

Metodi e tecniche di stimolazione transcranica durante il sonno

Ludovica Annarumma, Valentina Alfonsi e Luigi De Gennaro¹

16.1 Introduzione

Nel corso degli ultimi decenni si è assistito ad un rapido progresso nell'ambito dell'impiego clinico e sperimentale delle moderne tecniche di stimolazione transcranica. Tali tecniche fanno parte della famiglia di metodiche di stimolazione “non invasive” (NIBS, *Non Invasive Brain Stimulation*) e possono prevedere l'applicazione di impulsi di natura magnetica (TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*) od elettrica (tES, *Transcranial Electrical Stimulation*) sullo scalpo. Le conseguenti perturbazioni a carico dell'attività cerebrale endogena sono in grado di influenzare la fisiologia corticale spontanea interferendo con funzioni cognitive, motorie ed emotive. Attualmente, esse sono ampiamente utilizzate nella ricerca di base, per approfondire le conoscenze sulla funzionalità cerebrale, e nella pratica clinica, per il trattamento di diversi disturbi medici e psichiatrici. La loro applicazione in relazione alla psicofisiologia del sonno, però, risulta ancora poco esplorata, sebbene esista un ben preciso razionale di base che ne determina l'utilità nell'ambito della modulazione dei pattern cerebrali di sonno e di veglia; infatti, mentre da lungo tempo sono noti e riconosciuti i meccanismi di regolazione dei cicli sonno-veglia attraverso vie *bottom-up*, che originano nelle strutture sottocorticali e proiettano alla corteccia, negli ultimi anni si è affermata la tesi secondo cui il controllo dell'alternanza tra il sonno e la veglia possa essere mediato da circuiti *top-down*. Secondo tale ipotesi, sarebbe l'attività corticale ad orchestrare gli stati di vigilanza/sonnolenza tramite un circuito a *feedback* cortico-talamo-corticale, con un ruolo chiave svolto delle aree corticali centro-frontali nella regolazione dei cicli sonno-veglia (Krone *et al.*, 2017).

Tale promettente prospettiva comporta dei risvolti interessanti sia in ambito di ricerca, in quanto la manipolazione esogena dei pattern sonno-veglia potrebbe fornire nuove conoscenze riguardo i meccanismi di regolazione di tali stati, sia in campo clinico, per un possibile trattamento alternativo o complementare dei disturbi di sonno.

¹ Dipartimento di Psicologia, Sapienza Università di Roma

Come si vedrà nei seguenti paragrafi, le diverse tecniche utilizzano specifiche modalità di erogazione della stimolazione, associate a differenti meccanismi d'azione. Oltre ad una descrizione tecnica e funzionale delle metodiche in questione, verranno passati in rassegna vantaggi e svantaggi relativi all'utilizzo di differenti protocolli sperimentali.

16.2 Tecniche di stimolazione magnetica transcranica

Nella TMS, attraverso una bobina (*coil*) posizionata sullo scalpo, viene emessa corrente elettrica che genera la rapida variazione di un campo magnetico trasversale, il quale, attraversando lo scalpo, risulta nell'induzione di un campo elettrico nel tessuto corticale sottostante la bobina. A livello cellulare, ciò si traduce in una depolarizzazione soprasoglia della membrana neuronale, seguita da depolarizzazione o iperpolarizzazione transinaptica dei neuroni interconnessi. La TMS innesca, dunque, potenziali d'azione dell'area stimolata. A livello corticale, viene indotta un'attivazione focalizzata delle popolazioni neuronali sottostanti il *coil*, conferendo alla tecnica un'elevata risoluzione spaziale (Wagner, Valero-Cabre & Pascual-Leone, 2007).

In funzione degli scopi che si intende raggiungere è necessario selezionare accuratamente il protocollo da utilizzare, ciascuno con peculiari modalità e tempistiche di stimolazione. Nel corso degli anni sono stati proposti diversi protocolli di applicazione della TMS: stimolazione a singolo impulso (sTMS, *single pulse TMS*) o coppie di impulsi (ppTMS, *paired-pulse TMS*), stimolazione a impulsi ripetuti (rTMS, *repetitive TMS*) e, recentemente, stimolazione a specifici pattern di frequenza (es. TBS, *Theta Burst Stimulation*).

Bisogna tenere in considerazione che gli effetti indotti da tali tecniche variano in funzione dei diversi parametri, in particolare frequenza e intensità della stimolazione. Inoltre, ulteriori fattori concorrono alla determinazione complessiva degli effetti, legati a caratteristiche proprie della strumentazione (geometria, orientamento, dimensione del *coil*) e a specificità anatomiche (conformazione dello scalpo, distanziamento dalla corteccia cerebrale, conduttività del tessuto attraversato).

Le stimolazioni magnetiche transcraniche nell'ambito del sonno vengono utilizzate principalmente per tre scopi:

- › come strumento esplorativo: per investigare la relazione diretta e indiretta tra sonno e meccanismi di plasticità cerebrale;
- › come strumento diagnostico: per stimare l'integrità di determinati circuiti funzionali in specifiche condizioni patologiche;
- › come strumento terapeutico: per il trattamento di specifiche alterazioni e disturbi del sonno.

La prima applicazione di un protocollo di TMS in uno studio sul sonno risale al lavoro di Hess e collaboratori (1987), nel quale venivano indagate le variazioni del grado di eccitabilità corticale tra stati di sonno REM e NREM. Dal momento che durante i vari stadi di sonno il cervello e il sistema motorio vanno incontro a profondi cambiamenti (specifiche variazioni EEG ed EMG), la TMS è stata utilizzata per

tracciare gli effetti del sonno sull'eccitabilità corticale e sulle connessioni cortico-motorie.

Più recente risulta invece l'utilizzo di queste tecniche nell'ambito della diagnosi differenziale e del trattamento di alcuni disturbi del sonno.

Inoltre, un rinnovato interesse per l'utilizzo di questi strumenti nel campo della psicofisiologia del sonno è sorto in relazione alla possibilità dell'utilizzo congiunto di metodiche di stimolazione e registrazione elettroencefalografica (EEG). Tale approccio combinato permette di indagare gli effetti diretti dell'applicazione della TMS sui pattern di sonno. La possibilità di monitorare *online* le variazioni elettrofisiologiche indotte dalla stimolazione aumenta il potere risolutivo temporale della tecnica e consente di approfondire le conoscenze sul ruolo funzionale delle diverse oscillazioni cerebrali durante il sonno (Thut & Miniussi, 2009).

16.2.1 TMS a singolo (sTMS) e doppio (ppTMS) impulso

La TMS a singolo impulso, che prevede la somministrazione di impulsi distanziati da alcuni secondi per evitare effetti sommativi, presenta un'elevata risoluzione temporale. Gli effetti che scaturiscono dalla sTMS sono infatti di breve durata e non si protraggono oltre il periodo della stimolazione; ne consegue che essi debbano essere misurati *online*.

