



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

SAPIENZA – UNIVERSITÀ DI ROMA
FACOLTÀ DI PSICOLOGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN PSICOLOGIA DINAMICA E CLINICA

*Utilizzo della EEG Connectivity Network Analysis per lo studio dei
Disturbi Dissociativi*

TUTOR

Prof. Benedetto Farina

DOTTORANDO

Enrico Maria Valenti

1211692

COTUTOR

Prof.ssa Anna Maria Speranza

COTUTOR

Ing. Fabrizio De Vico Fallani

XXXII Ciclo di dottorato

*Dedicata alla
mia Famiglia*

INDICE

Introduzione	1
I. Stato dell'arte	6
1.1 - La dissociazione e i Disturbi Dissociativi	6
1.2 - Le tecniche di neuroimmagine e l'Elettroencefalografia	15
1.3 - La Network Analysis	18
1.4 - L'ipotesi dello studio	29
II. Metodi e Risultati	31
2.1 - Metodi	31
2.1.1. - Partecipanti	31
2.1.2. - Procedura	33
2.1.3. - Registrazione EEG	34
2.1.4. - Costruzione della matrice di connettività funzionale	35
2.1.5. - Network Analysis	39
2.1.6 - Analisi Statistica	41
2.2 - Risultati	42
III. Discussioni	46
3.1 Limiti e prospettive future	52
Bibliografia	56

INTRODUZIONE

La concettualizzazione del cervello come una struttura complessa, caratterizzata da elementi interconnessi, è di lunga data. Risale addirittura al 1906, quando Camillo Golgi e Ramon Y Cajal condivisero il Premio Nobel, anche se con idee diverse (Jacobson, 1995; Rapport, 2005). Tuttavia, essendo un fenomeno complesso, va inquadrato attentamente mediante l'utilizzo di un framework teorico. Questo perché, come sottolineato da Cornelis Stam (citando Carter Butts), *to represent an empirical phenomenon as a network is a theoretical act* (Stam & van Straaten, 2012).

Un network complesso è infatti molto di più che la semplice somma dei suoi elementi, o la somma delle sue interazioni: è un sistema che ha delle peculiari caratteristiche che richiedono precise teorie matematiche per essere comprese (Newman, Barabasi, & Watts, 2006). A tal fine, negli ultimi anni studiosi e ricercatori si sono impegnati a sviluppare e potenziare la *network theory*, che ha permesso di introdurre nuovi modelli matematici finalizzati allo studio di fenomeni complessi in ambiti come la fisica, lo studio dei sistemi di trasporto, la comunicazione, la biologia, la sociologia e la psicologia (Boccaletti, Latora, Moreno, Chavez, & Hwang, 2006; Borgatti, Mehra, Brass, & Labianca, 2009).

Grazie a questi modelli, oggi siamo in grado di effettuare studi quantitativi sul cervello umano, che ci permettono di comprendere meglio fenomeni complessi come la crescita, lo sviluppo, l'apprendimento, la plasticità cerebrale e il fallimento (come nel caso di determinate patologie) del funzionamento di determinati network

neurali (Stam & van Straaten, 2012). In particolare, è divenuto possibile studiare le caratteristiche topologiche dei network cerebrali, la loro architettura, e il modo in cui il cervello si organizza mediante quella che è stata definita come *hierarchical modularity* (Stam & van Straaten, 2012).

Questo è stato reso possibile anche grazie mediante la migliore e più diffusa applicazione delle tecniche di neuroimmagine. Infatti, grazie all'utilizzo di metodologie come l'elettroencefalografia o la magnetoencefalografia (MEG), è oggi possibile indagare nel dettaglio *come* diverse aree cerebrali comunicano, e *come* tale comunicazione fallisca in determinate condizioni patologiche (Stam & van Straaten, 2012).

L'utilizzo combinato di queste tecniche e della network theory non è solamente il metodo più efficace e diretto per valutare le funzionalità del cervello umano, bensì permettono anche di inquadrarlo come sistema complesso in continua evoluzione (Nunez, 2010). A tal fine, il presente studio si prefigge, mediante l'utilizzo della EEG Connectivity Network Analysis, di valutare in maniera esplorativa le caratteristiche topologiche di global e local efficiency di pazienti caratterizzati da Disturbi Dissociativi, confrontati con un gruppo di controllo.

Ad oggi, con il termine dissociazione si fa riferimento a tre concetti, ovvero ad una categoria diagnostica, ad un cluster di sintomi e ad un processo patogenetico che trae origine dalle esperienze trauma-correlate (Farina, Liotti, & Imperatori, 2019).

Gli eventi traumatici possono infatti causare il fenomeno del distacco dissociativo, impedendo la normale integrazione dell'esperienza nella memoria della persona, e, se ripetute nel tempo, possono portare al fenomeno della

compartimentazione dissociativa e alla frammentazione della coscienza (Farina & Liotti, 2013; E. R. Nijenhuis, Spinhoven, Vanderlinden, van Dyck, & van der Hart, 1998; Putnam, 1997; Schore, 2009).

Fenomeni complessi come la coscienza, la memoria e la cognizione dipendono in larga parte da ampi network cerebrali e dalla capacità di integrazione delle informazioni del nostro cervello (Farina et al., 2014; Rees, Kreiman, & Koch, 2002; Singer, 2001; Terhune, Cardena, & Lindgren, 2011; Tononi & Christof, 2008; Varela, Lachaux, Rodriguez, & Martinerie, 2001).

Alterazioni di queste funzioni (come quelle caratteristiche della dimensione traumatico-dissociativa, Farina et al. 2019) potrebbero dunque essere collegate a possibili modifiche della capacità di *networking* del nostro cervello (Bob & Svetlak, 2011; Farina et al., 2014; Liotti & Farina, 2011; Simeon, 2009; Terhune et al., 2011).

Come anticipato in precedenza, oggi mediante l'applicazione delle tecniche di neuroimmagine e la Network Analysis, è possibile andare a indagare le caratteristiche funzionali del cervello umano, che può essere rappresentato come un vero e proprio network composto da *nodi* e da *connessioni* tra nodi (De Vico Fallani, Richiardi, Chavez, & Achard, 2014). I nodi di questo network raffigurano diverse regioni anatomiche, e i collegamenti tra i nodi la dipendenza temporale dell'attività neuronale regionale, rappresentanti pattern di comunicazione funzionale tra le diverse aree cerebrali (De Vico Fallani et al., 2014). Mediante la costruzione e l'analisi di questo network, è possibile andare a valutare le principali caratteristiche topologiche del cervello umano (De Vico Fallani et al., 2014).

La plausibile alterazione della capacità di networking del cervello nei Disturbi Dissociativi (Farina et al., 2014; Liotti & Farina, 2011) e la possibilità di indagare questi network mediante l'utilizzo delle tecniche di neuroimmagine e la Network Analysis (Achard & Bullmore, 2007; De Vico Fallani et al., 2014; Latora & Marchiori, 2001) hanno fornito il razionale alla base del presente studio. È da sottolineare che, al giorno d'oggi, questo sembra essere il primo studio ad aver usato la tecnica della Network Analysis per lo studio dei Disturbi Dissociativi.

In assenza di precedenti studi non è stato possibile fornire una solida ipotesi di partenza. È stato tuttavia ipotizzato che, in virtù delle caratteristiche intrinseche dei Disturbi Dissociativi, sarebbe stato plausibile trovare delle possibili alterazioni nei principali indici topologici che valutano la capacità di integrare le informazioni di un sistema e la capacità del sistema a resistere al fallimento e a trasferire efficacemente le informazioni a livello locale, come la global e la local efficiency (Achard & Bullmore, 2007; Latora & Marchiori, 2001). È questo il motivo per cui sono stati scelti questi indici di networking per valutare la differenza tra popolazioni.

È stato dunque effettuato il reclutamento di pazienti con Disturbi Dissociativi (n = 13) e di partecipanti normativi (assenza di patologie mediche e psicologiche) per il gruppo di controllo (n = 16). I criteri di esclusione sono stati: 1) mancini 2) trauma cranico 3) presenza di patologie di ordine medico e neurologico 4) utilizzo di droghe o farmaci interferenti con l'attività del sistema nervoso centrale nelle tre settimane precedenti la registrazione; 4) presenza di anomalie nel tracciato elettroencefalografico.

Il protocollo utilizzato si è basato su metodologie ben rappresentate in bibliografia e ampiamente descritte nel Capitolo II. È stata effettuata una registrazione Elettroencefalografica in *resting state* con una cuffia a 19 elettrodi considerando le bande di frequenza δ (0.5–4 Hz), θ (4.5–7.5 Hz), α (8–12.5 Hz), β (13–30 Hz), γ (30.5–100 Hz), ed è stata estratta una matrice di Functional Connectivity 84 x 84 (rappresentanti le 84 aree di Brodmann) mediante la computazione della *lagged phase synchronization*. È stato applicato un *threshold* al fine di mantenere esclusivamente le connessioni più significative (De Vico Fallani, Latora, & Chavez, 2017) e la matrice risultante è stata binarizzata. Successivamente, sono state effettuate le computazioni di global e local efficiency.

Dallo studio è emersa una differenza significativa con dimensione dell'effetto larga tra le popolazioni nella banda theta: i risultati hanno evidenziato una minore local efficiency nel gruppo dei pazienti con Disturbi Dissociativi rispetto al gruppo di controllo ($0,1098 \pm 0,0583$ vs $0,1718 \pm 0,0540$; Mann-Whitney $U = 162$, $p = 0,01$; Cohen's $d = 1,0995$). Il risultato permane significativo anche a seguito della correzione di Bonferroni ($p = 0,05$).

I risultati sembrano suggerire che i pazienti con Disturbi Dissociativi potrebbero essere caratterizzati da un network meno equilibrato, caratterizzato da una minore efficienza nella connettività funzionale locale, e dunque meno resistente al fallimento, ovvero meno *fault tolerant*.

Il contributo fornito da questo studio si affianca a quelli che, nell'ultimo decennio, hanno utilizzato strumenti avanzati di elaborazione del segnale al fine di aumentare la nostra conoscenza del funzionamento del cervello umano.

CAPITOLO I

STATO DELL'ARTE

1.1 La dissociazione

Ad oggi, la nozione di *dissociazione* crea non poca confusione in ambito di ricerca e in ambito clinico (Farina et al., 2019; Van der Hart & Dorahy, 2009). Questo è dovuto in parte al fatto che la parola *dissociazione* viene utilizzata per indicare tre concetti differenti, ma in relazione tra loro (Farina & Liotti, 2013; Farina et al., 2019; Farina et al., 2014; Howell, 2005, 2011; Liotti & Farina, 2016; Schimmenti & Sar, 2019):

1. Una categoria diagnostica;
2. Un cluster di sintomi, come ad esempio la derealizzazione o la depersonalizzazione;
3. Un vero e proprio processo patogenetico, che vede la sua eziologia nelle esperienze legate al trauma e che interferisce in maniera grave con la nostra capacità di integrazione delle funzioni mentali.

Nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5° edizione (DSM 5), la dissociazione viene descritta come la *perdita delle normali capacità integrative della mente umana*: viene quindi evidenziata una discontinuità in funzioni *normalmente integrate* (American Psychiatric Association, 2013). Queste importanti disfunzioni sono gravi e possono potenzialmente andare ad intaccare

ogni area della vita psichica di un individuo (American Psychiatric Association, 2013).

L'outcome del processo dissociativo è dunque una dis-integrazione delle solitamente integrate funzioni mentali superiori, come la coscienza, la memoria, l'identità, la percezione del proprio corpo e la percezione del mondo esterno (American Psychiatric Association, 2013; Farina, Mazzotti, Pasquini, Nijenhuis, & Di Giannantonio, 2011; Frewen & Lanius, 2015; E. Nijenhuis & den Boer, 2009; E. R. Nijenhuis & van der Hart, 2011; van der Hart, Nijenhuis, & Steele, 2005). Altre importanti funzioni che tipicamente vengono coinvolte nel processo dissociativo sono la regolazione degli impulsi, la regolazione emotiva, la capacità di percepire correttamente l'immagine corporea e la memoria autobiografica (Carlson, Yates, & Sroufe, 2009; Frewen & Lanius, 2015; Hopper, Frewen, van der Kolk, & Lanius, 2007; Meares, 1999; Schmahl, Lanius, Pain, & Vermetten, 2010; Van der Hart, Nijenhuis, & Steele, 2006; van der Kolk et al., 1996).

Di recente, per apprezzare e indagare meglio le manifestazioni dissociative, sono stati proposti due cluster sintomatologici, definiti *detachment* e *compartmentalization*, ovvero distacco e compartimentazione (Holmes et al., 2005).

Il *distacco* è definito come quell'esperienza alterata dello stato di coscienza in cui l'individuo percepisce una "separazione" da certi aspetti dell'esperienza quotidiana: si parla di depersonalizzazione quando questa separazione riguarda aspetti del sé (le proprie emozioni, il proprio pensiero, il proprio corpo, la propria

identità), e di derealizzazione quando il senso di distacco è riferito al mondo esterno (Liotti & Farina, 2011).

La *compartimentazione* invece riguarda la cosiddetta coscienza cognitiva, e viene definita così in quanto le sue componenti risultano essere prevalentemente verbali (Liotti & Farina, 2011). Esempi importanti di compartimentazione sono l'*Amnesia Dissociativa*, in cui non si può accedere ad un'informazione in memoria a causa del fenomeno dissociativo, e gli *stati dell'io non integrati*, dove è impedita la sintesi dei significati personali (Liotti & Farina, 2011).

Un ulteriore importante contributo alla comprensione del fenomeno deriva da Van der Hart e colleghi (2006), che nella loro *teoria strutturale della dissociazione* affermano che di per sé la *compartimentazione* costituisce il nucleo della sintomatologia dissociativa, mentre i sintomi di *detachment* rappresentano le modalità con cui questo processo emerge.

Quindi, la concettualizzazione della dissociazione si basa su una nozione fondamentale, sua opposta: quello di *normale integrazione* (Farina et al., 2019), ovvero quella funzione fondamentale relativa alla capacità naturale della mente umana di *integrare le informazioni* (Pessoa, 2017). Tale concettualizzazione deriva dalla "*désagrégation*" di Pierre Janet, che il secolo scorso propose questa nozione per indicare la perdita della normale capacità integrativa della mente umana, dovuta dal collasso strutturale dei livelli funzionali della mente umana a causa di emozioni esplosive e violente spesso collegate a *vissuti traumatici* (Farina & Liotti, 2013; van der Hart & Dorahy, 2006).

Per comprendere meglio il fenomeno dissociativo risulta dunque opportuno notare lo stretto collegamento che questo ha con il *trauma*: si parla spesso infatti di *Dimensione Traumatico-Dissociativa* (Farina et al., 2019). È infatti da quasi un secolo che studi epidemiologici ed esperienze cliniche associano i due fenomeni (Carlson et al., 2009; Dalenberg et al., 2012; Farina & Liotti, 2013; Lanius et al., 2010; Van der Kolk, 2005; van der Kolk, Roth, Pelcovitz, Sunday, & Spinazzola, 2005). Il trauma psicologico infatti causa il *distacco* dall'esperienza tipica che solitamente abbiamo di noi stessi e del mondo esterno, e causa la sintomatologia dissociativa, come ad esempio la depersonalizzazione e la derealizzazione (Liotti & Farina, 2011).

Questo vale anche, e soprattutto, per quei traumi continuativi che possono avvenire durante lo sviluppo del bambino e che possono scaturire da contesti familiari abusanti. È il caso del cosiddetto *Trauma dello Sviluppo*, definito in letteratura anche come *Complex Post-Traumatic Stress Disorder*, *Developmental Trauma*, *Early Relation Trauma*, o *Attachment Trauma* (Isobel, Goodyear, & Foster, 2017; Schore, 2009).

Questo perché l'effetto e la forza del trauma non dipendono esclusivamente dalla *gravità* dell'evento in sé, ma da quanto questo supera la capacità dell'individuo di *far fronte* alla situazione traumatica (Farina et al., 2019; Herman, 1992). Durante lo sviluppo i bambini sono in una condizione di estrema vulnerabilità, in quanto dipendono fortemente dal loro caregiver per sopravvivere (Bowlby, 1982; Liotti, 1994, 2017). E se questo caregiver risulta essere abusante o fortemente trascurante, l'esperienza interpersonale si tramuta in traumatica, in

quanto supera ampiamente le capacità di coping dell'individuo (Isobel et al., 2017; Liotti, 1994): una fonte che dovrebbe portare protezione, e che viene ricercata al bisogno (caregiver), risulta essere allo stesso tempo fonte di pericolo (Granqvist et al., 2017).

Questo provoca una disorganizzazione dei pattern di attaccamento dell'individuo (per approfondimenti si rimanda alla teoria dell'attaccamento di Bowlby, 1982) e la dis-integrazione delle funzioni mentali in sviluppo: è il cosiddetto *attaccamento disorganizzato* (Forslund, Kenward, Granqvist, Gredeback, & Brocki, 2017; Granqvist et al., 2017; Main & Esse, 1990; Main & Solomon, 1986).

Questa forma di attaccamento, e le esperienze traumatiche ad esso collegate, possono andare ad interferire, come vedremo poco più avanti, con il corretto sviluppo neuroanatomico delle strutture cerebrali implicate nel controllo e la gestione di importanti processi che coinvolgono aspetti cognitivi, emotivi e metacognitivi (Cassidy & Shaver, 2008; Fonagy & Target, 2008; Gander & Buchheim, 2015; Vrticka & Vuilleumier, 2012).

Dunque, vi è una importante relazione causale tra il *Trauma dello Sviluppo* e la sintomatologia dissociativa, che riguarda il meccanismo patogenetico sottostante ai due fenomeni (Briere, Scott, & Weathers, 2005; Farina et al., 2019; Sar, 2011, 2017).

