

DOI:10.12923/2353-8627/2023-0019

Czasopismo indeksowane
na liście MNiSW - 70 pkt.

Efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of alcohol dependence - a review article.

Skuteczność przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu uzależnienia od alkoholu - artykuł przeglądowy.

Mikołaj Rak ABCDEF, <https://orcid.org/0009-0004-2665-9126>,

Michał Danek DEF, <https://orcid.org/0000-0001-6850-0878>,

Wiktor Drózdź DEF, <https://orcid.org/0000-0001-7880-287X>,

Department of Psychiatry, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

Abstract

Introduction: Alcohol addiction is a common health problem with many negative consequences. Due to the unsatisfactory results of existing treatment, research is being undertaken into new forms of therapy. One such method is transcranial magnetic stimulation. This technique involves applying a magnetic field to the central nervous system. Successive magnetic pulses are delivered at a specific frequency causing neurons depolarization. Such repetitive exposure allows for long-term modulation of cortical excitability, and thus can lead to specific clinical effects. This paper discusses scientific reports about the treatment of alcohol dependence using transcranial magnetic stimulation (both papers on conventional repetitive transcranial magnetic stimulation, theta burst stimulation and deep transcranial magnetic stimulation are included).

Material and methods: Based on the search of the PubMed and Science Direct bibliographic databases, 12 studies published in the years 2010-2022 were selected. The results were tabulated to clearly compare differences in the parameters of stimulation, its location, as well as the effectiveness of the intervention used.

Results: The results of selected studies were compared. Differences in methodology were pointed out and the problem of high dropout rate in addiction research was discussed.

Conclusions: Currently, there is insufficient evidence to recommend the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of alcohol dependence. The results of the studies conducted to date are mixed. This is due, among other things, to the choice of different protocols, techniques and stimulation sites. For a reliable assessment of the effectiveness of this form of therapy, more randomized double-blind clinical trials and a sufficiently long follow-up period are needed.

Keywords: alcoholism, transcranial magnetic stimulation, therapeutics, biological psychiatry

Streszczenie

Wstęp: Uzależnienie od alkoholu jest częstym problemem zdrowotnym, niosącym ze sobą wiele negatywnych konsekwencji. Ze względu na niesatysfakcjonujące wyniki dotychczasowego leczenia podejmuje się badania nad nowymi formami terapii. Jedną z takich metod jest przezczaszkowa stymulacja magnetyczna. Technika ta polega na oddziaływaniu polem magnetycznym na ośrodkowy układ nerwowy. Kolejne impulsy magnetyczne dostarczane są z określoną częstotliwością powodując depolaryzację neuronów. Takie powtarzalne oddziaływanie pozwala na długotrwałe modulowanie pobudliwości korowej, a tym samym może prowadzić do określonych efektów klinicznych. W niniejszej pracy omówiono doniesienia dotyczące leczenia uzależnienia od alkoholu z wykorzystaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. Uwzględniono zarówno prace dotyczące konwencjonalnej powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej, stymulacji theta burst oraz głębokiej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej.

Materiał i metoda: Na podstawie przeszukania baz bibliograficznych PubMed i Science Direct wybrano 12 badań opublikowanych w latach 2010-2022. Wyniki zestawiono w formie tabeli, aby w sposób przejrzysty porównać różnice w zakresie parametrów stymulacji, jej lokalizacji, a także skuteczności zastosowanej interwencji.

Dyskusja: Porównano wyniki wybranych prac. Wskazano na różnice metodologii i omówiono problem wysokiego wskaźnika

rezygnacji (tzw. dropout rate) w badaniach nad uzależnieniami.

Wnioski: Aktualnie brak wystarczających dowodów, by rekomendować stosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Rezultaty dotychczas przeprowadzonych badań są zróżnicowane. Wynika to między innymi z wyboru różnych protokołów, technik i miejsc stymulacji. Dla rzetelnej oceny efektywności tej formy terapii niezbędnych jest więcej randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz dostatecznie długim okresem obserwacji.

Słowa kluczowe: leczenie, alkoholizm, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, psychiatria biologiczna

Introduction

Alcohol addiction is a common health problem. According to 2016 World Health Organization (WHO) data, around 2.6% of people worldwide are addicted to alcohol, and 2.5% drink harmfully [1]. In Europe, the rates are even higher - 3.7% are addicted and 5.1% drink harmfully [1]. The problem is more common in men - in Europe 14.6% of men are addicted or drink harmfully [1]. This has numerous consequences, both health, social and economic. In 2016, 5.3% of deaths worldwide were related to alcohol consumption [1]. In 2021, there were 123,345 alcohol outlets in Poland, and the value of alcohol sold amounted to PLN 44 billion 936 million [2]. According to PARPA's (National Agency of Solving Alcoholic Problems in Poland) calculations, the average annual consumption of alcoholic beverages per 100% alcohol in 2021 was 9.7 liters per Polish resident [3]. Based on PARPA's statistical summary - G1, it can also be calculated that 106,750 intoxicated people were arrested in public places in 2021 [2].

The results of a study conducted in the United States of America show that among alcohol addicts who have been treated, the percentage of abstainers is almost three times higher (35.1% to 12.4%) [4]. However, these are still not satisfactory results, hence new forms of therapy are being sought. Advances in the neurobiology of alcohol addiction provide the opportunity to plan appropriate treatment measures. It has been shown that alcohol addicts experience a reduction in the physiological activity of the dopaminergic system [5]. This is likely a compensatory effect of the repeated release of dopamine in response to alcohol consumption [6]. Hypothetically, restoring an appropriate balance in this area should have a therapeutic effect. One potential method of neuromodulation is repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). It was found that after stimulation with this method in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) area, there was an increase in dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex (ACC), medial orbitofrontal cortex (mOFC) and caudate nucleus [7,8]. Therefore, attempts are being made to use transcranial magnetic stimulation in the treatment of alcohol dependence.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-

invasive technique for stimulating the central nervous system with a magnetic field [9]. The TMS apparatus includes an electromagnetic coil. The electric current flowing through it creates a magnetic field [10]. The coil is placed over the area to be stimulated. The generated magnetic field acts on the nerve cells, causing their localized depolarization [10]. Through repeated stimulation in appropriate protocols, it is possible to modulate cortical excitability over a long period of time [9]. Achieving such effects is possible due to the neuroplasticity of the central nervous system [9].