In ambito applicativo, la sTMS viene frequentemente utilizzata per valutare l'integrità della via che connette il segnale proveniente dalla corteccia motoria ai muscoli periferici. Questo avviene mediante rapide variazioni elettromagnetiche prodotte dalla TMS, le quali inducono deboli correnti elettriche nelle strutture target della corteccia cerebrale. I neuroni corticospinali vengono attivati e ciò comporta una contrazione (*twitch*) del muscolo, che può essere registrata mediante elettrodi di superficie in qualità di potenziale motorio evocato (MEP, *Motor Evoked Potential*).

Con riferimento alle applicazioni nell'ambito del sonno, alcuni studi hanno indagato le variazioni dell'ampiezza dei MEPs registrati in diversi stadi di sonno. Tali studi hanno mostrato una minor ampiezza in stato NREM rispetto a quanto rilevato in stato REM (Hess *et al.*, 1987; Grosse *et al.*, 2002), possibile indice di una ridotta eccitabilità corticale durante lo stato NREM (Manganotti, Fuggetta & Fiaschi, 2004). Coerentemente, anche la soglia di attivazione dei MEPs (intensità minima necessaria ad evocare un movimento del muscolo) è stata riscontrata più elevata durante il sonno NREM (Salih *et al.*, 2005) e in seguito a risveglio da stadio 2 NREM (Bertini *et al.*, 2004) rispetto al REM. Al contrario, nessuna variazione è stata osservata rispetto alla veglia per quanto riguarda il tempo di conduzione motoria centrale, ovvero la differenziale latenza tra MEPs indotti a livello della corteccia motoria e delle radici spinali (Smith *et al.*, 1992; Manganotti *et al.*, 2004).

Tramite la somministrazione di stimoli appaiati (ppTMS), in cui uno stimolo test (soprasoglia) segue uno stimolo condizionato (sottosoglia) a diversi intervalli interstimolo, è possibile indagare fenomeni fisiologici come l'eccitabilità intracorticale ipsilaterale e l'inibizione transcallosale e cerebellare.

L'impiego di questo tipo di paradigma ha permesso di osservare la drastica caduta dell'inibizione transcallosale durante la fase REM (Bertini *et al.*, 2004). I risultati

ottenuti hanno fornito le prime evidenze neurofisiologiche riguardanti la connettività funzionale tra emisferi in sonno, fornendo la possibilità di incrementare le conoscenze in merito a specifici fenomeni psicologici che avvengono durante il sonno, quali ad esempio l'attività onirica.

Diversi studi hanno inoltre mostrato come l'inibizione e la facilitazione intracorticale, misurate tramite la ppTMS, riflettano l'eccitabilità di differenti circuiti interneuronali eccitatori ed inibitori nella corteccia motoria (Kujirai *et al.*, 1993; Siebner *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 1999). Tuttavia, gli effetti di questo protocollo TMS sull'eccitabilità corticospinale in condizioni di deprivazione di sonno non si mostrano chiari ed univoci: se Manganotti e collaboratori (2001, 2006), ad esempio, non hanno riscontrato alcuna differenza tra inibizione e facilitazione, comparando i valori di una mattina di *baseline* rispetto ai valori registrati allo stesso orario, ma dopo 24 ore di deprivazione di sonno, Civardi *et al.* (2001) hanno, invece, riscontrato una riduzione sia dell'inibizione intracorticale che della facilitazione, conseguentemente a una notte di deprivazione di sonno, mostrando cambiamenti nell'equilibrio inibizione-facilitazione nella corteccia motoria primaria. La variabilità di questi risultati potrebbe essere ascritta a differenze insite nei protocolli sperimentali, dovute ad esempio alla possibile influenza dei fattori circadiani.

Come precedentemente accennato, l'uso combinato di TMS ed EEG permette di ricavare parametri utili integrando informazioni convergenti e fornendo, di conseguenza, un quadro più completo del fenomeno in osservazione. Nello studio di De Gennaro e collaboratori (2007) è stato utilizzato un protocollo di TMS-EEG per indagare gli effetti di una notte di deprivazione di sonno sull'attivazione corticale e sull'eccitabilità corticospinale. A livello di sonnolenza soggettiva (valutata attraverso la SSS, *Stanford Sleepiness Scale*), i partecipanti allo studio si sono mostrati più sonnolenti e meno attivi, mentre, ad un livello oggettivo, la deprivazione ha comportato effetti sull'eccitabilità corticale e corticospinale, come dimostrato dall'incremento delle soglie motorie e dall'aumento delle potenze spettrali nelle bande EEG più lente (*delta* e *theta*). Inoltre, come conseguenza della deprivazione, è risultata incrementata anche la facilitazione intracorticale, con effetti significativi solo nel campione femminile. Ciononostante, i risultati osservati sono coerenti con uno stato di maggiore sonnolenza dovuto a veglia prolungata.

In campo clinico, la capacità della TMS di identificare le eventuali alterazioni della funzionalità di diverse aree corticali, derivanti da patologie, farmaci o stati fisiologici, l'ha resa uno strumento utile a fini valutativi e diagnostici per vari disturbi del sonno.

Protocolli TMS sono stati, infatti, utilizzati per caratterizzare la patofisiologia della Sindrome delle Apnee Notturme, riscontrando irregolarità nell'eccitabilità corticale, una diminuita plasticità neurale e alterazioni nel sistema colinergico (Herrero Babiloni, De Beaumont & Lavigne, 2018). Ciò che risulta più interessante riguarda, però, l'applicazione della *single pulse* TMS sulle rappresentazioni corticali dei muscoli sottomentonieri, supportando la possibilità che tale stimolazione rappresenti un possibile trattamento alternativo o complementare in risposta al disturbo (Melo-Silva *et al.*, 2013).

Nella narcolessia, l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS, *Excessive Daytime Sleepiness*) è stata correlata ad ipoeccitabilità corticale, indotta da un incremento del tono GABAergico. Studi TMS (Nardone *et al.*, 2010) hanno mostrato come il Modafinil, spesso prescritto per il trattamento dell'EDS nella narcolessia, sembri capace di contrastare questa riduzione nell'eccitabilità corticale (Nardone *et al.*, 2010; Joo *et al.*, 2010). Inoltre, disfunzioni GABAergiche inibitorie sono state ipotizzate anche nel sonnambulismo, a seguito dell'osservazione di riduzione nell'inibizione intracorticale, della durata del periodo corticale silente e dell'inibizione afferente a breve latenza (SAI, *Short latency Afferent Inhibition*), durante la veglia (Oliviero *et al.*, 2005). Tali alterazioni nei circuiti inibitori potrebbero essere quindi considerate come il correlato neurofisiologico del sonnambulismo.

Nel disturbo comportamentale del sonno REM (RBD, *Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder*) è stata descritta una riduzione della SAI. Dal momento che essa è supposta riflettere l'integrità dei circuiti colinergici e potrebbe dipendere dall'integrità dei circuiti che collegano *output* motori e sensoriali, la sua riduzione nell'RBD porta ad ipotizzare un coinvolgimento di diverse strutture colinergiche del tronco, localizzate prevalentemente nel ponte (Nardone *et al.*, 2012).

