

经颅电刺激对失眠症患者的干预综述

李嘉琦

西南大学心理学部, 重庆

收稿日期: 2024年7月3日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月22日

摘要

本文以综述的形式, 探讨了经颅电刺激对失眠症的干预治疗效果, 其中纳入经颅直流电刺激文献3篇, 经颅交流电刺激文献2篇。目前结果显示, 对外侧前额叶的电刺激具有改善失眠症患者睡眠质量的潜力, 且交流电刺激的方案可能是一种更好的选择。但由于不同刺激方案在样本数量、刺激参数等各方面差异较大, 而导致其结果并不一致。鉴于此, 本文对已有研究的局限性进行讨论, 并提出新的想法与建议。

关键词

失眠症, 经颅直流电刺激, 经颅交流电刺激, 综述

A Review of Transcranial Electrical Stimulation as an Intervention for Insomnia Patients

Jiaqi Li

Department of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: Jul. 3rd, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 22nd, 2024

Abstract

In the form of review, this article discusses the intervention and treatment effect of transcranial electrical stimulation on insomnia. 3 papers about transcranial direct current stimulation and 2 papers about transcranial alternating current electrical stimulation are included. The present results show that electrical stimulation of lateral prefrontal cortex has the potential to improve sleep quality in patients with insomnia, and that alternating current stimulation may be a better option. However, due to the large differences in the number of samples, stimulation parameters

and other aspects of different stimulation schemes, the results are inconsistent. On this basis, this paper discusses the limitations of existing research and proposes some suggestions.

Keywords

Insomnia, Transcranial Direct Current Stimulation, Transcranial Alternating Current Stimulation, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据第五版精神疾病诊断和统计手册(DSM-5),失眠症的主要症状包括入睡困难,睡眠维持困难或者早醒,出现频率为每周三次及以上,至少持续三个月,且患者通常主诉其睡眠时长较短或睡眠质量低下(Battle, 2013)。失眠症会严重影响患者的心理健康与生活质量,同时也可能伴随其他心理或精神疾病,如焦虑或抑郁症等。流行病学调查显示,约百分之三十的人都曾表现过失眠症状(Cénat et al., 2021; Morin et al., 2006)。

皮层的过度觉醒通常被认为是导致原发性失眠的主要原因之一。2021年的一篇元分析指出,失眠患者在清醒和睡眠状态中都表现出 β 频段的功率增加,同时其清醒状态下也表现出 θ 和 γ 功率的增加,以及在快速眼动睡眠(REM)中表现出 α 和 σ 功率的增加。此外,失眠也与非快速眼动睡眠期间Delta功率的下降和Theta、Alpha和Sigma功率的增加有关(Zhao et al., 2021)。目前的研究表明,失眠症患者所表现出的广泛高觉醒特征主要集中于前额叶皮层,而皮层低觉醒对降低唤醒程度和维持睡眠至关重要(Colombo et al., 2016; Spiegelhalter et al., 2013; van der Werf et al., 2010)。

目前对失眠症的主要干预方式为药物干预,其主要以上行网状激活系统和腹外侧视前核共同组成的睡眠-觉醒调节环路为靶点。上行网状激活系统由连接脑干与大脑皮层的几条神经回路组成。在清醒时,环路所包含的乙酰胆碱能、 γ 氨基丁酸能神经元等活动水平较高,其将产生兴奋性的神经递质,通过丘脑投射至大脑皮层,从而导致觉醒水平的提高。而腹外侧视前核则会在睡眠期被激活,通过释放抑制性的神经递质来降低上行网状激活系统的活动水平,从而抑制觉醒,促进睡眠。两者的相互作用被认为是控制睡眠-觉醒的重要神经机制(Saper et al., 2005)。尽管这种治疗方式有一定成效,但仍效力有限,且具有较为明显的不良反应。

自上而下的皮质-丘脑的神经调节同样具备着调节睡眠-觉醒环路的潜力,非快速眼动期所出现的慢波常常被用作评估睡眠质量的重要因素,睡眠质量提升往往与慢波的幅值、功率以及数量增加有关。慢波被认为是大脑皮层与丘脑间同步振荡的表现,其反映了两者的神经元膜电位超极化和去极化的交替状态。高密度睡眠脑电监测结果显示,慢波通常以行波的形式进行传播,并主要起源于位于前额的新皮质区域(Massimini et al., 2004)。这为无创脑刺激的干预方式提供了一个潜在可能(Krone et al., 2017)。

