

Justyna Garnier^{1,2}, Krzysztof Malej², Iwona Makowska³, Krystyna Rymarczyk¹

Przeznaczkowa stymulacja prądem elektrycznym w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej w terapii uzależnień od substancji psychoaktywnych

Transcranial electrical stimulation of dorsolateral prefrontal cortex in substance use disorder therapy

¹ SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny, Warszawa, Polska

² Neuro Device Group, Warszawa, Polska

³ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Justyna Garnier, SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny, ul. Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa, tel.: +48 22 517 96 00, e-mail: jzurawska@swps.edu.pl

ORCID iDs

1. Justyna Garnier <https://orcid.org/0000-0002-4800-1171>
2. Krzysztof Malej <https://orcid.org/0000-0002-6174-130X>
3. Iwona Makowska <https://orcid.org/0000-0003-4830-6343>
4. Krystyna Rymarczyk <https://orcid.org/0000-0002-4085-9480>

Streszczenie

Nieinwazyjne metody stymulacji mózgu cieszą się coraz większym zainteresowaniem w kontekście zastosowań terapeutycznych. Przeznaczkowa stymulacja prądem elektrycznym (*transcranial electrical stimulation*) to nieinwazyjna metoda stymulacji mózgu wykorzystywana w celu modulacji pobudliwości centralnego układu nerwowego. Aby przeprowadzić przeznaczkową stymulację prądem elektrycznym, na głowę osoby badanej zakłada się dwie elektrody, przez które płynie prąd o bardzo niskim natężeniu. Do metod przeznaczkowej stymulacji prądem elektrycznym należą przeznaczkowa stymulacja prądem stałym (*transcranial direct current stimulation*) oraz przeznaczkowa stymulacja prądem zmiennym (*transcranial alternating current stimulation*). Są to metody uznawane za bezpieczne i stosunkowo niedrogie, mogą być stosowane w warunkach domowych. Badania przeprowadzone w ostatnich latach sugerują, że przeznaczkowa stymulacja prądem elektrycznym może znaleźć zastosowanie we wspomaganie terapii uzależnień od substancji psychoaktywnych (*substance use disorder*). Pozytywny wpływ stymulacji znajduje odzwierciedlenie w osłabieniu głodu substancji (*craving*) i zmniejszeniu częstotliwości jej zażywania, poprawie jakości życia czy zmianach aktywności w obrębie funkcjonalnych sieci mózgu. Szczególny potencjał terapeutyczny można przypisać przeznaczkowej stymulacji prądem stałym z montażem elektrody anodowej w obszarze prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex*) i elektrody katodowej w obszarze lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Nieliczne badania wskazują, że nie tylko stymulację prądem stałym, ale też stymulację prądem zmiennym można wykorzystywać w terapii zaburzeń używania substancji psychoaktywnych.

Słowa kluczowe: przeznaczkowa stymulacja prądem stałym, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, głód substancji psychoaktywnych

Abstract

There is a growing interest in therapeutic applications of non-invasive brain stimulation methods. Transcranial electrical stimulation is a non-invasive brain stimulation method used to modulate central nervous system excitability. The procedure involves placing two electrodes on the patient's head through which very low-intensity electrical current is sent. Transcranial electrical stimulation methods include transcranial direct current stimulation and transcranial alternating current stimulation. These methods are considered to be safe and relatively inexpensive, and can be used in home settings. Research conducted in recent years suggests that transcranial electrical stimulation can be applied to support substance use disorder therapy. The positive effects of stimulation include decreased craving and frequency of substance use, an improved quality of life and changes in the activity of functional brain networks. Transcranial direct current stimulation with the anode being placed over the right dorsolateral prefrontal cortex and the cathode being placed over the left dorsolateral prefrontal cortex is considered to be of a particularly high therapeutic potential. There are a limited number of studies which indicate that not only direct current stimulation, but also alternating current stimulation can be used for substance use disorder therapy.

Keywords: transcranial direct current stimulation, substance-related disorders, craving

WPROWADZENIE

Zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych (*substance use disorder*, SUD) charakteryzują się powtarzalnym zażywaniem substancji, co prowadzi zarówno do zaburzeń somatycznych i psychicznych, jak i do problemów w funkcjonowaniu społecznym. Zgodnie z aktualnymi kryteriami diagnostycznymi zaburzeń psychicznych (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder – Fifth Version*, DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) do rozpoznania SUD konieczne jest spełnienie dwóch spośród 11 kryteriów opisujących różne aspekty funkcjonowania jednostki w kontekście zażywania substancji psychoaktywnych. W zależności od liczby spełnionych kryteriów diagnozuje się łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenie używania substancji. W DSM-5 duże znaczenie ma kryterium głodu substancji (*craving*). Przykładowo głód alkoholu definiowany jest najczęściej jako stan charakteryzujący się wzmożoną i trudną do odparcia chęcią lub pragnieniem sięgnięcia po alkohol i poczucia skutków jego działania albo przymusem poszukiwania i picia alkoholu (Chodkiewicz, 2014). Wprowadzone w klasyfikacji DSM-5 pojęcie zaburzenia używania substancji pokrywa się z pojęciem uzależnienia.