Infine, l'indagine di variabili TMS nell'insonnia ha fornito informazioni rilevanti per la caratterizzazione di tale condizione: l'osservazione della correlazione tra un incremento della soglia motoria a riposo e dell'inibizione intracorticale con misure di sonnolenza (sia oggettive che soggettive) suggerisce che la TMS potrebbe fornire misure da considerare a tutti gli effetti correlati fisiologici oggettivi della sonnolenza in condizioni patologiche (Civardi, 2013).

16.2.2 TMS ripetitiva (rTMS)

Il protocollo di TMS ripetitiva prevede l'applicazione di stimoli in una modalità 'ripetuta' secondo una specifica frequenza di stimolazione (Hz); convenzionalmente viene definita 'lenta' se inferiore ad 1 Hz, o al contrario 'rapida' quando superiore ad 1 Hz. Altri fondamentali parametri di stimolazione sono il numero di impulsi, la durata dei 'treni' di stimolazione e l'intensità dello stimolo.

L'effetto della somministrazione ripetuta di treni di stimolazione comporta una modulazione dell'eccitabilità corticale, la quale permane anche dopo l'interruzione degli impulsi, per un tempo variabile in funzione della durata complessiva della stimolazione. Generalmente, effetti facilitatori sono ascrivibili a stimolazioni ad elevata frequenza, mentre effetti inibitori si ottengono in seguito a stimolazione a bassa frequenza.

Per quanto riguarda l'applicazione della rTMS in popolazioni cliniche, la stimolazione a basse frequenze in pazienti epilettici è in grado di diminuire non solo il numero di scariche interictali durante il sonno, ma risulta capace di migliorare l'efficienza del sonno e il tempo totale di sonno, diminuendo inoltre la latenza di addormentamento e il numero dei risvegli (Sánchez-Escandón *et al.*, 2016). Ciò potrebbe essere secondario alla riduzione del numero di attacchi notturni, apportando miglioramenti della qualità della vita soggettivamente percepiti.

Pattern di sonno alterati possono inoltre caratterizzare diverse patologie cliniche. Nella depressione, ad esempio, rappresentano una delle manifestazioni più disabilitanti per il paziente e, dunque, il loro miglioramento risulta essere parallelo ad una remissione della sintomatologia depressiva (vedi anche Capitolo 15). Data questa forte relazione, Pellicciari e collaboratori (2013) hanno indagato gli effetti della rTMS non solo sui sintomi depressivi, ma anche sulle variabili elettrofisiologiche del sonno, riscontrando una riduzione dell'attività *alpha* durante la fase REM, evidenza che era associata all'esito (*outcome*) clinico. Questo risultato, oltre a fornire ulteriori evidenze riguardo l'efficacia della rTMS per il trattamento della depressione, suggerisce come la riduzione dell'attività *alpha* durante la fase REM possa essere considerata e possibilmente utilizzata come correlato elettrofisiologico dell'*outcome* clinico (Pellicciari *et al.*, 2013). Inoltre, nei pazienti depressi, l'applicazione di rTMS sembra in grado di ritardare il primo periodo REM di circa 17 minuti e prolungare la lunghezza del ciclo NREM-REM (Cohrs *et al.*, 1998); queste modificazioni risultano essere comparabili a quelle ottenute dopo trattamento farmacologico e terapia elettroconvulsiva (ECT) per la depressione. Chors e collaboratori (1998) ipotizzano che la capacità della rTMS di avere effetti sui ritmi circadiani e ultradiani potrebbe contribuire in maniera diretta all'azione antidepressiva. Parallelamente, indagare la finestra temporale più adeguata per la stimolazione rispetto ai ritmi circadiani potrebbe risultare utile per indurre effetti cumulativi, rendendo quindi la stimolazione più efficace (Cohen *et al.*, 2010).

Recentemente la rTMS è stata impiegata per elicitarne specifici pattern EEG di sonno. Una rTMS a 0.8 Hz per periodi di 60 secondi è in grado di indurre onde lente e fusi del sonno, grafoelemento tipico dello stadio 2 (Massimini *et al.*, 2007). Gli *outcome* indotti da questo protocollo di stimolazione mostrano come esso sia in grado di modificare lo stato endogeno dei circuiti cortico-talamo-corticali, e di rendere più profondo il sonno, innescando la generazione delle onde lente. Utilizzare una frequenza di stimolazione più rapida (5 Hz), applicandola in aree motorie, induce un aumento dei potenziali motori evocati e, conseguentemente alla stimolazione, è possibile osservare un incremento dell'attività ad onde lente (Huber *et al.*, 2007). Questa stessa stimolazione, inoltre, è in grado di contrastare gli effetti negativi indotti dalla deprivazione di sonno sulla memoria di lavoro (Luber *et al.*, 2013).

Protocolli theta-burst (TBS), che prevedono brevi 'raffiche' di impulsi ad elevata frequenza e bassa intensità, con applicazione sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (con sito di controllo la corteccia visiva associativa dorsolaterale sinistra), sembrano essere in grado di diminuire la latenza dello stadio 2 ed aumentare l'efficienza del sonno. Inoltre, l'aumento delle onde lente a seguito di rTMS è stato riscontrato anche se la stimolazione viene applicata durante la veglia (Assenza *et al.*, 2015).

Evidenze empiriche mostrano quindi come la rTMS sia in grado di migliorare la qualità del sonno, di stabilizzarne la struttura e, inoltre, di rinforzare l'efficacia terapeutica di trattamenti farmacologici e interventi cognitivo comportamentali (Aleman, 2013).

Per quanto riguarda i disturbi di sonno, un recente studio (Song *et al.*, 2019) ha applicato una rTMS a bassa frequenza su pazienti insonni. Recenti evidenze suggeriscono che una riduzione della attività ad onde lente (SWA, *Slow Wave Activity*)

possa giocare un ruolo nella patogenesi del disturbo (Saebipour *et al.*, 2015). Song e collaboratori hanno mostrato come, precedentemente alla stimolazione, i soggetti insonni fossero, inoltre, caratterizzati da un elevato flusso di informazioni dalla regione occipitale sinistra, la regione mediale frontale e la regione temporale posteriore destra e da un ridotto flusso nella regione centrale destra, parietale destra e temporale destra. Successivamente al trattamento, i soggetti insonni hanno mostrato un aumentato flusso di informazioni nella regione temporale sinistra e un diminuito flusso nella regione frontale mediale. Queste modificazioni si sono accompagnate ad un miglioramento della sintomatologia, come mostrato dalla riduzione dei punteggi ai questionari *Pittsburgh Sleep Quality Index*, *Insomnia Severity Index* e *Epworth Sleepiness Scale*, che sono perdurati per il mese successivo alla rTMS. Tali dati sono in accordo con un precedente studio (Kunze *et al.*, 2007) in cui due pazienti con insonnia primaria cronica hanno riscontrato miglioramenti nella sintomatologia (riduzione della latenza di addormentamento, incremento del tempo totale di sonno e latenza del REM) a seguito di rTMS a 10 e a 1 Hz.

