



MODULATION PLASTIQUE DES RÉSEAUX À L'ÉTAT DE REPOS DU SYNDROME DE STRESS POST-TRAUMATIQUE PAR NEUROFEEDBACK EEG

Rosemarie C. Kluetsch, MSc ^{1,*}, Tomas Ros, PhD ^{2,*}, Jean Théberge, PhD ³, Paul A. Frewen, PhD ⁴, Vince D. Calhoun, PhD ⁵, Christian Schmahl, MD ¹, Rakesh Jetly, MD ⁶, and Ruth A. Lanius, MD, PhD ⁴

RÉSUMÉ

Objectif

Il a été démontré que l'entraînement de neurofeedback basé sur électroencéphalographie quantitative (EEGq) produisait des modulations plastiques dans le réseau de saillance et sur la connectivité fonctionnelle du réseau en mode par défaut chez des individus en bonne santé.

Dans cette étude, nous avons examiné si une seule séance d'entraînement en neurofeedback visant à la réduction volontaire de l'amplitude du rythme alpha (8–12 Hz) serait liée aux différences dans les oscillations du réseau EEG, la connectivité en IRM fonctionnelle (IRMf) et les mesures

subjectives de l'état. anxiété et éveil chez un groupe de personnes atteintes de SSPT.

Méthode

21 personnes atteintes de SSPT liées à la maltraitance dans l'enfance ont reçu 30 minutes d'entraînement en neurofeedback EEG, précédées et suivies par une IRMf à l'état de repos.

Résultats

Le neurofeedback désynchronisant l'alpha a été associé à une diminution de l'amplitude de l'alpha pendant l'entraînement, suivie d'une augmentation significative («rebond») de la synchronisation alpha à l'état de repos.

Ce rebond était lié au calme accru, à la connectivité accrue du réseau de visibilité avec l'insula droite et à la connectivité améliorée du réseau en mode par défaut avec le cingulaire postérieur bilatéral, le gyrus frontal moyen droit et le cortex préfrontal médial gauche.

Conclusion

Notre étude représente une première étape pour élucider les mécanismes neuro-comportementaux potentiels médiant les effets du traitement par neurofeedback sur les systèmes de régulation du TSPT.

De plus, il documente pour la première fois un «rebond» EEG spontané après neurofeedback, indiquant des mécanismes homéostatiques / compensatoires opérant dans le cerveau.

INTRODUCTION

Le trouble de stress post-traumatique (SSPT) se caractérise par des symptômes de revivification, d'évitement cognitif et comportemental, d'engourdissement émotionnel et d'hyperexcitation (1).

Plus généralement, les personnes atteintes de SSPT font souvent face à des difficultés d'attention et de régulation de l'excitation, de conscience émotionnelle / de soi et de traitement social / émotionnel (2-6).

Les recherches confirment de plus en plus que les processus susmentionnés dépendent fortement de l'intégrité fonctionnelle et structurelle des réseaux de neurones à grande échelle que l'on pense compromis en psychopathologie (7-9).

Les études précédentes étaient axées sur le «réseau de saillance» (SN), ancré dans l'insula antérieure et le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC) (10), et sur le «réseau en mode par défaut» (DMN), qui inclut le cortex cingulaire postérieur (PCC), précuneus, cortex préfrontal médian (mPFC) et cortex temporal latéral (11, 12).

Un grand nombre de ces mêmes nœuds de réseau (par exemple, dACC, mPFC, insula, amygdala) sont impliqués dans les circuits neuronaux du SSPT (13, 14).

En outre, des analyses de réseau utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) au repos (15, 16) et diverses tâches cognitives et émotionnelles (17, 18) ont révélé des altérations de la connectivité fonctionnelle du SN et du DMN chez des patients atteints de SSPT.

Plus précisément, les patients atteints de SSPT avaient précédemment présenté une altération de la connectivité SN avec l'insula (18, 19), impliquée dans la détection de saillance (10), la conscience interoceptive (20, 21) et la commutation entre différents réseaux à grande échelle, pensé pour faciliter

le transfert adaptatif entre les traitements cognitifs et affectifs orientés de manière externe et interne (22, 23).

De plus, des études récentes suggèrent que le contrôle et la régulation efficaces des informations relatives aux menaces, également altérées chez les patients atteints de SSPT, pourraient dépendre de l'intégrité des connexions fonctionnelles au sein du SN (17, 24, 25).

En ce qui concerne le DMN, qui jouerait un rôle crucial dans le traitement auto-référentiel et social / émotionnel (26, 27), les patients atteints de SSPT avaient déjà montré une connectivité réduite au DMN entre le cortex cingulaire postérieur / précunéus et le cortex préfrontal médial (15, 16). Ainsi, la recherche d'un moyen de modifier la connectivité du réseau peut être une étape bénéfique dans l'amélioration des déficits observés des patients atteints de SSPT dans les fonctions susmentionnées.

L'entraînement en neurofeedback basé sur l'électroencéphalographie (EEGq) est une approche permettant de moduler de manière non invasive la dynamique des réseaux cérébraux (28).

Alors que notre oscillations corticales spécifiques défient normalement le contrôle volontaire en raison de notre manque de conscience, le fait de fournir à quelqu'un des informations en temps réel de leur EEG peut leur permettre d'apprendre à influencer de manière fiable leur activité neuronale.

Par exemple, des études antérieures ont montré que l'activité dans la bande alpha pouvait être synchronisée et / ou désynchronisée (augmentée et / ou diminuée) avec succès par le biais du neurofeedback par les participants naïfs et que cela pouvait être bénéfique dans le traitement des problèmes d'anxiété et d'attention (29-32).

Le rythme alpha humain est défini comme étant des oscillations électriques dans la plage de 8 à 12 Hz, exprimées de manière plus évidente dans les régions postérieures

pendant un état de veille au repos, les yeux fermés (33, 34). L'adésynchronisation (réduction) du rythme alpha a notamment été liée à l'attention dirigée et au traitement cognitif (35).

De récentes études simultanées EEG-IRMf ont également révélé des fluctuations spontanées de la puissance alpha de l'EEG par des modifications du signal IRMf dépendant du niveau d'oxygénation du sang (BOLD) dans les réseaux cérébraux susmentionnés, supposées servir de médiateur pour la détection de la saillance, l'attribution de l'attention et le traitement autoréférentiel (36–40).

Il est important de noter que nous avons récemment démontré que la connectivité fonctionnelle du SN et du DMN pouvait être modifiée plastiquement après une seule session de neurofeedback par désynchronisation alpha (28).

Comparés à un groupe de commentaires fictifs, les participants recevant des commentaires véridiques ont montré une augmentation de la connectivité au sein du SN, impliquant principalement le dACC, et une corrélation positive entre les changements de l'état de repos du rythme alpha et la connectivité du DMN.

Ces modifications plastiques de la connectivité ont été détectées au cours d'une session IRMf tenue environ 30 minutes après la fin de l'entraînement. Objectifs de l'étude

Objectifs de l'étude

Sur la base de nos résultats chez des participants en bonne santé, nous avons conçu une étude de validation de principe pour évaluer l'impact du neurofeedback désynchronisant l'alpha chez les patients atteints de SSPT lié à la maltraitance dans l'enfance.

Notre objectif était d'étudier les éventuels changements à court terme de la connectivité IRMf à l'état de repos au sein du réseau de relance (SN) et du réseau en mode par défaut

(DMN), ainsi que les modifications connexes des oscillations du réseau EEG et les mesures subjectives d'anxiété et d'excitation d'état à la suite d'un seul événement. session d'entraînement en neurofeedback visant à la réduction volontaire de l'amplitude du rythme alpha (8–12 Hz).

