

Bild: TMS av ilovestarbies, CC BY-SA 4.0

**Effekt av transkranieell magnetstimulering vid behandling av alkoholberoende:  
En litteraturstudie**

Shen Shen  
ST-läkare i Allmänmedicin  
Närhälsan Gibraltargatan

Rapport: 282411, 2024  
FoU i VGR: LÄNK [www: https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282411](https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282411)

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborgs Universitet,  
inom kurs MFM340 Forskningsmetodik för hälso och sjukvårdsanställda, 10.5hp

Kursort: Göteborg

**Handledare:**

Caroline Wass, ST-läkare, Docent  
Sahlgrenska Universitetssjukhus, Affektiva Sektionen

*[Handwritten signature]* Göteborg  
250519

**Studierektor/handledare:**

Erik Åberg/Marna Juhlin, Specialistläkare i Allmänmedicin

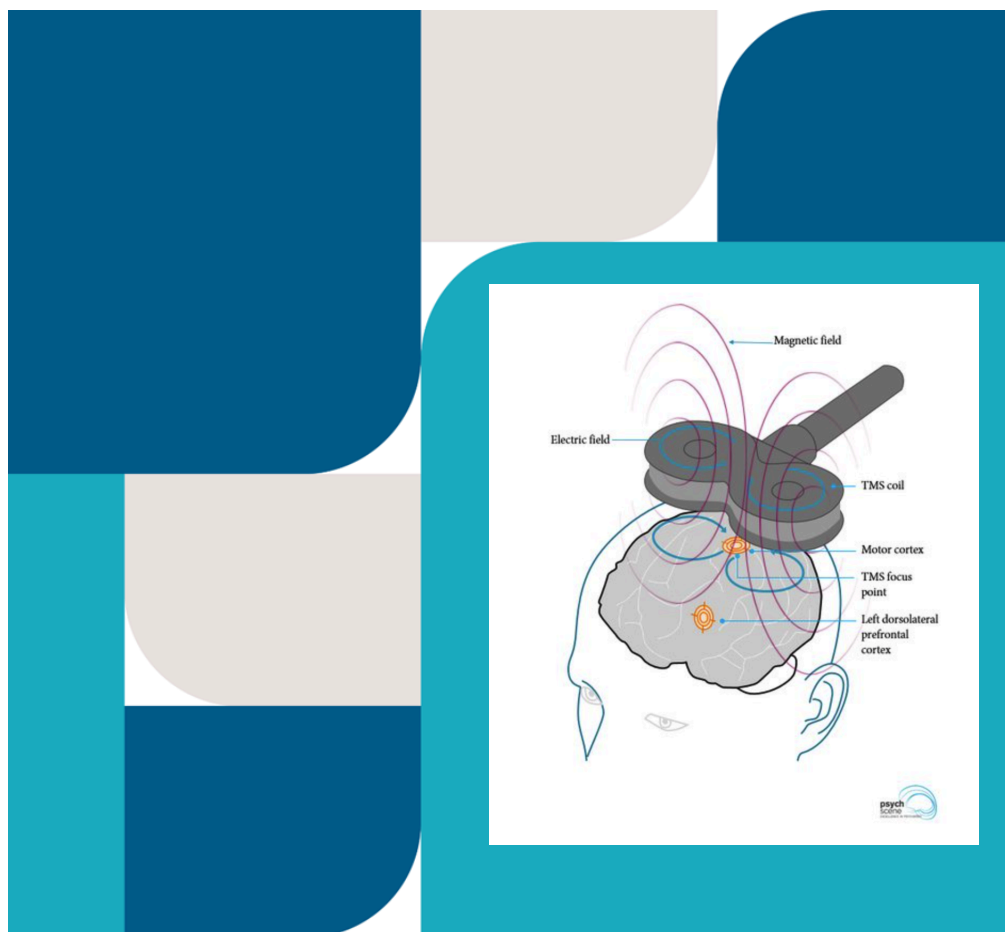


Bild: [TMS](#) av ilovestarbies, [CC BY-SA 4.0](#)

## Effekt av transkranieell magnetstimulering vid behandling av alkoholberoende: En litteraturstudie

Shen Shen  
ST-läkare i Allmänmedicin  
Närhälsan Gibraltargatan

Rapport: [282411](#), 2024  
FoU i VGR: LÄNK [www: https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282411](https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282411)

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborgs Universitet,  
inom kurs MFM340 Forskningsmetodik för hälso och sjukvårdsanställda, 10.5hp

Kursort: Göteborg

**Handledare:**

Caroline Wass, ST-läkare, Docent  
Sahlgrenska Universitetssjukhus, Affektiva Sektionen

**Studierektor/handledare:**

Erik Åberg/Marna Juhlin, Specialistläkare i Allmänmedicin

**Sammanfattning****Bakgrund**

Alkoholberoende är en kronisk sjukdom med omfattande negativa konsekvenser för individen, anhöriga och samhället. Den befintliga behandling som rekommenderas, farmakologisk som psykoterapeutisk, är inte alltid tillräcklig, utan risken för återfall kvarstår. En relativ ny metod; transkraniell magnetstimulering (TMS), har god effekt på behandling av depression och testas nu i olika studier för alkoholberoende.

**Syfte/frågeställning**

Syftet med arbetet är att undersöka vilka effekter TMS har på patienter med diagnostiserad alkoholberoende.

**Metod**

En kartläggning har genomförts baserat på Arksey och O'Malleys ramverk. Relevanta studier identifierades genom sökningar i hälso- och vetenskapliga databaser PubMed och Embase.

**Nyckelord**

Alkoholberoende, transkraniell magnetstimulering (TMS), repetativ TMS (rTMS)

# Innehållsförteckning

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>2</b>
<b>Bakgrund</b> .....	<b>4</b>
Alkoholberoende.....	4
Epidemiologi.....	4
Patofysiologi.....	5
Somatiska effekter.....	6
Behandling.....	6
<b>Syfte/frågeställning</b> .....	<b>9</b>
<b>Metod</b> .....	<b>9</b>
<b>Studiedesign</b> .....	<b>9</b>
Urval.....	9
Datainsamling och analys.....	9
Tänkbar nytta av projektet.....	10
Etiska övervägande.....	10
<b>Resultat</b> .....	<b>11</b>
Tabell 1: Resultat.....	12
<b>Diskussion</b> .....	<b>15</b>
<b>Konklusion</b> .....	<b>17</b>
<b>Appendix</b> .....	<b>18</b>
<b>Referenslista</b> .....	<b>18</b>

## Bakgrund

Alkoholberoende är en multifaktoriell sjukdom, som ofta kräver en kombination av olika behandlingsinsatser, inkluderat läkemedel och samtalsstöd, dock har dessa behandlingar begränsade effekter och risken för återfall är hög. Utöver det lidande som drabbar patienter och deras anhöriga, medför alkoholberoende både somatiska och psykiatriska risker. Därutöver tillkommer även stora samhällsekonomiska konsekvenser, inklusive behandlingskostnader och produktionsbortfall. Regionernas kostnader för alkoholrelaterade problem uppskattas till minst 103 miljarder kronor per år [1].

