



Instituto Universitário da Maia – ISMAI

Departamento de Ciências Sociais e do Comportamento

Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde

**Intervenção simulada em redes psicopatológicas: impacto
diferencial dos sintomas centrais e ponte**

Orientando: Miguel dos Santos Pereira Dias Oliveira (Nº. 30381)

Orientador: Professor Doutor Tiago Bento Silva Ferreira

Janeiro de 2021

Agradecimentos

Na realização desta dissertação pude contar com o apoio, orientação, disponibilidade e compreensão de várias pessoas importantes que marcaram o meu percurso académico e que contribuíram o meu desenvolvimento pessoal, nomeadamente:

O meu orientador Professor Doutor Tiago Bento da Silva Ferreira que me ajudou a persistir e a superar as minhas inúmeras dificuldades ao longo deste ano.

Aos meus pais e irmão pelo apoio, força e compreensão que sempre me deram.

Aos meus amigos pela apoio, suporte emocional e paciência que me prestaram ao longo do meu percurso.

E por fim, ao Daniel Castro, cuja ajuda foi essencial para a realização desta dissertação.

Resumo

O modelo de redes complexas da psicopatologia sugere que os sintomas centrais e ponte representam alvos de tratamento promissores que podem acelerar a desativação da rede de interações entre os sintomas das perturbações mentais. No entanto, as evidências confirmatórias desta hipótese são escassas. Este estudo reanalisou uma amostra de conveniência de 40 redes psicopatológicas transversais publicadas para uso livre. A fim de abordar a hipótese de que estes sintomas constituem alvos de tratamento valiosos, foram simuladas seis condições de ataque distintas, baseada em diferentes índices de centralidade, em comparação com uma condição de remoção aleatória. O impacto diferencial destes sintomas foi avaliado em termos de magnitude e extensão do ataque necessário para atingir o impacto máximo no número de componentes, comprimento do caminho médio, diâmetro e densidade, e com base em dois tipos de ataques distintos (normal e em cascata). Globalmente, os resultados sugerem evidências em suporte da hipótese de que os sintomas centrais e ponte consistem em alvos de tratamento preferenciais apenas quando a desativação baseado num ataque em cascata e moderadas num ataque normal. Os resultados sugerem também que a medida de grau foi a mais eficazes entre as medidas de centralidade em estudo. Os resultados deste estudo contribuíram para a exploração das características ideais de desativação de redes, contudo, futuros estudos devem explorar a estrutura e dinâmica de redes psicopatológicas e procurar abordar mais diretamente a validade a hipótese aqui em análise.

Palavras-chave: *sintomas centrais, sintomas-ponte, teoria das redes, centralidade*

Abstract

The model of complex networks of psychopathology suggests that central and bridge signals represent promising treatment targets that can accelerate the deactivation of the network of interactions between symptoms of mental disorders. However, the evidences confirming this hypothesis are scarce. This study re-analysed a convenience sample of 40 cross-sectional psychopathological networks published for free use. In order to address the hypothesis that these symptoms constitute valuable treatment targets, six different attack conditions were simulated, based on different centrality indices, compared to a random removal condition. The differential impact of this symptoms was evaluated in terms of magnitude and extent of the attack necessary to achieve the maximum impact on the number of components, average path length, diameter and density, and based on two different types (normal and cascade). Overall, the results suggest evidence in support of the hypothesis that symptoms central and bridge represent preferential treatment targets only when deactivation is based on a cascade attack and moderate in a normal attack. The results also suggest that the degree measure was the most effective among the measures of centrality under study. The results of this study contributed to an exploration of the ideal characteristics of network deactivation, however, future studies should explore a structure and dynamics of psychopathological networks and seek to address more directly the validity of the hypothesis under analysis.

Keywords: central symptoms, bridge symptoms, network theory, centrality

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Introdução.....	1
1. Revisão da Literatura.....	4
1.1. Abordagem psicopatológica das redes complexas.....	4
1.2. Representação de redes complexas: nós, arestas e redes	5
1.3. Centralidade: identificação de sintomas centrais e ponte	6
1.4. Controlabilidade de redes psicopatológicas.....	10
1.5. Intervenção em redes psicopatológicas.....	11
1.6. O presente estudo.....	13
2. Método.....	13
2.1. Amostra de redes psicopatológicas.....	13
2.2. Construção e representação das redes.....	14
2.3. Desativação das redes	16
2.4. Modulação do ataque	17
3. Resultados.....	18
3.1. Magnitude de impacto nas características globais das redes	18
3.2. Extensão do ataque nas características globais das redes	19
3.3. Densidade.....	20
4. Discussão.....	24
5. Conclusão	26
6. Limitações e Direções futuras	27
Referências	29

Introdução

Atualmente, as bases epistemológicas de classificação e conceituação da psicopatologia são tipicamente construídas em torno do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM). O mesmo permitiu padronizar uma área de estudo anteriormente fragmentada e facilitou uma linguagem clínica compartilhada (Krieke et al., 2015). Contudo, as suas bases têm sido cada vez mais criticadas (Deacon, 2013; Whooley, 2014). Autores de perspectivas distintas alertam que o sistema de classificação atual dificulta a compreensão psicopatológica e pode levar à estagnação científica (Dehue, 2014; Whooley, 2014), impedindo a progressão da área e dos seus respetivos tratamentos (Kapur et al., 2012).

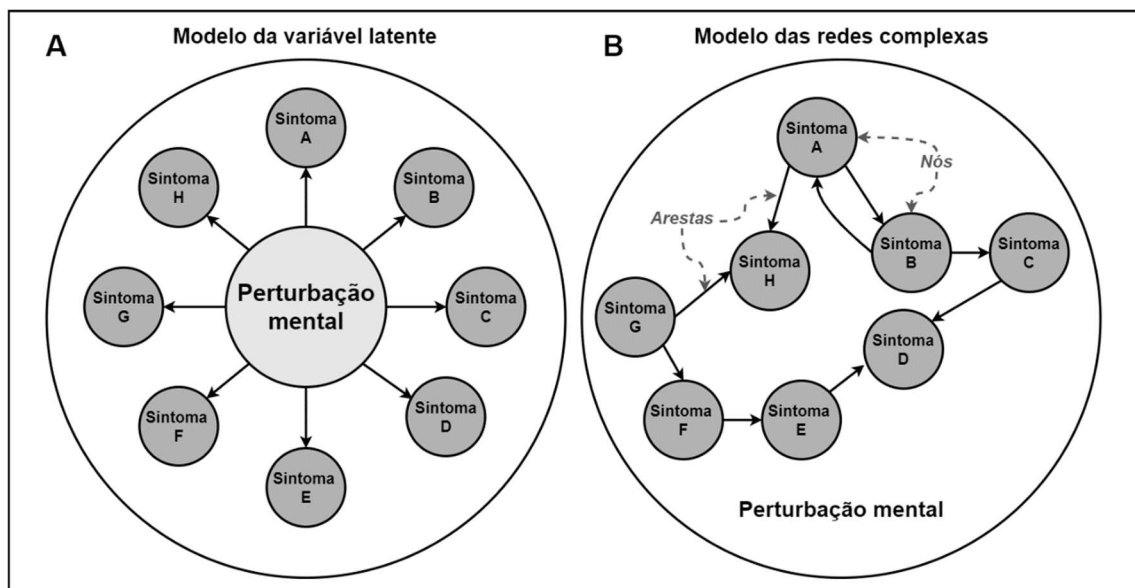
Nos últimos anos, tem havido um crescente reconhecimento da natureza dinâmica e mutável da psicopatologia (van Os, 2013; McGorru, 2010, 2013). O quadro de sintomas de um indivíduo pode variar substancialmente ao longo do tempo e desafiar os limites diagnósticos, principalmente numa fase inicial da perturbação (McGorry, 2013). Estas descobertas têm impulsionado um crescente interesse em modelos interdisciplinas baseados em sistemas conceptuais dinâmicos (*e.g.*, teoria dos sistemas dinâmicos, teoria das redes complexas, teoria do caos e teoria da catástrofe, mecanismos de instabilidade) (Isvoranu, 2016; Nelson et al., 2017) pelo potencial que apresentam na modelagem e previsão da psicopatologia em estádios precoces (Nelson et al., 2017).

A teoria das redes complexas, em particular, tem sido aplicada a um enorme número de estudos dedicados à interação dos sintomas de diferentes perturbações através de redes dinâmicas – nomeadamente, depressão (*e.g.*, Cramer et al., 2016; van Borkulo et al. 2015; Boschloo et al., 2016), stress pós-traumático (*e.g.*, Bryant et al. 2017), e psicose (*e.g.*, Isvoranu et al. 2018; van Rooijen, 2017). Enquanto abordagens tradicionais pressupõem que os sintomas são indicadores de uma variável latente e que as correlações

entre os sintomas são explicadas pela influência comum desta (Fried, 2015). O modelo das redes complexas sugere que as perturbações mentais têm origem num conjunto complexo de relações causais e recíprocas entre sintomas, e não diretamente de diagnósticos latentes (figura 1B) (Borsboom, 2017; Borsboom & Cramer, 2013).

Figura 1.

Modelo da variável latente vs. Modelo das redes complexas aplicada à psicopatologia



Nota. O modelo da variável latente (A) assume que uma entidade latente é causalmente responsável pelos sintomas. Enquanto que, o modelo das redes complexas (B) postula que as perturbações mentais podem ser explicadas pela interação entre nós numa rede.

Esta abordagem tem sido referida como uma forma mais adequada de conceptualizar perturbações mentais (Borsboom, et al., 2011; Cramer et al., 2012; Cramer et al., 2012; Kendler et al., 2011; Borsboom & Camer, 2010), tendo a inspeção de redes de interação entre sintomas resultado em novas descobertas da estrutura de nosografia e comorbidade de diferentes perturbações mentais (Castro et al., 2019). Em grande parte, estes avanços foram alcançados através da identificação de sintomas centrais e ponte que têm vindo a ser sugeridos como alvos de tratamento promissores na desativação da rede de interações entre os sintomas (e.g., Robinaugh et al., 2014; Borsboom, 2017; Levinson

et al., 2017). Contudo, as evidências confirmatórias desta hipótese são ainda escassas (Bringmann et al., 2019; Castro et al., 2019).

O presente estudo tem assim o objetivo de aprofundar a compreensão dos mecanismos promotores da desativação de redes psicopatológicas, através da remoção de sintomas, com recurso a algumas medidas de centralidade promissoras na área, e a modulação de dois ataques distintos nas redes.

Estruturalmente, a presente dissertação integra dois capítulos, o primeiro compreende ao enquadramento teórico, onde se apresenta uma breve revisão da bibliografia pertinente. O segundo capítulo, apresenta a investigação empírica, abordando a metodologia adotada, assim como uma exploração e discussão dos resultados obtidos. Para finalizar, são referidas as principais conclusões da investigação, realçando as implicações e contributos dos resultados, sendo referidas algumas limitações que possam de alguma forma ter condicionado esta investigação, assim como a direção que futuros estudos devem tomar.