Protocolli di rTMS nella narcolessia sono stati impiegati a fini diagnostici: Hungs e collaboratori (2000) hanno applicato treni di rTMS a 20 Hz in pazienti narcolettici osservando una prolungata soppressione della contrazione del primo interosseo dorsale. Dal momento che tale effetto veniva annullato mediante terapia anticataplettica, gli autori hanno proposto tale protocollo come ulteriore strumento per la diagnosi di tale disturbo.

16.3 Tecniche di stimolazione elettrica transcranica

Le tES basano il loro funzionamento sull'applicazione di corrente elettrica di bassa intensità (1-2 mA). Generalmente, lo stimolatore è costituito da un generatore di corrente alimentato a batteria; la corrente è erogata tramite due elettrodi (catodo ed anodo) che vengono applicati sullo scalpo.

Rispetto alla TMS, le tES risultano di più semplice applicazione e meno costose; tuttavia la stimolazione elettrica risulta meno focale ed anche la risoluzione temporale è più bassa.

Le diverse tecniche a corrente elettrica si differenziano tra loro per la modalità di erogazione della corrente e per il diverso meccanismo d'azione con cui agiscono. La tDCS (*transcranial Direct Current Stimulation*) utilizza una corrente diretta in grado di interferire con i potenziali di membrana neuronale, mentre tACS (*transcranial Alternating Current Stimulation*) e osc-tDCS (*oscillating-tDCS*) basano il proprio funzionamento sull'emissione di una corrente che varia nel tempo ed induce un fenomeno di risonanza tra frequenza di stimolazione e frequenza cerebrale endogena (*entrainment*). Per raggiungere gli obiettivi desiderati, oltre a selezionare la metodica più adeguata, è necessario impostare in maniera opportuna diversi parametri di stimolazione, quali ad esempio: polarità della corrente, dimensione e posizionamento degli elettrodi (area target della stimolazione), frequenza, intensità e durata della stimolazione.

In merito alla scelta del sito di stimolazione, bisogna tenere in considerazione che il sonno e l'addormentamento non costituiscono fenomeni globali né a livello

temporale, né a livello spaziale (Marzano *et al.*, 2013; Ferrara & De Gennaro, 2011; Siclari *et al.*, 2014). Le aree corticali frontali, di fatto, sono le prime a presentare *pattern* di ‘addormentamento’ (Siclari *et al.*, 2014; Marzano *et al.*, 2013; De Gennaro *et al.*, 2001) e, durante il sonno, a mostrare una predominanza di attività ad onde lente (Nobili *et al.*, 2011; Marzano *et al.*, 2010). Le regioni frontali, quindi, rappresentano idealmente l’area target quando l’obiettivo è quello di modulare *pattern* di sonnolenza e/o vigilanza. Un altro elemento da tenere strettamente in considerazione riguarda la condizione di controllo. Nella progettazione di un protocollo sperimentale con le tES, risulta infatti fondamentale prevedere una stimolazione di controllo, diretta ad un’altra area cerebrale o costituita da una stimolazione *Sham* (placebo). Tale procedura consente di poter attribuire gli effetti osservati alla stimolazione effettiva e non ad altre variabili confondenti.

Attraverso la dimensione degli elettrodi di stimolazione è possibile modificare la focalità della stimolazione, la quale può essere incrementata riducendo la superficie dell’elettrodo di stimolazione e incrementando quella dell’elettrodi di referenza.

Anche il posizionamento degli elettrodi (cefalico ed extracefalico) e il loro distanziamento giocano un ruolo critico nella determinazione degli effetti, determinando variazioni nella direzione e profondità del flusso di corrente che attraversa lo scalpo (Moliadze, Antal & Paulus, 2010).

Inoltre, stimolazioni bilaterali sembrano avere maggiore efficacia rispetto a stimolazioni unilaterali, possibilmente in seguito agli effetti cumulativi polarità-specifici che occorrono in ciascun emisfero, contemporaneamente (Naros *et al.*, 2016).

Sebbene i soggetti possano esperire lievi sensazioni fisiche (es., fosfeni, tremori, pizzicore, bruciore, formicolio), tali metodiche risultano essere sicure e prive di effetti collaterali dannosi e a lungo termine.

Nonostante la proposta di meccanismi *top-down* fornisca la possibilità di modulare *pattern* di sonno e veglia mediante l’azione diretta sulla componente corticale del *loop* cortico-talamo-corticale, risultano ad oggi esigui gli studi disponibili in letteratura che hanno utilizzato le tES nell’ambito del sonno e dei suoi disturbi.

16.3.1 Stimolazione elettrica transcranica a corrente diretta (tDCS)

Nella tDCS, la corrente diretta fluisce dall’anodo al catodo, agendo sull’eccitabilità corticale delle popolazioni neuronali (cellule piramidali) sottostanti gli elettrodi. Nello specifico, la tDCS non innesca potenziali d’azione, ma induce variazioni sotto soglia (Bindman, Lippold & Redfearn, 1964; Creutzfeldt, Fromm & Kapp, 1962), alterando il potenziale transmembrana a riposo. Principalmente, la direzione degli effetti dipende dalla polarità della corrente: la stimolazione anodica induce una depolarizzazione sottosoglia che risulta in un aumento della frequenza di scarica, mentre la stimolazione catodica induce effetti opposti. Evidenze empiriche dimostrano l’efficacia della suddetta tecnica nella modulazione delle diverse bande di frequenza EEG: la stimolazione anodica è in grado di incrementare le potenze spettrali nel *range* di frequenza del *beta* (Antal *et al.*, 2004; Keeser *et al.*,

2011; Maeoka *et al.*, 2012; Thibaut, *et al.*, 2017) e diminuire le potenze spettrali delle bande *delta*, *theta* e *alpha* (Keeser *et al.*, 2011; Maeoka *et al.*, 2012; Wirth *et al.*, 2011; Jacobson, Koslowsky & Lavidor, 2012). La stimolazione catodica permette invece di ridurre le potenze spettrali nel *range* del *beta* e del *gamma* (Antal *et al.*, 2004) e di aumentare le potenze del *theta* e *delta* (Ardolino *et al.*, 2005). La tDCS anodica, pertanto, induce a livello elettrofisiologico un aumento delle potenze spettrali nelle bande di frequenza più rapide, congiuntamente a una riduzione delle potenze nelle frequenze più basse, comportando desincronizzazione cerebrale e uno stato generale di allerta.