Biorąc pod uwagę złożoność mechanizmów neuronalnych uzależnienia, przyjmowane (np. właśnie w DSM) kryteria zaburzeń wydają się dość uproszczonym zbiorem objawów (Gola, 2016). Wynika to z faktu, że to samo zachowanie związane z uzależnieniem może być konsekwencją zaburzenia trzech różnych mechanizmów neuronalnych. Po pierwsze, może występować zaburzenie reaktywności układu nagrody, związane z większą wrażliwością na wskazówki nagrody oraz impulsywnością. Po drugie, uzależnieniu towarzyszyć może większa wrażliwość jąder migdałowych na bodźce lękowe, co przekłada się na wzmożoną potrzebę redukcji napięcia i regulacji emocji. Badania Nikolovej i wsp. (2016) pokazują, że kiedy aktywność jąder migdałowych w odpowiedzi na negatywne bodźce jest intensywniejsza od reakcji brzuszno-prążkowania (*ventral striatum*) na nagrodę, wiąże się to z ryzykownym pićem alkoholu. Po trzecie, ważnym elementem neuronalnego podłoża uzależnienia jest obniżona aktywność grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC), odpowiedzialnej za umiejętność odrzucania gratyfikacji przez hamowanie brzuszno-prążkowania i za regulację emocji przez hamowanie jąder migdałowych. Badania nad SUD wskazują także na zaburzenia funkcjonalne w obrębie sieci spoczynkowej (*default mode network*, DMN) (Ding i Lee, 2013). Aktywność DMN jest charakterystyczna dla introspekcji i dla stanu, w którym człowiek nie wykonuje żadnego konkretnego zadania (Andrews-Hanna *et al.*, 2010). Dysfunkcji DMN w uzależnieniu od substancji psychoaktywnych towarzyszą uczucie głodu (*craving*), problemy z samoświadomością, zwiększone odczuwanie negatywnych emocji czy występowanie ruminacji (Zhang i Volkow, 2019). Uzależnienie od substancji psychoaktywnych

może skutkować również zmianami w czynności bioelektrycznej mózgu. Wyniki badania z użyciem elektroencefalografu (EEG) pokazały, że kiedy osoby nadużywające alkoholu wykonują zadanie wymagające hamowania, obserwuje się obniżenie mocy pasma alfa w obszarze kory przedczołowej (Pandey *et al.*, 2016).

Przecczaszkowa stymulacja prądem elektrycznym (*transcranial electrical stimulation*, tES) pozwala w sposób nieinwazyjny i bezpieczny modyfikować aktywność neuronalną mózgu, dzięki czemu znajduje zastosowanie w terapii SUD (Lefaucheur *et al.*, 2017). Niniejsza praca przeglądkowa podsumowuje wybrane artykuły z lat 2009–2021 dotyczące przecczaszkowej stymulacji elektrycznej prądem w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej w terapii SUD (tab. 1). Artykuły wyszukiwano w bazie PubMed z użyciem słów kluczowych: tCS (*transcranial electrical stimulation*), tDCS (*transcranial direct current stimulation*), tACS (*transcranial alternating current stimulation*), addiction, SUD (*substance use disorder*), craving, substance use, dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC (*dorsolateral prefrontal cortex*). W porównaniu z innymi metodami stymulacji prądowej przecczaszkowa stymulacja prądem stałym (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) jest znacznie lepiej poznana w kontekście badań nad uzależnieniem od substancji psychoaktywnych. Dlatego w pracy przedstawiono badania, w których wykonano co najmniej kilka sesji z wykorzystaniem tDCS, a grupa poddana interwencji liczyła co najmniej 10 osób. Podobnie jak w pracy Lefauchera i wsp. (2017) założono, że badania spełniające powyższe kryteria charakteryzują się większą wiarygodnością. Kryteriów tych nie spełnia badanie Shahbabaie i wsp. (2018), zostało ono jednak włączone do przeglądu ze względu na wyniki odnoszące się do wpływu tDCS na zmiany w aktywności w sieci funkcjonalnych mózgu*. Podobnie wybrano trzy badania (Boggio *et al.*, 2010; Fregni *et al.*, 2008; Prippl i Lamm, 2015), które porównują alternatywne protokoły stymulacji. Przytoczone prace z wykorzystaniem stymulacji prądem zmiennym są jedynymi opublikowanymi dotąd badaniami poświęconymi wspomaganianiu terapii uzależnień, w związku z czym nie ustalono dodatkowych kryteriów wyboru.