The variety of protocols that can be used, as well as stimulation sites, translates into a diversity of treatment outcomes with TMS. Transcranial magnetic stimulation can involve the delivery of a single magnetic pulse (known as single-pulse TMS) or a series of repetitive pulses of the same frequency (known as repetitive TMS, rTMS) [11,12]. Single-pulse TMS is used in diagnostics, e.g. mapping motor cortical outputs, studying central motor conduction time [12]. Repetitive TMS is effective in the treatment of selected psychiatric and neurological conditions. High-quality evidence (Level A) demonstrates the efficacy of treatments using specific protocols in the treatment of depression, neuropathic pain, and hand motor recovery in the post-acute stage of stroke [13]. In addition, research on the effectiveness of the treatments in a range of other conditions continues.

A specific type of rTMS is so-called theta burst stimulation (TBS), which involves delivering a series of pulses of high frequency and relatively low amplitude [11,14]. The difference in this stimulation technique is that the pulses are delivered in groups (so-called bursts) of several (usually 3) [13,15]. The pulses included in the so-called bursts are delivered at a very high frequency (about 30-50Hz) [13,15]. In contrast, the frequency with which successive groups of pulses (bursts) are delivered is lower (about 5-6 Hz) [13,15]. If successive bursts are delivered continuously during the procedure, we speak of continuous TBS (cTBS), if they are delivered in short bursts (e.g. 10 each) between which there are breaks of several seconds, we speak of intermittent TBS (iTBS) [15]. iTBS is generally considered to have a "stimulating" effect, and cTBS an "inhibitory" effect, although the effect of applying

stimulation can vary [14]. TBS treatments have the advantage of being much shorter in duration. Blumberger et al. have shown that by using iTBS to treat depression, it is possible to increase the number of patients receiving therapy on a daily basis by several times, without losing its effectiveness [16]. For this reason, research is being conducted on the use of TBS in the treatment of other disorders, including alcohol addiction.

Materials and methods

Publications describing the results of randomized clinical trials using rTMS in the treatment of alcohol dependence were searched for in the PubMed and Science Direct databases. A total number of 12 reports published in the years 2010-2022 were selected. Due to the wide variety of treatment protocols, stimulation parameters, electromagnetic coils, and stimulation sites, the results of 8 of them were presented in the form of a table (Table 1). The others were not included in the table for various reasons. In the case of two of them, due to the small number of therapeutic sessions. The other two studies analyzed the pathophysiology of alcohol consumption and the use of transcranial magnetic stimulation.

In a 2010 study, Mishra et al. [17] demonstrated the effectiveness of rTMS in reducing alcohol craving. They stimulated the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on the right side using a figure-of-eight coil. A statistically significant reduction in alcohol craving was demonstrated. However, it should be noted that the evaluation of the effectiveness of the treatment was carried out immediately after its completion and after 1 month. The study does not provide information on whether the improvement was sustained over a longer period. A few years later, in 2015, Mishra et al. [18] showed that stimulation on the left side (using the same protocol) had comparable efficacy to that on the right side. In 2022 Hoven et al. [19] used a very similar protocol, also stimulating the right dorsolateral prefrontal cortex. The study included a slightly larger group of subjects. Patients were followed up for a longer period of time, and a final evaluation of the effectiveness of the treatment was made after 6 months. Intervention effectiveness was not demonstrated, either in terms of maintaining abstinence or reducing alcohol craving. In a 2011 study, Höppner et al. [20] stimulated the left dorsolateral prefrontal cortex with pulses of higher frequency but lower amplitude. In contrast to the studies described previously, it did not exceed the threshold of motor excitability. The effectiveness of therapy using this protocol has not been demonstrated.

In the field of alcohol addiction treatment, the possibility of using so-called deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) using an H-coil (H-coil) has also been investigated, which allows stimulation of areas located

as far away as 4 - 6 cm [10]. Using this type of technique, Perini et al. [21] stimulated the insula (island) area bilaterally. The therapy proved ineffective. In contrast, Harel et al. [22] subjected the medial prefrontal cortex (mPFC) area and the anterior cingulate cortex (ACC) in the midline to deep stimulation. In the study, the treatments were preceded by what is known as alcohol craving induction, whereby patients sniffed the alcoholic beverage of their choice held in their hand for 3 minutes without consuming it. Based on a study by Dudai Y. [23], the researchers concluded that theoretically, this type of treatment could make brain areas associated with alcohol craving more susceptible to change. The researchers showed a statistically significant reduction in the amount of alcohol consumed and so-called heavy drinking days (a heavy drinking day was defined as drinking at least 5 units of alcohol per day for men and at least 4 units per day for women) among those who received the treatment. However, they did not note that the applied treatment significantly reduced alcohol craving. It is also worth noting that in the study in question, maintenance treatments were performed at specified intervals for 12 weeks after the completion of the actual treatment.

Interesting results in treatment of alcohol dependence were obtained by researchers from India (Gupta et al.) [24], who used the theta burst stimulation technique, stimulating the left DLPFC area continuously (cTBS) and the right area intermittently (iTBS). The undoubted disadvantage of the study was the lack of blinding, while the advantage was the relatively long follow-up period of patients after the procedures (9 months). During this time, 36 of the 50 patients in the control group returned to alcohol consumption, while this was the case for only 9 of the 50 in the study group who received TMS treatments. McCalley et al. [25], on the other hand, examined the effect of theta burst stimulation in the medial prefrontal cortex (mPFC) area on patients' maintenance of abstinence. They showed that among the treated subjects, 73.3% maintained abstinence after 3 months, compared to 47.1% in the control group. The result turned out to be statistically insignificant.

It is also worth citing the results of several other clinical studies not included in the table. A group of Italian researchers (Del Felice et al.) [26] evaluated the effects of transcranial magnetic stimulation on psychological, behavioral and neurophysiological aspects of alcohol dependence in inpatient detoxification patients. A total of four 10-minute sessions of high-frequency rTMS in the left DLPFC area were performed over the course of two weeks. It is noted that the number of sessions was less than in work presented previously. A significant effect on psychological and neurophysiological aspects of alcohol dependence was demonstrated - improving inhibitory

Table 1. Summary of results of selected scientific studies on the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of alcohol addiction.

