



Universitat de Lleida

Reserva cognitiva, neuropsicología y factores neuroestructurales implicados en la funcionalidad del trastorno bipolar

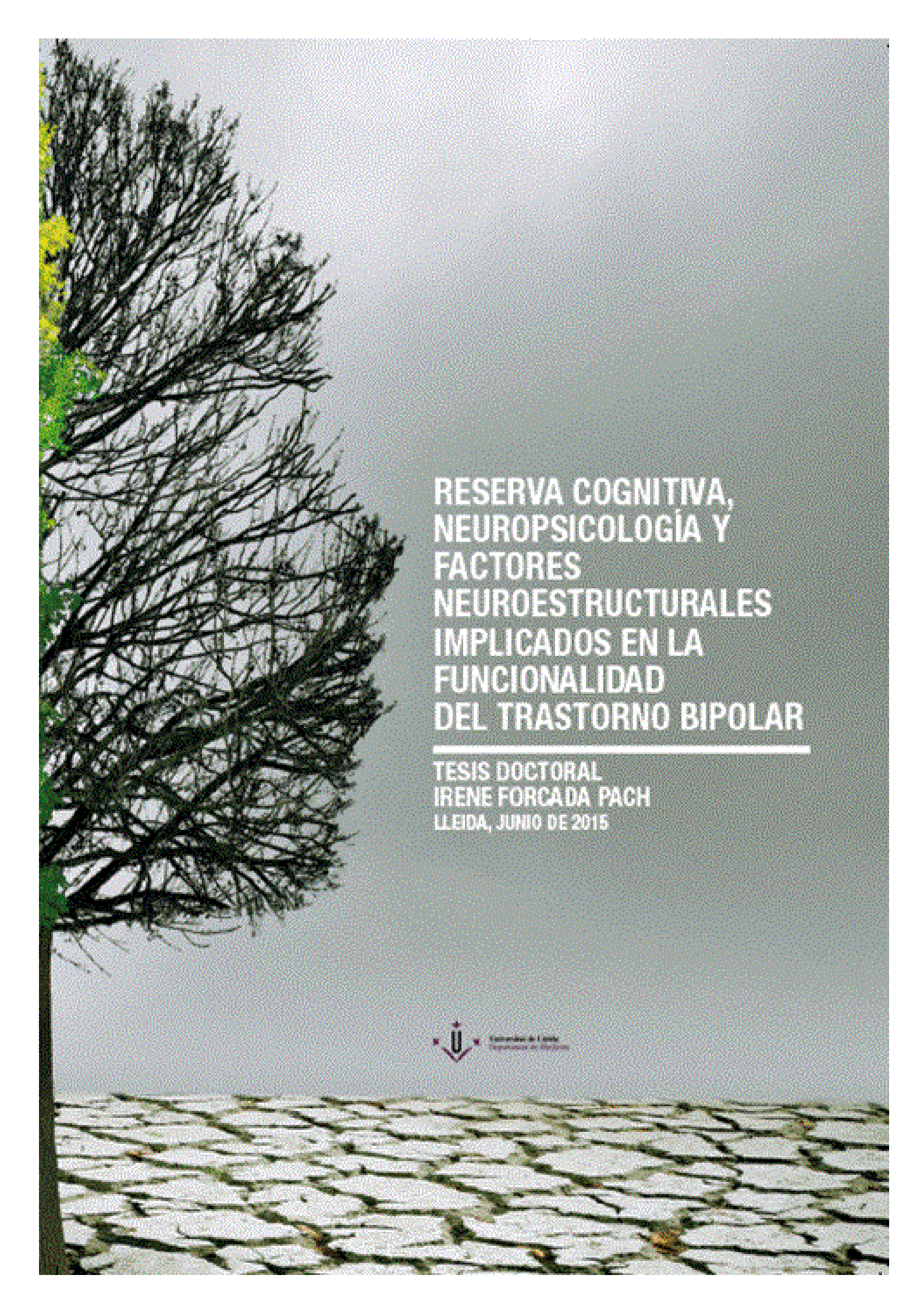
Irene Forcada Pach

<http://hdl.handle.net/10803/365043>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



RESERVA COGNITIVA,
NEUROPSICOLOGÍA Y
FACTORES
NEUROESTRUCTURALES
IMPLICADOS EN LA
FUNCIONALIDAD
DEL TRASTORNO BIPOLAR

TESIS DOCTORAL
IRENE FORCADA PACH
LLEIDA, JUNIO DE 2015



Universitat de Lleida
Departament de Psicologia



Universitat de Lleida
Departament de Medicina

"RESERVA COGNITIVA, NEUROPSICOLOGÍA Y FACTORES NEUROESTRUCTURALES IMPLICADOS EN LA FUNCIONALIDAD DEL TRASTORNO BIPOLAR"

Tesis presentada por:

Irene Forcada Pach

Para optar al título de Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Lleida

Bajo la dirección de:

Dra. Maria Mur Laín

Dr. Eduard Vieta Pascual

Programa de doctorado de "Recerca Clínica en Medicina"

Lleida, Junio de 2015

Esta tesis es el resultado de seis años de trabajo que fundamentalmente se ha desarrollado en el Hospital Santa María de Lleida, dentro del equipo de investigación de “Fundamentos Biológicos de los Trastornos Mentales” del “Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida)”.

Durante este tiempo se ha trabajado en colaboración con distintos profesionales de reconocido prestigio en el campo de la investigación en psiquiatría. En primer lugar, se ha recibido la colaboración del Profesor Eduard Vieta, jefe del servicio de psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona y profesor titular de la Universitat de Barcelona, quién además ha sido uno de los dos directores de esta tesis. En segundo lugar, se ha trabajado conjuntamente con la Dra. M.J. Portella, jefa del grupo de investigación en Psiquiatría clínica del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona. Y por último, gracias a la rotación externa de final de residencia tuve la gran oportunidad de realizar una colaboración a nivel internacional, concretamente con el Equipo de “Section of Neurobiology of Psychosis” del “Institute of Psychiatry at the Maudsley” en Londres con la Profesora Sophia Frangou.

Esta tesis se ha podido realizar y financiar con la ayuda de una Beca de Investigación del Instituto Carlos III, Beca FIS, "Papel de los marcadores neurobiológicos en la disfunción cognitiva y psicosocial en el trastorno bipolar", Nº PI 11/01956.

El proyecto de esta tesis fue premiado como premio de final de residencia:

- Premio de Investigación para Residentes 2010 en el proyecto “Reserva cognitiva, neuropsicología y factores neurobiológicos en el trastorno bipolar”. Hospital Universitario Arnau de Vilanova e IRB (Institut de Recerca Biomèdica) de Lleida.

De este trabajo se han publicado los siguientes dos artículos:

- Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Feb; 25(2):214-22. (I.F.: 5.395)
- Forcada I, Papachristou E, Mur M, Christodoulou T, Jogia J, Reichenberg A, Vieta E, Frangou S. The impact of general intellectual ability and white matter volume on the functional outcome of patients with Bipolar Disorder and their relatives. *J Affect Disord* 2011 May;130(3):413-20. (I. F.: 3.705).

Y se han escrito dos más, pendientes de ser enviados para su aceptación y publicación:

- Forcada I, Mur M, Mora E, Martínez-Alonso M, Teres M, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The Lifetime of Experiences Questionnaire as a predictive variable of psychosocial and neurocognitive functioning in bipolar disorder.
- Forcada I, Mur M, Mora E, Martínez-Alonso M, Teres M, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The relation between cognitive reserve and clinical characteristics in euthymic bipolar patients.

Además, los resultados obtenidos también han sido presentados como póster en congresos nacionales e internacionales:

- Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. La influencia de la reserva cognitiva en el funcionamiento psicosocial y neuropsicológico en el trastorno bipolar. *XVII Congreso Nacional de Psiquiatría*. Sevilla. Septiembre de 2013.
- Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *American Psychiatric Association 167th Annual Meeting*, New York, 3-7 Mayo 2014.

A mi madre,
su sonrisa y su cariño van siempre conmigo...

In memoriam.

AGRADECIMIENTOS

Es difícil encontrar las palabras adecuadas para agradecer toda la ayuda que he recibido a lo largo de estos últimos cinco años.

En primer lugar, a María Mur, ya que sin ella esta tesis no sería posible. Desde el inicio ha sido una pieza fundamental en este trabajo y de ella nació mi interés científico por el trastorno bipolar. Darle las gracias por su ayuda, sus conocimientos, motivación, entusiasmo, dedicación, compañía, inspiración... y un largo etcétera... Imposible sin ella.

Por supuesto, al profesor Eduard Vieta, por su colaboración y supervisión constante. Por su genial sabiduría.

A María Portella, gracias por ayudarnos a comprender el enigmático mundo de la estadística y dar su magnífico toque personal a nuestro trabajo.

A mi compañera en todo este camino, Ester Mora, porque con ella al lado el camino ha sido mucho más fácil.

A muchas más personas que desde que inicié mi trayecto en la psiquiatría me han motivado a crecer personal y profesionalmente. A mis queridísimos compañeros y compañeras de trabajo con quien es un placer compartir el día a día y que siempre me han animado a seguir.

A mis amigas de siempre, Laia, Raquel, Bego y algunas más, por estar siempre a mi lado.

Agradecer también a todos los pacientes y controles sanos que de forma desinteresada participaron en los estudios y que sin su altruismo no sería posible avanzar en la investigación.

Y finalmente... a mi familia.

A mi padre, por su lucha por seguir adelante y por transmitirme ese espíritu, siendo mi mejor referente.

A mi hermana, por ser la madre que la vida me regaló.

¡Mil gracias a todos!

ÍNDICE

1. Resúmenes	11
2. Introducción	
2.1. Aproximación al Trastorno Bipolar	21
2.2. Reserva Cognitiva: concepto, origen y aplicación en psiquiatría	27
2.3. Neuroimagen del Trastorno Bipolar	33
2.4. Funcionalidad en el Trastorno Bipolar	35
2.5. Neuropsicología en el Trastorno Bipolar	39
3. Objetivos e hipótesis	
3.1. Justificación	45
3.2. Objetivos	46
3.3. Hipótesis	47
4. Metodología	49
5. Resultados	
5.1. Resumen de los resultados	65
5.2. Publicaciones	
5.2.1. Artículo 1	71
5.2.2. Artículo 2	83
5.2.3. Artículo 3	107
5.2.4. Artículo 4	127
6. Discusión global de los resultados	137
7. Conclusiones finales	149
8. Bibliografía	153
9. Anexo	171

1. RESÚMENES



RESUMEN

Objetivo: El objetivo de esta tesis es examinar qué factores influyen en la funcionalidad psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar. Se estudiarán factores neuroestructurales, neurocognitivos y una variable escasamente estudiada en el trastorno bipolar, la reserva cognitiva.

Metodología: Esta tesis está formada por 4 artículos. En los tres primeros artículos se realiza un estudio transversal de una muestra de 52 pacientes con trastorno bipolar y 49 controles sanos (n=101) en los que se analizan las variables de reserva cognitiva en su modelo activo, neurocognición y funcionalidad.

En el cuarto artículo, se realiza un estudio transversal de una muestra de pacientes con trastorno bipolar, comparado con sus familiares de primer grado (n=91), donde se estudian variables de estructura cerebral, como variables del modelo pasivo de reserva cognitiva. Para ello se realiza una evaluación clínica, neuropsicológica y una resonancia magnética (RM) cerebral.

Resultados: En el trastorno bipolar la reserva cognitiva se relaciona con el funcionamiento psicosocial y cognitivo de los pacientes, a mayor reserva cognitiva mejor funcionamiento cognitivo y psicosocial. Y lo mismo ocurre con el volumen de sustancia blanca cerebral y el cociente intelectual, también marcadores de reserva cognitiva, que se asocian al pronóstico funcional de los pacientes, no ocurriendo del mismo modo en el caso de los familiares de primer grado.

Conclusiones: Estos resultados permiten comprender un poco más las discrepancias existentes en el trastorno bipolar entre las características clínicas del trastorno y sus repercusiones a nivel funcional, que pueden ser explicadas en parte por la reserva cognitiva, tanto en su modelo activo como pasivo. Por lo tanto, este estudio sugiere que la reserva cognitiva puede ser un punto clave en el pronóstico funcional del trastorno bipolar y que intervenciones encaminadas a potenciar la reserva cognitiva pueden prevenir el futuro deterioro cognitivo y funcional en estos pacientes.

RESUM

Objectiu: L'objectiu d'aquesta tesi és examinar quins factors influeixen en la funcionalitat psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar. S'estudiaran factors neuroestructurals, neurocognitius i una variable escassament estudiada en el trastorn bipolar, la reserva cognitiva.

Metodologia: Aquesta tesi està formada per 4 articles. En els tres primers articles es realitza un estudi transversal d'una mostra de 52 pacients amb trastorn bipolar i 49 controls sans (n=101) en què s'analitzen les variables de reserva cognitiva en el seu model actiu, neurocognició i funcionalitat.

En el quart article es realitza un estudi transversal d'una mostra de pacients amb trastorn bipolar, comparat amb els seus familiars de primer grau (n = 91), i s'estudien variables d'estructura cerebral, com a mesures del model passiu de reserva cognitiva. Per a això, es realitza una avaluació clínica, neuropsicològica i una RM cerebral.

Resultats: En el trastorn bipolar la reserva cognitiva es relaciona amb el funcionament psicosocial i cognitiu dels pacients, a major reserva cognitiva millor funcionament cognitiu i psicosocial. I el mateix passa amb el volum de substància blanca cerebral i el coeficient intel·lectual, també marcadors de reserva cognitiva, que s'associen al pronòstic funcional dels pacients, no ocorrent de la mateixa manera en el cas dels familiars de primer grau.

Conclusions: Aquests resultats permeten comprendre una mica més les discrepàncies existents en el trastorn bipolar entre les característiques clíniques del trastorn i les seves repercussions a nivell funcional, que poden ser explicades en part per la reserva cognitiva, tant en el seu model actiu com passiu. Per tant, aquest estudi suggereix que la reserva cognitiva pot aparèixer com un punt clau en el pronòstic funcional del trastorn bipolar i que intervencions encaminades a potenciar la reserva cognitiva poden prevenir el futur deteriorament cognitiu i funcional en aquests pacients.

ABSTRACT

Objective: The aim of this thesis is to investigate which factors are playing a role in psychosocial functioning in bipolar disorder. Then, brain structure, neurocognition and cognitive reserve, a concept scarcely studied in bipolar disorder to date, were studied.

Methods: This thesis is composed of 4 papers. In the first three papers, a cross-sectional study was carried out with a sample of 52 bipolar patients and 49 healthy controls (n = 101). Variables of active model of cognitive reserve, neuropsychology and psychosocial functioning were analyzed.

In the last paper, also a cross-sectional study was carried out with a sample of bipolar patients, who were compared with their first-degree relatives (n = 91), and structural brain measures, as variables of passive model of cognitive reserve, were studied. Then, a clinical evaluation, neuropsychological assessment and brain scanner were performed.

Results: Cognitive reserve has proven to be a significant predictor of cognitive and psychosocial functioning in bipolar euthymic outpatients, higher cognitive reserve predicted better psychosocial and cognitive functioning. Brain structural measures, notably white matter volume, and intellectual coefficient accounted for a significant amount of variance in patients' functional outcome, and neither cognitive or brain structural measures were associated with global functioning in bipolar patients' relatives.

Conclusions: These results allow us to better understand the discrepancies between clinical features and functional outcome in bipolar disorder, which may be explained by cognitive reserve, as its active and passive model. Therefore, this study suggests that cognitive reserve may emerge as a key player in the functional outcome of bipolar patients, and interventions enhancing cognitive reserve may help prevent cognitive and functional impairments in these patients.

2. INTRODUCCIÓN



2.1. Aproximación al Trastorno Bipolar:

El trastorno bipolar es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de depresión y elevación del estado de ánimo (manía o hipomanía) que se intercalan con periodos de estabilidad clínica o eutimia.

La prevalencia del trastorno bipolar es variable en función de los estudios revisados. Según un estudio reciente afecta a un 2.4% de la población (Merikangas et al., 2011), y a pesar de que su prevalencia es mucho menor que la de los trastornos depresivos o de ansiedad, el trastorno bipolar provoca un mayor y más marcado deterioro funcional en los pacientes y una mayor reducción en su calidad de vida (Miller et al., 2014). De hecho, el trastorno bipolar constituye la décimo segunda causa de discapacidad a nivel mundial en todos los grupos de edad (WHO, 2008), provocando un importante deterioro en la funcionalidad psicosocial de los pacientes, que provoca un peor rendimiento laboral y ocupacional, así como una peor integración a nivel social.

Todo ello hace que el pronóstico del trastorno bipolar sea mucho más desfavorable de lo que Kraepelin definió en un principio al compararlo con la demencia precoz, puesto que los pacientes presentan una recuperación interepisódica incompleta, una disfunción cognitiva persistente y un deterioro en la funcionalidad.

Antecedentes históricos:

Los intentos de clasificación de los estados del ánimo datan como mínimo desde el siglo IV a.C., cuando Hipócrates acuñó los términos *melancolía* (bilis negra) y *manía* (locura). En 1854, las descripciones independientes de dos médicos franceses, Falret y Baillarger, de *folie circulaire* y *folie à doublé forme* fueron los dos primeros diagnósticos formales de episodios alternos de manía y depresión como un único trastorno (Sedler, 1983). Posteriormente, a comienzos del siglo XX, Emil Kraepelin diferenció la esquizofrenia (demencia precoz como término clásico) de la “locura maníaco-depresiva” (actualmente denominada trastorno bipolar) basándose en el curso deteriorante de la primera y episódico de la última (Akiskal, 1996). Pero Kraepelin, incluía en las psicosis maníaco-depresivas todas las psicosis afectivas. Esto significa que las depresiones endógenas (melancolía) también se incluían en este grupo aún cuando no se presentaran asociadas a manías. Unos años más tarde es un psiquiatra alemán, Karl Leonhard (1957), quien propone separar los trastornos afectivos en función de la presencia o no de manía, dividiéndolos en trastornos bipolares y monopulares (unipolares).

En el último cuarto de siglo XX la nosología americana se fue imponiendo a las escuelas europeas, arrastrada por la fuerza de sus avances en otras disciplinas médicas y de su economía. Se elaboraron criterios diagnósticos estandarizados que han impulsado enormemente la investigación, al aumentar la fiabilidad del diagnóstico y la posibilidad de utilizar un lenguaje común. Esto nos ha llevado a la creación de dos manuales diagnósticos existentes en la actualidad el “International Classification of Disease of the World Health Organization” (ICD-10) (WHO, 1992) y el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association 5th Edition (DSM-5)” (APA, 2013). Hasta esta nueva edición, el trastorno bipolar se consideraba una categoría diagnóstica dentro del grupo de los trastornos del estado de ánimo, actualmente en el DSM-5 el trastorno bipolar se separa del resto de trastornos del ánimo en un único capítulo.