* Na początku lat 90. XX wieku stwierdzono wysoki poziom wewnętrznych powiązań funkcjonalnych między różnymi – nawet bardzo odległymi – strukturami mózgu. Zauważono też, że nawet gdy struktury te nie są jawnie zaangażowane w procesy myślowe czy behawioralne, poziom wewnętrznych powiązań pozostaje wyższy od poziomu synchronizacji z innymi strukturami mózgu. Aktywność mózgu opisaną na podstawie takich wzorców powiązań określa się mianem aktywności sieciowej mózgu (Jurewicz, 2020). Jeden z najczęściej spotykanych podziałów na sieci funkcjonalne przedstawiono w atlasie Yeo i wsp. (2011). Wyróżnia on siedem nadrzędnych jednostek funkcjonalnych: sieć aktywności spoczynkowej, grzbietową sieć uwagową, brzuszno-uwagową, sieć czołowo-ciemieniową, sieć wzrokową, sieć czuciowo-ruchowo-słuchową oraz sieć limbiczną. Badania dotyczące uzależnień skupiają się na trzech sieciach funkcjonalnych: sieci spoczynkowej, sieci wykonawczej i sieci istotności (Shahbabaie *et al.*, 2018). Sieć spoczynkowa składa się z brzuszno-przysrodkowej kory przedczołowej (*ventromedial prefrontal cortex*, VMPFC) i tylnego zakrętu obręczy (*posterior cingulate cortex*, PCC). Sieć wykonawcza (*executive control network*, ECN) obejmuje grzbietowo-boczną korę przedczołową i tylną korę ciemieniową (*posterior parietal cortex*, PPC). Na sieć istotności składają się przednia część wyspy (*anterior insula*) i przednia część zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*, ACC).