Article	N	SUMMARY OF RESULTS	Coil and type of stimulation	Stimulation site	Length of therapy	Follow-up	STIMULATION PARAMETERS					Comments
							T	I	P	F	S	
Hoven M et al. [19] RCT 2022	80	- TMS has not been shown to be effective in therapy (results comparable for study and control group in terms of days in abstinence and alcohol craving)	Double air film coil	DLPFC right	10 sessions/10 days of work	6 months	60	n.d.	50	10Hz	110%	
McCalley et al. [25] RCT 2022	50	- A statistically insignificant number of subjects remaining abstinent after treatment (73.3% vs. 47.1% after 3 months)	Figure-of-eight	mPFC left (cTBS)	10 sessions / several working days (excluding sessions at FU)	3 months	2	60s	1800 pulses /burst	50Hz/5Hz	110%	Craving induction (talk)
Harel M et al. [22] RCT 2021	51	- statistically significant reduction in the number of heavy drinking days - statistically significant reduction in alcohol consumption - statistically insignificant reduction in alcohol craving	H7-coil (dTMS)	mPFC, ACC in the middle line	15 sessions /3 weeks + 5 sessions /3 months (FU)	3 months	100	15s	30	10Hz	100%	Craving induction (holding alc. beverage).
Gupta AK et al. [24] RCT 2021	100	- a statistically significant smaller number of patients returned to alcohol consumption (18% vs. 72%)	n.d.	DLPFC right (iTBS) DLPFC left (cTBS)	n.d.	3, 6, 9 months	iTBS / cTBS 600 pulses, 90% RMT, no other data available					NON-BLINDED study
Perini I et al. [21] RCT 2019	56	- TMS has not been shown to be effective in therapy (results comparable for researched and control group in terms of alcohol consumption and alcohol craving)	H8-coil (dTMS)	Insula on both sides	15 sessions /3 weeks (excluding sessions at FU)	3 months	50	20s	30	10Hz	120%	
Mishra BR et al. [18] RCT 2015	20	- The study compared the effectiveness of DLPFC stimulation in reducing alcohol craving according to the right vs. left side stimulation - no significant differences were found	Figure-of-eight	DLPFC left/right	10 sessions	No	20	30s	50	10Hz	110%	
Höppner J et al. [20] RCT 2011	19	- TMS has not been shown to be effective in therapy (results comparable for researched and control group on alcohol craving)	n.d.	DLPFC left	10 sessions/10 days	No	20	42,5s	50	20Hz	90%	
Mishra BR et al. [17] RCT 2010	45	- statistically significant reduction in alcohol craving	Figure-of-eight	DLPFC right	10 sessions	1 month	20	30s	50	10Hz	110%	

Explanations: stimulation parameters: **T** - trains - series, **I** - intertrain interval - interval between series, **P** - pulses - pulses in one series, **F** - frequency - frequency (in the case of TBS, frequency of pulses in one burst / frequency of burst), **S** - Stimulus intensity - intensity of stimulation (in % of motor excitability threshold), **DLPFC** - dorsolateral prefrontal cortex, **mPFC** - medial prefrontal cortex, **ACC** - anterior cingulate cortex, **rMT** - resting motor threshold, **heavy drinking days** - "heavy drinking days" (≥ 4 units of alcohol for women and ≥ 5 for men in one day), **dTMS** - deep transcranial magnetic stimulation, **cTBS** - continuous theta burst stimulation, **iTBS** - intermittent theta burst stimulation, **craving induction** - induction of alcohol craving (see article for details) **Follow-up** - FU - period of observation after treatment, **n.d.** - no data available

control task and selective attention and depressive symptoms, and reducing fast electroencephalography (EEG) frequencies.

However, no significant effect was found on the behavioral aspects of addiction - alcohol consumption and alcohol craving. Another group of Italian researchers (Addolorato et al.) [27] studied the effects of deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) on dopamine receptor availability in the striatum (assessed by single-photon emission-computed tomography - SPECT) and alcohol consumption. High-frequency stimulation was applied bilaterally to the DLPFC area. As mentioned in the introduction, alcohol addiction leads to a decrease in the physiological activity of the dopaminergic system. The researchers hypothesized that the higher availability of the dopamine transporter may reflect the body's adaptation to dopamine deficiency. Based on the results of SPECT, it was shown that alcohol-dependent individuals had significantly higher availability of the dopamine transporter in the striatum than healthy subjects. After the treatments, there was a reduction in the availability of the dopamine transporter, but it was statistically insignificant. It is worth noting, however, that no such reduction was observed in the control group. There was also a statistically significant reduction in alcohol consumption in the treatment group. A group of Belgian researchers (Herremans et al.) [28] verified whether a single high-frequency rTMS session in the right DLPFC area could significantly reduce alcohol craving. This type of intervention has not been shown to be effective. Finally, it is worth mentioning a study by McNeill et al. [29], which was conducted on non-addicts but whose implications are closely related to the described issue. This study showed that stimulation of the right DLPFC with the cTBS technique results in a statistically significant increase in alcohol consumption.

Discussion

Publications describing the results of randomized clinical trials using rTMS in the treatment of alcohol dependence were searched for in the PubMed and Science Direct databases. A total number of 12 reports published in the year

The results of studies using both conventional repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), deep transcranial magnetic stimulation (dTMS), and theta burst stimulation (TBS) are briefly presented. In 2020, researchers from Iran (Mostafavi et al.) [30] attempted to systematize previous knowledge in the form of a meta-analysis. They demonstrated the lack of efficacy of rTMS in reducing alcohol craving. They also stressed the need for further research in this area. This paper also discusses the latest scientific reports, not

included in the aforementioned meta-analysis. The use of TBS in the dorsolateral prefrontal cortex area seems to be a promising direction, as well as dTMS in the area of the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex.

It is worth recalling that in this type of therapy it is possible to use a wide variety of protocols and stimulation techniques. Hence, the lack of effectiveness of the treatment with specific parameters set does not mean that it will be ineffective when they are changed. The best example of this seems to be a comparison of two of the studies discussed earlier. McNeill et al. [29] showed an increase in alcohol consumption after cTBS ("inhibitory") stimulation in the right DLPFC area. Gupta et al. [24], on the other hand, proved a significant decrease in alcohol consumption after iTBS ("excitatory") stimulation in the same area, with simultaneous cTBS ("inhibitory") stimulation on the opposite side. It should be noted that McNeill et al. expecting this type of result probably studied volunteers who were not alcohol-dependent, and the goal was to gain a more thorough understanding of prefrontal cortex functioning. Because of the presented consequences of magnetic field effects on the central nervous system, it is extremely important to rely on detailed knowledge of neurophysiology when planning an experiment using TMS.