1. Revisão da Literatura

1.1. Abordagem psicopatológica das redes complexas

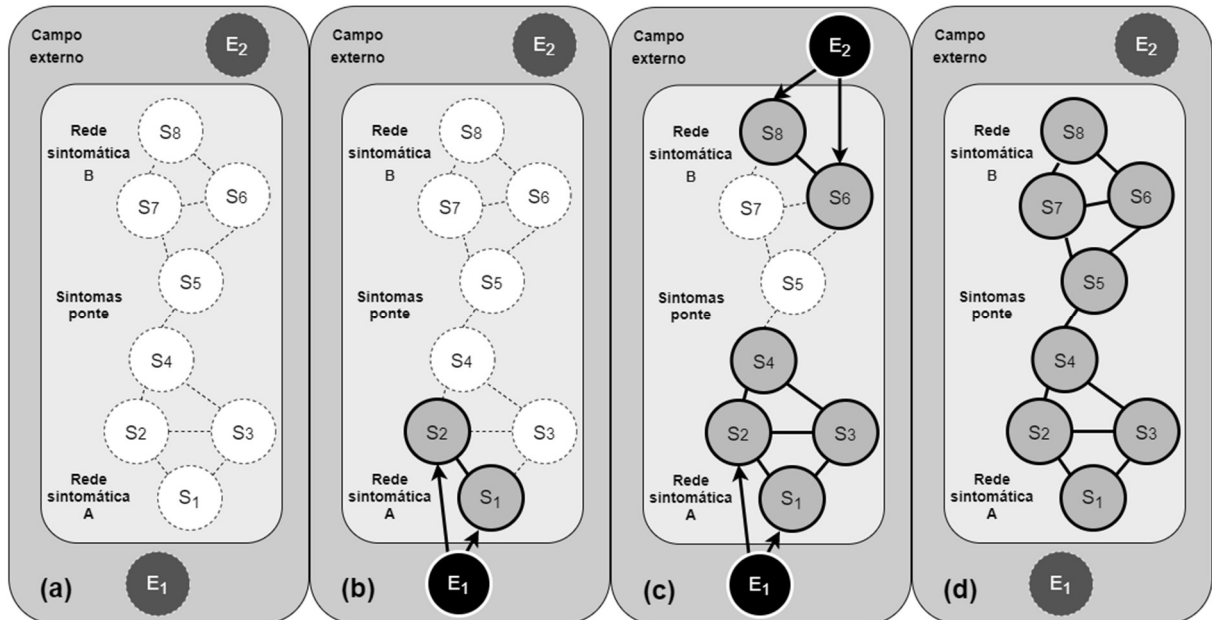
O modelo das redes complexas, embora recente, tem recebido a atenção de investigadores de diversas áreas (Hofmann et al., 2016) e um reconhecimento considerável na área da psicologia (Contreras et al., 2019; Robinaugh et al., 2020).

A análise de redes complexas oferece uma perspetiva alternativa ao modelo tradicional na representação de perturbações mentais. O modelo tradicional conceitua os sintomas como consequências de uma entidade patológica subjacente, sendo estes tratados como indicadores passivos de um constructo subjacente (Borsboom & Cramer, 2013). Em contraste, a abordagem das redes designa as perturbações mentais como sistemas dinâmicos e complexos nos quais os sintomas têm poder causal autónomo para influenciarem-se mutuamente (Borsboom & Cramer, 2013; Isvoranu et al., 2016; Hofmann et al., 2016; Borsboom, 2017).

A abordagem das redes, assim como nome indica, representa a interação entre sintomas através de uma estrutura dinâmica em forma de rede. Num estado assintomático, esta estrutura permanece inativa, contudo, a ativação de alguns sintomas após um fator externo (*e.g.* acontecimento de vida significativo), pode levar à ativação sintomática em cadeia (Cramer et al., 2016). Por exemplo, após um evento stressante (*e.g.*, perda de emprego), um indivíduo que desenvolva humor deprimido vai experienciar insónia que induz fadiga, que por sua vez dará origem a dificuldades de concentração, levando a sentimentos de inutilidade que aumentam ainda mais o humor deprimido (Borsboom & Cramer, 2013; APA, 2013). Caso a ligação entre sintomas seja forte o suficiente, formam-se ciclos de feedback autossustentáveis, podendo o sistema como um todo ficar preso num estado de ativação prolongada, no qual permanece mesmo na ausência do evento desencadeador original (Nuijten et al., 2016; Cramer et al., 2016; Borsboom, 2017).

Figura 2

Processo de desenvolvimento de perturbações mentais segundo a teoria das redes complexas



O modelo das redes oferece também novos insights na compreensão da comorbidade (Cramer et al., 2010). Em contraste com modelos tradicionais, nos quais a comorbidade está associada a perturbações distintas, a abordagem das redes explica a comorbidade através dos sintomas-ponte (Cramer et al., 2010; Fried, 2016). Estes consistem em sintomas que conectam diferentes perturbações mentais presentes numa rede (Cramer et al., 2010; Jones, et al., 2017). Por exemplo, perda de interesse, perda de prazer e ideação suicida foram identificados como potenciais sintomas-ponte presentes em redes de ansiedade social e depressão em pacientes com ambas as perturbações (Heeren et al., 2018). De acordo com esta abordagem, a intervenção direcionada ao sintomas-ponte pode desconectar diferentes perturbações numa rede, sendo esperado um resultado mais favorável no tratamento de pacientes comórbidos (Jones et al., 2017).

1.2. Representação de redes complexas: nós, arestas e redes

Uma rede pode ser representada graficamente através de um modelo abstrato composto por variáveis, representadas por nós, e a relação entre estas, através de arestas (Borsboom & Cramer, 2013). Em redes psicopatológicas, estes nós representam entidades em estudo (*e.g.*, sintomas psicopatológicos, traços de personalidade, estímulos ambientais) e podem corresponder a um item de uma escala, uma subescala ou uma escala composta (Isvoranu et al., 2017; Hevey 2018 Klippel et al., 2017). As arestas, por sua vez, representam uma relação estatística ou causal entre sintomas e transmitem informações sobre a direção e a força desta relação (Bringmann et al., 2016; Hevey 2018). Numa rede direcionada, a ligação reflete a direção de uma relação preditiva ou de causalidade, enquanto que, numa rede não direcionada esta é agnóstica em termos de direção. Por sua vez, numa rede não ponderada, uma aresta representa apenas a associação entre nós, enquanto que numa rede ponderada, a espessura desta assinala a força da correlação entre dois nós (Bringmann et al., 2016; Hevey 2018).

Em redes psicopatológicas, um sintoma (nó) central representa um sintoma fortemente conectado a outros na rede, sendo esperado que a ativação deste cause a ativação de outros sintomas na rede (Borsboom & Cramer, 2013). A literatura sugere que sintomas centrais têm um papel causal importante na manutenção de perturbações mentais e que podem constituir um alvo importante no tratamento de perturbações mentais (Contreras et al., 2019; Fried et al., 2019; McNally, 2016). Contudo, estes não têm necessariamente de estar relacionado a um sintoma pertencente ao diagnóstico de uma perturbação. Fried e colaboradores (2016) reportaram que os sintomas pertencentes aos critérios diagnósticos DSM-5 da perturbação depressiva major (APA, 2013) não eram mais importantes numa rede de depressão major do que critérios não-DSM (*e.g.*, palpitações, tremores e pânico).

1.3. Análise de redes psicopatológicas: identificação de sintomas centrais e ponte

Numa rede complexa, as ligações são frequentemente distribuídas de forma heterogénea, tendo cada nó um padrão específico de conectividade que condiciona o seu papel na rede (Oldham et al., 2019). Nem todos os nós têm por isso o mesmo nível de importância na determinação da estrutura da rede (Hevey, 2018).

Em redes psicopatológicas, a importância relativa dos vários sintomas pode ser analisada através de medidas de centralidade, que permitem identificar sintomas relevantes, nomeadamente sintomas centrais e sintomas-ponte (Robinaugh et al., 2014; Knefel et al., 2016; Borsboom, 2017; Levinson et al., 2017; Smith et al., 2018).

A identificação de sintomas centrais tem sido feita, em grande parte, com recurso às medidas de centralidade de grau, força, intermediação e proximidade (Opsahl et al., 2010; Fisher et al., 2017), que podem ser calculadas por meio de pacotes R `qgraph` (Epskamp, et al., 2012) ou `bootnet` (Epskamp et al., 2018b). Entre estas medidas, a mais simples de usar é talvez a medida de grau (*degree centrality*) (Newman, 2010) que indica o número de ligações que um sintoma tem com outros na rede (Freeman, 1978; Opsahl, et al. 2010). Assim, quanto maior o número de ligações de um sintoma com outros, maior vai ser o seu índice de grau (Fried, 2017). No entanto, um sintoma com muitas ligações fracas (um índice de grau elevado) pode não ser tão central na rede quanto um com menos ligações, mas fortes (Hevey, 2018). Em redes ponderadas, pode ser calculado o índice de força (*strength centrality*; *in-strength* e *out-strength* em redes direcionadas), que corresponde à soma das correlações entre um sintoma e todos os outros a que está associado (Opsahl et al., 2010; Bringmann et al., 2019; Hofmann et al., 2016). A medida de proximidade, por sua vez, indica a facilidade de alcance de um grande número de sintomas com o menor número possível de etapas (Telesford, 2011). Enquanto que, a medida de proximidade mede o número de vezes que um sintoma está no caminho mais curto entre dois outros (Opsahl et al., 2010; Bringmann et al. 2018).

Estas medidas têm sido amplamente utilizadas na análise de redes psicopatológicas, contudo, vários autores têm reportado algumas dúvidas quando ao seu uso em redes psicopatológicas (Dablander, & Hinne, 2019; Bringmann et al., 2019). As medidas de centralidade de proximidade e intermediação, em particular, têm revelado ser afetadas pela variabilidade da amostra e a relação espúria entre os sintomas (Hallquist et al., 2019) e pouco estáveis nalgumas redes transversais e temporais (Bulteel et al., 2016; Epskamp et al., 2017; Forbes et al., 2017; Christensen et al., 2019). Um estudo recente sugeriu também que um índice de força elevado pode não denotar necessariamente um sintoma importante na rede, mas sim um sintoma fortemente associado a um construto latente subjacente, como um diagnóstico (Hallquist et al., 2019).

À data, não existe um acordo sobre qual o melhor índice de centralidade em redes psicopatológicas (Contreras et al. 2019; Lü et al., 2016), o que em parte se deve também à ambiguidade do que pode ser considerado estruturalmente importante numa rede (Freeman, 1978). Nos últimos anos, várias medidas têm sido desenvolvidas na área da ciência das redes, com base em suposições distintas sobre a dinâmica da rede e as propriedades topológicas mais importantes nesta (Borgatti, 2005; Lü et al. 2016). Atualmente, existem mais de 250 índices de centralidade (CentriServer, 2021) capazes de modular ou prever diferentes processos de uma rede (*e.g.* quantidade de fluxo que atravessa um nó, tolerância da rede à remoção de nós selecionados) (Borgatti, 2005). Contudo, em redes psicopatológicas, a identificação de sintomas centrais tem sido feita quase exclusivamente com recurso às medidas apresentadas (Bringmann et al. 2018, Castro et al., 2019). Bringmann e colaboradores (2018) referem a necessidade de serem exploradas outras medidas de centralidade que sejam tecnicamente apropriadas e conceituem a centralidade de uma forma que as torne significativamente interpretáveis em redes psicológicas.