Come anticipato in precedenza, le esperienze traumatiche sorpassano le normali capacità di difesa di una persona (Farina & Liotti, 2013; Schore, 2009). Caratteristico di queste esperienze è il fallimento e la disattivazione del sistema

simpatico-adrenergico (risposte di attacco o fuga) e l'emersione di una risposta difensiva più arcaica (una risposta del vago non mielinizzato, detto anche *Complesso dorso-vagale*), finalizzata da un punto di vista evolutivo a fornire protezione nelle situazioni di pericolo estremo di vita (Liotti & Farina, 2011; Schore, 2009). Questa risposta è caratterizzata da un'immobilità cataplettica e da una disattivazione delle funzioni mentali superiori, il tutto finalizzato alla protezione della persona dalla sofferenza incombente e a fornire un'ultima forma di difesa attraverso la *morte apparente* (Porges, 1997, 2001).

L'attivazione di questo arcaico sistema di difesa provoca la dis-integrazione dei livelli funzionali della mente normalmente integrati, causa il *distacco dissociativo*, previene la normale integrazione dell'esperienza nella memoria della persona e, nel lungo periodo, può portare alla *compartimentazione* e alla frammentazione della coscienza (Farina & Liotti, 2013; E. R. Nijenhuis et al., 1998; Putnam, 1997; Schore, 2009).

Il ricorso continuo a questi processi dissociativi trauma-correlati durante la crescita (dovuti a condizioni percepite di estremo pericolo, come un caregiver abusante/trascurante) può interferire gravemente con lo sviluppo del cervello di una individuo (De Bellis & Zisk, 2014; Teicher & Samson, 2016; Teicher, Samson, Anderson, & Ohashi, 2016). L'esposizione continuativa a stress cronico indotto da relazioni interpersonali disfunzionali infatti attiva una risposta neuroendocrina che, a lungo andare, provoca dei veri e propri danni microanatomici cerebrali (Liotti & Farina, 2011). Questo sembrerebbe essere dovuto secondo Bremner (2005) dalla neurotossicità causata dal rilascio simultaneo di glucocorticoidi e noradrenalina.

L'attivazione ripetuta dello stato iperadrenergico e il rilascio continuo di corticosteroidi infatti sembrano inibire il *nerve growth factor*, ostacolano l'espansione dei dendriti, la genesi di nuove sinapsi e causano il fenomeno del *synaptic pruning* (De Bellis, 2005; Liotti & Farina, 2011; Schore, 2009; Schulder & Lyons-Ruth, 2004; Wagner, Baskaya, Dahmen, Lieb, & Tadic, 2010).

Questi danni microanatomici cerebrali possono intaccare la capacità di “*fare network*” del cervello, rappresentando così il principale corrispettivo neurologico che caratterizza i pazienti con Disturbi Dissociativi (Frewen & Lanius, 2006; Lanius et al., 2010; Liotti & Farina, 2011; Schore, 2009; Spitzer et al., 2004; Sullivan et al., 2006).

Recentemente in bibliografia è stato infatti dimostrato che le funzioni mentali integrative superiori dipendono in larga parte dal corretto funzionamento di ampi network cerebrali (Terhune et al., 2011; Tononi & Christof, 2008), che operano grazie ad un'azione combinata e sincrona di diverse popolazioni di neuroni (Farina et al., 2014).

Un corretto interscambio di informazioni mediante questa complessa rete di network permette attività complesse come la percezione, la memoria, la coscienza e la cognizione (Rees et al., 2002; Singer, 2001; Varela et al., 2001).

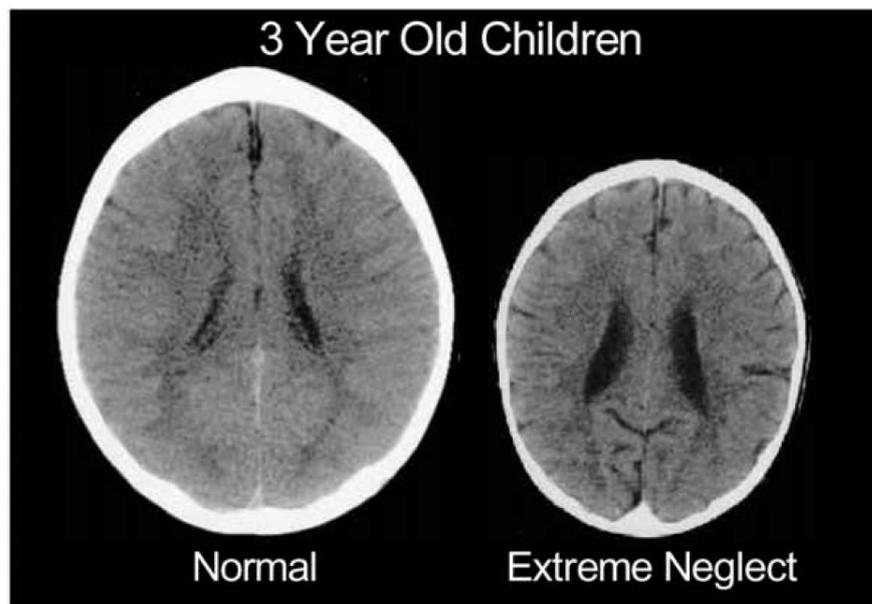


Figura 1. Sviluppo cerebrale compromesso a seguito di trauma dello sviluppo (Perry, 2002). Nel dettaglio, in questa immagine è possibile apprezzare l'effetto negativo che ha il *neglect* sul cervello. L'immagine a sinistra è di un bambino di tre anni cresciuto in un contesto "sano". L'immagine a destra invece è di un bambino con *neglect* estremo, ed è caratterizzata da ventricoli allargati e da atrofia corticale.

Un'alta efficienza di questa rete di network risulta essere fondamentale dunque per una sana crescita di un bambino, e per questo viene vista spesso come un vero e proprio marker indicante un corretto sviluppo corticale (Uhlhaas, Roux, Rodriguez, Rotarska-Jagiela, & Singer, 2010). Al contrario, la sua *disruption* invece (come visto in Figura 1) è stata osservata in pazienti caratterizzati da *Trauma dello Sviluppo* (Farina et al., 2014; Miskovic, Schmidt, Georgiades, Boyle, & Macmillan, 2010) e altre psicopatologie (Bob, Susta, Glaslova, & Boutros, 2010; Bob & Svetlak, 2011; Velikova et al., 2010).

Ad oggi dunque, la dissociazione viene inquadrata mediante una *prospettiva neurobiologica*, che vede alla base del processo patogenetico una *disruption* dell'efficienza di comunicazione funzionale di ampi network corticali (Bob & Svetlak, 2011; Farina et al., 2014; Simeon, 2009; Terhune et al., 2011).

Questo tipo di studi, che hanno analizzato nel dettaglio le caratteristiche funzionali del cervello umano, sono state rese possibili grazie alle tecniche di *neuroimmagine*.

Le tecniche di neuroimmagine permettono di studiare, direttamente o indirettamente, la struttura, la funzionalità e la neurobiologia del cervello e del sistema nervoso (Filler, 2010). Le attrezzature per il neuroimaging sono state sempre molto costose, ma nel corso degli ultimi cinquant'anni si è potuto assistere ad una “democratizzazione” nel campo delle neuroscienze, grazie ad una sostanziale riduzione dei costi di utilizzo e a macchinari che sono diventati sempre più (relativamente) economici. Questo ha permesso una diffusione di questi strumenti e un aumento significativo del numero di lavori e studi che oggi è possibile apprezzare in ambito bibliografico.

1.2 Le tecniche di neuroimmagine e l'Elettroencefalografia

Il neuroimaging si avvale di diversi strumenti e di diverse metodologie. In ambito ospedaliero e accademico sono svolti con costanza studi che fanno utilizzo di Risonanza Magnetica Funzionale, MEG e Spettroscopia Funzionale nel vicino infrarosso.

Tra le tecniche di neuroimmagine, una tra le più utilizzate è sicuramente l'Elettroencefalografia (EEG). L'EEG è una tecnica ad altissima risoluzione temporale che permette la registrazione del segnale elettrico risultante dall'attività di popolazioni di neuroni (Louis & C., 2016). Questa attività viene registrata mediante l'utilizzo di sensori, o elettrodi, che vengono applicati sullo scalpo mediante un posizionamento standard chiamato *sistema internazionale 10-20* (Homan, Herman, & Purdy, 1987).

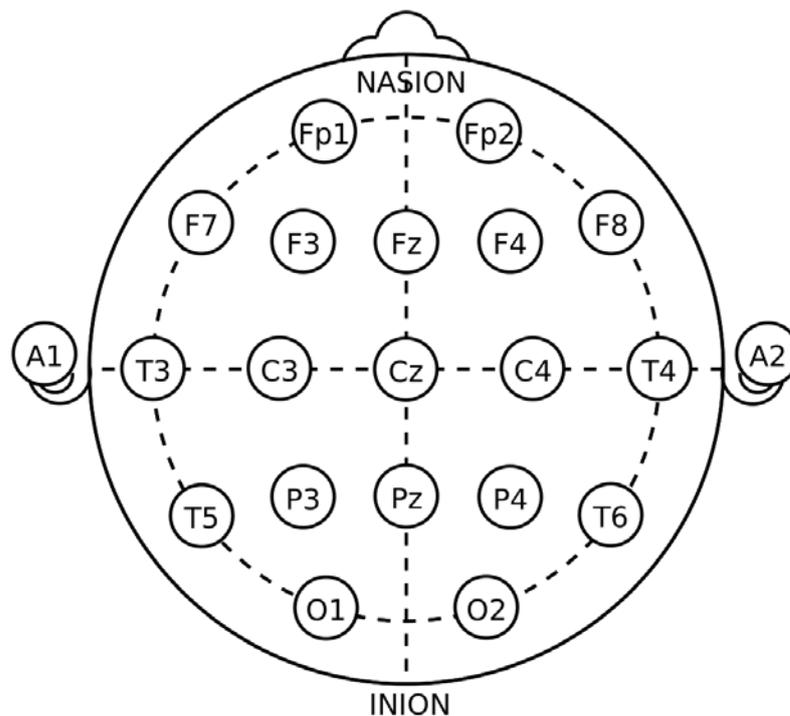


Figura 2. Posizionamento degli elettrodi secondo il sistema internazionale 10-20.

Questo è un sistema standardizzato finalizzato a mantenere possibile il confronto tra soggetti o tra popolazioni di soggetti (Homan et al., 1987; Louis & C., 2016). Vengono fornite delle coordinate partendo da due punti di repère cranici, definiti *nasion* (corrispondente all'attaccatura del naso) e *inion* (corrispondente alla base dell'osso occipitale) (Homan et al., 1987; Louis & C., 2016), che permettono di valutare l'attività elettrica del cervello in posizioni ben definite (Homan et al., 1987; Louis & C., 2016).

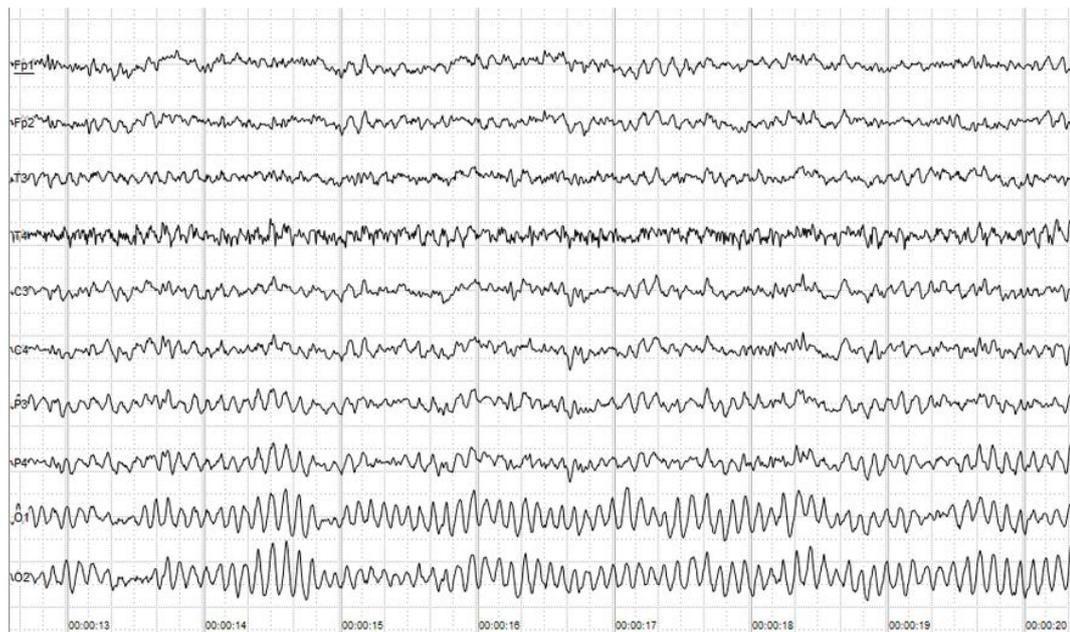


Figura 3. Esempio di tracciato EEG. Ogni traccia viene registrata da un elettrodo diverso, e rappresenta l'attività elettrica di porzioni di cervello diverse.

Il segnale che viene registrato non è tuttavia riferibile alla sola attività elettrica del cervello: è infatti possibile ottenere delle interferenze dovute a segnali elettrici di tipo biologico (come ad esempio l'attività cardiaca o muscolare) o di tipo

ambientale (come le interferenze che possono essere dovute alla corrente alternata) (Louis & C., 2016).

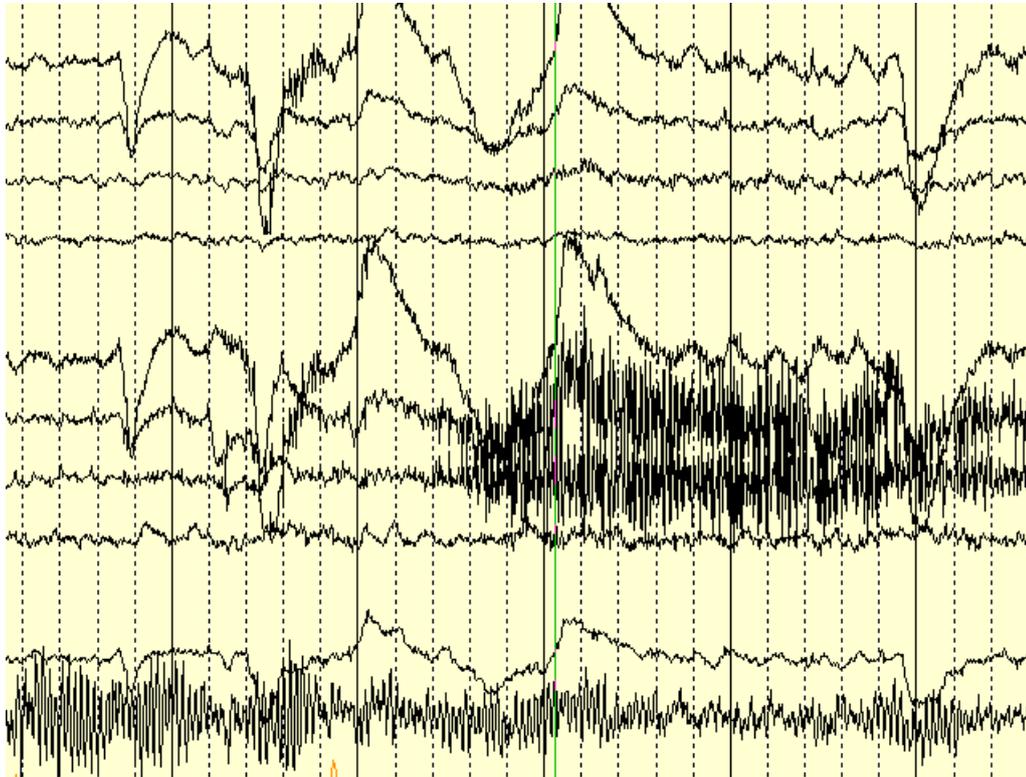


Figura 3. Esempio di artefatti del tracciato EEG. Questi vanno rimossi prima di effettuare l'analisi dati. Questo processo può essere effettuato manualmente, o mediante l'Independent Component Analysis (Hoffmann & Falkenstein, 2008; Iriarte et al., 2003; Jung et al., 2000).

Queste interferenze, definite *artefatti*, possono influenzare pesantemente l'outcome delle analisi che verranno effettuate sul tracciato: è opportuno dunque rimuoverle mediante filtraggio del segnale, tagliando il tracciato manualmente o effettuando l'analisi delle componenti indipendenti (o ICA, *Independent Component Analysis*) (Hoffmann & Falkenstein, 2008; Iriarte et al., 2003; Jung et al., 2000; Louis & C., 2016).

Completata la rimozione degli artefatti, il tracciato risulta “pulito” e possono essere effettuate diverse tipologie di analisi che vengono tipicamente usate nel campo delle neuroscienze come la *Functional Connectivity* e la *Network Analysis*.

1.3 La Network Analysis

Grazie alle tecniche di neuroimmagine, il cervello umano oggi può essere rappresentato come un *network*: un sistema interconnesso dove i *nodi* rappresentano diverse aree cerebrali, e gli *archi* (o connessioni tra i nodi) rappresentano le vie di comunicazione tra queste aree (De Vico Fallani et al., 2014).