Nous proposons que l'examen des corrélats neuro-comportementaux de l'amplitude alpha auto-réglée représente une première étape pour élucider les mécanismes neuro-comportementaux potentiellement médiateurs des effets d'un traitement complet par neurofeedback dans le SSPT.

Compte tenu des rapports récents reliant les oscillations alpha à l'activité BOLD dans les réseaux cérébraux à grande échelle (36–41) et des résultats antérieurs de changements de connectivité liés au neurofeedback dans les réseaux SN et DMN chez des participants en bonne santé (28), nous avons prévu que la désynchronisation alpha serait associée à: altérations plastiques de la connectivité DMN et SN dans un groupe de personnes atteintes de SSPT liées à la maltraitance des enfants.

Plus précisément, nous avons émis l'hypothèse de trouver des différences entre les deux balayages IRMf dans les modèles de connectivité du SN et du DMN avec des régions cérébrales précédemment impliquées dans le SSPT, telles que l'insula, le cortex préfrontal médial et le PCC / précunée, et que leur ampleur les différences seraient liées aux performances du participant au cours du neurofeedback.

Participants

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche de l'université Western Ontario.

Nous avons inclus 21 participants (18 femmes; âge moyen = 39,86 ans, écart-type = 13,69 ans) qui répondaient tous aux critères du DSM-IV (1) pour un diagnostic primaire d'ESPT.

Tous les participants avaient subi des abus sexuels et / ou physiques durant leur enfance.

Les diagnostics de l'axe I ont été évalués par un psychologue qualifié à l'aide de l'entretien clinique structuré pour les troubles de l'axe I du DSM-IV (42) et de l'échelle de stress post-traumatique administrée par le clinicien (score seuil > 50) (43).

Tous les participants ont ensuite rempli le questionnaire sur les traumatismes chez l'enfant (44).

Les critères d'exclusion comprenaient le diagnostic à vie d'un trouble psychotique, d'un trouble bipolaire, de troubles liés à l'utilisation de substances au cours des six derniers mois, d'antécédents de traumatisme à la tête, d'une maladie médicale ou neurologique grave et de toute contre-indication à l'IRM. Onze participants prenaient actuellement des médicaments psychotropes, notamment le citalopram (2), la fluoxétine (3), la sertraline (1), le clonazépam (3), le trazodone (1), la zopiclone (1), la clozapine (1), la quétiapine (1), la quétiapine (1) et la Cipralex (3) et la mirtazapine (1).

Les participants ont été recrutés au moyen d'annonces dans la communauté et au sein du réseau de la santé à London, en Ontario.

Après avoir reçu une description détaillée des procédures expérimentales, tous les participants ont consenti par écrit à participer à l'étude.

Les données démographiques et psychométriques sont résumées dans le **tableau 1**.

Procédures expérimentales

Après une évaluation diagnostique détaillée réalisée un jour différent, le protocole expérimental comprenait trois parties séquentielles apparues au cours de la même visite: (1) examen

IRM avant neurofeedback, (2) neurofeedback EEG et (3) examen IRM après neurofeedback.

En incluant le temps nécessaire pour les instructions détaillées et la configuration, l'expérience totale a duré environ trois heures, avec environ 30 minutes entre les sessions respectives d'IRM et de neurofeedback.

Immédiatement avant et après le neurofeedback, les participants ont rempli l'inventaire d'état d'anxiété de Spielberger (STAI) (45) et la liste de contrôle d'adjectifs d'activation-désactivation de Thayer (32) afin de mesurer l'anxiété et l'excitation de l'état.

Après l'entraînement en retour, nous avons également demandé aux participants s'ils avaient le sentiment de maîtriser le jeu du neurofeedback, quelle stratégie, le cas échéant, ils trouvaient efficace pour gagner des points pendant le match et comment l'expérience leur faisait ressentir.

Contrairement à notre étude chez des individus en bonne santé (28), nous avons décidé de ne pas inclure de procédure de pseudo-feedback pour des raisons éthiques, afin de ne pas augmenter les sentiments de frustration et d'échec souvent ressentis par les patients souffrant d'ESPT (46).

De plus, certaines preuves (47) suggèrent qu'un apprentissage efficace du contrôle volontaire des rythmes cérébraux peut être compromis après avoir reçu de faux retours, ce qui rend plus difficile de tirer des enseignements d'un retour réel à l'avenir.

Sans moyen clair d'atténuer ce problème, nous avons choisi une conception d'étude par sujet.

Paradigme EEG neurofeedback

Nous avons utilisé le même protocole d'entraînement neurofeedback EEG que celui décrit dans notre précédente étude chez des participants en bonne santé (28).

En bref, la session EEG s'est déroulée à l'extérieur de la salle d'IRM et consistait en une période de base de 3 minutes, suivie de 30 minutes de neurofeedback et d'une autre base de 3 minutes immédiatement après l'entraînement.

Pendant la durée des enregistrements de base (sans commentaires), il a été demandé aux participants de se détendre les yeux ouverts, de s'abstenir de mouvements oculaires excessifs et de regarder le mur blanc.

Au cours de la session de neurofeedback, les participants ont tenté de supprimer l'amplitude en temps réel de l'alpha (8-12 Hz) enregistrée dans le cortex pariétal médian (électrode Pz). Plutôt que de restituer le signal alpha global moyenné sur plusieurs électrodes, ce qui pourrait conduire à un mélange de la dynamique corticale locale, nous avons décidé de restituer le signal enregistré à partir de Pz pour le contrôle du neurofeedback (28).

Nous avons choisi cette électrode en raison de son emplacement sur un des principaux nœuds du DMN, à savoir le PCC / précuneus, dont les modifications du signal BOLD ont été liées aux modulations du rythme alpha EEG (38, 39).

Tous les participants ont interagi avec un jeu "SpaceRace" dans lequel ils recevaient un retour visuel continu sous la forme d'un vaisseau spatial en mouvement et d'un graphique à barres dynamiques dont la hauteur était inversement proportionnelle aux fluctuations de l'amplitude alpha en temps réel.

Les participants ont été informés que le vaisseau spatial irait de l'avant chaque fois qu'il se trouverait «dans la zone» de son activité cérébrale cible (c'est-à-dire un alpha inférieur au

seuil) et s'arrêterait s'il était «hors de la zone» (c'est-à-dire supérieur au seuil).

Le but de l'entraînement était d'utiliser les commentaires reçus pendant le jeu pour apprendre à faire voyager le vaisseau spatial dans l'espace.

Cependant, pour éviter que les caractéristiques de la demande affectent les résultats de la formation, les participants n'ont reçu d'instructions explicites ni de stratégies mentales de l'expérimentateur sur la manière de contrôler leur vaisseau spatial, ni du type de paramètre EEG ou de la fréquence était récompensé.

De même, ni la lettre d'information ni le formulaire de consentement éclairé ne contenaient d'indication des hypothèses de comportement ni du paramètre / fréquence spécifique d'EEG que les participants étaient censés régler. Au lieu de cela, on leur a dit que notre groupe de recherche souhaitait savoir si les personnes atteintes ou non du SSPT pourraient apprendre à contrôler leur activité cérébrale et, le cas échéant, comment y parvenir.

Aux fins de l'entraînement en neurofeedback en ligne, le signal EEG a été filtré sur une bande passante à réponse impulsionnelle infinie afin d'extraire l'alpha avec une taille de période de 0,5 seconde.

Les participants ont été récompensés lors de la suppression de leur amplitude alpha absolue. Pour chaque participant, le seuil de récompense a été initialement défini de manière à ce que leur amplitude alpha soit inférieure à la moyenne initiale de 3 minutes environ 60% du temps (c'est-à-dire qu'ils recevaient un retour négatif environ 40% du temps).

Pour s'assurer que tous les participants reçoivent des fréquences de récompense comparables, nous avons réajusté leurs seuils de récompense pour atteindre le ratio souhaité, lorsqu'ils ont obtenu des taux de récompense disproportionnés supérieurs (> 80%) ou inférieurs (<40%) lors du retour.