A centralidade de *eigenvector*, que mede a importância de um sintoma tendo em conta a importância dos sintomas vizinhos, pode constituir uma alternativa promissora (Bonacich 1987; Bonacich, & Lloyd 2004). Num estudo conduzido por Dablander e Hinne (2018), as medidas de centralidade comuns apresentaram valores de correlação baixos com o efeito causal dos sintomas, contudo, a medida *eigenvector* revelou uma tendência oposta; conforme a densidade da rede aumenta, aumenta também a correlação com o efeito causal (Dablander & Hinne, 2018). Esta apresenta ainda a vantagem de calcular as arestas positivas e negativas de uma rede, ao contrário das métricas comuns que calculam exclusivamente arestas positivas (Bonacich, & Lloyd 2004).

Tal como os sintomas centrais, os sintomas-ponte têm sido também referidos como alvos de intervenção promissores na prática clínica e identificadores com recurso a medidas de centralidade (Cramer et al., 2010; Jones et al., 2018). Estes foram inicialmente definidos como sintomas que se sobrepõem nos critérios diagnóstico de perturbações distintas, como por exemplo, a fadiga no caso da depressão maior e da ansiedade generalizada (APA, 2013). Contudo, vários autores têm identificado também sintomas pertencentes a apenas uma perturbação ou que não são sintomas específicos de uma perturbação, mas que desempenham um papel importante na ligação destas (Robinaugh et al., 2014; Levinson et al., 2017; McNally et al., 2017; Castro et al., 2019). Levinson e colaboradores (2017), por exemplo, sugeriram que os sintomas relacionados às sensações físicas podem constituir sintomas-ponte entre a bulimia e a ansiedade, pois são sintomas da ansiedade que estão interligados com sintomas da bulimia.

Avanços na identificação de sintomas de ponte têm sido alcançados explorando o conceito de comunidades (Newman, 2004; Fortunat & Hric, 2016), que correspondem a um conjunto de sintomas que tendem a interagir mais fortemente e, portanto, exercem uma maior influência entre si que nos restantes sintomas (McNally R. J. et al., 2017).

Com base neste conceito, Jones e colaboradores (2019) desenvolveram um conjunto de medidas para a identificação de sintomas-ponte. Entre estas, a desativação sintomática com base na força da ponte (*bridge strength*) revelou ser mais eficaz na prevenção da ativação de sintomas que medidas tradicionais (força e intermediação). Estes resultados trazem suporte à proposta teórica de que os sintomas-ponte estão envolvidos no aparecimento de estruturas de comorbidade entre perturbações mentais (Cramer et al., 2010).

1.4. Controlabilidade de redes psicopatológicas

O estudo de perturbações mentais como sistemas dinâmicos tem recebido um interesse crescente pelo potencial que as suas ferramentas analíticas apresentam na orientação de tratamentos (Nelson et al, 2017; Contreras et al., 2018). Contudo, o recurso às métricas de centralidade comuns, tem sido colocado em que causa (Bringmann et al., 2019), principalmente após ser observado que a maioria destas medidas não está associada à influência causal dos sintomas na rede (Dablander e Hinne, 2018). Estimar um modelo da rede pode não ser suficiente para determinar em que sintomas é mais eficazes intervir ou determinar a eficácia potencial da intervenção (Contreras et al., 2019; Henry et al., 2020). Henry et al. (2020), tendo em vista estas limitações e desenvolvidos recentes, propuseram o uso da teoria do controlo e das respetivas medidas de controlabilidade (controlo médio e controlo modal) à teoria das redes complexas. Estas medidas, para além de identificarem os alvos de tratamento ideais, avaliam também a eficácia teórica das intervenções (Henry et al., 2020). A medida de controlo médio permite medir a eficácia da intervenção direta num sintoma selecionado, quantificando o impacto desta no resto da rede (Summers et al. 2016). Enquanto que, a medida de controlo modal mede a eficácia da intervenção direta num sintoma quantificando em quantas direções esta pode mover o sistema como um todo (Hamdan & Nayfeh, 1989).

1.5. Sintomas centrais e ponte como alvos psicoterapêuticos

A teoria das redes sugere que os sintomas centrais e ponte desempenham um papel importante na análise das redes psicopatológicas e que constituem alvos terapêuticos prioritários devido à sua capacidade de acelerar a desativação da rede de interações entre os sintomas (Cramer et al., 2010; Borsboom e Cramer, 2013; Borsboom, 2017).

Do ponto de vista clínico, os sintomas centrais representam sintomas altamente influentes, podendo a intervenção direcionada a estes, acelerar a desativação da rede e, conseqüentemente, facilitar o alívio da psicopatologia geral (*e.g.*, Borsboom e Cramer, 2013; Robinaugh et al., 2016). Os sintomas-ponte, por sua vez, estão associados ao surgimento de estruturas de comorbidade (Cramer et al., 2010; Borsboom, 2017) que dificultam o progresso de um tratamento (Kessler et al., 2005). A sua desativação pode assim prevenir o desenvolvimento da comorbidade entre perturbações mentais (*e.g.*, Jones et al., 2018; Cramer et al., 2010; Borsboom, 2017).

Diferentes estudos têm examinado a validade desta hipótese, ou alguns dos seus pressupostos, utilizando diferentes abordagens metodológicas.

Alguns estudos têm comparado diferentes características de redes. De uma perspectiva teórica, o tratamento de perturbações mentais, implica a modificação ou manipular da rede psicopatológica desativando os sintomas, inibindo suas interações ou removendo eventos externos que desencadeiam a ativação (Borsboom, 2017; Isvoranuet et al., 2018). Contudo, independentemente da via de influência do tratamento, é esperado que este resulte numa progressiva diminuição geral da conectividade da rede, aumento do comprimento dos caminhos entre os sintomas e isolamento de alguns sintomas e, por conseguinte, um aumento no número de componentes desconectados (Castro et al., 2019). Vários estudos empíricos têm por isso analisado a conectividade de redes psicopatológicas durante o tratamento. Contudo, os resultados em geral revelam ser

pouco favoráveis. A maioria reportou não haver uma mudança a nível da conectividade (*e.g.*, Levine & Leucht, 2016; Lydon-Staley et al., 2018; Schuler et al., 2018) e alguns reportaram mesmo um aumento ao longo do tempo (Beard et al., 2016; Bos et al., 2018). Alguns investigadores adotam uma outra abordagem e compararam a conectividade com base na gravidade clínica (*e.g.*, Heeren & McNally, 2018; Santos et al., 2017; van Rooijen et al., 2018). Por exemplo, Santos et al. (2017) observaram redes de sintomas mais conectadas em participantes deprimidos do que em pacientes não deprimidos (estrutura das redes revelou, no entanto, ser semelhante). Contudo, um estudo relatou não existir diferença (Levinson et al., 2018) e um reportou um padrão oposto (Southward & Cheavens, 2018). Estes resultados devem assim ser interpretados com cuidado, pois agrupar indivíduos por severidade pode afetar a estimativa da rede (De Ron et al., 2019). Por fim, alguns investigadores argumentaram também que uma maior conectividade podia levar à persistência de uma perturbação. Por exemplo, van Borkulo et al. (2015) reportou uma maior conectividade nos sintomas de depressão de pacientes com depressão persistente que em remissão.

Com abordagem numa abordagem diferente, Castro e colaboradores (2019) testaram a validade desta hipótese, numa amostra de redes transversais, comparando o impacto diferencial dos sintomas centrais e ponte através de procedimentos baseados na simulação da intervenção. Este simularam a desativação sintomática via a remoção sucessiva de sintomas de acordo com diferentes condições associadas a diferentes medidas de centralidade. Contudo, encontraram apenas evidência moderadas em suporte desta hipótese, concluindo que remoção de sintomas centrais e ponte não tem um efeito superior a uma remoção de sintomas aleatórios nas propriedades das redes.

Rodebaugh et al. (2018), por sua vez, explorou se os sintomas centrais de uma rede transversal de ansiedade social previam mudanças sintomáticas no tratamento de

uma amostra de indivíduos com a mesma perturbação. Contudo, estes também encontraram apenas evidências moderadas em suporte desta hipótese, visto que a centralidade dos sintomas não foi generalizada nas medidas.

1.6. O presente estudo

A partir desta revisão da literatura procurou-se reforçar que o modelo de redes da psicopatologia sugere que os sintomas centrais e ponte representam alvos de tratamento promissores que podem acelerar a desativação da rede de interações entre os sintomas das perturbações mentais. Contudo, as evidências confirmatórias desta hipótese são escassas.

O presente estudo tem por isso como objetivo principal aprofundar a compreensão dos mecanismos promotores da desativação de redes psicopatológicas, colocando à prova esta hipótese. Para este fim, e de acordo com as práticas comuns da ciência das redes (e.g., Costa et al., 2007; Zhao & Li, 2007), foi comparado o impacto produzido pela remoção de sintomas de acordo com diferentes medidas de centralidade nas propriedades globais em comparação com uma remoção aleatória numa amostra de redes transversais.

Adicionalmente, este estudo procurou também analisar o impacto diferencial produzido por dois tipos de ataque distintos em redes psicopatológicas (ataque normal e ataque em cascata). Tendo em conta as características gerais das redes psicopatológicas (número reduzido de nós e densidade elevada), é esperado que o ataque em cascata produza uma maior transformação nas propriedades globais da rede do que o ataque normal.

2. Método

2.1. Amostra de redes psicopatológicas

Para efeitos deste estudo, foi analisada uma amostra de conveniência de 40 redes psicopatológicas transversais. Todos os ficheiros necessários para a construção e análise das redes foram publicados por Fisher e colaboradores (2017) e encontram-se disponíveis

para uso livre na Open Science Framework (OSF) em <https://osf.io/zefbc/>. Os dados são referentes a uma amostra de 40 indivíduos com perturbação de ansiedade generalizada (PAG), perturbação depressiva major (PDM) ou comórbidos com PAG ou PDM que responderam a 21 descritores de sintomatologia de humor e ansiedade, quatro vezes ao dia, durante um período de aproximadamente 30 dias.

2.2. Estima e representação das redes

Com base no padrão atual na estima de redes psicopatológicas (Epskamp et al., 2018a; Castro et al., 2019), as redes em estudo foram estimadas através dos métodos Ising (van Borkulo et al., 2014) e Gaussian Graphical Model (GGM) (Epskamp & Fried, 2018).

