



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ?

**Biofeedback and drug-resistant epilepsy:
Back to an earlier treatment?**

J.A. Micoulaud-Franchi^{a,*,b}, L. Lanteaume^{c,d}, O. Pallanca^{e,f},
J. Vion-Dury^{a,b}, F. Bartolomei^{c,d}

^aUnité de neurophysiologie, psychophysiologie et neurophénoménologie (UNPN), Solaris, pôle de psychiatrie universitaire, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^bUMR CNRS 7291, laboratoire de neurosciences cognitives (LNC), 31 Aix-Marseille université, site Saint-Charles, 3, place Victor-Hugo, 13331 Marseille cedex 3, France

^cService de neurophysiologie clinique, CHU de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

^dUnité mixte Inserm épilepsie et cognition UMR 751, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

^eCentre médical veille-sommeil, SCMVS, 10, rue Edouard-Detaille, 75017 Paris, France

^fService de neurophysiologie clinique, CHU de la Pitié-Salpêtrière, 48, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 21 novembre 2012

Reçu sous la forme révisée le

7 juillet 2013

Accepté le 18 octobre 2013

Mots clés :

Biofeedback

Neurofeedback

Épilepsie

Pharmacorésistance

Neurophysiologie

Keywords:

Biofeedback

Neurofeedback

Drug resistance

Epilepsy

Neurophysiology

RÉSUMÉ

Le « biofeedback » est une thérapeutique complémentaire non pharmacologique et non chirurgicale développée depuis une trentaine d'années dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes. Le biofeedback permet l'apprentissage de stratégies cognitives et comportementales par une boucle de régulation psychophysiologique rétroactive. Premièrement, cet article décrira les différents types de protocoles de biofeedback utilisés pour la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes et leurs justifications physiologiques. Deuxièmement, il sera analysé les preuves d'efficacité, d'un point de vue médical sur la réduction du nombre de crises, mais également d'un point de vue neurophysiologique sur la modification des activités cérébrales entraînées. Le protocole d'électroencéphalographie (EEG) biofeedback (ou neurofeedback) sur les rythmes sensorimoteurs (SMR) a été utilisé dans de nombreuses études présentant comme limite principale des échantillons de petite taille et un manque de groupe témoin. Les protocoles plus récents de neurofeedback sur les *slow cortical potential* (SCP) et de *galvanic skin response* (GSR) biofeedback ont quant à eux été utilisés dans très peu d'études. Ces recherches ont néanmoins proposé des designs expérimentaux plus rigoureux comprenant des effectifs plus grands, des groupes témoins appariés ainsi qu'une tentative de contrôle de l'effet placebo. Ces nouveaux protocoles qui ouvrent par ailleurs des voies de recherches neurophysiologiques novatrices permettent d'envisager un renouveau des techniques de biofeedback. Le biofeedback aurait donc toute sa légitimité dans le champ de la clinique de l'épilepsie pharmacorésistante à l'interface de la thérapeutique et de la neurophysiologie clinique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jarthur.micoulaud@gmail.com (J.A. Micoulaud-Franchi).

0035-3787/\$ – see front matter © 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.10.011>

A B S T R A C T

Biofeedback is a complementary non-pharmacological and non-surgical therapeutic developed over the last thirty years in the management of drug-resistant epilepsy. Biofeedback allows learning cognitive and behavioral strategies via a psychophysiological feedback loop. Firstly, this paper describes the different types of biofeedback protocols used for the treatment of drug-refractory epilepsy and their physiological justifications. Secondly, this paper analyzes the evidence of effectiveness, from a medical point of view, on reducing the numbers of seizures, and from a neurophysiological point of view, on the changing brain activity. Electroencephalography (EEG) biofeedback (neurofeedback) protocol on sensorimotor rhythms (SMR) has been investigated in many studies, the main limitation being small sample sizes and lack of control groups. The newer neurofeedback protocol on slow cortical potential (SCP) and galvanic skin response (GSR) biofeedback protocols have been used in a smaller number of studies. But, these studies are more rigorous with larger sized samples, matched control groups, and attempts to control the placebo effect. These protocols also open the way for innovative neurophysiological researches and may predict a renewal of biofeedback techniques. Biofeedback would have legitimacy in the field of clinical drug-resistant epilepsy at the interface between therapeutic and clinical neurophysiology.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction : le biofeedback, une technique thérapeutique psychophysologique

Les molécules anti-épileptiques (MAE) constituent le traitement principal des épilepsies. Cependant, malgré des stratégies thérapeutiques pharmacologiques optimales, environ 20 à 30 % des patients continuent de présenter des crises d'épilepsies [1]. Deux types de prise en charge chirurgicales peuvent être proposés chez ces patients [2-5] :

- une prise en charge « curative », par exérèse, déconnection, irradiation focale voir électrocoagulation des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques [6,7] ;
- une prise en charge « symptomatique » (ou « palliative »), consistant notamment à stimuler le nerf vague de manière chronique et intermittente, proposée lorsque les critères d'indication de chirurgie curative ne sont pas réunis [8].

Toutefois, la prise en charge « curative » ne concerne qu'environ 30 % des épilepsies partielles pharmacorésistantes [4,9,10] et l'approche « symptomatique » ne permet pas de supprimer les crises, mais seulement de réduire leur fréquence ou leur sévérité [4]. Le handicap et l'altération de la qualité de vie générée par les épilepsies pharmacorésistantes restent donc importants [11]. Il est donc nécessaire d'augmenter l'arsenal thérapeutique par des prises en charge « symptomatique » non pharmacologiques et non chirurgicales [12,13]. Or, les patients souffrant d'épilepsie rapportent avoir développé personnellement des stratégies cognitives, comportementales et émotionnelles afin de diminuer le nombre de crises [12,14-16]. Les stratégies cognitives et comportementales seraient plus fréquemment utilisées que des stratégies émotionnelles [16]. Développer des interventions cognitives et comportementales (« psychologiques ») pourraient ainsi permettre de modifier les états attentionnels

et le niveau d'activation physiologique neurovégétatif (*arousal*), et pourraient avoir des effets bénéfiques sur le nombre de crises et la qualité de vie dans les épilepsies pharmacorésistantes [12,17].