Les réajustements ont ensuite été effectués au début de la prochaine période d'entraînement sur la base de l'EEG des 30 secondes précédentes (Ros et al., 2012).

La session entière de neurofeedback a été divisée en périodes d'entraînement de trois minutes avec une courte pause (10 secondes) après chaque période.

Pendant les pauses, leur score pour la période précédente était affiché et les participants étaient invités à indiquer s'ils souhaitaient continuer.

Enregistrement EEG et prétraitement

À l'aide d'un amplificateur Mitsar (Mitsar-201, CE0537, Mitsar, Ltd.) et du logiciel WinEEG (version 2.84.44, Mitsar Ltd.), un EEG normalisé à 19 canaux conforme au système international 10-20 a été enregistré à un taux d'échantillonnage de 250 Hz, en utilisant un montage référentiel à lobe lié.

Les filtres passe-bas et passe-haut ont été réglés à 0,5 et 40 Hz, respectivement, avec un filtre coupe-bande de 55 à 65 Hz. L'EEG enregistré a été analysé hors ligne à l'aide d'un montage de référence laplacien moyen pondéré.

L'élimination des artefacts a été réalisée par des procédures d'inspection visuelle et de correction d'artefacts basées sur la décomposition par analyse en composantes indépendantes (ACI) et le filtrage spatial.

L'impédance sur tous les canaux était réduite à moins de 5 ohms.

Sur la base de nos hypothèses a priori, nous avons calculé les amplitudes spectrales EEG hors ligne via la transformation de Fourier à temps court par périodes de 4 secondes (chevauchement de 50% avec la fenêtre de Hanning) uniquement dans la bande de fréquence alpha (8-12 Hz).

Pour tester si les participants avaient considérablement réduit leur amplitude alpha absolue pendant le neurofeedback par rapport à la première ligne de base (pre-neurofeedback), des tests t appariés ont été conduits entre les amplitudes alpha absolues moyennées sur la première ligne de base et les amplitudes alpha absolues moyennées sur toute la session de neurofeedback.

Ensuite, pour déterminer si les participants avaient modifié plastiquement leur amplitude alpha absolue de la première à la deuxième ligne de base (post-neurofeedback), des tests t appariés ont été conduits entre les amplitudes alpha absolues moyennées sur la première et la deuxième EEG de base, respectivement.

Pour chaque participant, nous avons également normalisé les valeurs de (dés) synchronisation alpha en estimant le pourcentage de changement de signal en utilisant le rapport entre l'amplitude alpha moyenne au cours du neurofeedback et l'amplitude alpha moyenne au cours de la première ligne de base (ci-après dénommé «changement alpha de formation»). Cela a également été fait pour le rapport entre l'amplitude alpha moyenne au cours de la deuxième ligne de base et l'amplitude alpha moyenne au cours de la première ligne de base, que l'on a appelé «changement alpha au repos».

Avec les changements d'amplitude alpha, les valeurs normalisées supérieures à 0 indiquent donc une augmentation relative en pourcentage de l'amplitude alpha, tandis que les valeurs inférieures à 0 indiquent une diminution en pourcentage.

Afin d'examiner plus avant la relation entre l'amplitude alpha absolue pendant la référence 1, le «changement alpha d'entraînement» et le «changement alpha au repos», nous avons calculé individuellement les corrélations du moment du produit de Pearson entre les deux scores de changement et l'amplitude alpha absolue de la référence 1 à l'aide de SPSS. Pour vérifier si les résultats de la corrélation seraient qualitativement différents pour les modifications locales et

globales de l'amplitude alpha, les indices de l'amplitude alpha ont été dérivés tout d'abord de l'électrode de neurofeedback (Pz) seule et, en second lieu, d'une moyenne pour les 19 électrodes (globales).

Paradigme IRMf

Les données d'imagerie ont été acquises à l'aide d'un scanner Siemens Magnetom Verio 3 Tesla avec bobine de tête à réseau de phase à 32 canaux.

Au cours de chaque séance d'IRM (avant et après neurofeedback, respectivement), les participants ont été soumis à une analyse anatomique pondérée en T1 de haute résolution, suivie d'une analyse fonctionnelle à l'état de repos de 6 minutes, pour laquelle ils avaient pour consigne de fermer les yeux, de se détendre et de se détendre. et laisser leur esprit vagabonder comme décrit précédemment par Fox et al. (48) et Bluhm et al. (15).

Des images structurales pondérées en T1 à haute résolution ont été acquises à l'aide d'une séquence écho-gradient d'acquisition rapide préparée par une aimantation 3D avec TR = 2000 ms, TE = 4 ms, TI = 900 ms, angle de retournement = 9°, champ de vue = 256 mm × 256 mm, résolution isotrope de 1 mm, 176 tranches, aucun intervalle, accélération GRAPPA = 2.

Des images fonctionnelles pondérées en T2 pour l'ensemble du cerveau ont été obtenues à l'aide d'une séquence d'imagerie écho-plane à gradient avec TR = 3000 ms, TE = 20 ms angle de retournement = 90°, champ de vision = 256 mm, taille du voxel = 2 × 2 × 2 mm³. L'échantillonnage a consisté en 60 tranches entrelacées d'épaisseur = 2 mm, sans intervalle parallèle à la ligne de commissure antérieure - commissure postérieure.

Les quatre premières images de chaque série ont été automatiquement rejetées pour minimiser les effets d'équilibrage de T_1 .

Le prétraitement des images a été effectué dans SPM8 (0) selon les méthodes décrites précédemment (Ros et al., 2012).

En bref, les données d'imagerie ont été soumises à une correction de synchronisation de tranche, à une correction de mouvement, à une normalisation spatiale et à un lissage en utilisant un filtre gaussien pleine largeur à 8 mm (FWHM) de pleine largeur.

Les données ont été normalisées à l'aide de la segmentation unifiée sur le pipeline d'images T_1 (49), puis redimensionnées en voxels isotropes de 3 mm dans l'espace de l'Institut de neurologie de Montréal (MNI).

Analyse de connectivité IRMf

L'ACI spatiale du groupe (50) a été réalisée à l'aide de la boîte à outils GIFT (v1.3i) dans Matlab 7.6 (Mathworks Inc., MA, USA).

Afin de faciliter les comparaisons entre les sujets et les sessions (51), nous avons mené une analyse ICA spatiale de groupe sur tous les participants.

Nous avons ensuite saisi les données sur l'état de repos prétraitées (120 volumes chacune) à partir de l'IRMf pré-neurofeedback (session 1) et sur les données de l'IRMf post-neurofeedback en session 2.

Nous avons utilisé l'algorithme Infomax et estimé 20 composantes indépendantes sur la base de notre étude précédente chez des individus en bonne santé (28). En utilisant ICASSO (52) tel qu'implémenté dans GIFT, l'estimation ICA a été répétée 20 fois pour améliorer la fiabilité des composants.

Pris ensemble, cette procédure a abouti à un ensemble de cartes spatiales agrégées de groupe (représentant les régions du cerveau constituant un réseau / composant) et à l'évolution chronologique correspondante du signal BOLD évoluant dans le temps.

Pour chaque composant, des cartes spatiales et des chronologies de sujet unique ont ensuite été reconstituées pour chaque participant et converties en zscores, ce qui indique la force de la contribution de chaque voxel à la chronologie de la composante (50, 53). <http://mialab.mrn.org/>

Pour identifier les composants correspondant au SN et au DMN, toutes les cartes spatiales ont d'abord été inspectées visuellement pour détecter la présence d'artefacts évidents, tels que des arêtes, des ventricules et de la substance blanche.