O método de Ising é baseado em regressões logísticas e representa o método mais utilizado para estimar redes a partir de dados binários (van Borkulo et al., 2014). Este foi implementado através do pacote IsingFit (versão 0.3.1; van Borkulo et al., 2014) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020).

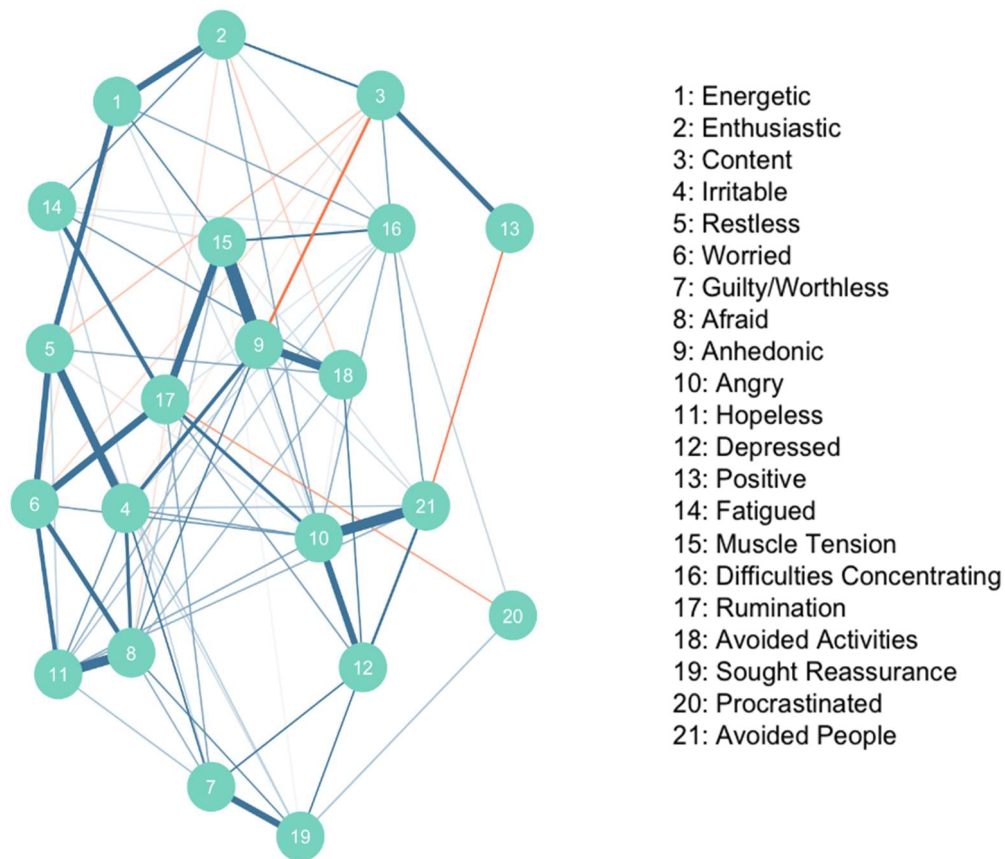
O método GGM estima uma rede de coeficiente de correlação parcial (Epskamp et al., 2018b) e é o método mais amplamente usado para estimar redes psicopatológicas a partir de dados contínuos. Este foi implementado por meio do pacote qgraph (versão 1.5; Epskamp et al., 2012) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020).

Ambos os modelos recorrem à técnica de regularização Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) (Tibshirani, 1996) para controlar as interações espúrias e Extended Bayesian Information Criterion (EBIC) (Chen, & Chen, 2008) para a seleção do modelo.

A representação gráfica das redes foi realizada através do pacote qgraph (versão 1.5; Epskamp et al., 2012) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020).

Figura 3

Representação gráfica de uma das redes psicopatológicas em estudo



Nota. Quanto mais espessas as arestas, mais fortes as ligações entre sintomas. As correlações positivas estão representadas a azul e as correlações negativas a vermelho.

2.3. Centralidade

A centralidade de grau e força foram calculadas também através do pacote qgraph (versão 1.5; Epskamp et al., 2012) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020). O índice de grau corresponde ao número de ligações que um sintoma tem com outros sintomas da rede (Freeman, 1978; Opsahl, et al. 2010) e o índice de força corresponde à soma das correlações entre um sintoma e todos os outros sintomas a que este está associado (Opsahl et al., 2010; Bringmann et al., 2019). A medida de centralidade *eigenvector* foi calculada através do pacote igraph para R e mede a importância de um nó tendo em conta a importância dos nós vizinhos (Bonacich 1987; Bonacich, & Lloyd 2004). As medidas de controlo modal e controlo médio foram calculadas através do pacote netcontrol (Henry, 2020) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020). A medida de controlo médio permite

medir a eficácia da intervenção direta num sintoma selecionado, quantificando o impacto desta no resto da rede (Summers et al. 2016). A medida de controlo modal, por sua vez, mede a eficácia da intervenção direta num sintoma quantificando em quantas direções esta pode mover o sistema como um todo (Hamdan & Nayfeh, 1989). A medida de força da ponte foi calculada através do pacote `networktools` (Jones, 2017; R Core Team, 2017) para R. Esta medida é calculada através da soma do valor absoluto de todas as ligações que existem entre um sintoma e todos os que não estão na mesma comunidade que este (Jones et al., 2019). Para além destas medidas, a medida informação foi inicialmente selecionada, contudo, esta foi excluída devido à incompatibilidade com o método de computação utilizado.

2.4. Desativação de sintomas nas redes

Para estudar as características de desativação de redes psicopatológicas, foi simulada a desativação sintomática através da remoção sucessiva de sintomas. Após cada remoção, foram medidas as características da rede espelhando o procedimento empregue noutros domínios na ciência das redes complexas (e.g., Mishkovski et al., 2011). O impacto diferencial dos sintomas centrais e ponte foi examinado simulando seis condições de ataque, cada uma correspondente a uma das medidas em uso (grau, força, força da ponte, controlo modal, controlo médio e *eigenvector*). Adicionalmente, foi simulada uma condição aleatória na qual os sintomas foram removidos aleatoriamente da rede. Isto foi realizado com recurso ao pacote `ProNet` (versão 1.0.0; Wu & Xia, 2015) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020). O número de simulações para o ataque aleatório foi estabelecido em 2.000. Em cada simulação, foram medidas quatro características das redes (número de componentes, comprimento do caminho médio, diâmetro e densidade) através do pacote `igraph` (versão 1.2.2; Csárdi & Nepusz, 2006) para R (versão 4.0.3; R Core Team, 2020). O número de componentes (*number of*

componentes) corresponde ao número de partes, neste caso sintomas ou grupos de sintomas, que estão desconectados do resto da rede (Castro et al., 2019). O comprimento médio do caminho (*average path length*) corresponde à distância média entre cada par de sintomas, sendo este definido pela distância média do caminho mais curto entre os sintomas da rede (Newman, 2010). O diâmetro (*diameter*) corresponde ao caminho mais longo entre cada par de sintomas da rede, tendo em conta os caminhos mais curtos calculados (Albert et al., 2000; Borsboom & Cramer, 2013). Por fim, a densidade da rede corresponde à quantidade de interações estabelecidas entre os diversos sintomas, sendo esta estimada dividindo o número total de interações presentes, pelo número total de interações possíveis (Hawe et al., 2004; Newman, 2010).

Para determinar o impacto gerado por cada condição de ataque, foram calculadas a magnitude do impacto (*impact magnitude*) e a extensão do ataque (*attack extent*), necessárias para atingir o impacto máximo nas redes. A magnitude do impacto na rede foi calculada através da diferença entre os valores máximos e iniciais para o comprimento médio do caminho, número de componentes e diâmetro. A extensão do ataque foi calculada através da proporção de sintomas que tiveram de ser removidos para atingir o valor máximo do comprimento médio do caminho, número de componentes e diâmetro. Por fim, a densidade das redes foi calculada após a remoção de 52% dos vértices, não sendo este valor 50%, devido ao número ímpar de vértices das redes estimadas. Assim sendo, para cada uma das redes em estudo, a densidade foi calculada após remoção de 11 dos 21 vértices.

2.4. Modulação do ataque

Para além da simulação de diferentes condições de ataque, foram modulados dois tipos de ataque na desativação das redes psicopatológicas: ataque normal (*normal attack*) e ataque em cascata (*cascade attack*).

Num ataque normal, a remoção de sintomas de uma rede é determinada apenas com base numa estimativa inicial da rede, pelo que a ordem de remoção dos sintomas é baseada num ponto único no tempo. Contudo, Castro et al. (2019) determinaram que esta podia não ser forma a melhor abordagem em redes psicopatológicas. Este tipo de rede apresenta tipicamente uma densidade elevada e um número reduzido de sintomas, sendo esperado que, após as primeiras remoções, a dinâmica mude drasticamente e a contínua remoção, com base numa estimativa inicial, deixa rapidamente de corresponder àquela que causa maior impacto nas características da rede. Assim, espelhando o procedimento empregue em diferentes domínios da ciência das redes complexas (Motter & Lai, 2002; Wang & Rong, 2009), foi modulado também o ataque em cascata (*cascade attack*).

Num ataque em cascata, após cada desativação, é reestimada a centralidade dos sintomas. Os sintomas com maior centralidade passam assim a corresponder aos que exerce mais influência na rede naquele momento (Holme et al., 2002; Castro et al., 2019).

3. Resultados

A presente secção apresenta os resultados principais da desativação sintomática das redes, tendo em conta as transformações produzidas nas propriedades globais das redes em termos de número de componentes, comprimentos dos caminhos médios, diâmetro e densidade. Estas transformações encontram-se expostas resumidamente nas figuras 4, 5 e 6, que detalham os resultados produzidos por cada uma das condições de remoção nas redes, em termos de extensão e magnitude de impacto dos ataques normais e em cascata.

3.1. Magnitude de impacto nas características globais das redes

A distribuição da magnitude de impacto dos ataques normais e em cascata, nas redes psicopatológicas, encontra-se sumarizada na figura 4.

A magnitude de impacto com base num ataque em cascata, revelou que, relativamente ao número de componentes, a medida de grau foi substancialmente mais eficaz que as restantes. Já a medida de controlo modal, para a qual não se observou dispersão nos resultados, e a condição aleatória, que apresenta uma grande dispersão, foram as menos eficazes. Relativamente ao comprimento dos caminhos médios, a medida de grau foi a que produziu o maior impacto nas redes e a medida de controlo modal produziu o menor, seguida pela condição aleatória. Quando ao diâmetro, as medidas mais eficazes foram grau e controlo modal, sendo que esta última apresenta não só o valor de mediana mais elevado, mas também a maior dispersão entre os resultados.

Quanto à magnitude de impacto para um ataque normal, as características da rede indicam que, relativamente ao número de componentes, a medida de grau produziu o maior impacto, contudo, apresenta também uma grande dispersão. A condição aleatória, produziu dos valores mais baixos com uma grande dispersão entre estes. Para o comprimento dos caminhos médios, a medida de grau foi a mais eficaz, sendo as menos eficazes a medida de controlo modal e a condição aleatória. Em termos de diâmetro, as medidas de grau e controlo modal foram as mais eficazes, tendo que esta última o valor de mediana mais elevado, mas também uma grande dispersão.

