s pokusy s transferem, v jejichž případě se neobjevil žádný pohyb balónku. (viz obr. 2).

Ačkoliv v průběhu pokusů s transferem nebyla prezentována žádná zpětná vazba, „smajlík“ poskytoval (opožděně) informaci o úspěchu. Celé sezení trvalo 1 hodinu, včetně času potřebného k přípravě.

Obrázek č.3 : Tréninkový rozvrh



## Analýza dat

Pro každé dítě byly v průběhu plnění dvou úkolů (pozitivita/negativita) vypočteny průměrné rozdíly v SCP pro každou z obou podmíněných situací (zpětná vazba/transfer). Po otestování normální distribuce dat, byly rozdíly mezi jednotlivými úkoly ustanoveny zvlášť pro každý z bodů hodnocení (před-cvičením, během následného cvičení, ověřování) společně s nezávislými překlady tetovacích metod.

Pro mnohonásobná porovnání úrovní statistické významnosti byla použita Bonferroniho korekce. Časová, úkolová a situační účinnost byla (v průběhu prvních dvou sezení, posledních dvou sezení a v průběhu dvou následných ověřovacích sezení) prověřena opakovaným měřením změn odchylek. V případě významného výsledku analýzy odchylek byl proveden posthoc test párových vzorků z hlediska naměřeného času. Analýza odchylek byla korigována Greenhousem-Geisserem a za pomocí posthuc testů zahrnujících Bonferroniho korekci.

## Psychometrická testová data

V šecha data byla analyzována stejným statistickým postupem (opakované měření analýz odchylek) ve všech třech bodech hodnocení. IQ hodnoty byly v průběhu tréninku hodnoceny pouze dvakrát (před začátkem tréninku a po jeho ukončení – v ověřovací fázi). Zmíněné IQ hodnoty byla ověřovány prostřednictvím párových vzorků testů.

## ESs

Kromě *P* hodnot, byly pro tyto hodnoty (*P*) pomocí Cohensova *d*. vypočteny i hodnoty ESs ESs měří veličinu (magnitudu) účinku a variuuje od 0,2 (*malý efekt*), 0,5 (*střední efekt*) do 0,8 (*velký efekt*). Cohenovo *d* je vypočítáno jako rozdíl mezi odchylkami (*M1-M2*), které jsou rozděleny do sdružených SD ( $12-22/2$ ). ESs v analýze odchylky (částečná/neúplná 2) představují odhad vzájemného poměru odchylky v případě závislé proměnné, která je pro sledovaný (každý) účinek rozhodující.

## Účinky léčby

Tabulka č. 1

Pacienti, počet: 23

Pohlaví, počet:

Chapci: 19

Dívky: 4

Věk - rozmezí (průměr [SD]): 8–13 (9.3 [1.6])

IQ – rozmezí (průměr [SD]):

Celkové skóre: 83–126 (103.3 [12.2])

Verbální : 87–140 (108 [13.2])

Perforační: 76–122 (98 [13.9])

Diagnóza, počet:

ADHD 18

ADHD, predominantly inattentive type 5

Comorbidita, počet: 9

Problémy s učením: 5

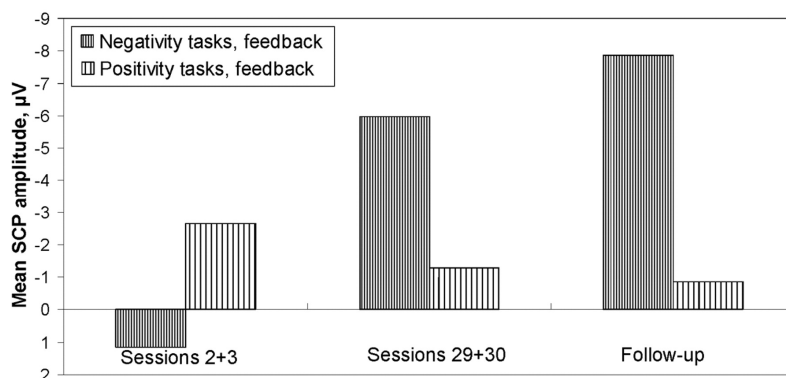
Enuréza: 2

Nespecifikované, počet: 2

Medikace (Ritalin, 18–60 mg): 5

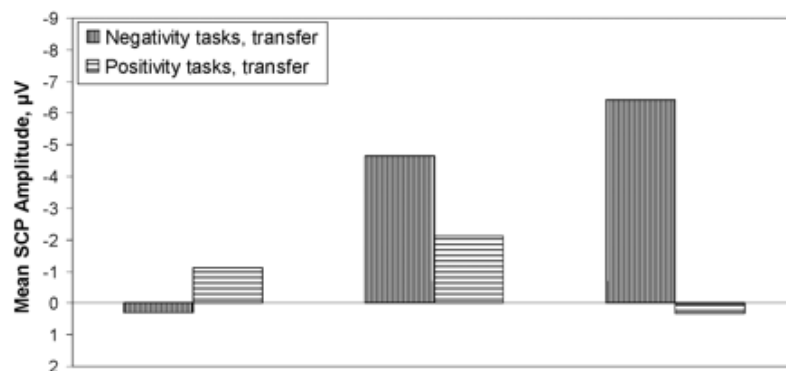
Obrázek č. 4

Průměrné amplitudy v pokusech negativity se zpětnou vazbou (transferem) v průběhu prvních sezení, posledních sezení a během následného ověřování



Obrázek č. 5

Průměrné amplitudy v pokusech negativity s absencí zpětné vazby (transfer) v průběhu prvních sezení, posledních sezení a během následného ověřování



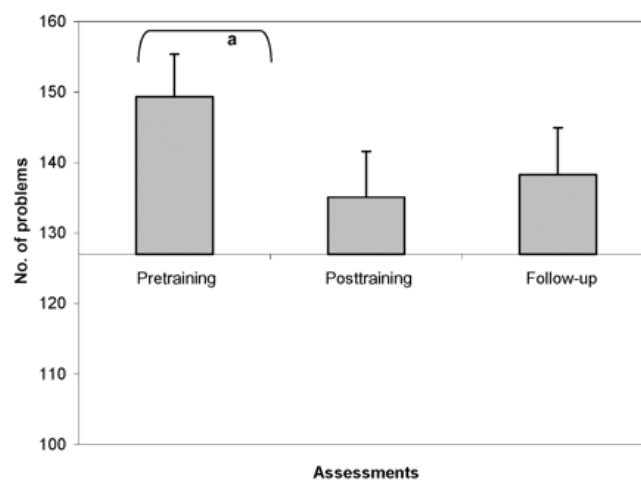


## Chování

Výsledky hodnocení chování prostřednictvím rodičů za pomoci Eybergova dotazníku poukazují na celkově výrazné snížení problémového chování. ( $F_2 = 4,478$ ;  $p = 0,02$ ;  $ES = 0,18$ ). Párové vzorky testů ukázaly, že největší změna byla zaznamenána mezi počátkem a koncem výcviku ( $p = 0,018$ ;  $ES = 0,47$ ). Navzdory těmto výsledkům se, dle názoru dotazovaných rodičů, dopad (účinek) problémů nijak nezměnil. Jak je znázorněno na obrázku č. 6, počet problémového chování (problémových situací) se snížil ze 149 na 138. Dosažené skóre nižší než 127 je považováno za normální.

Obrázek č. 6

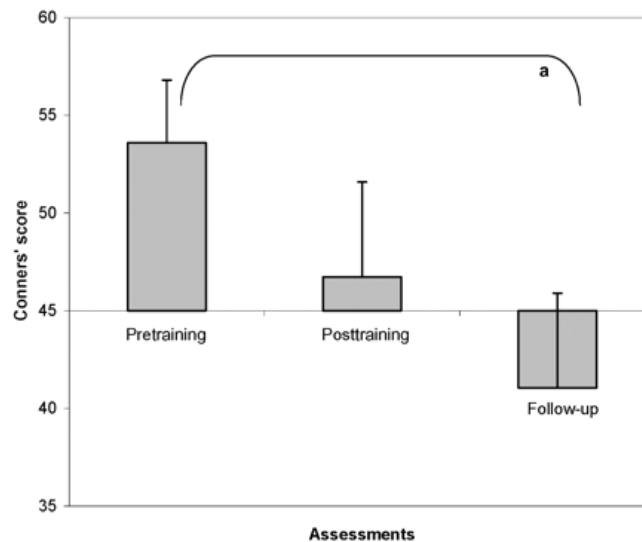
Průměry a SD počtu problémového chování (hodnocení rodičů)  $p < 0,05$ . klinická mezní hodnota Eybergova dotazníku je 127.