Ensuite, nous avons utilisé la fonction de tri spatial dans GIFT pour trouver les composants dont la configuration spatiale montrait la plus forte corrélation avec deux masques définis à priori du SN et du DMN, respectivement, dérivés de notre étude précédente sur des participants en bonne santé (28).

Les composants résultants ont été entrés dans des analyses de second niveau dans SPM8 (1) pour examiner les différences de force de la connectivité fonctionnelle régionale entre les sessions. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Pour chaque réseau, une carte statistique a été créée en entrant les cartes spatiales à sujet unique (regroupées sur plusieurs sessions) dans un test t à échantillon unique basé sur la méthode voxel.

Ce seuil a été fixé à $q < 0,05$ avec une correction FDR (faux-discovery-rate) et sauvegardé sous forme de masque (54, 55) pour une utilisation dans des tests t appariés ultérieurs sur les cartes spatiales à sujet unique correspondant aux sessions pré et post-IRMf.

Ceci a été fait pour s'assurer que toutes les découvertes seraient limitées aux régions du cerveau contribuant réellement à la composante respective.

Compte tenu de la nouveauté de notre approche visant à étudier les mécanismes du neurofeedback EEG dans le SSPT, nous avons utilisé un seuil combiné d'intensité et de taille de grappe de $P < 0,005$ avec une étendue de 20 voxels pour atteindre un équilibre raisonnable entre les erreurs de type I et de type II (56).

Ce seuil était conforme à une correction de groupe selon la théorie des champs aléatoires (57).

Analyse de régression multiple

Afin de relier les modifications individuelles de la connectivité fonctionnelle du SN et du DMN aux modifications de l'amplitude alpha et de l'échelle STAI / Thayer, nous avons utilisé la fonction ImCalc dans SPM8 pour calculer des cartes de changement de connectivité post-sous-pré-z (Z-Score) ($T_2 - T_1$) pour chaque participant et réseau, qui a servi de variable dépendante dans plusieurs analyses de régression.

Plus précisément, nous avons régressé séparément le «changement alpha d'apprentissage» et le «changement alpha au repos» (en utilisant des indices d'amplitude alpha locaux et globaux) par rapport aux cartes individuelles de changement de connectivité en scores z des deux réseaux.

En ce qui concerne les changements d'échelle STAI et Thayer, nous avons d'abord effectué des tests t appariés pour comparer les mesures respectives avant et après neurofeedback, et nous n'avons effectué que des analyses de régression multiples pour les échelles présentant un changement significatif entre les deux points de temps.

Pour ceux-ci, nous avons séparément régressé les scores de changement individuels ($T_2 - T_1$) par rapport aux cartes de

changement de connectivité z-score individuelles des deux réseaux.

Les résultats de toutes les analyses de régression multiple des cartes de changement de connectivité à score z ont été masqués avec le masque de réseau respectif et considérés comme significatifs lors du dépassement des seuils susmentionnés d'intensité et de taille de grappe (56, 57).

Pour les échelles présentant une différence significative dans le test t apparié, nous avons également exécuté des corrélations de Moment du produit de Pearson entre les scores de changement individuel ($T_2 - T_1$) et les "changements alpha de formation" et "les changements alpha au repos", respectivement.

RÉSULTATS

Résultats subjectifs

L'analyse des rapports des participants a montré que la majorité (17 sur 21) avait ressenti le sentiment de contrôler le vaisseau spatial et que la session les avait laissés se sentir plus détendus, plus calmes et plus lucides.

Huit participants ont également signalé une plus grande fatigue; bien qu'une personne ait précisé que cette fatigue était «comme ça... après le yoga».

Une personne a présenté une légère somnolence et trois participants ont déclaré se sentir frustrés de ne pas pouvoir faire bouger le vaisseau spatial. Interrogées sur les stratégies employées pour faire bouger le vaisseau spatial (c'est-à-dire obtenir une diminution de l'amplitude alpha), l'attention (visuelle) ciblée figurait parmi les réponses les plus fréquemment approuvées.

Enfin, un certain nombre de participants ont déclaré que le fait de ressentir des émotions positives accélérât le

mouvement du vaisseau spatial, alors que les pensées et les souvenirs liés aux traumatismes l'arrêtaient.

Notamment, les participants ont déclaré ne pas être submergés par ces émotions / images d'une manière qu'ils seraient normalement.

Au niveau du groupe, un test t apparié n'a pas montré de différence significative avant et après des sentiments subjectifs d'anxiété d'état telle qu'évaluée avec le STAI ($P = 0,17$).

Toutefois, une comparaison des sous-échelles de Thayer entre les deux points temporels a révélé une augmentation significative du calme ($t = 2,72$; $df = 20$; $P < 0,05$) après le neurofeedback.

Analyse spectrale EEG

Des tests t appariés pour le site de rétroaction Pz ainsi que pour la moyenne globale ont montré que les sujets au niveau du groupe avaient considérablement réduit leur amplitude absolue de la bande alpha au cours du neurofeedback par rapport à la première ligne de base (Pz: $t = -3,19$; global: $t = -3,21$; $df = 20$; $P < 0,05$, corrigé par Bonferroni).

En revanche, les tests t appariés ont révélé une augmentation significative des amplitudes alpha de la première à la deuxième ligne de base (Pz: $t = 3,54$; globale: $t = 3,67$; $df = 20$; $p < 0,05$, corrigée de Bonferroni), qui était également se reflète dans le «changement alpha au repos», c'est-à-dire la différence normalisée entre les amplitudes alpha moyennes au cours de la deuxième et de la première ligne de base (Figure 1).

Les analyses de régression ont montré que l'amplitude alpha absolue au niveau de référence 1 prédit de manière significative le «changement d'alpha d'entraînement» à la fois au site de rétroaction Pz ($r = 0,70$, $P < 0,05$) ainsi qu'à l'échelle mondiale pour les 19 électrodes ($r = 0,77$, $P < 0,05$).

Lors du contrôle de l'amplitude alpha absolue de la ligne de base 1, le «changement alpha d'entraînement» était négativement corrélé avec le «changement alpha au repos» pour la mesure de l'amplitude globale (r partiel = $-0,52$, $P < 0,05$; Pz: r partiel = $-0,42$, $P = 0,06$). En d'autres termes, plus la réduction relative de l'amplitude alpha au cours du neurofeedback est importante, plus le «rebond» de l'état de repos alpha est important par la suite.

Analyse de connectivité IRMf

Identification des composants indépendants - Pour le SN et le DMN, les composants dont les propriétés spatiales étaient fortement corrélées avec le masque défini a priori et qui comprenaient des régions cérébrales précédemment impliquées dans les deux réseaux ont été identifiés (10, 58).

Connectivité fonctionnelle SN et DMN avant et après neurofeedback

Pour le SN, un test t apparié a révélé une connectivité fonctionnelle considérablement accrue après neurofeedback avec les coordonnées de l'insula moyenne droite (coordonnées de l'Institut neurologique de Montréal (MNI): 40, -2, 10; $t = 4,49$; $k = 36$), l'insula postérieure gauche (MNI: -36, -12, 14; $t = 4,31$; $k = 37$), gyri temporal supérieur bilatéral (gauche: MNI: -62, -40, 20; $t = 4,34$; $k = 27$; à droite: MNI: 46, 14, -24; $t = 4,19$; $k = 69$), le dACC de gauche (MNI: -10, 26, 40; $t = 4,15$; $k = 57$), et le gyrus frontal inférieur droit (MNI: 32, 28, -18; $t = 3,63$; $k = 47$) (figure 2a).

Aucune région n'a présenté de diminution significative de la connectivité fonctionnelle avec ce réseau après neurofeedback.