3.2. Extensão do ataque nas características globais das redes

A distribuição da extensão dos ataques normais e em cascata nas redes psicopatológicas encontra-se sumarizada na figura 5.

A magnitude do ataque em cascata, revelou que, para o número de componentes, apenas se destacou a medida de controlo modal, contudo esta produziu uma grande dispersão dos resultados. Relativamente ao comprimento dos caminhos médios, a dispersão dos resultados indica que as medidas de força da ponte e grau foram as mais eficaz (apresentam a menor mediana entre os resultados de extensão do ataque).

Adicionalmente, foi observado também que a medida de controlo modal produzir uma dispersão muito elevada dos resultados. Quanto ao diâmetro das redes, a medida de controlo modal foi a menos eficaz, sendo que as restantes revelaram ser mais eficazes que a condição aleatória.

Quanto à extensão do ataque normal, as características da rede indicam que, no número de componentes, nenhuma das medidas se destacou, visto terem produzido resultados semelhantes. O mesmo foi observado no comprimento dos caminhos médios, nos quais nenhuma condição de ataque se pode destacou como a mais eficaz, podendo apenas se poder observar que a medida controlo modal produziu uma grande dispersão dos resultados. Por último, no diâmetro das redes, a medida de controlo modal revelou ser a menos eficaz, não sendo possível destacar nenhuma das restantes condições.

3.3. Densidade

A figura 6 apresenta uma distribuição sumária da densidade das redes após a simulação dos ataques normais e em cascata.

Para o ataque em cascata, entre as várias condições simuladas, a medida de grau produziu o maior impacto nas redes. A medida de controlo modal, por sua vez, produziu a menor alteração na densidade das redes, seguida pela condição aleatória. Para o ataque normal, a medida de grau foi a mais eficaz, sendo que a menos eficaz foi novamente a medida de controlo modal.

Figura 4

Boxplots da distribuição da magnitude de impacto dos ataques normais e em cascata nas propriedades globais das redes

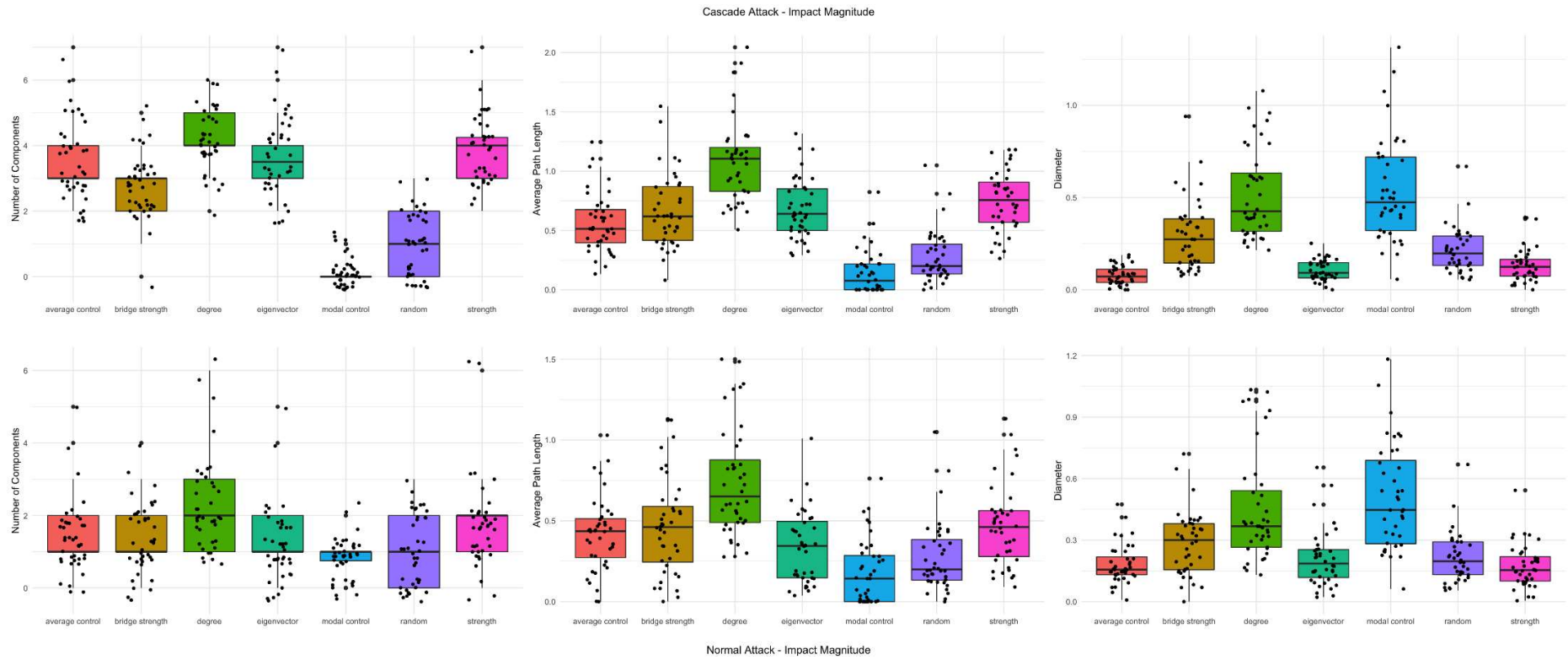


Figura 5

Boxplots de distribuição da extensão do ataque nas propriedades globais das redes para o ataque normais e em cascata

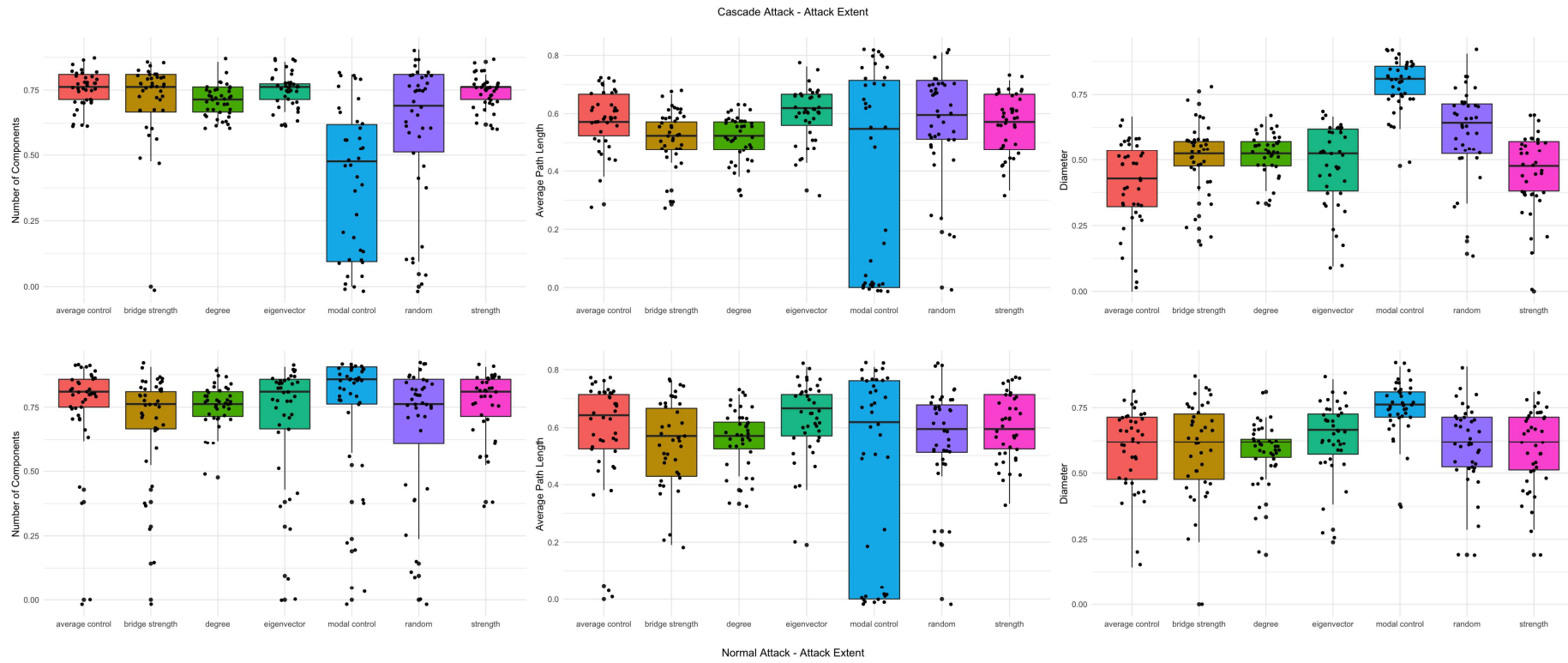
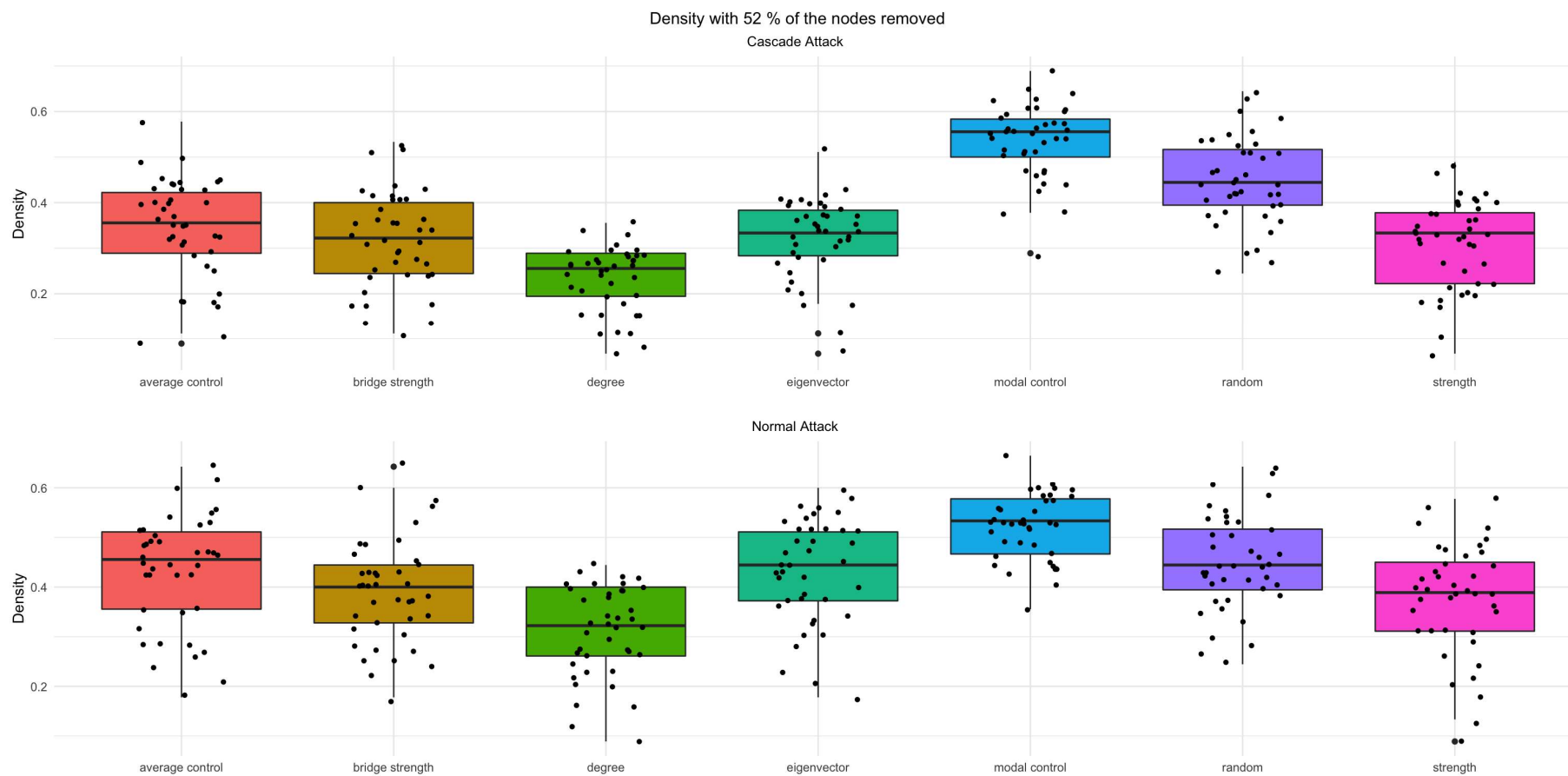