近年来,无创脑刺激得到了迅速发展,并逐渐成为了一种新兴的精神疾病治疗方式,经颅电刺激(tES)便是其中之一。经颅电刺激(transcranial Electrical Stimulation, tES)作为一种物理治疗方式具有便携、操作难度小、安全性好等优势,目前已被广泛应用于脑功能、神经可塑性调节、神经精神疾病中。近年来,随着人们对神经刺激技术的研究和关注加深,经颅直流电刺激技术得到了快速发展,包括经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial Alternating Current Stimula-

tion, tACS)、经颅脉冲电刺激(transcranial Pulsed Current Stimulation, tPCS)和经颅随机噪声(transcranial Random Noise Stimulation, tRNS), 按照刺激电流的性质, 分为经颅交流电刺激和经颅直流电刺激 2 种形式。现存的文献综述显示, 运用于失眠症的刺激方式主要以该两种为主(Provencher et al., 2020)。tDCS 主要通过头表输入恒定的低强度电流来调节皮质活动, 阳极 tDCS 传递到受试者的运动皮质, 增加其兴奋性, 而阴极 tDCS 则降低兴奋性。该刺激不足以产生动作电位, 但足够使受刺激神经元产生反应阈值变化。对接近放电阈值神经元的主要影响是静息膜电位向去极化或超极化的阈下转移, 主要对活跃神经元产生效应(Bikson & Rahman, 2013; Luft et al., 2014; Miniussi et al., 2013)。这使其能够按照前面所述的自上而下的方式, 针对皮质 - 丘脑的睡眠 - 觉醒调节途径, 调节皮质的兴奋性(Nitsche et al., 2003)。tACS 则是通过输入非恒定电流, 来诱发皮层特定频率的神经振荡, 以影响神经细胞电活动的同步水平, 来提升或降低皮层的兴奋性(Antal et al., 2008)。

Table 1. Stimulation parameters of transcranial electrical stimulation for insomnia intervention
表 1. 经颅电刺激对失眠症干预的刺激参数

刺激方式	发表年份	实验类型	被试数	刺激时期	刺激位置	电流强度	单次刺激时长	刺激总时长
tDCS	2019	被试内设计	19	清醒	Fp1/Fp2	1 mA	2 轮, 阳极 13 min/ 轮, 阴极 9 min/轮 假刺激 10 min/轮	3 天
Sot-DCS	2015	被试内设计	6	深睡期	F3/F4	260 uA 0.75 HZ	5 轮, 5 min/轮	3 天
tDCS	2019	被试间设计	7	/	/	/	/	/
tACS	2020	被试间设计	60	清醒期	Fpz, Fp1, Fp2	15 mA 77.5 HZ	40 min	20 天
tACS	2021	被试间设计	60	清醒期	Fpz, Fp1, Fp2	15 mA 77.5 HZ	40 min	20 天

Table 2. Stimulation results of transcranial electrical stimulation for insomnia intervention
表 2. 经颅电刺激对失眠症干预的刺激结果

刺激方式	发表年份	结果指标	具体结果
tDCS	2019	客观: PSG; EEG 主观: PSQI; SFA	客观结果均为阴性结果($p > 0.1$)。N2、N3 期时长均未改变。 主观结果均为阴性结果($p > 0.1$)。睡眠总时长、睡眠潜伏期等指标均未改变。
Sot-DCS	2015	客观: PSG	睡眠总时长($p = 0.279, t = 1.213$)和睡眠潜伏期($p = 0.45, t = 0.818$)均报告为阴性。N3 时长显著增加($p = 0.026, t = 3.138$), N1 时长显著减少($p = 0.028, t = -3.07$), 睡眠效率显著增加($p = 0.026, t = 3.13$), 低频(1 HZ 以下)段脑电功率显著增加($p \leq 0.05$)。
tDCS	2019	未知	3 名阳极刺激患者, 2 名阴极刺激患者中的 1 位和 2 名假刺激患者中的 1 位的睡眠总时长和睡眠效率显著增加。2 名阳极刺激和 1 名阴极刺激患者的睡眠潜伏期显著缩短。
tACS	2020	主观: PSQI	睡眠总时长显著增加($p = 0.013$), 睡眠潜伏期显著缩短($p < 0.001$), 睡眠效率显著增加($p = 0.012$), 睡眠质量显著增加($p = 0.006$)。
tACS	2021	主观: PSQI	睡眠总时长显著增加($p = 0.020$), 睡眠潜伏期显著缩短($p < 0.001$), 睡眠效率显著增加($p = 0.025$), 睡眠质量显著增加($p = 0.007$)。

