

Klinische effecten van niet-invasieve neuromodulatie bij patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen; een overzicht

S.C. HERREMANS, C. BAEKEN

ACHTERGROND Een stoornis in gebruik van middelen is een moeilijk te behandelen chronische psychiatrische aandoening. Non-invasieve stimulatietechnieken hebben mogelijk een gunstig effect op het beloop van deze aandoening.

DOEL Een overzicht geven van behandelingsstudies naar de klinische effecten van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) bij patiënten met een stoornis in middelengebruik.

METHODE Uitgebreide literatuurzoekactie in PubMed.

RESULTATEN De meeste studies toonden een gunstig effect van zowel TMS als tDCS op klinische maten van afhankelijkheid. De effecten leken af te nemen op lange termijn, ook wanneer meerdere sessies werden toegepast.

CONCLUSIE Bij verslaving kan zowel tDCS als TMS als hoogstwaarschijnlijk effectief (met bewijsniveau B) beoordeeld worden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 643-649

TREFWOORDEN afhankelijkheid, tDCS, TMS



Een stoornis in gebruik van middelen is moeilijk te behandelen en heeft vaak een chronisch verloop. Zucht naar deze middelen, maar ook cognitieve disfuncties (zoals responsinhibitie, aandachtsprocessen en het nemen van beslissingen) spelen hierin een belangrijke rol (Wrase e.a. 2007; Czaplá e.a. 2016). Neurobiologische onderzoeken duiden op specifieke hersencircuits en neurotransmittersystemen die een rol spelen bij het ontstaan en onderhouden van deze stoornis (Koob & Volkow 2010; Jasinska e.a. 2014). Enerzijds is er een verhoogde activiteit in het limbisch systeem (bevat onder andere de mediale prefrontale cortex en het ventrale striatum) bij confrontatie met drugsgerelateerde stimuli, en anderzijds een verminderd functionerend executief controlesysteem (bevat o.a. de dorsolaterale

prefrontale cortex en dorsale anterieure cingulate cortex, waardoor het limbisch circuit minder geïnhibeerd wordt (Hanlon e.a. 2015; Dunlop e.a. 2017).

Het beïnvloeden van deze hersencircuits met niet-invasieve neurostimulatiesystemen zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS) (Grall-Bronnec & Sauvaget 2014; Lefaucheur e.a. 2017) is mogelijk een alternatief, al dan niet in combinatie met de huidige therapieën.

Het doel van deze review is om te onderzoeken in welke mate deze niet-invasieve neurostimulatietechnieken effectief gebruikt kunnen worden in de behandeling van klinische symptomen zoals verlangen naar het middel (zucht), cognitieve disfuncties en terugvalpreventie.

METHODE

Wij consulteerden de elektronische NCBI-database PubMed. Er werd gezocht op volgende zoektermen: 'transcranial magnetic stimulation, TMS, transcranial direct current stimulation en tDCS' en de MeSH-termen van 'alcohol, cocaine, heroin, cannabis, methamphetamine, benzodiazepine, morphine, nicotine, smoking'.

RESULTATEN

We geven de resultaten van de gevonden studies schematisch weer in tabelvorm. De referenties aangeduid met * zijn placebogecontroleerde studies.

AUTEURS

SARAH C. HERREMANS, psychiater, Universitaire Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

CHRIS BAEKEN, psychiater, Universitaire Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Sarah C. Herremans, Universitaire Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België.

E-mail: sarah.herremans@uzgent.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-5-2017.

TMS bij alcoholgebruik (zie tabel 1)

TABEL 1 Studies naar effecten van TMS bij stoornis in het gebruik van alcohol

1 ^o auteur jaar	aantal sessies	aantal patiënten	stimulatieplaats	parameters	Resultaat
Mishra 2010*	10 dagelijks	45	Rechts DLPFC	10 Hz, 110% MT	↓ zucht tot 1 maand na follow-up = terugval
Höppner 2011*	10 dagelijks	19 (vrouwen)	Links DLPFC	20 Hz, 90% MT	↑ attentional blink effect = zucht
Mishra 2015	10 dagelijks	20	Rechts en Links DLPFC	10 Hz, 110% MT	↓ zucht
Girardi 2015	20 dagelijks	20 dysthyme patiënten	PFC	augmentatie diepe TMS, 20 Hz, 120% MT	↓ zucht tot 6 maanden follow-up
Herremans 2015	15 over 1 week	26	Rechts DLPFC	20 Hz, 120% MT	↓ zucht = stimulusgeïnduceerde zucht
Herremans 2016	15 over 1 week	26	Rechts DLPFC	20 Hz, 120% MT	68% terugval binnen 4 weken na stimulatie
Del Felice 2016*	4 over 2 weken	23	Links DLPFC	augmentatie 10 Hz, 100% MT	= zucht = alcoholintake ↑ inhibitie- en aandachtsprocessen tot 1 maand na follow-up
Qiao 2016*	20 dagelijks	40	Links DLPFC	10 Hz, 80% MT	↑ verbaal en visiospatieel episodisch geheugen