Parmi ces thérapeutiques complémentaires et non pharmacologiques « psychologiques », le biofeedback est une technique qui offre des perspectives d'efficacité très intéressantes pour les épilepsies pharmacorésistantes [12,18-20]. Le biofeedback constitue en effet une méthode particulière parmi les traitements « psychologiques », puisque l'apprentissage des stratégies est facilité par la mise à disposition en temps réel d'une information « physiologique » provenant du patient [21-23] (Fig. 1). Le biofeedback crée donc une boucle « psychophysologique » rétroactive et a donc l'avantage théorique par rapport aux autres thérapies d'ordre « psychologique » de créer un sentiment d'auto-efficacité de manière très rapide (souvent dès la première séance) et en temps réel par le renforcement positif physiologique [21,23,24]. Le biofeedback sur l'activité électroencéphalographique est appelé neurofeedback.

Bien que le neurofeedback soit une technique « psychophysologique » utilisée depuis plus de 30 ans dans la prise en charge de l'épilepsie [25], elle reste très peu connue et développée dans le champ de l'épilepsie [26]. Les causes principales sont des études sur des échantillons de petite taille et le faible nombre d'études contrôlées [12], bien que des études récentes de qualité permettent d'envisager un renouveau de ces approches [18,27]. L'objectif de cet article est premièrement de décrire les différents protocoles de biofeedback et leurs justifications physiologiques et deuxièmement d'analyser leurs niveaux de preuve d'efficacité dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes. Ces objectifs permettront d'explorer la place potentielle du biofeedback dans le champ thérapeutique des épilepsies pharmacorésistantes et de mieux situer ces techniques dans le domaine de la neurophysiologie clinique.

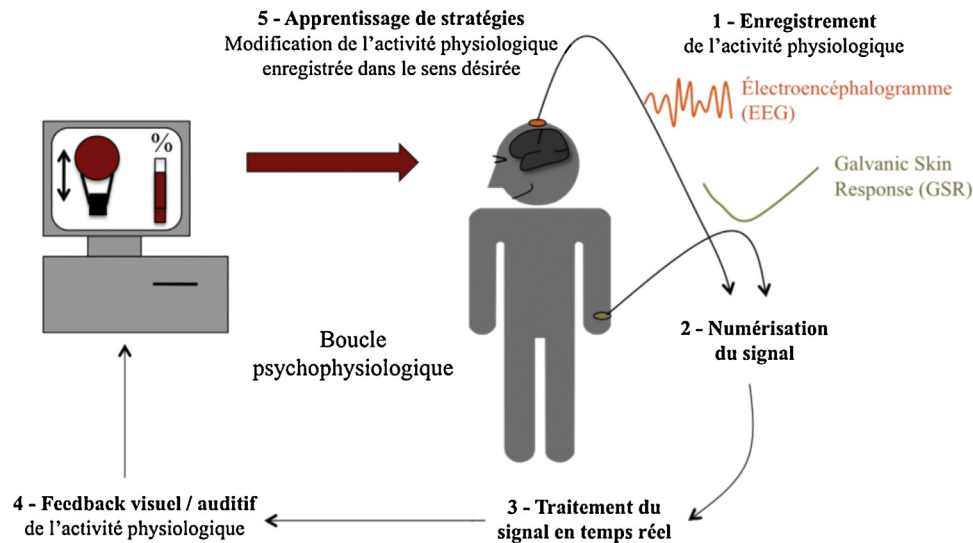


Fig. 1 – Principe du biofeedback, adapté de Micoulaud-Franchi et al. [22]. Une activité physiologique est enregistrée (étape 1) et traitée en temps réel et en continu (étape 2 et 3) afin de fournir au sujet une information ludique (représentée par la montgolfière sur la figure) et/ou numérique (représentée par le pourcentage sur la figure) sur les variations de cette activité (étape 4). La montgolfière peut par exemple monter et les points obtenus augmenter lorsque la conductance cutanée augmente. La montgolfière descend et le nombre de points diminue lorsque la conductance cutanée diminue. Si par exemple l'objectif est d'augmenter la conductance cutanée, le sujet doit apprendre à faire monter la montgolfière (étape 5). L'animation réalise un dispositif « psychophysologique » de renforcement positif afin d'orienter les stratégies de régulation cognitive et comportementale du sujet pour modifier l'activité « physiologique » mesurée.

2. Protocoles de biofeedback développés dans l'épilepsie

2.1. Naissance du neurofeedback dans l'épilepsie

Les applications thérapeutiques du neurofeedback sur l'épilepsie proviennent des travaux menés chez l'animal par Wyrwicka, Sterman et Clemente, dans les années 1960–1970. Les auteurs ont ainsi démontré la possibilité, grâce à un protocole de conditionnement opérant par neurofeedback chez le chat, de modifier l'activité EEG et plus spécifiquement d'augmenter les rythmes sensorimoteurs (SMR) [28,29] (Fig. 2 et 3). Cette équipe réalisait également des tests

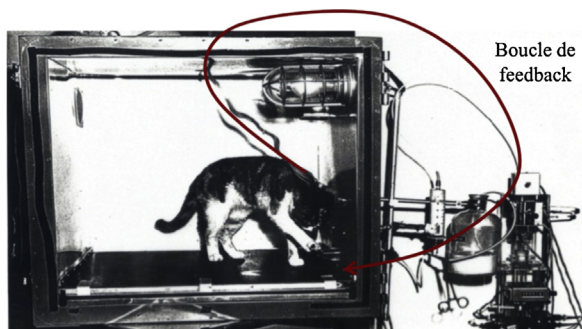


Fig. 2 – Un des chats de l'étude historique de l'équipe de Sterman et le principe du protocole, adapté de Wyrwicka et Sterman [28]. Lorsque l'activité électroencéphalographique (EEG) d'intérêt (rythme SMR) est enregistrée, un feedback positif est réalisé par de la nourriture (lait sucré).

d'exposition à un agent pro-convulsivant : le monométhylhydrazine (MMH) utilisé par l'US army dans le comburant des fusées. Des chats, dont certains avaient été inclus dans le protocole de neurofeedback, ont participé à ces études de toxicité pharmacologique. Ce croisement expérimentale, lié au hasard, permit aux auteurs de faire une découverte inattendue en constatant que les chats entraînés étaient moins sensibles à l'exposition de l'agent pro-convulsivant que les chats non entraînés [13,30]. Quelques années plus tard, Sterman et Friar transposa ces premiers résultats chez l'homme en rapportant le cas clinique d'une patiente de 23 ans présentant une épilepsie généralisée nocturne pharmacorésistante [25]. Des séances de neurofeedback ont été réalisées afin d'apprendre à la patiente à augmenter dans la région centrale gauche les rythmes SMR. Un arrêt quasi complet des crises d'épilepsie fut constaté pendant la période de réalisation des séances de neurofeedback [25]. Cette étude ouvrit le champ des recherches, surtout américaines [20] et allemandes [18], sur les applications thérapeutiques du neurofeedback dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes [31].