Epidemiología:

El trastorno bipolar ha sido identificado en todas las razas y culturas, y sus características se repiten en diversos contextos geográficos, con variaciones patoplásticas en función de la cultura y la personalidad individual. Las diferencias de prevalencia entre estudios reflejan probablemente en mayor medida diferencias en la metodología y la sensibilidad de los instrumentos empleados en el diagnóstico. En un reciente estudio (Merikangas et al., 2011) en el que se analizó una muestra de 61.392 individuos de 11 países, principalmente de América, Europa, y Asia, se halló una prevalencia de trastorno bipolar de 2.4% (0.6% en el trastorno bipolar tipo I y 0.4% en el tipo II). De los 11 países analizados en este estudio, EEUU presentaron la mayor prevalencia de trastorno bipolar con un 4.4%, mientras que la India presentó la más baja con un 0.1%.

En general puede afirmarse que entre el 3 y 6% de la población desarrolla alguna forma de bipolaridad, incluyendo formas más leves, como la hipomanía leve o breve o la ciclotimia (Angst, 1998; Weissman et al., 1996) . El estudio de la incidencia (número de nuevos casos en una población durante un periodo de tiempo) del trastorno bipolar se ve dificultado por los problemas diagnósticos de los primeros episodios afectivos. En torno al 50% de los casos de trastorno bipolar se inician con episodios depresivos (Judd et al., 2005), siendo diagnosticados inicialmente de trastorno depresivo mayor. Por ello, las cifras de incidencia del trastorno bipolar suelen describir primeros episodios de manía (Sherazi et al., 2006). Los estudios publicados muestran variaciones de la incidencia entre 1.7 y 6.2 por 100.000 por año. Los últimos estudios parecen indicar que la incidencia está aumentando (Kennedy et al., 2005; Scully et al., 2002) y ello se podría deber a tres razones:

- Incremento “real” por razones genóticas (fenómeno de anticipación genética)
- Incremento “real” de casos por razones fenotípicas (inducción de hipomanía o de manía en pacientes previamente unipolares por generalización en el uso de antidepresivos)
- Incremento debido a cambios en los sistemas diagnósticos, con importación de casos anteriormente clasificados en otras categorías.

El trastorno bipolar es ligeramente más frecuente en el sexo femenino, aumentando la proporción de mujeres a medida que predomina la depresión sobre la manía, de forma que en el trastorno bipolar tipo II hay prácticamente dos mujeres por cada varón. Las mujeres debutan con mayor frecuencia con episodios depresivos (Robb, 1999), presentan en general mayor número de recaídas depresivas (Roy-Byrne et al., 1984) y mayor refractariedad de las depresiones. También parecen más proclives a la ciclación rápida y la manía disfórica (Burt and Rasgon, 2004).

La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, pero habitualmente se presenta sobre la segunda década de la vida, y su aparición en edades tardías nos debe hacer sospechar en factores orgánicos desencadenantes.

Etiología:

La etiopatogenia del trastorno bipolar es multifactorial, en la que se integran factores genéticos, neuroquímicos, hormonales, neuroanatómicos, conductuales, psicológicos y sociales, en un modelo biopsicosocial de vulnerabilidad-estrés.

El sustrato correspondería a los factores genéticos que explican sólo una parte del riesgo de padecer la enfermedad. Sobre dicho sustrato actuarían factores ambientales de índole biológica (lesiones cerebrales, fármacos, cambios hormonales), psicológica (acontecimientos estresantes, soporte social) e incluso cambios estacionales.

Diagnóstico y clasificación:

El diagnóstico del trastorno bipolar se basa en criterios clínicos y se fundamenta en la presencia, actual o pasada, de un episodio maníaco o hipomaníaco. Actualmente se dispone de dos manuales diagnósticos que son “International Classification of Disease of the World Health Organization” (ICD-10) y el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association 5th Edition (DSM-5). Este último se editó durante el año

2013, anteriormente se disponía de la cuarta edición texto revisado (DSM-IV-TR) (APA, 2000) que es la que se utilizó en esta tesis doctoral para el diagnóstico de trastorno bipolar en los pacientes.

El DSM-IV-TR divide el Trastorno Bipolar en:

- Trastorno Bipolar I: su característica esencial es un curso clínico caracterizado por la presencia de uno o más episodios maníacos.
- Trastorno Bipolar II: su curso clínico se caracteriza por la aparición de uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaníaco. En el caso de que aparezca un episodio maníaco ello impediría el diagnóstico de trastorno bipolar II.
- Trastorno ciclotímico: su diagnóstico se basa en una alteración del estado de ánimo crónica y con fluctuaciones que comprende numerosos síntomas hipomaníacos y numerosos períodos de síntomas depresivos.
- Trastorno bipolar no especificado: esta categoría se utiliza cuando se encuentra en el paciente síntomas típicos del trastorno bipolar pero que no cumple criterios para ningún trastorno bipolar específico.

En ambos casos, tanto el DSM-IV-TR como el ICD-10 se basan en criterios categoriales lo que facilita a los clínicos e investigadores el que haya una mayor fiabilidad diagnóstica y una mejor valoración interevaluador.

Curso y pronóstico:

El curso clínico del trastorno bipolar se caracteriza por la tendencia a la recurrencia de episodios, con un intervalo de tiempo libre de síntomas. Aún así es muy frecuente la presencia de síntomas subsindrómicos entre los episodios agudos, lo que supone una fuente de limitaciones funcionales en la vida diaria del paciente. En varios estudios se concluye que los pacientes estarán sintomáticos entre un tercio y la mitad del tiempo de seguimiento, y principalmente con sintomatología depresiva (De Dios et al., 2010; Kupka et al., 2007).

Se trata de una enfermedad crónica, siendo muy pocos los pacientes que padecen un solo episodio en toda su vida. Es esencial por ello abordar este trastorno de forma longitudinal, sabiendo que tras la aparición de un cuadro maníaco o hipomaniaco el riesgo de recaída es altísimo, llegando al 100% en algún estudio (Winokur et al., 1994), y siendo el porcentaje de

pacientes con un episodio único no superior al 15% (Winokur and Kadrmas, 1989). Tras el primer episodio puede transcurrir un largo periodo de eutimia (de hasta 4-5 años), pero a partir de ahí se va reduciendo la duración del intervalo interepisódico, hasta su estabilización a partir del cuarto o quinto episodio (Swann et al., 1999).

En el trastorno bipolar es preciso diferenciar entre recuperación sindrómica (ausencia de episodio afectivo con criterios diagnósticos), sintomática (ausencia de síntomas desde una perspectiva dimensional) y funcional (regreso al nivel previo laboral y psicosocial). Según Keck (Keck et al., 1998) 1 año después de un primer episodio de manía, el 48% de pacientes tenía una recuperación sindrómica, 26% sintomática y 24% funcional. Así, lejos queda la visión optimista del trastorno según la cual el paciente tras la recuperación anímica, retornaba a su nivel funcional previo. Este deterioro psicosocial no puede atribuirse solamente a las fases de descompensación aguda de la enfermedad, dado que se mantiene en estado de eutimia, y aparece tanto en el trastorno bipolar tipo I como en el II (Ruggero et al., 2007). Por ello, la evolución del paciente bipolar ya no queda sólo determinada por la evaluación de las características clínicas sino también por medidas de adaptación psicosocial y de calidad de vida. Existe un distanciamiento entre la remisión de los síntomas y la evolución funcional (Rosa et al., 2008; Sanchez-Moreno et al., 2009), de forma que se calcula que sólo el 40% de los pacientes recuperan su funcionalidad premórbida durante la eutimia (Tohen et al., 2000).

A lo largo de la evolución de la enfermedad, el paciente bipolar puede desarrollar síntomas psicóticos, ciclación rápida (cuatro o más descompensaciones en un año), presencia de fases mixtas (con simultaneidad de síntomas depresivos y maniformes), comorbilidad psiquiátrica y médica, deterioro cognitivo y psicosocial, riesgo de suicidio y auto o heteroagresividad, y todos estos fenómenos clínicos agravan el pronóstico de la enfermedad.

La mortalidad de los pacientes bipolares, en conjunto, es mayor respecto a la población general, tanto en muertes naturales como no naturales (Osby et al., 2001). La probabilidad de morir por suicidio es 15 veces mayor que la de la población general (Harris and Barraclough, 1997; Hawton et al., 2005; Latalova et al., 2014) calculándose que entre el 7 y el 15% de los pacientes bipolares consuman la autolisis. Este hecho parece ocurrir con mayor frecuencia en las fases mixtas y depresivas.

La comorbilidad psiquiátrica del trastorno bipolar es muy alta, hasta el punto de ser raro el trastorno bipolar "puro". Kessler y cols. (Kessler et al., 1997) encontraron que el 92.1% de los pacientes bipolares cumplía también criterios para trastornos de ansiedad y el 71% sufrían trastorno por uso de sustancias. Estos datos del National Comorbidity Survey (NCS) mostraron

que la tasa de pacientes con trastorno bipolar que mostraban un trastorno de ansiedad era 35 veces mayor que en la población general. Y particular atención merece la patología dual del trastorno bipolar, ya que en torno al 50% de pacientes bipolares tiene historia de abuso/dependencia de alcohol [Epidemiological Catchment Area Study (ECA): 46% (Regier et al., 1990); Estudio de Edmonton: 45% (Fogarty et al., 1994); NCS: 64% (Kessler et al., 1997)].

Finalmente, estudios recientes han detectado un riesgo aumentado, entre los pacientes con trastorno bipolar, de presentar hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, migraña e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un consecuente aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciones, además del mencionado riesgo de suicidio (Roshanaei-Moghaddam and Katon, 2009).

2.2. Reserva Cognitiva: concepto, origen y aplicación en psiquiatría

Definición y origen:

El concepto de reserva cognitiva se refiere a la hipotética capacidad del cerebro adulto para hacer frente a una determinada patología con el fin de minimizar la sintomatología asociada a ésta (Stern, 2002).

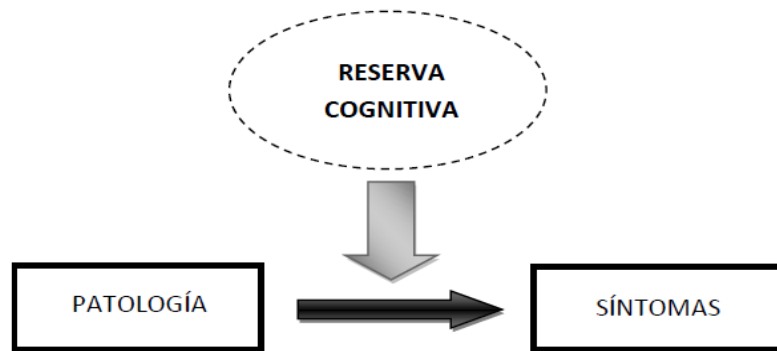


Figura modificada de Barnett et al. 2006

Este concepto fue propuesto después de observar que no parecía existir ninguna relación directa entre la gravedad de la patología cerebral y las manifestaciones clínicas del daño. Originalmente este concepto se estudió en el campo de la demencia, concretamente en la Enfermedad de Alzheimer (EA), ya que se observó que en personas cognitivamente sanas, en el estudio *post mortem* cerebral presentaban lesiones neuropatológicas compatibles con el diagnóstico de la EA (Katzman et al., 1989; Snowden, 2003). Estas personas, no obstante, tenían en promedio un cerebro de mayor tamaño que el resto de sujetos estudiados, y los investigadores concluyeron que la mayor masa encefálica los protegía, creando una “reserva cerebral” que retrasaba la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad.

Se han propuesto dos hipótesis sobre las bases cerebrales de la reserva cognitiva, basadas en los hallazgos realizados en diferentes estudios (Barnett et al., 2006; Satz et al., 2011; Stern, 2009):

- Hipótesis estructural o pasiva o reserva cerebral: en esta hipótesis o modelo, la reserva derivaría de las diferencias individuales en la estructura cerebral, como serían el tamaño cerebral, la circunferencia cerebral, o, post-mortem, el número o densidad de neuronas o sinapsis. De este modo cerebros más grandes podrían sostener mayor daño antes de que aparecieran los síntomas clínicos, porque existiría suficiente sustrato neural que siguiera manteniendo una correcta

funcionalidad cerebral. En este modelo se supone que existe un umbral de daño cerebral, basado en las diferencias individuales en la reserva cerebral, y a partir del cual empezaran a aparecer los déficits clínicos o funcionales.

- Hipótesis funcional o activa o reserva cognitiva: sugiere que el cerebro activamente intenta luchar contra el daño cerebral usando procesos cognitivos pre-existentes o empleando procesos de compensación (Stern, 2002). Aunque dos pacientes pudieran tener la misma cantidad de reserva cerebral, aquel paciente con mayor reserva cognitiva podría tolerar una lesión mayor que el otro paciente antes de que la manifestación clínica se presentara.

En cualquier caso no existe una clara delimitación entre las dos hipótesis, sino más bien existiría una interrelación entre ambas, serían como las dos caras de una misma moneda. La reserva cognitiva implica una variabilidad anatómica a nivel de redes cerebrales, mientras que la reserva cerebral implica diferencias en la cantidad de sustrato neural disponible. Muchos de los factores asociados con una mayor reserva cognitiva, tales como experiencias cognitivamente estimulantes, tienen un efecto directo sobre el cerebro. La literatura sobre el desarrollo infantil sugiere que no sólo las personas con mayor cociente intelectual tienen mayor volumen cerebral (Kesler et al., 2003; Willerman et al., 1991), sino que aspectos cognitivamente estimulantes de la experiencia vital también pueden estar asociados con un aumento de volumen cerebral. Tanto el ejercicio como la estimulación cognitiva regular son factores que aumentan la plasticidad neuronal (tales como BDNF, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) y la resistencia a la muerte celular. Finalmente, existe evidencia que sugiere que el enriquecimiento ambiental podría actuar directamente para prevenir o enlentecer la acumulación de patología de la EA (Lazarov et al., 2005). Así, una definición más completa de la reserva cognitiva tendría que integrar estas complejas interacciones entre la genética, las influencias ambientales en reserva cerebral y patología, y la habilidad para activamente compensar los efectos de la patología. En cualquier caso reserva cerebral y cognitiva hacen contribuciones independientes y a la vez sinérgicas para entender las diferencias individuales en la resiliencia clínica en la patología cerebral.

Proxies de Reserva Cognitiva:

En el caso de medir la *reserva cerebral*, teniendo en cuenta los dos modelos anteriormente explicados, se utilizarían medidas de anatomía cerebral como volúmenes cerebrales, circunferencia cerebral, recuento sináptico y redes dendríticas.

Por otro lado, en caso de medir la reserva cognitiva, se suelen utilizar variables descriptivas de funcionalidad cerebral, sobretodo la educación (Stern et al., 1992) y el cociente intelectual premórbido (CI premórbido) (Alexander et al., 1997), aunque otras variables han sido también incluidas como la lectura y escritura (Manly et al., 2005, 2003), la actividad ocupacional (Richards and Sacker, 2003; Staff, 2004; Stern et al., 1994), la participación en actividades de ocio (Scarmeas et al., 2003, 2001; Wilson et al., 2002), así como la adhesión a actividades y redes sociales (Bennett, 2006; Fratiglioni et al., 2000).

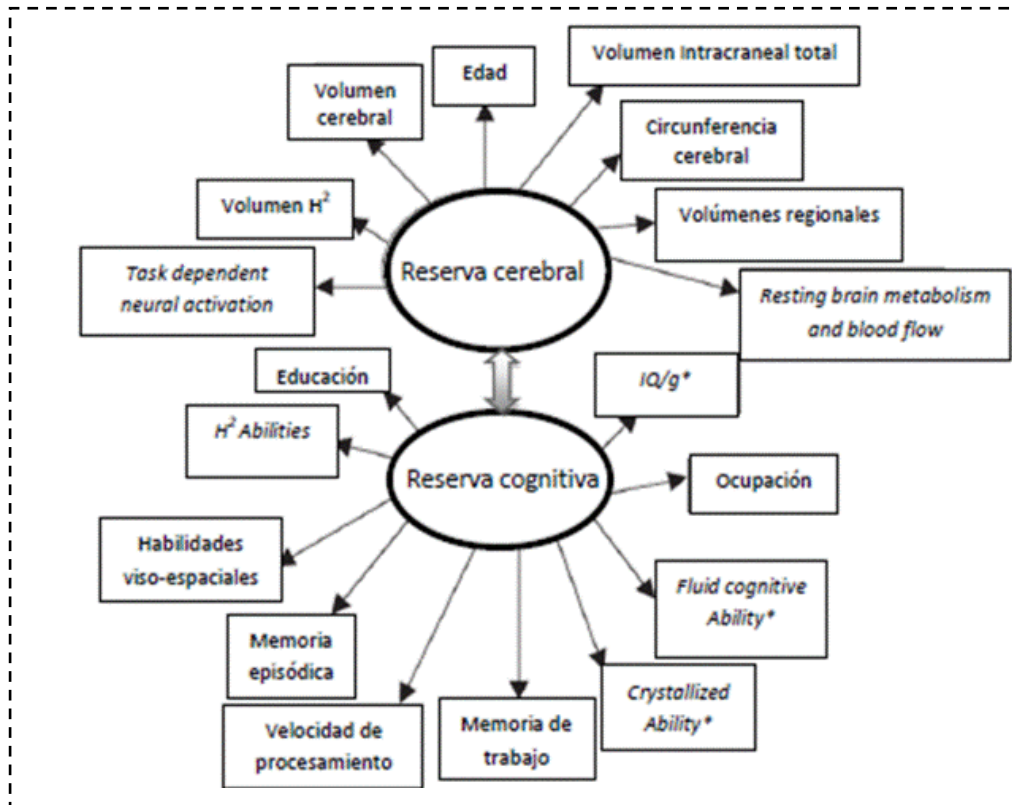


Figura modificada de Satz et al. 2011(Satz et al., 2011)

Teniendo en cuenta las variables de funcionalidad para medir la reserva cognitiva se han creado dos cuestionarios que hasta el momento se han utilizado para medir la reserva cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad o en demencias. Estos cuestionarios son:

- “Cuestionario sobre variables relacionadas con la reserva cognitiva”. (Solé-Padullés et al., 2009) (ver anexo 1)

Este cuestionario, heteroaplicado, simple y rápido de administrar, explora los dos componentes principales de la reserva cognitiva:

1.- Educación-ocupación, incluyendo las calificaciones conseguidas en ambas tareas.

2.- Actividades de ocio y de estimulación cognitiva (lectura, escritura, música, pintura) así como de actividad física (deportes y caminar) y de vida social (participación en actividades sociales o grupos, asociaciones o voluntariados).

Estos dos ítems reciben una puntuación total de 0-25, a mayor puntuación indica una mayor reserva cognitiva.