Substancja	Autor	Parametry	Efekt tDCS
Nikotyna	Fregni <i>et al.</i> , 2008	$n = 24$ ($n = 24$ tDCS; $n = 24$ tDCS z anodą w obszarze lewej DLPFC i katodą w obszarze prawej DLPFC*; $n = 24$ sham) 3 sesje \times 20 min, 2 mA	Zmniejszenie głodu nikotynowego w ramach obu interwencji z tDCS
	Boggio <i>et al.</i> , 2009	$n = 27$ ($n = 13$ tDCS; $n = 14$ sham) 5 sesji \times 20 min, 2 mA	Zmniejszenie głodu nikotynowego i liczby wypalanych papierosów
	Fecteau <i>et al.</i> , 2014	$n = 12$ ($n = 12$ tDCS; $n = 12$ sham) 5 sesji \times 30 min, 2 mA	Zmniejszenie liczby wypalanych papierosów (efekt utrzymywał się 4 dni po zakończeniu interwencji); częstsze odrzucanie ofert związanych z papierosami w zadaniu dotyczącym podejmowania decyzji
	Prippl i Lamm, 2015	$n = 17$ ($n = 17$ tDCS; $n = 17$ tDCS z anodą w obszarze lewej DLPFC i katodą w obszarze prawej DLPFC*; $n = 17$ sham) 3 sesje \times 15 min, 2 mA	Zmniejszenie deklarowanego pobudzenia emocjonalnego podczas percepcji bodźców negatywnych (interwencja z anodą w obszarze prawej DLPFC i katodą w lewej DLPFC); brak wpływu na głód nikotynowy w przypadku obydwu interwencji
	Mondino <i>et al.</i> , 2020	$n = 19$ ($n = 19$ tACS* 10 Hz; $n = 19$ sham) Elektrody stymulujące w obszarze prawej i lewej DLPFC 2 sesje \times 30 min, 2 mA (międzyszczytowo)	Zmniejszenie deklarowanej chęci palenia; mniejsze skupienie uwagi na bodźcach związanych z paleniem; obniżenie skłonności do impulsywnego podejmowania decyzji
Alkohol	Klauss <i>et al.</i> , 2014	$n = 33$ ($n = 16$ tDCS; $n = 17$ sham) 5 sesji \times 23 min (13 min stymulacji, 20 min przerwy, 13 min stymulacji), 2 mA	Wyższa deklarowana jakość życia; częstsze pozostawanie w trzeźwości 6 miesięcy po zakończeniu interwencji
Marihuana	Boggio <i>et al.</i> , 2010	$n = 25$ ($n = 9$ tDCS; $n = 8$ tDCS z anodą w obszarze lewej DLPFC i katodą w prawej DLPFC*; $n = 8$ sham) 1 sesja \times 15 min, 2 mA	Zmniejszenie głodu marihuanowego (interwencja z anodą w obszarze prawej DLPFC i katodą w lewej DLPFC); zwiększona skłonność do podejmowania ryzyka w wyniku obydwu interwencji tDCS
Kokaina (crack)	Batista <i>et al.</i> , 2015	$n = 36$ ($n = 17$ tDCS; $n = 19$ sham) 5 sesji \times 20 min, 2 mA	Zmniejszenie głodu narkotykowego (efekt utrzymał się tydzień po interwencji)
	Klauss <i>et al.</i> , 2018	$n = 35$ ($n = 19$ tDCS; $n = 16$ sham) 10 sesji \times 20 min, 2 mA	Brak istotnego zmniejszenia głodu kokainowego
Metamfetamina	Shahbabaie <i>et al.</i> , 2018	$n = 15$ ($n = 15$ tDCS; $n = 15$ sham) 2 sesje \times 20 min, 2 mA	Zmniejszenie głodu narkotykowego; obniżenie aktywności w sieci spoczynkowej, wzrost aktywności w sieci wykonawczej i sieci istotności
Różne substancje psychoaktywne (i uzależnienie od hazardu)	Martinotti <i>et al.</i> , 2019	$n = 34$ ($n = 18$ tDCS; $n = 16$ sham) 5 sesji \times 20 min, 1,5 mA	Zmniejszenie głodu związanego z uzależnieniem
Różne substancje psychoaktywne	Daughters <i>et al.</i> , 2020	$n = 30$ (1. sesja: $n = 30$ sham, 2. sesja: $n = 10$ tACS* 10 Hz; $n = 10$ tACS* 40 Hz; $n = 10$ sham) Elektrody stymulujące w obszarze prawej i lewej DLPFC, elektroda referencyjna w obszarze środkowo-czołowym 2 sesje \times 40 min, 2 mA (międzyszczytowo)	Interwencja w postaci tACS 10 Hz skutkowała lepszą umiejętnością hamowania w zadaniu go/no-go
DLPFC – dorsolateral prefrontal cortex, grzbietowo-boczna kora przedczołowa; tACS – transcranial electrical current stimulation, przeznaczszkowa stymulacja prądem zmiennym; tDCS – transcranial direct current stimulation, przeznaczszkowa stymulacja prądem stałym.			

Tab. 1. Wykaz artykułów badawczych dotyczących SUD, w których wykorzystano stymulację tDCS (2 mA) z montażem elektrod: anoda w obszarze prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (DLPFC), katoda – w obszarze lewej DLPFC. Odmienne parametry stymulacji zaznaczono w tabeli gwiazdką

PRZEZCZASZKOWA STYMULACJA PRĄDEM

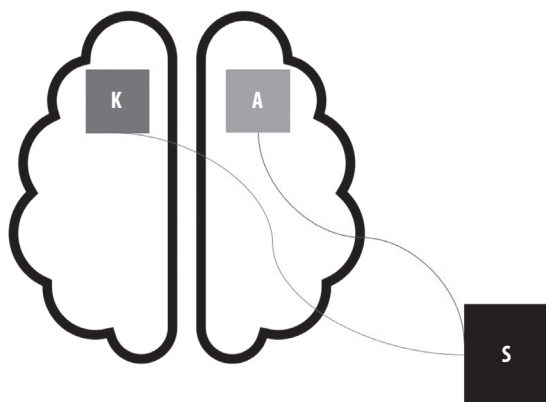
Przeznaczszkowa stymulacja prądem elektrycznym to nieinwazyjna metoda stymulacji mózgu stosowana w celu modulacji pobudliwości centralnego układu nerwowego. Istnieją dwa rodzaje stymulacji prądowej: przeznaczszkowa stymulacja prądem stałym oraz – mniej popularna – stymulacja prądem zmiennym (*transcranial alternating current stimulation*, tACS), w tym stymulacja o losowych parametrach szumu (*transcranial random noise stimulation*, tRNS). W praktyce badawczej metodą zaślepienia jest włączenie do warunku kontrolnego stymulacji pozorowanej (*sham*). W celu weryfikacji działania tES jako metody wspierającej