Mediante la misurazione della dipendenza temporale legata all’attivazione di diverse regioni cerebrali (tramite l’utilizzo di tecniche di neuroimmagine come l’EEG), è possibile ricavare un indice di connettività funzionale (Functional Connectivity) che permette di valutare i pattern di interazione tra le suddette aree (Stephan et al., 2000). Il risultato è una matrice $N \times N$ (dove con N si indica il numero di *nodi*, in questo caso regioni cerebrali) rappresentante le interconnessioni che avvengono nel cervello, che può essere dunque trattata come un vero e proprio network, o *grafo* (De Vico Fallani et al., 2014), e che può essere studiata mediante la *Network Analysis*. È opportuno a questo punto entrare meglio nel dettaglio e fornire qualche definizione.

Si è parlato poco sopra di *nodi* e *archi*. Questi non sono altro che elementi di un *grafo*, ovvero una rappresentazione matematica di un network del mondo reale (Sporns, 2010). Qualsiasi sistema interconnesso può essere rappresentato mediante

un grafo: una rete ferroviaria, un network di siti internet, una rete di lavoratori all'interno di un'azienda o, appunto, diverse regioni di un cervello (Sporns, 2010).

Come anticipato in precedenza, i nodi rappresentano gli elementi fondamentali del sistema, mentre gli archi le connessioni tra diadi di nodi (Sporns, 2010).

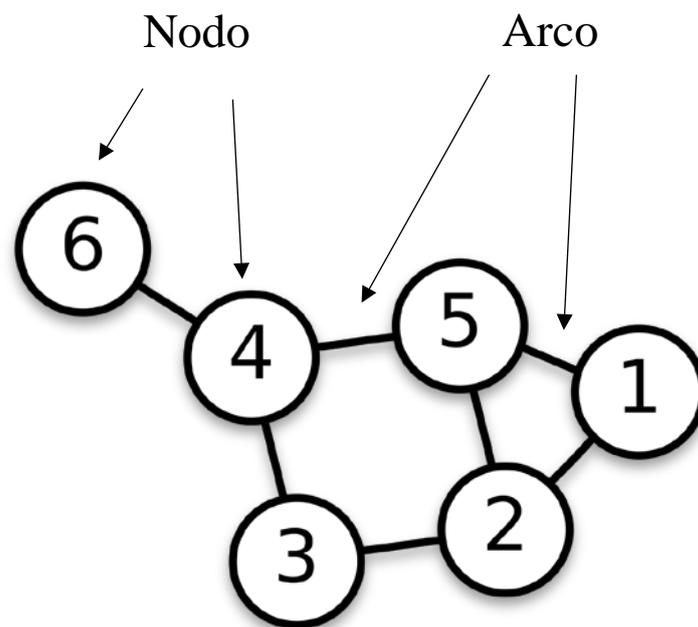


Figura 4. Esempio di un grafo

Come anticipato, in ambito neuroscientifico il grafo che viene analizzato è una rappresentazione matematica del cervello (Sporns, 2010). Tuttavia, va precisato che tale rappresentazione non indica necessariamente una serie di connessioni *strutturali* (anatomiche), bensì una dipendenza statistica temporale tra diverse regioni cerebrali (De Vico Fallani et al., 2014).

Per ottenere questo grafo è necessario seguire con precisione una delicata *pipeline*.

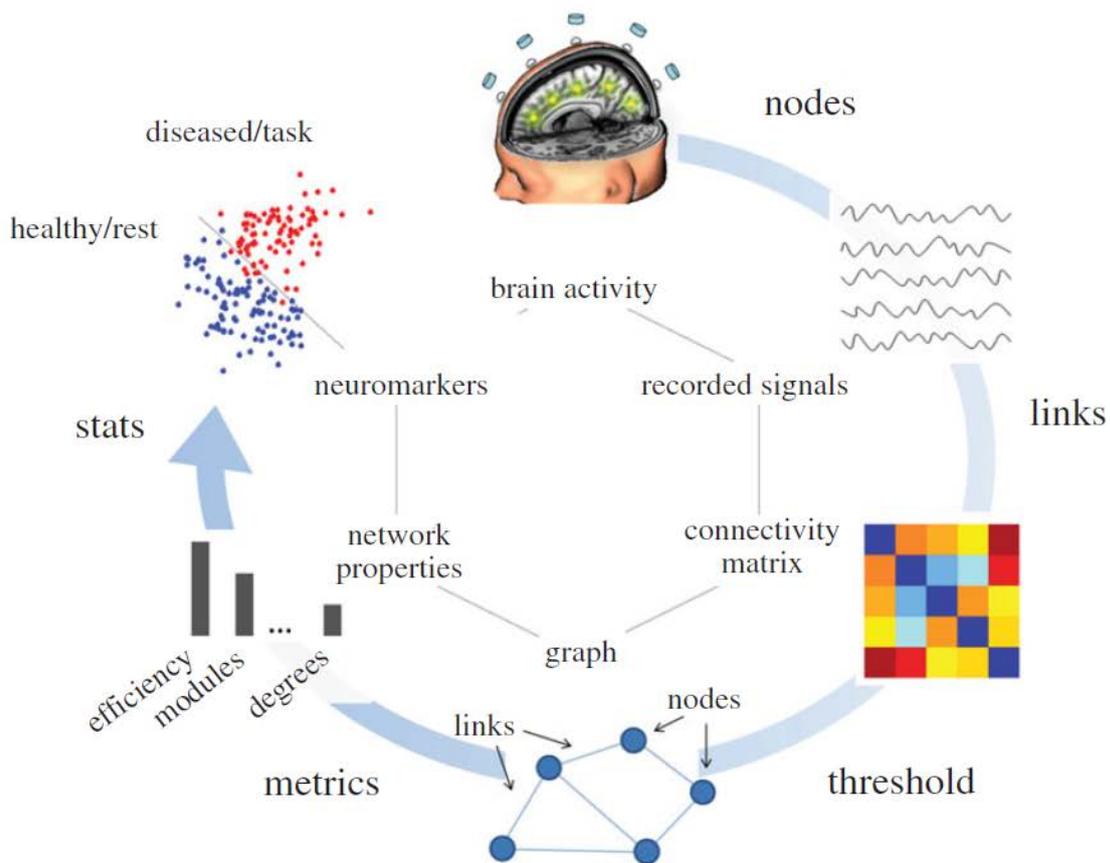


Figura 5. Pipeline per l'ottenimento di un *functional brain network*, e *Network Analysis* (adattato da De Vico Fallani et al., 2014). 1) I nodi, che rappresentano specifiche regioni cerebrali, sono scelti in base alla tecnica di neuroimmagine che si vuole utilizzare. 2) Gli archi sono ottenuti mediante la misurazione della Functional Connectivity tra le regioni cerebrali. 3) Viene applicato un threshold al fine di mantenere esclusivamente le connessioni più significative. 4) Vengono utilizzate le metriche di Network Analysis per ottenere le caratteristiche topologiche. 5) Analisi statistica per valutare le differenze tra popolazioni.

Tale pipeline prevede la registrazione dell'attività cerebrale mediante l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine, la costruzione del network mediante l'estrazione della matrice di Functional Connectivity, l'applicazione di un threshold al fine di mantenere le connessioni più significative del network, l'estrazione delle metriche del grafo al fine di comprenderne le caratteristiche topologiche, e infine l'applicazione delle procedure statistiche per ottenere una differenziazione tra popolazioni (De Vico Fallani et al., 2014).

Il primo passo da effettuare è dunque quello di definire i *nodi*. Questa scelta dipende in larga parte dalla tecnica di neuroimmagine che si vuole utilizzare (De Vico Fallani et al., 2014). Tipicamente, con l'EEG i nodi sono rappresentati dagli elettrodi (Bassett & Bullmore, 2009; Stam & Reijneveld, 2007). Tuttavia, questo porta al problema del *volume conduction* (De Vico Fallani et al., 2014), una conseguenza del misurare un potenziale elettrico a distanza dalla sua origine (Rutkove, 2007): una sorta di “rumore di fondo” del cervello dovuto al fatto che tra il sensore poggiato sullo scalpo e il potenziale da registrare vi sono cranio, meningi e liquido cefalorachidiano. Per ovviare a questo problema, e ottenere una corretta misurazione, è possibile utilizzare degli indici di Functional Connectivity che permettano di attenuare gli effetti della *volume conduction*, come ad esempio la *lagged coherence* o la *lagged phase synchronization* (De Vico Fallani et al., 2014; Farina et al., 2014; Nunez et al., 1997; Pascual-Marqui, 2007; Pascual-Marqui et al., 2011). Questo perché i campi elettrici che si propagano attraverso la *volume conduction* si diffondono alla velocità della luce, mentre il segnale effettivo della connettività impiega del tempo e accumula un ritardo a causa della *conduzione assonale* (Farina et al., 2014; Stam, Nolte, & Daffertshofer, 2007). Dunque,

mediante l'applicazione degli indici sopra descritti è possibile valutare i potenziali generati dall'attività neuronale effettiva e di escludere quelli legati alla volume conduction (Thatcher, Krause, & Hrybyk, 1986).

Dopo aver definito i nodi, il passo successivo è quello di valutare gli *archi*, le connessioni tra i nodi (De Vico Fallani et al., 2014). Questo viene effettuato mediante la computazione della Functional Connectivity, finalizzata a valutare la dipendenza temporale tra due segnali dell'attività cerebrale (Fingelkurts, Fingelkurts, & Kahkonen, 2005). Questa tecnica può essere utilizzata su registrazioni provenienti da qualsiasi forma di acquisizione del segnale, come Risonanza Magnetica Funzionale, MEG o EEG (De Vico Fallani et al., 2014). Come anticipato in precedenza, il risultato è una matrice $N \times N$ i cui valori sono rappresentativi della forza di connessione tra due nodi: solitamente più alto è il valore, più forte è quella che viene definita *connessione funzionale* (De Vico Fallani et al., 2014).

Occorre a questo punto fare una precisazione. Nonostante l'utilizzo di diverse metodologie, come quelle per ridurre l'effetto della volume conduction, nella matrice ottenuta possono essere ancora presenti dei fenomeni non legati all'attività neurale (Achard, Bassett, Meyer-Lindenberg, & Bullmore, 2008). Questi possono portare a dei risultati spuri e non autentici nelle analisi finali (De Vico Fallani et al., 2014). Può essere dunque utile filtrare la matrice mediante l'applicazione di un *threshold*, al fine di mantenere esclusivamente le connessioni più significative (De Vico Fallani et al., 2014). A questo punto, i pesi che hanno superato il threshold possono essere mantenuti, o la matrice può essere *binarizzata*: in quest'ultimo caso i valori dei pesi rimasti sono trasformati nel valore numerico

“uno”, mentre l’assenza di connessione viene rappresentata con uno “zero” (De Vico Fallani et al., 2014).

La scelta del *threshold* deve essere effettuata con estrema attenzione, o si rischia di incappare in una scelta arbitraria (De Vico Fallani et al., 2014; Langer, Pedroni, & Jancke, 2013). Fortunatamente, in bibliografia esistono diverse metodologie che forniscono delle linee guida sull’applicazione di questa tipologia di filtraggio (De Vico Fallani et al., 2017; Tewarie, van Dellen, Hillebrand, & Stam, 2015).

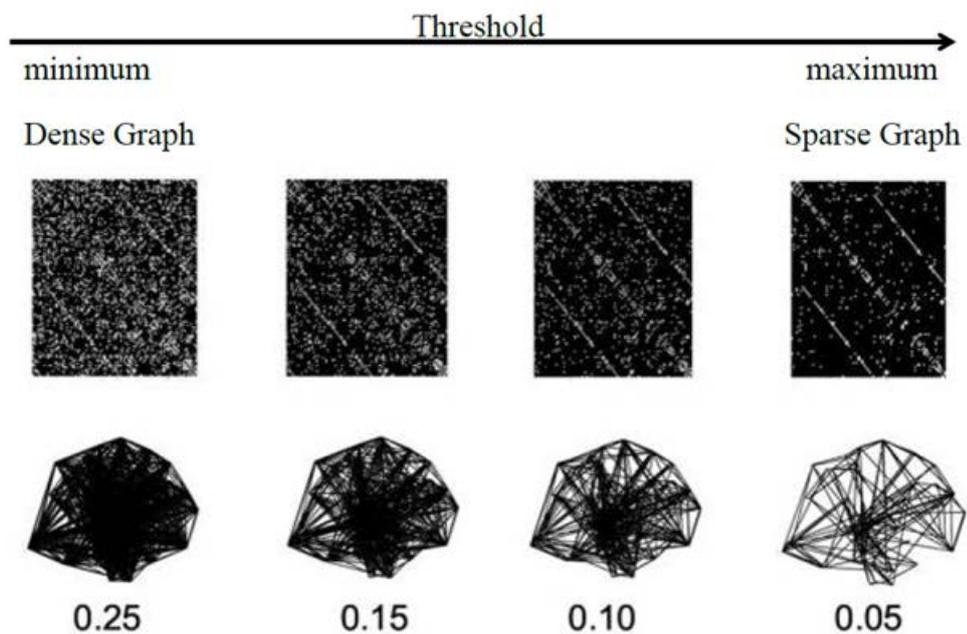


Figura 6. Esempio dell’applicazione di diverse intensità di *threshold*. Nell’immagine è possibile vedere che all’aumentare della severità del *threshold*, diminuiscono le connessioni mantenute all’interno del network.

Applicato il *threshold*, è possibile passare all’applicazione delle metriche finalizzate alla valutazione delle caratteristiche topologiche del network. Il numero di misure che è possibile applicare è veramente vasto (Rubinov & Sporns, 2010;

Sporns, 2010). Tra le tante, particolarmente usata e apprezzata è la categoria di metriche che riguardano l'efficiency (Latora & Marchiori, 2001; Rubinov & Sporns, 2010; Sporns, 2010), tra cui troviamo la *global efficiency* e la *local efficiency*.

Prima di parlare dell'efficiency, però, è il caso di introdurre un ulteriore concetto: quello di *small-world*.

Di per sé, i network possono avere diversi tipi di organizzazioni. Possono ad esempio essere estremamente regolari, o estremamente randomici (Latora & Marchiori, 2001; Watts & Strogatz, 1998). Nel mezzo, ci sono i sistemi definiti *small-world*: sistemi in equilibrio, che non sono né completamente regolari, né completamente casuali (Latora & Marchiori, 2001; Watts & Strogatz, 1998).

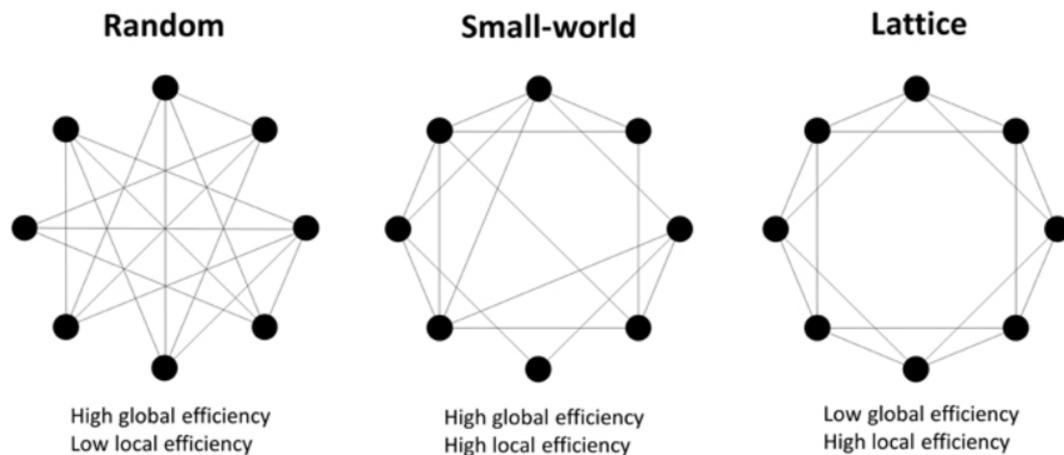


Figura 7. Esempio di diverse tipologie di network. Il primo, randomico, è caratterizzato da un'elevata efficienza globale e da una bassa efficienza locale. Il terzo, regolare, è caratterizzato da un'elevata efficienza locale e da una bassa efficienza globale. Lo small-world si pone in mezzo: è un sistema che presenta sia buone caratteristiche di efficienza locale, che buone caratteristiche di efficienza globale.

La tipologia del network ha uno stretto legame con il concetto di *efficiency* (Latora & Marchiori, 2001). Per fare un esempio, più un sistema è randomico, più avrà un'ottima capacità di comunicare “a distanza”: è appunto il caso della global efficiency.

La *global efficiency* è l'inverso della *path length* media del sistema, che a sua volta è una misura che serve a quantificare quanti archi ci sono tra due nodi bersaglio: ovvero quanti “salti” un'informazione dovrebbe fare per passare da un nodo X ad un nodo Y (Latora & Marchiori, 2001). Dunque, essendo l'inverso della *path length*, il valore della global efficiency sarà tanto più elevato quanto minore sarà la media del numero di “salti” che un'ipotetica informazione dovrà effettuare per raggiungere un nodo “ricevente” all'interno di un sistema, partendo da un nodo di invio (Ek, VerSchneider, & Narayan, 2015).