The number of studies on the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of alcohol addiction is limited. Considering the possible reasons, it should be noted that about 30% of addicts dropped out of further treatment and thus from participating in relevant studies [31]. Undoubtedly, the high dropout rate in this group of patients is an additional difficulty, especially when a patient's post-treatment follow-up of many months is planned. As mentioned, alcohol addiction has negative consequences on many levels, and conventional treatment produces insufficient results. Therefore, despite the undoubted difficulties, scientific research should be carried out on new forms of treatment, including transcranial magnetic stimulation.

Conclusions

At present, there is insufficient evidence to recommend the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of alcohol dependence. The results of the studies conducted to date are mixed. This is probably due, among other things, to the choice of different protocols, techniques and stimulation sites, as well as the time of observation. For a reliable assessment of the effectiveness of this form of therapy in alcohol dependence, more randomized double-blind clinical trials and a sufficiently long follow-up period are needed.

Wstęp

Uzależnienie od alkoholu jest częstym problemem zdrowotnym. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) z 2016 roku na świecie około 2,6% osób jest uzależnionych od alkoholu, a 2,5% pije szkodliwie.[1] Z kolei w Europie wskaźniki te są jeszcze wyższe - uzależnionych jest 3,7%, a 5,1% pije szkodliwie.[1] Problem jest częstszy u mężczyzn - w Europie 14,6% mężczyzn jest uzależnionych lub pije szkodliwie. [1] Wiąże się to z licznymi konsekwencjami, zarówno zdrowotnymi, jak i społecznymi oraz ekonomicznymi. W 2016 roku 5,3% zgonów na świecie było związanych ze spożywaniem alkoholu.[1] W 2021 roku w Polsce znajdowało się 123 345 punktów sprzedaży alkoholu, a wartość sprzedanego alkoholu wyniosła 44 mld 936 mln zł.[2] Zgodnie z obliczeniami Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) średnie roczne spożycie napojów alkoholowych w przeliczeniu na 100% alkohol w 2021 roku wyniosło 9,7 litra na jednego mieszkańca Polski.[3] Na podstawie zestawienia statystycznego PARPA - G1 można też obliczyć, że w 2021 roku w miejscach publicznych zostało zatrzymanych 106 750 nietrzeźwych osób.[2]

Wyniki badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych pokazują, że wśród osób uzależnionych od alkoholu, które były leczone, odsetek abstynentów jest niemal trzykrotnie wyższy (35,1% do 12,4 %).[4] Nadal nie są to jednak satysfakcjonujące wyniki, stąd poszukiwane są nowe formy terapii. Postęp w zakresie neurobiologii uzależnienia od alkoholu daje możliwość zaplanowania odpowiednich działań leczniczych. Wykazano, że u osób uzależnionych od alkoholu dochodzi do zmniejszenia fizjologicznej aktywności układu dopaminergicznego.[5] Prawdopodobnie jest to efekt kompensacji wielokrotnego uwalniania dopaminy w odpowiedzi na spożycie alkoholu. [6] Hipotetycznie, przywrócenie odpowiedniej równowagi w tym zakresie powinno mieć działanie lecznicze. Jedną z potencjalnych metod neuromodulacji jest powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS, ang. repetitive transcranial magnetic stimulation). Stwierdzono, że po zastosowaniu stymulacji tą metodą w obszarze lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (DLPFC, ang. dorsolateral prefrontal cortex) dochodziło do zwiększenia uwalniania dopaminy w ipsilateralnej korze przedniej części zakrętu obręczy (ACC, ang. anterior cingulate cortex), przysrodkowej korze oczodołowo-czołowej (mOFC, ang. medial orbitofrontal cortex) oraz jądrze ogoniastym.[7,8] Dlatego podejmowane są próby zastosowania przeczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu uzależnienia od alkoholu.

Przczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, ang. transcranial magnetic stimulation) jest nieinwazyjną techniką stymulacji ośrodkowego układu nerwowego

za pomocą pola magnetycznego.[9] W skład aparatu do TMS wchodzi cewka elektromagnetyczna. Przepływający przez nią prąd elektryczny powoduje wytworzenie pola magnetycznego.[10] Cewka jest umieszczana nad obszarem który ma być stymulowany. Wytworzone pole magnetyczne oddziałuje na komórki nerwowe, powodując ich zlokalizowaną depolaryzację.[10] Poprzez wielokrotną stymulację w odpowiednich protokołach możliwe jest długotrwałe modulowanie pobudliwości korowej. [9] Osiągnięcie takich efektów jest możliwe dzięki neuroplastyczności ośrodkowego układu nerwowego.[9]

Różnorodność możliwych do zastosowania protokołów, a także miejsc stymulacji przekłada się na zróżnicowanie wyników leczenia z zastosowaniem TMS. Przczaszkowa stymulacja magnetyczna może polegać na dostarczeniu pojedynczego impulsu magnetycznego (tzw. single-pulse TMS) lub serii powtarzalnych impulsów o tej samej częstotliwości (tzw. repetitive TMS, rTMS). [11,12] Single-pulse TMS znajduje zastosowanie w diagnostyce np. mapowaniu kory ruchowej, badaniu ośrodkowego czasu przewodzenia ruchowego.[12] Repetitive TMS jest skuteczny w leczeniu wybranych schorzeń z zakresu psychiatrii i neurologii. Dowody wysokiej jakości (poziom A) świadczą o skuteczności zabiegów z wykorzystaniem określonych protokołów w leczeniu depresji, bólu neuropatycznego, a także zaburzeń motoryki ręki po udarze mózgu.[13] Ponadto nadal trwają badania nad skutecznością zabiegów w szeregu innych schorzeń.