2.2. Trois protocoles actuels

Trois types de protocoles sont utilisés en biofeedback pour la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes [19,20,32]. Le protocole le plus ancien de neurofeedback consiste à enregistrer les rythmes SMR, le plus souvent dans la bande fréquentielle 12–15 Hz, dans la région centrale en général gauche avec un montage bipolaire C3–Cz. Il est demandé au sujet, par l'intermédiaire d'un feedback auditif ou visuel, d'augmenter la puissance spectrale de l'EEG dans la bande

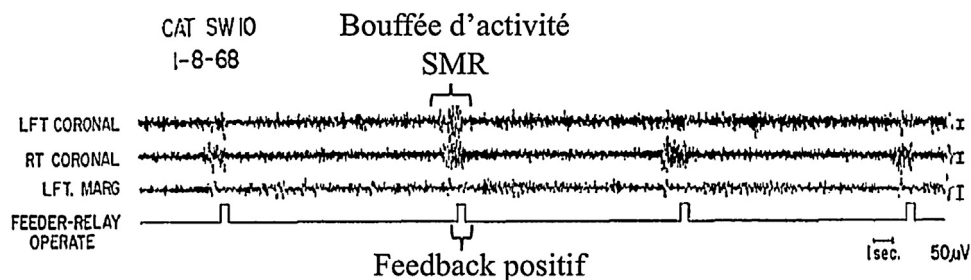


Fig. 3 – Tracé d'électrocorticogramme sur un des chats de l'étude de l'équipe de Sterman. À chaque bouffée de rythme SMR un feedback positif est déclenché, adapté de Wyrwicka et Sterman [28].

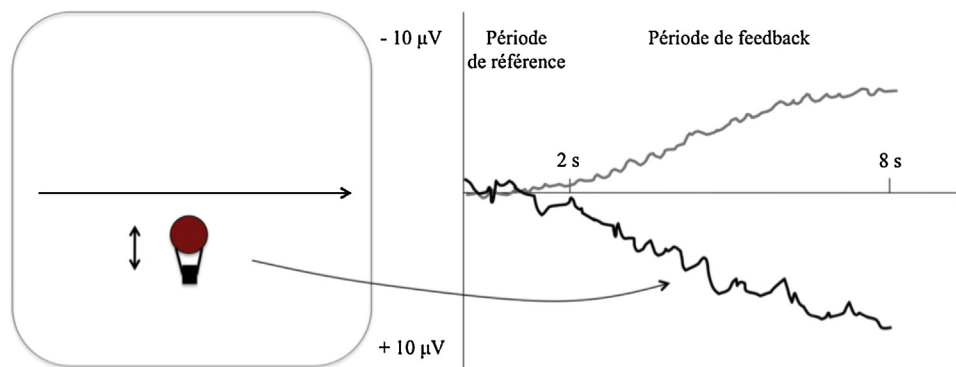


Fig. 4 – Représentation schématique du neurofeedback sur les *slow cortical potential* (SCP). La montgolfière monte ou descend en fonction de l'amplitude de la dérive lente de l'électroencéphalographie (EEG) par rapport à la période de référence. Chez les patients souffrant d'épilepsie, il serait demandé de faire descendre la montgolfière.

spectrale et la région de l'activité SMR [33]. Le deuxième protocole de neurofeedback, plus récent, consiste à enregistrer en Cz (avec une électrode de référence à l'oreille) un potentiel EEG lent appelé *slow cortical potential* (SCP) obtenu lorsqu'on utilise des filtres passe haut permettant de laisser passer les fréquences très basses (en général filtre passe haut à 0,01 Hz). Il est demandé au sujet, par l'intermédiaire du « feedback » généralement visuel, de réduire l'amplitude négative des SCP et d'obtenir des SCP positives [18] (Fig. 4). Le troisième protocole découle théoriquement du protocole précédent et se définit comme un protocole de GSR (*galvanic skin response*) biofeedback qui consiste à enregistrer la conductance cutanée au niveau de l'index et du majeur de la main gauche. Il est

demandé au sujet, par l'intermédiaire d'un « feedback » auditif ou visuel, d'augmenter la conductance cutanée (donc de diminuer la résistance cutanée) [27] (Tableau 1).

Chacun de ces protocoles implique la participation active et la motivation du sujet. La durée et la fréquence des séances varient en fonction des études, mais généralement les séances durent entre 30 et 60 minutes, une à trois fois par semaine sur une période de plusieurs semaines [13,22]. Ces critères temporels peuvent donc constituer une limitation au développement de ces protocoles, d'autant que les patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante nécessitent plus de séances de biofeedback que les sujets sains pour obtenir les mêmes modifications EEG [34]. Les protocoles de

Tableau 1 – Biofeedback et épilepsies.

Biofeedback	EEG		GSR
	SMR	SCP	
Date de la première étude	1972	1993	2004
Équipes à l'origine du protocole	B. Sterman et JF. Lubar	N. Birbaumer et B. Kotchoubey	M. Trimble et Y. Nagai
Principe du protocole	Augmentation du rythme SMR (généralement en C3)	Diminution de l'amplitude négative des SCP en Cz	Augmentation de la conductance cutanée
Raisons physiologiques hypothétiques	Diminution des influx sensoriels	Diminution du niveau d'excitabilité corticale	
Nombre d'études publiées	63	4	1
Nombre d'études jugées de qualité suivant les critères de l'EBM	1 (Lantz et Sterman, 1988)	1 (Kotchoubey et al., 2001)	1 (Nagai et al., 2004)

SMR : rythmes sensorimoteurs ; SCP : *slow cortical potential* ; EEG : électroencéphalographie ; GSR : *galvanic skin response*.

neurofeedback sur SMR ou de GSR biofeedback peuvent se faire en continu pendant toute la séance, le sujet recevant alors un « feedback » positif chaque fois que l'évolution du signal se fait dans le sens désiré. Pour favoriser les capacités d'apprentissage la séance peut se décliner en plusieurs séquences de « feedback » (d'une durée de quelques minutes chacune) entrecoupées de phases de repos pendant lesquels le praticien explicite les stratégies cognitives de régulation mis en place pendant la séquence de feedback [35]. La séance des protocoles de neurofeedback sur SCP est constituée de séquences plus courtes mais beaucoup plus nombreuses (environ une centaine de séquences). En effet chaque séquence espacée de quelques secondes, est constituée d'une période de 2 secondes d'enregistrement de la ligne de base puis d'une période de feedback de 8 secondes durant laquelle l'amplitude des SCP est rendue par l'interface (Fig. 4). Quel que soit le type de protocole de biofeedback, il est important que le patient soit encouragé à la fin des séances à transposer dans la vie quotidienne les stratégies cognitives développées par l'intermédiaire du biofeedback particulièrement lors de l'apparition de symptômes subjectifs prodromiques.