Dosažená skóre v Connersově hodnotící škále ukazují výrazná zlepšení ( $F_2 = 3,98$ ;  $p = 0,03$ ;  $ES = 0,16$ ). Tyto výsledky jsou patrné zejména z rozdílu mezi pretestingem a následným ověřováním (postnic párové vzorky testů:  $t_{22} = 2,56$ ;  $p = 0,054$ ;  $ES = 0,62$ ). Pokles průměrných hodnot byl zaznamenán v hodnotách 53,6 – 46,0 až 42,0 (viz obr. č. 7) Dosažené výsledky  $< 45$  jsou považovány za nepatologické (projevy).

Obrázek č. 7

Průměry a SD Connersovy hodnotící škály (hodnocení rodičů)  $p < 0,05$ . Klinická mezní hodnota je 45.



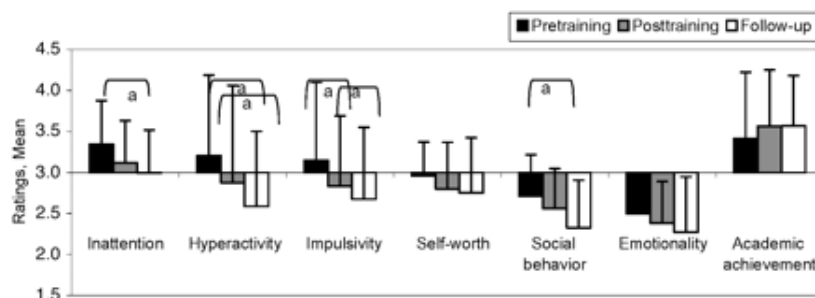
V případě výrazné nepozornosti dětí se hodnocení jejich rodičů přibližovalo kritériím DSM – IV ( $F_2 = 3,43$ ;  $p = 0,056$ ;  $ES = 0,14$ ). Změny v diagnostice vzhledem k celé skupině ZO jsou uvedeny v tabulce 2.

Dvě z jednadvaceti dětí a tři z devatenácti na konci tréninku v následném hodnocení již nesplňovaly diagnostická kritéria pro ADHD. U čtyř dětí byla diagnostikována porucha ADHD „nepozorného“ typu, u dalších čtyř byla tato porucha diagnostikována jako ADHD s projevy hyperaktivity. Jedno z pěti dětí, které do té doby užívalo povzbuzující léky, dávky léků snížilo a jedno z dětí léky zcela vysadilo. Fischerův test přesnosti (provedený před a po tréninku) dále poukázal na výrazný rozdíl v (uvnitř) rozdělení dětí vzhledem k diagnostickým kategoriím ( ADHD, převážně nepozorný typ; ADHD, převážně hyperaktivní typ a níže uvedená mezní hodnota)( $p = 0,033$ ). Změny mezi pozitivní diagnózou ADHD a „žádnou“ diagnózou se na základě výsledků získaných před tréninkem a v následném ověřování po jeho ukončení se pohybovaly na úrovni statistické významnosti ( $p = 0,06$ ).

Učitelé oceňovali zejména výrazné zlepšení v pozornosti ( $F_2 = 4,55$ ;  $p = 0,034$ ;  $ES = 0,17$ ) a v sociálním chování ( $F_2 = 7,1$ ;  $p = 0,002$ ;  $ES = 0,26$ ). Nebyly hlášeny žádné změny v sebehodnocení, emocionalitě a v celkové akademické (školní) úspěšnosti. Průměrné dosažené výsledky a SD jsou znázorněny na obrázku č. 8. Podškály (podstupnice) s hodnotou  $<3$  jsou považovány za nepatologické.