### Alkoholberoende

Alkoholberoende (AUD) är ett allvarligt tillstånd som riskerar att utvecklas vid frekvent genomsnittlig veckokonsumtion över tio standardglas för både män och kvinnor [2]. I DSM-V har diagnoserna missbruk och beroende förts samman i en sammanlagd diagnos för substansbrukssyndrom som därefter preciseras utifrån vilken substans det handlar om, tex alkoholbrukssyndrom. AUD definieras av ICD:10, där minst tre av följande sex kriterier ska ha varit närvarande under minst en månad eller återkommande under en 12-månadersperiod [3]:

1. Stark önskan eller tvång att ta substansen
2. Försämrad kapacitet att kontrollera intaget
3. Fortsatt konsumtion trots skadliga effekter
4. Prioritering av drogen framför andra aktiviteter eller förpliktelser
5. Ökad tolerans
6. Fysiska abstinenssymtom

### Epidemiologi

Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning uppskattar att 3 miljoner svenskar har en alkoholkonsumtion som överskrider gränsen för riskbruk. Män drabbas dubbelt så ofta som kvinnor med AUD, cirka 9% av befolkningen mellan 18-64 år har en alkoholrelaterad diagnos [4]. Ungefär 16% av männen och 10% av kvinnorna har riskabla alkoholvanor [5]. Förekomsten av alkoholproblem är högre bland personer med låg socioekonomisk status och bland personer med psykisk ohälsa [6].

## Patofysiologi

### Mesokortikala limbiska belöningssystemet

Mesokortikolimbiska belöningssystemet består av dopaminerga (DA) projektioner från ventrala tegmentala area (VTA) till nucleus accumbens (NAc) och prefrontala kortex (PFC). DA är en neuromodulator som förmedlar motivation och belöning i belöningssystemet. DA-erga neuron i NAc aktiveras av motiverande stimuli, vilket uppmuntrar en person att utföra eller upprepa ett belönande beteende. Även låga doser alkohol kan öka DA-frisättningen i en del av NAc [7]. Denna frisättning bidrar till alkoholens belönande effekter och främjar därigenom fortsatt alkoholkonsumtion. Till skillnad från andra stimuli, bibehåller alkoholrelaterade stimuli sin motiverande betydelse även efter upprepat alkoholintag, vilket kan bidra till det sug som observeras hos personer med AUD [7].

Det är ännu oklart vilken roll alkoholen har på hjärnans plasticitet, men man misstänker att höga alkoholkoncentrationer kan försämra s.k långtidspotentiering (LTP), en form av synaptisk plasticitet bland annat i dorsolateral prefrontal kortex (DLPFC), och minska antalet gamma-aminosmörtsyra (GABA)-receptorer [8]. Långvarig alkoholkonsumtion leder till utveckling av tolerans och fysiskt beroende, som kan bero på funktionella förändringar genom nedreglering av GABA-receptorer och ökat uttryck av *N*-metyl-*D*-asparbinsyra (NMDA)-receptorer. Detta medför en ökad produktion av glutamat, som kan resultera i ångest, oro, rastlöshet och öka risken för svåra abstinenssymtom såsom krampanfall och delirium tremens [9]. Upprepat alkoholintag kan leda till modifieringar i det mesokortikala limbiska belöningssystemet, inklusive DA-erga banor mellan VTA, NAc och kortex. Dessa förändringar kan leda till minskad plasticitet, vilket i sin tur kan öka alkoholsuget, orsaka minnesstörningar, öka risken för abstinensbesvär och försvåra nykterhet [8].

Sammanfattningsvis leder ihållande alkoholkonsumtion till neurokemiska förändringar som leder till en försämrad plasticitet samt strukturella förändringar i belöningssystemet, och nedsatta kognitiva förmågor som kan resultera i en högre risk för återfall i alkoholkonsumtion och svårigheter med tillfrisknande.

## Somatiska effekter

Alkohol har en komplex och negativ inverkan på hjärnan, både på kort och lång sikt. Forskning visar att kvinnor och män får olika höga alkoholhalter i blodet när de dricker lika mycket alkohol. Vid låg alkoholkonsumtion; 1-2 drinkar per dag för kvinnor och 2-4 drinkar per dag för män var tillräckligt för att öka risken för mortalitet [10]. Global Burden of Disease har identifierat alkohol som den näst största cancerframkallande faktorn efter rökning [11].

Levern är kroppens främsta bearbetare av alkohol, där den bryts ner till acetaldehyd med hjälp av alkoholdehydrogenas och sedan ackumuleras i kroppens olika regioner. Acetaldehyd är en mycket oxiderande metabolit med hög toxicitet som ger DNA mutationer som påverkar både transkription, replikation och resulterar i defekt cellnybildning och ökad risk för cancerutveckling [12]. Vanligaste alkoholorsakade cancerformerna är bröst-, munhåla-, svalg-, struphuvud-, matstrupe-, tjock- och ändtarm, samt levercancer [13].

## Behandling

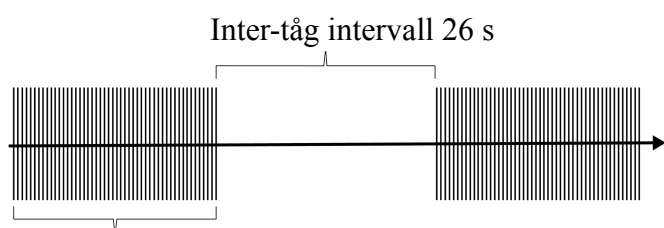
Enligt Regionala medicinska riktlinjer, erbjuds förstahandsterapi med psykologiska-psykosociala insatser, inkluderat Motivational enhancement therapy, Kognitiv beteendeterapi (KBT) och Återfallsprevention. Man rekommenderar även tolvstegsprogram, Community reinforcement approach och Social behaviour network therapy [14].

## Farmakologi

Läkemedelsbehandling erbjuds vid definierat skadligt bruk för alkoholberoende. Akamprosot minskar alkoholsuget genom att modulera NMDA- och GABAerga receptorer i belöningscentrum. Naltrexon och Nalmefen verkar via opioidreceptorer och modulerar kortikala och mesolimbiska funktioner. Disulfiram hämmar acetaldehyddehydrogenas, vilket förhindrar acetaldehyd från nedbrytning, där höga halter acetaldehyd leder till fysiskt obehag och därmed minskat alkoholintag [14]. Trots de farmakologiska och psykosociala alternativ som finns tillgängliga, återfaller mer än hälften av patienterna inom ett år [15].

## Transkraniell magnetstimulering

TMS är en icke-invasiv behandlingsmetod där magnetfält används för att stimulera nervceller i hjärnbarken, genom elektromagnetisk induktion. Under behandlingen induceras elektromagnetiska jonströmmar i hjärnvävnaden. I början använde man TMS i undersökningssyfte hos strokepatienter, då man av en slump upptäckte att TMS hade effekt på stämningssläge [17]. Sedan 1990-talet har man använt sk. repetitiv TMS (rTMS) vid behandling av medelsvår till svår depression och indikationen godkändes i Sverige av Socialstyrelsen 2017 [18]. Traditionella rTMS protokoll (där man ger upprepade täta repetitiva TMS pulser) för behandling av depression ges endera som lågfrekventa eller högfrekventa stimuleringar. Lågfrekventa rTMS protokoll innebär 1 Hz stimuleringar, d.v.s. 1 TMS-puls/sekund, kontinuerligt under 13 minuter, som ett "tåg". Vid högfrekventa rTMS stimuleringar, t.ex. 10 Hz (10 TMS pulser/sekund), ges 40 pulser i ett tåg, med inter-tåg intervall (paus) på 26 sekunder, sammanlagt 75 tåg och 3000 pulser under 37.5 minuter (se Figur 1). En sådan behandlingssession ges oftast en gång per dag, fem dagar i veckan under sex veckors tid. Före behandling bestäms en individuell motortröskel, detta görs genom att bestämma den styrka på magnetfältet som orsakar ett motoriskt svar vid stimulering över motorkortex. Patientens motorkortex stimuleras med TMS för att utlösa en muskelkontraktion i den kontralaterala handens muskler. När man hittat den styrka som utlöser 5 av 10 TMS-inducerade muskelkontraktioner, har man identifierat den styrka som motsvarar individen tröskelvärde. Motorröskeln används sedan för att ställa in behandlingsstyrka som ofta är mellan 80-120% av motortröskelvärdet [19].