- "The Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)". (Valenzuela and Sachdev, 2007) (ver anexo 2)

Este cuestionario se desarrolló para evaluar de forma integral los distintos dominios de la reserva cognitiva a lo largo de la vida del individuo. Así, se puede decir que el LEQ se beneficia aparentemente de un alto grado de validez clínica.

El cuestionario se compone de 42 preguntas, requiriendo de una mezcla de respuestas de 5 puntos de la escala Likert y de respuestas libres sobre la frecuencia y la intensidad de participación en una actividad determinada. La administración del LEQ de forma completa se consigue en aproximadamente 30 minutos.

Se construye entorno dos grandes dimensiones:

- Etapas de la vida.
- Actividad mental específica o no específica.

Las tres etapas de la vida que incluye son:

- Edad adulta joven (13-30 años)
- Edad adulta madura (30-65 años)
- Edad adulta tardía (desde los 65 años o la jubilación hasta el momento actual)

Cada etapa de la vida contiene preguntas específicas y no específicas para ese periodo de la vida. En el caso de las preguntas específicas en la edad joven hacen referencia sobre todo a actividades educacionales. En la etapa de edad adulta madura las preguntas se centran en la historia ocupacional. Y por último, en la edad tardía se enfocan en la actividad diaria a nivel social e intelectual.

Respecto a las preguntas no específicas, se pregunta a los individuos respecto su participación en actividades no específicas de la edad, en frecuencia e intensidad como son: tocar algún instrumento musical, actividades artísticas, lectura, visitar a la familia, actividades sociales, practicar deporte o actividad física, idiomas, viajes y aficiones.

El total de la puntuación del LEQ corresponde a la suma de las tres etapas de la vida, donde a mayor puntuación, mayor reserva cognitiva.

Aplicación en psiquiatría:

Como hemos dicho anteriormente, este concepto originalmente ha sido estudiado en demencia y daño cerebral agudo, donde se ha sugerido que el tener una mayor reserva cognitiva actúa como un factor protector del desarrollo y expresión clínica de determinadas condiciones neurológicas, mientras que el tener una menor reserva cognitiva sería un factor de vulnerabilidad que disminuiría el umbral a partir del cual se empiezan a manifestar los síntomas clínicos y el deterioro funcional de la enfermedad.

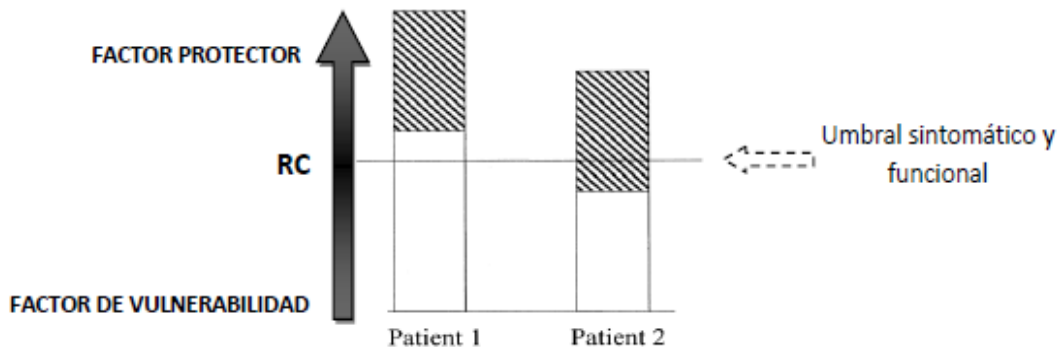


Figura modificada de Stern et al. 2002

Recientemente se ha empezado a utilizar esta hipótesis en los trastornos psiquiátricos, ya que éstos también se asocian a un deterioro cognitivo, como ocurre en la esquizofrenia o en el trastorno bipolar. En las enfermedades psiquiátricas la reserva cognitiva como tal ha sido escasamente estudiada, pero sí que ha estado presente de forma implícita en un gran número de estudios que evalúan la inteligencia premórbida como un factor clave en el desarrollo y pronóstico de las enfermedades psiquiátricas (Khandaker et al., 2011; Koenen et al., 2009; Payá et al., 2013; Schulz et al., 2014; Zammit et al., 2004). La reserva cognitiva aparece como factor protector en las enfermedades neurológicas en términos de pronóstico cognitivo y funcional; pero no está claro si de forma parecida la reserva cognitiva actúa como factor protector en el pronóstico de las enfermedades psiquiátricas (Tucker and Stern, 2011). A pesar que está bien establecido que una menor inteligencia es un factor de riesgo para la

esquizofrenia, su propia naturaleza como enfermedad del neurodesarrollo complica la aplicación de la reserva cognitiva, ya que el propio proceso patológico de la enfermedad puede interferir en la adquisición de la reserva cognitiva en las edades tempranas, que es cuando se construyen los cimientos de la reserva cognitiva.

A diferencia de lo que ocurre con la esquizofrenia, un gran número de estudios longitudinales han fallado en encontrar diferencias en la inteligencia en edad temprana entre controles sanos e individuos que posteriormente desarrollaron un trastorno bipolar (Cannon et al., 2002; Koenen et al., 2009; Reichenberg et al., 2002; Zammit et al., 2004). De hecho, en un reciente estudio se describe no una menor inteligencia, sino que un mayor CI en hombres que presentan un trastorno bipolar comparado con la población general (Gale et al., 2013). Tradicionalmente el trastorno bipolar se ha asociado a un mejor pronóstico que en la esquizofrenia porque se presumía una ausencia de deterioro cognitivo y una funcionalidad conservada entre los episodios agudos. Sin embargo en los últimos años han aparecido numerosas investigaciones que indican que en los periodos de eutimia persisten síntomas afectivos residuales, cierto deterioro cognitivo y funcional (Bonnín et al., 2012). Respecto al deterioro en funciones cognitivas persisten sobre todo durante la eutimia las que afectan a funciones ejecutivas y memoria verbal (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Mur et al., 2007). Estos hallazgos podrían otorgar un papel a la reserva cognitiva en el deterioro cognitivo asociado al trastorno bipolar, y la hipótesis de la reserva cognitiva podría sugerir que aquellos individuos con menor reserva cognitiva podrían estar enfermos de una forma más severa, con un mayor deterioro cognitivo secundario a la enfermedad y en consecuencia con un peor funcionamiento psicosocial.

2.3. Neuroimagen en el Trastorno Bipolar

Desde los inicios del trastorno bipolar muchas han sido los instrumentos utilizados para entender mejor la fisiopatología que subyace al trastorno (Frey et al., 2013). Particularmente las técnicas de neuroimagen han intentado aportar nuevos datos y conceptos desde el punto de vista anatómico, y recientemente desde el punto de vista metabólico y funcional (Bearden et al., 2010). En los últimos años han crecido exponencialmente el número de publicaciones en el trastorno bipolar utilizando la neuroimagen. Así, se han publicado varios meta-análisis y revisiones sistemáticas para tratar de resumir y organizar la información que se ha aportado en los diferentes estudios (Arnone et al., 2009; Beyer et al., 2009; Hallahan et al., 2011; Kempton et al., 2008; McDonald et al., 2004; Selvaraj et al., 2012).

Esta técnica nos permite un acercamiento a las bases biológicas del trastorno, formando parte de uno de los tres grupos de posibles candidatos a biomarcadores del trastorno bipolar, juntamente con los marcadores genéticos y periféricos como el BDNF, marcadores inflamatorios y mitocondriales (Frey et al., 2013).

En la tesis actual utilizaremos técnicas basadas en estudios de estructura cerebral, siguiendo en este caso con el modelo pasivo de reserva cognitiva, y concretamente utilizaremos la resonancia magnética (RM) estructural.

Resonancia Magnética Estructural:

El uso de las técnicas de RM se ha convertido en una modalidad relevante en la investigación en psiquiatría, y en concreto para los trastornos psiquiátricos mayores como el trastorno bipolar. La RM nos permite un mejor contraste de las imágenes, una mayor capacidad de capturar las diferencias entre la sustancia gris y la blanca, y la obtención de resultados en todos los planos espaciales. Concretamente en el trastorno bipolar, los estudios de neuroimagen hasta la fecha han demostrado que las imágenes por resonancia magnética estructural pueden ser utilizadas para identificar diferencias morfológicas cerebrales entre pacientes bipolares y controles sanos. Como decíamos anteriormente, se han realizado varios meta-análisis que han sintetizado la extensa literatura disponible, confirmando que el trastorno bipolar se asocia de forma fiable con anomalías estructurales en la corteza prefrontal, la circunvolución del cíngulo, la amígdala, el complejo parahipocampal y los ganglios basales (Arnone et al., 2009; Bora et al., 2010; Kempton et al., 2011, 2008; Selvaraj et al., 2012; Vita et al., 2009).

El uso de la RM en el trastorno bipolar ha permitido describir tres tipos principales de resultados:

- Relacionados con los datos estructurales, tamaño y volumen cerebral (volumetría)(McDonald et al., 2004; Selvaraj et al., 2012).
- Relacionados con la activación funcional de áreas específicas durante la realización de tareas cognitivas y en estado de reposo (Resting State Network) (Chai et al., 2011; Chepenik et al., 2010).
- Relacionados con técnicas adicionales de espectroscopia y difusión (Brambilla et al., 2005; Moore et al., 2000).

Se han realizado muchos estudios con RM estructural para evaluar el tamaño cerebral y la presencia de hiperintensidades en el trastorno bipolar (Brambilla et al., 2005; Kempton et al., 2008), encontrándose como principal resultado el aumento de tamaño de los ventrículos laterales en comparación con controles y pacientes con esquizofrenia, y el incremento significativo de hiperintensidades en sustancia blanca (Arnone et al., 2009; Beyer et al., 2009; Hallahan et al., 2011; Kempton et al., 2008; McDonald et al., 2004; Selvaraj et al., 2012).

Los resultados en volumen de sustancia gris aún son contradictorios y muchos de los incrementos en áreas cerebrales son asociados con el posible efecto neurotrófico del litio (Kempton et al., 2008; Lyoo et al., 2010). Aunque existe evidencia del aumento del volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal (Moore et al., 2009) , amígdala (Foland et al., 2008; Savitz et al., 2010) e hipocampo (Bearden et al., 2008; Yucel et al., 2008) inducido por el tratamiento con litio, el impacto de dicho incremento en estas regiones cerebrales en la evolución a largo plazo del trastorno bipolar es todavía desconocido. Además, la mayoría de los meta-análisis muestran alta heterogeneidad de los estudios incluidos, planteándose la necesidad de realizar estudios con muestras más grandes, con una mejor selección del fenotipo, un mayor control del efecto del tratamiento y una adecuada estandarización en las técnicas para reducir al máximo la presencia de factores de confusión (Frey et al., 2013).

2.4. Funcionalidad en el Trastorno Bipolar:

El funcionamiento psicosocial es un constructo complejo constituido por la evaluación de diferentes dominios como son: la capacidad para estudiar o trabajar, para vivir de forma independiente, para mantener relaciones interpersonales y la capacidad para el ocio y tiempo libre.

Como ya hemos comentado anteriormente, en el trastorno bipolar se ha observado que después de un episodio agudo las tasas de recuperación funcional no coinciden con las tasas de recuperación sintomática, alcanzándose más rápidamente la recuperación clínica que la funcional. Existen en la literatura varios estudios en los que se demuestra este escalón existente entre la recuperación funcional y de los síntomas, un clásico es el estudio de Tohen y colaboradores (Tohen et al., 2000) donde se demostró que dos años después de un episodio maníaco, casi el 100% de los pacientes se habían recuperado a nivel sintomático, sin embargo sólo un 40% de estos pacientes cumplía criterios para la recuperación funcional.

Existe un retraso en la recuperación funcional influido por múltiples variables (Treuer and Tohen, 2010): sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas, ambientales y farmacológicas, siendo los tres primeros grupos los que han recibido mayor atención a lo largo de la literatura. En un estudio de nuestro grupo (Mur et al., 2009) se definen las variables neuropsicológicas, clínicas y la sintomatología clínica residual como las que intervienen en un peor funcionamiento psicosocial en los pacientes bipolares eutímicos.

Variables clínicas:

Dentro de las variables clínicas, la sintomatología clínica residual, especialmente la depresiva, aparece en muchos estudios como la variable más fuertemente asociada al deterioro en la funcionalidad en el trastorno bipolar (Bauer et al., 2001). Según un reciente estudio longitudinal de Bonnín (Bonnín et al., 2010), la sintomatología subdepresiva tiene un impacto negativo en la funcionalidad global en el trastorno bipolar, y concretamente en el área cognitiva y ocupacional. En esta misma línea Altshuler publicó en 2006 (Altshuler et al., 2006) que los pacientes con sintomatología subdepresiva presentaban entre 3 y 6 veces más deterioro funcional.

También se han asociado al deterioro en el funcionamiento psicosocial el número y tipo de episodios (Gitlin et al., 1995; MacQueen et al., 2000), resultando en una mayor afectación de los episodios depresivos en la vida social de los pacientes. En un reciente estudio

(Bonnín et al., 2015), se describen como predictores de un peor funcionamiento psicosocial seis meses después de un episodio maníaco: la presencia de síntomas psicóticos en el episodio actual, el número de episodios depresivos previos y el índice de masa corporal (IMC).

Por último, respecto a la influencia del subtipo diagnóstico en la funcionalidad de los pacientes no queda aclarada en los estudios realizados hasta el momento. Parece ser que a mayores puntuaciones en la escala de depresión, los pacientes con trastorno bipolar tipo I y II no se diferencian respecto a su funcionalidad. En cambio, los síntomas hipomaníacos parecen favorecer un mejor funcionamiento en los pacientes bipolares tipo II (Judd et al., 2005).

Variables neuropsicológicas:

Cada vez más en la literatura se encuentran estudios longitudinales que relacionan el deterioro neuropsicológico con el deterioro funcional (Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a) siendo cada vez más evidente el impacto de las variables neurocognitivas en el funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar. El deterioro cognitivo en este trastorno incluye déficits en la retención de nueva información, en las funciones ejecutivas, en la atención y en la velocidad de procesamiento, y estas alteraciones estarán presentes tanto en las fases agudas como en las fases de eutimia (Martínez-Arán et al., 2004). Posteriormente, Jaeger y colaboradores (Jaeger et al., 2007) pusieron en evidencia la importancia de las variables neurocognitivas, destacando la atención y fluencia de ideas, en la recuperación funcional un año después de una hospitalización por un episodio agudo.

Encontramos también otros estudios que demuestran el valor predictivo de la memoria verbal en el funcionamiento psicosocial al cabo de 4 años de seguimiento (Bonnín et al., 2010); y recientemente, otra investigación longitudinal de seis años de duración relacionó las funciones ejecutivas, la inhibición, la velocidad de procesamiento y la memoria verbal con la pérdida de funcionalidad. Observándose que el deterioro funcional era más evidente en aquellos pacientes que habían presentado un deterioro neuropsicológico a lo largo de los seis años de seguimiento (Mora et al., 2013).

Finalmente, en otro estudio longitudinal, éste a 15 años de seguimiento, se demostró que los déficits en la velocidad de procesamiento estaban asociados al funcionamiento global y social. Por otra parte, la sintomatología subdepresiva, el curso de la enfermedad y los déficits en memoria verbal se relacionaban a un peor funcionamiento laboral (Burdick et al., 2010).

En los últimos años ha habido un interés creciente en la investigación de las variables neurocognitivas y su impacto en el funcionamiento psicosocial. Algunos autores sugieren que la heterogeneidad que se observa en la extensión y severidad del deterioro cognitivo, explica también la variabilidad que se observa en la funcionalidad de los pacientes bipolares. Así pues, aquellos pacientes con más áreas neurocognitivas afectadas, presentarían también más deterioro funcional (Martino et al., 2008).

Instrumentos de medida de la funcionalidad psicosocial:

Teniendo en cuenta la definición de funcionalidad psicosocial y la complejidad del constructo, así como las diferentes áreas de la vida del paciente que afecta, un buen instrumento de medida del funcionamiento psicosocial debería incluir idealmente la evaluación de varios dominios (Zarate et al., 2000).

Una de las escalas más comúnmente utilizada para medir el funcionamiento en pacientes psiquiátricos es la *Global Assessment Functioning (GAF)* (Dean et al., 2004). Sin embargo, su aplicación no únicamente realiza una evaluación del funcionamiento sino también de los síntomas clínicos acompañantes. Además resulta tan sólo en una puntuación global, sin diferenciar los diferentes dominios de funcionamiento. En esta escala se mide el funcionamiento global del paciente a nivel clínico, social y general. Se puntúa de 0 a 100, con las puntuaciones más altas expresando un mejor funcionamiento.

La *Functioning Assessment Short Test (FAST)* (ver anexo 3) se diseñó en respuesta a la necesidad existente tanto en la práctica clínica como en la investigación de una escala para evaluar el funcionamiento en los pacientes con trastorno bipolar y que permitiera el estudio en distintas áreas de la funcionalidad.

La FAST es una escala cuantitativa que presenta diversas ventajas que cabe resaltar. En primer lugar, la FAST está diseñada por expertos en trastorno bipolar; así pues, los ítems que se exploran reflejan las áreas más representativas en las que los pacientes presentan dificultades. En segundo lugar, la evaluación es clínica, por lo tanto, no sólo se basa en las respuestas del paciente, sino también se complementa con la información de otras fuentes (curso clínico, evaluación del psiquiatra, información de los familiares y el propio criterio del evaluador). De esta manera también se evitan la aparición de sesgos típicos de los instrumentos de autoevaluación, como por ejemplo, la sintomatología acompañante que puede afectar a las respuestas del paciente. Y por último, otra ventaja es la facilidad y

rapidez en su aplicación (requiere entre 3 y 6 minutos), lo que la hace perfecta para ser utilizada tanto en contexto de investigación como en la práctica clínica diaria.

La versión original de la FAST fue validada en pacientes bipolares (Rosa et al., 2007), posteriormente pero también ha sido validada para pacientes que presentan un primer episodio psicótico (González-Ortega et al., 2010).

Está formada por un total de 24 ítems divididos en 6 dominios específicos de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio. Cada ítem presenta un rango de puntuación de 0 a 3. Un paciente puntúa "0" cuando su funcionamiento es similar al de su población de referencia y "3" cuando es incapaz de llevar a cabo la actividad que evalúa aquel ítem específico. A más puntuación del ítem, mayor discapacidad. Así pues para obtener la puntuación total de la escala se suman los 24 ítems y se obtiene una puntuación con un rango de 0 a 72 puntos. Paralelamente, también se puede calcular una puntuación para cada uno de los seis dominios de la escala. El punto de corte para la discapacidad es de 11. Es decir, si la suma total de todos los ítems es superior a este número, existe deterioro funcional.