2.3. Justifications physiologiques des protocoles de biofeedback

Deux types d'explications physiologiques centrées sur la diminution de l'excitabilité neuronale et l'augmentation du seuil épiléptogène sont retrouvés : le premier pour les protocoles sur les rythmes SMR, le second pour les protocoles sur les SCP et le GSR.

2.3.1. Rythmes sensorimoteurs et excitabilité neuronale

Le rythme SMR a d'abord été décrit chez le chat [28]. Durant une inhibition motrice et comportementale une activité EEG dans la bande 12–20 Hz était notée au niveau des régions sensorimotrices du cortex. Le conditionnement de ce rythme et son effet sur le seuil épiléptogène a conduit Serman à développer un modèle explicatif à partir d'expérimentation avec enregistrement intracérébral chez l'animal [20,36]. L'inhibition motrice au niveau du cortex sensorimoteur (S1) dans un état attentionnel vigile diminuerait l'activité des « efférences » motrices au niveau du noyau ventrolatéral postérieur (VLP) du complexe ventrobasal (VB) thalamique et du noyau rouge (NR) du tronc cérébral, entraînant une réduction de la tension musculaire et du réflexe myotatique [36]. Il existerait alors une diminution de l'activité des « afférences » somatiques favorisant le passage d'une activité rapide non rythmique à une activité oscillatoire rythmique entre le VLP et le noyau réticulaire (NRT) du thalamus [36]. Ces activités oscillatoires se propageraient par les boucles thalamo-corticales à S1 et donneraient naissance aux bouffées de rythme SMR enregistrées en EEG. Le mécanisme d'action du neurofeedback sur les rythmes SMR passerait ainsi par une réduction de l'activité des « efférences » et « afférences » dans le système sensorimoteur, conduisant à une diminution de l'excitabilité neuronale corticale et à une augmentation du seuil épiléptogène [19,20]. Il faut noter que le rythme SMR partage des similarités avec les activités de fuseau de sommeil et que l'entraînement à augmenter les rythmes SMR dans les

états de veille augmente le nombre de fuseaux pendant les états de sommeil lent de stade 2 [37]. Enfin, l'augmentation des rythmes SMR a également été utilisée dans la prise en charge du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA/H) car ce type de protocole permettrait d'améliorer les capacités attentionnelles liées à l'éveil [22,38].

2.3.2. Slow cortical potential, conductance cutanée et excitabilité neuronale

L'amplitude négative des potentiels lents corticaux (SCP) représenterait la dépolarisation des dendrites apicales des neurones pyramidaux [39]. Des SCP négatifs reflèteraient une augmentation des capacités d'excitabilité neuronale et permettraient la modulation des possibilités d'allocation de ressources attentionnelles durant une tâche demandant un effort [22,40]. L'augmentation de l'amplitude négative des SCP a donc été utilisée dans la prise en charge du TDA/H [22]. Par ailleurs, un SCP négatif peut être enregistrée dans la phase précédente des activités paroxystiques épileptiques [41,42]. À l'inverse, la diminution de la négativité de la CNV pourrait être mise en lien avec une augmentation des processus d'inhibition d'origine GABAergique [43]. Plus le SCP est négatif et plus le niveau d'excitabilité de ces neurones serait élevé et donc, plus le seuil de déclenchement de l'activité paroxystique serait bas, ce qui augmenterait le risque de crise d'épilepsie [18]. Sur cette base, il a été réalisé des protocoles de neurofeedback permettant au sujet de réduire l'amplitude négative des SCP [18,34] (Fig. 4).

L'utilisation du biofeedback par GSR est plus récente dans la prise en charge de l'épilepsie [27]. Le GSR est un reflet de l'activité sympathique périphérique marqueur des changements périphériques automatiques. La conductance cutanée augmente (la résistance cutanée diminue) quand le niveau d'activation physiologique (*arousal*) augmente. La conductance cutanée diminue (la résistance cutanée augmente) quand le niveau d'activation physiologique (*arousal*) diminue. La conductance cutanée est donc augmentée lors de la présentation de stimuli émotionnels de valence positive ou négative mais avec une intensité de stimulation émotionnelle importante (*arousal important*) [44,45]. De plus, il existerait une relation entre les variations de l'activité sympathique périphérique et l'amplitude d'un potentiel évoqué lent considéré comme un SCP et appelé *contingent negative variation* (CNV). Plus la conductance cutanée augmente plus l'amplitude de la CNV diminue [46]. Nagai et al. ont donc proposé des protocoles de biofeedback sur le GSR, qui consistaient à demander au sujet d'augmenter la conductance cutanée (donc de diminuer la résistance cutanée) [46]. Ces protocoles sont plus faciles à mettre en place, demandent des électrodes et des amplificateurs moins sophistiqués et sont moins sensibles aux artefacts que les protocoles de neurofeedback sur SCP.

3. Preuves d'efficacité du biofeedback dans l'épilepsie

Deux méta-analyses ont été réalisées dans cette application du biofeedback [36,47]. Serman a conduit une méta-analyse sur 24 études, publiées entre 1972 et 1996, incluant au total 243 patients pour la plupart pharmacorésistants et suivant un

protocole de neurofeedback sur SMR. Il concluait que 82 % des patients présentaient une réduction de plus de 50 % du nombre de crises d'épilepsie après neurofeedback [36]. Aucune taille d'effet n'a cependant été calculée. Tan et al. ont conduit une méta-analyse plus aboutie incluant 87 patients pharmacorésistants sur 10 études qu'ils ont jugées bien contrôlées. Les études devaient respecter certains critères : être prospectives, décrire les populations incluses (i.e. préciser le type d'épilepsie pharmacorésistante), fournir les données sur la fréquence des crises de manière individuelle et non sur des groupes, avant et après intervention et enfin, avoir été publiées dans une revue avec comité de lecture [47]. Neuf études impliquaient un protocole de neurofeedback sur SMR (avec des tailles d'échantillon variant entre 3 et 8 sujets), une un protocole sur SCP (avec une taille d'échantillon de 34 sujets) [18]. Soixante-quatorze pour cent des patients présentaient une réduction du nombre de crises d'épilepsie. Du fait de la faible taille des échantillons, la taille d'effet a été calculée par le *g* de Hedge. La taille d'effet était statistiquement significative avec une valeur du *g* de $-0,199$, ce qui est une taille d'effet faible. Cette valeur restait significative après retrait de l'étude de Kotchoubey et al. (échantillon le plus grand) avec une valeur de *g* de $-0,191$.