Figur 1: Ett TMS-tåg, 1 tåg: 40 pulser, 4 s.

RTMS kan riktas mot olika hjärnregioner och beroende på vilken typ av TMS spole som används, nås olika djup. Den sedvanliga 8-formade TMS spolen stimulerar en yta av ca 2

cm<sup>2</sup> och 0.5 cm<sup>3</sup> av cortex, medan horisontella spolen (H-spolen) kan nå ända ner i insula. Effekten av rTMS tros bero på förändringar i plasticitet, d.v.s. hjärnans förmåga att förändras och anpassa sig [20].

Högfrekvent rTMS, (10-50 Hz) leder till en ökning av den kortikala retbarheten, medan lågfrekvent rTMS (1 Hz), leder till en minskad kortikal retbarhet [21]. Studier har visat att inte bara det stimulerade området, utan även kopplade nätverk förändrar sin aktivitet [21]. Därutöver verkar effekten av rTMS vara beroende av glutamatsignaler via NMDA-receptorer [22]. Med hjälp av en experimentell TMS-baserad metod kan man undersöka specifikt olika aspekter av den kortikala synaptiska plasticiteten i hjärnan och i experiment på friska kontroller såg man att plasticiteten i motorkortex försämrades under alkoholintag, där man tillskrev effekten av alkohol på plasticitet till dess effekt på GABA-A<sub>α</sub>-receptorns subenheten [23]. I en annan studie där man kombinerade TMS med elektroencefalografi (EEG) i samband med alkoholintag, visade minskad plasticitet och i theta-gamma koppling (en viktig mekanism för bl.a. LTP och plasticitet) i DLPFC, en effekt som tros bero på alkoholens effekt på GABA-A och NMDA-receptorer [22].

Sedan 2017 har rTMS-behandling hos patienter med olika beroendeproblematik studerats. I studier där man studerar minskning av beroende, har man sett att högfrekvent rTMS över DLPFC kan förbättra plasticitet och därmed sänka drogsug för nikotin- och kokainberoende, däremot har ännu bara djup rTMS godkänts av FDA i behandling för nikotinberoende [24]. Således är det av intresse att undersöka om rTMS även skulle kunna vara en effektiv behandling mot AUD.

## Syfte/frågeställning

Syftet med detta arbete är att sammanställa det vetenskapliga underlaget avseende effekter av rTMS behandling på alkoholberoende hos människa, och lämpligheten avseende framtida rTMS behandling av AUD inom primärvården.

## Metod

### Studiedesign

Modellen som detta arbetet har tagits fram genom är Arksey och O'Malley [25], där följande kriterier används: Identifiera frågan, inkludera relevanta studier, selektera fram studier, kartlägga sammanställd data och presentera resultatet.

### Urval

Inkluderingskriterier: Vuxna, oberoende av kön, ålder 18-65 år, med diagnostiserat AUD enligt DSM-5 kriterier, randomiserade kontrollerade studier (RCT). Exkluderingskriterier: Nuvarande diagnos enligt DSM-5 för egentlig depression, schizofreni eller annan psykotisk störning, samtidigt substansberoende av narkotiska preparat och neurologiska sjukdomar som epilepsi, parkinson och demens. Tidsintervallen är inte aktuellt som selektionskriterie i detta arbete p.g.a. att befintliga studier är relativt få och forskningsfältet är relativt nytt.

### Datainsamling och analys

Databaser har använts är Pubmed och Embase, maj 2024. Sökningen har genomförts med hjälp av bibliotekarie vid Göteborgs Medicinska Universitetsbibliotek.

- Sök ord som användes i Pubmed var: ("*Alcoholism*"[Mesh] OR *alcoholism*[Tiab] OR *alcohol depend*[Tiab]) AND ("Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR "rTMS" [Title] OR "transcranial magnetic stimulation" [Title] OR "TMS"[Title])
- Sökord som användes i Embase var 'tms alcoholism' OR (('tms'/exp OR tms) AND ('alcoholism'/exp OR alcoholism)) AND 'randomized controlled trial'/de.

Studierna som inkluderades i analysen identifierades genom PubMed och sedan Embase baserade på riktade kriterier för att säkerställa att endast relevanta studier inkluderades.

## **Tänkbar nytta av projektet**

Ökande prevalens och bred klinisk erfarenhet belyser en oroande trend: en stor del av befolkningen har en problematisk alkoholkonsumtion med betydande negativa konsekvenser för individer och samhället. Farmakologisk behandling är den primära behandlingsmetoden, dock inte alltid den mest effektiva. Problemet med AUD har enorma konsekvenser, både mänskligt och ekonomiskt. Samtidigt lägger beroendet en tung börda på samhällets resurser, med en årlig kostnad på hundratals miljarder kronor. Dessa allvarliga utmaningar har motiverat en kartläggning av alternativa och potentiellt mer effektiva behandlingsalternativ för AUD. RTMS kan komma att spela en viktig roll i framtidens primärvård, som ett alternativ eller komplement till de traditionella behandlingsmetoder som finns tillgängliga.