*Obrázek č. 8*

*Hodnocení učitelů před začátkem tréninku, po tréninku a při následném ověřování ( $p = 0,05$ )*



Prostřednictvím párových vzorků byly odhaleny významné rozdíly mezi následujícími hodnotícími kritérii:

(hodnoty rozdílů byly získány prostřednictvím srovnání konkrétního hodnotícího kritéria před začátkem tréninku a po jeho ukončení, tedy ve fázi následného ověřování)

Nespavost (  $t_{20} = 1,1; p = 0,048; ES = 0,55$  )

Hyperaktivita (  $t_{22} = 2,18; p = 0,08; ES = 0,28$  )

Impulzivita (  $t_{20} = 4,3; p = 0,00; ES = 0,59$  )

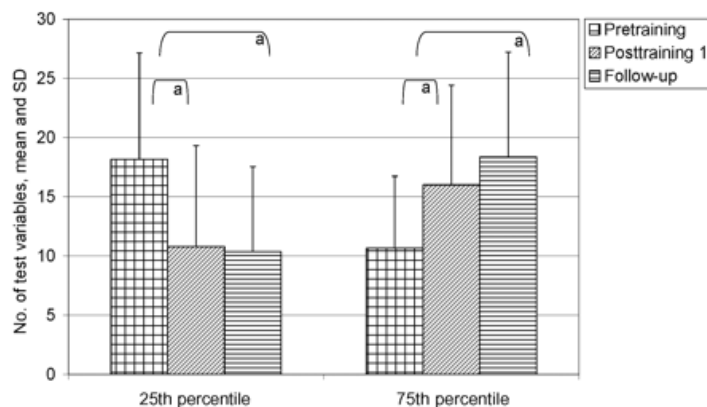
Sociální chování (  $t_{20} = 3,56; p = 0,006; ES = 0,64$  ), hodnoty rozdílů při srovnání na konci tréninku s následným ověřováním (  $t_{20} = 2,56; p = 0,038; ES = 0,45$  ).

## **IQ a pozornost**

V dosažených skórech výkonu IQ byly při následném ověřování po ukončení tréninku ve srovnání s počátečním screeningem zaznamenány výrazné změny ( $t_{22} = -2,76; p = .011; ES = 0,35$ ), změny v případě verbálního a totálního (celkového) IQ výrazné nebyly.

Pozornost byla hodnocena prostřednictvím testovací metody Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Tato testová baterie hodnotí 12 proměnných (složek) pozornosti s důrazem na rychlost, zapomínání a provizi (commissions). Údaje byly získány ze sedmi dílčích zkoušek (testů) s distribucí (rozložením) pod 25. percentil a nad 75. percentil. Jak je znázorněno na obrázku č. 9, počet podprůměrných výsledků se výrazně snížil ( $F_2 = 17, P = .000; ES = 0,45$ ). Toto zlepšení bylo pozorováno jednak od začátku do konce tréninku ( $t_{22} = 5,37, P = .000; ES = 0,68$ ) a dále od konce tréninku k následným ověřováním ( $t_{21} = 5; P = .000; ES = 0,72$ ). Počet nadprůměrných výsledků se výrazně zvýšil ( $F_2 = 8,67; P = 0,001; ES = 0,29$ ). Zde byly změny sledovány od začátku do konce tréninku ( $t_{22} = -4,25; p = .000; ES = 0,63$ ) a od počátku do následného ověřování ( $t_{21} = -5,05; P = .000; ES = 0,85$ ).

*Obrázek č. 9: Dosažené výsledky v testu pozornosti pod 25. a 75. percentilem měřené před začátkem tréninku, po ukončení tréninku a v následném ověřovacím hodnocení ( $p = .000$ )*



### Kvalita života (související se zdravotním stavem)

Ani rodiče, ani děti neuvedli žádné změny v hodnocení kvality života v souvislosti s jejich zdravotním stavem. 32 profilových pacientů - ve srovnání s průměrnými hodnotami zdravých dětí - uvedlo, že byli zdraví.