经过多项人体对照试验,经颅电刺激的安全性得到了直接支持。无论是儿童患者、老年患者、卒中患者、癫痫患者、颅骨缺损及颅内植入物患者,tDCS 治疗过程中最常见的不良反应为电极下刺痛、不适感,患者会存在短暂的皮肤红斑,刺激后消退,未发现 tDCS 增加癫痫发作风险(Godinho et al., 2017),MRI 的结果显示 tDCS 不会引起脑水肿或血脑屏障、脑组织损伤(Brunoni et al., 2012)。在广泛的刺激参数(≤ 40 min, ≤ 4 mA, ≤ 7.2 C)范围内,没有证据表明传统 tDCS 治疗产生了不可逆的损伤。

对于健康人,已有文献证明了 tDCS 与 tACS 对其睡眠情况的影响。与阴极刺激和假刺激相比,在睡眠前对前额叶皮层的阳极直流刺激显著增加了清醒时的皮质兴奋性并减少了总睡眠时长。同时,阴性直流刺激减少了清醒时的皮质兴奋性,但睡眠时长没有增加,可能是由于健康人所具有的天花板效应(Frase et al., 2016; Provencher et al., 2020)。另一项对 21 名健康人两夜的睡眠 tACS 结果显示,与假刺激组相比,真刺激组的睡眠质量与睡眠效率得到了显著提高(Robinson et al., 2018)。但对于失眠群体,严格控制的随机对照实验的电刺激干预研究还相对较少。因此,本文以“失眠(Insomnia)”和“经颅直流电刺激(tDCS)”以及“经颅交流电刺激(tACS)”为关键词进行检索,并对检索到的双盲随机对照实验进行综述,最终纳入 tDCS 的文章 3 篇,tACS 的文章 2 篇,研究参数见表 1、表 2。

2. 经颅直流电刺激(tDCS)

在一篇早期研究中,研究者采用了慢震荡经颅直流电刺激(so-tDCS) (Saebipour et al., 2015),相较于一般的 tDCS,so-tDCS 的特点是采用一定频率的间歇刺激,使得其具备一定的皮层同步效应。该研究的刺激点位于 F3 和 F4 上,回流电极位于乳突。实验设计为顺序平衡的重复测量设计,总共纳入六名原发性失眠患者,刺激方案为包括适应夜晚和基线夜晚在内的一整夜真刺激与一整夜假刺激。刺激时间为患者的 N2 期和深睡期,电流大小为 260 μ A,刺激频率为 0.75 HZ,刺激持续时间共计 25 分钟(分五次进行,每次五分钟)。睡眠的评价基于客观的多导睡眠监测(PSG)。结果显示,与假刺激相比,患者的深睡期时间增加,但其睡眠潜伏期和睡眠总时长并没有得到改善(Saebipour et al., 2015)。

在另一项纳入 19 名失眠患者的重复测量设计的 tDCS 研究中(Frase et al., 2019),在适应夜晚和基线夜晚后,患者分别在三日接受了 1 mA 恒定电流的平衡顺序的 13 分钟阳极刺激、9 分钟阴极刺激和 10 分钟假刺激(每日接受两次刺激),阳极和阴极的刺激区域均为前额叶(Fp1, Fp2),回流电极位于顶叶(P3, P4)。刺激时间为睡眠前的清醒期。睡眠的评价基于客观的 PSG 监测和主观的量表得分(SFA)。结果显示,无论是客观的脑电图结果还是主观的量表得分,阳极刺激与阴极刺激均未改变患者的睡眠总时长,其 NREM 睡眠期间的 EEG 频谱功率在不同的刺激条件下并未出现差异(Frase et al., 2019)。