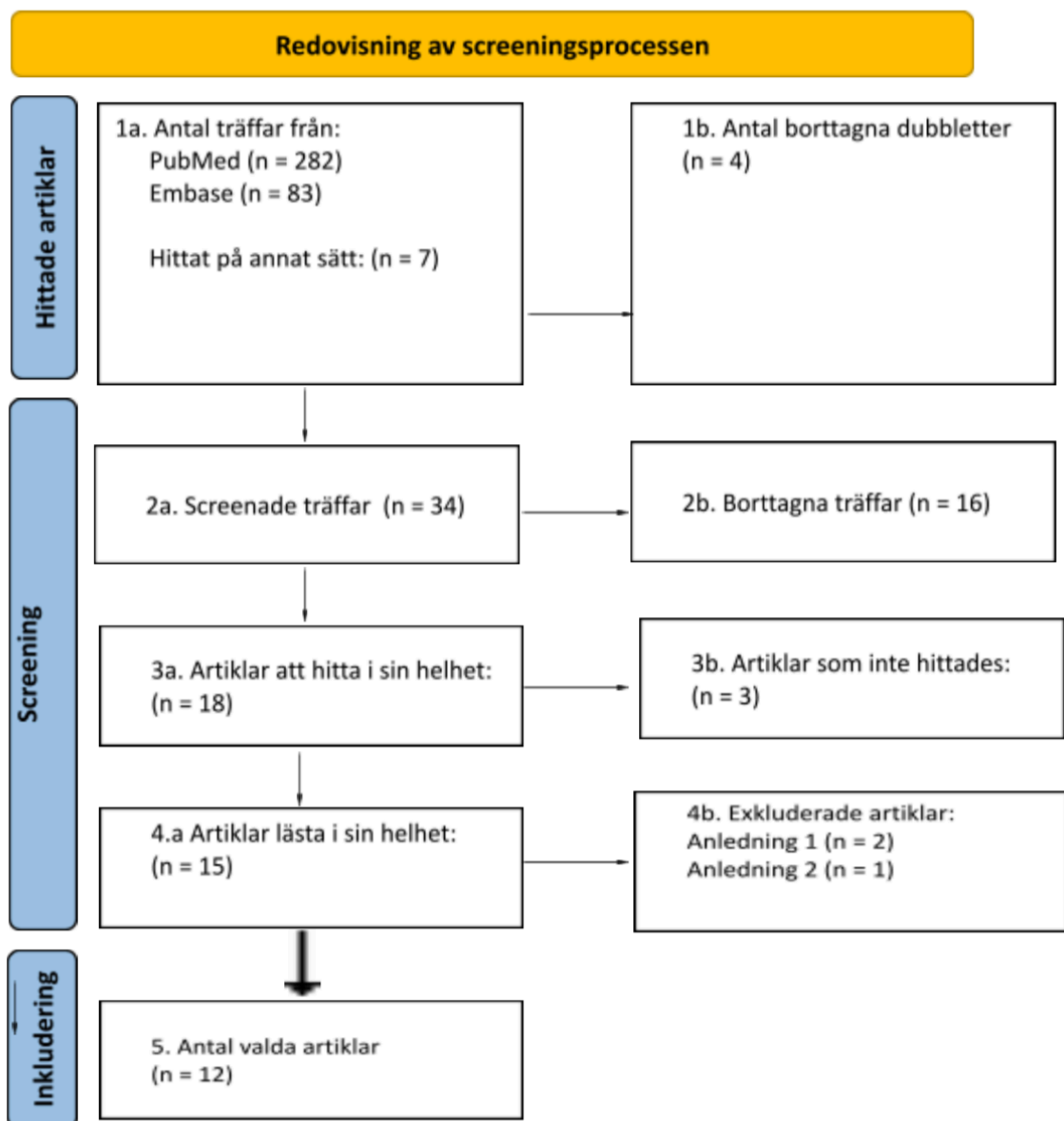
## **Etiska övervägande**

I denna studie valdes artiklar ut baserat på inkluderings-och exkluderingskriterier, där studierna utförts efter etiskt godkännande i samtliga länder. Detta innebar att vissa grupper, t.ex. personer med multidiagnoser eller svåra psykiska diagnoser, exkluderades. Detta kan ses som en form av diskriminering, då det hindrar oss från att få en fullständig bild av effekterna av TMS-behandling på AUD. Det är viktigt att vara medveten om att studiens resultat inte kan generaliseras till alla populationer på grund av exkluderingen av särskilda grupper exempelvis patienter med svår depression. Den samtidiga behandlingen av depression och AUD kan leda till en över- eller underskattning av den verkliga TMS effekten. Exkluderingskriterier valdes ansvarsfullt med syftet att fokusera på effekten av TMS-behandling hos en specifik grupp (AUD) individer, genom att studera en renodlad grupp minskar man risken för att andra faktorer påverkar resultaten och därmed ökar man tillförlitligheten i mätningen av rTMS-behandlingens specifika effekt på alkoholberoendet. Att inkludera personer med somatiska sjukdomar eller psykiska diagnoser i framtida forskning är avgörande för att vi ska kunna utveckla mer effektiva och tillgängliga behandlingar för större patientgrupper.

## Resultat

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka effekten av TMS-behandling på olika aspekter av AUD, för att utvärdera dess effekt som behandling av AUD. Resultaten grundar sig på en systematisk litteraturöversikt av tolv studier som valdes ut baserat på kriterier och täcker perioden 2009-2024. Samtliga studier inkluderade individer diagnostiserade med AUD, se PRISMA flödesschema nedan för redovisning av studieurval. Resultaten är sammanfattade i Tabell 1.

### PRISMA flödesschema



**Tabell 1: Resultat**

Artikel, år, land	Studiedesign & deltagare	Utfallsmått och mätpunkter	RTMS stimulerings parametrar	Primärt resultat
Mischra et al. 2009 Indien [25]	Prospektiv, enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 45 aktiv n = 30 sham n = 15	Alkoholkonsumtion: Alkoholberoende: SADQ-C/ ACQ-NOW  Baslinje (T <sub>0</sub> ), en månad efter (T <sub>1</sub> ).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 110% MT Total antal pulser: 1000 pulser/dag 20 tåg/session 10 sessioner Spole: 8-formad Region: Höger DLPFC	Aktiv rTMS minskade signifikant i alkoholsug jämfört med sham behandling (p<0.0005).
Höppner et al. 2011 Tyskland [26]	Enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 19 enbart kvinnor aktiv n = 10 sham n = 9	Alkoholkonsumtion: Alkoholsug: OCDS  Alkoholsug mäts, dag 1 (T <sub>0</sub> ), dag 5 (T <sub>1</sub> ) och dag 10 (T <sub>2</sub> ).	Frekvens: 20 Hz Intensitet: 90% MT Total antal pulser: 1000 pulser/dag 20 tåg/session 10 sessioner Spole: 8-formad Region: Vänster DLPFC	Ingen signifikant skillnad sågs i varken aktiv eller sham för alkoholsug.
Del Felice et al. 2015 Italien [27]	Enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 20 aktiv n = 10 sham n = 10	Alkoholkonsumtion: Alkoholsug: VAS skala Alkoholintag: Självsfattning (antal enheter)  Baslinje (T <sub>0</sub> ), direkt efter rTMS-session (T <sub>1</sub> ) och en månad efter avslutad rTMS (T <sub>2</sub> ).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 100% MT Total antal pulser: 50 pulser/tåg 20 tåg/session 2 sessioner/2 veckor 8 sessioner Spole: 8-formad Region: Vänster DLPFC	Ingen signifikant skillnad avseende alkoholintag eller alkoholsug mellan aktiv rTMS och shambehandling.
Addolorat et al. 2016 Italien [28]	Enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 11 aktiv n = 5 sham n = 6	Alkoholkonsumtion: Alkoholintag: TLFB, Alkoholberoende: ADS Alkoholsug: OCDS Baslinje (T <sub>0</sub> ), en månad efter (T <sub>1</sub> ).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 100% MT Total antal pulser: 50 pulser/ tåg 20 tåg/session 12 sessioner Spole: 8-formad Region: DLPFC båda sidor	Antalet dagar utan alkoholkonsumtion ökade signifikant i rTMS-gruppen (p=0,03), alkoholkonsumtionen minskade signifikant (p=0,025) i rTMS gruppen jämfört med sham (p=0,26). Antalet drinkar per drickdag och total alkoholkonsumtion minskade signifikant (p=0,009) i rTMS-gruppen jämfört med sham. Inga förändringar sågs i alkoholsug i aktiva eller shamgrupp.
Raikwar et al. 2018 Indien [29]	Prospektiv, enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 60 enbart män aktiv n = 30 sham n = 30	Alkoholkonsumtion: Alkoholsug: ACQ-NOW  Baslinje (T <sub>0</sub> ), efter första rTMS (T <sub>1</sub> ), därefter 2 veckor efter rTMS (T <sub>2</sub> ).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 120% MT Total antal pulser: 800 pulser/dag 20 tåg/session 10 sessioner Spole: 8-formad Region: Vänster DLPFC	Ingen signifikant skillnad mellan aktiv rTMS och sham grupperna avseende alkoholsug.
Perini et al. 2019 Sverige [30]	Dubbelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 56 aktiv n = 29 sham n = 27	Alkoholkonsumtion: Alkoholintag: AUDIT/ Peth/ TLFB Alkoholsug: AUQ/PACS  AUDIT: baslinje (T <sub>0</sub> ), vecka 1 (T <sub>1</sub> ), vecka 2 (T <sub>2</sub> ). Peth/TLFB/PACS: Baslinje (T <sub>0</sub> ) ej för PACS, efter en vecka (T <sub>1</sub> ), ej för TLFB, efter två veckor (T <sub>2</sub> ) ej för TLFB, efter fyra veckor (T <sub>3</sub> ), efter åtta veckor (T <sub>4</sub> ) efter tolv veckor (T <sub>5</sub> ). AUQ: vecka 1 (T <sub>0</sub> ), vecka 2 (T <sub>1</sub> ), vecka 3 (T <sub>2</sub> ).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 120% MT Total antal pulser: 30 pulser/tåg 50 tåg/session 15 sessioner Spole: H-8 Region: Insulära cortex	Ingen effekt av aktiv rTMS vs sham i alkoholsug eller alkoholkonsumtion.