terapię zazwyczaj przeprowadza się co najmniej kilka sesji z użyciem stymulacji aktywnej (najczęściej 5–10 sesji w grupie lub warunku eksperymentalnym), choć w przypadku badań pilotażowych można spotkać wyniki nawet z pojedynczych sesji stymulacji aktywnej. Przeznaczszkową stymulację prądem uznaje się za bezpieczną metodę nieinwazyjnej stymulacji mózgu. Jedynym względnym przeciwwskazaniem do zabiegów są ciała obce w organizmie pacjenta i rozrusznik serca (Wysokiński, 2019), choć jest to raczej środek zapobiegawczy. Jak wskazują autorzy badań wykorzystujących metodę modelowania rozkładu pola elektrycznego, tDCS nie jest w stanie spowodować uszkodzeń mózgu u osób mających implant ani wywołać uszkodzeń

rozzrusznika, co potwierdzają również nieliczne obserwacje kliniczne (Bikson *et al.*, 2016). Wśród skutków ubocznych wymienia się podrażnienie i zaczerwienienie skóry w miejscu stymulacji oraz uczucie mrowienia lub pieczenia zgłaszane przez osoby badane.

Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS)

W celu stymulowania określonych obszarów kory mózgu za pomocą stymulacji stałoprądowej do skóry głowy przykładane są dwie elektrody (anoda i katoda; ryc. 1), przez które przepływa prąd o bardzo niskim natężeniu, 0,5–4 mA (Antal *et al.*, 2017). W wyniku stymulacji do tkanek mózgowych dociera około 45% całkowitej dawki prądu (Rush i Driscoll, 1968). To dawka wystarczająca do modulacji regionalnej aktywności neuronalnej, przy czym najsilniejszy efekt skoncentrowany jest bezpośrednio pod elektrodami (Lang *et al.*, 2005). W zależności od biegunowości elektrody stymulacja wywołuje zmianę potencjału spoczynkowego populacji neuronów znajdujących się w obszarze elektrody. W standardowym montażu elektrod stymulacja anodą zwiększa pobudliwość neuronów, a stymulacja katodą ją zmniejsza. Stymulacja danego obszaru mózgu prowadzi do wzrostu wydajności przewodzenia synaptycznego (*long-term potentiation*, LTP) lub do jego osłabienia (*long-term depression*, LTD), co wskazuje, że przecczaszkowa stymulacja prądem wspiera procesy neuroplastyczne (Monte-Silva *et al.*, 2013). Warto zaznaczyć, iż wydłużenie czasu stymulacji lub zwiększenie intensywności niekoniecznie poprawiają skuteczność oddziaływania terapeutycznego (Esmailpour *et al.*, 2018). Monte-Silva i wsp. (2013) stwierdzili, że wydłużenie czasu stymulacji anodowej może doprowadzić do zmiany rezultatów z działania pobudzającego na hamujące.



Ryc. 1. Montaż elektrod tDCS – anoda (A) i katoda (K) oraz stymulator mózgu (S)

Przecczaszkowa stymulacja prądem zmiennym (tACS i tRNS)

W przypadku stymulacji zmiennoprądowej indukowany jest prąd sinusoidalny o określonych parametrach częstotliwości. Stymulacja tACS moduluje endogenne oscylacje mózgu, a także wpływa na pobudliwość i aktywność korową, zwiększając przepływ informacji między anatomicznie i funkcjonalnie połączonymi obszarami mózgu (Fröhlich *et al.*, 2015). Zakres częstotliwości tACS jest najczęściej zbieżny z pasmem EEG (0,1–80 Hz), lecz stosowane są również pasma wysokoczęstotliwościowe (Antal i Paulus, 2013). Specjalną formę tACS – przecczaszkową stymulację szumem losowym – badano dotąd w zakresie częstotliwości 0,1–640 Hz. Natężenie prądu wykorzystywane w badaniach z użyciem tACS i tRNS jest podobne jak w przypadku tDCS, czyli 0,5–4 mA (Antal i Paulus, 2013).

TERAPEUTYCZNE ZASTOSOWANIE PRZECCZASZKOWEJ STYMULACJI PRĄDEM

Przecczaszkowa stymulacja prądem stałym w terapii SUD

W 2016 roku powołano grupę ekspertów w dziedzinie nieinwazyjnych metod stymulacji mózgu, by zebrać aktualną wiedzę na temat terapeutycznych zastosowań przecczaszkowej stymulacji prądem stałym (Lefaucheur *et al.*, 2017). Do analizy włączono badania, w których: 1) sesje tDCS były wykonywane kilkakrotnie, 2) uwzględniono stymulację pozorowaną (*sham*) w warunkach kontrolnych, 3) grupa otrzymująca stymulację tDCS liczyła co najmniej 10 osób. Zastosowania tDCS analizowano w kontekście terapii wielu różnych zaburzeń i chorób o podłożu neurologicznym. Nie wskazano jednak żadnej jednostki chorobowej, w której przypadku terapię z wykorzystaniem tDCS można by uznać za definitywnie skuteczną.