È stato osservato che la somministrazione di tDCS anodica in zone frontali durante compiti attenzionali è in grado di migliorare la capacità di individuare gli stimoli target, riducendo, di fatto, il calo attenzionale che si presenta durante compiti prolungati e che comporta un aumento dei tempi di reazione nella detezione degli stimoli target (Nelson *et al.*, 2014). Questa stimolazione inoltre ha permesso di contrastare il calo della vigilanza derivante dalla deprivazione di sonno, con efficacia maggiore rispetto all'assunzione di caffeina (McIntire *et al.*, 2014, 2017). La maggior parte degli studi esistenti, tuttavia, ha utilizzato per lo più misure comportamentali, mentre la concomitante acquisizione di parametri elettrofisiologici permetterebbe di far luce sui meccanismi sottostanti gli effetti attivanti della suddetta tecnica.

Se da un lato la tDCS anodica induce attivazione incrementando i livelli di vigilanza, risulta lecito chiedersi se questa tecnica possa sortire effetti anche su parametri di sonno. Effettivamente, se una stimolazione bilaterale anodica viene applicata prima del sonno, essa induce una riduzione del tempo totale di sonno, un incremento della durata della veglia intrasonno, oltre che una riduzione dell'efficienza del sonno durante la seconda parte della notte (Frase *et al.*, 2016). I cambiamenti macrostrutturali osservati identificano un sonno meno profondo e stabile, suggerendo una riduzione della pressione al sonno come conseguenza della stimolazione. L'ipotesi di riduzione della pressione verso il sonno è indirettamente supportata dall'aumento delle potenze spettrali nella banda di frequenza del *gamma*, descritta nella mattina successiva alla notte sperimentale.

In ambito clinico, diversi studi hanno sfruttato l'effetto 'attivante' della tDCS anodica per migliorare il sonno (es., qualità autopercepita del sonno, indice di efficienza del sonno) in diverse patologie mediche caratterizzate da alterazioni dei pattern di sonno (Acler *et al.*, 2013; Minichino *et al.*, 2014; Roizenblatt *et al.*, 2007), riscontrando miglioramenti delle sintomatologie.

Soltanto due studi hanno, invece, applicato la tDCS anodica su disturbi di sonno, per migliorare i sintomi dell'ipersonnia, condizione clinica caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna. La tDCS anodica se applicata bilateralmente in aree frontali (3 stimolazioni a settimana per 4 settimane) è in grado di ridurre la sonnolenza diurna, soggettivamente e oggettivamente misurata, in pazienti ipersonnici (Galbiati *et al.*, 2016). L'effetto attivante della tDCS anodica nell'ipersonnia è supportata da un ulteriore studio in cui la stimolazione ha indotto miglioramenti della sonnolenza, sia su misure soggettive che comportamentali, in un paziente ipersonnico (Frase *et al.*, 2015).

16.3.2 Stimolazione elettrica transcranica a corrente alternata (tACS) ed oscillatoria (osc-tDCS)

La tACS utilizza una corrente alternata ad una specifica frequenza e, nella maggior parte dei casi, presenta una forma d'onda sinusoidale. Studi *in vivo* ed *in vitro* sul modello animale hanno mostrato che deboli campi elettrici sinusoidali modificano l'attività corticale modulando i potenziali di membrana coerentemente con la frequenza di fluttuazione della corrente (Radman *et al.*, 2007; Frohlich & McCormick, 2010; Ozen *et al.*, 2010; Ali, Sellers & Frohlich, 2013). In accordo con il fenomeno di risonanza, la stimolazione ad una data frequenza induce i *network* corticali coinvolti a sincronizzarsi con la frequenza esternamente imposta dalla stimolazione.

La osc-tDCS risulta, invece, dalla combinazione di tDCS e tACS: una stimolazione polarizzata che beneficia sia degli effetti della corrente diretta sull'eccitabilità corticale, sia dell'effetto 'sincronizzante' della corrente alternata sull'attività cerebrale *ongoing*.

Dal momento che a livello corticale, la sincronizzazione della frequenza di scarica con le variazioni dei campi elettrici si traduce in incrementi frequenza-specifici delle potenze spettrali (es., Voss *et al.*, 2014; Lustenberger *et al.*, 2016), la frequenza di stimolazione risulta essere un parametro fondamentale nell'utilizzo di tale tecnica.

Anche la scelta dell'area target della stimolazione rappresenta un parametro essenziale: stimolare ad una data frequenza una regione cerebrale che tende ad esprimere fisiologicamente un range di frequenze compatibili con quelle della stimolazione, coerentemente con il principio fisico dell'*entrainment*, comporterà un incremento dell'effetto di risonanza. Ad esempio, tenendo presente che il ritmo *alpha* si esprime primariamente nelle aree occipitali, una stimolazione tACS a 10 Hz (range di frequenza dell'*alpha*) diretta alla corteccia occipitale (Zaehle, Rach & Herrmann, 2010) avrà maggiore efficacia rispetto ad una stimolazione nel *range* di frequenza del *beta* (Kanai *et al.*, 2008) o di una stimolazione alpha-tACS ma applicata in aree corticali temporali (Neuling *et al.*, 2012).

A livello elettrofisiologico, gli effetti della stimolazione sulla sonnolenza e sul sonno si riflettono, rispettivamente, in modulazione dell'attività *theta* ed *alpha* durante la veglia e alterazione di determinati parametri durante il sonno (es., SWA, *Slow Wave Activity*).

Inoltre, ad oggi, è ampiamente riconosciuto (e doviziosamente descritto in una precedente sezione del presente volume) il ruolo fondamentale del sonno nei processi di apprendimento e nel consolidamento mnestico (Maquet, Smith & Stickgold, 2003; Peigneux *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2001; Stickgold *et al.*, 2001; Fogel, Smith & Cote, 2007). La possibilità che le stimolazioni tDCS potenzino tale ruolo sarà trattata in dettaglio da Cellini nel capitolo successivo.

Diversi studi hanno applicato tali tecniche per modulare le performance di memoria mediante la modificazione di pattern di sonno (vedi Capitolo 17). Relativamente ai parametri di sonno, la tDCS anodica a 0.75 Hz applicata durante lo stadio 2 NREM è in grado di indurre un incremento delle potenze spettrali nel *range* di frequenza delle oscillazioni lente (Marshall *et al.*, 2006) anche in condizioni di sonno diurno (*nap*) sia nella popolazione adulta (Antonenko *et al.*, 2013) che in soggetti

anziani (Ladenbauer *et al.*, 2016), mentre stimolare a 5 Hz determina una riduzione delle potenze spettrali nel *range* delle oscillazioni lente (Marshall *et al.*, 2006).

Pare qui importante sottolineare che, dal momento che gli anziani lamentano sia decadimento cognitivo (es., memoria) che alterazioni di sonno (es., sonno più frammentato e leggero con conseguente sonnolenza diurna), il potenziamento conseguente a stimolazioni transcraniche implicherebbe molteplici risvolti per tale popolazione.