Pour le DMN, un test t apparié a montré une connectivité fonctionnelle considérablement accrue après neurofeedback avec un cingulaire antérieur sous-sexuel bilatéral (sgACC; MNI: -6, 30, -6; $t = 4,47$; $k = 130$) et un gyri frontal moyen bilatéral (à gauche: MNI: -26, 64, 4; $t = 4,07$; $k = 41$; à droite: MNI: 24, 50, -2; $t = 3,70$; $k = 30$) (figure 2b). Une diminution significative de la connectivité fonctionnelle du DMN a été constatée dans le gyrus temporal moyen droit (MNI: 52, -32, -8; $t = 4,30$; $k = 40$) et dans le PCC (MNI: 12, -54, 24; $t = 3,74$; $k = 24$).

Relation entre les changements d'amplitude alpha et la connectivité du réseau

Réseau de saillance - Pour déterminer si les modifications individuelles de la connectivité fonctionnelle dans le SN étaient liées au changement de l'amplitude alpha d'un participant au cours du neurofeedback, nous avons régressé séparément le «changement alpha d'apprentissage» global et le «changement alpha reposant» par rapport à la connectivité z-score individuelle. changer les cartes du SN.

Comme on peut le voir au **tableau 2**, la «modification de l'alpha d'entraînement» globale était négativement corrélée aux modifications de connectivité du SN dans l'insula droite / postérieure droite, ce qui a également été confirmé lors de l'utilisation du «changement d'alpha de formation» à Pz.

En d'autres termes, plus les participants ont été en mesure de réduire leur amplitude alpha lors du neurofeedback par rapport à la première ligne de base, *plus l'accroissement de leur connectivité SN avec l'insula droite était important.*

De plus, les changements dans le couplage de l'insula droite / postérieure droite avec le reste du SN étaient positivement

corrélés au "changement alpha au repos" global, indiquant qu'un "rebond" alpha fort était associé à une augmentation plus importante de la connectivité de l'insula SN.

En revanche, la «modification alpha au repos» globale était négativement corrélée aux modifications de la connectivité du SN avec le gyrus frontal supérieur droit, le gyrus antérieur / médian, le gyrus temporal supérieur droit et le dACC droit.

Pour ces régions du cerveau, la connectivité avec le reste du SN a diminué avec l'augmentation du rebond alpha et vice versa (Tableau 2).

Réseau en mode par défaut - Lorsque nous avons régressé les indices de «changement d'alpha d'apprentissage» par rapport aux cartes de changement de connectivité z-score individuelles du DMN, nous avons observé une corrélation positive entre le «changement d'alpha d'apprentissage» global (ainsi que Pz) et la connectivité DMN à gauche. gyrus angulaire et le putamen droit.

Les changements de connectivité du DMN dans le gyrus frontal moyen droit et le précunéus gauche étaient négativement corrélés au «changement alpha d'entraînement» global et Pz. En revanche, les deux indices de «variation alpha au repos» étaient positivement corrélés aux modifications de la connectivité du DMN avec le CCP bilatéral et le gyrus frontal moyen droit.

De plus, nous avons trouvé une corrélation positive pour le mPFC gauche avec le 'changement alpha au repos' global seulement. Une corrélation négative entre les changements dans la connectivité DMN et le «changement alpha au repos» a été révélée dans le gyrus post-central droit pour les valeurs de changement global et Pz alpha (tableau 2).

Relation entre le calme et les changements d'amplitude alpha

Nous avons calculé les corrélations du moment du produit de Pearson entre les scores individuels de changement pour Calmness ($T_2 - T_1$), versus "changement alpha d'entraînement" et "changement alpha au repos", respectivement.

Ces analyses étaient non significatives ($p = 0,91$) pour le «changement d'alpha d'apprentissage», mais ont révélé une tendance à une corrélation significative entre les changements de calme et le «changement d'alpha au repos» en ce sens qu'une augmentation de l'amplitude de l'alpha du premier au la deuxième EEG de base était liée à un calme accru (global: $r = 0,41$, $P = 0,07$; Pz: $r = 0,39$, $P = 0,08$) après le neurofeedback.

Relation entre le calme et les changements de connectivité réseau

Nous avons également effectué une analyse de régression, dans laquelle nous avons régressé les scores de changement individuels pour Calmness ($T_2 - T_1$) par rapport aux cartes de changement de connectivité z-score individuelles du SN et du DMN, respectivement.

À notre seuil combiné au niveau des voxels et corrigé en grappes, cette analyse a révélé qu'une augmentation du calme était associée à une augmentation de la connectivité SN avec une insula postérieure gauche (à gauche: MNI: -36, -20, 6; $t = 5,54$; $k = 163$), gyrus temporal supérieur gauche (MNI: -62, 2, -2, $t = 4,81$; $k = 23$), gyrus temporal moyen gauche (MNI: -50, -22, 12; $t = 4,51$; $k = 91$), gyrus frontal inférieur gauche (MNI: -32, 28, -14; $t = 4,35$; $k = 27$) et gyrus frontal supérieur droit (MNI: 28, 40, 44; $t = 3,29$; $k = 22$) (Figure 3)

Bien que légèrement inférieur à notre seuil d'étendue prédéfini, un groupe situé dans l'insula postérieure droite

(MNI: 38, -6, 0; $t = 3,95$; $k = 19$) a également montré une plus grande connectivité avec le SN avec un calme croissant.

En ce qui concerne le DMN (Figure 3), plus de calme était lié à une augmentation de la connectivité du réseau avec le gyrus frontal supérieur gauche (MNI: -18, 40, 36; $t = 4,12$; $k = 43$), un PFC dorsomédial bilatéral (MNI: -4, 54, 8; $t = 3,97$; $k = 102$) et le gyrus frontal droit interne (MNI: 4, -22, 64; $t = 3,83$; $k = 43$). En revanche, une diminution de la connectivité DMN avec un calme accru a été constatée pour le sgACC gauche (MNI: -6, 24, -14; $t = 4,30$; $k = 45$), le gyrus temporal moyen gauche (MNI: -60, -28, -10; $t = 4,10$; $k = 40$) et le claustrum gauche (MNI: -28, 14, -14; $t = 3,75$; $k = 40$).

Analyses de covariables binaires avec le statut actuel du médicament et la dépression concomitante

Afin de déterminer si l'utilisation des médicaments par les participants avait influencé nos conclusions, nous avons inclus l'état actuel des médicaments en tant que covariable binaire (0 = absent, 1 = présent) dans tous les tests t et analyses de régression appariés susmentionnés.

Cela n'a pas modifié les résultats au-delà des légères variations du nombre de voxels par cluster.

De même, le fait de rechercher un diagnostic de dépression actuelle ne change pas de manière significative les résultats de connectivité SN et DMN.

DISCUSSION

Dans la présente étude, nous avons examiné si une seule session de réduction volontaire de l'amplitude de l'EEG alpha (8–12 Hz) pouvait induire un changement important de la connectivité IRMf à l'état de repos au sein du réseau principal (SN) et du réseau en mode par défaut (DMN). et si

ces changements seraient liés aux modifications de l'EEG et aux mesures subjectives du calme et de l'anxiété.

Les participants ont réussi à réduire leur amplitude alpha moyenne pendant le neurofeedback par rapport à leur niveau de base au repos.

Curieusement, cela a été suivi par une augmentation significative (ou «rebond») de la synchronisation alpha au repos immédiatement après le neurofeedback.

En examinant les résultats de l'IRMf à l'état de repos, une comparaison de cartes de connectivité fonctionnelle a révélé des différences significatives avant et après neurofeedback dans le couplage fonctionnel entre le SN et le DMN, y compris l'insula bilatérale médiane / postérieure gauche, dACC, gyri temporal supérieur bilatéral, droit gyrus frontal inférieur, sgACC, cortex pré-frontal interne et cingulaire postérieur.

Ces résultats reproduisent en partie des résultats antérieurs chez des individus en bonne santé qui ont subi le même protocole de neurofeedback et ont montré une meilleure connectivité avant et après le SN avec le dACC au cours d'une tâche auditive inhabituelle (28).