Malgré des critères de sélection plus stricts que dans l'étude de Serman, la méta-analyse de Tan et al. souffre de limites liées au faible nombre d'études recensées et de patients inclus ainsi que pour la plupart, de l'absence de groupe témoin apparié. Il reste donc difficile de conclure définitivement à une efficacité du neurofeedback dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes sur la base de ces 2 méta-analyses [36,47]. Aucune étude regroupant tous les critères de l'*evidence-based medicine* n'a été retrouvée (population de taille adéquate, randomisation en double insu, groupe témoin apparié, et étude du maintien de l'efficacité dans le temps). Il sera donc analysé les études qui partagent le plus possible de ces critères de qualités [18,33,46] (Tableau 1).

3.1. Études contrôlées sur le neurofeedback sur rythme SMR

Depuis la première étude de Serman et Friar en 1972 [25], 63 études utilisant un protocole de neurofeedback sur les rythmes SMR dans les épilepsies ont été retrouvées par Tan et al. [47]. Ces études sont de qualité très variable et incluent moins de 10 patients, dont le type d'épilepsie est rarement décrit. Les protocoles d'évaluation d'efficacité sont souvent peu rigoureux, de type « avant-après » [48]. Des protocoles sont cependant également retrouvés de type *within-subjects design* (ou *cross-over*) avec plusieurs phases (type ABA) et des mesures d'efficacité répétées permettant au sujet d'être son propre contrôle d'efficacité avec des périodes de feedback placebo ou de relaxation [49–52]. Toutes ces études montrent une efficacité statistiquement significative du neurofeedback sur les rythmes SMR dans les épilepsies pharmacorésistantes. Bien que les études de type *within-subjects design* réduisent le risque de biais méthodologiques, elles restent sur des effectifs de faible taille et ne permettent pas d'exclure complètement le biais de l'effet placebo, particulièrement important avec les machines sensées enregistrer l'activité électrique du corps à des fins thérapeutiques [22,53].

Une seule étude est de taille satisfaisante (24 sujets pharmacorésistants) avec une méthodologie contrôlée randomisée en double insu, bien que l'objectif principal de l'étude soit d'évaluer l'évolution des performances sur une batterie de tests neuropsychologiques et non la réduction du nombre de crises d'épilepsie [33]. Les sujets étaient repartis en 3 groupes appariés en âge et type d'épilepsie. La plupart des épilepsies étaient de type partiel temporal (12 sujets) et frontotemporal (8 sujets) et le nombre de crises devait être évalué sur une période de 6 semaines avant et après le protocole d'intervention qui durait lui-même 6 semaines. Le groupe 1 suivait un protocole de neurofeedback sur les rythmes SMR (3 séances par semaine), le groupe 2 suivait un protocole de biofeedback placebo (3 séances par semaine), et le groupe 3 était un groupe d'attente. Les sujets du groupe 2 recevaient pendant la séance un feedback correspondant à l'activité EEG d'une séance d'un sujet du groupe 1. Ainsi le feedback du groupe 2 n'était pas relié à l'activité EEG et cognitive du sujet, ce qui en faisait un feedback « placebo ». Les groupes 2 et 3 suivaient ensuite un protocole de neurofeedback. L'analyse statistique s'est limitée à une analyse de groupe, ce qui n'a pas permis de l'inclure dans la méta-analyse de Tan et al. [47]. Les auteurs n'ont retrouvé aucune diminution du nombre de crises après les phases initiales (biofeedback placebo ou groupe d'attente) des groupes 2 et 3. Par contre, une réduction statistiquement significative du nombre de crises d'épilepsie avec une réduction médiane de 61 % était observée après la phase de traitement par neurofeedback sur les rythmes SMR [33].

3.2. Études contrôlées sur le neurofeedback sur SCP et le GSR biofeedback

La première étude par neurofeedback sur les SCP date de 1993. Dans un protocole sans groupe témoin Rockstroh et al. ont étudié l'effet de 28 séances de neurofeedback sur SCP chez 25 patients présentant une épilepsie pharmacorésistante [34]. Après un suivi de 1 an chez 18 patients, 6 patients présentaient une rémission totale de leur épilepsie, 7 une réduction de plus de 50 % du nombre de crises par rapport à la phase avant neurofeedback et 5 n'ont montré aucun changement. Kotchoubey et al. ont réalisé 3 études chez 12 [54], 18 [55] et 27 patients pharmacorésistants [56] sans groupe témoin, et ont montré une réduction significative similaire du nombre de crises. La même équipe a réalisé une étude contrôlée chez 41 patients présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante (dont le type précis n'était pas décrit) repartis en 3 groupes :

- 34 patients dans un groupe neurofeedback par SCP (20 séances de neurofeedback et 15 séances de thérapie cognitive comportementale afin de transférer dans la vie quotidienne les stratégies développées lors des séances précédentes) ;
- 7 patients dans un groupe avec changement du traitement pharmacologique (associé à des ateliers occupationnels) ;
- 11 dans un groupe biofeedback placebo sur la respiration (35 séances).

Les deux premiers groupes montrent une réduction du nombre de crises significativement supérieure au groupe

biofeedback placebo, entre la phase préalable à la thérapeutique de 12 semaines et le suivi post thérapeutique de 1 an. Aucune différence n'a été retrouvée entre le groupe neurofeedback sur SCP (44 % de réduction) et le groupe avec changement du traitement pharmacologique (55 % de réduction) [18]. La répartition des patients dans les groupes ne se faisait pas de manière randomisée mais après information et choix des patients. Il s'agit d'une limite importante de cette étude, bien que le sentiment de satisfaction lié à la thérapeutique dans chaque groupe ait été évaluée et qu'aucune différence n'ait été retrouvée entre les groupes, ni aucune corrélation avec l'efficacité des techniques. Les auteurs ont interprété ce résultat comme un argument en défaveur d'un effet placebo [18]. Par ailleurs, il faut souligner que contrairement à l'étude de Lantz et Sterman qui utilisait un contrôle placebo en utilisant un feedback non relié à l'activité du sujet, Kotchoubetz et al. ont utilisé un feedback relié à l'activité du sujet. Ce biofeedback permettait de développer des stratégies d'apprentissage qui n'avaient aucun effet connu sur la physiopathologie épileptique. Ce type de groupe témoin permet de réduire le risque d'effet paradoxal de la technique de Lantz et Sterman. En effet le feedback n'étant pas relié à l'activité du sujet, celui-ci pourrait entraîner une augmentation du sentiment de non contrôlabilité et une majoration paradoxale du nombre de crise dans le groupe placebo [22].