2.5. Neuropsicología en el Trastorno Bipolar:

Como hemos explicado anteriormente, en un inicio se creía que en el caso del trastorno bipolar no existía un deterioro cognitivo como sucedía con la esquizofrenia (Berrios, 1996). Sin embargo, en los últimos años, se ha producido un interés creciente por el estudio de la función cognitiva en el trastorno bipolar, con un incremento del número de publicaciones relacionadas sobre el rendimiento cognitivo de estos pacientes sobre todo durante los periodos de eutimia. Aún así el número de estudios es todavía muy reducido si lo comparamos con otras enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (Balanzá-Martínez et al., 2005; Lewandowski et al., 2011).

Existen evidencias de que diversas áreas cognitivas están alteradas durante las fases agudas de la enfermedad, siendo más evidentes en las fases de manía que en las depresivas (Malhi et al., 2007; Martínez-Arán et al., 2004b). En los últimos años ha habido un aumento creciente de investigaciones de las alteraciones cognitivas en el trastorno bipolar, no solo estudios transversales (Savitz et al., 2005) sino también longitudinales (Burdick et al., 2010; Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a, 2007), aportando estos últimos mayor información sobre la evolución de este deterioro a lo largo de la enfermedad y sobre todo en los periodos de eutimia. Los hallazgos sugieren que, aunque los pacientes no presentan un deterioro cognitivo global, si que presentan alteraciones persistentes en algunos dominios cognitivos. Encontramos en la literatura varios meta-análisis recientes (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Bourne et al., 2013; Lee et al., 2014; Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007) que coinciden en que los déficits afectan principalmente a los siguientes dominios cognitivos: las funciones ejecutivas, memoria y aprendizaje verbal, memoria visual y atención.

2.5.1. Atención:

La atención constituye la base para todos los procesos cognitivos, ya que su alteración implica dificultades en las funciones psicomotoras, aprendizaje y memoria así como en las funciones ejecutivas.

Respecto a la *atención sostenida*, mide la capacidad de mantener la vigilancia en un periodo largo de tiempo sobre estímulos, resistiendo el aumento de la fatiga y las condiciones de distractibilidad. En estudios basados en criterios de eutimia se ha observado que existen déficits persistentes en tareas de atención sostenida en pacientes bipolares (Clark et al., 2002) y se sugiere que este tipo de déficits podrían constituir un marcador de rasgo de la enfermedad. Sin embargo, dados los resultados contradictorios en familiares de primer grado

de paciente bipolares no afectados de la enfermedad existe cierta controversia en relación a si podría considerarse un endofenotipo cognitivo propiamente dicho (Clark et al., 2005; Kieseppä et al., 2005; Kumar et al., 2010). Esta controversia nace de el hecho de que se han tomado como referencia distintas medidas relacionadas con el Continuous Performance Test (CPT) al evaluar la atención sostenida (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009). En cambio, sí que parece más claro que el déficit en atención sostenida estaría presente en el inicio de la enfermedad (Clark and Goodwin, 2004), y también se ha hallado en niños y adolescentes con trastorno bipolar (Joseph et al., 2008; Nieto and Castellanos, 2011).

Respecto a la *atención selectiva*, mayormente ha sido estudiada en fases agudas de la enfermedad y en pacientes en estado depresivo, sin quedar claro si los déficits existentes en fase aguda persisten en periodos de eutimia o incluso mejoran, por lo que los resultados son muy contradictorios (Kronhaus et al., 2006; Malhi et al., 2007; Thompson et al., 2005).

2.5.2. Memoria Verbal:

En general el déficit de aprendizaje y memoria se ha asociado tanto a las fases agudas de la enfermedad como a los períodos de eutimia (Martínez-Arán et al., 2004a; Mora et al., 2013; Robinson et al., 2006). En un estudio de Malhi y colaboradores (Malhi et al., 2007) se observó que la naturaleza de los déficits en memoria verbal diferían según el estado clínico del paciente, así en los pacientes en fase depresiva era mayor la dificultad para el reconocimiento, mientras que en hipomanía presentaban mayor dificultad para el recuerdo a largo plazo.

Estos fallos mnésicos pueden ser sensibles a la sintomatología subsindrómica sobre todo de tipo depresivo, aún así en diversos estudios en los que se investigan las alteraciones en memoria verbal cuando se controla el efecto de dichos síntomas estas alteraciones mnésicas persisten y se plantean como posibles marcadores de rasgo o endofenotipos cognitivos en pacientes bipolares eutímicos (Balanza-Martinez et al., 2008; Bora et al., 2009; Glahn et al., 2004; Robinson et al., 2006).

En un meta-análisis (Torres et al., 2007) se encontraron tamaños del efecto de moderados a grandes en memoria verbal, especialmente en aprendizaje verbal y en el recuerdo libre tanto a corto como a largo plazo. Cuando se compara el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con esquizofrenia y los bipolares respecto a la memoria verbal, los pacientes con trastorno bipolar muestran disfunciones en un grado menor que los pacientes con esquizofrenia (Daban et al., 2006).

2.5.3. Memoria Visual:

Se encuentra alterada en las fases agudas de la enfermedad en algunos pacientes y especialmente en aquellos con historia previa de psicosis o en pacientes bipolares evaluados durante un primer episodio con síntomas psicóticos a través de las subescalas de memoria visual de la Wechsler Memory Scale (WMS), o a través de tareas semejantes (Albus et al., 1996).

De nuevo, los hallazgos son más discrepantes cuando nos referimos a pacientes bipolares en remisión (Quraishi and Frangou, 2002). A pesar de que en algún estudio se han observado déficits persistentes en pacientes eutímicos a través de la WMS (Zubieta et al., 2001) y de la Delayed Matching to Sample Task (DMST) (Rubinsztein et al., 2000), parece que la mayoría de estudios realizados no han hallado disfunciones cognitivas en el área de memoria visual; y cuando se han encontrado en pacientes eutímicos las dificultades desaparecían una vez se controlaba el efecto de la sintomatología subdepresiva, tal y como describen (Ferrier et al., 1999) quienes observaron que el déficit en la ejecución de la Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) desaparecía al controlar la sintomatología subdepresiva.

2.5.4. Funciones Ejecutivas:

En los pacientes bipolares eutímicos ha destacado la disfunción ejecutiva, especialmente en el número de errores perseverativos que cometen en tareas como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Algunos meta-análisis al respecto (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Bourne et al., 2013; Robinson et al., 2006) señalan como los pacientes bipolares tuvieron un desempeño significativamente inferior en pruebas de función ejecutiva que los sujetos sanos. Las disfunciones ejecutivas, especialmente en tareas que requieren control inhibitorio, constituirían un marcador de rasgo muy importante del trastorno bipolar independientemente de la gravedad del trastorno y de la medicación (Mur et al., 2007). Déficit en diferentes funciones ejecutivas estarían presentes desde el inicio de la enfermedad (Torres et al., 2010), incluso la recurrencia de episodios maníacos podría tener un impacto neuropsicológico a largo plazo sobre la función ejecutiva (López-Jaramillo et al., 2010). Por otro lado, Frangou y cols (Frangou et al., 2005) encuentran que las alteraciones en la función ejecutiva también representarían un marcador de rasgo para el trastorno bipolar y que los factores relacionados con estas alteraciones serían tanto el tratamiento con antipsicóticos, la cronicidad de la enfermedad, como el nivel de la sintomatología presentada.

Por tanto, las disfunciones ejecutivas parecen persistir al menos en un subgrupo de pacientes independientemente del estado clínico (Balanzá-Martínez et al., 2005; Martínez-Arán et al., 2004b; Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a; Robinson et al., 2006). Y estas alteraciones ejecutivas reflejarían la existencia de disfunciones neuroanatómicas (Hatton et al., 2012; Oertel-Knöchel et al., 2015, 2014) subyacentes estructurales o funcionales en la corteza prefrontal. Se han hallado diferencias entre los pacientes y los sujetos sanos en el volumen cortical general o prefrontal en particular. De acuerdo con los resultados de la mayoría de los estudios, existirían alteraciones en la corteza prefrontal dorsolateral y cingulada anterior.

2.5.5. Velocidad de procesamiento:

En los trabajos en los que se han comparado bipolares eutímicos con controles sanos se ha observado que los déficit persisten durante la eutimia, incluso después de controlar los síntomas depresivos residuales, utilizando pruebas como el TMT-A (Mur et al., 2008a, 2007) el Digit Symbol Substitution Test (DSST) (Daban et al., 2012), y controlando el tratamiento (Glahn et al., 2010; Kurtz and Gerraty, 2009). Se ha observado un déficit en la coordinación y secuenciación motora. Esta medida es considerada por muchos autores como un constructo clave que debe ser estudiado debido a su influencia en una amplia gama de tareas cognitivas (Daban et al., 2012; Glahn et al., 2010).

3. OBJETIVOS e HIPÓTESIS

3.1. Justificación

Como hemos explicado en la introducción, la funcionalidad en el trastorno bipolar es un factor clave en el pronóstico de estos pacientes, ya que al contrario de lo que se pensaba años atrás, la recuperación clínica no es sinónimo de una recuperación funcional. Hasta el momento actual las investigaciones sobre funcionalidad en el trastorno bipolar se han basado en identificar qué áreas del funcionamiento de los pacientes son las que se están mayormente afectadas y qué factores tienen un impacto negativo sobre la funcionalidad. En los últimos años los factores más estudiados han sido los relativos a la clínica y a la neurocognición, que considerados conjuntamente nos explicarían una parte del porcentaje de la varianza del pronóstico funcional de los pacientes con trastorno bipolar. ¿Pero qué variables pueden explicar el porcentaje restante? En nuestro estudio nos planteamos investigar otras variables que se podrían relacionar con la funcionalidad en el trastorno bipolar.

De este modo, viendo que en otras enfermedades que también cursan con deterioro cognitivo, como es el caso de las demencias, cada vez más, se investiga en reserva cognitiva como un factor protector para la aparición de la clínica y el deterioro funcional asociado a la patología, nos planteamos que este concepto podría aplicarse también en trastorno bipolar. Y además, no solo en su modelo activo, sino que también estudiar su modelo pasivo, añadiendo a nuestro estudio variables de estructura cerebral. Hasta el momento actual, el estudio de la reserva cognitiva en trastorno psiquiátricos y concretamente en trastorno bipolar, apenas ha sido estudiado.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo es investigar la relación entre la reserva cognitiva y el pronóstico cognitivo y funcional de los pacientes con trastorno bipolar. Para ello se realiza un primer estudio con una muestra de pacientes con trastorno bipolar y otra de controles sanos, en los que se evalúa la cognición con una batería neuropsicológica completa, el estado clínico, la funcionalidad psicosocial y la reserva cognitiva, con los *proxies* utilizados en la bibliografía más reciente. Paralelamente, se realiza otro trabajo con una muestra de pacientes con trastorno bipolar y otra de familiares sin enfermedad, con el objetivo de estudiar los cambios estructurales cerebrales que aparecen en el trastorno bipolar y su relación con el pronóstico funcional, así como si estos cambios estructurales forman parte de la expresión del riesgo genético de la enfermedad.

3.2. Objetivos

Principal:

- Estudiar la relación de la reserva cognitiva y cerebral con factores neurocognitivos y neuroestructurales y sus efectos en la funcionalidad psicosocial de pacientes con trastorno bipolar.

Secundarios:

- Investigar el papel de la reserva cognitiva en explicar el funcionamiento psicosocial y cognitivo en pacientes con trastorno bipolar.
- Estudiar qué factores clínicos se relacionan con la reserva cognitiva en pacientes con trastorno bipolar.
- Verificar los resultados obtenidos con el "Cuestionario de variables relacionadas con la reserva cognitiva" con el cuestionario "*The Lifetime of Experiences Questionnaire*" en el trastorno bipolar.
- Explorar la especificidad de la asociación entre funcionalidad, cognición y estructura cerebral como una expresión de la enfermedad *versus* un factor genético en el trastorno bipolar. Para ello se evaluarán también familiares de los pacientes con trastorno bipolar.
- Comparar los resultados obtenidos en los pacientes con una muestra de controles sanos apareados por edad, sexo y nivel de educación.

3.3. Hipótesis

Las hipótesis formuladas en este proyecto son las siguientes:

Hipótesis 1:

- En el trastorno bipolar la reserva cognitiva se relaciona con el funcionamiento psicosocial de los pacientes en fase de eutimia.

Hipótesis 2:

- En el trastorno bipolar la reserva cognitiva se asocia al rendimiento cognitivo de los pacientes en fase de eutimia.

Hipótesis 3:

- En el trastorno bipolar la reserva cognitiva y el perfil clínico del paciente están relacionados.

Hipótesis 4:

- En el trastorno bipolar las alteraciones en la estructura cerebral se relacionaran con el pronóstico funcional de los pacientes.

4. METODOLOGÍA

Esta tesis está formada por cuatro artículos, de ellos uno publicado en el *European Neuropsychopharmacology*, y el otro en el *Journal of Affective Disorders*. Los otros dos están pendientes de ser enviados para su posible aceptación en revistas internacionales.

En este apartado se realiza una descripción general del diseño de los estudios, de las muestras y de sus características, así como de las variables clínicas, cognitivas y neuroestructurales evaluadas para cada uno de ellos. Del mismo modo, también se dará una breve explicación de la metodología estadística realizada. Todo ello se podrá ampliar en una descripción más detallada en cada uno de los artículos que se adjuntan a posteriori.

4.1. Diseño de los estudios

En todos los casos se trata de estudios observacionales y transversales. En el primer estudio se dispone de dos muestras, una de pacientes y otra de controles sanos, con una muestra total de 101 sujetos.

En último estudio se dispone de dos muestras, una de pacientes y otra de familiares (hermanos o hijos), con una muestra total de 91 individuos.

4.2. Sujetos a estudio

4.2.1. Para responder a las hipótesis 1, 2 y 3:

Se reclutó una muestra de pacientes a través del Programa de la Clínica del Litio del Hospital Santa María de Lleida. En la tabla 2 se muestran los criterios de inclusión y exclusión de la muestra.

Esta muestra de pacientes se apareó por edad y sexo con una muestra de controles sanos que fueron reclutados con anuncios y que no pertenecían a personal médico del hospital. Los controles no debían tener historia actual o previa de enfermedad mental, determinándose por la "Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV, SCID-I" (First et al., 1999), y tampoco debían tener antecedentes familiares de primer grado de trastorno bipolar o trastorno psicótico. Los criterios de exclusión para los controles fueron los mismos que para la muestra de pacientes.

En total, se consiguió una muestra de 52 pacientes con trastorno bipolar y 49 controles sanos (n total = 101). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro, y de todos los participantes en el estudio se obtuvo el consentimiento informado.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de la muestra

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Pacientes ambulatorios que cumplan criterios DSM-IV-TR para Trastorno Bipolar I o II y estén en remisión los últimos 3 meses.	Pacientes que no han permanecido estabilizados durante un periodo mínimo de 3 meses.
Edad comprendida entre 18 y 65 años.	Paciente con historia de patología médica o neurológica grave.
Se considera eutimia cuando no cumplen criterios de episodio depresivo ni maníaco, y presenten una puntuación en la HAM-D ≤ 8 y en la YMRS ≤ 6 .	Abuso o dependencia de drogas o alcohol en el momento del estudio o durante los doce meses anteriores a la inclusión.
El paciente debe dar su Consentimiento Informado por escrito antes del inicio del estudio.	Tratamiento con terapia electro-convulsiva (TEC) en el año precedente.

4.2.2. Para responder a la hipótesis 4:

Todos los participantes de este estudio proceden del “Vulnerability to Bipolar Disorder Study (VIBES)” (Frangou, 2009) que fue aprobado por el “*Joint South London and Maudsley and the Institute of Psychiatry NHS Research Ethics Committee*”. La investigación se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki. Para todos los participantes en el estudio se obtuvo el consentimiento informado después de explicarles la naturaleza y el objetivo del estudio.

En el caso de los pacientes, fueron identificados para el estudio por los clínicos referentes y se incluyeron en el estudio si (*ver Tabla 1*):

- Tenían una edad de 17 a 65 años.
- Cumplían los criterios clínicos para trastorno bipolar tipo I del DSM-IV (APA, 1994)
- Tenían al menos un hermano o hijo no afectado de trastorno bipolar.
- Sin historia familiar (hasta segundo grado) de trastornos del espectro de la esquizofrenia.

En el caso de los familiares eran invitados a participar siempre y cuando se tuviera el consentimiento por parte del paciente y si tenían una edad entre 17 y 65 años sin historia personal de trastorno bipolar.

Los CRITERIOS de EXCLUSIÓN para toda la muestra fueron:

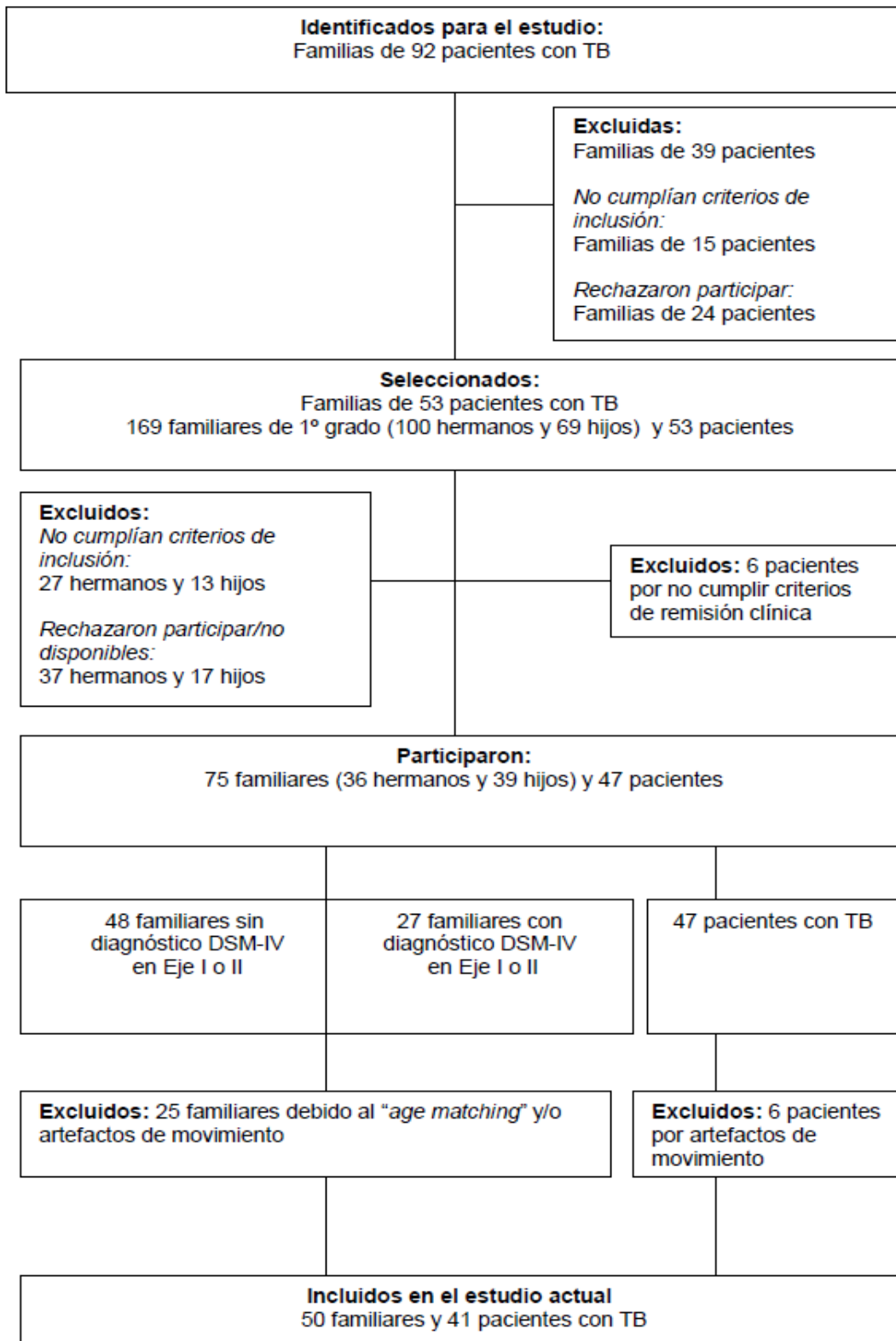
- Antecedente de traumatismo craneal con pérdida de conciencia.
- Historia personal de enfermedades médicas o neurológicas.
- Historia familiar de enfermedades neurológicas hereditarias.
- Si cumplen o habían cumplido criterios DSM-IV en los últimos seis meses de dependencia o abuso de tóxicos.