Specyficznym rodzajem rTMS jest tzw. theta burst stimulation (TBS), polegające na dostarczaniu serii impulsów o wysokiej częstotliwości i stosunkowo niskiej amplitudzie.[11,14] Odmienność tej techniki stymulacji polega na tym że impulsy dostarczane są grupami (tzw. bursts) po kilka (zazwyczaj po 3).[13,15] Impulsy wchodzące w skład tzw. burst dostarczane są z bardzo dużą częstotliwością (rzędu 30-50 Hz).[13,15] Natomiast częstotliwość, z jaką dostarczane są kolejne grupy impulsów (bursts) jest mniejsza (rzędu 5-6 Hz). [13,15] Jeśli kolejne bursts dostarczane są w czasie zabiegu w sposób ciągły mówimy o tzw. continuous TBS (cTBS), jeśli dostarczane są krótkimi seriami (np. po 10) pomiędzy którymi są kilkusekundowe przerwy mówimy o tzw. intermittent TBS (iTBS).[15] Uważa się, że iTBS ma generalnie działanie „pobudzające”, a cTBS „hamujące”, aczkolwiek efekt zastosowania stymulacji może być zróżnicowany.[14] Zaletą zabiegów TBS jest dużo krótszy czas trwania. Blumberger i wsp. wykazali, że dzięki zastosowaniu iTBS w leczeniu depresji można kilkukrotnie zwiększyć liczbę pacjentów korzystających codziennie z terapii, bez utraty jej skuteczności.[16] Z tego powodu prowadzone są badania nad wykorzystaniem TBS w leczeniu innych zaburzeń, w tym uzależnienia od alkoholu.

Materiał i metoda

Wyszukanie publikacji opisujących wyniki randomizowanych badań klinicznych z wykorzystaniem rTMS w terapii uzależnienia od alkoholu wykonano w bazach PubMed i Science Direct. Wyłoniono 12 doniesień opublikowanych w latach 2010-2022. Ze względu na duże zróżnicowanie stosowanych w leczeniu protokołów, parametrów stymulacji, cewek elektromagnetycznych, miejsc stymulacji, zestawiono wyniki 8 z nich w formie tabeli (tab. 1). Pozostałe nie zostały uwzględnione w zestawieniu z różnych przyczyn. W przypadku dwóch z nich ze względu na małą liczbę sesji terapeutycznych. Pozostałe dwa badania polegały na analizie zjawisk patofizjologicznych związanych ze spożywaniem alkoholu oraz stosowaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej.

W badaniu z 2010 roku Mishra i in.[17] wykazali skuteczność rTMS w zakresie redukcji głodu alkoholowego. Stymulowano grzbietowo boczną korę przedczołową (DLPFC) po stronie prawej z wykorzystaniem cewki w kształcie cyfry „8” (tzw. figure-of-eight coil). Wykazano istotną statystycznie redukcję głodu alkoholowego. Należy jednak zaznaczyć, że ocenę efektywności leczenia przeprowadzono bezpośrednio po jego zakończeniu oraz po upływie 1 miesiąca. Badanie nie dostarcza informacji czy poprawa utrzymywała się przez okres dłuższy. Kilka lat później, w 2015 roku, Mishra i wsp.[18] wykazali, że stymulacja po stronie lewej (przy zastosowaniu tego samego protokołu) miała porównywalną skuteczność, co po stronie prawej. W 2022 roku Hoven i wsp.[19] zastosowali bardzo podobny protokół, również stymulując prawą grzbietowo boczną korę przedczołową. Badaniem objęto nieco większą grupę osób. Pacjentów poddano dłuższej obserwacji, a ostatecznej oceny skuteczności leczenia dokonano po 6 miesiącach. Nie wykazano skuteczności interwencji, zarówno w zakresie utrzymywania abstynencji, jak i redukcji głodu alkoholowego. W badaniu z 2011 roku Höppner i wsp.[20] stymulowali lewą grzbietowo boczną korę przedczołową impulsami o większej częstotliwości, ale mniejszej amplitudzie. W przeciwieństwie do badań opisanych poprzednio nie przekraczała ona progu pobudliwości ruchowej. Nie wykazano skuteczności terapii z zastosowaniem tego protokołu.

W zakresie leczenia uzależnienia od alkoholu badano także możliwość zastosowania tzw. głębokiej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (dTMS, ang. deep transcranial magnetic stimulation) za pomocą cewki H (H-coil), która umożliwia stymulację obszarów położonych nawet w zasięgu 4 - 6 cm.[10] Stosując tego rodzaju technikę Perini i wsp.[21] stymulowali obustronnie obszar wyspy (insula). Terapia okazała się nieskuteczna. Natomiast Harel i wsp.[22] poddali głębokiej

stymulacji okolicę kory przedczołowej przyśrodkowej (mPFC, ang. medial prefrontal cortex) oraz korę przedniej części zakrętu obręczy (ACC) w linii środkowej. W badaniu tym zabiegi poprzedzono tzw. indukcją głodu alkoholowego (craving induction), polegającą na tym, że pacjenci przez 3 minuty wędrali trzymany w ręku wybrany napój alkoholowy, nie spożywając go. Bazując na opracowaniu autorstwa Dudai Y.[23] badacze doszli do wniosku, że teoretycznie tego typu postępowanie mogłoby uczynić obszary mózgu związane z głodem alkoholowym bardziej podatnymi na zmiany. Naukowcy wykazali istotną statystycznie redukcję ilości spożywanego alkoholu oraz tzw. „dni ciężkiego picia” (ang. heavy drinking days, „dzień ciężkiego picia” oznaczał spożycie przez mężczyznę przynajmniej 5, a przez kobietę przynajmniej 4 jednostek alkoholu na dobę) wśród osób poddanych terapii. Nie odnotowali natomiast, by zastosowane leczenie w istotny sposób zmniejszało głód alkoholowy. Warto również podkreślić, że w omawianym badaniu wykonywano zabiegi podtrzymujące w określonych odstępach czasu przez 12 tygodni po zakończeniu właściwego leczenia.

Interesujące wyniki w zakresie leczenia uzależnienia od alkoholu uzyskali badacze z Indii (Gupta i wsp.)[24], którzy zastosowali technikę theta burst stimulation, stymulując lewą okolicę DLPFC w sposób ciągły (cTBS), a prawą w sposób przerywany (iTBS). Niewątpliwą wadą badania był brak zaślepienia, natomiast zaletą stosunkowo długi okres obserwacji pacjentów po zabiegach (9 miesięcy). W tym czasie w grupie kontrolnej 36 z 50 pacjentów powróciło do spożywania alkoholu, podczas gdy w grupie badanej było to jedynie 9 osób z 50 u których przeprowadzono zabiegi TMS. McCalley i wsp.[25] zbadali z kolei wpływ theta burst stimulation w obszarze kory przedczołowej przyśrodkowej (mPFC) na utrzymywanie abstynencji przez pacjentów. Wykazali, że wśród osób poddanych terapii abstynencję po 3 miesiącach utrzymywało 73,3%, w porównaniu do 47,1% w grupie kontrolnej. Wynik okazał się nieistotny statystycznie.