Herremans et al. 2019 Belgien [31]	Prospektiv, enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 36	Alkoholkonsumtion: Alkoholsug: OCDS  Baslinje ( $T_0$ ), efter en singel ( $T_1$ ).	Frekvens: 20 Hz Intensitet: 110% MT Total antal pulser: 1560 pulser/session 40 tåg/session Endast 1 session Spole: 8-formad Region: Höger DLPFC	Ingen signifikant minskning i alkoholsug hos rTMS-grupp jämfört med sham, efter en rTMS session .
Zhang et al. 2021 Kina [32]	Dubbelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 45 aktiv n = 30 sham n = 15	Alkoholkonsumtion: Alkoholintag/ Alkoholsug: VAS  Baslinje ( $T_0$ ), direkt efter rTMS ( $T_1$ ), provtagning efter två veckor vid uppföljning ( $T_3$ ).	Frekvens: 20 Hz Intensitet: 80-110% Total antal pulser: 2000 pulser/session 20 tåg/session 5 gånger/vecka 10 sessioner Spole: 8-formad Region: Vänster DLPFC	En signifikant minskade antal dagar av berusningsdrickande i rTMS-grupp ( $p=0.01$ ) jämfört med sham, alkoholsug minskade signifikant i slutet på behandlingen hos rTMS-grupp ( $p<0.01$ ) jämfört med sham.
Belgers et al. 2021 Nederländerna [33]	Enkelblindad, shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 30 aktiv n = 14 sham n = 16	Alkoholkonsumtion: Alkoholintag: TLFB Alkoholsug: AUQ/VAS/ OCDS-5  Baslinje ( $T_0$ ), direkt efter 10 dagar rTMS ( $T_1$ ), efter en månad ( $T_3$ ), efter månad tre ( $T_4$ ), efter månad tolv ( $T_5$ ). TLFB: som ovan och även vid behandlings tid- dag2-dag10.	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 110% Total antal pulser: 3000 pulser/session 60 tåg/session 10 sessioner Spole: 8-formad Region: Höger DLPFC	En signifikant minskning i alkoholsug, 1 mån ( $p=0.01$ ) i rTMS jämfört med sham. Efter 12 mån uppföljning såg man ingen signifikant minskning i nyktra dagar vid slutpunkten hos rTMS jämfört med sham.
Harel et al. 2021 Israel [34]	Dubbelblindad, shamkontrollerad; dTMS vs sham  AUD N = 51 aktiv n = 27 sham n = 24	Alkoholkonsumtion: Alkoholberoende: AUDIT, ADS Alkoholsug: PACS  Baslinje ( $T_0$ ), efter en vecka ( $T_1$ ), efter två veckor( $T_2$ ), efter tre veckor( $T_3$ ), efter fyra veckor( $T_4$ ), efter fem veckor( $T_4$ ).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 100% Total antal pulser: 30 pulser/tåg 100 tåg/session 15 sessioner Spole: H-7 Region: Mediala PFC och anteriora cortex cinguli (ACC)	Berusningsdrickande minskade signifikant ( $p=0.037$ ) i dTMS-grupp jämfört med sham. Alkoholsug visade en signifikant minskning ( $p=0.04$ ) i rTMS-grupp jämfört med sham efter T2.
McCalley D et al. 2022 USA [35]	Dubbelblindad, shamkontrollerad; TBS vs sham  AUD N = 50 aktiv n =26 sham n =24	Alkohol inducerad fMRI aktivitet Alkoholkonsumtion: Alkoholintag: AUQ Drickbeteende: OCDS Baslinje ( $T_0$ ), en månad efter ( $T_1$ ), två månader efter ( $T_2$ ) och tre månader efter ( $T_3$ ).	Frekvens: Skurar av 3 pulser @50Hz, interskur-intervall @5 Hz. Intensitet: 110% MT Totalt antal pulser: 3600/session Antal tåg: Ett kontinuerligt tåg Session: 1 per/dag under 10 dagar Spole: 8-formad Region: Mediala PFC	Individer som fick TBS var 2,71 ggr mer benägna att förbli nyktra 3 mån efter behandlingsstart jämfört med sham, man såg en signifikant minskning i drickbeteende efter 1 mån ( $p=0.01$ ) hos TBS-grupp jämfört med sham.
Hoven et al. 2023 Nederländerna [36]	Enkelblindad shamkontrollerad; rTMS vs sham  AUD N = 80 aktiv n = 40 sham n = 40	Alkoholkonsumtion: Abstinens dagar: TLFB Alkoholsug: AUQ/OCDS  Uppföljning med telefonsamtal vid mån 3 ( $T_1$ ), vid mån 6 ( $T_2$ ) och vid mån 12 ( $T_3$ )(ej för AUQ/OCDS).	Frekvens: 10 Hz Intensitet: 110% Total antal pulser: 3000 pulser/dag 60 tåg/session 10 sessioner, (EEG) Spole: 8-formad Region: Höger DLPFC	Ingen signifikant skillnad sågs mellan rTMS jämfört med sham avseende abstinensdagar eller alkoholsug.

Totalt har tolv studier selekterats fram, hälften visade en signifikant effekt av aktiv rTMS vs sham i behandling på alkoholsug, alkoholkonsumtion, berusningsdrickande eller drickbeteende. Av de sex totala studieresultatet som var positiva, visade analysen en tendens till att dubbelblindade studier oftare gav positiva resultat, medan enkelblindade studier tenderade att visa fler negativa resultat. Fyra av sex studier med positiva resultat riktade rTMS behandlingen mot vänster, höger och båda sidor av DLPFC, där resteradne två studier visade positiva resultat där behandlingen riktade sig mot mediala PFC och anteriora kortex cinguli.