En la Figura 1 se puede ver el diagrama de flujo de selección de los pacientes y familiares para el estudio. Finalmente, fueron incluidos en el actual estudio una muestra de 41 pacientes con trastorno bipolar y 50 familiares (n total = 91).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de la muestra

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Pacientes ambulatorios que cumplan criterios DSM-IV-TR para Trastorno Bipolar I.	Pacientes con historia de traumatismo craneal con pérdida de conciencia.
Edad comprendida entre 17 y 65 años.	Paciente con historia de patología médica o neurológica grave.
Tener al menos un hermano o hijo no afectado de Trastorno Bipolar.	Historia familiar de enfermedades neurológicas hereditarias.
Sin historia familiar (hasta segundo grado) de trastorno del espectro de la esquizofrenia.	Abuso o dependencia de drogas o alcohol en el momento del estudio o durante seis meses anteriores a la inclusión.
El participante debe dar su Consentimiento Informado.	

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de la muestra para el estudio



4.3. Variables a estudio

4.3.1. Para responder a las hipótesis 1, 2 y 3:

4.3.1. a. Variables sociodemográficas, clínicas y psicométricas:

En la siguiente tabla (ver tabla 3) se recogen todas las variables que se estudiaron en la muestra de pacientes y controles del estudio.

Tabla 3: Variables obtenidas de los pacientes y controles de la muestra

Variables obtenidas de los pacientes	
1.- Variables demográficas:	
-	Fecha de nacimiento
-	Sexo
-	Nivel educacional
-	Situación laboral
-	Alergias a fármacos
-	Antecedentes médicos
-	Tratamientos habituales
2.- Variables psicométricas:	
-	Criterios DSM-IV de Trastorno Bipolar tipo I o II.
-	YMRS: Escala de Manía de Young
-	HDRS: Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton
-	EEAG/GAF: Escala de evaluación de la actividad global
-	ICG: Impresión Clínica Global (Guy, 1976)
3.- Variables de curso previo:	
-	Edad de inicio del trastorno
-	Años de evolución del trastorno
-	Tipo de episodio inicial
-	Número de episodios maníacos previos
-	Número de hospitalizaciones
-	Intentos de autolisis previos
-	Tiempo transcurrido desde el último episodio
-	Patrón estacional
4.- Variables farmacológicas y analíticas:	
-	Dosis de litio y tiempo de duración de este tratamiento
-	Niveles de litemia obtenidos en los últimos 3 meses.
-	Analítica completa incluyendo hemograma, hemostasia, bioquímica con perfil renal y hormonas tiroideas.
-	Análisis de tóxicos en orina.
-	Tratamientos concomitantes en el momento actual y durante la evolución en los últimos 3 meses.
Variables obtenidas de los controles	

1.- Variables demográficas:	- Fecha de nacimiento
	- Sexo
	- Nivel educacional

2.- Variables psicométricas:	- Ausencia de patología psiquiátrica personal SCID- I
	- Ausencia de antecedentes familiares de primer grado.

4.3.1. b. Variables neurocognitivas: la batería de test neuropsicológicos que se aplicó para la evaluación de pacientes y controles fue extensa y realizada por un neuropsicólogo durante un tiempo aproximado de hora y media por participante. Esta batería nos da una información global del rendimiento cognitivo del individuo, así como de los principales dominios explorados hasta ahora en la literatura.

Esta batería incluyó:

- Subtest Vocabulario y Subtest Cubos de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 2001) para evaluar el **cociente intelectual premórbido** (Lezak and Loring, 2004). El Subtest Cubos se utiliza también para evaluar capacidad viso-constructiva y estrategias de ejecución.
- Subtest Dígitos de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), que evalúan la **atención** (dígitos directos) y la **memoria de trabajo** (dígitos inversos).
- Wisconsin Card Sorting Test (WCST), para medir **función ejecutiva** y conducta perseverativa (Heaton, 1981).
- Stroop Colour and Word Test, para la evaluación de la **atención selectiva** y la capacidad de inhibición (Stroop, 1935; Trenerry et al., 1988).
- Test de Fluidez Verbal FAS/Categorías, para evaluar función ejecutiva (Benton and Hamsher, 1976).
- Trail Making Test (TMT), para la evaluación de la **velocidad de procesamiento** (TMT-A) y la flexibilidad cognitiva (TMT-B)(Tombaugh et al., 1998).
- Continuous Performance Test (CPT-II), para evaluar **atención sostenida**, velocidad de procesamiento y conducta perseverativa (Conners, 2000).
- Test del Aprendizaje Verbal de California (CVLT), para la evaluación de la capacidad de aprendizaje verbal y de **memoria verbal** (Delis et al., 1987).
- Test la figura de Rey–Osterrieth (ROCF), para evaluar **memoria visual** (Meyers and Meyers, 1995).

4.3.1. c. Variables de funcionalidad psicosocial:

La funcionalidad psicosocial de pacientes y controles sanos se evaluó con:

- La **FAST**, ya que se trata de la única escala validada en trastorno bipolar para el estudio de la funcionalidad, tal y como ya se ha explicado en la introducción previa.
- Recogida de datos de la **situación laboral** actual de los participantes: activo (que incluye trabajos a jornada completa o media jornada, amas de casa y estudiantes), inactivo (sin trabajo o en baja temporal) o retirado (pensionistas o jubilados).
- Además también se recogió como variable de funcionalidad la puntuación de la **GAF**, que es la escala de funcionalidad utilizada en el primer estudio realizado como parte de la tesis.

4.3.1. d. Variables de reserva cognitiva /Modelo activo:

Se recopiló la información acerca de la Reserva Cognitiva de los distintos participantes (pacientes y controles) usando los dos cuestionarios explicados en la introducción, el “Cuestionario sobre variables relacionadas con la reserva cognitiva” y el “*Lifetime of Experiences Questionnaire, LEQ*”.

Los datos obtenidos en estos cuestionarios se modificaron para poder crear distintas variables que facilitaran su uso estadístico. Así para cada cuestionario se crearán distintos *proxies*.

En el caso del primer cuestionario, se utilizaron cuatro *proxies* (Solé-Padullés et al., 2009):

- 1.- **Reserva cognitiva educación-ocupación (RC educación-ocupación)**: que incluía las puntuaciones del cuestionario que correspondían al aprendizaje ocupacional y educacional durante la juventud y la edad adulta.
- 2.- **Reserva cognitiva ocio (RC ocio)**: que incluye la puntuación recogida que corresponde a las actividades de ocio, de estimulación cognitiva como la lectura o la escritura, actividad física y social.
- 3.- **Subtest de Vocabulario del WAIS III**, que reflejaría inteligencia premórbida cristalizada (Lezak and Loring, 2004)
- 4.- Con los tres *proxies* previos, mediante un análisis factorial, se obtuvo una **composite score (RC composite score)** para cada participante.

Y lo mismo se hizo con el cuestionario LEQ, se crearon puntuaciones para las distintas etapas de la vida de cada sujeto: LEQ edad joven, LEQ edad madura, LEQ edad tardía. Y se creó con estas tres variables una **LEQ composite score** para cada participante mediante un análisis factorial.

En ambos cuestionarios se considera que a mayor puntuación, mayor reserva cognitiva.

4.3.2. Para responder a la hipótesis 4:

4.3.2. a. Variables clínicas y sociodemográficas:

Se realizó una entrevista clínica en la que se utilizó la SCID-I (Entrevista clínica estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (First et al., 1999), y la FIGS (“*Family Interview for Genetic Studies*”) (Maxwell, 1992).

Se recogieron las variables de curso previo en el caso de los pacientes: edad de inicio del trastorno, número y tipo de episodios, número de hospitalizaciones y tratamiento actual (tipo, dosis y duración).

El estado psicopatológico de los participantes se evaluó con las siguientes escalas clínicas:

- HDRS (Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton) (Hamilton, 1960)
- YMRS (Escala de Manía de Young) (Young et al., 1978)
- BPRS (Escala breve de evaluación psiquiátrica) (Overall and Gorham, 1962)

La funcionalidad de los sujetos se evaluó a través de la GAF, explicada anteriormente.

Antes de la recogida de datos, en el caso de los pacientes se les evaluó semanalmente durante un mes para confirmar que las puntuaciones de la YMRS y la HDRS se mantenían con una puntuación < 7, y que se habían mantenido como mínimo en los últimos seis meses con el mismo tipo y dosis de tratamiento.

En el caso de los familiares se recogió también si presentaban cualquier otro diagnóstico en Eje I.

4.3.2. b. Variables cognitivas:

Todos los participantes se evaluaron usando una batería de test cognitivos que valoraban los dominios cognitivos tradicionales (Frangou, 2009):

- 1.- Vigilancia y **atención** mantenida: *Degraded Symbol Continuous Performance Test*. (Nuechterlein and Asarnow, 1999)
- 2.- **Memoria**: *Wechsler Memory Test*. (Wechsler, 1997)
- 3.- **Memoria de trabajo**: *N-back working memory task*.
- 4.- **Inhibición** de respuesta: *Hayling Sentence Completion Test*. (Burgess and Shallice, 1997)
- 5.- **Perseveración y abstracción**: *Wisconsin Card Sorting Test*.
- 6.- **Toma de decisiones**: *Iowa Gambling Task*. (Bechara et al., 1994)
- 7.- **Cociente Intelectual (CI)** como medida de la habilidad cognitiva global: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)*(Wechsler, 1981)

4.3.2. c. Variables de estructura cerebral/Modelo pasivo de reserva cognitiva:

Las imágenes se obtuvieron en el Maudsley Hospital (Londres) mediante un equipo de Resonancia Magnética de 1,5 Tesla (General Electric Signa System). Las imágenes se adquirieron en el plano axial usando secuencias potenciadas en T1 eco de gradiente 3D (tiempo de eco = 5.1ms, tiempo de repetición = 18ms, *flip angle* = 20°, grosor de corte = 1.5mm, resolución = 0.9375x0.9375mm, y número de excitación = 1).

Antes del análisis, todas las imágenes fueron valoradas para descartar la presencia de alteraciones estructurales. El análisis fue realizado mediante *voxel-based morphometry* (VBM) con segmentación unificada del SPM5. Se usó la opción de segmentación estándar del SPM5 con “limpiar las particiones establecidas” ajustado a “limpiar a fondo”, para asegurar que el tejido no cerebral fue excluido. Las imágenes segmentadas, normalizadas y moduladas, fueron producidas para cada materia, y suavizadas utilizando un núcleo isotrópico Gaussiano de 12 mm de ancho total. El volumen tisular global fue calculado sumando los valores de los vóxeles de cada imagen segmentada. El volumen intracraneal total (VIT) fue calculado sumando las fracciones totales de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Estas variables de estructura cerebral, tal y como hemos comentado en la introducción, también serán variables de estudio de la reserva cognitiva en su modelo o hipótesis pasiva.

4.4. Análisis Estadístico

Todos los datos se analizaron el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 15 (SPSS, Inc.; Chicago III)

4.4.1. Para responder a la hipótesis 1 y 2:

Las variables sociodemográficas, clínicas y psicosociales se compararon entre grupos mediante test *t-student*. Las medidas neuropsicológicas que siguieron una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnoff) se agruparon en dominios cognitivos y se analizaron con análisis multivariado de varianza (MANOVAs), controlando por síntomas subsindrómicos (YMRS y HAM-D) para establecer diferencias entre grupos (MANCOVAs).

Aquellas variables que mostraron diferencias entre grupos se transformaron en valores z y se resumieron en un valor *composite score* para evitar información redundante de los tests por separado. Se calculó un Índice Ejecutivo que incluyó: TMT-B, dígitos inversos e inhibición del Stroop. Un Índice de Memoria Verbal que se calculó a través de los valores de recuerdo inmediato y recuerdo diferido del CVLT. Y por último, un Índice de Memoria Visual, que incluyó

el recuerdo inmediato y diferido de la ROCF. En medidas de tiempo de reacción (donde puntuaciones bajas indican buen rendimiento), los valores z fueron invertidos antes de crear los *composite scores*.

Para demostrar las hipótesis del estudio, se realizaron modelos de regresión donde las variables dependientes fueron: puntuación total de la FAST, índice ejecutivo y los dos índices de memoria. Como factores predictores se introdujeron en el modelo variables clínicas y de funcionamiento psicosocial, así como el RC *composite score*. Para cada modelo de regresión se tuvieron en cuenta los diagnósticos de colinealidad (Tolerancia < 0.1 y FIV > 10 indicaban altas correlaciones entre factores y estimaciones malas de los coeficientes).

Con el objetivo de determinar si la influencia de la reserva cognitiva era específica de los pacientes, se realizaron correlaciones de Pearson por grupos entre reserva cognitiva y FAST, índice ejecutivo y memoria verbal y visual. Para comparar las diferencias en estas correlaciones de las pendientes de regresión entre grupos, e investigar la interacción entre grupo y reserva cognitiva en el funcionamiento psicosocial y cognitivo, se llevo a cabo un modelo lineal general.

Posteriormente, se verificaron los modelos de regresión previamente realizados con la FAST, el índice ejecutivo y los dos índices de memoria como variables dependientes, pero usando como variable predictora el LEQ *composite score* en lugar de el RC *composite score*. En el caso de que los modelos no fueran comparables se calcularon nuevos modelos de regresión multivariados.

4.4.2. Para responder a la hipótesis 3:

En primer lugar las variables sociodemográficas, clínicas, de funcionalidad psicosocial y cognitivas, así como las medidas de reserva cognitiva, se analizaron con estadísticos descriptivos, usando media y desviación estándar o porcentaje según se necesitara. Se comprobó que las variables de reserva cognitiva seguían una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

La asociación entre la reserva cognitiva y las variables clínicas se analizó mediante la correlación de Pearson para las variables cuantitativas, o t-test y ANOVA para las no cuantitativas. Las variables introducidas en este análisis bivariado fueron: edad actual, edad de inicio del trastorno, tiempo de estabilidad, duración de la enfermedad, número de hospitalizaciones, número de episodios maníacos, polaridad predominante, historia personal de síntomas psicóticos, antecedentes familiares de trastorno mental, tratamiento con litio y puntuaciones de la GAF y la FAST.

Los resultados de este análisis ayudaron a identificar aquellas variables clínicas con una asociación con las medidas de reserva cognitiva con un valor de $p < 0.20$, siendo éstas las que posteriormente se introdujeron como variables predictoras en los modelos de regresión multivariados. Se calcularon tres modelos distintos donde las variables dependientes fueron: LEQ *composite score*, RC *composite score* y RC ocio. Para cada modelo de regresión se tuvieron en cuenta los diagnósticos de colinealidad (Tolerancia < 0.1 y FIV > 10 indicaban altas correlaciones entre factores y estimaciones malas de los coeficientes).

4.4.3. Para responder a la hipótesis 4:

Las diferencias entre grupos en medidas clínicas, cognitivas y de morfología cerebral se compararon con test *t-student*, prueba de χ^2 y análisis de varianza o covarianza según criterios. Para estudiar la contribución de las variables clínicas, cognitivas y de estructura cerebral en la puntuación de la GAF primero se calcularon los valores z de correlación con la puntuación de la GAF para cada una de las variables anteriormente mencionadas. Solo aquellas variables que se asociaron con la GAF a un nivel α de 0.05 se consideraron para posteriores análisis. Así mismo se estudiaron las interdependencias entre estas variables usando un diagnóstico de multicolinealidad para estimar el factor de inflación de la varianza (FIV) y la tolerancia para cada variable. Valores de FIV por encima de 2.5 se consideraron como indicadores de colinealidad. Por último, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para crear el modelo más parsimonioso que retuviera solo aquellas variables predictoras significativas.

El segundo objetivo del estudio fue examinar si estos predictores de funcionalidad en los pacientes con trastorno bipolar también lo eran en los familiares. Para ello se repitió el mismo análisis anterior incluyendo la variable de estado diagnóstico (familiar con otro diagnóstico en Eje I y familiar sin diagnóstico en Eje I).

5. RESULTADOS



5.1. Resumen de los resultados

A continuación se exponen los resultados más importantes de cada una de los artículos presentados:

5.1.1. Artículo 1:

Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Feb; 25(2):214-22.

En este primer estudio, y a partir de lo revisado en la literatura, nos cuestionábamos que influencia podía tener la reserva cognitiva en el rendimiento funcional y cognitivo de los pacientes con trastorno bipolar. Según los estudios publicados, poco se ha investigado sobre reserva cognitiva en trastorno bipolar, algunos estudios en esquizofrenia sí que empezaban a debatir sobre la reserva cognitiva y su implicación en la clínica y el deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad. En nuestros resultados esperábamos, teniendo en cuenta la definición de reserva cognitiva y su implicación en enfermedades neurológicas que cursan con deterioro cognitivo, que ésta pudiera tener alguna asociación y pudiera explicar en parte el pronóstico cognitivo y funcional de los pacientes con trastorno bipolar en fase de eutimia.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las dos muestras, de pacientes y controles sanos, donde se comprobaba que eran comparables en edad y sexo, no siéndolo en años de educación. También se hallaron diferencias entre grupos en las puntuaciones de las escalas clínicas de depresión (HAM-D) y manía (YMRS), lo que sugería la presencia de sintomatología subclínica en los pacientes.