Compte tenu de cette concordance et du fait que les sujets témoins de l'étude fictive n'ont pas montré d'effets significatifs, il est plausible que les augmentations observées de la connectivité SN dans le groupe PTSD soient directement liées à l'intervention de neurofeedback et à la modulation de l'activité alpha.

Cette interprétation est encore renforcée par la corrélation négative observée entre une plus grande connectivité dACC post-neurofeedback et une synchronisation alpha au repos, en accord avec nos découvertes précédentes (28).

Il est toutefois intéressant de noter que les changements d'amplitude alpha au cours de la formation ne prédisaient pas de la même manière les variations de l'amplitude alpha au repos avant et après l'entraînement.

En fait, une désynchronisation alpha plus importante (atténuation) au cours du neurofeedback était associée à une amplitude alpha inférieure de l'état de repos chez les individus sains avant et après le neurofeedback, alors qu'elle était associée à un «rebond» alpha plus fort (à savoir une augmentation de la amplitude après suppression du rythme alpha pendant l'entraînement) chez les patients atteints de SSPT.

De tels phénomènes de rebond homéostatique ont déjà été observés dans des études d'exercice physique et de stimulation cérébrale non invasive (59, 60).

De même, une désynchronisation alpha et / ou bêta induite par des actes moteurs (exécutée, observée ou imaginée) suivie de rebonds de puissance alpha et / ou bêta (61). Il est intéressant de noter que l'augmentation observée des amplitudes alpha de référence avant et après le neurofeedback peut être liée aux augmentations signalées de calme et de relaxation suite au neurofeedback visant à augmenter directement les rythmes alpha (29, 47).

Étant donné que la puissance alpha de base était auparavant associée aux mesures de trait ainsi qu'à l'anxiété de l'état (62, 63), il est également concevable que la différence observée entre les niveaux d'alpha post-formation entre les personnes atteintes de SSPT et les participants sains puisse être liée à différents niveaux d'anxiété.

Ce mécanisme est directement corroboré dans nos données par une corrélation intra-individuelle de $r = 0,4$ ($p = 0,07$) entre les changements alpha post-entraînement et l'augmentation du calme.

Dans le SSPT, l'effet positif d'une synchronisation alpha au repos accrue est directement conforme au bénéfice thérapeutique de l'entraînement du neurofeedback alpha-thêta chez les vétérans du combat, initié par Peniston et Kulkosky (64–67).

L'hypothèse la plus intrigante est que cela pourrait être dû à une 'renormalisation' des oscillations du réseau, étayée par

des découvertes de puissance alpha anormalement réduite dans le SSPT (68).

Bien que toute interprétation de ces résultats doit rester spéculative, nous suggérons que l'augmentation de l'amplitude alpha au repos avant l'entraînement puisse refléter une inhibition et une diminution de l'excitation du cortex cérébral (69).

D'autre part, des changements dans les oscillations corticales peuvent également décaler les connectivités du réseau.

Conformément aux recherches précédentes, la synchronisation alpha au repos était positivement corrélée à la connectivité insula (70).

Ainsi, plus l'alpha «rebond» après le neurofeedback est élevé chez les patients atteints de SSPT, plus l'augmentation observée de la connectivité SN avec l'insula droite et plus faible est l'augmentation de la connectivité SN avec le dACC.

Le mécanisme de rebond proposé est étayé par le fait que la diminution de l'amplitude alpha au cours du neurofeedback prédit de manière significative une plus grande connectivité pré-après-neurofeedback avec l'insula droite.

D'autre part, la corrélation négative entre la connectivité dACC et la synchronisation alpha au repos est cohérente avec les fonctions proposées de cette région cérébrale dans la modulation de l'attention / vigilance et les corrélats neurocomportementaux de l'activité alpha (28).

Plus précisément, la dACC a été impliquée dans la médiation du contrôle cognitif (71), de l'attention sélective (72) et de l'excitation émotionnelle (73), qui ont également été liées à des variations du rythme alpha (36, 40, 74).

Il a été rapporté que la désynchronisation du rythme alpha reflétait un état d'attention visuelle orientée vers l'extérieur (35), tandis que sa synchronisation était associée à une attention plus dirigée vers l'intérieur et à une inhibition du cortex sensoriel (69, 75).

Etant donné les fonctions proposées du cortex insulaire, de futures études utilisant des mesures comportementales supplémentaires devraient déterminer si la synchronisation du rythme alpha et les augmentations observées de la connectivité à l'insula et des sentiments subjectifs de calme sont liés à une meilleure prise de conscience interoceptive / émotionnelle, à une auto-réflexion et / ou ou une régulation améliorée des états affectifs chez les patients atteints de SSPT (20, 21, 76).

En ce qui concerne le DMN, nous avons reproduit les résultats précédents d'une relation positive entre les modifications de la synchronisation alpha et la connectivité / activité fonctionnelle (28, 32, 38, 39).

De plus, les participants ont mis en évidence une connectivité DMN accrue avant et après neurofeedback avec le sgACC bilatéral et le gyri frontal moyen, ainsi qu'une diminution avant-après du couplage avec le gyrus temporal moyen droit et le PCC.

Ces régions du cerveau font partie des circuits neuronaux servant au traitement des stimuli pertinents pour soi (77-80) et à leur évaluation émotionnelle subjective (81, 82).

Sur la base de résultats antérieurs de réduction de la connectivité DMN chez les patients atteints de SSPT (15, 16) et du rôle proposé des régions cérébrales préfrontales dans l'auto-réflexion et la régulation des émotions (83, 84), nous supposons que les augmentations observées du couplage DMN pourraient représenter un glissement vers renforcement des capacités de réflexion et d'autorégulation (85, 86).

Une augmentation du calme mesurée par l'échelle de Thayer prédit une diminution de la connectivité avec le sgACC, d'une part, et un couplage plus important avec le PFC dorsomédial et le gyrus frontal supérieur, de l'autre.

À première vue, cette corrélation négative entre le calme post-neurofeedback et la connectivité DMN avec le sgACC peut sembler contredire l'effet précédemment rapporté sur le groupe de l'augmentation de la connectivité DMN avec cette région cérébrale, comme le révèle le test t apparié.

Etant donné que le sgACC a été impliqué dans une dépression majeure et une rumination excessive (87–89), nous supposons qu'un calme accru après neurofeedback peut être associé à une auto-évaluation moins négative (82) induite par une connectivité réduite avec le sgACC, d'une part, et une auto-réflexion accrue induite par un recrutement supplémentaire du PFC dorsomédial (et insula) (21, 85), de l'autre.

En d'autres termes, bien que le résultat du test t associé à une connectivité sgACC améliorée puisse refléter une augmentation de la capacité générale du cerveau à s'engager dans la réflexion de soi et la régulation de ses émotions (90), le contenu de telles réflexions peut en réalité être moins négatif. avec un calme croissant.

Plusieurs limites de notre étude méritent d'être signalées.

Premièrement, comme notre protocole de neurofeedback a récemment été validé dans le cadre d'une étude randomisée et contrôlée contre placebo chez des individus en bonne santé, nous avons décidé de ne pas inclure de procédure de rétroaction fictive dans l'étude en cours sur les patients atteints de SSPT, car nous ne voulions pas augmenter les sentiments de frustration et échec et / ou entravent les chances des participants d'acquérir des connaissances réelles à l'avenir (47).

Cependant, étant donné l'absence de comparaison entre les groupes de sujets (par exemple, un groupe témoin sain et / ou un autre groupe de patients) ainsi qu'une condition de comparaison intra-sujet (comme un entraînement de l'attention ou une tâche de méditation), nous ne pouvons pas

déterminer si les changements observés dans la connectivité SN et DMN sont spécifiques aux changements induits par le neurofeedback dans la synchronisation alpha plutôt que de dépendre des effets généraux du déploiement de l'attention.