La tDCS anodica a 0.75 Hz (so-tDCS, *slow oscillation*-tDCS) ha generato un innalzamento dei livelli oggettivi (EEG) e soggettivi (VAS) di sonnolenza anche quando applicata durante lo stato di veglia, inducendo diffusi incrementi frequenza-specifici (incremento del *delta*) e *cross*-frequenza (incremento del *theta*) (Kirov *et al.*, 2009). Tuttavia, dal momento che la veglia rilassata è caratterizzata principalmente da attività *alpha* e *theta*, una tDCS oscillatoria a 5 Hz induce maggiori effetti di risonanza, rispetto alla stimolazione a frequenze molto lente (0.75 Hz) (D'Atri *et al.*, 2015), producendo un aumento della sonnolenza anche a livello soggettivo (D'Atri *et al.*, 2016). Rispetto alla stimolazione oscillatoria, la *theta*-tACS bilaterale in aree frontotemporali è in grado di aumentare le potenze spettrali dell'intera banda di frequenza del *theta* (5.0-8.0 Hz), suggerendo, quindi, non solo l'*entrainment* delle oscillazioni corticali, ma anche un più generale effetto sincronizzante indotto specificatamente dalla corrente alternata (D'Atri *et al.*, 2017).

Come per la tDCS, negli ultimi anni anche protocolli di tACS e osc-tDCS sono stati utilizzati in ambito clinico, per migliorare indirettamente alcuni aspetti sintomatologici (es., disturbi di memoria) in diverse popolazioni cliniche (ADHD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*; MCI, *Mild Cognitive Impairment*) attraverso la modulazione dei parametri di sonnolenza/vigilanza (Prehn-Kristensen, *et al.*, 2014; Ladenbauer *et al.*, 2017) (anche su questo vedi Capitolo 17).

Ad oggi, esiste un unico studio che ha utilizzato la so-tDCS per intervenire direttamente sui pattern alterati di sonno, effettuato su un campione di pazienti insonni (Saebipour *et al.*, 2015). L'applicazione di so-tDCS durante lo stadio 2 NREM e mirata alle aree frontali ha prodotto una diminuzione della durata dello stadio 1 NREM e della quantità di veglia intrasonno, accompagnato da un miglioramento dell'indice dell'efficienza del sonno (rapporto tra tempo totale di sonno e tempo totale di letto). Inoltre, è stato osservato una facilitazione della probabilità di transizione dallo stadio 2 al 3 NREM, parallelamente alla riduzione di transizione dallo stadio 2 NREM alla veglia (Saebipour *et al.*, 2015).

L'osservato effetto stabilizzatore della stimolazione suggerisce che tale intervento possa simulare il ruolo dei trattamenti farmacologici. La possibilità di rispondere a determinati quadri sintomatologici attraverso stimolazioni transcraniche delinea uno scenario molto promettente, soprattutto nelle condizioni cliniche croniche, dal momento che la prolungata assunzione di farmaci potrebbe comportare possibili effetti collaterali (sensibilizzazione, tolleranza e effetto di rimbalzo) (Kupfer & Reynolds, 1997).

16.4 Conclusioni

Le tecniche di stimolazione trascraniche stanno, negli ultimi anni, riscuotendo un rinnovato interesse per le loro applicazioni nello studio del sonno, in ambito sia di ricerca che clinico (Annarumma *et al.*, 2018).

Tuttavia, ad oggi, i precisi meccanismi d'azione secondo i quali le tecniche sortiscono i propri effetti non sono del tutto noti; ne consegue che il proseguimento degli studi per una maggiore comprensione degli effetti ed interpretazione degli *outcome* sia necessario.

Nell'impostazione di un ipotetico protocollo di stimolazione, per poter raggiungere gli scopi prefissati – di ricerca o terapeutici – è necessario tenere bene in considerazione le peculiarità, i punti di forza e di debolezza delle due tipologie di tecniche. Una differenza rilevante riguarda ad esempio la focalità della stimolazione: mentre la TMS si caratterizza per un'elevata risoluzione spaziale, le stimolazioni tramite tES coinvolgono aree corticali più ampie, inducendo quindi effetti più diffusi (Wagner *et al.*, 2007). Relativamente alla condizione di controllo, per la TMS si posiziona la bobina ruotata di novanta gradi rispetto alla condizione di stimolazione attiva, tuttavia in tal modo non si dispone di una condizione di controllo ottimale. Inoltre, la necessità di mantenere fisso il posizionamento del *coil* rispetto all'area cerebrale e la scarsa praticità della strumentazione rende le stimolazioni magnetiche di più complessa applicazione. Con le tES, invece, non solo la possibilità di usufruire di una stimolazione *sham* risulta una condizione di controllo più efficace, ma la maggiore facilità di applicazione fornisce la possibilità di poter utilizzare queste tecniche anche al di fuori del *setting* sperimentale.

La maggior parte degli studi disponibili che hanno utilizzato la TMS ha applicato la tecnica in veglia per evitare possibili *arousal* corticali dovuti al suono del macchinario. In realtà, dal momento che un recente resoconto mostra come tale fenomeno sia occorso in meno del 15% dei trials (Melo-Silva *et al.*, 2013) studi futuri dovrebbero andare in questa direzione, ovvero applicare la TMS *durante* il sonno.

Questi sono solo alcuni degli esempi degli elementi da valutare; è importante che il ricercatore abbia bene in mente ciò che intende indagare e che, coerentemente con ciò, scelga la tecnica e i relativi parametri più adeguati.

Nonostante la complessità della progettazione di uno studio con tali tecniche, esse hanno permesso finora di acquisire importanti informazioni sul funzionamento cerebrale in generale e, nello specifico, su pattern di sonnolenza/vigilanza sia in popolazioni sane che patologiche.

L'ipotesi di una regolazione *top-down* dei cicli sonno-veglia suggerisce che l'effetto delle stimolazioni scaturisca dall'azione diretta sulla componente corticale del *loop* cortico-talamo-corticale. Ciò conferisce maggior rilievo a queste tecniche, sottolineando non solo la loro efficacia nella regolazione e modulazione di tali pattern, ma fornendo anche un razionale robusto per la loro applicazione in ambito terapeutico, soprattutto – ma non solo – per quelle condizioni in cui il trattamento farmacologico non risulta indicato.