Brain Stimulation 收录的一篇 2019 年的摘要中简短描述了研究者对 7 名原发性失眠患者的 tDCS 干预实验(Jung & Jun, 2019)。该研究并没有提到其所采取的详细干预方案,但其实验同样采取了双盲随机对照形式的阳极刺激、阴极刺激和假刺激,并在干预的一周后和一个月后进行了随访调查。结果显示,在干预结束的一个月后,三名阳极刺激的患者,两名阴极刺激患者中的一位和两名假刺激患者中的一位的睡眠总时长和睡眠效率得到了改善。同时,两名阳极刺激和一名阴极刺激患者的睡眠潜伏期显著缩短(Jung & Jun, 2019)。

3. 经颅交流电刺激(tACS)

在 Wang 等人的一项研究中,60 名慢性原发性失眠症患者接受了为期四周的 20 次 40 分钟、77.5 HZ、15 mA 的 tACS 干预治疗,患者被随机分入真刺激组和假刺激组,并在干预结束的四周后接受了随访调查(Wang et al., 2020)。刺激区域位于前额(Fpz, Fp1, Fp2),回流电极位于乳突。刺激时间为工作日白天的清醒时期。睡眠评价指标为主观的匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)得分,其中包括的两个评价指标,反

应率被定义为失眠严重程度至少降低 50% 的人数百分比, 缓解率被定义为 PSQI 分数小于 5。结果显示, 在四周干预结束时, 真刺激组的反应率与缓解率均显著高于假刺激组, 在干预结束四周后的随访中, 真刺激组的反应率依然高于假刺激组, 但缓解率没有差异。另外在两个时间点的测量中, 与假刺激组相比, 真刺激组均表现出了 PSQI 分数的显著下降, 具体表现为睡眠潜伏期缩短, 睡眠总时长增加, 睡眠效率提高以及睡眠质量改善(Wang et al., 2020)。

在另一项同样包含 60 名失眠患者的 tACS 干预治疗中, 研究者采用了与 Wang 等人实验相同的设计(Zhou et al., 2021)。干预内容为四周的 20 次 40 分钟、77.5 HZ、15 mA 的交流电刺激, 患者被随机分为两组, 分别接受真刺激与假刺激, 并在干预结束的四周后接受了随访调查。刺激区域位于前额(Fpz, Fp1, Fp2), 回流电极位于乳突。刺激时间为工作日白天的清醒时期。睡眠评价指标为主观的 PSQI 得分。该实验也获得了与上一个实验相似的结果, 在干预结束后, 真刺激组的缓解率显著高于假刺激组, 在随访调查中, 真刺激组的反应率显著高于假刺激组。同时, 真刺激组的 PSQI 总分, 睡眠潜伏期, 睡眠总时长, 睡眠效率, 睡眠质量也均显著优于对照组(Zhou et al., 2021)。

4. 讨论

综上所述, 基于目前有限的五篇研究, 我们得到了不一致的干预结果。这五篇文献中, 两篇文献报告为阴性结果, 三篇文献报告为阳性结果。因此, 在更多研究结果发表之前, 我们仍有理由认为电刺激具有缓解失眠严重程度的潜力。

五篇文献的共同点在于均选用了前额叶作为刺激靶点。原因一方面在于前额叶作为外侧皮层, 其电生理活动更易受到头表电刺激的影响而发生极化或去极化。另一方面在于失眠的前额叶皮层过度觉醒理论目前被广泛认可(Colombo et al., 2016)。尽管如此, 由于个体差异的存在, 并非所有人都能通过电刺激的调节而有效改变其皮层兴奋性(Altena et al., 2008), 而这一点在针对失眠群体的小样本研究中更为明显。