Afin de clarifier cette question, les futures études devraient inclure un groupe de contrôle psychiatrique avec des troubles autres que le SSPT et comparer les effets du neurofeedback désynchronisant alpha avec les avantages des instructions générales pour se détendre et / ou focaliser son attention d'une certaine manière.

En outre, les futures études devraient comparer notre protocole à l'utilisation d'autres procédures de neurofeedback ciblant différentes bandes de fréquences et / ou emplacements de retour.

En ce qui concerne la question de la spécificité du SSPT, il est particulièrement intéressant de noter que la majorité des patients de notre échantillon répondaient aux critères du TDM au moment de la numérisation ou à un moment donné de leur passé (10).

Par conséquent, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que nos résultats aient également été influencés par une dépression comorbide plutôt que par le SSPT en tant que tel.

Afin de résoudre partiellement ce problème, nous avons effectué des analyses supplémentaires en sous-groupes afin de comparer les patients atteints de SSPT avec et sans diagnostic actuel de TDM.

Dans le cas des modifications alpha de l'EEG, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les groupes - ni pour la «modification alpha au repos» ni pour la «modification alpha de la formation», ce qui signifie que les deux groupes ne différaient pas en termes de succès de la réglementation.

De plus, un diagnostic de dépression actuelle n'a pas changé de manière significative les résultats concernant la connectivité SN et DMN.

Cependant, étant donné que le groupe d'individus atteints de TDM comorbide avait également des scores CAPS significativement plus élevés ($p < 0,05$), il appartiendra toujours à de futures études de démêler les contributions individuelles de SSPT et de MDD, respectivement.

Des investigations à venir utilisant des enregistrements EEG / IRMf simultanés et continus pendant l'état de repos et le neurofeedback sont également nécessaires pour approfondir notre compréhension de la relation entre les modulations alpha, la connectivité du réseau cérébral et les expériences subjectives au cours de l'état de repos.

En outre, il convient de noter que notre échantillon comprenait principalement des femmes, limitant ainsi la possibilité de généralisation de nos résultats aux patientes atteintes du SSPT.

Dans le même ordre d'idées, il serait également intéressant d'évaluer les effets de notre protocole de neurofeedback sur une population militaire présentant un TSPT lié au combat, cette population étant traditionnellement difficile à traiter.

Enfin, il sera important que les études futures explorent si les effets à court terme observés se généralisent à des échelles de temps plus longues après des applications répétées du protocole de neurofeedback.

Pour conclure, le neurofeedback désynchronisant le rythme alpha dans le SSPT était associé à un rebond alpha, lié à un calme accru et à une plus grande connectivité SN avec l'insula droite, ainsi qu'à une connectivité DMN accrue avec le cingule postérieur bilatéral, le gyrus frontal moyen droit et le cortex préfrontal médial gauche .

Cette étude a donc montré que la fonction des réseaux cérébraux clés impliqués dans la médiation des affections et de la cognition peut être

volontairement modulée chez les personnes atteintes de SSPT avec des résultats mesurables sur le bien-être subjectif immédiat.

De futures études examinant le neurofeedback à base d'EEG en tant que traitement d'appoint aux interventions établies pour le SSPT sont justifiées.

REFERENCES

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, text revision ed.. Washington, DC: Author; 2000.
2. Frewen PA, Lanius RA. Toward a psychobiology of posttraumatic self-dysregulation: reexperiencing, hyperarousal, dissociation, and emotional numbing. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1071:110-124. [PubMed: 16891566]
3. Vasterling, JJ.; Brewin, CR. *Neuropsychology of PTSD: Biological, Cognitive, and Clinical Perspectives.* New York, NY: The Guilford Press; 2005.
4. Lanius RA, Frewen PA, Vermetten E, Yehuda R. Fear conditioning and early life vulnerabilities: two distinct pathways of emotional dysregulation and brain dysfunction in PTSD. *Eur J Psychotraumatol.* 2010; 1
5. Vasterling JJ, Duke LM, Brailey K, Constans JI, Allain AN Jr, Sutker PB. Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology.* 2002; 16:5-14. [PubMed: 11853357]
6. Nazarov A, Frewen P, Parlar M, Oremus C, Macqueen G, Mckinnon M, et al. Theory of mind performance in women with posttraumatic stress disorder related to childhood abuse. *Acta Psychiatr Scand.* 2013

7. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14:277-290. [PubMed: 20493761]
8. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011; 15:483-506. [PubMed: 21908230]
9. Uddin LQ, Iacoboni M, Lange C, Keenan JP. The self and social cognition: the role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends Cogn Sci.* 2007; 11:153-157. [PubMed: 17300981]
10. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci.* 2007; 27:2349-2356. [PubMed: 17329432]
11. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2:685-694. [PubMed: 11584306]
12. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98:676-682. [PubMed: 11209064]
13. Hayes JP, Hayes SM, Mikedis AM. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012; 2:9. [PubMed: 22738125]
14. Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36:2130-2142. [PubMed: 22766141]
15. Bluhm RL, Williamson PC, Osuch EA, Frewen PA, Stevens TK, Boksman K, et al. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *J Psychiatry Neurosci.* 2009; 34:187-194. [PubMed: 19448848]

16. Sripada RK, King AP, Welsh RC, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, et al. Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. *Psychosom Med.* 2012; 74:904–911. [PubMed: 23115342]
17. Simmons AN, Paulus MP, Thorp SR, Matthews SC, Norman SB, Stein MB. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol Psychiatry.* 2008; 64:681–690. [PubMed: 18639236]
18. Daniels JK, Mcfarlane AC, Bluhm RL, Moores KA, Clark CR, Shaw ME, et al. Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *J Psychiatry Neurosci.* 2010; 35:258–266. [PubMed: 20569651]
19. Simmons A, Strigo IA, Matthews SC, Paulus MP, Stein MB. Initial evidence of a failure to activate right anterior insula during affective set shifting in posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med.* 2009; 71:373–377. [PubMed: 19398499]
20. Critchley HD. The human cortex responds to an interoceptive challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:6333–6334. [PubMed: 15096592]
21. Craig AD. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10:59–70. [PubMed: 19096369]
22. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct.* 2010; 214:655–667. [PubMed: 20512370]
23. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105:12569–12574. [PubMed: 18723676]

24. Fonzo GA, Simmons AN, Thorp SR, Norman SB, Paulus MP, Stein MB. Exaggerated and disconnected insular amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 68:433-441. [PubMed: 20573339]
25. Klumpp H, Angstadt M, Phan KL. Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychol*. 2012; 89:273-276. [PubMed: 22027088]
26. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7:268-277. [PubMed: 16552413]
27. Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci*. 2010; 22:1112-1123. [PubMed: 19580387]
28. Ros T, Theberge J, Frewen PA, Kluetsch R, Densmore M, Calhoun VD, et al. Mind over chatter: Plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *NeuroImage*. 2012
29. Hardt JV, Kamiya J. Anxiety change through electroencephalographic alpha feedback seen only in high anxiety subjects. *Science*. 1978; 201:79-81. [PubMed: 663641]
30. Rasey H, Lubar JF, McIntyre A, Zoffuto A, Abbott PL. EEG biofeedback for the enhancement of attentional processing in normal college students. *Journal of Neurotherapy*. 1995; 1:15-21.
31. Ros T, Munneke MA, Ruge D, Gruzelier JH, Rothwell JC. Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *Eur J Neurosci*. 2010; 31:770-778. [PubMed: 20384819]