### Seberegulace a klinické výsledky

Ve snaze zjistit, zda klinické výsledky lze připsat k získávání seberegulačních dovedností, byla EEG data z tréninku korelována s klinickým výsledkem. Děti s nejméně dvoubodovým snížením v hyperaktivitě, nebo nepozornosti (DSM – IV) byly klasifikovány jako „lepší“ („zlepšeny“). Úspěšné získávání schopnosti sebe-regulace bylo definováno na základě pokusů negativity bez zpětné vazby v průběhu třetí tréninkové fáze. Průměry amplitud byly pro každé dítě rozděleny pomocí SE, jejich průměr byl použit k oddělení úspěšných a neúspěšných regulátorů. Rozdíl mezi skupinovými průměry amplitud v pokusech negativity bez zpětné vazby (úspěšné regulátory =  $-5.27\mu\text{V}$ ; neúspěšné regulátory =  $-0.051\mu\text{V}$ ) byl velice významný (t test pro nezávislé vzorky:  $t_{12} = -6.58$ ;  $P = .000$ ). Pearsonův  $\chi^2$  odhalil významné vztahy mezi úspěšným sebe-regulačním a klinickým zlepšením na konci tréninku ( $\chi^2 = 2.93$ ; stupně svobody = 1;  $P = .022$ ). Tato provázanost (spojení) se v následném ověřování přibližovala statistické hladině významnosti ( $2 = 2.93$ ; stupně svobody = 1;  $P = .087$ ).

### DISKUZE

Jako první podáváme zprávu, dle našeho nejlepšího svědomí, o EEG datech získaných v průběhu kurzu sebe-regulace pomocí SCPs. Existují jasné důkazy o tom, že děti jsou schopny naučit se ovládat SCPs. Navíc, tato schopnost zůstává stabilní (neměnná) i po ukončení tréninku bez následujících přidavných sezení. Výsledky této studie ukazují, že děti s ADHD jsou schopné naučit se regulovat pomalé záporné mozkové potenciály (pomocí zpětné vazby i s její absencí). Předpoklad, že pacienti s frontálními deficity (lézemi) či s poraněními a pacienti s ADHD nejsou schopni regulovat mozkovou aktivitu související s pozorností, nebyl potvrzen. Proto, že dřívější studie nezahrnovala takový počet sezení jako tato (naše) studie, domníváme se, že počet sezení by mohl být důležitou proměnnou.

Kromě výše zmíněného k tomuto výsledku přispěla transferová cvičení uskutečněná mezi tréninkovými fázemi a po skončení tréninkových sezeních.

Jak je vidět z obrázku č. 4, děti neprodukovaly spolehlivě pozitivní potenciály; dokonce i v průběhu požadované positivity byly všechny potenciály negativní, ačkoliv byly než během požadované negativity. V podmínkách transferu (viz obr. č. 5) byly produkovány malé pozitivní potenciály, ale rozdíl vzhledem k počátku nedosáhl většího významu. V porovnání se sebe-regulačním tréninkem u pacientů s epilepsií, 20 dětí s ADHD ovládalo pouze negativní potenciály. Tento výsledek by mohla přinést rozšířenější verze této studie zaměřená na trénink negativity. Kotchoubey a kol. při srovnávání mladých (20-28 let) a starších (50-64 let) zdravých osob, zjistil, že v obou skupinách jsou posuny potenciálů v pokusech positivity v porovnání s počátkem stále negativní, ačkoliv jsou tyto menší než v pokusech negativity. Lze se domnívat, že zpracování požadavků (nároků) úkolu samotného zamezuje subjektům produkovat větší pozitivní potenciály. Subjekty udávají, že produkování pozitivních posunů potenciálů je obtížnější a vyčerpávající. Znamená to, že zřejmě nepotřebují tuto dovednost pro léčbu symptomů jako je tomu v případě pacientů s epilepsií, motivace k soustředění se na tento úkol by mohla být v porovnání s úkolem negativity snížena. Stejně jako v těchto studiích, byly děti schopny produkovat rozdílné elektrofyziologické odezvy mezi úkoly negativity (vzrušení) a positivity (zábrany – inhibice). Omezení je pouze takové, že pozitivní (předpoklad je inhibiční) odezvy nedosáhly pozitivních hodnot. Nicméně hlavní cíl tréninku (sebe-regulace prahů vzrušení a zvýšení vzruchové - excitační - mozkové aktivity na základě daného podnětu) byl dosažen.