L'étude de Nagai et al. par GSR biofeedback incluait 18 patients présentant une épilepsie pharmacorésistante principalement partielle (12 patients dont le type précis n'était pas décrit) repartis de manière aléatoire en 2 groupes (10 patients avec GSR biofeedback versus 8 avec biofeedback placebo) [46]. Le feedback placebo était assuré par un algorithme électronique non relié à l'activité du sujet. Cependant, contrairement à la technique de Lantz et Sterman, l'algorithme était réalisé pour donner au patient l'illusion d'un effet d'apprentissage au cours des séances et donc limiter le risque de sentiment de non contrôlabilité. Les patients suivaient un total de 12 séances sur 1 mois (3 séances par semaine). Ils ont montré dans le groupe GSR biofeedback une réduction de plus de 50 % du nombre de crises d'épilepsie chez 60 % des patients entre la phase initiale de 3 mois et le suivi post intervention de 3 mois. Cette réduction était statistiquement significative par rapport au groupe biofeedback placebo qui n'avait aucun effet. Cependant, les auteurs n'ont pas contrôlé le double insu en s'assurant que les patients ne pouvaient se rendre compte qu'ils participaient au groupe GSR biofeedback ou biofeedback placebo.

Bien que le nombre d'études [18,46] soit inférieur à celles utilisant le protocole de neurofeedback sur SMR, notamment en provenance du groupe de Sterman [33,36], les preuves d'efficacité du biofeedback dans les épilepsies pharmacorésistantes sont plus élevées pour les protocoles récents réalisés par neurofeedback sur SCP ou par GSR biofeedback, par comparaison avec les effets obtenus avec le protocole plus ancien par neurofeedback sur SMR. En effet, les études du groupe de Birbaumer [18] et du groupe de Trimble [46] présentent des effectifs acceptables, des groupes témoins appariés, et une tentative de contrôle de l'effet placebo (questionnaire pour l'étude de Kotchoubetz et al. et randomisation pour l'étude de Nagai et al.), qui sont

des critères méthodologiques nécessaires à l'evidence-based medicine [22].

3.3. Preuves des effets neurophysiologiques de l'effet du biofeedback dans l'épilepsie

En complément des études contrôlées, la spécificité de l'effet du biofeedback peut être explorée en vérifiant que les activités neurophysiologiques, qui guident théoriquement les protocoles « psychophysiologiques » de biofeedback, sont bien modifiées après cette thérapeutique. L'analyse de corrélation entre l'amélioration clinique et la modification du paramètre physiologique ciblé par le biofeedback est notamment un argument en faveur d'une spécificité d'action du biofeedback par l'intermédiaire du paramètre physiologique sélectionné et autorégulé [22,23,35].

Concernant le neurofeedback sur SMR, sur des échantillons de quelques patients une corrélation positive a été retrouvée entre la réduction du nombre de crises et l'augmentation de la puissance spectrale sur la bande 12-15 Hz mesurée par analyse spectrale sur l'EEG de veille [52] ou sur l'EEG de sommeil pendant la phase 2, puisque le protocole de neurofeedback sur SMR est sensé augmenter le nombre de fuseaux de sommeil [57]. De plus, des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont montré chez des sujets sains une augmentation de l'activité du striatum [20] et chez des enfants souffrant de TDA/H une augmentation de l'activité du striatum et de la substance noire [58] après des séances de neurofeedback sur SMR. Il n'y a pas d'étude d'IRMf chez des patients souffrant d'épilepsies pharmacorésistantes, cependant Sterman souligne que l'augmentation d'activité des ganglions de la base va dans le sens du modèle explicatif qu'il a développé puisque ces structures auraient principalement un rôle inhibiteur sur le système sensorimoteur [20]. Concernant le neurofeedback sur SCP, l'amplitude négative des SCP pendant la première séance de biofeedback expliquerait 30 % de la variance de la réponse clinique sur le nombre de crises d'épilepsie [56,59]. Ce résultat indiquerait que plus un sujet aurait de difficultés à diminuer son excitabilité corticale (diminution de l'amplitude négative des SCP), plus la réponse thérapeutique évaluée sur la réduction du nombre de crises serait faible [56,59]. De plus, des études en IRMf ont montré que les protocoles de neurofeedback sur SCP chez des patients présentant des épilepsies pharmacorésistantes entraînaient une diminution du niveau d'activité du lobule paracentral et du lobe pariétal supérieur, régions situées sous l'électrode CZ (du protocole de neurofeedback), mais également du lobe frontal et du thalamus [60]. Ces données sont en faveur d'une diminution d'activité cérébrale au cours des protocoles de neurofeedback sur SCP et d'un effet d'élévation du seuil épileptogène par ce moyen [19]. Enfin, une étude récente a exploré les variations du nombre d'activités paroxystiques épileptiformes au niveau hippocampique, durant une séance de neurofeedback sur SCP, chez 4 patients présentant une épilepsie partielle du lobe temporal (3 avec sclérose hippocampique, et 1 avec dysplasie parahippocampique) pharmacorésistante en bilan préchirurgical de phase 2 (implantation d'électrodes intracérébrales) [61]. Les résultats ne montrent pas de corrélation stable entre la diminution du nombre d'activités paroxystiques intercritiques et la

régulation de l'amplitude de la SCP en surface (en Cz). Ce résultat négatif peut être lié à la réalisation d'une seule séance de neurofeedback. De plus, les relations entre activités intercritiques et crises sont complexes et encore mal connues. Cependant, cette étude ouvre des pistes de recherches intéressantes, en complément des études en IRMf, pour explorer les mécanismes d'action neurophysiologique du biofeedback sur l'épilepsie [61].