Figura 6

Boxplots de distribuição da densidade das redes para o ataque normais e em cascata



4. Discussão

O presente estudo teve por objetivo comparar o impacto diferencial dos sintomas centrais e ponte, em redes transversais psicopatológicas, através da reanálise de uma amostra de conveniência disponibilizada para uso livre, explorando a hipótese que estes sintomas constituem alvos de tratamento prioritários. Através da simulação das mesmas condições que se pressupõe ocorrerem durante o tratamento (Borsboom, 2017) e espelhando o método de intervenção em redes proposto por Castro e colaboradores (2019), foi assim calculada a desativação sintomática com base em diferentes índices de centralidade e, em comparação, uma condição de remoção aleatória. Esta desativação foi analisada em termos da magnitude e extensão de impacto produzidos por um ataque normal e em cascata nas propriedades globais das redes, tendo a modulagem de dois tipos de ataques distintos nas redes, teve a finalidade de explorar também as condições ideais de remoção sintomática e aprofundar o conhecimento dos mecanismos promotores da desativação.

A análise da dispersão do impacto dos dois tipos de ataque modelados (ataque normal e em cascata) revelou, globalmente, a existência de um padrão semelhante na distribuição dos resultados para todas as propriedades das redes em estudo, com exceção do número de componentes. Em termos de eficácia, no entanto, o ataque em cascata revelou ser efetivamente mais eficaz na transformação das todas as propriedades das redes quando a remoção foi baseada num das condições de centralidade, com exceção da medida de controlo modal. Este resultado é consistente com o que se sabe atualmente sobre a resposta de redes de outras áreas de estudo a este tipo de ataque (Holme et al., 2002). Esta abordagem indica ser a abordagem mais adequada na modulação da desativação de sintomas em redes psicopatológicas, o que pode ser explicado pelas suas características típicas - número reduzido de sintomas e densidade elevada (Castro et al.,

2019). Num ataque normal, a remoção de sintomas baseada apenas numa primeira estimativa rapidamente chegar a um ponto em que o sintoma a ser removido deixa de ser o mais relevante para a rede e, tendo em conta que a remoção sintomática causa também a desativação das ligações e que a importância relativa dos sintomas é condicionada por estas, os sintomas removidos passam rapidamente a corresponder aos mais fracos, tendo a condição aleatória uma probabilidade maior de causar um impacto superior.

Os resultados do ataque em cascata sugerem que, com exceção da condição controlo modal, a desativação com base em sintomas centrais e ponte é mais eficaz do que ataques aleatórios na transformação de todas as características da rede (tirando no diâmetro para as medidas de controlo médio, força da ponte, força e *eigenvector*). Os resultados sugerem também que, entre as medidas de centralidade, os sintomas com um índice de grau elevado são os mais eficazes na transformação das propriedades globais das redes. Em contraste, os sintomas com um índice de controlo modal elevado produziram o menor impacto na rede, exceto no diâmetro. Em geral, estes resultados fornecem evidências fortes em suporte da hipótese de que os sintomas centrais e ponte constituem alvos de tratamento prioritários (Cramer et al., 2010).

Para o ataque normal, os resultados foram menos favoráveis no suporte da desativação com base em sintomas de ponte e centrais e ponte. Em geral, a desativação com base nestes sintomas foi menos eficaz na transformação das propriedades globais das redes do que com base numa desativação aleatória de sintomas. Os resultados sugerem que a condição grau foi mais em termos de densidade, diâmetro e comprimento médio dos caminhos (produz uma maior dispersão da rede) do que uma condição aleatória. Os sintomas com grau alto são os eficientes na transformação das propriedades da rede, exceto no número de componentes onde este resultado é menos claro, de entre as condições de centralidade. Em contraste, os sintomas com controlo modal alto revelaram

ter o menor impacto na rede. Como em estudos anteriores (Rodebaugh et al., 2018; Castro et al., 2019), esses resultados fornecem apenas evidências moderadas em supor da hipótese de que os sintomas centrais e ponte constituem alvos de tratamento prioritários e são consistentes com a observação de que as medidas de centralidade comuns (grau, força) são apenas fracamente correlacionadas com a influência causal dos sintomas na rede (Dablander e Hinne, 2018).

5. Conclusão

A abordagem das redes aplicada à psicopatologia sugere que os sintomas centrais e ponte podem constituir alvos de tratamento prioritários devido à sua capacidade de acelerar a desativação da rede de interações entre os sintomas (Cramer et al., 2010; Borsboom e Cramer, 2013; Borsboom, 2017). Esta hipótese teve forte impacto na área, no entanto, são poucos os estudos que testam diretamente esta hipótese, e o impacto real da manipulação de sintomas centrais e ponte nas redes psicopatológicas ainda é desconhecido.

Este estudo teve por objetivo explorar esta hipótese e as condições facilitadoras da desativação de redes psicopatológicas. Para este fim, foi explorado o impacto diferencial de sintomas selecionados e caracterizados através de medidas de centralidade comuns e medidas ainda por explorar. Adicionalmente, foi também objetivado a exploração do impacto de um ataque em cascata as características globais da rede.

Globalmente, os resultados suportaram a hipótese em estudo, mas apenas de forma considerável para as condições moduladas através de ataques em cascata. Estes resultados, revelam que futuros estudos com base em métodos de simulação devem computadorizar este tipo de ataque que se revelou mais eficaz na desativação sintomática.

Adicionalmente, estes revelaram também novos insights nas características de medidas de centralidade ainda por explorar, nomeadamente que a medida de controlo

modal pode não ser a mais eficaz em redes psicopatológicas, sendo necessário explorar-me maior detalhe a resposta desta às características da rede.

Em conclusão, é provável que nunca encontremos uma abordagem única no campo da psicopatologia que traga respostas a todas as questões na origem e tratamento das perturbações mentais. Contudo, a análise e intervenção em redes apresenta indícios promissores de se vir a tornar-se uma abordagem teórica e prática na conceitualização e tratamento de perturbações mentais.

6. Limitações e Direções futuras

Quanto às principais limitações do presente estudo estas prendem-se com: o recurso a redes transversais; características da amostra; o método de análise.

Primeiramente, o uso de amostra de conveniência de redes transversais. Vários autores têm referido o uso de dados transversais como uma limitação e referem a necessidade da realização de estudos longitudinais para se poder diferenciar a direccionalidade das ligações nas redes. A análise de dados em diferentes pontos de tempo pode revelar padrões temporais de sintomas e fornecer insights sobre a dinâmica da psicopatologia (*e.g.*, van Borkulo et al., 2015; Robinaugh et al., 2014).

Segundo, em relação à amostra deve também acrescentar-se que o tamanho desta (40 redes) pode ter contribuído para uma maior dispersão dos resultados nos boxplots e assim dificultado a interpretação dos resultados. Adicionalmente, as redes em estudo foram recolhidas de participantes com um quadro diagnóstico específico, podendo ser colocado em causa se estes resultados podem ser replicados nouro tipo de redes. Futuras investigações devem procurar explorar a topologia e dinâmica geral de redes associadas a diferentes perturbações mentais, para lá da identificação dos sintomas centrais.

Terceiro, apesar de estudos baseados na simulação da desativação de sintomas nas redes possa ser mais prático em termos de investigação, deve referir-se que estes podem

apenas avaliar indiretamente a validade da hipótese de que os sintomas centrais e ponte constituem alvos de tratamento. Futuras investigações devem procurar investigar esta hipótese diretamente, examinando a eficácia clínica de uma intervenção dirigida a sintomas centrais pré-tratamento em comparação com uma intervenção dirigida a sintomas não centrais pré-tratamento (Spiller et al., 2020). Adicionalmente, o uso de testes análises robustas *post-oc* podia ser facilitado a análise do impacto diferencial das medidas de centralidade e trazido novos insights no comportamento de diferentes medidas em redes psicopatológicas.