从干预方式来看, 干预结果的不一致主要源自直流电刺激的研究。两篇 tACS 的干预均报道为阳性结果。三篇 tDCS 的干预研究中, 两篇报道阴性结果, 一篇报道阳性结果。原因可能在于 tACS 所诱发的皮层振荡同步及去同步作用是一种更有效的干预方式, 同时交流电的电流强度往往高于直流电的电流强度。但值得注意的是, 两篇报道阴性结果的干预实验均采用了只刺激一天的重复测量设计, 而另外三篇报道阳性结果的干预时间则多达四周。因此, 结果的不一致也可能归因于干预效果的累积效应。更长周期, 更多试次的刺激也许会更有利于阳性结果的出现, 而短周期、少试次的刺激效果或许还不够明显。因此, 我们仍有理由认为长期的直流电刺激干预是有效的。而对于交流电刺激, 我们仍需要更多实验以说明其短期单试次的作用。

在这五篇文献当中, 有四篇文献选择了在清醒期进行干预, 只有一篇文献选择了在睡眠期进行干预。理论上来说, 直接在睡眠期进行干预, 对睡眠中皮层电生理活动的影响是更为直观的。但不可避免的是, 电刺激本身对被干预者存在心理层面的影响。尽管目前的研究都报告其研究没有导致患者出现严重的后遗症, 但对于更敏感的失眠群体, 电刺激本身难免会存在对失眠者的睡眠造成不利影响的风险。同时, 基于 PSG 得出的电生理指标也会因为电刺激的信号而受到干扰, 而得出不一定准确的结果。因此, 即使失眠者的睡眠得到了电刺激的有效干预, 其皮层兴奋性得到了改变, 但同时也会由于电刺激引起的触觉或痛觉, 以及 PSG 等设备对脑电记录的噪音, 从而导致无关变量的混淆, 使主观或客观结果与基线相比不一定真实反映了电刺激的皮层兴奋性干预, 因而使得目前的研究大多倾向于在清醒期进行干预。

从睡眠的评价指标上, 我们可以注意到不同研究者采用了不同的评价方式, 一种为主观的量表得分, 另一种为客观的脑电图监测。这五篇文献中, 一篇文献没有明确说明其采用的方式, 一篇仅采用了客观评价方式的文献报告为阴性结果, 两篇仅采用了主观评价方式的文献报告为阳性结果, 同时采用了两种

评价方式的一篇文献报告了一致的阴性结果。由于五篇文献均采用的是双盲随机对照实验，我们有理由认为安慰剂效应得到了较好的控制。也正因如此，我们可以观察到主客观评价结果的不一致性。虽然在医学上多导睡眠监测(PSG)往往作为睡眠障碍评定的金标准，但对主观睡眠满意度与客观睡眠质量之间差异的讨论由来已久(Riedel & Lichstein, 1998)。以主观客观睡眠差异为特点的矛盾性失眠作为失眠亚型的一种也逐渐受到了更多研究者的关注(Rezaie et al., 2018)。因此，在睡眠研究中同时纳入主观睡眠满意度和客观睡眠监测指标两种评价指标仍是有必要的。

5. 未来展望

通过对以上五篇文献的综述及讨论，我们能够看到经颅电刺激干预治疗失眠症的潜力。但目前的研究依然较少，仍需要更多的实验来验证经颅电刺激对失眠症的具体影响。针对未来的研究，本研究提出以下几点想法。首先，经颅电刺激作为一种神经干预方式，其需要依赖干预者对神经机制的合理认识。虽然基于头表脑电检测以及功能磁共振成像，我们已得到了大量的神经证据，但目前失眠症本身的神经机制尚未得到完全阐明。同步脑电-核磁技术是近年来兴起的一种新技术，它能够将脑电的高时间分辨率与核磁的高空间分辨率成功结合到一起。未来的研究或许可以结合同步脑电-核磁技术，以更好地探索导致失眠的神经机制。

鉴于失眠症本身存在的多种亚型(Benjamins et al., 2017)，以及不同人群对头表电刺激的敏感度差异，个体化的干预方式仍是未来发展的主要方向。未来的实验可能需要先结合以往研究与预实验，以判断电刺激对某个特定群体的干预效果，再根据实际效果，制定个性化的干预方案，分组进行对照研究。