Se observó que los pacientes presentaban peores puntuaciones en los distintos *proxies* de reserva cognitiva (subtest de vocabulario WAIS III, RC actividad de ocio y RC *composite score*) excepto en RC educación-ocupación, y también en la FAST con una peor funcionalidad psicosocial. Los análisis de MANCOVA de los distintos índices cognitivos mostraron que los pacientes tenían un peor rendimiento en funciones ejecutivas, memoria verbal y visual en comparación con los controles sanos.

Posteriormente, se realizaron los modelos de regresión donde se introdujeron como variables predictoras: edad actual, edad de inicio del trastorno, duración de la enfermedad, tiempo de estabilidad (en años) y la RC *composite score*. Así se crearon cuatro modelos de regresión donde las variables dependientes fueron: la FAST, el índice ejecutivo y los índices de memoria

verbal y visual. El primer modelo, donde la variable dependiente era la FAST, explicaba un 54% de la varianza que recaía en tres variables: edad de inicio, duración y RC *composite score*. El segundo modelo que predecía el índice de funciones ejecutivas representaba un 55% de la varianza, incluyendo: edad de inicio, duración y RC *composite score*. En el tercer modelo, en el que la variable dependiente era el índice de memoria verbal, la varianza explicada fue más discreta con un 24% en: edad actual, edad de inicio y duración de la enfermedad. Y por último el modelo que predecía el índice de memoria visual explicó un 39% de la varianza incluyendo dos variables, la edad actual y la RC *composite score*.

En el grupo de pacientes, los resultados de las correlaciones mostraron relaciones significativas de la reserva cognitiva con la FAST, el índice de funciones ejecutivas y los dos índices de memoria. Por el contrario, en el grupo de controles sanos la reserva cognitiva no presentaba relaciones significativas con la FAST pero sí con los índices neurocognitivos.

5.1.2. Artículo 2:

Forcada I, Mur M, Mora E, Martínez-Alonso M, Teres M, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The Lifetime Experiences Questionnaire as a predictive variable of psychosocial and neurocognitive functioning in bipolar disorder.

En este segundo artículo nos planteamos investigar si el *composite score* creado a partir del cuestionario de reserva cognitiva "LEQ" de Valenzuela & Sachdev (Valenzuela and Sachdev, 2007) tenía el mismo valor predictivo para la FAST y los índices neuropsicológicos que el *composite score* creado con el cuestionario de Solé-Padullés y cols (Solé-Padullés et al., 2009). Para ello lo primero fue observar si existía una fuerte correlación entre ambos *composite scores*, una vez se confirmó, se iniciaron los siguientes análisis.

Con este objetivo, se calcularon de nuevo las varianzas que explicarían los modelos de regresión llevados a cabo en el primer artículo, sustituyendo el RC *composite score* por el LEQ *composite score*, pero manteniendo los mismos coeficientes de regresión. Se observó que ninguno de los cuatro modelos de regresión era comparable obteniendo en todos ellos un menor porcentaje de la variabilidad explicada usando el LEQ *composite score*.

Se realizaron cuatro nuevos modelos de regresión para los tres índices cognitivos y la FAST. Las variables independientes introducidas fueron: edad actual, edad de inicio del trastorno, duración de la enfermedad, tiempo de estabilidad (años) y el LEQ *composite score*. En el primer modelo, la variable dependiente fue la FAST, este modelo explicó un 37% de la varianza a través de la edad de inicio del trastorno y la duración de la enfermedad; el LEQ *composite*

score no entró en el modelo como una variable significativa. El segundo modelo, que predecía el índice de funciones ejecutivas explicaba un 45.8% de la varianza a través de la edad de inicio, la duración de la enfermedad y el LEQ *composite score*. En el tercer modelo que predecía el índice de memoria verbal, la varianza explicada fue algo más discreta con un 29.3%, en este caso a través de diferentes variables: la edad actual, años de estabilidad clínica y el LEQ *composite score*. Finalmente, el último modelo en el que la variable dependiente era el índice de memoria visual, explicaba un 36.7% de la varianza recayendo en la edad de inicio, la duración de la enfermedad y el LEQ *composite score*.

La reserva cognitiva, medida a través del LEQ, resultó ser una variable explicativa también del funcionamiento cognitivo de los pacientes, pero no del funcionamiento psicosocial, y en global, el LEQ *composite score* presentaba un valor predictivo inferior que el RC *composite score*.

5.1.3. Artículo 3:

Forcada I, Mur M, Mora E, Martínez-Alonso M, Teres M, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The relation between cognitive reserve and clinical characteristics in euthymic bipolar patients.

En este artículo nos preguntábamos que variables clínicas del trastorno bipolar influían en la reserva cognitiva y en su adquisición a lo largo de la vida y de la enfermedad, ya que la reserva cognitiva es un concepto dinámico que se sigue adquiriendo a lo largo de toda la vida, no únicamente en un primer periodo o antes del inicio del trastorno.

Para ello inicialmente estudiamos que variables clínicas se correlacionaban con los *proxies* de reserva cognitiva, en este caso: LEQ *composite score*, RC *composite score* y RC ocio. La RC *composite score* mostró asociaciones significativas con los antecedentes psiquiátricos familiares (t-test, media para la presencia de antecedentes: -0.28 vs media para la ausencia de antecedentes: -1.05, $p=0.02$), el número de hospitalizaciones ($r=-0.3$, $p=0.03$), y con variables de funcionalidad como la GAF ($r=0.46$, $p=0.001$) y la FAST ($r=-0.45$, $p=0.001$). En el caso de la LEQ *composite score* se asociaba con los antecedentes psiquiátricos familiares (t-test, media para la presencia de antecedentes: -0.1 vs media para la ausencia de antecedentes: -0.9, $p=0.04$) y el tipo de polaridad predominante ($F=3.3$, $gl=2$, $p=0.04$). Y por último, la RC ocio se asociaba de forma significativa con la edad actual ($r=-0.3$, $p=0.03$), la GAF ($r=0.51$, $p<0.001$) y la FAST ($r=-0.6$, $p<0.001$).

Posteriormente, se diseñaron tres modelos de regresión donde las tres variables dependientes fueron los tres *proxies* de reserva cognitiva: RC ocio, RC *composite score* y LEQ *composite score*. En el primero de ellos donde la variable dependiente era la RC ocio una única variable permaneció significativa, la FAST, explicando un 35% de la varianza. El segundo modelo que predecía el LEQ *composite score* explicaba un discreto 9.6% de la varianza a través también de una única variable, la historia familiar de enfermedad mental. Y finalmente, el modelo para el RC *composite score* explicó un 28.5% de la varianza a través de la historia familiar de enfermedad mental y la FAST. Dado que los antecedentes familiares de enfermedad mental aparecieron como un importante factor clínico asociado con la reserva cognitiva, el porcentaje de la varianza explicado por este único factor en el RC *composite score* fue calculado y resultó en un 11%, similar a la varianza explicada por el LEQ *composite score*.

Finalmente, la muestra de pacientes fue dividida en dos grupos según presentaran historia familiar de enfermedad mental. Aquellos pacientes con antecedentes psiquiátricos familiares positivos presentaron mayores puntuaciones de reserva cognitiva en ambos *composite scores* y en CI premórbido, mejor rendimiento en algunos de los test de memoria verbal y funciones ejecutivas, y en mayor porcentaje presentaban un estado laboral activo, comparado con el grupo sin antecedentes familiares.

5.1.4. Artículo 4:

Forcada I, Papachristou E, Mur M, Christodoulou T, Jogia J, Reichenberg A, Vieta E, Frangou S. The impact of general intellectual ability and white matter volume on the functional outcome of patients with Bipolar Disorder and their relatives. *J Affect Disord* 2011 May;130(3):413-20.

En este artículo, siguiendo con el objetivo del primero, nos propusimos estudiar qué variables, además de las ya conocidas, como las clínicas y neuropsicológicas, podían influir en el pronóstico funcional de los pacientes con trastorno bipolar. Así, siguiendo con el estudio de la reserva cognitiva, nos planteamos estudiar variables de estructura cerebral junto a variables cognitivas como predictores de esta funcionalidad. Hasta entonces este era el primer estudio de la literatura donde se combinaban el estudio de estas tres dimensiones: cognitiva, funcional y de estructura cerebral. Además para estudiar la especificidad de esta asociación como expresión de la enfermedad y no como riesgo genético, se compararon a los pacientes con una muestra de familiares sin trastorno bipolar (n=91).

Los pacientes con trastorno bipolar no se diferenciaron de los familiares en género y nivel de educación y CI pero sí en edad, siendo los pacientes significativamente más jóvenes. Respecto a medidas de estructura cerebral, los pacientes bipolares, sus familiares sanos y aquellos con diagnóstico en Eje I no presentaron diferencias significativas en volumen intracraneal total, volumen total de sustancia blanca y gris, y volumen total de líquido cefalorraquídeo. En la muestra del estudio VIBES (Frangou, 2009) que también incluía controles sanos, tampoco se encontraron diferencias en CI y variables globales de estructura cerebral, ni con los pacientes ni con los familiares (Kempton et al., 2009). A pesar de los bajos niveles de psicopatología, los pacientes fueron más sintomáticos y presentaban peores puntuaciones en la GAF respecto a sus familiares.

En los análisis de correlación, once variables presentaron asociaciones significativas con la GAF. De estas once variables se seleccionaron aquellas representativas de curso clínico, cognición y estructura cerebral. En un primer modelo de regresión con eliminación hacia atrás, la variable dependiente fue la GAF y las variables predictoras fueron: edad, CI, puntuación de la BPRS, edad de inicio, polaridad predominante depresiva y volumen de sustancia blanca cerebral. En el modelo final, que explicó un 53% de la varianza de la GAF, las variables predictoras fueron el CI, el volumen de sustancia blanca cerebral y la polaridad predominante depresiva. Así, tener puntuaciones elevadas de CI y un mayor volumen de sustancia blanca explicaba una mayor puntuación en la GAF, es decir, una mejor funcionalidad.

ARTÍCULO 1





The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder

Irene Forcada^a, Maria Mur^a, Ester Mora^b, Eduard Vieta^c,
David Bartrés-Faz^d, Maria J. Portella^{e,*}

^aPsychiatric Service, Hospital Santa Maria, University of Lleida, IRBLleida (Biomedicine Research Institute), Lleida, Spain

^bChildren and Adolescents Center of Mental Health, Sant Joan de Déu, University of Lleida, IRBLleida (Biomedicine Research Institute), Lleida, Spain

^cBipolar Disorders Program, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

^dDepartament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Fac. Medicina, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^eDepartament de Psiquiatria, Institut d'Investigacions Biomèdiques-Sant Pau (IIB-Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERSAM, Sant Antoni Ma. Claret 167, 08025 Barcelona, Spain

Received 23 April 2014; received in revised form 21 July 2014; accepted 26 July 2014

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Cognitive reserve;
Neuropsychology;
Psychosocial
functioning

Abstract

Cognitive reserve (CR) refers to the hypothesized capacity of an adult brain to cope with brain pathology in order to minimize symptomatology. CR was initially investigated in dementia and acute brain damage, but it is being applied to other neuropsychiatric conditions. The present study aims at examining the fit of this concept to a sample of euthymic bipolar patients compared with healthy controls in order to investigate the role of CR in predicting psychosocial and cognitive outcome in bipolar disorder (BD). The sample included 101 subjects: 52 patients meeting DSM-IV-TR criteria for BD type I or II and 49 healthy controls (HC) matched for age and gender. They were all assessed with a cognitive battery tapping into executive and memory functioning. CR was obtained using three different proxies: education-occupation, leisure activities and premorbid IQ. Psychosocial functioning was evaluated by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST). MANCOVAs were performed to determine differences in cognitive and functioning variables. Linear regression analyses were carried out to predict neuropsychological and psychosocial outcomes. Euthymic bipolar patients showed worse neuropsychological performance and psychosocial functioning than HC. The linear regression models revealed that CR was significantly predictive of FAST score ($\beta = -0.47$, $p < 0.0001$),

*Correspondence to: Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Ma. Claret 167, 08025 Barcelona, Catalonia, Spain. Tel.: +34 935537840x7836; fax: +34 935537842.

E-mail address: MPortella@santpau.cat (M.J. Portella).

Executive Index ($\beta=0.62$, $p<0.0001$) and Visual Memory Index ($\beta=0.44$, $p=0.0004$), indicating that CR is a significant predictor of cognitive and psychosocial functioning in euthymic bipolar outpatients. Therefore, CR may contribute to functional outcome in BD and may be applied in research and clinical interventions to prevent cognitive and functional impairment.

© 2014 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

The concept of cognitive reserve (CR) refers to the hypothesized capacity of an adult brain to cope with brain pathology in order to minimize symptomatology (Stern, 2002). This concept was proposed after observing that there appeared to be no direct relationship between the severity of brain pathology and the clinical manifestations of the damage. High cognitive reserve is seen as a protective factor against the development and expression of neurological conditions, while low reserve would be a vulnerability factor to decrease the threshold for the onset of symptoms, functional impairment and clinical presentation of disease (Barnett et al., 2006). Because CR may not be easily quantified, proxy measures such as pre-morbid IQ, educational and occupational attainment, and leisure activities have served as surrogates (Stern, 2009).

Initially, CR was investigated in dementia and acute brain trauma, but the concept is being applied to other neurological diseases and, recently to some psychiatric conditions with particularly high burden of disease (Catalá-López et al., 2013). With regard to psychiatric disorders, CR has been scarcely studied, but it is present implicitly in a large number of studies assessing premorbid intelligence as a key role in the development and outcome of psychiatric disorders (Khandaker et al., 2011; Koenen et al., 2009; Payá et al., 2013; Schulz et al., 2014; Zammit et al., 2004). Cognitive reserve appears to be protective against neurological illness in terms of cognitive and functional outcomes; yet it is unclear if CR is similarly protective against psychiatric conditions in the same outcomes (Tucker and Stern, 2011). Although it is well established that low intelligence is a risk factor for schizophrenia, its neurodevelopmental nature complicates the issue of CR as the pathological process can interfere the accumulation of cognitive reserve in the early ages.

In contrast to schizophrenia, a number of longitudinal studies have failed to find differences in childhood intelligence between controls and individuals who will later develop bipolar disorder (BD) (Cannon et al., 2002; Koenen et al., 2009; Reichenberg et al., 2002; Zammit et al., 2004). In fact, a recent study reports not lower, but actually higher intelligence in males developing "pure" BD as compared to the general population (Gale et al., 2013). BD has traditionally been associated with a better outcome than schizophrenia because of a presumed absence of cognitive impairment and seemingly normal functioning between episodes. However growing evidence indicates that residual mood symptoms, neurocognitive impairment and psychosocial dysfunction remain even during remission in BD (Bonnin et al., 2012). The most reported cognitive deficits which persist in euthymic states affect executive-function and verbal learning (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Mur et al., 2007). These findings may confer a

particular role for cognition in BD, and the CR hypothesis would suggest that those individuals with lower cognitive reserve would be more severely ill. Moreover, cognitive impairment has been revealed as a determinant of the functional disability in BD, together with other clinical factors such as disease severity, chronicity and residual symptoms that contribute to poor functional outcome in BD (Gyulai et al., 2008; Martínez-Arán et al., 2007; Mur et al., 2009). Therefore, the aim of this study was to investigate the role of CR in predicting psychosocial and cognitive outcome in euthymic bipolar patients.

2. Experimental procedures

2.1. Subjects

Patients had been enrolled into the study from the Lithium Clinic Program at Hospital Santa Maria, Lleida, Spain. Inclusion criteria for patients required fulfillment of DSM-IV-TR criteria for bipolar I or II disorder and to be in remission for at least 3 months. Patients were characterized as euthymic if they had a total score below 8 in the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D; 17-item) and a total score below 6 in the Young Mania Rating Scale (YMRS) for at least 3 months at the time of assessment. Exclusion criteria were the following: significant physical or neurologic illness, substance abuse or dependence in the last 12 months and electroconvulsive therapy (ECT) in the preceding year.

Healthy controls, matched in terms of gender and age, were recruited via advertisements and from non-medical hospital staff. They had no current or past psychiatric history, as determined by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, and had no first-degree relatives with bipolar or psychosis diagnoses. Exclusion criteria were the same as for patients.

The present sample included up to 101 subjects (52 patients with BD and 49 healthy controls) who agreed to participate and who were evaluated at a full clinical interview by a psychiatrist; the evaluation included demographic, clinical and treatment assessment. Patients also had blood and urine tests, including thyroid function, serum lithium levels, and urine drug control. The study was approved by the Local Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all participants (patients and healthy controls).

2.2. Demographic and clinical data

Demographics and clinical data were systematically obtained and included the following information: age, gender, years of education, current job status, and family history of mental illness. For bipolar outpatients, the

following variables were also obtained: age at illness onset, duration of illness, age at first psychiatric hospitalization, number of prior manic episodes and hospitalizations, years of stabilization, presence or absence of psychotic symptoms, presence or absence of seasonal pattern and suicide attempts, and subtypes of bipolar diagnoses (I or II).

Forty two outpatients were receiving lithium therapy (dose, 916-1388 mg/day; mean, 1128.6 mg/day; serum lithium levels, 0.51-0.91 mmol/L; mean, 0.7 mmol/L), from whom 15 received lithium as strictly monotherapy. The mean duration of treatment with lithium was 9.2 years ($SD=6.7$). Five were receiving other psychopharmacological treatments (i.e. other mood stabilizers, or combination with antidepressants and antipsychotics), and two patients were drug-free.

2.3. Cognitive reserve assessment

Cognitive reserve (CR) was assessed following previous literature so as to three proxies were used to reflect it. The first one was defined as education-occupation (CR education-occupation) which included quantifications of educational and work attainment during youth and adulthood. This measure was coded as in a previous study by Solé-Padullés et al. (2009). A second proxy (CR leisure activities) took into account other relevant variables related to cognitive reserve, which included lifetime occupations in leisure, cognitively stimulating, physical and social activities. A third proxy was the subtest Vocabulary of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd version (WAIS-III) as a measure reflecting premorbid crystallized intelligence (Lezak and Loring, 2004). All these proxies attempt to reflect brain usage specifically before illness onset. To obtain the three measures a customized questionnaire was used which delivered three independent scores. The first two proxies ranged from 0 to 19, where higher scores indicated higher CR; and Vocabulary scores were transformed into IQ values. To summarize the information relating the three CR proxies, a composite CR score was obtained for each subject using a factor analysis (with principal components, as in Stern et al. (2005)), which extracted a single factor (composite CR) accounting for 57.3% of the common variance.

2.4. Neuropsychological assessment

To characterize the cognitive functioning, a selected battery that included neuropsychological tasks covering the most impaired cognitive domains in BD, i.e. executive and memory functioning (Martínez-Arán et al., 2004a, 2004b; Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a, 2008b) was administered to all participants.