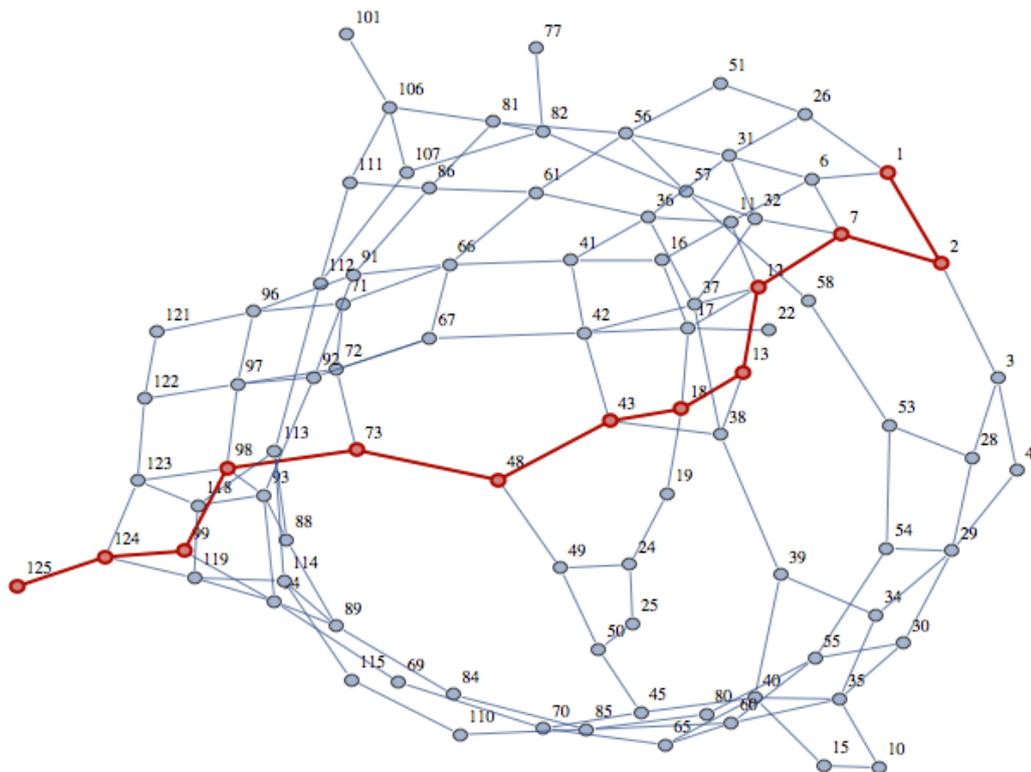


Figura 8. Esempio di *path length* (e, implicitamente, di global efficiency), ovvero il numero di archi presenti tra il nodo 1 ed il nodo 125. In questo caso sono presenti 12 “salti”.

Tornando alle tipologie di network presenti, è possibile notare che in quelli regolari avviene l'esatto opposto di quelli randomici: sono poco efficienti dal punto di vista globale, ma presentano un alto valore di *local efficiency* (Latora & Marchiori, 2001; Watts & Strogatz, 1998).

La local efficiency è un valore che indica l'efficienza media di sottografi locali, e, quindi, ci danno un'idea di quanto il sistema sia *fault tolerant*, ovvero resistente al fallimento (Latora & Marchiori, 2001). Detto più semplicemente, ci dice quanto è efficiente la comunicazione tra i nodi vicini ad un nodo *X* quando il nodo *X* viene "rimosso" (Latora & Marchiori, 2001).

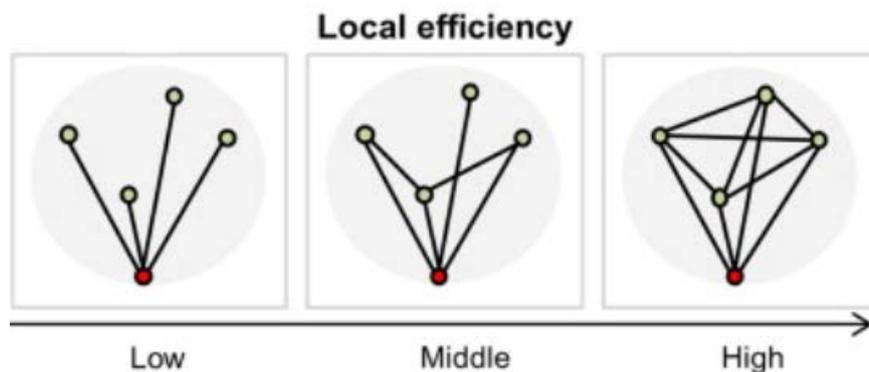


Figura 9. Esempio di local efficiency. Nell'immagine sono presenti tre grafi: da sinistra a destra, aumenta il numero di connessioni tra i nodi vicini al nodo *X* (colorato in rosso), e dunque aumenta la local efficiency del sistema. Il grafo rappresentato nella terza figura sarà dunque più resistente al fallimento rispetto a quello della prima figura, nel caso di rimozione del nodo *X*.

Insieme, le metriche di *global* e *local efficiency* ci possono fornire delle importanti informazioni sulle caratteristiche topologiche di un sistema preso in esame (Latora & Marchiori, 2001). E questo è il motivo per cui sono ampiamente

usate anche in ambito neuroscientifico (Achard & Bullmore, 2007; Bassett & Bullmore, 2006; Li, Chen, & Li, 2012; Lin et al., 2014; van den Heuvel, Stam, Kahn, & Hulshoff Pol, 2009).

Utilizzare la Network Analysis (andando dunque oltre la sola analisi di Functional Connectivity) permette di comprendere meglio il sistema che si sta studiando, e permette l'applicazione di un approccio olistico (De Vico Fallani et al., 2014). Grazie infatti all'applicazione di diverse metriche topologiche (Rubinov & Sporns, 2010; Sporns, 2010), è possibile infatti ottenere più insight clinici rispetto a quelli che sarebbe possibile ottenere dalla sola analisi di Functional Connectivity (Sporns, 2010; Valencia et al., 2009). Ad esempio, grazie alla Network Analysis è stato possibile comprendere che i cervelli di pazienti epilettici con assenze hanno una *Modularità* più regolare rispetto ai soggetti sani, o che i cervelli delle persone affette da stroke hanno una minore *small-worldness* (De Vico Fallani et al., 2014).

L'applicazione di tali metriche permette una comprensione più profonda (e anche più "complessa", più articolata) del sistema che si vuole andare ad indagare (De Vico Fallani et al., 2014), e permette di ottenere più informazioni rispetto a quelle che si potrebbero ottenere con la sola analisi di Functional Connectivity.

A tal riguardo, è opportuno sottolineare che i network cerebrali, così come quelli di molti sistemi biologici, appartengono alla categoria *small world* (Achard & Bullmore, 2007; Bassett & Bullmore, 2006; De Vico Fallani et al., 2014; Latora & Marchiori, 2001). Sono ovvero caratterizzati da un'elevata global efficiency e da un'elevata local efficiency (Achard & Bullmore, 2007; Bassett & Bullmore, 2006). Da un punto di vista evolutivo, questo è dovuto dal fatto che la più importante caratteristica di questi sistemi è la massimizzazione della capacità di elaborazione

dell'informazione al minor "costo" possibile (Bassett & Bullmore, 2006; Kaiser & Hilgetag, 2006; Wen & Chklovskii, 2005). Questa organizzazione permette inoltre al sistema di essere relativamente "resistente" ad attacchi o al fallimento, mantenendo dunque una buona efficienza nonostante eventuali "rimozioni" di nodi, e mantenendo allo stesso tempo ottime capacità di elaborare informazioni in maniera distribuita (Sporns & Zwi, 2004; Wen & Chklovskii, 2005).

Tuttavia, come dimostrato da diversi studi in ambito neuroscientifico, i network cerebrali rimangono vulnerabili ad "attacchi" di una certa importanza e intensità, come nel caso di patologie gravi o sindromi di natura medica o traumatica (Farina et al., 2014; Lin et al., 2014; Schimmenti & Sar, 2019; Schore, 2009; Spitzer et al., 2004; Sullivan et al., 2006; Teicher et al., 2016; Velikova et al., 2010).

1.4 L'ipotesi dello studio

Come riportato in precedenza, una *disruption* di ampi network cerebrali sembra sottendere i Disturbi Dissociativi (Farina et al., 2014; Liotti & Farina, 2011). Inoltre, in ambito bibliografico è stato ampiamente dimostrato che mediante le tecniche di neuroimmagine è possibile indagare con accuratezza ed efficacia le caratteristiche dei pattern di comunicazione neuronale del cervello umano.

Esiste dunque un razionale per applicare le tecniche di neuroimmagine allo studio dei Disturbi Dissociativi: in particolare, la *Network Analysis* potrebbe essere un valido strumento per indagare nel dettaglio il grado di efficienza di comunicazione funzionale dei network cerebrali. Tuttavia, ad oggi questa metodologia non è stata ancora utilizzata per indagare le caratteristiche topologiche di pazienti caratterizzati da Disturbi Dissociativi.

Come anticipato nell'introduzione, in assenza di precedenti studi non è stato possibile fornire delle *specifiche* ipotesi di partenza. È stato tuttavia supposto che, in virtù delle caratteristiche sintomatologiche e funzionali dei Disturbi Dissociativi, sarebbe stato plausibile trovare dei deficit riferiti ai principali indici topologici che valutano la capacità di integrazione delle informazioni di un sistema e la capacità del sistema a resistere al fallimento e a trasferire efficacemente le informazioni a livello locale, come la global e la local efficiency (Achard & Bullmore, 2007; Latora & Marchiori, 2001).

Questo perché, come dimostrato in bibliografia, l'allontanamento dall'architettura small-world (e dunque una modifica dell'equilibrio normativo tra global e local efficiency) può essere considerato come un chiaro sintomo di deficit

nell'organizzazione funzionale del cervello, spesso riscontrabile in diverse forme patologiche (V. Menon, 2011). Diversi studi hanno infatti riportato modifiche nelle caratteristiche topografiche di efficiency in diversi casi, come nel Deficit da Disturbo dell'Attenzione e Iperattività (Sidlauskaite, Caeyenberghs, Sonuga-Barke, Roeyers, & Wiersema, 2015), la Schizofrenia (Sidlauskaite et al., 2015), l'Alzheimer (Sanz-Arigita et al., 2010; Supekar, Menon, Rubin, Musen, & Greicius, 2008), l'Autismo (Lewis, Theilmann, Townsend, & Evans, 2013), e molti altri.

In questo studio, dunque, viene applicata la tecnica della Network Analysis ad una matrice di Functional Connectivity derivata da un tracciato EEG, al fine di indagare le caratteristiche di *global* e *local efficiency* in un gruppo di pazienti con Disturbi Dissociativi, confrontati con un gruppo di controllo.

CAPITOLO II

METODI E RISULTATI

2.1 Metodi

2.1.1 Partecipanti

Questo studio ha coinvolto ventinove partecipanti, di cui sedici donne e tredici uomini.

Tredici pazienti, sei uomini e sette donne di età compresa tra 23 – 52 anni (età media $37 \pm 11,02$) e tutti contraddistinti da gravi Disturbi Dissociativi, sono stati inseriti nel gruppo sperimentale. Questi pazienti hanno ricevuto un'intervista psichiatrica completa effettuato da uno psichiatra esperto nel campo dei Disturbi Dissociativi: la diagnosi è stata eseguita seguendo i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, edizione IV-TR (American Psychiatric Association, 2000).

Sedici partecipanti normativi, nove donne e sette uomini di età compresa tra 28 – 48 anni (età media $32,5 \pm 5,67$), sono stati inseriti nel gruppo di controllo. Criterio di inclusione per questi soggetti è stata l'assenza di diagnosi di psicopatologia in Asse I e Asse II.

I criteri di *esclusione* per entrambi i gruppi sono stati: 1) mancinismo 2) trauma cranico 3) presenza di patologie di ordine medico e neurologico 4) utilizzo di droghe o farmaci interferenti con l'attività del sistema nervoso centrale nelle tre

settimane precedenti la registrazione; 4) presenza di anomalie nel tracciato elettroencefalografico.

Le caratteristiche sociodemografiche del campione sono riportate in Tabella 1, le diagnosi dei pazienti in Tabella 2.

Ai partecipanti è stato spiegato che avrebbero effettuato un'intervista psichiatrica e una registrazione EEG in resting state, senza però svelare le ipotesi attese dallo studio: questo per evitare una possibile influenza sull'outcome dei risultati.

Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso scritto in accordo con la dichiarazione di Helsinki. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Tabella 1. Caratteristiche sociodemografiche

	G. Sperimentale (N=13)	G. Controllo (N=16)	Test	<i>p</i>
Età M ± DS	37 ± 11,02	32,5 ± 5,67	t = 1,396	0.181
Donne – N (%)	7 (53,85 %)	9 (56,25 %)	χ ² = 0,017	0,897
Nazionalità Italiana	13 (100 %)	16 (100 %)		

Abbreviazioni:
N= Numero; **M**=Media; **DS**=Deviazione Standard; ***p*** = Significatività

Tabella 2. Diagnosi dei pazienti.

Paziente	Età	Sesso	Diagnosi
1	50	F	DD, SD
2	52	M	DDNOS
3	30	F	DDNOS
4	42	M	BPD, DD
5	47	M	DDNOS
6	43	M	DDNOS
7	24	M	DA
8	23	F	DA
9	43	F	DA
10	30	F	DDNOS
11	26	F	DDNOS
12	23	M	DDNOS
13	48	F	DDNOS

Abbreviazioni:

DD = Disturbo di Depersonalizzazione; **SD** = Disturbo Somatoforme; **DDNOS** = Disturbo Dissociativo non altrimenti specificato; **BPD** = Disturbo di Personalità Borderline, **DA** = Amnesia Dissociativa.

2.1.2 Procedura

Durante la fase di reclutamento, ai partecipanti è stato spiegato lo scopo dello studio e le metodologie che sarebbero state utilizzate, e hanno ricevuto una valutazione psichiatrica e medica completa.

Successivamente, in un giorno diverso dalla valutazione finalizzata al reclutamento, a tutti i partecipanti allo studio è stata effettuata una registrazione EEG dell'attività cerebrale.

2.1.3 Registrazione EEG

Le modalità utilizzate per la registrazione EEG e per il calcolo della Functional Connectivity si sono basate su protocolli applicati in diversi studi internazionali e metodologie ben consolidate in bibliografia (Adenzato et al., 2019; Farina et al., 2018; Farina et al., 2014; Imperatori, Brunetti, et al., 2014; Imperatori, Della Marca, et al., 2017; Imperatori et al., 2016; Imperatori, Farina, Adenzato, et al., 2019; Imperatori, Farina, et al., 2014; Imperatori, Farina, Valenti, et al., 2019; Imperatori, Valenti, et al., 2017; Vecchio et al., 2014).

La registrazione EEG è stata effettuata in *resting state*, con il soggetto seduto in una sedia confortevole, a occhi chiusi, in una stanza silenziosa e a bassa luminosità. La registrazione è durata almeno cinque minuti. È stata effettuata anche la registrazione ECG al fine della successiva rimozione di eventuali artefatti cardiaci sul tracciato EEG.

È stata utilizzata una cuffia a diciannove canali posizionata secondo il sistema internazionale 10-20 (elettrodi: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2) e riferita alle mastoidi. È stato dimostrato che questo numero di elettrodi risulta essere sufficiente per questo genere di studi e capace di fornire una buona accuratezza per quanto riguarda la localizzazione del segnale (Cohen et al., 1990).

Al fine della registrazione, le impedenze sono state tenute al di sotto i 5 K Ω . La frequenza di campionamento è stata di 256Hz. La conversione A/D del segnale è stata effettuata a 16 bit. Il range dell'ampiezza della preamplificazione è stato $\pm 3200 \mu\text{V}$, e il prefiltraggio delle basse frequenze è stato impostato a 0,15 Hz. È stato impostato un filtro passa-alto a 0,2 Hz e un filtro passa-basso a 128 Hz. Per

questo studio sono state considerate le seguenti bande di frequenza: δ (0.5–4 Hz), θ (4.5–7.5 Hz), α (8–12.5 Hz), β (13–30 Hz), γ (30.5–100 Hz).

La registrazione è stata effettuata utilizzando il sistema SystemPlus evolution (Micromed SpA, Mogliano Veneto, TV, Italia).

La rimozione degli artefatti (disturbi del segnale dovuti ad aggiustamenti della cuffia, movimenti del corpo, blink oculari o attività cardiaca) è stata eseguita visivamente, mantenendo almeno 180 secondi di tracciato pulito .

2.1.4 *Costruzione della matrice di connettività funzionale*

La costruzione della matrice di connettività funzionale è stata effettuata mediante l'utilizzo del software eLORETA (Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994), uno strumento validato finalizzato alla localizzazione delle sorgenti del segnale elettrico generato dal cervello e dotato di una buona precisione, così come documentato mediante il confronto con diversi altri strumenti di neuroimmagine (Thatcher, North, & Biver, 2014).

L'analisi di connettività funzionale è stata effettuata mediante la computazione della *lagged phase synchronization* (Pascual-Marqui, 2007; Pascual-Marqui et al., 1994), metodo molto utilizzato (Canuet et al., 2011; Pagani et al., 2012) in quanto, ad esempio, quando confrontato con altre misure di connettività risulta essere molto “resistente” al problema della bassa risoluzione spaziale tipica delle registrazioni EEG (Pascual-Marqui et al., 2011; Stam et al., 2007).

In questo studio sono state definite 84 Regioni di Interesse (ROI) corrispondenti alle 84 aree di Brodmann (42 destra e 42 sinistra. BA: 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47), così come utilizzato nel protocollo di Vecchio e colleghi (Vecchio et al., 2014). Come indicato in diversi studi, per la definizione delle Regioni di Interesse su eLORETA è stata selezionata l'opzione "single nearest voxel" (Canuet et al., 2011; Pascual-Marqui et al., 2011).

In Figura 10 sono rappresentate visivamente le Regioni di Interesse, mentre in Tabella 3 sono presenti nel dettaglio le aree di Brodmann, le regioni anatomiche coinvolte e le coordinate utilizzate su eLORETA.