电刺激的干预时间选择也是一个重要的问题。对于睡眠期的刺激，不仅要考虑到电刺激本身对皮层兴奋性的改变，也要考虑到其对被试心理层面以及其对脑电记录的影响。因此，将刺激与脑电监测分为多夜的设计可能是优于单夜刺激的选择。若仅针对客观的脑电特征，也可以将电刺激单独应用于睡眠的第一个周期，而在结果分析时，只纳入第二个周期及以后各周期的脑电特征。对于清醒期的刺激，未来的实验可以采用不同于以往只着重于促进睡眠的设计，而采用促进觉醒的设计，因为睡眠与觉醒是一个相对稳态的过程，清醒期觉醒程度的提高或许可以促进睡眠期睡眠质量提高。综合目前的研究，tACS的干预方式可能是优于tDCS的选择。

总体来说，目前关于电刺激对睡眠影响的研究数量仍然较少，尚无法做到将包括电流强度、电流频率等各个刺激参数综合起来，以得到一个最优结果。鉴于实时睡眠监测技术的快速发展，同步脑电监测与电刺激系统已成为可能。通过将EEG的信号采集系统与电刺激仪的刺激系统融合到一起，可以实现两个系统间的实时沟通，电刺激可以根据EEG的实时信号，自动地给予相应的刺激。这不仅减少了人工的体力消耗，也使得刺激可以在更高时间分辨率上给予刺激，从而实现了对慢波的精确刺激成为可能。同时，基于机器学习或深度学习的算法，基于实时电生理反馈的动态电刺激模式也成为可能。通过以EEG信号作为机器学习的输入端，电刺激强度作为机器学习的输出端，机器将可能学习到最适宜于个体的刺激模式，从而更有可能提升电刺激的治疗效果。目前的刺激方案也有待进一步优化，虽然单日的刺激已足够诱发皮层的兴奋性改变，但其稳定性仍然会受到当日环境因素、生理因素等在内的影响。因此，持续的、定期监测的长期干预与追踪实验仍是有必要的。

参考文献

- Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Voorn, T. A., Rombouts, S. A., Kuijer, J. P., & Van Someren, E. J. (2008). Prefrontal Hypoactivation and Recovery in Insomnia. *Sleep*, 31, 1271-1276.
- Antal, A., Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D., & Paulus, W. (2008). Comparatively Weak After-Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) on Cortical Excitability in Humans. *Brain Stimulation*, 1, 97-105.