2.5. Psychosocial functioning assessment

Evaluation of psychosocial functioning was carried out by: (a) the Global Assessment of Functioning scale (GAF), which evaluates both symptom severity and social adjustment; (b) working situation: active (which included those subjects with a full-time or partial-time job, students and housewives), inactive (those unemployed or temporary sick

leave), or retirement (permanent sick leave or pensioner); and (c) the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007). The FAST is a brief scale designed to assess the main functioning problems experienced by psychiatric patients, particularly in bipolar disorder. It comprises 24 items that evaluate impairment in six specific areas of functioning: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time. Low scores correspond to good psychosocial adaptation and high scores, bad psychosocial functioning. The FAST is sensitive to change (Rosa et al., 2011).

2.6. Statistical procedure

Data analyses were carried out with the statistical package SPSS for Windows, version 15 (SPSS Inc., Chicago, Ill.). Demographics, clinical and psychosocial characteristics of groups were compared with *t*-tests. Neuropsychological measures that followed a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test) were grouped in cognitive domains and analyzed with multivariate analysis of variance, controlling by subsyndromal symptoms (YMRS and HAM-D) to establish differences between groups (MANCOVAs).

Those cognitive variables that showed group differences were *z*-transformed and then summed up into a composite score so as to avoid redundant information of separate tests. An Executive Index was calculated by including the following tests: TMT-B, Digit Backwards and Stroop inhibition subscore. A Verbal Memory Index was also calculated using the number of words in immediate and delayed recall of the California Verbal Learning Test (CVLT). And finally, a Visual Memory Index, which included immediate recall and delayed recalled of the Rey Complex Figure. On measures of reaction time (where low scores indicate good performance), *z*-scores were reversed before forming the corresponding composite scores.

To test the hypothesis of the study, linear regression models were carried out, where the dependent variables were: FAST total score, the Executive Index and the two memory indexes. Clinical and psychosocial variables together with CR composite scores were included as predictive factors. Colinearity diagnostics were taken into account for each regression model (Tolerance < 0.1 and VIF > 10 indicated high correlations between factors and bad estimations of coefficients).

Finally, in order to ascertain whether the influence of CR was specific for patients, independent Pearson correlations were carried out per group between CR and FAST, Executive Index, Verbal and Visual Memory Index. To compare differences in the regression slopes between groups of such correlations, i.e. to investigate the interaction between group and CR on psychosocial and cognitive functioning, a general linear model was carried out.

3. Results

3.1. Demographics, clinical, psychosocial and neuropsychological outcomes

The demographic and clinical data for the two groups, patients and controls, are shown in Table 1. BD patients

Table 1 Demographic, clinical, CR proxies and psychosocial variables for euthymic bipolar patients and healthy controls shown as mean (SD) unless otherwise noted.

Variables	Euthymic bipolar patients (n=52)	Healthy controls (n=49)	Statistic	p
Age, y	47.52 (11.9)	48.3 (12.1)	F=0.01	NS
Gender, (number of males, %)	26 (50)	21 (42.8)	$\chi^2=0.47$	NS
Current work status, N (%)				
Active	21 (40.4)	40 (81.6)	$\chi^2=17.9$	<0.001
Inactive	8 (15.4)	2 (4.1)		
Retired/Disabled	23 (44.2)	7 (14.3)		
Positive family history of mental illness, N (%)	39 (75)	18 (36.7)	$\chi^2=15$	<0.001
Education, y	10.7 (2.8)	13.2 (3.2)	F=17.5	<0.001
GAF score	73 (9.5)	NA		
Clinical variables				
YMRS score	1.4 (1.7)	0.6 (1.1)	F=7.1	0.009
HAM-D score	2.4 (2.3)	0.9 (1.4)	F=15.9	<0.001
Age of onset, y	24.5 (10.3)	NA		
No. of hospitalizations	2.7 (2.7)	NA		
Duration of illness, y	22.9 (12.4)	NA		
Total no. of manic episodes	2.6 (2.7)	NA		
Years of stabilization	6 (5.9)	NA		
Lifetime history of psychotic symptoms, N (%)	41 (78.8)	NA		
Lifetime history of seasonal pattern, N (%)	29 (55.8)	NA		
Personal history of suicide attempts, N (%)	20 (38.5)	NA		
Diagnosis, N (%)				
Bipolar I disorder	34 (65.4)	NA		
Bipolar II disorder	18 (34.6)	NA		
Type of current medication, N (%)				
Lithium monotherapy	15 (28.8)	NA		
Lithium+combination	27 (51.9)	NA		
Other	8 (15.4)	NA		
None	2 (3.8)	NA		
Lithium				
Years of treatment	9.2 (6.7)	NA		
Serum lithium levels	0.7 (0.2)	NA		
Lithium dosage	1128.6 (278.7)	NA		
CR proxies				
CR education-occupation	4.9 (3.2)	5.8 (1)	F=3.3	NS
CR leisure activities	6.8 (3)	8.8 (2.5)	F=14.1	<0.001
Vocabulary WAIS III	10.8 (2.7)	13.2 (2.6)	F=20.3	<0.001
Composite CR	-0.4 (1.1)	0.5 (0.7)	F=20.8	<0.001
FAST total score	17.9 (12.2)	3.6 (4.3)	F=60.25	<0.001
Autonomy subscore	1.7 (2.3)	0.5 (0.1)	F=19.1	<0.001
Occupational subscore	6.9 (6.2)	3.1 (0.4)	F=34	<0.001
Cognitive subscore	3.9 (3.1)	0.8 (0.9)	F=44.9	<0.001
Financial subscore	0.4 (1)	0 (0)	F=8.6	0.004
Relationship subscore	3 (2.8)	0.5 (1.1)	F=33.4	<0.001
Leisure subscore	2 (1.6)	1 (0.1)	F=16.3	<0.001

Values represent mean (SD) unless otherwise specified. Statistics of between-subject effects from the multivariate analyses of variance. Abbreviations: GAF=Global Assessment of Functioning, YMRS=Young Mania Rating Scale, HAM-D=Hamilton Rating Scale for Depression, CR= cognitive reserve, NA=Not applicable, NS=Not significant, FAST=Functioning Assessment Short Test.

and healthy controls were comparable in terms of age and gender, while the two groups showed differences in years of education. Consequently, with regard to CR, healthy

controls displayed higher scores than bipolar patients in the CR leisure activities measures, Vocabulary and CR composite score (Table 1). Also, differences between groups

Table 2 Neuropsychological Test Results: Comparison of Euthymic Bipolar Patients and Healthy Controls.

Neurocognitive Tests	Euthymic bipolar patients (N=52)	Healthy controls (N=49) ^a	F (group) ^b	P _(Young, Ham-D)
TMT part B	117 (72.2)	62.1 (26)	12.9	0.001
WAIS-III digit span backward	5.1 (2)	6.5 (1.8)	9.3	0.003
Stroop inhibition	34.9 (11.9)	45.9 (9.6)	18.3	0.0004
CVLT total words	48.1 (12.1)	58.9 (7.5)	19.3	0.00003
CVLT immediate recall	11.2 (3.7)	13.9 (2)	29.2	<0.0001
CVLT delayed recall	11.21 (3.1)	14.6 (1.6)	26.6	<0.0001
RCFT immediate recall	18.2 (6.5)	25.2 (4.8)	16.9	<0.0001
RCFT delayed recall	19.3 (7.3)	25.2 (5.5)	9.96	0.002

Abbreviations: CVLT=California Verbal Learning Test, TMT=Trail Making Test, RCFT=Rey Complex Figure Test.

^aValues shown as mean (SD).

^bStatistics of between-subject effects from the multivariate analyses of covariance.

were found in HAM-D and YMRS scores, which suggest the presence of subclinical symptoms in BD patients. As regards to psychosocial adjustment, the bipolar group showed worse adaptation as reflected by work status and FAST score (Table 1); bipolar patients had significantly higher FAST scores (17.9 ± 12.2) than control subjects (3.6 ± 4.3).

The MANCOVA of executive domain revealed that euthymic bipolar outpatients differed significantly from healthy subjects ($F=8.1$; $df=3$, 88; $p=0.00008$). As shown in Table 2, bipolar outpatients performed significantly worse on executive tasks: digit backward, TMT-B, and Stroop inhibition. The MANCOVA of verbal memory also showed a significant main effect of group ($F=9.7$; $df=3$, 91; $p=0.00001$), in all the tests included (see Table 2). Finally, visual memory domain also showed a group difference ($F=9.6$; $df=2$, 89; $p=0.0001$) in which bipolar patients had worse performance than healthy controls in the two tasks.

3.2. Linear regression models

Linear regression models were performed using stepwise method. In the first one, where the dependent variable was the FAST total score, the following predictive variables were included: current age, age at illness onset, duration of illness, period of clinical stabilization (in years) and CR composite score. The model explained 54.4% of the variance ($R^2=0.544$; $F=18.7$; $df=3$, 50; $p<0.001$; see Fig. 1A), which let in three of the variables (age at onset $\beta=0.43$, $p=0.0003$, Tolerance=0.78, VIF=1.3; duration of illness $\beta=0.61$, $p<0.0001$, Tolerance=0.8, VIF=1.2; and CR composite scores $\beta=-0.47$, $p<0.0001$, Tolerance=0.9, VIF=1.04). The second model which predicted Executive Index included the same predictive variables: current age, age at illness onset, duration of illness, period of clinical stabilization (in years) and CR composite score. The model accounted for a 55.2% of the variance ($R^2=0.552$; $F=18.5$; $df=3$, 45; $p<0.0001$; see Fig. 1B), letting in age at onset ($\beta=-0.48$, $p=0.0001$, Tolerance=0.76, VIF=1.3), duration of illness ($\beta=-0.51$, $p<0.0001$, Tolerance=0.82, VIF=1.2) and CR composite scores ($\beta=0.62$, $p<0.0001$, Tolerance=0.9, VIF=1.1). In the third model, in which the dependent variable was the Verbal Memory Index, the explained variance was more discrete (24%; $R^2=0.238$;

$F=4.9$; $df=3$, 47; $p=0.005$), and estimated coefficients were biased: current age $\beta=-3.1$, $p=0.005$, Tolerance=0.02, VIF=68.9), age at onset ($\beta=2.4$, $p=0.01$, Tolerance=0.02, VIF=51) and duration of illness ($\beta=2.8$, $p=0.01$, Tolerance=0.01, VIF=72.7). The last model which predicted visual memory explained 39% of variance ($R^2=0.389$; $F=14.9$; $df=2$, 47; $p<0.0001$; see Fig. 1C), and the predictive variables were current age ($\beta=-0.44$, $p=0.0003$, Tolerance=1, VIF=1) and CR composite score ($\beta=0.44$, $p=0.0004$, Tolerance=1, VIF=1).

In the group of euthymic bipolar patients, correlation results showed a significant relation of CR with total FAST ($r=-0.47$, $p=0.001$), with Executive Index ($r=0.52$, $p<0.001$), with Verbal Memory Index ($r=0.29$, $p=0.04$) and Visual Memory Index ($r=0.44$, $p=0.001$). By contrast, in the healthy control group CR did not show a significant correlation with FAST ($p>0.1$) but with cognitive indexes: Executive Index ($r=0.39$, $p=0.007$), Verbal Memory Index ($r=0.38$, $p=0.009$) and Visual Memory Index ($r=0.64$, $p<0.001$). As expected from the visual inspection of the scatter plots and regression slopes by group displayed in Fig. 2, the slope for bipolar patients differed significantly from the one observed for healthy controls in FAST total scores ($t=3.94$; $p=0.0005$), whereas in cognitive composite scores both groups were comparable in all cases.

4. Discussion

The main finding of the present study is that CR has proven to be a significant predictor of cognitive and psychosocial functioning in euthymic bipolar outpatients. This result indicates that individual differences of brain characteristics and usage before illness onset can influence the neuropsychological deficits and psychosocial adaptation in a neuropsychiatric disorder such as BD. The significant associations between CR and clinical variables related to the course of the disorder may be indicative of a milder clinical manifestation in those with higher cognitive reserve.

To the best of our knowledge this is the first study investigating the possible effects of cognitive reserve in bipolar disorder. To date, CR has been mainly studied in neurological disorders, especially in dementia (Stern, 2009) and other brain diseases (Cader et al., 2006; Pai and Tsai, 2005). Fewer investigations have been carried out in

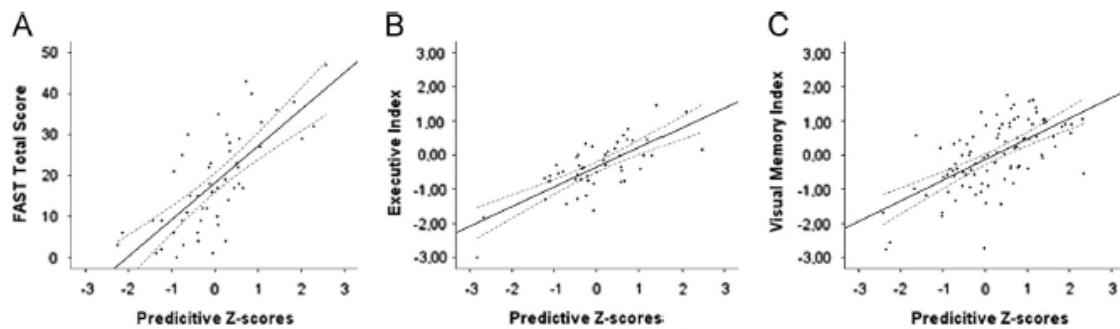


Fig. 1 Scatterplots of stepwise regression models. A) Prediction of FAST scores by means of age at onset ($\beta=0.43$), duration of illness in years ($\beta=0.61$) and CR composite scores ($\beta=-0.47$), explaining a 54.4% of variance. B) Prediction of cognitive performance on executive composite score by means of age at onset ($\beta=-0.48$), duration of illness ($\beta=-0.51$) and CR composite scores ($\beta=0.62$), which explained a 55.2% of variance. C) Prediction of cognitive performance on visual memory composite score by means of current age ($\beta=-0.44$) and CR composite scores ($\beta=0.44$), which explained a 39% of variance.

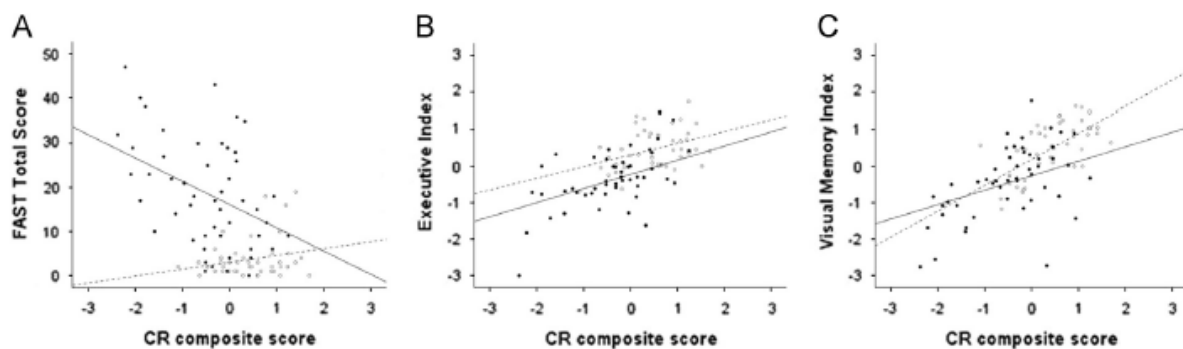


Fig. 2 Scatter plots displaying correlations between the composite CR and FAST (A), Executive Index (B) and Visual Memory Index (C) for euthymic bipolar patients (black dots and solid line) and healthy controls (white dots and dotted line). r values are given in the text.

psychiatric disorders and most have referred to schizophrenia (Barnett et al., 2006; De la Serna et al., 2013; Khandaker et al., 2011; Leeson et al., 2009; Munro et al., 2002). Barnett and colleagues proposed that cognitive reserve could influence not only in decreasing the risk of succumbing to schizophrenia, but also in the severity of symptoms and functional outcome of patients. In this direction, Munro et al. (2002) showed that social and functional outcome is better in patients with schizophrenia who had higher childhood intelligence, one of the cognitive reserve proxies. More recently, in a two-year follow-up study of 35 young patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder, De la Serna et al. (2013) concluded that CR could predict working memory and attention tasks performance, showing greater predictive capacity than premorbid intelligence. Another study already suggested that neuropsychological performance and social adaptation would not be a function of premorbid IQ but of current intelligent abilities (Leeson et al., 2009). Therefore, these two previous studies together with our findings may be suggestive that CR is a better predictor of illness manifestations than premorbid intelligence.

Previous research has demonstrated an association between duration of bipolar disorder and psychosocial status and cognitive impairment (Donaldson et al., 2003; Mur et al., 2008a). In addition, a work by Rosa et al. (2009) showed that patients with bipolar disorder present significant functional

impairment even during euthymia, which appears to be influenced by cognitive deficits (Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a) and clinical course (Bonnin et al., 2010; Mur et al., 2009; Torrent et al., 2012). Therefore, it seems reasonable that the concept of CR would be underlying the psychosocial and neuropsychological outcomes of BD. However, the role of CR on psychiatric disorders is not as clear as expected, since CR is not independent from clinical symptoms, especially for schizophrenia, where the accumulation of CR is interfered by the disorder onset (Barnett et al., 2006). In the case of BD, in which the premorbid cognitive performance and functionality could differ from schizophrenia (Cannon et al., 2002), patients would have had the opportunity to be exposed to educational, cultural, social and physical environments during adolescence and early adulthood, so the concept of CR can explain part of the long-term outcomes. The CR model may also better apply to bipolar disorder because, as opposed to schizophrenia, it is unclear that neurodevelopment is impaired and most deficits appear to be progressive along recurrences and illness course (Goodwin et al., 2008; Lewandowski et al., 2011; López-Jaramillo et al., 2010). According to the cognitive and brain reserve hypothesis (Stern, 2009), and considering BD patients as individuals presenting some degree of brain dysfunction, the present findings could be interpreted as indications that for a given functional level, those with higher reserve would have more brain pathology. However, the usage of functional neural

compensation mechanisms would be more effective in such cases, allowing a better social, occupational and cognitive adaptation. An alternative but not mutually exclusive interpretation of the results is that CR may have directly acted positively upon brain health during brain maturity in patients that would eventually develop BD. Here, those patients with high CR estimates would present larger brains or greater volumes in specific areas or networks, allowing better social and cognitive functioning despite the disease. In this regard there is evidence of positive associations between measures of education (one core measure of CR) and larger whole-brain or heteromodal areas in healthy aging (e.g. Bartrés-Faz et al., 2009; Solé-Padullés et al., 2009). Complementarily, in the field of pathology, recent findings indicate that greater exposure to high CR variables in midlife could directly (and partially) prevent amyloid beta (A β) deposition, a hallmark neuropathological marker for Alzheimer's disease, as revealed by amyloid imaging (Landau et al., 2012). Studies incorporating functional and structural neuroimaging data in BD patients should help to further understand the nature of the observed associations.