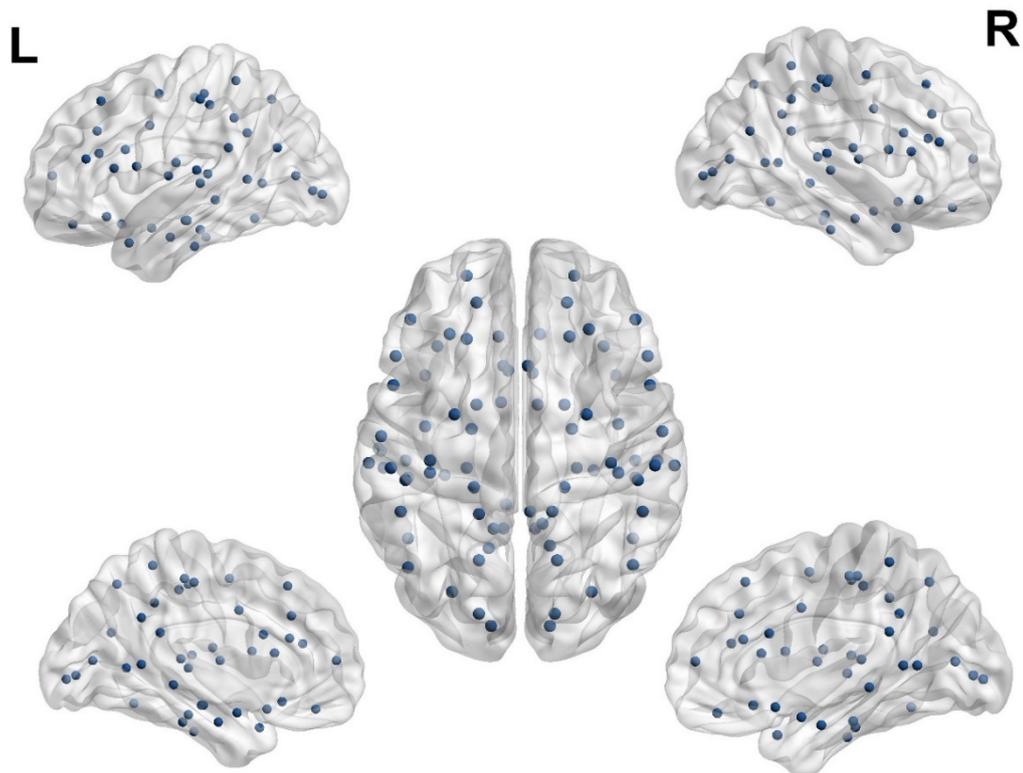


Figura 10. Posizione delle 84 Regioni di Interesse.

Tabella 3. Elenco delle 84 Regioni di Interesse e corrispettive aree di Brodmann e regioni anatomiche.

ROI	BA	Coordinate eLORETA			Regioni anatomiche
ROI 1	1sx	50	-53	-25	Corteccia somatosensoriale
ROI 2	1dx	50	55	-24	Corteccia somatosensoriale
ROI 3	2sx	47	-47	-30	Corteccia somatosensoriale
ROI 4	2dx	47	48	-30	Corteccia somatosensoriale
ROI 5	3sx	53	-37	-27	Corteccia somatosensoriale
ROI 6	3dx	52	40	-27	Corteccia somatosensoriale
ROI 7	4sx	51	-37	-22	Corteccia motoria primaria
ROI 8	4dx	52	37	-23	Corteccia motoria primaria
ROI 9	5sx	60	-17	-44	Corteccia associativa somatosensoriale
ROI 10	5dx	59	13	-43	Corteccia associativa somatosensoriale
ROI 11	6sx	53	-27	-3	Corteccia premotoria/area motoria supplementare
ROI 12	6dx	54	27	-3	Corteccia premotoria/area motoria supplementae
ROI 13	7sx	50	-17	-63	Corteccia associativa somatosensoriale
ROI 14	7dx	49	15	-63	Corteccia associativa somatosensoriale
ROI 15	8sx	49	-22	28	Campi oculari frontali
ROI 16	8dx	49	20	29	Campi oculari frontali
ROI 17	9sx	33	-29	30	Corteccia prefrontale dorsolaterale
ROI 18	9dx	33	28	32	Corteccia prefrontale dorsolaterale

ROI 19	10sx	9	-22	54	Corteccia prefrontale anteriore
ROI 20	10dx	9	22	54	Corteccia prefrontale anteriore
ROI 21	11sx	-17	-18	43	Area orbitofrontale
ROI 22	11dx	-17	19	43	Area orbitofrontale
ROI 23	13sx	9	-39	-8	Lobo insulare
ROI 24	13dx	9	40	-7	Lobo insulare
ROI 25	17sx	-1	-12	-90	Corteccia visiva primaria
ROI 26	17dx	0	12	-90	Corteccia visiva primaria
ROI 27	18sx	1	-17	-85	Corteccia visiva secondaria
ROI 28	18dx	2	14	-85	Corteccia visiva secondaria
ROI 29	19sx	9	-28	-76	Corteccia visiva associativa
ROI 30	19dx	9	29	-76	Corteccia visiva associativa
ROI 31	20sx	-29	-47	-22	Circonvoluzione temporale inferiore
ROI 32	20dx	-29	47	-22	Circonvoluzione temporale inferiore
ROI 33	21sx	-15	-57	-18	Circonvoluzione temporale media
ROI 34	21dx	-15	-58	-17	Circonvoluzione temporale media
ROI 35	22sx	5	-56	-25	Circonvoluzione temporale superiore
ROI 36	22dx	3	56	-22	Circonvoluzione temporale superiore
ROI 37	23sx	24	-6	-40	Corteccia posteriore del giro cingolato
ROI 38	23dx	24	4	-43	Corteccia posteriore del giro cingolato
ROI 39	24sx	36	-8	2	Corteccia cingolata anteriore

2.1.5 Network Analysis

Anche per la Network Analysis, ai fini di questo studio sono state utilizzate metodologie validate e ben rappresentate in bibliografia (De Vico Fallani et al., 2017; De Vico Fallani et al., 2014; Rubinov & Sporns, 2010; Sporns, 2010, 2011; Vecchio et al., 2014).

Per la Network Analysis è stato utilizzato il software *MATLAB*, Release 2017, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States e il software *Brain Connectivity Toolbox* (<http://www.brain-connectivitytoolbox.net>, Rubinov e Sporns, 2010).

A seguito della costruzione del network mediante la computazione della Functional Connectivity, per ogni partecipante sono state ottenute 5 matrici di connettività funzionale (una per ogni banda di frequenza) di dimensione 84 x 84, rappresentanti le connessioni tra le Regioni di Interesse selezionate.

A questo punto, è stato applicato un threshold al fine di mantenere esclusivamente le connessioni più significative (Achard et al., 2008; De Vico Fallani et al., 2014; Rubinov & Sporns, 2010).

Come anticipato nel primo capitolo, questa operazione deve essere effettuata con cautela al fine di evitare di incappare in una scelta arbitraria. A tal fine, in accordo con quanto indicato da De Vico Fallani, Latora e Chavez (2017), è stato applicato l'Efficiency Cost Optimization (ECO).

Questa metodologia di thresholding è stata validata su diversi network cerebrali, in micro-scala e in macro-scala, e mediante diverse modalità di neuroimmagine (De Vico Fallani et al., 2017).

La formula per trovare il threshold T da applicare al network è stata dunque:

$$T = \frac{3}{n - 1}$$

dove per n si intende il numero di nodi del network, nel nostro caso 84.

Così come suggerito da De Vico Fallani et al. (2014) e da Rubinov and Sporns (2010), a seguito della procedura di thresholding è stata effettuata una binarizzazione della matrice/network, dunque i valori dei pesi rimasti sono trasformati nel valore numerico “uno”, mentre l’assenza di connessione è stata rappresentata con uno “zero”. In Figura 11 viene esemplificato visivamente la procedura effettuata.

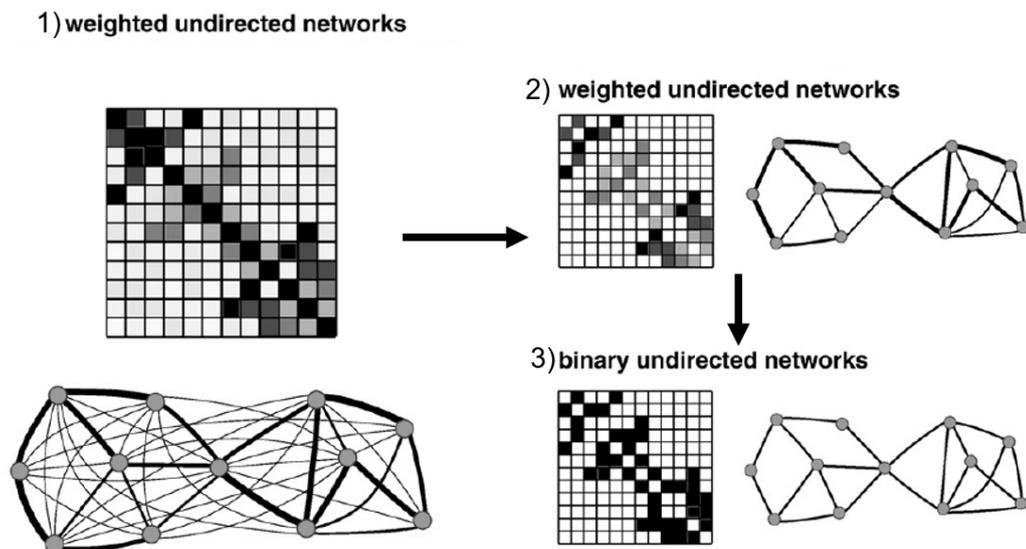


Figura 11. Procedura di thresholding e binarizzazione, Rubinov and Sporns, 2010, modificata.

A seguito della binarizzazione, è stato possibile computare le misure di global efficiency e local efficiency.

Per quanto riguarda la global efficiency E , la formula utilizzata dal Brain Connectivity Toolbox è stata:

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$$

dove per E_i si intende l'efficienza del nodo i , per N si intendono tutti i nodi del network, per n il numero dei nodi, per (i, j) il link tra i nodi i e j , e per d la *shortest path length*.

La formula utilizzata dal Brain Connectivity Toolbox per la local efficiency invece è stata la seguente:

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{ij}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$$

dove per E_{loc} si intende la local efficiency del nodo i , per $d_{ij}(N_i)$ la lunghezza della *shortest path length* tra j e h che contiene esclusivamente i nodi vicini di i , per k_i il numero di archi connessi al nodo i , e per a_{ij} il *connection status* tra il nodo i e il nodo j ($a_{ij} = 1$ quando esiste un arco tra i e j , questi sono vicini. $a_{ij} = 0$ nel caso contrario). Global efficiency e local efficiency sono state computate per tutti i partecipanti e per tutte le bande di frequenza considerate, ovvero δ (0.5–4 Hz), θ (4.5–7.5 Hz), α (8–12.5 Hz), β (13–30 Hz), γ (30.5–100 Hz).

2.1.6 Analisi Statistica

Prima del confronto entro i gruppi la distribuzione del campione è stata valutata utilizzando il test di normalità Shapiro–Wilk, con un livello di

significatività di $p < 0.05$. Essendo la distribuzione di molteplici variabili non distribuita in modo normale, e per ovviare alla bassa numerosità del campione, il test non parametrico U di Mann-Whitney è stato utilizzato per il confronto delle popolazioni (*Disturbi Dissociativi vs controllo*).

Tutte le analisi sono state eseguite con lo “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS 23; IBM, Armonk, NY, USA).

2.2 Risultati

Come anticipato nella sezione precedente, a seguito della Network Analysis sono stati ottenuti i valori di global e local efficiency di tutti i partecipanti per tutte e cinque le bande di frequenza. I risultati sono riportati nel dettaglio nella Tabella 4 e 5.

È emersa una differenza significativa con dimensione dell'effetto larga tra le popolazioni nella banda theta: i risultati hanno evidenziato una minore local efficiency nel gruppo dei pazienti con Disturbi Dissociativi rispetto al gruppo di controllo ($0,1098 \pm 0,0583$ vs $0,1718 \pm 0,0540$; Mann-Whitney $U = 162$, $p = 0,01$; Cohen's $d = 1,0995$). Il risultato permane significativo anche a seguito della correzione di Bonferroni ($p = 0,05$).

Non sono emerse significatività per quanto riguarda la global efficiency (*Delta* $0,1570 \pm 0,0346$ vs $0,1345 \pm 0,0307$; Mann-Whitney $U = 65$, $p = 0,09$; Cohen's $d = 0,6879$. *Theta* $0,1370 \pm 0,0359$ vs $0,1592 \pm 0,0478$; Mann-Whitney $U = 131$, $p = 0,24$; Cohen's $d = 0,5251$. *Alpha* $0,1308 \pm 0,0221$ vs $0,1449 \pm 0,0319$; Mann-Whitney $U = 130$, $p = 0,26$; Cohen's $d = 0,5138$. *Beta* $0,1435 \pm 0,0333$ vs $0,1409 \pm 0,0357$; Mann-Whitney $U = 100$, $p = 0,88$; Cohen's $d = 0,0253$. *Gamma*

0,1479 \pm 0,0232 vs 0,1468 \pm 0,0310 ; Mann-Whitney U = 107, p = 0,91; Cohen's d = 0,0474). Non sono emerse significatività tra le altre bande di frequenza della local efficiency (*Delta* 0,1255 \pm 0,0953 vs 0,1383 \pm 0,0809; Mann-Whitney U = 116, p = 0,61; Cohen's d = 0,1448. *Alpha* 0,1792 \pm 0,0693 vs 0,1718 \pm 0,0540; Mann-Whitney U = 101, p = 0,91; Cohen's d = 0,1191. *Beta* 0,1824 \pm 0,0836 vs 0,1442 \pm 0,0670; Mann-Whitney U = 82, p = 0,35; Cohen's d = 0,5042). Tra queste, è da riportare una tendenza nella banda *Gamma* (0,1187 \pm 0,0447 vs 0,1679 \pm 0,0601; Mann-Whitney U = 151, p = 0,04) che però non resiste alla correzione di Bonferroni (p = 0,2).

I risultati sembrano suggerire un possibile deficit nell'organizzazione funzionale del network considerato nel gruppo sperimentale (un allontanamento dall'architettura small world, spesso caratterizzata da un equilibrio tra local e global efficiency), risultato spesso riscontrabile anche in diverse altre forme psicopatologiche gravi (V. Menon, 2011). Di per se, la topologia small world è stata "scelta" da un punto di vista biologico ed evolutivo per "risolvere" il problema della massimizzazione della potenza di elaborazione dell'informazione del cervello minimizzando allo stesso tempo i costi per il sistema (Bassett & Bullmore, 2006; Kaiser & Hilgetag, 2006; Wen & Chklovskii, 2005), per la sua alta efficienza nell'elaborazione dell'informazione (Sporns & Zwi, 2004) e per la sua resilienza nei confronti di possibili intrusioni, o attacchi patologici (Achard, Salvador, Whitcher, Suckling, & Bullmore, 2006). Per questo, l'allontanamento dall'architettura small world (e in particolare l'abbassamento della local efficiency, considerata un indice della *fault tolerance* di un sistema) potrebbe essere considerata una delle cause che sottendono i Disturbi Dissociativi.

Tabella 4. Risultati del confronto tra gruppi della *global efficiency*, per bande di frequenza.

Bande di frequenza	Global efficiency	Global efficiency	Mann-	$p =$	Cohen's d
	G. sperimentale (media \pm DS)	G. controllo (media \pm DS)	Whitney U Test		
Delta	0,1570 \pm 0,0346	0,1345 \pm 0,0307	65	0.09	0,6879
Theta	0,1370 \pm 0,0359	0,1592 \pm 0,0478	131	0.24	0,5251
Alpha	0,1308 \pm 0,0221	0,1449 \pm 0,0319	130	0.26	0,5138
Beta	0,1435 \pm 0,0333	0,1409 \pm 0,0357	100	0.88	0,0253
Gamma	0,1479 \pm 0,0232	0,1468 \pm 0,0310	107	0.91	0,0474

Tabella 5. Risultati del confronto tra gruppi della *local efficiency*, per bande di frequenza.

Bande di frequenza	Local efficiency	Local efficiency	Mann-	$p =$	Cohen's d
	G. sperimentale (media \pm DS)	G. controllo (media \pm DS)	Whitney U Test		
Delta	0,1255 \pm 0,0953	0,1383 \pm 0,0809	116	0.61	0,1448
Theta	0,1098 \pm 0,0583	0,1709 \pm 0,0527	162	0.01 *	1,0995
Alpha	0,1792 \pm 0,0693	0,1718 \pm 0,0540	101	0.91	0,1191
Beta	0,1824 \pm 0,0836	0,1442 \pm 0,0670	82	0.35	0,5042
Gamma	0,1187 \pm 0,0447	0,1678 \pm 0,0601	151	0.04	0,9125

Nota:

* = $p < 0,05$

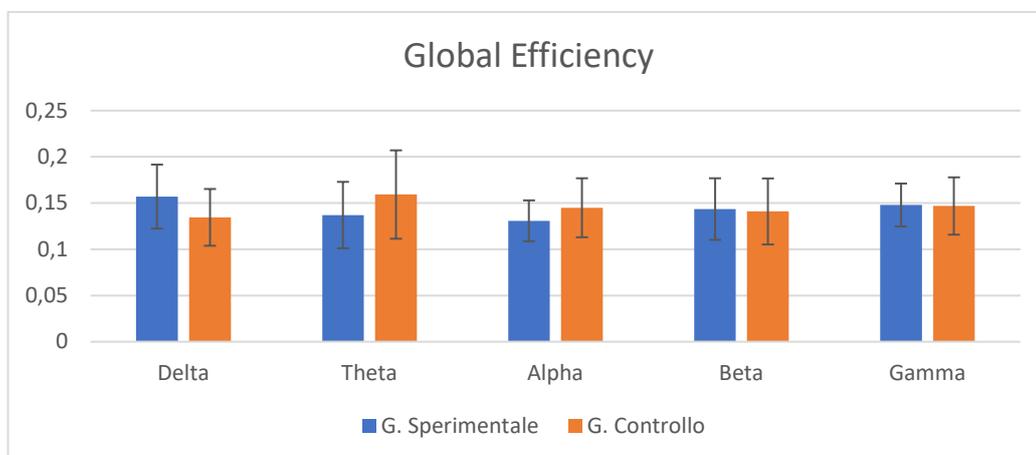


Figura 12. Rappresentazione grafica dei risultati del confronto tra gruppi della *global efficiency*, per bande di frequenza. Si ricorda al lettore che essendo la distribuzione di molteplici variabili non distribuita in modo normale, e per ovviare alla bassa numerosità del campione, il test non parametrico U di Mann-Whitney è stato utilizzato per il confronto delle popolazioni (*Disturbi Dissociativi vs controllo*).