Rodiče a učitelé (v případě dětí, které absolvovaly trénink SCPs) konstatují snížení problémového chování, testová data dále ukazují celkové zlepšení výkonu v kognitivních schopnostech. Podobné účinky byly hlášeny po neurofeedbackovém tréninku v předchozích studiích (např. referát 13 a 14). Rovněž jsme demonstrovali, že dosažená zlepšení jsou stabilní 6 měsíců po ukončení tréninku. ESs změn chování (mezi 0.14 a 0.64) pozornosti (mezi 0.68 a 0.85) a IQ (0.35) jsou středně velké až velké. ESs pro předtréninková a posttréninková data v předchozích studiích nebyla hlášena, což činí srovnání výsledků obtížným. Multimodální léčebná studie ADHD udává ESs 0.30 pro rozdíly mezi kombinovanou terapií formou řízené léčby a behaviorální terapií v porovnání s behaviorální terapií a komunitní péčí pro hodnocení ADHD. Významné rozdíly ve výsledku byly zapříčiněny užíváním léků. V naší studii nebyl výsledek užíváním farmak ovlivněn, rozdíly mezi skupinami (5 dětí s léky, 18 bez léků) nebyly příliš velké.

Ačkoliv výsledky v testech pozornosti, IQ, v hodnocení učitelů a rodičů dle Connersovy stupnice a v hodnocení problémového chování (Eyberg) ustoupily mírnému až vysokému ESs, hodnocení rodičů dle DSM IV kritérií ukázala na konci tréninku pouze malé pozitivní změny, tyto se zvýšily až ve fázi následného ověřování.

Tento neurčitý obraz o posouzení rodičů je patrně důsledkem problematického používání stupnic při diagnostikování ADHD. Je zřejmé, že zprávy rodičů se lišily v závislosti na použitých škálách (stupnicích). Pro Connersovu stupnici bylo mezi pre-testingem a následným ověřováním dosaženo ES = 0.62. V tomto případě měli rodiče za úkol sledovat své dítě po dané 3 dny; hodnocení byla dána

osmi položkami se skóry 0 až 3. Hodnotící stupnice pro DSM-IV kritéria obsahovalo 40 položek a rodiče s každou z nich mohli či nemuseli souhlasit. Pro Connersovu stupnici hodnocení, byla skupinová data v následném ověřování získána po klinickém přerušení, kategorický posudek související s DSM-IV poukazoval na celkové zlepšení v mnohem nižší míře (ES = 0.14). Přesněji by se tedy dalo konstatovat, že symptom se spíše oslabil, než že by zcela vymizely jeho projevy. Je důležité poznamenat, že odpojení (přerušení) pro Connersovu stupnici je 15 (pro 3-denní období pozorování: 45).

Dalo by se spekulovat o tom, že další „malé účinky“, které byly získány v hodnocení dle DSM-IV mohou mít souvislost s faktory, které jsou k neurofeedbackovému tréninku imanentní. Tento druh tréninku může iniciovat (zahájit) proces učení, který vyžaduje potřebný čas a cvik vedoucí k zaznamenaným změnám chování v komplexních situacích. Stejný argument lze uplatnit i při interpretaci situace, kdy učitelé neviděli změny v procesu dosahování vědomostí, ačkoli posuzovali pozornost jako zlepšenou a hyperaktivitu a impulzivitu jako sníženou. Učitelé mohou váhat s posouzením akademických (školních) zlepšení před závěrečnými zkouškami ( probíhali po 6-měsíčním následném ověřování). Následné ověřování probíhající 12 měsíců po skončení tréninku by mohlo tuto hypotézu (lépe) osvětlit (podpořit).