DLPFC = dorsolaterale prefrontale cortex; PFC = prefrontale cortex; MT = motorische drempel.

tDCS bij alcoholgebruik (zie tabel 2)

TABEL 2 Studies naar gebruik van tDCS bij stoornis in het gebruik van alcohol

1 ^o auteur jaar	aantal sessies	aantal patiënten	stimulatieplaats	parameters	resultaat
da Silva 2013*	1 per week gedurende 5 weken	13 (lesch-type IV)	links anode DLPFC - rechts kathode supradeltoid	2 mA, 20 min	↓ zucht = cognitief functioneren trend ↑ terugval tot 4 weken na stimulatie
Klauss 2014*	2 per dag gedurende 5 dagen	33	rechts anode DLPFC - links kathode DLPFC	2 mA, 13 min	↓ terugval tot 6 maand follow-up = zucht = cognitief functioneren

TMS bij nicotinegebruik (zie tabel 3)

TABEL 3 Studies naar effecten van TMS bij nicotinegebruik

1 ^o auteur jaar	aantal sessies	aantal patiënten	stimulatieplaats	parameters	resultaat
Eichhammer 2003*	2	14	Links DLPFC	20 Hz, 90% MT	= zucht ↓ roken
Amiaz 2009*	10 dagelijks	48	Links DLPFC	10 Hz, 100% MT	↓ stimulusgeïnduceerde zucht ↓ roken geen effect meer na 6 maand
Wing 2012*	20+ nicotine replacement therapy	15 patiënten met schizofrenie	Links en Rechts DLPFC	20 Hz, 90% MT	↓ zucht = roken
Prikryl 2014*	15	35 patiënten met schizofrenie	Links DLPFC	10 Hz, 110% MT	↓ zelfgerapporteerd roken tot 1 week na stimulatie
Dinur-Klein 2014*	13 na cue-exposure	115	PFC, insula	diepe TMS 1 Hz, 120% MT 10 Hz, 120% MT	= roken ↓ roken tot 6 maanden na stimulatie
Trojak 2015*	10 + nicotine replacement therapy	37	Rechts DLPFC	1 Hz, 120% MT	↓ zucht ↓ abstinentie (geen effect 10 weken na stimulatie)

tDCS bij nicotinegebruik (zie tabel 4)

TABEL 4 Studies naar effect van tDCS bij nicotinegebruik

1 ^e auteur jaar	aantal sessies	aantal patiënten	stimulatieplaats	parameters	resultaat
Boggio 2009*	5	23	links anode DLPFC - rechts anode DLPFC	2 mA, 20 min	↓ zucht ↓ zelfgerapporteerd roken
Fecteau 2014*	5	12	rechts anode DLPFC - links kathode DLPFC	2 mA, 30 min	↓ zelfgerapporteerd roken = koolstofmonoxidetectie = intentie tot roken ↓ verlangen tot roken
Smith 2015*	5	37 patiënten met schizofrenie	links anode DLPFC - rechts supraorbitaal	2 mA, 20 min	= roken = zucht ↑ cognitief functioneren

TMS bij harddrugsgebruik (zie tabel 5)

TABEL 5 Studies naar effect van TMS bij harddrugsgebruik

1 ^e auteur jaar	aantal sessies	aantal patiënten	stimulatieplaats	parameters	Resultaat
cocaïne					
Politi 2008	10	36	Links DLPFC	15 Hz, 100% MT	↓ zucht
Terraneo 2016	8 (5 gedurende 1/d, 3 gedurende 1/week)	32	Links DLPFC	15 Hz, 100% MT	↓ zucht ↓ gebruik
Rapinesi 2016	12	7	diepe TMS DLPFC	20 Hz, 100% MT	↓ zucht ↑ terugval zucht 4 weken na stimulatie
Bolloni 2016*	12	18	PFC	diepe TMS 10 Hz, 100% MT	= gebruik tot 6 maanden na stimulatie
heroïne					
Shen 2016*	5	20	Links DLPFC	10 Hz, 100% MT	↓ stimulusgeïnduceerde zucht

tDCS bij harddrugsgebruik (zie tabel 6)