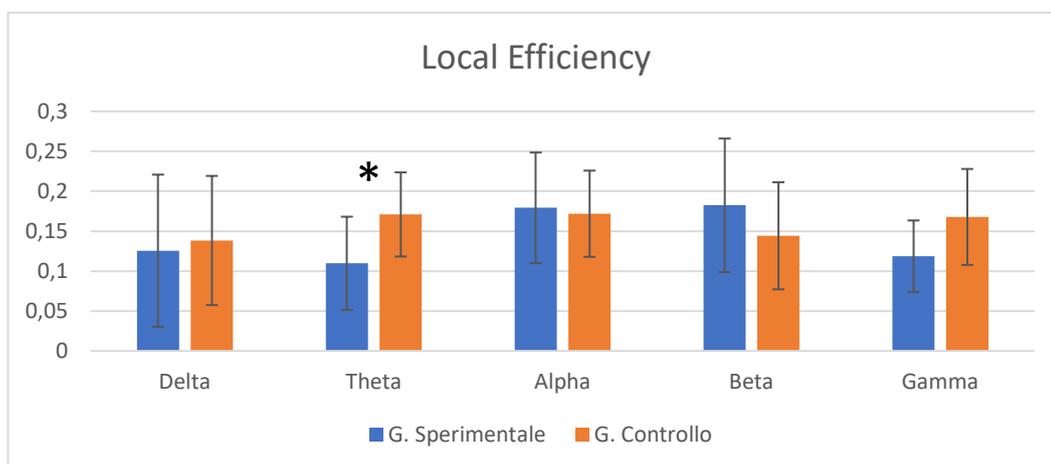


Figura 13. Rappresentazione grafica dei risultati del confronto tra gruppi della *local efficiency*, per bande di frequenza. Rappresentazione grafica dei risultati del confronto tra gruppi della *global efficiency*, per bande di frequenza. Come per la figura sopra riportata, si ricorda al lettore che essendo la distribuzione di molteplici variabili non distribuita in modo normale, e per ovviare alla bassa numerosità del campione, il test non parametrico U di Mann-Whitney è stato utilizzato per il confronto delle popolazioni (*Disturbi Dissociativi vs controllo*).

* = $p < 0,05$

CAPITOLO III

DISCUSSIONI

Negli ultimi anni, una delle domande più centrali e importanti che si sono posti i ricercatori in ambito psicologico e neuroscientifico ha riguardato l'organizzazione dei network del nostro cervello, ovvero come sono organizzati i pattern di comunicazione in condizioni normali e come questa architettura collapsi in determinate condizioni patologiche (Stam & van Straaten, 2012). Il nostro cervello infatti è comprensivo di un complesso network di 1×10^{10} neuroni, ognuno capace di comunicare con 1×10^4 altri neuroni (Q. Xue et al., 2013), ed è stato ampiamente dimostrato che i pattern di comunicazione neuronale vengono alterati in condizioni come la Schizofrenia, i Disturbi di Personalità, i Disturbi d'Ansia, l'Alzheimer, l'Epilessia, la Depressione, etc. (Abdallah et al., 2017; Bartolomei et al., 2006; Kim et al., 2011; Ponten, Bartolomei, & Stam, 2007; Stam & van Straaten, 2012; Xu et al., 2016; Q. Xue et al., 2013; Zhang et al., 2011).

Come riportato in ambito bibliografico, delle problematiche da un punto di vista del networking cerebrale potrebbero sottendere anche i Disturbi Dissociativi (Farina et al., 2014; Liotti & Farina, 2011).

Avvalendosi delle tecniche di neuroimmagine, è possibile andare ad indagare le reti di connettività funzionale del cervello. In particolare, mediante l'utilizzo della Network Analysis è possibile studiare nel dettaglio le caratteristiche topologiche di un sistema. Tra le molte metriche che è possibile applicare, le misure di efficiency risultano essere un valido punto di partenza.

È stato questo il razionale alla base del presente studio. Il protocollo ha previsto il reclutamento di 13 pazienti con Disturbi Dissociativi e 16 partecipanti per il gruppo di controllo, escludendo soggetti con manciniismo, trauma cranico, che presentavano patologie di ordine medico e neurologico, che utilizzavano droghe o farmaci interferenti con l'attività del sistema nervoso centrale nelle tre settimane precedenti la registrazione, e soggetti che presentavano anomalie nel tracciato EEG.

È stata effettuata una registrazione EEG in resting state, ad occhi chiusi, e successivamente è stata creata una matrice di Functional Connectivity utilizzando come Regioni di Interesse le ottantaquattro aree di Brodmann. È stato poi effettuato un thresholding della matrice risultante al fine di mantenere le connessioni più significative, e a questa sono state applicate le computazioni di global e local efficiency. È stato successivamente usato il test U non parametrico Mann-Whitney Al fine di valutare le differenze tra le popolazioni prese in esame.

Dall'analisi statistica è emersa una diminuzione significativa con dimensione dell'effetto larga che permane anche a seguito della correzione di Bonferroni (gruppo sperimentale $0,1098 \pm 0,0583$ vs gruppo di controllo $0,1718 \pm 0,0540$; Mann-Whitney $U = 162$, $p = 0,01$; Cohen's $d = 1,0995$; Bonferroni correction $p = 0,05$) della local efficiency nella banda theta nel gruppo sperimentale, mentre non è stato possibile apprezzare differenze per quanto riguarda la global efficiency o per le altre bande di frequenza. I risultati dunque sembrano suggerire una non variazione delle distanze di comunicazione funzionale più corte tra le diverse regioni cerebrali nel gruppo sperimentale durante il resting state. Il risultato più interessante tuttavia è sicuramente la diminuzione significativa dell'efficienza locale del sistema, risultato che sembra suggerire che i pazienti con Disturbi

Dissociativi potrebbero avere un sistema *small world* meno equilibrato, caratterizzato da una minore efficienza nella connettività funzionale locale, meno *fault tolerant*, e meno efficiente in determinati processi specializzati come la *protection against intrusion* (Spielberg, McGlinchey, Milberg, & Salat, 2015).

Come anticipato nel primo capitolo, la local efficiency è un indice che valuta la *fault tolerance* di un sistema, ovvero la sua resistenza al fallimento, e la sua capacità di svolgere processi altamente specializzati a livello regionale (Latora & Marchiori, 2001). Entrando più nel dettaglio, la local efficiency ci indica con quanta efficienza avviene lo scambio di informazioni in un sottografo quando un nodo x viene rimosso (S. W. Xue, Tang, Tang, & Posner, 2014). Il valore finale della local efficiency rappresenta la media di tutte le local efficiency calcolate sui nodi del sistema (S. W. Xue et al., 2014).

I sistemi biologici spesso sono contraddistinti da network della tipologia *small world*, ovvero caratterizzati da un equilibrio tra alta efficienza locale e globale (Latora & Marchiori, 2001). Questo è un presupposto fondamentale, in quanto permette al sistema un ottimo bilanciamento tra l'integrazione e la segregazione funzionale (Sporns & Honey, 2006).

In particolare, nei sistemi biologici (e in particolare nei *neural network*) la local efficiency (e dunque la resistenza al fallimento del sistema) gioca un ruolo fondamentale: questo perché spesso i sistemi biologici sono *sistemi chiusi* (Latora & Marchiori, 2001). Un semplice esempio del perché la fault tolerance sia così importante in un sistema chiuso viene proposto da Latora e Marchiori in un loro lavoro del 2001. Gli autori portano come esempio la metropolitana di Boston (MBTA): questo sistema di reti ferroviarie è infatti caratterizzato da una buona

global efficiency, ma da una scarsa local efficiency. Questo è dovuto al fatto che la MBTA (e le metropolitane in generale) sono costruite dando la massima priorità all'efficienza globale (al fine di collegare due punti con il minor numero di passaggi possibili). La conseguenza però è che un fallimento (e quindi la "rimozione" di un nodo-stazione) può influenzare in modo drammatico il funzionamento del sistema. Tuttavia, questo problema è relativamente circoscritto dal fatto che la MBTA (a differenza di molti sistemi biologici) è un *sistema aperto*. Quindi, in caso di fallimento della rete ferroviaria, è possibile compensare con altre alternative: ad esempio è possibile proseguire il percorso a piedi, prendere un taxi, un autobus, ecc.

Per la maggior parte dei sistemi biologici, e soprattutto per i network cerebrali, questo è purtroppo impossibile: dunque si può comprendere il perché la local efficiency risulti essere sicuramente un parametro importante: il sistema, a causa della sua chiusura, *deve* essere per forza di cose *fault tolerant*.

I risultati sopra riportati sembrano dunque indicare una possibile alterazione di questo equilibrio, dovuta ad una riduzione significativa della local efficiency nel gruppo sperimentale (i pazienti con Disturbi Dissociativi).

La caratterizzazione small world di un network complesso permette di minimizzare il costo dell'elaborazione delle informazioni, mantenendo al contempo un'ottima efficienza di scambio delle stesse all'interno del sistema (Bassett & Bullmore, 2006; Sporns & Honey, 2006), ed è stato dimostrato che i network di un cervello umano (ottenuti mediante EEG e MEG) sono contraddistinti proprio da questo tipo di caratterizzazione (Micheloyannis et al., 2006; Stam, 2004). Caratterizzazione che, al fine di permettere un robusto e dinamico processamento

delle informazioni, è caratterizzata da un'elevata efficienza locale e globale (Salvador et al., 2005; Supekar et al., 2008).

Come riportato da Holla et al. (2017) in un recente studio, la riduzione di valori della local efficiency e il mantenimento di una global efficiency "normativa" possono suggerire una deviazione, un allontanamento dall'equilibrio ottimale fornito dalla tipica organizzazione small world di un network funzionale cerebrale. Inoltre, una riduzione di questo valore potrebbe suggerire delle anomalie nella connettività interregionale e un deficit nell'efficienza del trasferimento di informazioni a livello locale (Li et al., 2012).

È possibile ipotizzare dunque (ma con cautela, viste la mancanza di precedenti studi a riguardo e considerate le limitazioni del presente studio), che la riduzione della local efficiency (e quindi della *fault tolerance* del sistema) potrebbe essere una risultante di quel complesso processo patogenetico che sottende i Disturbi Dissociativi: gli importanti sintomi che coinvolgono la sfera emotiva, la coscienza, l'emozione, la memoria e la percezione del proprio corpo potrebbero infatti essere una conseguenza del fallimento del sistema nel gestire e integrare informazioni complesse. Inoltre, la riduzione del valore di local efficiency e la minore *fault tolerance* del sistema potrebbero essere un deficit di tratto, segno di una vulnerabilità presente in resting state che potrebbe portare, in caso di attivazione emotiva e cognitiva, alla disintegrazione funzionale più generalizzata (alterazione di stato). Cosa tra l'altro che potrebbe essere dovuta alla minore efficienza della *protection against intrusion* del sistema, a causa della minore local efficiency (Spielberg et al., 2015).

È da aggiungere che la riduzione del valore di local efficiency, riscontrata nel gruppo sperimentale, è stata trovata nella banda Theta (4,5 – 7,5 Hz). Questo risultato sembra essere concorde con quanto riportato da studi precedenti, i cui risultati, ottenuti sempre da analisi effettuate su tracciato EEG, hanno spesso riportato anomalie nella banda Theta in pazienti con sintomatologia dissociativa.

Ad esempio, in uno studio di Kruger e colleghi (2013) e in uno di Giesbrecht e colleghi (2006), stati mentali dissociativi sono stati associati con alterazioni dell'attività Theta. In un altro studio Russ e colleghi (1999) hanno riportato una correlazione significativa tra la banda Theta e la Dissociative Experiences Scale. Alterazioni nella banda Theta sono state inoltre riportate in individui con propensioni a fenomeni dissociativi (Hollander et al., 1992; Mesulam, 1981; Sierra & Berrios, 1998).

Ad oggi, questo studio sembra essere stato il primo ad aver indagato aspetti legati alla connettività mediante la Network Analysis in soggetti caratterizzati da Disturbi Dissociativi.

La rilevanza clinica del presente lavoro sta nel fatto che oggi, sempre più spesso, la network theory sta incominciando ad essere utilizzata per indagare fenomeni psicopatologici (V. Menon, 2011). Come anticipato in precedenza infatti, l'analisi di network vasti e diffusi si è dimostrata essere un utile mezzo per investigare il substrato di diversi disturbi, grazie all'identificazione della *disruption* di specifiche caratteristiche funzionali dei network cerebrali in determinate condizioni (V. Menon, 2011). Il fallimento di certi network e la disruption di valori come l'efficiency infatti possono essere associati a deficit nell'elaborazione delle informazioni a livello cerebrale, e coglierne i dettagli funzionali non può che essere

di utilità al fine di meglio comprendere i disturbi mentali, ma soprattutto per aprire nuove strade a nuove interpretazioni e raffinare quelle che sono le teorie esistenti (Bassett & Bullmore, 2006; V. Menon, 2011).

Ma soprattutto, comprendere le meccaniche di certi disturbi mentali (comprese le manifestazioni dissociative) dovrebbe avere massima priorità, visto l'alto grado di disabilità che spesso li accompagna (Spielberg et al., 2015).

Questi risultati potrebbero essere utili (assieme a quelli provenienti da ricerche future), a migliorare l'efficacia e l'applicazione di tecniche terapeutiche ausiliarie, come ad esempio le tecniche di *neuromodulazione* (Neurofeedback, Stimolazione Magnetica Transcranica, Stimolazione Transcranica a Corrente Continua, ecc.) (Johnston, Boehm, Healy, Goebel, & Linden, 2010; Keeser et al., 2011; Mancini et al., 2016; Megumi, Yamashita, Kawato, & Imamizu, 2015; Polania, Paulus, Antal, & Nitsche, 2011). Le tecniche di neuroimmagine hanno infatti sempre beneficiato dell'utilizzo della network analysis, e l'utilizzo di questo approccio non potrà che aiutare le tecniche di neuromodulazione, permettendo un più accurato *targeting* corticale (Mancini et al., 2016; Sale, Mattingley, Zalesky, & Cocchi, 2015).

Una corretta applicazione di queste tecniche infatti necessita di una "mappatura cerebrale", un'indagine dei correlati funzionali del disturbo che si vuole andare a trattare (Sale et al., 2015).

3.1 Limiti e prospettive future

Ovviamente il presente studio non è esente da dei limiti che dovranno essere presi in considerazione anche per la pianificazione di ulteriori ricerche future.

In primo luogo, il numero di partecipanti all'esperimento è basso. Questo è in parte giustificabile dalla bassa incidenza nella popolazione generale dei Disturbi Dissociativi. Tuttavia, se possibile, sarebbe opportuno innalzare questo numero ad almeno 25 partecipanti nel gruppo sperimentale, e 25 partecipanti nel gruppo di controllo.

Un secondo limite è rappresentato dall'utilizzo di una cuffia EEG a diciannove elettrodi. Per quanto l'utilizzo di questo sistema risulti essere giustificabile dalla buona accuratezza di cui dispone (Cohen et al., 1990) e dalla presenza in bibliografia di diversi studi che ne hanno fatto uso (Farina et al., 2014; Imperatori, Brunetti, et al., 2014; Imperatori, Della Marca, et al., 2017; Imperatori, Valenti, et al., 2017), si dovrebbe far ricorso a strumenti con maggiore capacità di risoluzione spaziale, come l'EEG High Density, o l'utilizzo di MEG o Risonanza Magnetica Funzionale.

L'ultimo limite dello studio è che i risultati potrebbero essere circoscritti solamente alla fase di *resting state*, e potrebbero non essere generalizzabili ad altri stati.

Questi risultati potrebbero fornire una base per ricerche future, le quali potrebbero ampliare il campione o potrebbero utilizzare tecniche di neuroimmagine più raffinate. Potrebbero applicare e aggiungere altre metriche topologiche, come le misure di *Centrality* o di *Modularity*. Potrebbero studiare l'attività cerebrale durante un particolare compito, per valutare le differenze tra popolazioni in stati diversi dal *resting state* ad occhi chiusi.

Oppure si potrebbero indagare anche network specifici, come quelli che vengono attivati durante il *resting state*, come il *Default Mode Network* o il *Task*

Positive Network. In particolare, si potrebbe far riferimento ad un nuovo modello che sta emergendo in ambito neuroscientifico, e che viene sempre più spesso utilizzato per comprendere e interpretare l'eziopatogenesi dei vari disturbi psicopatologici e per indagare la struttura della mente: il modello del *Triplo Network* (B. Menon, 2019). Secondo questo modello, la psicopatologia può essere spiegata anche da un punto di vista neurobiologico, come anomalie riscontrabili a livello sinaptico dovute ad un *wiring* disfunzionale di certe reti, come quelle coinvolte nell'elaborazione emotiva o cognitiva (B. Menon, 2019). Nel dettaglio, i network coinvolti sono spesso il Salience Network, il Central Executive Network, ed il Default Mode Network (B. Menon, 2019) e, come ampiamente dimostrato in bibliografia, una *disruption* di questi ampi network si associa spesso ad un deficit nell'elaborazione delle informazioni a livello cerebrale (V. Menon, 2011), mentre un funzionamento in equilibrio ed in armonia di questi network permette il perfetto funzionamento di quel fenomeno complesso ed elegante che è la mente umana (B. Menon, 2019).