- <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.10.001>
- Battle, D. E. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Codas*, 25, 191-192.
- Benjamins, J. S., Migliorati, F., Dekker, K., Wassing, R., Moens, S., Blanken, T. F. et al. (2017). Insomnia Heterogeneity: Characteristics to Consider for Data-Driven Multivariate Subtyping. *Sleep Medicine Reviews*, 36, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.10.005>
- Bikson, M., name, A., & Rahman, A. (2013). Origins of Specificity during tDCS: Anatomical, Activity-Selective, and Input-Bias Mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, Article No. 688. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00688>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L. et al. (2012). Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimulation*, 5, 175-195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Cénat, J. M., Blais-Rochette, C., Kokou-Kpolou, C. K., Noorishad, P., Mukunzi, J. N., McIntee, S. et al. (2021). Prevalence of Symptoms of Depression, Anxiety, Insomnia, Posttraumatic Stress Disorder, and Psychological Distress among Populations Affected by the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Research*, 295, Article ID: 113599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>
- Colombo, M. A., Ramautar, J. R., Wei, Y., Gomez-Herrero, G., Stoffers, D., Wassing, R. et al. (2016). Wake High-Density Electroencephalographic Spatiospectral Signatures of Insomnia. *Sleep*, 39, 1015-1027. <https://doi.org/10.5665/sleep.5744>
- Frase, L., Piosczyk, H., Zittel, S., Jahn, F., Selhausen, P., Krone, L. et al. (2016). Modulation of Total Sleep Time by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 41, 2577-2586. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.65>
- Frase, L., Selhausen, P., Krone, L., Tsodor, S., Jahn, F., Feige, B. et al. (2019). Differential Effects of Bifrontal tDCS on Arousal and Sleep Duration in Insomnia Patients and Healthy Controls. *Brain Stimulation*, 12, 674-683. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.001>
- Godinho, M. M., Junqueira, D. R., Castro, M. L., Loke, Y., Golder, S., & Neto, H. P. (2017). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, 10, 983-985. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.07.001>
- Jung, K., & Jun, J. (2019). Efficacy of Transcranial Direct-Current Stimulation on Chronic Insomnia. *Brain Stimulation*, 12, 557. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.844>
- Krone, L., Frase, L., Piosczyk, H., Selhausen, P., Zittel, S., Jahn, F. et al. (2017). Top-Down Control of Arousal and Sleep: Fundamentals and Clinical Implications. *Sleep Medicine Reviews*, 31, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.12.005>
- Luft, C. D. B., Pereda, E., Banissy, M. J., & Bhattacharya, J. (2014). Best of Both Worlds: Promise of Combining Brain Stimulation and Brain Connectome. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, Article No. 132. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00132>
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. *The Journal of Neuroscience*, 24, 6862-6870. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1318-04.2004>
- Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling Non-Invasive Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 1702-1712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.014>
- Morin, C., Leblanc, M., Daley, M., Gregoire, J., & Merette, C. (2006). Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Self-Help Treatments, Consultations, and Determinants of Help-Seeking Behaviors. *Sleep Medicine*, 7, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.08.008>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Chapter 27. Modulation of Cortical Excitability by Weak Direct Current Stimulation—Technical, Safety and Functional Aspects. In *Supplements to Clinical Neurophysiology* (pp. 255-276). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70230-2](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70230-2)
- Provencher, T., Charest, J., & Bastien, C. H. (2020). Non-Invasive Brain Stimulation for Insomnia—A Review of Current Data and Future Implications. *OBM Integrative and Complementary Medicine*, 5, 1-1. <https://doi.org/10.21926/obm.icm.2001001>
- Rezaie, L., Fobian, A. D., McCall, W. V., & Khazaie, H. (2018). Paradoxical Insomnia and Subjective-Objective Sleep Discrepancy: A Review. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.01.002>
- Riedel, B. W., & Lichstein, K. L. (1998). Objective Sleep Measures and Subjective Sleep Satisfaction: How Do Older Adults with Insomnia Define a Good Night's Sleep? *Psychology and Aging*, 13, 159-163. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.13.1.159>
- Robinson, C. S. H., Bryant, N. B., Maxwell, J. W., Jones, A. P., Robert, B., Lamphere, M. et al. (2018). The Benefits of

-
- Closed-Loop Transcranial Alternating Current Stimulation on Subjective Sleep Quality. *Brain Sciences*, 8, Article No. 204. <https://doi.org/10.3390/brainsci8120204>
- Saebipour, M. R., Joghataei, M. T., Yoonessi, A., Sadeghniaat-Haghighi, K., Khalighinejad, N., & Khademi, S. (2015). Slow Oscillating Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Has a Sleep-Stabilizing Effect in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Journal of Sleep Research*, 24, 518-525. <https://doi.org/10.1111/jsr.12301>
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. *Nature*, 437, 1257-1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Spiegelhalter, K., Regen, W., Baglioni, C., Riemann, D., & Winkelman, J. W. (2013). Neuroimaging Studies in Insomnia. *Current Psychiatry Reports*, 15, Article No. 405. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0405-0>
- van der Werf, Y. D., Altena, E., van Dijk, K. D., Strijers, R. L. M., De Rijke, W., Stam, C. J. et al. (2010). Is Disturbed Intracortical Excitability a Stable Trait of Chronic Insomnia? A Study Using Transcranial Magnetic Stimulation before and after Multimodal Sleep Therapy. *Biological Psychiatry*, 68, 950-955. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.028>
- Wang, H., Wang, L., Zhang, W., Xue, Q., Peng, M., Sun, Z. et al. (2020). Effect of Transcranial Alternating Current Stimulation for the Treatment of Chronic Insomnia: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89, 38-47. <https://doi.org/10.1159/000504609>
- Zhao, W., Van Someren, E. J. W., Li, C., Chen, X., Gui, W., Tian, Y. et al. (2021). EEG Spectral Analysis in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 59, Article ID: 101457. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101457>
- Zhou, Q., Qi, G., Liu, J., Mei, X., Liu, X., Li, X. et al. (2021). Chronic Insomnia: Treatment with Transcranial Alternating Current Stimulation. *Brain Stimulation*, 14, 848-850. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.05.007>