Samtliga 12 studier i analysen applicerade mellan 10-20 Hz rTMS med fler än en session, oftast 10-15 sessioner, utom Herremans et al. 2019 [31] som endast studerade en session. Hos de positiva resultatet ses mätningar som utfördes efter två veckors uppföljning, en månadskontroll och vid tre månaders kontroll. Av tolv studier använde tre, H-7 eller H-8 spole, medan de övriga använde den traditionella 8-formade spolen.

Utöver primära utfallet på alkoholkonsumtion, såg man andra positiva resultat i tex Del Felice et al. 2015 [27], där uppvisade deltagarna i den aktiva gruppen inte bara förbättringar i kognitiva funktioner inkl förbättrade inhibitions kontroll och riktad uppmärksamhet, utan också en signifikant minskning av depressionssymtom. I McCalley D et al. 2022 [35] såg man förutom minskning i drickbeteende, signifikant minskning i hjärnaktivitet vid exponering för alkoholrelaterade stimuli mätt med funktionell magnetkameraundersökning efter aktiv rTMS mot mediala PFC, jämfört med sham. Addolorato et al. 2016 [28] observerade en signifikant ökning av DA-transportörens tillgänglighet i både vänster och höger caudatus, samt vänster och höger putamen vid baslinjen hos AUD-patienter jämfört med friska individer. I studien av Zhang et al. 2021 [32] såg man förutom minskade berusningsdrickande i rTMS-grupp jämfört med sham, lägre neurofilament nivåer, som en del av axonal cytoskelettet i den vita substansen hos AUD-patienter jämfört med friska kontroller, vilket tros bero på att skadad hjärnvävnad kan självläka. I Harel et al. 2021 [34] såg man minskning i berusningsdrickande och alkoholsug, samtidigt som det minskade alkoholintaget var associerat med sänkta funktionella kopplingar mellan mediala PFC, ACC och caudate i aktiva rTMS gruppen jämfört med sham.

## Diskussion

Denna litteraturstudie syftade till att undersöka om rTMS skulle kunna utgöra ett nytt behandlingsalternativ vid AUD. Den främsta positiva effekten var minskning i alkoholsug och minskning i alkoholkonsumtion. Resultaten av de 12 RCTer som selekterats fram var ej entydiga, men sammanfattningsvis fanns det signifikant minskning i alkoholkonsumtion, efter aktiv högfrekvent rTMS jämfört med sham behandling i hälften av studierna.

### Betydelse av stimuleringsparametrar:

Stimuleringsregion och spole:

I positiva studierna, stimulerades främst DLPFC men man såg även positiv effekt vid stimulering av mediala PFC och ACC. Avseende DLPFC, användes den traditionella 8-formade spolen som ger en relativt ytlig stimulering och både vänster, höger och bilateral stimulering gav positiva resultat, således verkade lateralitet av DLPFC stimulering inte vara avgörande för effekten. En positiv studie stimulerade mediala PFC med den 8-formade spolen och fick signifikant effekt på alkoholsug, medan studien av Harel et al. 2021 [34] använde en djup TMS-spole för att nå både mediala PFC och ACC, med signifikanta effekter på både berusningsdrickande och alkoholsug. Av de negativa studierna riktades rTMS behandlingen mot vänster eller höger DLPFC, samt i en studie, mot insula [30], men ingen av de negativa studierna stimulerade mediala PFC eller ACC. Det är således svårt att dra några tydliga slutsatser avseende stimuleringsregion, men DLPFC samt mediala PFC, och/eller ACC, skulle kunna vara möjliga behandlingsmål för rTMS vid AUD.

Stimuleringsfrekvens:

Samtliga studier använde sig av högfrekventa stimuleringar, mellan 10-20 Hz och en studie tillämpade Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS), vilken är en nyare form av högfrekvent TMS stimulering. Båda dessa typer av högfrekvent TMS ökar den kortikala excitabiliteten och plasticiteten i det stimulerade området och det nedströms kopplingar [37] [38]. Givet att akut intag av alkohol försämrar plasticitet i PFC [8] och återkommande alkoholintag ger modifieringar i det mesokortiko-limbiska belöningssystemet, nedströms från PFC, är rationalen för högfrekvent rTMS stimulering över PFC motiverat. Eftersom ingen av studierna direkt mätte förändringar i kortikal excitabilitet till följd av rTMS behandling kan inte den direkta plasticitets främjande effekten utvärderas häri. Dock visade studien av Harel

et al. 2021 [34] att konnektiviteten mellan PFC, ACC och caudatus efter rTMS, ett fynd som skulle kunna tyda på plasticitetsmodifierande rTMS effekter.

Stimuleringsintensitet:

Sju studier använde sig av supra-tröskel stimuleringsintensitet (dvs >100% av MT), medan en studie använde sub-tröskel intensitet på 90% av MT, en studie varierade intensiteten mellan 80-110% av MT och tre studier använde tröskelvärde som stimuleringsintensitet. Det råder ingen konsensus inom TMS fältet avseende vilket tröskelvärde som har störst klinisk effekt eller störst effekt på kortikal excitabilitet. Inom depressionsfältet har man i en stor klinisk studie visat att både 80% och 120% av MT ger likvärdig antidepressiv effekt [39].

Prekliniska studier visar att MT mellan 90-120% ger ökad kortikal excitabilitet [40]. Av de studier inkluderade i denna sammanställning gav samtliga positiva studier stimulering mellan 80-110% av MT och slutsatser avseende effekten av stimuleringsintensitet är inte möjliga.

Stimuleringsens längd och långtidseffekter:

Studierna med positiva utfallet mätte effekten inom tre månader, däremot kontrollerades endast två av studierna rTMS-effekt efter 12 mån [33][36] där rTMS-effekt minskade. Detta skulle kunna förklaras av att behandlingen var för kort, antal sessioner varierade mellan 10-15 stycken. Alternativt skulle rTMS behandling behöver upprepas, endera som kurbehandling, alternativt som poliklinisk underhållsbehandling, för att förlänga rTMS-effekten på alkoholkonsumtion.

Psykiatrisk samsjuklighet och behandlingseffekt:

Eftersom rTMS har en effekt på depression, tvångssyndrom och möjligen ångest [41], skulle effekten på AUD kunna vara en sekundäreffekt av förbättrat mående hos studiedeltagarna och leda till en över- eller underskattning av den verkliga rTMS-effekten på alkoholkonsumtion. I två av studierna sågs effekter av rTMS på både alkoholintag och på sekundära utfallsmått såsom ökad mental hälsa och förbättrad social funktion [35] samt minskad ångest och nedstämdhet [31]. Alternativt är förbättringarna på mental hälsa och funktion en konsekvens av minskat alkoholintag.