Per concludere, il contributo di questo studio si aggiunge a quelli che, nell'ultimo decennio, hanno utilizzato strumenti avanzati di elaborazione del segnale al fine di aumentare la nostra conoscenza del funzionamento del cervello umano. La nostra comprensione dell'organizzazione del cervello da un punto di vista di *networking* è ancora agli albori, e richiederà un ulteriore sforzo combinato da parte di diverse figure professionali, come psicologi, medici, ingegneri, matematici e fisici (De Vico Fallani et al., 2014). La migliore comprensione del funzionamento del nostro cervello non potrà che essere di aiuto per chi si occuperà

di lavorare, oggi e domani, *per* le persone e *con* le persone, in ambito psicologico, neuroscientifico e tecnologico.

I risultati ottenuti da questo lavoro, assieme a quelli che provengono da altri studi effettuati sul campo e quelli che potranno emergere da ricerche future, non possono che contribuire alla migliore comprensione delle cause che sottendono gli effetti devastanti che tipicamente accompagnano i Disturbi Dissociativi. E questo, non può che essere rilevante anche per tutti i clinici implicati nel trattamento di pazienti che affrontano quello che, nel loro libro *Sviluppi Traumatici* (e citando Voltaire, 1756), Giovanni Liotti e Benedetto Farina (2011) definiscono come “*il nulla sepolcrale che distrugge l’io pensante*”.

BIBLIOGRAFIA

- Abdallah, C. G., Averill, L. A., Collins, K. A., Geha, P., Schwartz, J., Averill, C., DeWilde, K. E., Wong, E., Anticevic, A., Tang, C. Y., Iosifescu, D. V., Charney, D. S., & Murrugh, J. W. (2017). Ketamine Treatment and Global Brain Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, *42*(6), 1210-1219. doi: 10.1038/npp.2016.186
- Achard, S., Bassett, D. S., Meyer-Lindenberg, A., & Bullmore, E. (2008). Fractal connectivity of long-memory networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, *77*(3), 036104. doi: 10.1103/PhysRevE.77.036104
- Achard, S., & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, *3*(2), 17. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030017
- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, *26*(1), 63-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
- Adenzato, M., Imperatori, C., Ardito, R. B., Valenti, E. M., Marca, G. D., D'Ari, S., Palmiero, L., Penso, J. S., & Farina, B. (2019). Activating attachment memories affects default mode network in a non-clinical sample with perceived dysfunctional parenting: An EEG functional connectivity study. *Behav Brain Res*, *372*, 112059. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112059
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder - DSM IV-TR*. Washington DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder - DSM-5*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Bartolomei, F., Bosma, I., Klein, M., Baayen, J. C., Reijneveld, J. C., Postma, T. J., Heimans, J. J., van Dijk, B. W., de Munck, J. C., de Jongh, A., Cover, K. S., & Stam, C. J. (2006). Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin Neurophysiol*, *117*(9), 2039-2049. doi: 10.1016/j.clinph.2006.05.018

- Bassett, D. S., & Bullmore, E. (2006). Small-world brain networks. *Neuroscientist*, *12*(6), 512-523. doi: 10.1177/1073858406293182
- Bassett, D. S., & Bullmore, E. T. (2009). Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*, *22*(4), 340-347. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832d93dd
- Bob, P., Susta, M., Glaslova, K., & Boutros, N. N. (2010). Dissociative symptoms and interregional EEG cross-correlations in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res*, *177*(1-2), 37-40. doi: 10.1016/j.psychres.2009.08.015
- Bob, P., & Svetlak, M. (2011). Dissociative states and neural complexity. *Brain Cogn*, *75*(2), 188-195. doi: 10.1016/j.bandc.2010.11.014
- Boccaletti, S., Latora, V., Moreno, Y., Chavez, M., & Hwang, D. U. (2006). Complex networks: structure and dynamics. *Phys Rep*, *424*(4-5), 175-308. doi: 10.1016/j.physrep.2005.10.009
- Borgatti, S. P., Mehra, A., Brass, D. J., & Labianca, G. (2009). Network analysis in the social sciences. *Science*, *323*(5916), 892-895. doi: 10.1126/science.1165821
- Bowlby, J. (1982). *Attachment and loss*. London: Hogarth Press.
- Bremner, J. D. (2005). *Does stress damage the brain? Understanding trauma-related disorders from a mind-body perspective*. New York: Norton.
- Briere, J., Scott, C., & Weathers, F. (2005). Peritraumatic and persistent dissociation in the presumed etiology of PTSD. *Am J Psychiatry*, *162*(12), 2295-2301. doi: 10.1176/appi.ajp.162.12.2295
- Canuet, L., Ishii, R., Pascual-Marqui, R. D., Iwase, M., Kurimoto, R., Aoki, Y., Ikeda, S., Takahashi, H., Nakahachi, T., & Takeda, M. (2011). Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One*, *6*(11), e27863. doi: 10.1371/journal.pone.0027863
- Carlson, E. A., Yates, T. M., & Sroufe, L. A. (2009). Dissociation and the development of the self. In P. Dell & J. A. O'Neil (Eds.), *Dissociation and dissociative disorders: DSM-5 and beyond*. New York: Routledge.
- Cassidy, J., & Shaver, P. R. (2008). *Handbook of attachment: theory, research and clinical application*. New York: Guildford.

- Cohen, D., Cuffin, B. N., Yunokuchi, K., Maniewski, R., Purcell, C., Cosgrove, G. R., Ives, J., Kennedy, J. G., & Schomer, D. L. (1990). MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Ann Neurol*, 28(6), 811-817. doi: 10.1002/ana.410280613
- Dalenberg, C. J., Brand, B. L., Gleaves, D. H., Dorahy, M. J., Loewenstein, R. J., Cardena, E., Frewen, P. A., Carlson, E. B., & Spiegel, D. (2012). Evaluation of the evidence for the trauma and fantasy models of dissociation. *Psychol Bull*, 138(3), 550-588. doi: 10.1037/a0027447
- De Bellis, M. D. (2005). The psychobiology of neglect. *Child Maltreat*, 10(2), 150-172. doi: 10.1177/1077559505275116
- De Bellis, M. D., & Zisk, A. (2014). The biological effects of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 23(2), 185-222. doi: 10.1016/j.chc.2014.01.002
- De Vico Fallani, F., Latora, V., & Chavez, M. (2017). A Topological Criterion for Filtering Information in Complex Brain Networks. *PLoS Comput Biol*, 13(1), e1005305. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005305
- De Vico Fallani, F., Richiardi, J., Chavez, M., & Achard, S. (2014). Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1653). doi: 10.1098/rstb.2013.0521
- Ek, B., VerSchneider, C., & Narayan, D. (2015). Global efficiency of graphs. *AKCE Int. J. Graphs Comb*, 12(1), 1-13. doi: 10.1016/j.akcej.2015.06.001
- Farina, B., Della Marca, G., Maestoso, G., Amoroso, N., Valenti, E. M., Carbone, G. A., Massullo, C., Contardi, A., & Imperatori, C. (2018). The Association among Default Mode Network Functional Connectivity, Mentalization, and Psychopathology in a Nonclinical Sample: An eLORETA Study. *Psychopathology*, 51(1), 16-23. doi: 10.1159/000485517
- Farina, B., & Liotti, G. (2013). Does a dissociative psychopathological dimension exist? A review on dissociative processes and symptoms in developmental trauma spectrum disorders. *Clin. Neuropsychiatry*, 10(1), 11-18. doi: 2013-15314-002
- Farina, B., Liotti, M., & Imperatori, C. (2019). The Role of Attachment Trauma and Disintegrative Pathogenic Processes in the Traumatic-Dissociative Dimension. *Front Psychol*, 10(1), 933. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00933

- Farina, B., Mazzotti, E., Pasquini, P., Nijenhuis, E., & Di Giannantonio, M. (2011). Somatoform and psychoform dissociation among students. *J Clin Psychol*, 67(7), 665-672. doi: 10.1002/jclp.20787
- Farina, B., Speranza, A. M., Dittoni, S., Gnoni, V., Trentini, C., Vergano, C. M., Liotti, G., Brunetti, R., Testani, E., & Della Marca, G. (2014). Memories of attachment hamper EEG cortical connectivity in dissociative patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264(5), 449-458. doi: 10.1007/s00406-013-0461-9
- Filler, A. G. (2010). The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *The Internet Journal of Neurosurgery*, 7(1), 1 - 85. doi: 10.1038/npre.2009.3267.5
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., & Kahkonen, S. (2005). Functional connectivity in the brain--is it an elusive concept? *Neurosci Biobehav Rev*, 28(8), 827-836. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.009
- Fonagy, P., & Target, M. (2008). Attachment, trauma and psychoanalysis. In E. L. Jurist, A. Slade & S. Bergner (Eds.), *Mind to mind* (pp. 15-42). New York: Other Press.
- Forslund, T., Kenward, B., Granqvist, P., Gredeback, G., & Brocki, K. C. (2017). Diminished ability to identify facial emotional expressions in children with disorganized attachment representations. *Dev Sci*, 20(6). doi: 10.1111/desc.12465
- Frewen, P. A., & Lanius, R. A. (2006). Toward a psychobiology of posttraumatic self-dysregulation: reexperiencing, hyperarousal, dissociation, and emotional numbing. *Ann N Y Acad Sci*, 1071, 110-124. doi: 10.1196/annals.1364.010
- Frewen, P. A., & Lanius, R. A. (2015). *Healing the traumatized self: consciousness, neuroscience, treatment*. New York: Norton & Company.
- Gander, M., & Buchheim, A. (2015). Attachment classification, psychophysiology and frontal EEG asymmetry across the lifespan: a review. *Front Hum Neurosci*, 9, 79. doi: 10.3389/fnhum.2015.00079
- Giesbrecht, T., M., Jongen E., Smulders, F. T., & Merckelbach, H. (2006). Dissociation, resting EEG, and subjective sleep experiences in undergraduates. *J Nerv Ment Dis.*, 194(5), 362-368. doi: 10.1097/01.nmd.0000217821.18908.bf

- Granqvist, P., Sroufe, L. A., Dozier, M., Hesse, E., Steele, M., van Ijzendoorn, M., Solomon, J., Schuengel, C., Fearon, P., Bakermans-Kranenburg, M., Steele, H., Cassidy, J., Carlson, E., Madigan, S., Jacobvitz, D., Foster, S., Behrens, K., Rifkin-Graboi, A., Gribneau, N., Spangler, G., Ward, M. J., True, M., Spieker, S., Reijman, S., Reisz, S., Tharner, A., Nkara, F., Goldwyn, R., Sroufe, J., Pederson, D., Pederson, D., Weigand, R., Siegel, D., Dazzi, N., Bernard, K., Fonagy, P., Waters, E., Toth, S., Cicchetti, D., Zeanah, C. H., Lyons-Ruth, K., Main, M., & Duschinsky, R. (2017). Disorganized attachment in infancy: a review of the phenomenon and its implications for clinicians and policy-makers. *Attach Hum Dev, 19*(6), 534-558. doi: 10.1080/14616734.2017.1354040
- Herman, J. L. (1992). *Trauma and recovery*. New York: Basic Books.
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2008). The correction of eye blink artefacts in the EEG: a comparison of two prominent methods. *PLoS One, 3*(8), e3004. doi: 10.1371/journal.pone.0003004
- Holla, B., Panda, R., Venkatasubramanian, G., Biswal, B., Bharath, R. D., & Benegal, V. (2017). Disrupted resting brain graph measures in individuals at high risk for alcoholism. *Psychiatry Res Neuroimaging, 265*, 54-64. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.05.002
- Hollander, E., Carrasco, J. L., Mullen, L. S., Trungold, S., DeCaria, C. M., & Towey, J. (1992). Left hemispheric activation in depersonalization disorder: a case report. *Biol Psychiatry, 31*(11), 1157-1162. doi: 10.1016/0006-3223(92)90161-r
- Holmes, E. A., Brown, R. J., Mansell, W., Fearon, R. P., Hunter, E. C., Frasquilho, F., & Oakley, D. A. (2005). Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications. *Clin Psychol Rev, 25*(1), 1-23. doi: 10.1016/j.cpr.2004.08.006
- Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 66*(4), 376-382. doi: 10.1016/0013-4694(87)90206-9
- Hopper, J. W., Frewen, P. A., van der Kolk, B. A., & Lanius, R. A. (2007). Neural correlates of reexperiencing, avoidance, and dissociation in PTSD: symptom dimensions and emotion dysregulation in responses to script-driven trauma imagery. *J Trauma Stress, 20*(5), 713-725. doi: 10.1002/jts.20284
- Howell, E. F. (2005). *The dissociative mind*. Hillsdale: The Analytic Press.

- Howell, E. F. (2011). *Understanding and treating dissociative identity disorder: a relational approach*. New York: Routledge.
- Imperatori, C., Brunetti, R., Farina, B., Speranza, A. M., Losurdo, A., Testani, E., Contardi, A., & Della Marca, G. (2014). Modification of EEG power spectra and EEG connectivity in autobiographical memory: a sLORETA study. *Cogn Process, 15*(3), 351-361. doi: 10.1007/s10339-014-0605-5
- Imperatori, C., Della Marca, G., Amoroso, N., Maestoso, G., Valenti, E. M., Massullo, C., Carbone, G. A., Contardi, A., & Farina, B. (2017). Alpha/Theta Neurofeedback Increases Mentalization and Default Mode Network Connectivity in a Non-Clinical Sample. *Brain Topogr, 30*(6), 822-831. doi: 10.1007/s10548-017-0593-8
- Imperatori, C., Della Marca, G., Brunetti, R., Carbone, G. A., Massullo, C., Valenti, E. M., Amoroso, N., Maestoso, G., Contardi, A., & Farina, B. (2016). Default Mode Network alterations in alexithymia: an EEG power spectra and connectivity study. *Sci Rep, 6*, 36653. doi: 10.1038/srep36653
- Imperatori, C., Farina, B., Adenzato, M., Valenti, E. M., Murgia, C., Marca, G. D., Brunetti, R., Fontana, E., & Ardito, R. B. (2019). Default mode network alterations in individuals with high-trait-anxiety: An EEG functional connectivity study. *J Affect Disord, 246*, 611-618. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.071
- Imperatori, C., Farina, B., Quintiliani, M. I., Onofri, A., Castelli Gattinara, P., Lepore, M., Gnoni, V., Mazzucchi, E., Contardi, A., & Della Marca, G. (2014). Aberrant EEG functional connectivity and EEG power spectra in resting state post-traumatic stress disorder: a sLORETA study. *Biol Psychol, 102*, 10-17. doi: 10.1016/j.biopsycho.2014.07.011
- Imperatori, C., Farina, B., Valenti, E. M., Di Poce, A., D'Ari, S., De Rossi, E., Murgia, C., Carbone, G. A., Massullo, C., & Della Marca, G. (2019). Is resting state frontal alpha connectivity asymmetry a useful index to assess depressive symptoms? A preliminary investigation in a sample of university students. *J Affect Disord, 257*, 152-159. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.034
- Imperatori, C., Valenti, E. M., Della Marca, G., Amoroso, N., Massullo, C., Carbone, G. A., Maestoso, G., Quintiliani, M. I., Contardi, A., & Farina, B. (2017). Coping food craving with neurofeedback. Evaluation of the usefulness of alpha/theta training in a non-clinical sample. *Int J Psychophysiol, 112*, 89-97. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.11.010

- Iriarte, J., Urrestarazu, E., Valencia, M., Alegre, M., Malanda, A., Viteri, C., & Artieda, J. (2003). Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study. *J Clin Neurophysiol*, *20*(4), 249-257.
- Isobel, S., Goodyear, M., & Foster, K. (2017). Psychological Trauma in the Context of Familial Relationships: A Concept Analysis. *Trauma Violence Abuse*, 1524838017726424. doi: 10.1177/1524838017726424
- Jacobson, M. (1995). *Foundation of neuroscience*. New York: Plenum Press.
- Johnston, S. J., Boehm, S. G., Healy, D., Goebel, R., & Linden, D. E. (2010). Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage*, *49*(1), 1066-1072. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.056
- Jung, T. P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T. W., McKeown, M. J., Iragui, V., & Sejnowski, T. J. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, *37*(2), 163-178.
- Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2006). Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS Comput Biol*, *2*(7), e95. doi: 10.1371/journal.pcbi.0020095
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., Brunelin, J., Moller, H. J., Reiser, M., & Padberg, F. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci*, *31*(43), 15284-15293. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*, *223*(2), 403-410. doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.025
- Kruger, C., Bartel, P., & Fletcher, L. (2013). Dissociative mental states are canonically associated with decreased temporal theta activity on spectral analysis of EEG. *J Trauma Dissociation*, *14*(4), 473-491. doi: 10.1080/15299732.2013.769480
- Langer, N., Pedroni, A., & Jancke, L. (2013). The problem of thresholding in small-world network analysis. *PLoS One*, *8*(1), e53199. doi: 10.1371/journal.pone.0053199

- Lanius, R. A., Vermetten, E., Loewenstein, R. J., Brand, B., Schmahl, C., Bremner, J. D., & Spiegel, D. (2010). Emotion modulation in PTSD: Clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *Am J Psychiatry*, *167*(6), 640-647. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09081168
- Latora, V., & Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*, *87*(19), 198701. doi: 10.1103/PhysRevLett.87.198701
- Lewis, J. D., Theilmann, R. J., Townsend, J., & Evans, A. C. (2013). Network efficiency in autism spectrum disorder and its relation to brain overgrowth. *Front Hum Neurosci*, *7*, 845. doi: 10.3389/fnhum.2013.00845
- Li, M., Chen, Z., & Li, T. (2012). Small-world brain networks in schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*, *24*(6), 322-327. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2012.06.003
- Lin, P., Sun, J., Yu, G., Wu, Y., Yang, Y., Liang, M., & Liu, X. (2014). Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Imaging Behav*, *8*(4), 558-569. doi: 10.1007/s11682-013-9279-3
- Liotti, G. (1994). Trauma, dissociation and disorganized attachment: three strands of a single braid. *Psychoter. Theory Res. Pract. Train.*, *41*(4), 472-486. doi: 10.1037/0033-3204.41.4.472
- Liotti, G. (2017). Conflicts between motivational systems related to attachment trauma: Key to understanding the intra-family relationship between abused children and their abusers. *J Trauma Dissociation*, *18*(3), 304-318. doi: 10.1080/15299732.2017.1295392
- Liotti, G., & Farina, B. (2011). *Sviluppi Traumatici*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Liotti, G., & Farina, B. (2016). Painful incoherence: the self in borderline personality disorder. In R. Kyrios, R. Moulding, S. Nedeljkovic, S. S. Bhar, G. Doron & M. Mikulincer (Eds.), *The self in understanding and treating psychological disorders* (pp. 169-178). Cambridge: Cambridge University Press.
- Louis, E. K. S., & C., Frey L. (2016). *Electroencephalography*. Chicago: American Epilepsy Society.
- Main, M., & Esse, E. (1990). Parents unresolved traumatic experiences are related to infant disorganized attachment status: is frightened/frightening parental

behavior the linking mechanisms? In M. Greenberg, D. Cicchetti & M. Cummings (Eds.), *Attachment in the preschool years* (pp. 121-160). Chicago: University of Chicago Press.