Bibliografia

- Acler, M., Bocci, T., Valenti, D., Turri, M., Priori, A., & Bertolasi, L. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for sleep disturbances and fatigue in patients with post-polio syndrome. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 31, 661–668.
- Aleman, A. (2013). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clinical Psychopharmacology & Neuroscience the Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 53. doi: 10.9758/cpn.2013.11.2.53.
- Ali, M.M., Sellers, K.K., & Frohlich, F. (2013). Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *Journal of Neuroscience*, 33, 11262–11275.
- Annarumma, L., D'Atri, A., Alfonsi, V., & De Gennaro, L. (2018). The efficacy of Transcranial Current Stimulation techniques to modulate resting-state EEG, to affect vigilance and to promote sleepiness. *Brain Sciences*, 8(7), 137
- Antal, A., Varga, E. T., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2004). Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport*, 15, 1307–1310.
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 37(7), 1142–1151.
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *Journal of Physiology*, 568, 653–663.
- Assenza, G., Pellegrino, G., Tombini, M., Di Pino, G., & Di Lazzaro, V. (2015). Wakefulness delta waves increase after cortical plasticity induction. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1221–1227.
- Bertini, M., De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G., Romei, V., Fratello, F., ... & Rossi, P. M. (2004). Reduction of transcallosal inhibition upon awakening from REM sleep in humans as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Sleep*, 27(5), 875–882.
- Bindman, L.J., Lippold, O. C., & Redfearn J.W. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of longlasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172(3), 369–382.
- Civardi, C. (2013). Transcranial magnetic stimulation in sleep disorders: a reappraisal. *Sleep Medicine*, 11(14), 1043–1044.
- Civardi, C., Boccagni, C., Vicentini, R., Bolamperti, L., Tarletti, R., Varrasi, C., ... & Cantello, R. (2001). Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(6), 809–812.
- Cohen, D.A., Freitas, C., Tormos, J.M., Oberman, L., Eldaief, M., & Pascual-Leone, A. (2010). Enhancing plasticity through repeated rTMS sessions: the benefits of a night of sleep. *Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2159–2164.
- Cohrs, S., Tergau, F., Riech, S., Kastner, S., Paulus, W., Ziemann, U., ... & Hajak, G. (1998). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport*, 9(15), 3439–3443.
- Creutzfeldt, O.D., Fromm, G. H., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5(6), 436–452.

- D'Atri, A., De Simoni, E., Gorgoni, M., Ferrara, M., Ferlazzo, F., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2015). Frequency-dependent effects of oscillatory-tDCS on EEG oscillations: a study with Better OSCillation detection method (BOSC). *Archives Italiennes de Biologie*, 153(2-3), 124-134.
- D'Atri, A., De Simoni, E., Gorgoni, M., Ferrara, M., Ferlazzo, F., Rossini, P. M., & De Gennaro, L. (2016). Electrical stimulation of the frontal cortex enhances slow-frequency EEG activity and sleepiness. *Neuroscience*, 324, 119-130.
- D'Atri, A., Romano, C., Gorgoni, M., Scarpelli, S., Alfonsi, V., Ferrara, M., ..., & De Gennaro, L. (2017). Bilateral 5 Hz transcranial alternating current stimulation on fronto-orbital areas modulates resting-state EEG. *Scientific Report*, 7(1), 15672.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Curcio, G., & Cristiani, R. (2001). Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1901-1911.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Veniero, D., Moroni, F., Fratello, F., Curcio, G., ... & Bertini, M. (2007). Neurophysiological correlates of sleepiness: a combined TMS and EEG study. *Neuroimage*, 36(4), 1277-1287.
- Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2011). Going local: insights from EEG and stereo-EEG studies of the human sleep-wake cycle. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(19), 2423-2437.
- Fogel, S.M., Smith, C. T., & Cote, K.A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research*, 180(1), 48-61.
- Frase, L., Maier, J.G., Zittel, S., Freyer, T., Riemann, D., Normann, C., & Nissen, C. (2015). Bifrontal anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) improves daytime vigilance and sleepiness in a patient with organic hypersomnia following re-animation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 8(4), 844-846.
- Frase, L., Piosczyk, H., Zittel, S., Jahn, F., Selhausen, P., Krone, L., ... & Klöppel, S. (2016). Modulation of total sleep time by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 41(10), 2577.
- Frohlich, F., & McCormick, D. A. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron*, 67(1), 129-143.
- Galbiati, A., Abutalebi, J., Iannaccone, S., Borsa, V.M., Musteata, S., Zucconi, M., ... & Ferini-Strambi, L. (2016). The effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Idiopathic Hypersomnia: a pilot study. *Archives italiennes de biologie*, 154(1), 1-5.
- Grosse, P., Khatami, R., Salih, F., Kühn, A., & Meyer, B. U. (2002). Corticospinal excitability in human sleep as assessed by transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 59(12), 1988-1991.
- Herrero Babiloni, A., De Beaumont, L., & Lavigne, G.J. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation. *Dental Sleep Medicine, An Issue of Sleep Medicine Clinics E-Book*, 13(4), 571-582.
- Hess, C.W., Mills, K. R., Murray, N.M.F., & Schrieffer, T. N. (1987). Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neuroscience Letters*, 82(1), 47-52.

- Huber, R., Esser, S.K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M.J., & Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS one*, 2(3), e276.
- Hungs, M., Mottaghy, F. M., Sparing, R., Züchner, S., Boroojerdi, B., & Töpper, R. (2000). RTMS induces brief events of muscle atonia in patients with narcolepsy. *Sleep*, 23(8), 1099-1104.
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1-10.
- Joo, E.Y., Hong, S.B., Kim, H.J., Lim, Y.H., Koo, D.L., Ji, K.H., & Tae, W.S. (2010). The effect of modafinil on cortical excitability in patients with narcolepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Sleep Medicine*, 11(9), 862-869.
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V., & Paulus, W. (2008). Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Current Biology*, 18(23), 1839-1843.
- Keiser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., ... & Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage*, 55(2), 644-657.
- Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H.R., Born, J., & Marshall, L. (2009). Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(36), 15460-15465.
- Krone, L., Frase, L., Piosczyk, H., Selhausen, P., Zittel, S., Jahn, F., ... & Riemann, D. (2017). Top-down control of arousal and sleep: Fundamentals and clinical implications. *Sleep Medicine Reviews*, 31, 17-24.
- Kunze, T., Langguth, B., Eichhammer, P., Hajak, G., & Fleischmann, H. (2007). rTMS for the treatment of insomnia- two case reports. *Psychiatrische Praxis*, 34, S77-S78.
- Kupfer, D.J., & Reynolds, C.F. (1997). Management of insomnia. *New England Journal of Medicine*, 336(5), 341-346.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., ..., & Marsden, C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501-519.
- Ladenbauer, J., Külzow, N., Passmann, S., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *Neuroimage*, 142, 311-323.
- Ladenbauer, J., Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boer, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 37(30), 7111-7124.
- Luber, B., Steffener, J., Tucker, A., Habeck, C., Peterchev, A. V., Deng, Z. D., ... & Lisanby, S. H. (2013). Extended remediation of sleep deprived-induced working memory deficits using fMRI-guided transcranial magnetic stimulation. *Sleep*, 36(6), 857-871.
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J.M., Vaughn, B.V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127-2136.