Para além destes aspetos, futuras investigações devem também procurar explorar o impacto diferencial de medidas de centralidade alternativas às mais comumente utilizadas. Neste estudo foram avaliadas algumas medidas ainda bastante desconhecida à psicopatologia (*modal control*, *average control* e *eigenvector*), sendo este um passo essencial para o desenvolvimento contínuo da teoria das redes na psicopatologia. Contudo, tendo em vistas os resultados obtidos, algumas destas podem não ser as mais adequadas (*e.g.*, *modal control*) para as características globais das redes psicopatológicas. Em geral, a natureza da rede dita as medidas de centralidade mais relevantes (Bringmann, 2018). No entanto, pouco mais é conhecido sobre a estrutura topológica das redes psicopatológicas. Devem ser realizados maiores esforços na identificação de características que possam ser exploradas para produzir uma maior eficácia no tratamento psicoterápico, assim como que medidas de centralidade podem explorar melhor estas (Bringmann et al., 2018)

Referências

- Albert, R., Jeong, H., & Barabasi, A. L. (2000). Error and attack tolerance of complex networks. *Nature*, 406(6794), 378–382. <https://doi.org/10.1038/35019019>
- American Psychiatric Association (2013). *DSM-5: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (5ª Edição). Climepsi Editores.
- Amrit, C., & ter Maat, J. (2018). Understanding information centrality metric: A simulation approach. *arXiv preprint arXiv:1812.01292*.
- Beard, C., Millner, A. J., Forgeard, M. J., Fried, E. I., Hsu, K. J., Treadway, M. T., Leonard, C. V., Kertz, S. J., & Björgvinsson, T. (2016). Network analysis of depression and anxiety symptom relationships in a psychiatric sample. *Psychological medicine*, 46(16), 3359–3369. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002300>
- Bonacich, P. (1987). Power and Centrality: A Family of Measures. *American Journal of Sociology*, 92(5), 1170–1182. <https://doi.org/10.1086/228631>.
- Bonacich, P. (2007). Some unique properties of eigenvector centrality. *Social Networks*, 29(4), 555–564. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2007.04.002>
- Bonacich, P., & Lloyd, P. (2004). Calculating status with negative relations. *Social Networks*, 26(4), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2004.08.007>
- Borgatti, S. P. (2005). Centrality and network flow. *Social Networks*, 27(1), 55–71. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2004.11.008>
- Borsboom D. (2017). A network theory of mental disorders. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Borsboom, D. (2008). Psychometric perspectives on diagnostic systems. *Journal of clinical psychology*, 64(9), 1089–1108. <https://doi.org/10.1002/jclp.20503>

- Borsboom, D., & Cramer, A. O. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 9, 91–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Borsboom, D., Cramer, A. O., Schmittmann, V. D., Epskamp, S., & Waldorp, L. J. (2011). The small world of psychopathology. *PloS one*, 6(11), e27407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027407>
- Borsboom, D., Cramer, A., & Kalis, A. (2018). Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. *The Behavioral and brain sciences*, 1–54. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0140525X17002266>
- Bos, F. M., Fried, E. I., Hollon, S. D., Bringmann, L. F., Dimidjian, S., DeRubeis, R. J., & Bockting, C. (2018). Cross-sectional networks of depressive symptoms before and after antidepressant medication treatment. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 53(6), 617–627. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1506-1>
- Boschloo, L., van Borkulo, C. D., Borsboom, D., & Schoevers, R. A. (2016). A Prospective Study on How Symptoms in a Network Predict the Onset of Depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, 85(3), 183–184. <https://doi.org/10.1159/000442001>
- Bringmann, L. F., Elmer, T., Epskamp, S., Krause, R. W., Schoch, D., Wichers, M., Wigman, J., & Snippe, E. (2019). What do centrality measures measure in psychological networks?. *Journal of abnormal psychology*, 128(8), 892–903. <https://doi.org/10.1037/abn0000446>
- Bringmann, L. F., Lemmens, L. H., Huibers, M. J., Borsboom, D., & Tuerlinckx, F. (2015). Revealing the dynamic network structure of the Beck Depression

- Inventory-II. *Psychological medicine*, 45(4), 747–757.
<https://doi.org/10.1017/S0033291714001809>
- Bryant, R. A., Creamer, M., O'Donnell, M., Forbes, D., McFarlane, A. C., Silove, D., & Hadzi-Pavlovic, D. (2017). Acute and Chronic Posttraumatic Stress Symptoms in the Emergence of Posttraumatic Stress Disorder: A Network Analysis. *JAMA psychiatry*, 74(2), 135–142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3470>
- Bulteel, K., Tuerlinckx, F., Brose, A., & Ceulemans, E. (2016). Using Raw VAR Regression Coefficients to Build Networks can be Misleading. *Multivariate behavioral research*, 51(2-3), 330–344.
<https://doi.org/10.1080/00273171.2016.1150151>
- CentiServer. (2021). *Centralities list*. <https://www.centiserver.org/centrality/>
- Chen, J., & Chen, Z. (2008). Extended Bayesian information criteria for model selection with large model spaces. *Biometrika*, 95, 759–771.
<https://doi.org/10.1093/biomet/asn034>
- Christensen, A. P., Golino, H., & Silvia, P. J. (2020). A psychometric network perspective on the validity and validation of personality trait questionnaires. *European Journal of Personality*, 34(6), 1095–1108. <https://doi.org/10.1002/per.2265>
- Contreras, A., Nieto, I., Valiente, C., Espinosa, R., & Vazquez, C. (2019). The Study of Psychopathology from the Network Analysis Perspective: A Systematic Review. *Psychotherapy and psychosomatics*, 88(2), 71–83.
<https://doi.org/10.1159/000497425>
- Costa, L. da F., Rodrigues, F. A., Travieso, G., & Villas Boas, P. R. (2007). Characterization of complex networks: A survey of measurements. *Advances in Physics*, 56(1), 167–242. <https://doi.org/10.1080/00018730601170527>

- Costantini, G., Epskamp, S., Borsboom, D., Perugini, M., Möttus, R., Waldorp, L. J., & Cramer, A. O. J. (2015). State of the aRt personality research: A tutorial on network analysis of personality data in R. *Journal of Research in Personality*, *54*, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2014.07.003>
- Cramer, A. O., van Borkulo, C. D., Giltay, E. J., van der Maas, H. L., Kendler, K. S., Scheffer, M., & Borsboom, D. (2016). Major Depression as a Complex Dynamic System. *PloS one*, *11*(12), e0167490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167490>
- Cramer, A. O., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: a network perspective. *The Behavioral and brain sciences*, *33*(2-3), 137–193. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09991567>
- Csardi, G. & Nepusz, T. (2006). The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems*, *1695*, 1-9.
- Dablander, F., & Hinne, M. (2019). Node centrality measures are a poor substitute for causal inference. *Scientific reports*, *9*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43033-9>
- de Ron, J., Fried, E. I., & Epskamp, S. (2019, January 19). Psychological Networks in Clinical Populations: A tutorial on the consequences of Berkson's Bias. <https://doi.org/10.31234/osf.io/5t8zw>
- Deacon B. J. (2013). The biomedical model of mental disorder: a critical analysis of its validity, utility, and effects on psychotherapy research. *Clinical psychology review*, *33*(7), 846–861. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.09.007>
- Deng, K., Zhao, H., & Li, D. (2007). Effect of node deleting on network structure. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, *379*(2), 714–
<https://doi.org/10.1016/j.physa.2007.02.039>

- Epskamp, S., & Fried, E. I. (2018). A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychological methods*, 23(4), 617–634. <https://doi.org/10.1037/met0000167>
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018a). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior Research Methods*, 50(1), 195–212. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0862-1>
- Epskamp, S., Cramer, A.O., Waldorp, L.J., Schmittmann, V.D., & Borsboom, D. (2012). qgraph: Network visualizations of relationships in psychometric data. *Journal of Statistical Software*, 48(4), 1–18. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i04>
- Epskamp, S., Waldorp, L. J., Möttus, R., & Borsboom, D. (2018b). The gaussian graphical model in cross-sectional and time-series data. *Multivariate Behav. Res.* 53, 453–480. <https://doi.org/10.1080/00273171.2018.1454823>
- Fisher, A. J., Reeves, J. W., Lawyer, G., Medaglia, J. D., & Rubel, J. A. (2017). Exploring the idiographic dynamics of mood and anxiety via network analysis. *Journal of abnormal psychology*, 126(8), 1044–1056. <https://doi.org/10.1037/abn0000311>
- Forbes, M. K., Wright, A., Markon, K. E., & Krueger, R. F. (2017). Evidence that psychopathology symptom networks have limited replicability. *Journal of abnormal psychology*, 126(7), 969–988. <https://doi.org/10.1037/abn0000276>
- Fortunato, S., and Hric, D. (2016). Community detection in networks: a user guide. *Physics Reports*. 659, 1–44. <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2016.09.002>
- Freeman, L. C. (1978). Centrality in social networks conceptual clarification. *Social Networks*, 1(3), 215–239. [https://doi.org/10.1016/0378-8733\(78\)90021-7](https://doi.org/10.1016/0378-8733(78)90021-7)
- Fried E. I. (2017). What are psychological constructs? On the nature and statistical modelling of emotions, intelligence, personality traits and mental

- disorders. *Health psychology review*, *11*(2), 130–134.
<https://doi.org/10.1080/17437199.2017.1306718>
- Fried, E. I., Bockting, C., Arjadi, R., Borsboom, D., Amshoff, M., Cramer, A. O., Epskamp, S., Tuerlinckx, F., Carr, D., & Stroebe, M. (2015). From loss to loneliness: The relationship between bereavement and depressive symptoms. *Journal of abnormal psychology*, *124*(2), 256–265.
<https://doi.org/10.1037/abn0000028>
- Fried, E. I., Epskamp, S., Nesse, R. M., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *Journal of affective disorders*, *189*, 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.005>
- Fried, E. I., van Borkulo, C. D., Cramer, A. O. J., Boschloo, L., Schoevers, R. A., & Borsboom, D. (2017). Mental disorders as networks of problems: a review of recent insights. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *52*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1319-z>.
- Hallquist, M. N., Wright, A. G. C., & Molenaar, P. C. M. (2019). Problems with Centrality Measures in Psychopathology Symptom Networks: Why Network Psychometrics Cannot Escape Psychometric Theory. *Multivariate Behavioral Research*, 1–25. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1640103>
- Hamdan, A.M., & Nayfeh, A. (1989). Measures of Modal Controllability and Observability for First- and Second-Order Linear Systems. *Journal of Guidance Control and Dynamics*, *12*, 421-428. <https://doi.org/10.2514/3.20424>
- Hawe, P., Webster, C., & Shiell, A. (2004). A glossary of terms for navigating the field of social network analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *58* (12), 971-975. doi: 10.1136/jech.2003.014430

- Heeren, A., & McNally, R. J. (2018). Correction to: Social Anxiety Disorder as a Densely Interconnected Network of Fear and Avoidance for Social Situations. *Cognitive Therapy and Research*, 42(6), 878–879. <https://doi.org/10.1007/s10608-018-9952-3>
- Henry, T. R. (2020). *Netcontrol: Control theory methods for networks*. <https://CRAN.R-project.org/package=netcontrol> (R package version 0.1)
- Henry, T. R., Robinaugh, D., & Fried, E. I. (2020, April 1). On the control of psychological networks. <https://doi.org/10.31234/osf.io/7vpz2>
- Hevey, D. (2018). Network analysis: a brief overview and tutorial. *Health Psychology and Behavioral Medicine*, 6(1), 301–328. <https://doi.org/10.1080/21642850.2018.1521283>
- Hofmann, S. G., Curtiss, J., & McNally, R. J. (2016). A Complex Network Perspective on Clinical Science. *Perspectives on psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 11(5), 597–605. <https://doi.org/10.1177/17456916166639283>
- Holme, P., Kim, B., Yoon, N., & Han, S. K. (2002). Attack vulnerability of complex networks. *Phys. Rev. E Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat. Interdiscip. Topics* 65(5 pt 2):056109. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.65.056109>
- Isvoranu, A. M., Borsboom, D., van Os, J., & Guloksuz, S. (2016). A Network Approach to Environmental Impact in Psychotic Disorder: Brief Theoretical Framework. *Schizophrenia bulletin*, 42(4), 870–873. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw049>
- Isvoranu, A. M., van Borkulo, C. D., Boyette, L. L., Wigman, J. T., Vinkers, C. H., Borsboom, D., & Group Investigators (2017). A Network Approach to Psychosis: Pathways Between Childhood Trauma and Psychotic

- Symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 43(1), 187–196.
<https://doi.org/10.1093/scj9hbul/sbw055>
- Jones, P. J. (2017). Networktools: Assorted Tools for Identifying Important Nodes in Networks. R Package Version 1.1.2. <https://cran.r-project.org/package=networktools>
- Jones, P. J., Heeren, A., & McNally, R. J. (2017). Commentary: A network theory of mental disorders. *Frontiers in psychology*, 8, 1305.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01305>
- Jones, P. J., Ma, R., & McNally, R. J. (2019). Bridge Centrality: A Network Approach to Understanding Comorbidity. *Multivariate behavioral research*, 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/00273171.2019.1614898>
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it?. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1174–1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>
- Kendler, K. S., Zachar, P., & Craver, C. (2011). What kinds of things are psychiatric disorders?. *Psychological medicine*, 41(6), 1143–1150.
<https://doi.org/10.1017/S0033291710001844>
- Krieke, L. V., Jeronimus, B. F., Blaauw, F. J., Wanders, R. B., Emerencia, A. C., Schenk, H. M., Vos, S. D., Snippe, E., Wichers, M., Wigman, J. T., Bos, E. H., Wardenaar, K. J., & Jonge, P. D. (2016). HowNutsAreTheDutch (HoeGekIsNL): A crowdsourcing study of mental symptoms and strengths. *International journal of methods in psychiatric research*, 25(2), 123–144. <https://doi.org/10.1002/mpr.1495>

- Levine, S. Z., & Leucht, S. (2016). Identifying a system of predominant negative symptoms: Network analysis of three randomized clinical trials. *Schizophrenia research, 178*(1-3), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.002>
- Levinson, C. A., Brosf, L. C., Vanzhula, I., Christian, C., Jones, P., Rodebaugh, T. L., Langer, J. K., White, E. K., Warren, C., Weeks, J. W., Menatti, A., Lim, M. H., & Fernandez, K. C. (2018). Social anxiety and eating disorder comorbidity and underlying vulnerabilities: Using network analysis to conceptualize comorbidity. *The International journal of eating disorders, 51*(7), 693–709. <https://doi.org/10.1002/eat.22890>
- Levinson, C. A., Zerwas, S., Calebs, B., Forbush, K., Kordy, H., Watson, H., Hofmeier, S., Levine, M., Crosby, R. D., Peat, C., Runfola, C. D., Zimmer, B., Moesner, M., Marcus, M. D., & Bulik, C. M. (2017). The core symptoms of bulimia nervosa, anxiety, and depression: A network analysis. *Journal of abnormal psychology, 126*(3), 340–354. <https://doi.org/10.1037/abn0000254>
- Lü, L., Chen, D., Ren, X. L., Zhang, Q. M., Zhang, Y. C., & Zhou, T. (2016). Vital nodes identification in complex networks. *Physics Reports, 650*, 1-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physrep.2016.06.007>
- Lydon-Staley, D. M., Schnoll, R. A., Hitsman, B., & Bassett, D. S. (2020). The Network Structure of Tobacco Withdrawal in a Community Sample of Smokers Treated with Nicotine Patch and Behavioral Counseling. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, 22*(3), 408–414. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty250>
- Madhoo, M., & Levine, S. Z. (2016). Network analysis of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology: Reanalysis of the STAR*D clinical trial. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College*

- of *Neuropsychopharmacology*, 26(11), 1768–1774.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.09.368>
- McGorry P. D. (2007). Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *The American journal of psychiatry*, 164(6), 859–860.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.859>
- McGorry P. D. (2010). Risk syndromes, clinical staging and DSM V: new diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophrenia research*, 120(1-3), 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.016>
- McGorry P. D. (2013). Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biological psychiatry*, 74(6), 394–395. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.004>
- McGorry, P., & van Os, J. (2013). Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet (London, England)*, 381(9863), 343–345.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61268-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61268-9)
- McNally R. J. (2016). Can network analysis transform psychopathology?. *Behaviour research and therapy*, 86, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.06.006>
- McNally, R. J., Mair, P., Mugno, B. L., & Riemann, B. C. (2017). Co-morbid obsessive-compulsive disorder and depression: a Bayesian network approach. *Psychological medicine*, 47(7), 1204–1214.
<https://doi.org/10.1017/S0033291716003287>
- Mishkovski, I., Biey, M., & Kocarev, L. (2011). Vulnerability of complex networks. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 16(1), 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2010.03.018>

- Motter, A. E., & Lai, Y. C. (2002). Cascade-based attacks on complex networks. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*, 66(6 Pt 2), 065102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.66.065102>
- Nelson, B., McGorry, P. D., Wichers, M., Wigman, J., & Hartmann, J. A. (2017). Moving from Static to Dynamic Models of the Onset of Mental Disorder: A Review. *JAMA psychiatry*, 74(5), 528–534. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0001>
- Newman, M. E. J. (2006). *Modularity and community structure in networks. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(23), 8577–8582. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601602103>
- Newman, M.E.J. (2010). *Networks: An Introduction*. Oxford, UK: Oxford Univ. Press.
- Nock, M. K., Hwang, I., Sampson, N. A., & Kessler, R. C. (2009). Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 868–876. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.29>
- Nuijten, M. B., Deserno, M. K., Cramer, A. O. J., & Borsboom, D. (2016). Mental disorders as complex networks: An introduction and overview of a network approach to psychopathology. *Clinical Neuropsychiatry*, 13(4-5), 68-76. <http://www.clinicalneuropsychiatry.org/pdf/borsbooml.pdf>
- Opsahl, T., Agneessens, F., & Skvoretz, J. (2010). Node centrality in weighted networks: Generalizing degree and shortest paths. *Social Networks*, 32(3), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2010.03.006>
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <http://www.r-project.org/>.

- Robinaugh, D. J., LeBlanc, N. J., Vuletich, H. A., & McNally, R. J. (2014). Network analysis of persistent complex bereavement disorder in conjugally bereaved adults. *Journal of abnormal psychology, 123*(3), 510–522. <https://doi.org/10.1037/abn0000002>
- Robinaugh, D. J., Millner, A. J., & McNally, R. J. (2016). Identifying highly influential nodes in the complicated grief network. *Journal of Abnormal Psychology, 125*(6), 747–757. <http://doi.org/10.1037/abn0000181>.
- Rouquette, A., Pingault, J. B., Fried, E. I., Orri, M., Falissard, B., Kossakowski, J. J., Vitaro, F., Tremblay, R., Cote, S. M., & Borsboom, D. (2018). Emotional and Behavioral Symptom Network Structure in Elementary School Girls and Association with Anxiety Disorders and Depression in Adolescence and Early Adulthood: A Network Analysis. *JAMA psychiatry, 75*(11), 1173–1181. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2119>
- Santos, H., Fried, E. I., Asafu-Adjei, J., & Ruiz, R. J. (2017). Network Structure of Perinatal Depressive Symptoms in Latinas: Relationship to Stress and Reproductive Biomarkers. *Research in Nursing & Health, (3)*, 218–228. <https://doi.org/10.1002/nur.21784>
- Schoevers, R. A., Deeg, D. J. H., van Tilburg, W., & Beekman, A. T. F. (2005). Depression and Generalized Anxiety Disorder: Co-Occurrence and Longitudinal Patterns in Elderly Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 13*(1), 31-39. <https://doi.org/10.1097/00019442-200501000-00006>
- Schuler, M., Wittmann, M., Faller, H., & Schultz, K. (2018). The interrelations among aspects of dyspnea and symptoms of depression in COPD patients - a network analysis. *Journal of affective disorders, 240*, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.021>

- Schweren, L., van Borkulo, C. D., Fried, E., & Goodyer, I. M. (2018). Assessment of Symptom Network Density as a Prognostic Marker of Treatment Response in Adolescent Depression. *JAMA psychiatry*, 75(1), 98–100. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3561>
- Southward, M. W., & Cheavens, J. S. (2018). Identifying core deficits in a dimensional model of Borderline Personality Disorder features: A network analysis. *Clinical psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 6(5), 685–703. <https://doi.org/10.1177/2167702618769560>
- Summers, T. H., Cortesi, F. L., & Lygeros, J. (2016). On Submodularity and Controllability in Complex Dynamical Networks. *IEEE Transactions on Control of Network Systems*, 3(1), 91-101. <https://doi.org/10/ggkhs5>
- Telesford, Q. K., Simpson, S. L., Burdette, J. H., Hayasaka, S., & Laurienti, P. J. (2011). The brain as a complex system: using network science as a tool for understanding the brain. *Brain connectivity*, 1(4), 295–308. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0055>
- Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the lasso. *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* 58, 267–288. <https://www.jstor.org/stable/2346178>
- van Borkulo, C., Boschloo, L., Borsboom, D., Penninx, B. W., Waldorp, L. J., & Schoevers, R. A. (2015). Association of Symptom Network Structure With the Course of [corrected] Depression. *JAMA psychiatry*, 72(12), 1219–1226. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2079>
- van Borkulo, D., Borsboom, D., Epskamp, S., Blanken, T., Boschloo, L., Schoevers, R. A., et al. (2014). A new method for constructing networks from binary data. *Scientific Reports*. 4, 1–10. doi: 10.1038/srep05918

- van Os J. (2013). The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *The American journal of psychiatry*, *170*(7), 695–698. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13040474>
- van Roekel, E., Heininga, V. E., Vrijen, C., Snippe, E., & Oldehinkel, A. J. (2019). Reciprocal associations between positive emotions and motivation in daily life: Network analyses in anhedonic individuals and healthy controls. *Emotion (Washington, D.C.)*, *19*(2), 292–300. <https://doi.org/10.1037/emo0000424>
- van Rooijen, G., Isvoranu, A.-M., Meijer, C. J., van Borkulo, C. D., Ruhé, H. G., de Haan, L., & GROUP investigators. (2017). A symptom network structure of the psychosis spectrum. *Schizophrenia Research*, *189*, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.018>
- Wang, J. W., & Rong, L. L. (2009). Cascade-based attack vulnerability on the US power grid. *Safety science*, *47*(10), 1332-1336. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2009.02.002>
- Wang, Y., Hu, Z., Feng, Y., Wilson, A., & Chen, R. (2020). Changes in network centrality of psychopathology symptoms between the COVID-19 outbreak and after peak. *Molecular psychiatry*, *25*(12), 3140-3149. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00881-6>
- Whooley, O. (2014). Nosological Reflections: The Failure of DSM-5, the Emergence of RDoC, and the Decontextualization of Mental Distress. *Society and Mental Health*, *4*(2), 92–110. <https://doi.org/10.1177/2156869313519114>
- Wu, X., & Xia, X. (2015). *Biological Network Construction, Visualization and Analysis. R Package Version 1.0.0*. <https://github.com/cran/ProNet>