TABEL 6 Studies naar effect van tDCS bij harddrugsgebruik (cocaïne)

1 ^e auteur jaar	aantal sessies	aantal patiënten	stimulatieplaats	parameters	resultaat
Conti 2014*	5	13	rechts anode DLPFC/ links kathode DLPFC	2 mA, 20 min	trend ↓ terugval na 3 maanden
Batista 2015*	5	36	rechts anode DLPFC/ links kathode DLPFC	2 mA, 20 min	↓ zucht

DISCUSSIE

TMS

Verscheidende studies gaven een afname aan van verslavingssymptomen na behandeling, hoewel een grote verscheidenheid aan gebruikte methoden opvalt (plaats van stimulatie, rTMS-parameters, de gebruikte spoel en de tijd tussen de sessies). Ook de uitkomstmaten en de duur van de follow-up zijn erg verschillend in de geïncludeerde studies. Toch zou men volgens de richtlijnen voor classificatie van bewijskracht voor effectiviteit (zie Lefaucheur e.a. 2014), momenteel HF-rTMS ter hoogte van de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) kunnen aanbevelen voor het behandelen van verslavingssymptomen met bewijskracht op niveau B. Niveau B wil zeggen hoogstwaarschijnlijk effectief: het bestaan van ten minste 2 overtuigende klasse II-studies of 1 overtuigende klasse II-studie in combinatie met 2 consistente, overtuigende klasse III-studies. Wel moeten we rekening houden met een mogelijk onbetrouwbare interpretatie van de resultaten aangezien de beschikbare studies uitgevoerd zijn met kleine patiëntengroepen.

Men gaat ervan uit dat stimulatie van de DLPFC de verhoogde activiteit ter hoogte van het limbische systeem en het *default moden*netwerk (DMN) afzwakt (Hanlon e.a. 2015). Herremans e.a. 2015 konden vermindering in DMN-activiteit aantonen na stimulatie van de rechter DLPFC.

Uit studies naar de effecten op lange termijn blijkt vaak dat de stimulatie slechts kortstondig invloed uitoefent op terugval en verlangen/zucht naar middelen.

tDCS

De verschillende tDCS-studies gaven meestal een afname van zucht naar middelen of terugval weer na behandeling. Lefaucheur e.a. (2017) geven voor zucht naar en verslaving aan middelen in het algemeen bewijskracht op niveau B voor de effectiviteit van tweezijdige tDCS ter hoogte van de DLPFC, met de anode rechts en kathode links. Ook hier moeten we er rekening mee houden dat de gevonden resultaten mogelijk niet betrouwbaar zijn, omdat er gebruikgemaakt werd van kleine patiëntengroepen. Net als bij het TMS-onderzoek zijn ook hier de gebruikte methoden sterk variabel en vaak is de follow-up erg kort.

Er lijkt een tendens tot een toename van terugval te zijn met de elektrodeplaatsing ter hoogte van de DLPFC met de anode links en de kathode rechts, terwijl er een gunstig effect op terugval zou blijken na omgekeerde plaatsing (de anode rechts en de kathode links). Ook dit moeten we met de nodige voorzichtigheid interpreteren aangezien dit slechts over 2 studies gaat.

CONCLUSIE

Zowel TMS als tDCS lijkt verslaving gunstig te beïnvloeden. Momenteel is het nog niet duidelijk hoe lang het effect van de behandeling aanhoudt. De verscheidenheid aan gebruikte methoden, de vaak beperkte patiëntengroep en het gebrek aan langetermijnstudies maken het erg moeilijk om hierover duidelijke conclusies te trekken.

LITERATUUR

- Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009; 104: 653-60.
- Batista EK, Klaus J, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18.
- Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett* 2009; 463: 82-6.
- Bolloni C, Panella R, Pedetti M, Frascella AG, Gambelunghe C, Picolli T, e.a. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: a pilot study. *Front Psych* 2016; 7: 133.
- Czaplina M, Simon JJ, Richter B, Kluge M, Friederich HC, Herpertz S, e.a. The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment. *Addict Biol* 2016; 21: 873-84.
- Conti CL, Moscon JA, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1465-75.
- Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, e.a. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 742-9.
- Dunlop K, Hanlon CA, Downar J. Non-invasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1394: 31-54.
- Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, e.a. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 951-3.

- Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A, Fregni F, Boggio P, Ciraulo D, e.a. Modulation of smoking and decisionmaking behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend* 2014; 140: 78-84.
- Felice A del, Bellamoli E, Formaggio E, Manganotti P, Masiero S, Cuoghi G, e.a. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2016; 158: 147-53.
- Girardi P, Rapinesi C, Chiarotti F, Kotzalidis G, Piacentino D, Serata D, e.a. Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: a comparison with standard treatment. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 66-73.
- Grall-Bronnec M, Sauvaget A. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 592-613.
- Hanlon CA, Dowdle LT, Austelle CW, DeVries W, Mithoefer O, Badran B, e.a. What goes up, can come down: novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res* 2015; 1628: 199-209.
- Herremans SC, De Raedt R, Van Schuerbeek P, Marinazzo D, Matthys F, De Mey J, e.a. Accelerated HF-rTMS protocol has a rate-dependent effect on dACC activation in alcohol-dependent patients: an open-label feasibility study. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 196-205.
- Herremans SC, Van Schuerbeek P, De Raedt R, Matthys F, Buyl R, De Mey J, e.a. The impact of accelerated right prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cue-reactivity: an fMRI study on craving in recently detoxified alcohol-dependent patients. *PLOS ONE* 2015; 10: e0136182.
- 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; 12 (Suppl 1): 57-62.
- Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ, Yalachkov Y. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 38: 1-16.
- Klauss J, Penido Pinheiro LC, Silva Merlo BL, de Almeida Correia Santos G, Fregni F, Nitsche MA, e.a. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1793-803.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 217-38.
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-206.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, e.a. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56-92.
- 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* 2015; 27: e54-9.
- Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction* 2010; 105: 49-55.
- Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. *Am J Addict* 2008; 17: 345-6.
- Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, Kasperek T, Jarkovsky J, Hublova V, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 49: 30-5.
- Qiao J, Jin G, Lei L, Wang L, Du Y, Wang X. The positive effects of high-frequency right dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation on memory, correlated with increases in brain metabolites detected by proton magnetic resonance spectroscopy in recently detoxified alcohol-dependent patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2273-8.
- Rapinesi C, Del Casale A, Di Pietro S, Ferri VR, Piacentino D, Sani G, e.a. Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neurosci Lett* 2016; 629: 43-7.
- Shen Y, Cao X, Tan T, Shan C, Wang Y, Pan J, e.a. 10-Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex reduces heroin cue craving in long-term addicts. *Biol Psychiatry* 2016; 80: e13-4.
- Silva MC da, Conti CL, Klauss J, Alves LG, do Nascimento Cavalcante HM, Fregni F, e.a. Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol Paris* 2013; 107: 493-502.
- Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H, e.a. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophr Res* 2015; 168: 260-6.
- Terraneo A, Leggio L, Saladini M, Ermani M, Bonci A, Gallimberti L. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 37-44.

- Trojak B, Meille V, Achab S, Lalanne L, Poquet H, Ponavoy E, e.a. Transcranial magnetic stimulation combined with nicotine replacement therapy for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Brain Stimul* 2015; 8: 1168-74.
- Wing VC, Bacher I, Wu BS, Daskalakis ZJ, George TP. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 139: 264-6.
- Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Birmpohl F, Kahnt T, e.a. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 2007; 35: 787-94.

SUMMARY

Clinical effects of non-invasive neuromodulation techniques in substance use disorder: an overview

S.C. HERREMANS, C. BAEKEN

BACKGROUND Substance dependence is a chronic disorder that is difficult to treat. Non-invasive stimulation techniques may have beneficial effects on the course of the illness.

AIM To provide an overview of studies that evaluate the clinical effects that transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) have on patients with substance use disorders.

METHOD We performed an extensive search of the literature, using PubMed.

RESULTS Most studies showed that both TMS and tDCS have a beneficial effect on clinical outcomes. However, the effects seemed to wear off over time, even if TMS and tDCS had been administered to patients over several sessions.

CONCLUSION In terms of efficacy, we award a level B qualification to both TMS and tDCS, which means that we regard both techniques as 'very probably efficient'.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)10, 643-649

KEY WORDS dependence, TMS, tDCS