Warto też przytoczyć wyniki kilku innych badań klinicznych, których nie ujęto w tabeli. Grupa włoskich badaczy (Del Felice i in.)[26] oceniła wpływ przezczaszkowej stymulacji magnetycznej na psychologiczne, behawioralne i neurofizjologiczne aspekty uzależnienia od alkoholu u pacjentów leczonych detoksykacyjnie w warunkach stacjonarnych. W trakcie dwóch tygodni wykonywano w sumie cztery 10-minutowe sesje rTMS o wysokiej częstotliwości w obszarze lewej DLPFC. Zwraca uwagę, że liczba sesji była mniejsza niż w pracach przedstawionych uprzednio. Wykazano istotny wpływ na aspekty psychologiczne i neurofizjologiczne uzależnienia od alkoholu - pacjenci w grupie badanej osiągnęli lepsze wyniki w testach kontroli hamowania (ang.

Tabela 1. Zestawienie wyników wybranych badań naukowych dotyczących zastosowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu uzależnienia od alkoholu.

Artykuł	N	PODSUMOWANIE WYNIKÓW	Cewka i rodzaj stymulacji	Miejsce stymulacji	Długość terapii	Follow-up	PARAMETRY STYMULACJI					Uwagi
							T	I	P	F	S	
Hoven M i wsp. [19] RCT 2022	80	- nie wykazano skuteczności TMS w terapii (wyniki porównywalne dla grupy badawczej i kontrolnej w zakresie dni w abstinencji i głodu alkoholowego)	Double air film coil	DLPFC prawa	10 sesji/10 dni pracy	6 m-cy	60	b.d.	50	10Hz	110%	
McCalley i wsp. [25] RCT 2022	50	- nieistotna statystycznie liczba badanych pozostająca w abstinencji po leczeniu (73.3% vs. 47.1% po 3 m-cach)	Figure-of-eight	mPFC lewa (cTBS)	10 sesji / kilkanaście dni roboczych (bez sesji w FU)	3 m-ce	2	60s	1800 3 puls. /burst	50Hz/5Hz	110%	Craving induction (rozmowa)
Harel M i wsp.[22] RCT 2021	51	- istotna statystycznie redukcja liczby heavy drinking days - istotna statystycznie redukcja spożycia alkoholu - nieistotna statystycznie redukcja głodu alkoholowego	H7-coil (dTMS)	mPFC, ACC w linii środkowej	15 sesji /3 tyg + 5 sesji /3 mce (FU)	3 m-ce	100	15s	30	10Hz	100%	Craving induction (trzymanie napoju alk.)
Gupta AK i wsp.[24] RCT 2021	100	- istotna statystycznie mniejsza liczba pacjentów powróciła do spożywania alkoholu (18% vs. 72%)	b.d.	DLPFC prawa (iTBS) DLPFC lewa (cTBS)	b.d.	3, 6, 9 m-cy	iTBS / cTBS 600 pulsów, 90% RMT, brak pozostałych danych					Badanie NIEZAŚLEPIONE
Perini I i wsp.[21] RCT 2019	56	- nie wykazano skuteczności TMS w terapii (wyniki porównywalne dla grupy badawczej i kontrolnej w zakresie spożycia alkoholu i głodu alkoholowego)	H8-coil (dTMS)	Insula obustronnie	15 sesji /3 tyg (bez sesji w FU)	3 m-ce	50	20s	30	10Hz	120%	
Mishra BR i wsp.[18] RCT 2015	20	- porównano skuteczność stymulacji DLPFC w zakresie redukcji głodu alkoholowego w zależności od stymulowanej strony prawa vs. lewa - nie wykazano istotnych różnic	Figure-of-eight	DLPFC lewa/prawa	10 sesji	Brak	20	30s	50	10Hz	110%	
Höppner J i wsp.[20] RCT 2011	19	- nie wykazano skuteczności TMS w terapii (wyniki porównywalne dla grupy badawczej i kontrolnej w zakresie głodu alkoholowego)	b.d.	DLPFC lewa	10 sesji/10 dni	Brak	20	42,5s	50	20Hz	90%	
Mishra BR i wsp. [17] RCT 2010	45	- istotna statystycznie redukcja głodu alkoholowego	Figure-of-eight	DLPFC prawa	10 sesji	1 m-c	20	30s	50	10Hz	110%	

Objaśnienia: parametry stymulacji: **T - trains** - serie, **I - intertrain interval** - odstęp między seriami, **P - pulses** - impulsy w jednej serii, **F - frequency** - częstotliwość (w przypadku TBS częstotliwość pulsów w jednym burst / częstotliwość burst), **S - Stimulus intensity** - intensywność stymulacji (w % progu pobudliwości ruchowej), **DLPFC** - dorsolateral prefrontal cortex (grzbietowo boczna kora przedczołowa), **mPFC** - medial prefrontal cortex (kora przedczołowa przyśrodkowa), **ACC** - anterior cingulate cortex (kora przedniej części zakrętu obręczy), **insula** - wyspa, **RMT** - resting motor threshold - spoczynkowy próg pobudliwości ruchowej, **heavy drinking days** - „dni ciężkiego picia” (≥ 4 jednostki alkoholu dla kobiet i ≥ 5 dla mężczyzn w ciągu jednego dnia), **dTMS** - deep transcranial magnetic stimulation (głęboka przezczaszkowa stymulacja magnetyczna), **cTBS** - continous theta burst stimulation (stymulacja theta burst w sposób ciągły), **iTBS** - intermittent theta burst stimulation (stymulacja theta burst w sposób przerywany), **craving induction** - indukcja głodu alkoholowego (szczegóły w treści artykułu) **Follow-up** - okres obserwacji po leczeniu, **b.d.** - brak danych