### Effekt av rTMS och underliggande patofysiologi:

Upprepat alkoholintag kan förändra hjärnans belöningssystem (mesokortikolimbiska systemet, inklusive DA-banor mellan VTA, NAc och kortext). Dessa förändringar minskar hjärnans plasticitet [8]. Högt upprepat alkoholintag minskar GABAerg inhibition och ökar kortikal glutamaterg excitabilitet, vilket i PFC leder till en dysfunktionell reglering av affekter, vilket leder till svårigheter att reglera negativa känslor kopplade till tex abstinens. Oförmåga till affektreglering ökar risken för återfall och alkoholintaget blir en negativ förstärkning som underhåller beroendet [8]. RTMS påverkar kortikal aktivitet samt funktionella kopplingar, vilket kan motverka kortikala och funktionella excitabilitetsstörningar [42]. Harel et al. 2021 [34] fann en association mellan minskat alkoholintag och minskade funktionella kopplingar mellan mediala PFC, ACC och caudate i aktiva rTMS gruppen jämfört med sham, vilket skulle kunna utgöra en verkningsmekanism för rTMS behandling vid AUD. AUD innebär förändringar i mesokortikala och mesostriatala bansystem och Addolorato et al. 2016 [28] observerade en ökad tillgänglighet av DA-transportör i caudatus och putamen hos AUD-patienter jämfört med friska individer, och DA transportören minskade i striatum efter djup bilateral rTMS mot DLPFC. Vidare har studier i friska försökspersoner visat att högfrekvent rTMS över PFC kan modifiera DA frisättning i striatum [43]. Således kan rTMS reglera DA aktivitet i områden involverade i AUD och utgör således en potentiell verkningsmekanism för rTMS behandling vid AUD. Sammanfattningsvis innebär AUD neurokemiska, plastiska och strukturella förändringar i mesokortikala och mesostriatala bansystem, patofysiologiska mekanismer vilka utgör potentiella behandlingsmål för rTMS vid AUD då behandlingen påverkar involverade bansystem, reglerar plasticitet och normaliserar DAerg aktivitet.

### Styrkor och svagheter:

De flesta studierna använde liknande stimuleringsprotokoll och riktade stimuleringarna mot samma eller närliggande hjärnregioner. Utöver detta förekom påtagliga skillnader i stimuleringsparametrar, såsom olika intervall mellan stimulerings sessioner, stimuleringsintensitet, antal stimuleringar per dag, antal totala behandlingsdagar, vilket sammantaget försvårar utvärdering av parametrars betydelse för effekt. Därutöver användes olika subjektiva skattningsskalor för att utvärdera effekt. Samtliga studier inkluderade litet urval av patientgrupper, där resultaten kan ha påverkats såsom statistisk styrka, mindre

precision i uppskattning av behandlingseffekten, ökad bias och svårare att tolka behandlingens egentliga effekt.

Skillnader i uppföljning, avseende såväl tid efter behandling, såsom uppföljningsstrategi skilde sig mellan studierna. I studien utförd av Hoven et al. 2023 [36] antog man att saknade data kunde förklaras av låg svarsfrekvens vid telefonuppföljning. Dessutom inkluderade studien en heterogen grupp deltagare, där vissa hade PTSD och använde substanser som kokain och cannabis samtidigt som rTMS-behandling pågick. Addolorat et al. [28] lyfter fram svårigheter med att isolera neurobiologiska effekter på grund av konfunderande faktorer som medicinering i samtidigt behandling med rTMS.

En av stora utmaningar bland studierna var utvärdering av primärutfallet där man tog hjälp av självskattningsskalor där subjektiviteten gör det utmanande att dra generella slutsatser om effektiviteten av olika behandlingar. I Belgers et al. [33] diskuterade författaren tex OCDS kan ha en lägre validitet och inte lika känslig vid utvärdering av rTMS-effekten hos AUD-patienter. För att objektivt utvärdera primärutfall, dvs förändring i alkoholkonsumtion, hade B-PEth som är en selektiv markör för alkoholkonsumtion under de senaste veckorna, utgjort en lämplig utfallsvariabel. En objektiv mätmetod som användes som sekundärutfall var Harel et al. 2021 [34] som utförde magnetrontgen i syfte att analysera strukturella förändringar.

## **Konklusion**

Sammanfattningsvis visade denna litteraturoversikt att högfrequents rTMS-behandling mot DLPFC, mediala PFC och ACC anteriora cortex cinguli, under minst 10-15 sessioner, kan vara effektiv i behandling mot AUD. Dock föreligger olikheter i behandlingsvar mellan studierna, hälften av studierna var positiva, och användningen av olika stimuleringsparametrar och subjektiva skattningsskalor försvårar utvärdering och jämförelse mellan studierna.

Effekten av högfrequents rTMS på minskad alkoholkonsumtion, skulle kunna bero på förändringar i kortikal plasticitet, neurokemiska, främst DAerga, förändringar samt förändringar i de funktionella neuronala nätverk som underhåller AUD.

För att vidare befästa effekten av rTMS som behandling av AUD behövs större, randomiserade, kontrollerade studier med långtidsuppföljning och objektiva utfallsmått av alkoholkonsumtion, såsom B-PEth. Likaså för att vidare förstå de underliggande mekanismerna för rTMS effekten behövs, väl designade hjärnabbildnings- och neurokemiska studier. Skulle det visas sig att rTMS skulle kunna användas för behandling av AUD i framtiden, skulle detta utgöra ett värdefullt komplement till befintlig behandling och med tanke på hur lättadministrerad och skonsam rTMS behandling är, skulle den i så fall lämpa sig väl för behandling av AUD inom öppen- och eventuell primärvård.

## Appendix

Förkortning	Fullständig benämning
AB	Attentional blink
ADS	Alcohol Dependence Scale
ASI	Addiction Severity Index
AUD	Alcoholic use disorder
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
AUQ	Alcohol use questionnaire
BDI	Beck's Depression Inventory
COT/CRE	Cotinine/creatinine ratio
CPRS-SA	Comprehensive Psychopathological Rating Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HFrTMS	High frequency rTMS
MCS	Mental health component scores (en form av SF-36)
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
PEth	Phosphatidylethanol
PACS	Penn Alcohol Cravings Scale
SADQ-C	Severity of Alcohol Dependence Questionnaire Form-C
SETS	Stanford Expectations of Treatment Scale
SCL-90-R	Symptom Check List (italiensk version)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TBS	Theta Burst Stimulation
TLFB	Delta Timeline Follow Back
VAS	Visual Analogue Test

## Referenslista

1. Folkhälsomyndigheten. Alkoholens samhällskostnader. Folkhälsomyndigheten. [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/andts-anvandning-och-ohalsa/skadeverknningar/alkoholens-skadeverknningar/alkoholens-samhallskostnader/>
2. Socialstyrelsen [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 11]. Nya gränsvärden för riskbruk av alkohol till hälso- och sjukvården. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/aktuellt/nya-gransvardet-for-riskbruk-av-alkohol-till-halso--och-sjukvarden/>
3. Socialstyrelsen. ADDIS (Alkohol Drog Diagnos Instrument). [Internet]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/evidensbaserad-praktik/metodguide/addis-alkohol-drog-diagnos-instrument/>