Prawdopodobną efektywność terapeutyczną przypisano natomiast zastosowaniu tDCS w terapii uzależnień. Rekomendację sformułowano na podstawie analizy czterech badań tDCS dotyczących uzależnienia od alkoholu (Klauss *et al.*, 2014), kokainy (Batista *et al.*, 2015) i nikotyny (Boggio *et al.*, 2009; Fecteau *et al.*, 2014). W badaniu poświęconym uzależnieniu od alkoholu przeprowadzono pięć sesji według schematu: 13 minut stymulacji tDCS, 20 minut przerwy i ponownie 13 minut stymulacji. W pozostałych badaniach wykonywano pięć sesji po 20–30 minut stymulacji tDCS. We wszystkich wymienionych badaniach zastosowano stymulację prądem o natężeniu 2 mA oraz montaż anody w obszarze prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, a katody – w lewej okolicy DLPFC. Wykazano, że w przypadku uzależnienia od alkoholu osoby po interwencji tDCS deklarowały wyższą jakość życia, a także częściej pozostawały w trzeźwości niż osoby otrzymujące stymulację *sham* (Klauss *et al.*, 2014). Podobnie pozytywny efekt terapeutyczny tDCS odnotowano w uzależnieniu od

kokainy; dodatkowo zauważono tu spadek poziomu lęku i wzrost jakości życia (Batista *et al.*, 2015). W uzależnieniu od nikotyny stwierdzono zmniejszenie głodu oraz istotny spadek liczby wypalanych papierosów (Boggio *et al.*, 2009; Fecteau *et al.*, 2014). Badanie Martinottiego i wsp. (2019), w którym wzięły udział 34 osoby z diagnozą uzależnienia od substancji psychoaktywnych lub hazardu, potwierdziło, że pięć sesji stymulacji anodowej w obszarze prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej prowadzi do obniżenia poziomu głodu narkotykowego i hazardowego (*craving*). Klauss i wsp. (2018), chcąc odnieść się do obiecujących wyników badania Batisty i wsp. (2015), postanowili zweryfikować, czy zmiana protokołu stymulacji polegająca na podwojeniu liczby sesji terapeutycznych ze stymulacją tDCS (z pięciu do 10 sesji) będzie skutkować jeszcze lepszymi rezultatami w zakresie obniżania głodu kokainowego. Wbrew oczekiwaniom nie wykazano istotnej różnicy między tDCS a stymulacją *sham*, choć siła efektu była wyższa w przypadku tDCS. Warto jednak zwrócić uwagę, że osoby badane cechowały się głębszym uzależnieniem – przyjmowały wyższe dzienne dawki narkotyku i na początku badania deklarowały wyższy średni poziom głodu – w porównaniu z uczestnikami badania z 2015 roku, co mogło zmniejszyć skuteczność interwencji.

Aby lepiej zrozumieć mózgowe podłoże zmian, które zachodzą na skutek terapii z użyciem tDCS, Shahbabaie i wsp. (2018) przeprowadzili badanie z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI). Uczestnikami było 15 mężczyzn nadużywających metamfetaminy i znajdujących się w fazie wczesnej abstynencji. Badanie odbyło się w schemacie naprzemiennym, z tygodniową przerwą między sesjami stymulacji. Podobnie jak we wcześniejszych pracach wykazano, że stymulacja anodowa tDCS w obszarze prawej, a katodowa – w obszarze lewej kory przedczołowej skutkuje obniżeniem głodu narkotykowego w porównaniu ze stymulacją *sham*. Ujawniono także zmiany aktywności w obrębie funkcjonalnych sieci mózgu: stymulacja tDCS spowodowała obniżenie aktywności w sieci spoczynkowej (*default mode network*) oraz wzrost aktywności w sieci wykonawczej (*executive control network*) i sieci istotności (*salience network*), co autorzy interpretują jako przekierowanie uwagi na bodźce zewnętrzne z jednoczesnym odwróceniem uwagi od bodźców wewnętrznych (również tych powiązanych z myślami o narkotyku).