Při neexistenci srovnatelné kontrolní skupiny nelze vyvodit žádné závěry o kauzálním vztahu mezi zlepšením v chování, kognici a schopnosti regulovat činnost mozku. Mohlo by však být poprvé prokázáno, že schopnost produkovat posuny potenciálů v testech negativity bez zpětné vazby predikuje klinický výsledek. Naším záměrem bylo v tomto prvním experimentu prokázat skutečnost, že děti s ADHD mohou sebe-regulovat své SCPs a že ESs jsou významné a srovnatelné s jinými typy léčby. Netečnost (nevšímavost) k terapeutům a k pacientům ve většině psychiatrických, psychologických a dokonce psychofarmakologických studiích je neetické. Margraf a kol. prostřednictvím namátkového porovnávacího testu antidepresiv, slabšího sedativa a placeba (kdy ani subjekty ani experimentátoři neznali jeho složení) demonstrovali, že velká většina pacientů, stejně jako jejich lékaři byli schopni přesně zjistit, zda byl podán aktivní lék nebo placebo. Tudíž, dokonce ani studie léku nezůstane v mnoha případech zcela „neprůhlednou“, protože pacienti a terapeutové si většinou budou uvědomovat pozitivní nebo negativní terapeutické účinky. Použití kontrolní skupiny pro neurofeedback má srovnatelná omezení: např. „falešná“ zpětná vazba je pacienty obvykle detekována a vede k nepříznivým výsledkům. Dokonce i podmínka „čekacího seznamu“ se na specifické účinky nevztahuje; v očekávání terapeutické intervence, které je provázeno nadějí na úspěch může vyvolávat změny v probandově chování. Kontrolní skupina s psychofarmakologickou léčbou je extrémně obtížná pro porovnání s „pozornostně – náročnou“ a vysoce interaktivní léčbou, kterou představuje právě neurofeedbackový trénink v této studii použitý. Vzhledem k problémům kontroly (řízení) nespecifických účinků lze předpokládaný klinický výsledek díky elektrofyziologickým proměnným chápat jako „realizovatelný (možný)“. Jak již bylo zmíněno výše, prokázaná zlepšení jsou srovnatelná s jinými efektivními léčbami, jako jsou farmakologické zásahy a léčba behaviorální. Za předpokladu, že uvedené kontrolované (řízené) studie týkající se účinků placebo a další studie uvedené v literatuře (závěr) prokazují srovnatelnou efektivitu (účinnost) vzhledem k námi uvedené metodě, zdá se být tento nový přístup přijatelný.

Skupiny v této pilotní studii byly dosti heterogenní – zejména z hlediska pohlaví, užívaných léků a specifické diagnózy ADHD. Navazující studie by měly pracovat s větším počtem dětí a tyto sporné otázky eliminovat (vyjasnit). Mimo to, za pomoci složitější kontroly nesespecifických účinků (co se léků, pohlaví a podtypů ADHD týče) je třeba potvrdit (podpořit) domněnku, že trénink k sebe-regulaci SCPs je uskutečnitelnou formou léčby ADHD. Regulace SCPs a farmakologická léčba může zahrnovat podobné neurofyziologické a biochemické dráhy; negativní potenciály oblastí předního mozku odrážejí rovnováhu mezi cholinergní a dopaminergní aktivitou. Zlepšení regulace pozornosti pomocí frontocentrálních SCPs by tuto rovnováhu mohlo specificky ovlivnit. Pomocí „dobrovolné“ regulace SCPs (stabilita a konvergenční programy) by se děti mohly naučit pružně přizpůsobit svou cholinergní a dopaminergní rovnováhu vzhledem k požadavkům úkolu. Předpokládáme, že získané dovednosti se stávají automatickými a analogicky jako dovednosti motorické, zůstávají zachovány bez zjevné (výslovné) praxe. Děti tuto schopnost užívají flexibilně, odměna ve formě úspěchu tuto dovednost zlepšuje stejně jako chování a pozornost způsobem, jenž dalece přesahuje rámec ukončení tréninku.

### **Poděkování**

Tato práce byla podpořena Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, National Institutes of Health, a Lékařské fakulty Univerzity v Tübingenu.

Děkujeme Nadine Danzer, Sonja Kaller, Georg Kane, Nicola Rumpf, Franziska Schober, a Cornelia Weber za cennou technickou pomoc a Tracy Trevorrow za plodnou diskusi o rukopisu.