Concernant le GSR biofeedback, une corrélation positive entre la capacité à augmenter sa conductance cutanée (correspondant à un indice d'apprentissage comportemental du biofeedback) et la réduction du nombre de crises a été retrouvée [46]. Récemment, la même équipe a montré que le protocole de GSR biofeedback permettait une diminution d'amplitude de la CNV chez les patients épileptiques et que cette diminution était corrélée positivement à la réduction du nombre de crises d'épilepsie. La diminution de l'amplitude de la CNV était maintenue un mois après la fin des séances de biofeedback [62]. Enfin, une étude en IRMf chez des sujets sains a montré que le niveau de conductance cutanée (niveau d'arousal) dans un protocole de GSR biofeedback était corrélée négativement au niveau d'activité du cortex préfrontal ventromédian et du cortex orbitofrontal, régions impliquées, avec le cortex pariétal médial, dans le réseau par défaut ou *Default Mode Network* (DMN) [63]. Cette étude permet d'envisager des mécanismes d'action neurophysiologique originaux pour le GSR biofeedback impliquant la modulation d'activité du DMN qui jouerait un rôle important dans la perte de conscience durant les crises épileptiques [64,65].

4. Conclusion : promouvoir des recherches sur le biofeedback en épileptologie

Il reste nécessaire de réaliser des études contrôlées, randomisées, en double insu et des évaluations à long terme sur le nombre de crises d'épilepsie et la qualité de vie, afin d'asseoir définitivement l'efficacité du biofeedback et sa place dans le champ thérapeutique antiépileptique *symptomatique* non chirurgical et non pharmacologique [12]. Il faut souligner que le biofeedback ne peut pas être une thérapeutique à envisager isolément dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes et qu'un certain nombre de patients s'avèrent non-répondeurs à ces techniques. Il n'existe pas pour le moment d'études permettant de connaître des critères pronostiques permettant de conseiller un type de protocole plus adapté dans une situation clinique donnée. L'efficacité comparative des différents types de protocoles de biofeedback ainsi que celle sur les différents sous-types d'épilepsies en particulier en fonction de la localisation du foyer épileptique restent à étudier. Des protocoles de neurofeedback en IRMf ciblant le foyer épileptique pourraient être également envisagés [23]. L'effet du « locus de contrôle » interne ou externe (suivant que le patient attribue à l'extérieur ou à soi-même la cause de son épilepsie) sur l'efficacité du neurofeedback serait également intéressant à analyser [66].

Pour le moment, le biofeedback est à envisager après information claire des patients présentant une épilepsie pharmacorésistante et en fonction des représentations et des motivations des patients sur les différentes thérapeutiques

« symptomatiques » anti-épileptiques [35]. Il reste également nécessaire de réaliser des études neurophysiologiques permettant de mieux comprendre les mécanismes d'action neurophysiologiques du biofeedback sur l'épilepsie. Le biofeedback pourrait donc trouver une place de choix en épileptologie à l'interface de la thérapeutique et de la neurophysiologie clinique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Dr Agnès Brion et Dr Clélia Quiles pour leurs commentaires et relectures.

R É F É R E N C E S

- [1] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
- [2] Bartolomei F, Guye M, Gavaret M, Regis J, Wendling F, Raybaud C, et al. [The presurgical evaluation of epilepsies]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:4S55–64S.
- [3] Bartolomei F, Gavaret M, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. [EEG and video-EEG explorations in refractory partial epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(1):5S81–90S.
- [4] Kahane P. [Epilepsy surgery in adult patients: for whom?] *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(1):5S179–184S.
- [5] Regis J, Bartolomei F, Rey M, Hayashi M, Porcheron D, Chauvel P, et al. [Gamma knife radiosurgery for the treatment of severe epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:405–11.
- [6] Engel Jr J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996;334:647–52.
- [7] Guenot M. [Surgical treatment of epilepsy: outcome of various surgical procedures in adults and children]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(1):5S241–250S.
- [8] Biraben A, Stefani C. [Vagal nerve stimulation as a treatment of epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:128–32.
- [9] Engel Jr J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538–47.
- [10] Seigneuret E, Taussig D, Biraben A, Scarabin JM. [Indications and risks of neurosurgical techniques for drug-resistant partial epilepsy in adults]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(1):5S171–174S.
- [11] Villeneuve N. [Quality-of-life scales for patients with drug-resistant partial epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(1):5S376–393S.
- [12] Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD002029. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002029.pub3>.
- [13] Sheth RD, Stafstrom CE, Hsu D. Non-pharmacological treatment options for epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:106–13.