- Maeoka, H., Matsuo, A., Hiyamizu, M., Morioka, S., & Ando, H. (2012). Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: a study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neuroscience Letters*, *512*(1), 12-16.
- Manganotti, P., Palermo, A., Patuzzo, S., Zanette, G., & Fiaschi, A. (2001). Decrease in motor cortical excitability in human subjects after sleep deprivation. *Neuroscience Letters*, *304*(3), 153-156.
- Manganotti, P., Fuggetta, G., & Fiaschi, A. (2004). Changes of motor cortical excitability in human subjects from wakefulness to early stages of sleep: a combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalographic study. *Neuroscience Letters*, *362*(1), 31-34.
- Manganotti, P., Bongiovanni, L.G., Fuggetta, G., Zanette, G., & Fiaschi, A., 2006. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *77*, 56-60.
- Maquet, P., Smith, C., & Stickgold, R. (2003). *Sleep and brain plasticity*. Oxford. Oxford University Press.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610.
- Marzano, C., Ferrara, M., Curcio, G., & De Gennaro, L. (2010). The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *Journal of Sleep Research*, *19*(2), 260-268.
- Marzano, C., Moroni, F., Gorgoni, M., Nobili, L., Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2013). How we fall asleep: regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset. *Sleep Medicine*, *14*(11), 1112-1122.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S.K., Riedner, B. A., Huber, R., Murphy, M., ... & Tononi, G. (2007). Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(20), 8496-8501.
- McIntire, L. K., McKinley, R. A., Goodyear, C., & Nelson, J. (2014). A comparison of the effects of transcranial direct current stimulation and caffeine on vigilance and cognitive performance during extended wakefulness. *Brain Stimulation*, *7*(4), 499-507.
- McIntire, L.K., McKinley, R.A., Nelson, J. M., & Goodyear, C. (2017). Transcranial direct current stimulation versus caffeine as a fatigue countermeasure. *Brain Stimulation*, *10*(6), 1070-1078.
- Melo-Silva, C.A., Borel, J. C., Gakwaya, S., & Sériès, F. (2013). Acute upper airway muscle and inspiratory flow responses to transcranial magnetic stimulation during sleep in apnoeic patients. *Experimental Physiology*, *98*(4), 946-956.
- Minichino, A., Bersani, F.S., Spagnoli, F., Corrado, A., De Michele, F., Calò, W.K., ... & Vergnani, L. (2014). Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report. *Behavioural Neurology*, *2014*, 876521. doi: 10.1155/2014/876521.
- Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 2165-2171.

- Nardone, R., Bergmann, J., Lochner, P., Caleri, F., Kunz, A., Staffen, W., ... & Golaszewski, S. (2010). Modafinil reverses hypoexcitability of the motor cortex in narcoleptic patients: a TMS study. *Sleep Medicine*, 11(9), 870-875.
- Nardone, R., Bergmann, J., Kunz, A., Christova, M., Brigo, F., Tezzon, F., ... & Golaszewski, S. (2012). Cortical afferent inhibition is reduced in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and cognitive impairment: a TMS study. *Sleep Medicine*, 13(7), 919-925.
- Naros, G., Geyer, M., Koch, S., Mayr, L., Ellinger, T., Grimm, F., & Gharabaghi, A. (2016). Enhanced motor learning with bilateral transcranial direct current stimulation: impact of polarity or current flow direction? *Clinical Neurophysiology*, 127(4), 2119-2126.
- Nelson, J.T., McKinley, R. A., Golob, E.J., Warm, J. S., & Parasuraman, R. (2014). Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage*, 85, 909-917.
- Neuling, T., Rach, S., Wagner, S., Wolters, C. H., & Herrmann, C. S. (2012). Good vibrations: oscillatory phase shapes perception. *Neuroimage*, 63(2), 771-778.
- Nobili, L., Ferrara, M., Moroni, F., De Gennaro, L., Russo, G. L., Campus, C., ... & De Carli, F. (2011). Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage*, 58(2), 612-619.
- Oliviero, A., Della Marca, G., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., ... & Di Lazzaro, V. (2005). Functional involvement of cerebral cortex in human narcolepsy. *Journal of Neurology*, 252(1), 56-61.
- Ozen, S., Sirota, A., Belluscio, M. A., Anastassiou, C. A., Stark, E., Koch, C., & Buzsáki, G. (2010). Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats. *Journal of Neuroscience*, 30(34), 11476-11485.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12(18), A111-A124.
- Pellicciari, M.C., Cordone, S., Marzano, C., Bignotti, S., Gazzoli, A., Miniussi, C., & De Gennaro, L. (2013). Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 433.
- Prehn-Kristensen, A., Munz, M., Göder, R., Wilhelm, I., Korr, K., Vahl, W., ... & Baving, L. (2014). Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls. *Brain Stimulation*, 7(6), 793-799.
- Radman, T., Su, Y., An, J. H., Parra, L. C., & Bikson, M. (2007). Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *Journal of Neuroscience*, 27(11), 3030-3036.
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S.P., Tufik, S., ... & Valle, A. C. (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: A randomized, sham-controlled study. *Pain Practice*, 7(4), 297-306.

- 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*(5), 518-525.
- Salih, F., Khatami, R., Steinheimer, S., Hummel, O., Kühn, A., & Grosse, P. (2005). Inhibitory and excitatory intracortical circuits across the human sleep-wake cycle using paired pulse transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology, 565*(2), 695-701.
- Sánchez-Escandón, O., Arana-Lechuga, Y., Terán-Pérez, G., Ruiz-Chow, A., González-Robles, R., Shkurovich-Bialik, P., ... & Velázquez-Moctezuma, J. (2016). Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep pattern and quality of life in patients with focal epilepsy. *Sleep Medicine, 20*, 37-40.
- Siclari, F., Bernardi, G., Riedner, B. A., LaRocque, J.J., Benca, R. M., & Tononi, G. (2014). Two distinct synchronization processes in the transition to sleep: a high-density electroencephalographic study. *Sleep, 37*(10), 1621-1637.
- Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 21*(9), 1209-1212.
- Smith, M.J., Keel, J.C., Greenberg, B. D., Adams, L. F., Schmidt, P.J., Rubinow, D. A., & Wassermann, E. M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology, 53*(9), 2069-2069.
- Smith, R.C., Gouin, P. R., Minkley, P., Lyles, J., van Egeren, L., Adams, T., ... & Hulce, V. (1992). Periodic limb movement disorder is associated with normal motor conduction latencies when studied by central magnetic stimulation—successful use of a new technique. *Sleep, 15*(4), 312-318.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Medicine Reviews, 5*(6), 491-506.
- Song, P., Lin, H., Li, S., Wang, L., Liu, J., Li, N., & Wang, Y. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: a TMS-EEG study. *Sleep Medicine, 56*, 157-163.
- Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R., & Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science, 294*(5544), 1052-1057.
- Thibaut, A., Russo, C., Morales-Quezada, L., Hurtado-Puerto, A., Deitos, A., Freedman, S., ... & Fregni, F. (2017). Neural signature of tDCS, tPCS and their combination: Comparing the effects on neural plasticity. *Neuroscience Letters, 637*, 207-214.
- Thut, G., & Miniussi, C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences, 13*(4), 182-189.
- Voss, U., Holzmann, R., Hobson, A., Paulus, W., Koppehele-Gossel, J., Klimke, A., & Nitsche, M. A. (2014). Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nature Neuroscience, 17*(6), 810.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007) Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering, 9*, 527-565.

- Wirth, M., Rahman, R.A., Kuenecke, J., Koenig, T., Horn, H., Sommer, W., & Dierks, T. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*, 49(14), 3989-3998.
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C.S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PloS one*, 5(11), e13766.