32. Musall S, Von Pfohl V, Rauch A, Logothetis NK, Whittingstall K. Effects of Neural Synchrony on Surface EEG. *Cereb Cortex*. 2012;33. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929; 87:440-471.
34. Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms. theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp*. 2001; 13:125-164. [PubMed: 11376500]
35. Cooper NR, Croft RJ, Dominey SJ, Burgess AP, Gruzelić JH. Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol*. 2003; 47:65-74. [PubMed: 12543447]
36. Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*. 2003; 19:1463-1476. [PubMed: 12948703]
37. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, et al. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:11053-11058. [PubMed: 12958209]
38. Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:13170-13175. [PubMed: 17670949]
39. Jann K, Dierks T, Boesch C, Kottlow M, Strik W, Koenig T. BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network. *NeuroImage*. 2009; 45:903-916. [PubMed: 19280706]

40. Sadaghiani S, Scheeringa R, Lehongre K, Morillon B, Giraud AL, Kleinschmidt A. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2010; 30:10243–10250. [PubMed: 20668207]
41. Wu L, Eichele T, Calhoun VD. Reactivity of hemodynamic responses and functional connectivity to different states of alpha synchrony: a concurrent EEG-fMRI study. *NeuroImage.* 2010; 52:1252–1260. [PubMed: 20510374]
42. First, MB.; Spitzer, RL.; Gibbon, M.; Williams, JBW. Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders—Patient Edition (SCID-I/P). New York, NY: American Psychiatric Press; 1995.
43. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a clinician-administered PTSD scale. *J Trauma Stress.* 1995; 8:75–90. [PubMed: 7712061]
44. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry.* 1994; 151:1132–1136. [PubMed: 8037246]
45. Spielberger, CD. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists; 1983.
46. Frewen PA, Dozois DJA, Neufeld RWJ, Densmore M, Stevens TK, Lanius RA. Self-referential processing in women with PTSD: Affective and neural response. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy.* 2011; 3:318.
47. Van Boxtel GJ, Denissen AJ, Jager M, Vernon D, Dekker MK, Mihajlovic V, et al. A novel self-guided approach to alpha activity training. *Int J Psychophysiol.* 2012; 83:282–294. [PubMed: 22119661]

48. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:9673-9678. [PubMed: 15976020]
49. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005; 26:839-851. [PubMed: 15955494]
50. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001; 14:140-151. [PubMed: 11559959]
51. Calhoun VD, Liu J, Adali T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage*. 2009; 45:S163-S172. [PubMed: 19059344]
52. Himberg J, Hyvarinen A, Esposito F. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*. 2004; 22:1214-1222. [PubMed: 15219593]
53. Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD. Comparison of multisubject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp*. 2011; 32:2075-2095. [PubMed: 21162045]
54. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:450-457. [PubMed: 17329470]
55. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*. 2002; 15:870-878. [PubMed: 11906227]

56. Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: rebalancing the scale. *Soc Cogn Affect Neur.* 2009; 4:423-428.
57. Hayasaka S, Nichols TE. Combining voxel intensity and cluster extent with permutation test framework. *NeuroImage.* 2004; 23:54-63. [PubMed: 15325352]
58. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1124:1-38. [PubMed: 18400922]
59. Hall EE, Ekkekakis P, Petruzzello SJ. Predicting affective responses to exercise using resting EEG frontal asymmetry: does intensity matter? *Biol Psychol.* 2010; 83:201-206. [PubMed: 20064586]
60. Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on gamma oscillatory activity in schizophrenia. *PloS one.* 2011; 6:e22627. [PubMed: 21818354]
61. Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *Int J Psychophysiol.* 2001; 43:41-58. [PubMed: 11742684]
62. Knyazev GG, Savostyanov AN, Levin EA. Alpha oscillations as a correlate of trait anxiety. *Int J Psychophysiol.* 2004; 53:147-160. [PubMed: 15210292]
63. Knyazev GG, Savostyanov AN, Levin EA. Anxiety and synchrony of alpha oscillations. *Int J Psychophysiol.* 2005; 57:175-180. [PubMed: 16109288]
64. Peniston EG, Kulkosky PJ. Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989; 13:271-279. [PubMed: 2524976]

65. Peniston EG, Kulkosky PJ. Alpha-theta brainwave neurofeedback therapy for Vietnam veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Medical Psychotherapy: An International Journal*. 1991; 4:47-60.
66. Raymond J, Varney C, Parkinson LA, Gruzelier JH. The effects of alpha/theta neurofeedback on personality and mood. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005; 23:287-292. [PubMed: 15820636]
67. Hammond DC. Neurofeedback with anxiety and affective disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005; 14:105-123. vii. [PubMed: 15564054]
68. Jokic-Begic N, Begic D. Quantitative electroencephalogram (qEEG) in combat veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD). *Nord J Psychiatry*. 2003; 57:351-355. [PubMed: 14522608]
69. Haegens S, Nacher V, Luna R, Romo R, Jensen O. alpha-Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:19377-19382. [PubMed: 22084106]
70. Goldman RI, Stern JM, Engel J Jr, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*. 2002; 13:2487-2492. [PubMed: 12499854]
71. Dosenbach NU, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, et al. A core system for the implementation of task sets. *Neuron*. 2006; 50:799-812. [PubMed: 16731517]
72. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*. 2006; 9:971-978. [PubMed: 16767087]

73. Mcrae K, Reiman EM, Fort CL, Chen K, Lane RD. Association between trait emotional awareness and dorsal anterior cingulate activity during emotion is arousal-dependent. *NeuroImage*. 2008; 41:648-655. [PubMed: 18406175]
74. Macdonald JS, Mathan S, Yeung N. Trial-by-Trial Variations in Subjective Attentional State are Reflected in Ongoing Prestimulus EEG Alpha Oscillations. *Front Psychol*. 2011; 2:82. [PubMed: 21687452]
75. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*. 2007; 53:63-88. [PubMed: 16887192]
76. Terasawa Y, Fukushima H, Umeda S. How does interoceptive awareness interact with the subjective experience of emotion? An fMRI Study. *Hum Brain Mapp*. 2011
77. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:4259-4264. [PubMed: 11259662]
78. Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF. Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 2002; 14:785-794. [PubMed: 12167262]
79. Northoff G, Heinzl A, De Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*. 2006; 31:440-457. [PubMed: 16466680]
80. Rameson LT, Satpute AB, Lieberman MD. The neural correlates of implicit and explicit self-relevant processing. *NeuroImage*. 2010; 50:701-708. [PubMed: 20045472]

81. Fossati P, Hevenor SJ, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, et al. In search of the emotional self: an fMRI study using positive and negative emotional words. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1938–1945. [PubMed: 14594739]
82. Moran JM, Macrae CN, Heatherton TF, Wyland CL, Kelley WM. Neuroanatomical evidence for distinct cognitive and affective components of self. *J Cogn Neurosci*. 2006; 18:1586–1594. [PubMed: 16989558]
83. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*. 2005; 9:242–249. [PubMed: 15866151]
84. Bluhm RL, Frewen PA, Coupland NC, Densmore M, Schore AN, Lanius RA. Neural correlates of self-reflection in post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 125:238–246. [PubMed: 22007877]
85. Frewen PA, Dozois DJ, Neufeld RW, Lane RD, Densmore M, Stevens TK, et al. Emotional numbing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73:431–436. [PubMed: 22154897]
86. Lanius RA, Bluhm RL, Frewen PA. How understanding the neurobiology of complex post-traumatic stress disorder can inform clinical practice: a social cognitive and affective neuroscience approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 124:331–348. [PubMed: 21854369]
87. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neur*. 2011; 6:548–555.
88. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007; 62:429–437. [PubMed: 17210143]

89. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS spectrums*. 2008; 13:663–681. [PubMed: 18704022]

90. Kohn N, Falkenberg I, Kellermann T, Eickhoff SB, Gur RC, Habel U. Neural correlates of effective and ineffective mood induction. *Soc Cogn Affect Neur*. 2013