4. Socialstyrelsen [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 28]. Fler behöver få stöd att förändra alkoholvanor. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/aktuellt/stod-sjukvard-alkoholvanor/>
5. Statistikmyndigheten SCB [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Riskkonsumtion av alkohol (andel i procent), 16–84 år, fördelat på kön. Available from: <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/ovrigt/ovrigt/OV0111/pong/tabell-och-diagram/3.5.3>
6. Alkoholkonsumtion [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/andts-anvandning-och-ohalsa/anvandning/alkoholkonsumtion/>
7. Di Chiara G. Alcohol and Dopamine. Alcohol Health Res World. 1997;21(2):108–14.
- 8: Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. Neuropsychopharmacology. 2010 Jan;35(1):217–38.
9. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol Dosing and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-analysis of 34 Prospective Studies. Arch Intern Med. 11 december 2006;166(22):2437–45.
10. Alkohol är en somatisk sjukdomsrisk [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://janusinfo.se/nyheter/tidningenevidens/nr12022temaklokalistan/1/alkoholarensomatisksjukdomsrisk.5.4915ab2217f446efa3470c5f.html>
11. Alkohol- och narkotikaberoende – Förekomst, överlappning och demografiska skillnader enligt register över öppen- och slutenvård, läkemedelsuttag, sjuk- eller aktivitetsersättning och lagförda brott [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/a/alkohol--och-narkotikaberoende/>
12. Ny undersökning visar: kunskapslucka om att alkohol ökar risken för cancer - RCC [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/om-oss/nyheter/2023/mars/ny-undersokning-visar-kunskapslucka-om-att-alkohol-okar-risken-for-cancer/>
13. Dödlighet i alkoholdiagnoser [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/andts-anvandning-och-ohalsa/skadeverkningsar/alkoholens-skadeverkningsar/dodlighet-i-alkoholdiagnoser/>
14. Lakemedelsboken.se [Internet]. [cited 2024 Apr 28] Alkohol - Riskbruk, skadligt bruk och beroende. Available from: [https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/beroendesjukdomar/alkohol--riskbruk-skadligt-bruk-och-beroende/#t2\\_2](https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/beroendesjukdomar/alkohol--riskbruk-skadligt-bruk-och-beroende/#t2_2)
15. Hu X, Zhang T, Ma H, Zhou X, Wang H, Wang X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive behavioral therapy treatment in alcohol-dependent patients: A randomized, double-blind sham-controlled multicenter clinical trial. Front Psychiatry. 2022 Oct 4;13:935491.

16. Agerberg M. Magnetstimulering kan ha effekt mot depressioner – men är ännu inte standardbehandling [Internet]. Läkartidningen. 2009 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://lakartidningen.se/aktuellt/2009/03/magnetstimulering-kan-ha-effekt-mot-depressioner-men-ar-annu-inte-standardbeh/>
17. Socialstyrelsen [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 28]. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/depression-och-angest/>
18. Fitzgerald PJ, Watson BO. Gamma oscillations as a biomarker for major depression: An emerging topic. *Neural Plast*. 2018;2018:Article ID 7365918. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846193/>
19. Agarwal S, Koch G, Hillis AE, Huynh W, Ward NS, Vucic S, et al. Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan 1;90(1):47–57.
20. Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS. Effect of Physiological Activity on an NMDA-Dependent Form of Cortical Plasticity in Human. *Cerebral Cortex*. 2008 Mar 1;18(3):563–70.
21. Loheswaran G, Barr MS, Zomorodi R, Rajji TK, Blumberger DM, Foll BL, et al. Impairment of Neuroplasticity in the Dorsolateral Prefrontal Cortex by Alcohol. *Sci Rep*. 2017 Jul 13;7(1):5276.
22. Fuhl A, Müller-Dahlhaus F, Lücke C, Toennes SW, Ziemann U. Low Doses of Ethanol Enhance LTD-like Plasticity in Human Motor Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Dec;40(13):2969–80.
23. Barr MS, Farzan F, Wing VC, George TP, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *Intern Rev Psychiatry*. 01 oktober 2011;23(5):454–66.
24. Westphaln KK, Regoezi W, Masotyia M, Vazquez-Westphaln B, Lounsbury K, McDavid L, et al. From Arksey and O'Malley and Beyond: Customizations to enhance a team-based, mixed approach to scoping review methodology. *MethodsX*. 2021 Jan 1;8:101375.4.
25. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*. 2010;105(1):49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20078462/>
26. Hoppner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:57–62.28: 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. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(S3):S509–S510.
27. Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, Manganotti P, Masiero S, Cuoghi G, Rimondo C, Genetti B, Sperotto M, Corso F, Brunetto G, Bricolo F, Gomma M, Serpelloni G. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Jan 1;158:147-153. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.11.018. Epub 2015 Nov 22. PMID: 26679060. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679060/>

28. 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. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(S3):S509–S510. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0924977X17301906?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0924977X17301906%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
29. Raikwar RR, Arumugham SS, Reddy VS, Benegal V, Math SB, Thirthalli J. A sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation over left dorsolateral prefrontal cortex and its effects on craving in patients with alcohol dependence. *Indian J Psychiatry*. 2021;63(3):265–273. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188934/>
30. 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. PMID: 31711065. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711065/>
31. Herremans SC, Vanderhasselt MA, Baeken C, Meynen G, De Raedt R. 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;120(1–3):209–13. Available from: <https://core.ac.uk/reader/55756009>
32. Zhang T, Song B, Li Y, Duan R, Gong Z, Jing L, Wang K, Ma B, Jia Y. Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Monitoring the Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation on Alcohol Use Disorder. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:831901. doi: 10.3389/fnbeh.2022.831901. PMID: 35197833. PMCID: PMC8859255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197833/>
33. Belgers M, van Eijndhoven P, Markus W, Schene AH, Schellekens A. rTMS reduces craving and alcohol use in patients with alcohol use disorder: results of a randomized, sham-controlled clinical trial. *J Clin Med*. 2022 Feb 11;11(4):951. doi: 10.3390/jcm11040951. PMID: 35207224. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207224/>
34. 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. Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(21\)01826-6/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(21)01826-6/fulltext)
35. McCalley DM, Kaur N, Wolf JP, Contreras IE, Book SW, Smith JP, et al. Medial prefrontal cortex theta burst stimulation improves treatment outcomes in alcohol use disorder: a double-blind, sham-controlled neuroimaging study. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2023;3:301–10.
36. 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*. 2023 Jan;118(1):71-85. doi: 10.1111/add.16025. Epub 2022 Sep 7. PMID: 35971295. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971295/>
37. Stagg CJ, O'Shea J, Johansen-Berg H. Imaging the effects of rTMS-induced cortical plasticity. *Restor Neurol Neurosci [Internet]*. 2010 [cited 2025 Apr 28];28(4):425–36. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/RNN-2010-0553>

38. Iwabuchi SJ, Liddle PF, Palaniyappan L. Clinical utility of machine-learning approaches in schizophrenia: Improving diagnostic confidence for translational neuroimaging. *Neuroimage* [Internet]. 2017 [cited 2025 Apr 28];146:395–403. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.043>
39. Chen L, Thomas EHX, Kaewpijit P, et al. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: A randomised controlled trial. *Brain Stimul* [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 28];14(5):1095–105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.07.018>
40. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Apr 28];117(12):2584–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890483/>
41. 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) 131:474–528. 10.1016/j.clinph.2020.02.003
42. Siebner HR, Funke K, Aberra AS, Antal A, Bestmann S, Chen R, Classen J, Davare M, Di Lazzaro V, Fox PT, Hallett M, Karabanov AN, Kesselheim J, Beck MM, Koch G, Liebetanz D, Meunier S, Miniussi C, Paulus W, Peterchev AV, Popa T, Ridding MC, Thielscher A, Ziemann U, Rothwell JC, Ugawa I Y. Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? - A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol.* 2022;140:59-97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738037/>
43. Kucukgoncu S, Zhou Y, Boyce S, Jenkins AJ, Dodd S, Dean O, et al. N-Acetylcysteine for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry.* 2024;85(2):23nr15336.