Porównanie alternatywnych montażu elektrod w stymulacji tDCS

W literaturze dotyczącej zastosowania tDCS w uzależnieniach weryfikowano też skuteczność odwrotnego montażu elektrod: elektrodę anodową umieszczano w obszarze lewej, a katodową – prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Pripfl i Lamm (2015) wykazali, że pojedyncza sesja tDCS z anodą zlokalizowaną w rejonie lewej DLPFC i katodą w rejonie prawej DLPFC nie przyniosła żadnego

istotnego efektu. Stymulacja z elektrodą anodową w obszarze prawej DLPFC, choć również nie wpłynęła na obniżenie głodu nikotynowego, skutkowałą zmniejszeniem deklarowanego pobudzenia emocjonalnego podczas percepcji negatywnych bodźców. Podobne wyniki uzyskano w badaniu, w którym udział wzięły osoby intensywnie zażywające marihuanę. W grupie otrzymującej stymulację anodową w obszarze lewej DLPFC nie stwierdzono wpływu interwencji na głód narkotykowy, podczas gdy stymulacja anodowa w okolicy prawej DLPFC zmniejszyła głód (Boggio *et al.*, 2010). Obniżenie głodu nikotynowego zauważono natomiast po zastosowaniu obydwu montażu – stymulacji anodowej zarówno w obrębie prawej, jak i lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (Fregni *et al.*, 2008).

Przeznaczkowa stymulacja prądem zmiennym w terapii SUD

Dotychczas tylko nieliczne badania weryfikowały stymulację zmiennoprądową w interwencjach stosowanych u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych. Daughters i wsp. (2020) jako pierwsi przeprowadzili badanie wykorzystujące tACS w tej grupie klinicznej, stawiając hipotezę, że tACS w paśmie alfa (10 Hz) wzmocni kontrolę hamowania (*inhibitory control*) i tolerancję stresu (*distress tolerance*). Deficyty w paśmie alfa są bowiem charakterystyczne dla SUD i powrotu do zażywania substancji psychoaktywnych po zakończeniu leczenia. W badaniu każdy z 30 uczestników brał udział w sesji ze stymulacją pozorowaną (*sham*), a następnie był losowo przyporządkowywany do grupy otrzymującej 40-minutową stymulację alfa-tACS (10 Hz), gamma-tACS (40 Hz) lub *sham*. Elektrody umieszczano w obszarze prawej (F4) i lewej (F3) grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, a elektrodę referencyjną – w obszarze środkowo-centralnym (Cz). Wykazano istotny wpływ alfa-tACS na umiejętność hamowania w porównaniu z *sham*, co sugeruje przydatność stymulacji zmiennoprądowej w uzależnieniach od substancji psychoaktywnych. Kolejne badanie (Mondino *et al.*, 2020) ze stymulacją alfa-tACS (30 minut, 10 Hz) potwierdziło skuteczność metody w zmniejszaniu chęci palenia papierosów i obniżaniu uwagi poświęcanej bodźcom związanym z paleniem. Po stymulacji aktywnej zaobserwowano również spadek skłonności do impulsywnego podejmowania decyzji.

PODSUMOWANIE

Próby terapeutycznego stosowania przeznaczkowej stymulacji prądem w uzależnieniach od substancji psychoaktywnych przynoszą obiecujące wyniki. Badania wskazują na szczególny potencjał przeznaczkowej stymulacji prądem stałym z anodą zlokalizowaną w obszarze prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i katodą w okolicy lewej DLPFC (Batista *et al.*, 2015; Boggio *et al.*, 2009, 2010; Fecteau *et al.*, 2014; Fregni *et al.*, 2008; Klauss *et al.*, 2014; Lefaucheur *et al.*, 2017; Martinotti *et al.*, 2019; Pripfl i Lamm, 2015; Shahbabaie *et al.*, 2018). Stymulacja prądem zmiennym jest metodą znacznie słabiej

poznaną w kontekście terapii uzależnień, niemniej opublikowane badania (Daughters *et al.*, 2020; Mondino *et al.*, 2020) sugerują, że bilateralna stymulacja zmiennoprądowa w paśmie alfa w okolicy grzbietowo-bocznej kory przedczołowej zasługuje na dalszą eksplorację. Jak się wydaje, przezczaszkowa stymulacja prądem może znaleźć zastosowanie także w leczeniu uzależnień behawioralnych (w kompulsywnym kupowaniu, uzależnieniu od Internetu, hazardu, seksu czy gier komputerowych), których podstawy neuronalne są zbliżone do mechanizmów zaburzeń używania substancji. Rozwijanie metod terapii opartych na przezczaszkowej stymulacji prądem ma również uzasadnienie praktyczne, ponieważ pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego szkolenia i środków bezpieczeństwa tDCS można stosować terapeutycznie w warunkach domowych (Alonzo i Charvet, 2021).

Konflikt interesów

Justyna Garnier i Krzysztof Malej są pracownikami Działu Badań i Innowacji w Neuro Device Group S.A.