- Main, M., & Solomon, J. (1986). Discovery of a new, insecure-disorganized/disoriented attachment pattern. In T. B. Brazelton & M. Yogman (Eds.), *Affective development in infancy* (pp. 95-124). Norwood, New Jersey: Ablex.
- Mancini, M., Brignani, D., Conforto, S., Mauri, P., Miniussi, C., & Pellicciari, M. C. (2016). Assessing cortical synchronization during transcranial direct current stimulation: A graph-theoretical analysis. *Neuroimage*, *140*, 57-65. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.003
- Meares, R. (1999). The contribution of Hughlings Jackson to an understanding of dissociation. *Am J Psychiatry*, *156*(12), 1850-1855. doi: 10.1176/ajp.156.12.1850
- Megumi, F., Yamashita, A., Kawato, M., & Imamizu, H. (2015). Functional MRI neurofeedback training on connectivity between two regions induces long-lasting changes in intrinsic functional network. *Front Hum Neurosci*, *9*, 160. doi: 10.3389/fnhum.2015.00160
- Menon, B. (2019). Towards a new model of understanding - The triple network, psychopathology and the structure of the mind. *Med Hypotheses*, *133*, 109385. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109385
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, *15*(10), 483-506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003
- Mesulam, M. M. (1981). Dissociative states with abnormal temporal lobe EEG. Multiple personality and the illusion of possession. *Arch Neurol*, *38*(3), 176-181. doi: 10.1001/archneur.1981.00510030070010
- Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C. J., Vourkas, M., Erimaki, S., & Tsirka, V. (2006). Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neurosci Lett*, *402*(3), 273-277. doi: 10.1016/j.neulet.2006.04.006
- Miskovic, V., Schmidt, L. A., Georgiades, K., Boyle, M., & Macmillan, H. L. (2010). Adolescent females exposed to child maltreatment exhibit atypical EEG coherence and psychiatric impairment: linking early adversity, the

brain, and psychopathology. *Dev Psychopathol*, 22(2), 419-432. doi: 10.1017/S0954579410000155

Newman, M., Barabasi, A. L., & Watts, D. J. (2006). *The structure and dynamics of networks*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Nijenhuis, E., & den Boer, J. A. (2009). Psychobiology of traumatization and trauma-related structural dissociation of the personality. In P. Dell & J. A. O'Neil (Eds.), *Dissociation and dissociative disorders: DSM-V and beyond* (pp. 337-365). New York: Routledge.

Nijenhuis, E. R., Spinhoven, P., Vanderlinden, J., van Dyck, R., & van der Hart, O. (1998). Somatoform dissociative symptoms as related to animal defensive reactions to predatory imminence and injury. *J Abnorm Psychol*, 107(1), 63-73.

Nijenhuis, E. R., & van der Hart, O. (2011). Dissociation in trauma: a new definition and comparison with previous formulations. *J Trauma Dissociation*, 12(4), 416-445. doi: 10.1080/15299732.2011.570592

Nunez, P. L. (2010). *Brain, mind, and the structure of reality*. Oxford: Oxford University Press.

Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5), 499-515. doi: 10.1016/s0013-4694(97)00066-7

Pagani, M., Di Lorenzo, G., Verardo, A. R., Nicolais, G., Monaco, L., Lauretti, G., Russo, R., Niolu, C., Ammaniti, M., Fernandez, I., & Siracusano, A. (2012). Neurobiological correlates of EMDR monitoring - an EEG study. *PLoS One*, 7(9), e45753. doi: 10.1371/journal.pone.0045753

Pascual-Marqui, R. D. (2007). Coherence and phase synchronization: generalization to pairs of multivariate time series, and removal of zero-lag contribution. *arXiv:0706.1776v3 [stat.ME] 12 July 2007*. (<http://arxiv.org/pdf/0706.1776>).

Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., Tanaka, H., Hirata, K., John, E. R., Prichep, L., Biscay-Lirio, R., & Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369(1952), 3768-3784. doi: 10.1098/rsta.2011.0081

- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, *18*(1), 49-65.
- Perry, B. D. (2002). Childhood experience and the expression of genetic potential: what childhood neglect tells us about nature and nurture. *Brain & Mind*, *3*(1), 79-100. doi: 10.1023/A:1016557824657
- Pessoa, L. (2017). A Network Model of the Emotional Brain. *Trends Cogn Sci*, *21*(5), 357-371. doi: 10.1016/j.tics.2017.03.002
- Polania, R., Paulus, W., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2011). Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. *Neuroimage*, *54*(3), 2287-2296. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.085
- Ponten, S. C., Bartolomei, F., & Stam, C. J. (2007). Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*, *118*(4), 918-927. doi: 10.1016/j.clinph.2006.12.002
- Porges, S. W. (1997). Emotion: an evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, *807*, 62-77. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51913.x
- Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol*, *42*(2), 123-146.
- Putnam, F. (1997). *Dissociation in children and adolescent: a developmental perspective*. New York: Guildford.
- Rapport, R. (2005). *Nerve endings. The discovery of the synapse. The quest to find out how brain cells communicate*. New York: Norton & Company.
- Rees, G., Kreiman, G., & Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nat Rev Neurosci*, *3*(4), 261-270. doi: 10.1038/nrn783
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, *52*(3), 1059-1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Russ, M. J., Campbell, S. S., Kakuma, T., Harrison, K., & Zanine, E. (1999). EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Res*, *89*(3), 201-214.

- Rutkove, S. B. (2007). Introduction to volume conduction. In A. S. Blum & S. B. Rutkove (Eds.), *The clinical neurophysiology primer* (pp. 43-53). Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Sale, M. V., Mattingley, J. B., Zalesky, A., & Cocchi, L. (2015). Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev*, *57*, 187-198. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.010
- Salvador, R., Suckling, J., Coleman, M. R., Pickard, J. D., Menon, D., & Bullmore, E. (2005). Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, *15*(9), 1332-1342. doi: 10.1093/cercor/bhi016
- Sanz-Arigita, E. J., Schoonheim, M. M., Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Maris, E., Barkhof, F., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2010). Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS One*, *5*(11), e13788. doi: 10.1371/journal.pone.0013788
- Sar, V. (2011). Developmental trauma, complex PTSD, and the current proposal of DSM-5. *Eur J Psychotraumatol*, *2*. doi: 10.3402/ejpt.v2i0.5622
- Sar, V. (2017). Parallel-Distinct Structures of Internal World and External Reality: Disavowing and Re-Claiming the Self-Identity in the Aftermath of Trauma-Generated Dissociation. *Front Psychol*, *8*, 216. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00216
- Schimmenti, A., & Sar, V. (2019). A correlation network analysis of dissociative experiences. *J Trauma Dissociation*, *20*(4), 402-419. doi: 10.1080/15299732.2019.1572045
- Schmahl, C., Lanius, R. A., Pain, C., & Vermetten, E. (2010). Biological framework for traumatic dissociation related to early life trauma. In R. A. Lanius, E. Vermetten & C. Pain (Eds.), *The impact of early relational trauma on health and disease. The hidden epidemic* (pp. 178-188). Cambridge: Cambridge University Press.
- Schore, A. N. (2009). Attachment trauma and the developing of the right brain: origin of pathological dissociation. In P. Dell & J. A. O'Neil (Eds.), *Dissociation and the dissociative disorders: DSM-5 and beyond* (pp. 107-144). New York: Routledge.

- Schulder, M. R., & Lyons-Ruth, K. (2004). Hidden trauma in infancy. In J. D. Osofsky (Ed.), *Young children and trauma*. New York: Guilford.
- Sidlauskaite, J., Caeyenberghs, K., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H., & Wiersma, J. R. (2015). Whole-brain structural topology in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Preserved global - disturbed local network organization. *Neuroimage Clin*, *9*, 506-512. doi: 10.1016/j.nicl.2015.10.001
- Sierra, M., & Berrios, G. E. (1998). Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry*, *44*(9), 898-908. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00015-8
- Simeon, D. (2009). Neurobiology of depersonalization disorder. In P. Dell & J. A. O'Neil (Eds.), *Dissociation and dissociative disorder: DSM-V and beyond*. (pp. 367-372). New York: Routledge.
- Singer, W. (2001). Consciousness and the binding problem. *Ann N Y Acad Sci*, *929*, 123-146. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05712.x
- Spielberg, J. M., McGlinchey, R. E., Milberg, W. P., & Salat, D. H. (2015). Brain network disturbance related to posttraumatic stress and traumatic brain injury in veterans. *Biol Psychiatry*, *78*(3), 210-216. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.013
- Spitzer, C., Willert, C., Grabe, H. J., Rizos, T., Moller, B., & Freyberger, H. J. (2004). Dissociation, hemispheric asymmetry, and dysfunction of hemispheric interaction: a transcranial magnetic stimulation approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*(2), 163-169. doi: 10.1176/jnp.16.2.163
- Sporns, O. (2010). *Networks of the brain*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Sporns, O. (2011). The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci*, *1224*, 109-125. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x
- Sporns, O., & Honey, C. J. (2006). Small worlds inside big brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(51), 19219-19220. doi: 10.1073/pnas.0609523103
- Sporns, O., & Zwi, J. D. (2004). The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics*, *2*(2), 145-162. doi: 10.1385/NI:2:2:145
- Stam, C. J. (2004). Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett*, *355*(1-2), 25-28. doi: 10.1016/j.neulet.2003.10.063

- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp*, 28(11), 1178-1193. doi: 10.1002/hbm.20346
- Stam, C. J., & Reijneveld, J. C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys*, 1(1), 3. doi: 10.1186/1753-4631-1-3
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*, 123(6), 1067-1087. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.011
- Stephan, K. E., Hilgetag, C. C., Burns, G. A., O'Neill, M. A., Young, M. P., & Kotter, R. (2000). Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 355(1393), 111-126. doi: 10.1098/rstb.2000.0552
- Sullivan, R., Wilson, D. A., Feldon, J., Yee, B. K., Meyer, U., Richter-Levin, G., Avi, A., Michael, T., Gruss, M., Bock, J., Helmeke, C., & Braun, K. (2006). The International Society for Developmental Psychobiology annual meeting symposium: Impact of early life experiences on brain and behavioral development. *Dev Psychobiol*, 48(7), 583-602. doi: 10.1002/dev.20170
- Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., & Greicius, M. D. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 4(6), e1000100. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000100
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(3), 241-266. doi: 10.1111/jcpp.12507
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*, 17(10), 652-666. doi: 10.1038/nrn.2016.111
- Terhune, D. B., Cardena, E., & Lindgren, M. (2011). Differential frontal-parietal phase synchrony during hypnosis as a function of hypnotic suggestibility. *Psychophysiology*, 48(10), 1444-1447. doi: 10.1111/j.1469-8986.2011.01211.x

- Tewarie, P., van Dellen, E., Hillebrand, A., & Stam, C. J. (2015). The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis. *Neuroimage*, *104*, 177-188. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.015
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *64*(2), 123-143. doi: 10.1016/0013-4694(86)90107-0
- Thatcher, R. W., North, D. M., & Biver, C. J. (2014). LORETA EEG phase reset of the default mode network. *Front Hum Neurosci*, *8*, 529. doi: 10.3389/fnhum.2014.00529
- Tononi, G., & Christof, K. (2008). The neural correlates of consciousness: an update. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 239-261.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A., & Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci*, *14*(2), 72-80. doi: 10.1016/j.tics.2009.12.002
- Valencia, M., Pastor, M. A., Fernandez-Seara, M. A., Artieda, J., Martinerie, J., & Chavez, M. (2009). Complex modular structure of large-scale brain networks. *Chaos*, *19*(2), 023119. doi: 10.1063/1.3129783
- van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*, *29*(23), 7619-7624. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1443-09.2009
- van der Hart, O., & Dorahy, M. (2006). Pierre Janet and the concept of dissociation. *Am J Psychiatry*, *163*(9), 1646. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1646a
- Van der Hart, O., & Dorahy, M. (2009). History of the concept of dissociation. In P. Dell & J. A. O'Neil (Eds.), *Dissociation and dissociative disorders: DSM-V and beyond*. New York: Routledge.
- van der Hart, O., Nijenhuis, E. R., & Steele, K. (2005). Dissociation: An insufficiently recognized major feature of complex posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*, *18*(5), 413-423. doi: 10.1002/jts.20049
- Van der Hart, O., Nijenhuis, E., & Steele, K. (2006). *The haunted self: structural dissociation and the treatment of chronic traumatization*. New York: Norton.

- Van der Kolk, B. A. (2005). Developmental Trauma Disorder: toward a rational diagnosis for children with complex trauma histories. *Psychiatr. Ann.*, 35(5), 401-408. doi: 10.3928/00485713-20050501-06
- van der Kolk, B. A., Pelcovitz, D., Roth, S., Mandel, F. S., McFarlane, A., & Herman, J. L. (1996). Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. *Am J Psychiatry*, 153(7 Suppl), 83-93.
- van der Kolk, B. A., Roth, S., Pelcovitz, D., Sunday, S., & Spinazzola, J. (2005). Disorders of extreme stress: The empirical foundation of a complex adaptation to trauma. *J Trauma Stress*, 18(5), 389-399. doi: 10.1002/jts.20047
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2(4), 229-239. doi: 10.1038/35067550
- Vecchio, F., Miraglia, F., Marra, C., Quaranta, D., Vita, M. G., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2014). Human brain networks in cognitive decline: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data. *J Alzheimers Dis*, 41(1), 113-127. doi: 10.3233/JAD-132087
- Velikova, S., Locatelli, M., Insacco, C., Smeraldi, E., Comi, G., & Leocani, L. (2010). Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: source and coherence analysis of EEG rhythms. *Neuroimage*, 49(1), 977-983. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.015
- Voltaire. (1756). *Poema sul terremoto di Lisbona*: Hyroniche Edizioni Telematiche.
- Vrticka, P., & Vuilleumier, P. (2012). Neuroscience of human social interactions and adult attachment style. *Front Hum Neurosci*, 6, 212. doi: 10.3389/fnhum.2012.00212
- Wagner, S., Baskaya, O., Dahmen, N., Lieb, K., & Tadic, A. (2010). Modulatory role of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on the effects of serious life events on impulsive aggression in borderline personality disorder. *Genes Brain Behav*, 9(1), 97-102. doi: 10.1111/j.1601-183X.2009.00539.x
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), 440-442. doi: 10.1038/30918

- Wen, Q., & Chklovskii, D. B. (2005). Segregation of the brain into gray and white matter: a design minimizing conduction delays. *PLoS Comput Biol*, *1*(7), e78. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010078
- Xu, T., Cullen, K. R., Mueller, B., Schreiner, M. W., Lim, K. O., Schulz, S. C., & Parhi, K. K. (2016). Network analysis of functional brain connectivity in borderline personality disorder using resting-state fMRI. *Neuroimage Clin*, *11*, 302-315. doi: 10.1016/j.nicl.2016.02.006
- Xue, Q., Wang, Z. Y., Xiong, X. C., Tian, C. Y., Wang, Y. P., & Xu, P. (2013). Altered brain connectivity in patients with psychogenic non-epileptic seizures: a scalp electroencephalography study. *J Int Med Res*, *41*(5), 1682-1690. doi: 10.1177/0300060513496170
- Xue, S. W., Tang, Y. Y., Tang, R., & Posner, M. I. (2014). Short-term meditation induces changes in brain resting EEG theta networks. *Brain Cogn*, *87*, 1-6. doi: 10.1016/j.bandc.2014.02.008
- Zhang, Z., Liao, W., Chen, H., Mantini, D., Ding, J. R., Xu, Q., Wang, Z., Yuan, C., Chen, G., Jiao, Q., & Lu, G. (2011). Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, *134*(Pt 10), 2912-2928. doi: 10.1093/brain/awr223