inhibitory control test), obserwowano redukcję w zakresie objawów depresyjnych, a także mniejszą ilość fal o dużej częstotliwości w badaniu elektroencefalografii (EEG). Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu na aspekty behawioralne uzależnienia - spożycie alkoholu i głód alkoholowy. Inna grupa włoskich badaczy (Addolorato i wsp.)[27] badała wpływ głębokiej przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (dTMS) na dostępność receptora dopaminowego w prążkowiu (oceniając w tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu - SPECT, ang. single-photon emission-computed tomography) oraz spożycie alkoholu. Stymulowano wysoką częstotliwością obustronnie obszar DLPFC. Jak wspomniano, uzależnienie od alkoholu prowadzi do zmniejszenia fizjologicznej aktywności układu dopaminergicznego. Badacze wyszli z założenia że wyższa dostępność transportera dopaminy może odzwierciedlać adaptację organizmu do jej niedoboru. Na podstawie wyników SPECT wykazano, że osoby uzależnione od alkoholu mają istotnie większą dostępność transportera dopaminy w prążkowiu niż osoby zdrowe. Po zabiegach dochodziło do redukcji dostępności transportera dopaminy, była ona jednak nieistotna statystycznie. Warto jednak zaznaczyć, że w grupie kontrolnej takiej redukcji nie obserwowano. Stwierdzono także istotną statystycznie redukcję spożycia alkoholu w grupie badanej. Grupa belgijskich badaczy (Herremans i wsp.)[28] zweryfikowała, czy pojedyncza sesja rTMS o wysokiej częstotliwości w obszarze prawej DLPFC może istotnie zredukować głód alkoholowy. Nie wykazano, by tego typu interwencja była skuteczna. Na koniec warto wspomnieć o badaniu autorstwa McNeill i wsp.[29] które zostało przeprowadzone na osobach nieuzależnionych, ale którego implikacje dotyczą ściśle omawianego zagadnienia. W badaniu tym wykazano, że stymulacja prawej DLPFC techniką cTBS powoduje istotne statystycznie zwiększenie spożycia alkoholu.

Dyskusja

Przedstawiono w skrócie wyniki badań zarówno z zastosowaniem konwencjonalnej powtarzalnej przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS), głębokiej przeczaszkowej stymulacji magnetycznej (dTMS), jak również theta burst stimulation (TBS). W 2020 roku badacze z Iranu (Mostafavi i wsp.)[30] podjęli próbę usystematyzowania dotychczasowej wiedzy w formie metaanalizy. Wykazali brak skuteczności rTMS w zakresie redukcji głodu alkoholowego. Podkreślili także konieczność dalszego prowadzenia badań w tym zakresie. W niniejszej pracy omówiono również najnowsze doniesienia naukowe, nieujęte we wspomnianej metaanalizie. Obiecującym kierunkiem wydaje się zastosowanie TBS w okolicy grzbietowo bocznej kory przedczołowej, jak również dTMS w obszarze kory

przedniej części zakrętu obręczy i kory przedczołowej przyśrodkowej.

Warto przypomnieć, że w tego rodzaju terapii możliwe jest zastosowanie wielu zróżnicowanych protokołów i technik stymulacji. Stąd brak skuteczności leczenia przy ustawionych konkretnych parametrach nie oznacza, że będzie ono nieefektywne po ich zmianie. Najlepszym tego przykładem wydaje się porównanie dwóch z omówionych wcześniej badań. McNeill i wsp.[29] wykazali wzrost spożycia alkoholu po stymulacji cTBS („hamująca”) w obszarze prawej DLPFC. Gupta i wsp.[24] udowodnili natomiast znaczny spadek spożycia alkoholu po stymulacji iTBS („pobudzająca”) w tym samym obszarze, przy jednoczesnej stymulacji cTBS („hamująca”) po stronie przeciwnej. Należy zaznaczyć, że McNeill i in. spodziewając się prawdopodobnie tego typu rezultatu badali ochotników, którzy nie byli uzależnieni od alkoholu, a celem było dokładniejsze poznanie funkcjonowania kory przedczołowej. Ze względu na przedstawione konsekwencje oddziaływania polem magnetycznym na ośrodkowy układ nerwowy niezwykle istotne jest oparcie się na szczegółowej wiedzy z zakresu neurofizjologii w trakcie planowania eksperymentu z wykorzystaniem TMS.

Liczba badań dotyczących zastosowania przeczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu uzależnienia od alkoholu jest ograniczona. Rozważając możliwe przyczyny należy wskazać, że około 30% osób uzależnionych rezygnowało z dalszego leczenia, a tym samym z udziału w odpowiednich badaniach. [31] Niewątpliwie wysoki wskaźnik rezygnacji (tzw. dropout rate) w tej grupie pacjentów stanowi dodatkowe utrudnienie, zwłaszcza gdy zaplanowana jest wielomiesięczna obserwacja pacjenta po leczeniu. Jak wspomniano, uzależnienie od alkoholu niesie ze sobą negatywne konsekwencje na wielu płaszczyznach, a konwencjonalne leczenie daje niewystarczające efekty. Z tego względu, pomimo niewątpliwych trudności, należy prowadzić badania naukowe nad nowymi formami leczenia m.in. przeczaszkową stymulacją magnetyczną.

Wnioski

W chwili obecnej brak wystarczających dowodów, by rekomendować stosowanie przeczaszkowej stymulacji magnetycznej w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań są zróżnicowane. Zapewne wynika to między innymi z wyboru różnych protokołów, technik i miejsc stymulacji, a także czasu obserwacji. Dla wiarygodnej oceny efektywności tej formy terapii w uzależnieniu od alkoholu niezbędnych jest więcej randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz dostatecznie długim okresem obserwacji.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