Źródło finansowania

Praca finansowana z projektu badawczego (nr RID 2020/14) pozyskane przez Krystynę Rymarczyk w ramach programu „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” w SWPS Uniwersytecie Humanistycznospołecznym.

Piśmiennictwo

Alonzo A, Charvet L: Home-based tDCS: design, feasibility and safety considerations. In: Brunoni A, Nitsche M, Loo C (eds.): *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: Clinical Principles and Management*. Springer, Cham 2021: 351–361.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Association, Washington, DC 2013.

Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J *et al.*: Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010; 65: 550–562.

Antal A, Paulus W: Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 317.

Antal A, Alekseichuk I, Bikson M *et al.*: Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1774–1809.

Batista EK, Klaus J, Fregni F *et al.*: A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18: pyv066.

Bikson M, Grossman P, Thomas C *et al.*: Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul* 2016; 9: 641–661.

Boggio PS, Liguori P, Sultani N *et al.*: Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett* 2009; 463: 82–86.

Boggio PS, Zaghi S, Villani AB *et al.*: Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend* 2010; 112: 220–225.

Chodkiewicz J: Głód alkoholu – konceptualizacja, wybrane modele i metody pomiaru. *Alcohol Drug Addict* 2014; 27: 265–272.

Daughters SB, Yi JY, Phillips RD *et al.*: Alpha-tACS effect on inhibitory control and feasibility of administration in community outpatient substance use treatment. *Drug Alcohol Depend* 2020; 213: 108132.

Ding X, Lee SW: Cocaine addiction related reproducible brain regions of abnormal default-mode network functional connectivity: a group ICA study with different model orders. *Neurosci Lett* 2013; 548: 110–114.

Esmailpour Z, Marangolo P, Hampstead BM *et al.*: Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain Stimul* 2018; 11: 310–321.

Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A *et al.*: Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend* 2014; 140: 78–84.

Fregni F, Liguori P, Fecteau S *et al.*: Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 32–40.

Frohlich F, Sellers KK, Cordle AL: Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 145–167.

Gola M: Neuronalne mechanizmy zachowań nałogowych. In: Habrat B (ed.): *Zaburzenia uprawiania hazardu i inne tak zwane nałogi behawioralne*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2016: 54–70.

Jurewicz K: Sieci spoczynkowe i ich rola w zrozumieniu organizacji funkcjonalnej mózgu. *Kosmos* 2020; 69: 105–121.

Klaus J, Anders QS, Felipe LV *et al.*: Lack of effects of extended sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) over dorsolateral prefrontal cortex on craving and relapses in crack-cocaine users. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1198.

Klaus J, Penido Pinheiro LC, Silva Merlo BL *et al.*: A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1793–1803.

Lang N, Siebner HR, Ward NS *et al.*: How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005; 22: 495–504.

Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS *et al.*: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56–92.

Martinotti G, Lupi M, Montemitto C *et al.*: Transcranial direct current stimulation reduces craving in substance use disorders: a double-blind, placebo-controlled study. *J ECT* 2019; 35: 207–211.

Mondino M, Lenglos C, Cinti A *et al.*: Eye tracking of smoking-related stimuli in tobacco use disorder: a proof-of-concept study combining attention bias modification with alpha-transcranial alternating current stimulation. *Drug Alcohol Depend* 2020; 214: 108152.

Monte-Silva K, Kuo MF, Hesselthaler S *et al.*: Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 2013; 6: 424–432.

Nikolova YS, Knodt AR, Radtke SR *et al.*: Divergent responses of the amygdala and ventral striatum predict stress-related problem drinking in young adults: possible differential markers of affective and impulsive pathways of risk for alcohol use disorder. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 348–356.

Pandey AK, Kamarajan C, Manz N *et al.*: Delta, theta, and alpha event-related oscillations in alcoholics during Go/NoGo task: neurocognitive deficits in execution, inhibition, and attention processing. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 65: 158–171.

Pripfl J, Lamm C: Focused transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex modulates specific domains of self-regulation. *Neurosci Res* 2015; 91: 41–47.

Rush S, Driscoll DA: Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg* 1968; 47: 717–723.

Shahbabaie A, Ebrahimipour M, Hariri A *et al.*: Transcranial DC stimulation modifies functional connectivity of large-scale brain networks in abstinent methamphetamine users. *Brain Behav* 2018; 8: e00922.

Wysokiński A: Neuromodulacja przy użyciu tDCS w leczeniu zaburzeń psychicznych. *Psychiatr Dypł* 2019; 16: 21–25.

Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J *et al.*: The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 1125–1165.

Zhang R, Volkow ND: Brain default-mode network dysfunction in addiction. *Neuroimage* 2019; 200: 313–331.