- [14] Antebi D, Bird J. The facilitation and evocation of seizures. A questionnaire study of awareness and control. *Br J Psychiatry* 1993;162:759-64.
- [15] Goldstein LH. Behavioural and cognitive-behavioural treatments for epilepsy: a progress review. *Br J Clin Psychol* 1990;29(Pt 3):257-69.
- [16] Hether SD, Bruno E, Johnson CT, Galupo MP. Spontaneous strategies for psychological control of seizures. *Epilepsy Behav* 2013;27:140-3.
- [17] Goldstein LH, McAlpine M, Deale A, Toone BK, Mellers JD. Cognitive behaviour therapy with adults with intractable epilepsy and psychiatric co-morbidity: preliminary observations on changes in psychological state and seizure frequency. *Behav Res Ther* 2003;41:447-60.
- [18] Kotchoubey B, Strehl U, Uhlmann C, Holzapfel S, König M, Froscher W, et al. Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia* 2001;42:406-16.
- [19] Nagai Y. Biofeedback and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:443-50.
- [20] Sterman MB. Biofeedback in the treatment of epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2010;77(Suppl. 3):S60-7.
- [21] Gauchet A, Shankland R, Gantzer C, Pelissier S, Aguerre C. Applications cliniques en psychologie de la santé. *Psychol Fr* 2012;57:131-42.
- [22] Micoulaud-Franchi JA, Bat-Pitault F, Cermolacce M, Vion-Dury J. Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : de l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique. *Ann Med Psychol* 2011;169:200-8.
- [23] Micoulaud-Franchi JA, Fakra E, Cermolacce M, Vion-Dury J. [Towards a new approach of neurophysiology in clinical psychiatry: functional magnetic resonance imaging neurofeedback applied to emotional dysfunctions]. *Neurophysiol Clin* 2012;42:79-94.
- [24] Bandura A. Auto-efficacité : le sentiment d'efficacité personnelle. Paris: De Boeck; 2007.
- [25] Sterman MB, Friar L. Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;33:89-95.
- [26] Rémond A. Du feedback au neurobiofeedback en neurophysiologie clinique. *Neurophysiol Clin* 1997;27:168.
- [27] Nagai Y, Goldstein LH, Fenwick PB, Trimble MR. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study. *Epilepsy Behav* 2004;5:216-23.
- [28] Wyrwicka W, Sterman MB. Instrumental conditioning of sensorimotor cortex EEG spindles in the waking cat. *Physiol Behav* 1968;3:703-7.
- [29] Wyrwicka W, Sterman MB, Clemente CD. Conditioning of induced electroencephalographic sleep patterns in the cat. *Science* 1962;137:616-8.
- [30] Sterman M, LoPresti R, Fairchild M. Electroencephalographic and behavioral studies of monomethyl hydrazine toxicity in the cat. *AMRL TR* 1969;69-3:1-8.
- [31] Arns M. Historical archives: the beginning... *J Neurotherapy* 2010;14:291-2.
- [32] Monderer RS, Harrison DM, Haut SR. Neurofeedback and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002;3:214-8.
- [33] Lantz DL, Sterman MB. Neuropsychological assessment of subjects with uncontrolled epilepsy: effects of EEG feedback training. *Epilepsia* 1988;29:163-71.
- [34] Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N, Wolf P, Duchting-Roth A, Reker M, et al. Cortical self-regulation in patients with epilepsies. *Epilepsy Res* 1993;14:63-72.
- [35] Micoulaud-Franchi JA, Cermolacce M, Naudin J, Vion-Dury J. Analyse critique et épistémologique du neurofeedback comme dispositif thérapeutique. Le cas emblématique du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité. *Evol Psychiatr* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.evopsy.2013.02.015>.
- [36] Sterman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. *Clin Electroencephalogr* 2000;31:45-55.
- [37] Sterman MB, Howe RC, Macdonald LR. Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science* 1970;167:1146-8.
- [38] Lubar JF, Shouse MN. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self Regul* 1976;1:293-306.
- [39] Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990;70:1-41.
- [40] Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Birbaumer N. Biofeedback of slow cortical potentials I. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;48:293-301.
- [41] Chatrian GE, Somasundaram M, Tassinari CA. DC changes recorded transcranially during "typical" three per second spike and wave discharges in man. *Epilepsia* 1968;9:185-209.
- [42] Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Burgess RC, Comair Y, Taki W, et al. Subdural recording of ictal DC-shifts in neocortical seizures in humans. *Epilepsia* 1996;37:662-74.
- [43] Timsit M, Koninckx N, Dargent J, Fontaine O, Dongier M. [Contingent negative variation in psychiatry]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;28:41-7.
- [44] Grapperon J, Pignol A, Vion-Dury J. La mesure de la réaction électrodermale. *Encephale* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2011.05.004>.
- [45] Khalifa S, Peretz I, Blondin J-P, Manon R. Event-related skin conductance responses to musical emotions in humans. *Neurosci Lett* 2002;328:145-9.
- [46] Nagai Y, Goldstein LH, Critchley HD, Fenwick PB. Influence of sympathetic autonomic arousal on cortical arousal: implications for a therapeutic behavioural intervention in epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;58:185-93.
- [47] Tan G, Thornby J, Hammond DC, Strehl U, Canady B, Arnemann K, et al. Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci* 2009;40:173-9.
- [48] Lubar JF, Bahler WW. Behavioral management of epileptic seizures following EEG biofeedback training of the sensorimotor rhythm. *Biofeedback Self Regul* 1976;1:77-104.
- [49] Kuhlman WN. EEG feedback training of epileptic patients: clinical and electroencephalographic analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;45:699-710.
- [50] Lubar JF, Shabsin HS, Natelson SE, Holder GS, Whitsett SF, Pamplin WE, et al. EEG operant conditioning in intractable epileptics. *Arch Neurol* 1981;38:700-4.
- [51] Sterman MB, Macdonald LR. Effects of central cortical EEG feedback training on incidence of poorly controlled seizures. *Epilepsia* 1978;19:207-22.
- [52] Tozzo CA, Elfner LF, May Jr JG. EEG biofeedback and relaxation training in the control of epileptic seizures. *Int J Psychophysiol* 1988;6:185-94.
- [53] Schwitzgebel RK, Traugott M. Initial note on the placebo effect of machines. *Behav Sci* 1968;13:267-73.
- [54] Kotchoubey B, Schneider D, Schleichert H, Strehl U, Uhlmann C, Blankenhorn V, et al. Self-regulation of slow cortical potentials in epilepsy: a retrieval with analysis of influencing factors. *Epilepsy Res* 1996;25:269-76.
- [55] Kotchoubey B, Blankenhorn V, Froscher W, Strehl U, Birbaumer N. Stability of cortical self-regulation in epilepsy patients. *Neuroreport* 1997;8:1867-70.

- [56] Kotchoubey B, Strehl U, Holzapfel S, Blankenhorn V, Froscher W, Birbaumer N. Negative potential shifts and the prediction of the outcome of neurofeedback therapy in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:683–6.
- [57] Serman MB, Shouse MN. Quantitative analysis of training, sleep EEG and clinical response to EEG operant conditioning in epileptics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:558–76.
- [58] Levesque 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;394:216–21.
- [59] Strehl U, Kotchoubey B, Trevorrow T, Birbaumer N. Predictors of seizure reduction after self-regulation of slow cortical potentials as a treatment of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:156–66.
- [60] Strehl U, Trevorrow T, Veit R, Hinterberger T, Kotchoubey B, Erb M, et al. Deactivation of brain areas during self-regulation of slow cortical potentials in seizure patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2006;31:85–94.
- [61] Fritz NE, Fell J, Burr W, Axmacher N, Elger CE, Helmstaedter C. Do surface DC-shifts affect epileptic hippocampal EEG activity? *Epilepsy Res* 2012;95:136–43.
- [62] Nagai Y, Critchley HD, Rothwell JC, Duncan JS, Trimble MR. Changes in cortical potential associated with modulation of peripheral sympathetic activity in patients with epilepsy. *Psychosom Med* 2009;71:84–92.
- [63] Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Trimble MR, Dolan RJ. Activity in ventromedial prefrontal cortex covaries with sympathetic skin conductance level: a physiological account of a “default mode” of brain function. *Neuroimage* 2004;22:243–51.
- [64] Bartolomei F, Naccache L. The global workspace (GW) theory of consciousness and epilepsy. *Behav Neuro* 2011;24:67–74.
- [65] Cavanna AE, Monaco F. Brain mechanisms of altered conscious states during epileptic seizures. *Nat Rev Neurol* 2009;5:267–76.
- [66] Uhlmann C, Froscher W. Biofeedback treatment in patients with refractory epilepsy: changes in depression and control orientation. *Seizure* 2001;10:34–8.