- Global status report on alcohol and health, WHO 2018
- ALCOHOL PROBLEM PREVENTION AND SOLVING IN POLAND IN LOCAL GOVERNMENTS in 2021 statistical summaries, based on: PARPA-G1 - Report on activities of local governments in the field of prevention and solving alcohol problems in 2021, as of September 1, 2022. National Center for Addiction Prevention
- <https://www.parpa.pl/index.php/badania-i-informacje-statystyczne/statystyki> access 03.12.2022
- Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ. Recovery From DSM-IV Alcohol Dependence: United States, 2001-2002. *Alcohol Res Health*. 2006;29(2):131-42. PMID: PMC6527249.
- Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Front Psychiatry*. 2011 Nov 29;2:64. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00064. PMID: 22144966; PMCID: PMC3225760.
- Budygin EA, Oleson EB, Mathews TA, Läck AK, Diaz MR, McCool BA, et al. Effects of chronic alcohol exposure on dopamine uptake in rat nucleus accumbens and caudate putamen. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Sep;193(4):495-501. doi: 10.1007/s00213-007-0812-1. Epub 2007 May 11. PMID: 17492432.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):RC157. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001. PMID: 11459878; PMCID: PMC6762641.
- Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 2009 Aug 21;4(8):e6725. doi: 10.1371/journal.pone.0006725. PMID: 19696930; PMCID: PMC2725302.
- Debora Brignani, Chiara Bagattini, Transcranial Magnetic Stimulation: From Basic Mechanisms to Clinical Application for Addiction Medicine, Editor(s): Sergio Della Sala, Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, 2nd edition (Second Edition), Elsevier, 2022, Pages 627-637, ISBN 9780128216361
- Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*. 2017 Jun 6;12(6):e0178422. doi: 10.1371/journal.pone.0178422. PMID: 28586349; PMCID: PMC5460812.
- Wieczorek T, Kobyłko A, Stramecki F, Fila-Witecka K, Beszłej J, Jakubczyk M, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment of psychiatric disorders - review of current studies. *Psychiatr Pol*. 2021 Jun 30;55(3):565-583. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/115556. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34460882.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec;120(12):2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19833552; PMCID: PMC3260536.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol*. 2020 May;131(5):1168-1169. PMID: 31901449.
- Stoby KS, Rafique SA, Oeltzschner G, Steeves JKE. Continuous and intermittent theta burst stimulation to the visual cortex do not alter GABA and glutamate concentrations measured by magnetic resonance spectroscopy. *Brain Behav*. 2022 Feb;12(2):e2478. doi: 10.1002/brb3.2478. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35029058; PMCID: PMC8865152.
- Sanna A, Fattore L, Badas P, Corona G, Cocco V, Diana M. Intermittent Theta Burst Stimulation of the Prefrontal Cortex in Cocaine Use Disorder: A Pilot Study. *Front Neurosci*. 2019 Jul 25;13:765. doi: 10.3389/fnins.2019.00765. PMID: 31402851; PMCID: PMC6670008.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1683-1692. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2. Epub 2018 Apr 26. Erratum in: *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):e24. PMID: 29726344.
- Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*. 2010 Jan;105(1):49-55. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02777.x. PMID: 20078462.
- Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZ, Sarkar S, Nizamie SH. Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015 Winter;27(1):e54-9. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13010013. PMID: 25255169.
- Hoven M, Schluter RS, Schellekens AF, van Holst RJ, Goudriaan AE. Effects of 10 add-on HF-rTMS treatment sessions on alcohol use and craving among detoxified inpatients with alcohol use disorder: a randomized sham-controlled clinical trial. *Addiction*. 2022 Aug 15. doi: 10.1111/add.16025. Epub ahead of print. PMID: 35971295.
- Höppner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Sep;12 Suppl 1:57-62. doi: 10.3109/15622975.2011.598383. PMID: 21905997.
- Perini I, Kämpe R, Arlestig T, Karlsson H, Löfberg A, Pietrzak M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the insular cortex for reduction of heavy drinking in treatment-seeking alcohol-dependent subjects: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Apr;45(5):842-850. doi: 10.1038/s41386-019-0565-7. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31711065; PMCID: PMC7075882.
- Harel M, Perini I, Kämpe R, Alyagon U, Shalev H, Besser I, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Trial Targeting the Medial Prefrontal and Anterior Cingulate Cortices. *Biol Psychiatry*. 2022 Jun 15;91(12):1061-1069. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.11.020. Epub 2021 Dec 6. PMID: 35067356.
- Dudai Y. Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol*. 2006 Apr;16(2):174-8. doi: 10.1016/j.conb.2006.03.010. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16563730.
- Gupta AK, Kumar A, Chandrashekar N. Adjuvant treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in freshly diagnosed alcohol-dependence syndrome patients from an industry: An outcome study. *Ind Psychiatry J*. 2021 Oct;30(Suppl 1):S93-S96. doi: 10.4103/0972-6748.328795. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34908672; PMCID: PMC8611572.
- Daniel M. McCalley, Navneet Kaur, Julia P. Wolf, Ingrid E.

- Contreras, Sarah W. Book, Joshua P. Smith, Colleen A. Hanlon, Medial Prefrontal Cortex Theta Burst Stimulation Improves Treatment Outcomes in Alcohol Use Disorder: A Double-Blind, Sham-Controlled Neuroimaging Study, *Biological Psychiatry Global Open Science*, 2022, ISSN 2667-1743
26. Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, Manganotti P, Masiero S, Cuoghi G, et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Jan 1;158:147-53. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.11.018. Epub 2015 Nov 22. PMID: 26679060.
 27. Addolorato G, Antonelli M, Cocciolillo F, Vassallo GA, Tarli C, Sestito L, et al. Deep Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Alcohol Use Disorder Patients: Effects on Dopamine Transporter Availability and Alcohol Intake. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 May;27(5):450-461. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.008. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28390775.
 28. Herremans SC, Baeken C, Vanderbruggen N, Vanderhasselt MA, Zeeuws D, Santermans L, et al. No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: results of a naturalistic study. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jan 1;120(1-3):209-13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.07.021. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21855234.
 29. McNeill A, Monk RL, Qureshi AW, Makris S, Heim D. Continuous Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex Impairs Inhibitory Control and Increases Alcohol Consumption. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2018 Dec;18(6):1198-1206. doi: 10.3758/s13415-018-0631-3. PMID: 30132267; PMCID: PMC6244710.
 30. Mostafavi SA, Khaleghi A, Mohammadi MR. Noninvasive brain stimulation in alcohol craving: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Jul 13;101:109938. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109938. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234509.
 31. Lappan SN, Brown AW, Hendricks PS. Dropout rates of in-person psychosocial substance use disorder treatments: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2020 Feb;115(2):201-217. doi: 10.1111/add.14793. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31454123.

Corresponding author

Mikołaj Tomasz Rak

e-mail: rak.mikolaj@gmail.com

Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Otrzymano: 20.07.2023

Zrecenzowano: 07.08.2023

Przyjęto do publikacji: 19.09.2023