A further interesting finding of our study is that CR was specifically associated with psychosocial adaptation and cognitive performance in the sample of patients, while such associations were only observed with cognitive functioning in the group of healthy subjects. This latter relation is in accordance with the definition of CR provided by Stern, which asserted that cognitive reserve may allow for more flexible strategies, generally assessed with neuropsychological tasks (Tucker and Stern, 2011).

This study has some limitations and therefore has to be seen as a first step for further research. First, the sample represents a mid-late stage of the illness, showing unusually good adherence to treatment, scarcely medicated and with long period of euthymia, which can call into question the generalizability of CR to any stage of BD. However, the fact that medication regimens were not particularly complex can also be considered a strength (Nivoli et al., 2013), given that medication may influence cognitive performance. In fact, lithium has been reported to be either neuroprotective or neurotoxic (Fountoulakis et al., 2008). While some patients may complain of subjective impairment consisting on cognitive slowing and loss of interest over the long term, our own research does not show that this actually evolves into objective cognitive deterioration (Mora et al., 2013). Furthermore, there is no reason to believe that lithium treatment may influence a construct such as cognitive reserve, which is based on premorbid parameters. Further studies should address whether RC estimates modulate the potential cognitive side effects of some medications, as a factor helping to explain interindividual differences.

A second limitation has to do with methodological issues derived from the cross-sectional design, which does not allow analysis of cause-effect relationships between the variables studied and CR. Longitudinal studies are needed to define the exact relationship between cognitive and functional domains with CR in bipolar disorder. In any case, when collecting CR proxies, patients were asked refer to past times, which may confer some validity to the estimation of cerebral reserve. Finally, the amount of pathology of the patients with bipolar disorder can only be inferred as neither neuroimaging nor biomarker data (Rosa et al., 2014) was available for this sample. Nevertheless, the proxies

used to measure CR are considered sensitive surrogates for both the functionality and the structure of the brain. In this regard, the results of the correlations suggest that the characteristics of the patients' brains might be different from the brain of control subjects.

In conclusion, the current study is a preliminary research that examines the association between CR, cognitive performance and psychosocial functioning in bipolar disorder. Our findings suggest that CR, a new concept recently applied in psychiatry, may contribute to psychosocial and neuropsychological outcomes in BD, and may be applied in research and clinical interventions. In other words, implementing programs that enhance cognitive reserve in BD patients in the early stages of the disease or in those at risk of developing the disease may minimize the decline on cognitive and psychosocial functioning in the future. This may represent a new avenue to sum up with functional remediation techniques (Martínez-Arán et al., 2011; Torrent et al., 2013) and moving towards stratified medicine (Schumann et al., 2014; Vieta, 2014). Our study suggests that CR may emerge as a key player in the functional outcome of bipolar patients, and interventions enhancing CR may help prevent cognitive and functional impairments in this condition.

Role of funding source

This study was financially supported by the following: an IRBLleida (Biomedicine Research Institute) Contest for a research project for Medical Registers (P10062); and a Spanish FIS-MSC Grant (PI11/01956). M.J.P. is funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación of the Spanish Government and by the Instituto de Salud Carlos III through a 'Miguel Servet' research contract (CP10-00393), co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) (2007-2013).

Contributors

Authors IF, MM and MJP designed the study and wrote the protocol. DBF and EV contributed to the final design of the study. Authors IF and EM managed the literature searches. Authors IF, DBF and MJP undertook the statistical analyses, and authors IF and MM wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

E.V. has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the following companies: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Elan, Eli Lilly, Forest Research Institute, Geodon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer Inc., Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Schering-Plough, Shire, Sunovion, Takeda, United Biosource Corporation, and Wyeth. E.V. has received research funding from the Spanish Ministry of Science and Innovation, the Stanley Medical Research Institute and the 7th Framework Programme of the European Union. The rest of the authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

We thank the staff of the Department of Psychiatry of Hospital Santa Maria, Lleida; the neuropsychologists, Núria Vidal and Montse

Terés; and also thank the patients and healthy controls who participated in the study for their kind cooperation.

References

- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771-785.
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36, 1053-1064.
- Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Rami, L., Bosch, B., Bargalló, N., Falcón, C., Sánchez-Valle, R., Molinuevo, J.L., 2009. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol. Psychol.* 80, 256-259.
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156-160.
- Bonnín, C.M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Solé, B., Reinares, M., Rosa, A.R., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Ayuso-Mateos, J.L., Ferrer, M., Vieta, E., Torrent, C., 2012. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J. Affect. Disord.* 136, 650-659.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1-20.
- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., Matthews, P.M., 2006. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 129, 527-537.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 449-456.
- Catalá-López, F., Gènova-Maleras, R., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., 2013. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 1337-1339.
- De la Serna, E., Andrés-Perpiñá, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartrés-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Mayoral, M., Graell, M., Otero, S., Guardia, J., Castro-Fornieles, J., 2013. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 125-131.
- Donaldson, S., Goldstein, L.H., Landau, S., Raymont, V., Frangou, S., 2003. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 86-93.
- Fountoulakis, K.N., Vieta, E., Bouras, C., Notaridis, G., Giannakopoulos, P., Kaprinis, G., Akiskal, H., 2008. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11, 269-287.
- Gale, C.R., Batty, G.D., McIntosh, A.M., Porteous, D.J., Deary, I.J., Rasmussen, F., 2013. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol. Psychiatry* 18, 190-194.
- Goodwin, G.M., Martínez-Arán, A., Glahn, D.C., Vieta, E., 2008. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 787-793.
- Gyulai, L., Bauer, M.S., Marangell, L.B., Dennehy, E.B., Thase, M. E., Otto, M.W., Zhang, H., Wisniewski, S.R., Miklowitz, D.J., Rapaport, M.H., Baldassano, C.F., Sachs, G.S., 2008. Correlates of functioning in bipolar disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 41, 51-64.
- Khandaker, G.M., Barnett, J.H., White, I.R., Jones, P.B., 2011. A quantitative meta-analysis of population-based studies of pre-morbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 132, 220-227.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 166, 50-57.
- Landau, S.M., Marks, S.M., Mormino, E.C., Rabinovici, G.D., Oh, H., O'Neil, J.P., Wilson, R.S., Jagust, W.J., 2012. Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Arch. Neurol.* 69, 623-629.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R.E., Hutton, S.B., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2009. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 107, 55-60.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 41, 225-241.
- Lezak, M.D.H.D., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment* 4th ed. Oxford University Press, New York.
- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Vieta, E., 2010. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 12, 557-567.
- Martínez-Arán, A., Torrent, C., Solé, B., Bonnín, C.M., Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 7, 112-116.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugué, E., Daban, C., Salamero, M., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 6, 224-232.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 262-270.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103-113.
- Mora, E., Portella, M.J., Forcada, I., Vieta, E., Mur, M., 2013. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol. Med.* 43, 1187-1196.
- Munro, J.C., Russell, A.J., Murray, R.M., Kerwin, R.W., Jones, P.B., 2002. IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 139-142.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2009. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 42, 148-156.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2007. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1078-1086.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008a. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 69, 712-719.

- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008b. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 373-381.
- Nivoli, A.M.A., Colom, F., Pacchiarotti, I., Murru, A., Scott, J., Valentí, M., Mazzarini, L., Del Mar Bonnin, C., Sánchez-Moreno, J., Serretti, A., Vieta, E., 2013. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime pharmacological and biophysical treatment options. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 263-275.
- Pai, M.C., Tsai, J.J., 2005. Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia* 46 (Suppl 1), S7-S10.
- Payá, B., Rodríguez-Sánchez, J.M., Otero, S., Muñoz, P., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Soutullo, C., Baeza, I., Rapado-Castro, M., Sáenz-Herrero, M., Moreno, D., Arango, C., 2013. Premorbid impairments in early-onset psychosis: differences between patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 146, 103-110.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., Davidson, M., 2002. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 2027-2035.
- Rosa, A., Reinares, M., Amann, B., Popovic, D., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Bonnin, C.M., Solé, B., Valentí, M., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2011. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord.* 13, 679-686.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2009. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar. Disord* 11, 401-409.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5.
- Rosa, A.R., Singh, N., Whitaker, E., de Brito, M., Lewis, A.M., Vieta, E., Churchill, G.C., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2014. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Psychol. Med.* 44, 2409-2418.
- Schulz, J., Sundin, J., Leask, S., Done, D.J., 2014. Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophr. Bull.* 40, 143-151.
- Schumann, G., Binder, E.B., Holte, A., de Kloet, E.R., Oedegaard, K.J., Robbins, T.W., Walker-Tilley, T.R., Bitter, I., Brown, V.J., Buitelaar, W., Ciccocioppo, R., Cools, R., Escera, C., Fleischacker, W., Flor, H., Frith, C.D., Heinz, A., Johnsen, E., Kirschbaum, C., Klingberg, T., Lesch, K.-P., Lewis, S., Maier, W., Mann, K., Martinot, J.-L., Meyer-Lindenberg, A., Müller, C. P., Müller, W.E., Nutt, D.J., Persico, A., Perugi, G., Pessiglione, M., Preuss, U.W., Roiser, J.P., Rossini, P.M., Rybakowski, J.K., Sandi, C., Stephan, K.E., Undurraga, J., Vieta, E., van der Wee, N., Wykes, T., Haro, J.M., Wittchen, H.U., 2014. Stratified medicine for mental disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 5-50.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junque, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargallo, N., Jurado, M. A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1114-1124.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448-460.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015-2028.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K.E., Hilton, H.J., Flynn, J., Sackeim, H., van Heertum, R., 2005. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb. Cortex* 15, 394-402.
- Torrent, C., Bonnin Cdel, M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B.L., González-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibáñez, Á., García-Portilla, M.P., Tabarés-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Solé, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Ayuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernández, P., Landín-Romero, R., Alonso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernández, M., Ugarte, A., Subirà, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchón, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegria, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galván, G., Saiz, P.A., Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Fuentes-Durá, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchán-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852-859.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A.R., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., Vieta, E., 2012. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 73, e899-e905.
- Tucker, A.M., Stern, Y., 2011. Cognitive reserve in aging. *Curr. Alzheimer Res.* 8, 354-360.
- Vieta, E., 2014. The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 323-327.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., Lewis, G., 2004. A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 354-360.

ARTÍCULO 2



The Lifetime of Experiences Questionnaire as a predictive variable of psychosocial and neurocognitive functioning in bipolar disorder.

Irene Forcada¹, Maria Mur¹, Ester Mora², Montserrat Martínez-Alonso³, Montse Teres¹, Eduard Vieta⁴, David Bartrés-Faz⁵, Maria J. Portella⁶.

¹*Psychiatric Service, Hospital Santa Maria, University of Lleida, IRBLleida (Biomedicine Research Institute), Lleida, Spain*

²*Children and Adolescents Center of Mental Health, Sant Joan de Déu, University of Lleida, IRBLleida (Biomedicine Research Institute), Lleida, Spain*

³*Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat de Lleida, Lleida, Spain*

⁴*Bipolar Disorders Program, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain*

⁵*Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Fac. Medicina, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain*

⁶*Departament de Psiquiatria. Institut d'Investigacions Biomèdiques-Sant Pau (IIB-Sant Pau). Hospital de la Sant Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM, Barcelona, Spain.*

KEY WORDS: bipolar disorder, proxies of cognitive reserve, psychosocial functioning, neuropsychology.

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to verify previous results about the weight of cognitive reserve (CR) in psychosocial and cognitive functioning in bipolar disorder (BD) measured by Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ).

Methods: The study included 52 patients meeting DSM-IV-TR criteria for BD type I or II, who were assessed with a cognitive battery tapping into executive and memory functioning. CR was evaluated by two questionnaires obtaining two different composite scores, CR and LEQ composite score. Multivariate linear regression models previously published (Forcada et al., 2015) with Functioning Assessment Short Test (FAST), executive index, visual and verbal memory index as dependent variables were checked by computing the fitted values using the LEQ composite score instead of CR composite score.

Results: No one of the four models was verified, with lower percentage of explained variability in all of them using LEQ composite score. The regression analyses revealed that LEQ composite score was a significant predictive variable of executive index ($\beta=0.45$, $p<0.001$), verbal ($\beta=0.3$, $p=0.03$) and visual memory ($\beta=0.5$, $p<0.001$) index, but did not predict the FAST.

Conclusions: The LEQ composite score showed a lower predictive value than CR composite score and did not explain psychosocial functioning. But, this study emphasize the role of CR in psychosocial and cognitive functioning in bipolar disorder.

INTRODUCTION

Cognitive reserve is a construct recently applied in psychiatry (Barnett et al., 2006). Initially, it was defined as the hypothesized capacity of an adult brain to cope with brain pathology in order to keep at minimum illness manifestations (Stern, 2002). The original formulation of the concept of reserve derived from brain sizes or neural count, which suggested that larger brains could sustain more insult before clinical symptoms emerged (Pernecky et al., 2010; Schofield et al., 1997). This type of reserve was named brain reserve (Stern, 2009) and it was measured by standard proxies including brain sizes (Katzman, 1993) and/or neural count (Mortimer et al., 1981). However, cognitive reserve refers to the ability to make flexible and efficient use of available brain reserve when performing tasks (Stern, 2002). In this direction, CR is considered an active mechanism based on the application of resources learned as a result of education, profession, or premorbid intelligence (Stern, 2009). But the different ways of understanding the concept of CR determine to a large extent the measures used to quantify it. Thus, in the absence of a single direct cognitive, functional, neuronal or structural measure of CR, a number of psychosocial, clinical and demographic variables are used as proxies. The most commonly used proxy measures for CR are education, occupation, social class and engagement with leisure, cognitive and physical activities (Barnett et al., 2006; Hindle et al., 2015; Stern, 2009; Tucker and Stern, 2011). Some of these proxies have been combined via questionnaires; in our recent research (Forcada et al., 2015) a single composite measure of CR was created based upon the one developed by Stern and colleagues (Stern et al., 2005). This measure emerged from the integration of different proxies, two of them, which referred to education-occupation and leisure activities, were determined via a questionnaire developed by Solé-Padullés and colleagues (Bartrés-Faz and Arenaza-Urquijo, 2011; Solé-Padullés et al., 2009).

Another interesting questionnaire is the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ) developed by Valenzuela & Sachdev (Valenzuela and Sachdev, 2007), which encompasses early life education, midlife social and occupational activities and later-life cognitive and social interactions. In both questionnaires, a higher score reflects a higher CR. In our previous study,

CR composite score resulted as a predictive factor of neuropsychological and psychosocial functioning in euthymic bipolar patients (Forcada et al., 2015). Thus, the aim of this study in a sample of euthymic bipolar patients is to verify previous results about the weight of CR, measured by LEQ, in psychosocial and cognitive functioning. And if this might not be possible, to assess LEQ's predictive value in functional and cognitive outcome.

METHODS

Subjects

Patients had been enrolled into the study from the Lithium Clinic Program at Hospital Santa Maria, Lleida, Spain. Inclusion criteria for patients required fulfillment of DSM-IV-TR criteria for bipolar I or II disorder and to be in remission for at least three months. Patients were characterized as euthymic if they had a total score below 8 in the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D; 17-item) and a total score below 6 in the Young Mania Rating Scale (YMRS) for at least 3 months at the time of assessment. Exclusion criteria were the following: significant physical or neurologic illness, substance abuse or dependence in the last 12 months and electroconvulsive therapy (ECT) in the preceding year.

The present sample included up to 52 patients with BD who agreed to participate and who were evaluated at a full clinical interview by a psychiatrist; the evaluation included demographic, clinical and treatment assessment. Patients also had blood and urine tests, including thyroid function, serum lithium levels, and urine drug control. The study was approved by the Local Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all patients.

Demographic and clinical data

Demographics and clinical data were systematically obtained and included the following information: age, gender, years of education, current job status, family history of mental illness, age at illness onset, duration of illness, age at first psychiatric hospitalization, number of prior manic episodes and hospitalizations, years of stabilization, presence or absence

of psychotic symptoms, presence or absence of seasonal pattern and suicide attempts, and subtypes of bipolar diagnoses (I or II).

Forty-two outpatients were receiving lithium therapy (dose, 916-1388 mg/day; mean, 1128.6 mg/day; serum lithium levels, 0.51-0.91 mmol/L; mean, 0.7 mmol/L), from whom fifteen received lithium as monotherapy strictly. The mean duration of treatment with lithium was 9.2 years (SD=6.7). Eight were receiving other psychopharmacological treatments (i.e. other mood stabilizers, or combination with antidepressants and antipsychotics), and two patients were drug-free.

Cognitive reserve assessment

Cognitive reserve (CR) was assessed via two questionnaires. Firstly, following previous literature and research (Forcada et al., 2015; Solé-Padullés et al., 2009), the “Variables related with cognitive reserve” questionnaire was used. This questionnaire includes two main domains of CR, education–occupation (CR education–occupation) and leisure activities (CR leisure activities). The education-occupation domain contains quantifications of educational and work attainment during youth and adulthood. The second domain of the questionnaire, CR leisure activities, take into account other relevant variables related to CR as leisure and cognitively stimulating activities, physical tasks and social life. This questionnaire is gathered with scores from 0 to 25, the greater the score indicating increased CR. In addition, the subtest Vocabulary of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd version (WAIS- III) was evaluated as a third proxy reflecting premorbid crystallized intelligence (Lezak and Loring, 2004). To summarize the information relating the CR education–occupation, CR leisure activities and Vocabulary WAIS- III subtest, a composite CR score was obtained for each subject using a factor analysis (with principal components, as in Stern et al., 2005), which extracted a single factor (CR composite score) accounting for 57.3% of the common variance.

The second questionnaire used to evaluate CR was “The lifetime of experiences questionnaire” (LEQ) (Valenzuela and Sachdev, 2007). This questionnaire assesses educational, occupational

and cognitive lifestyle activities at different stages through life: young adulthood, mid and late life, and is constructed around two major dimensions: (a) Life-stages and (b) Specific versus non-specific mental activity. Every stage of life contains specific and non-specific questions, and a score is given to the three stages. To summarize the scores relating life-stages, a composite score was calculated for each subject using a single factor (LEQ composite score) accounting for 61% of the common variance.

Neuropsychological assessment

To characterize the cognitive functioning, a selected battery that included neuropsychological tasks covering the most impaired cognitive domains in BD, i.e. executive and memory functioning (Martínez-Arán et al., 2004a, 2004c; Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a, 2008b) was administered to all participants. This battery included:

- a) Vocabulary, Block Design and Digits Subtests from WAIS-III (Wechsler, 2001);
- b) Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1981);
- c) Stroop Colour and Word Test (Trenerry et al., 1988);
- d) FAS verbal fluency task of the Controlled oral Word Association Test/Categories (Spreen and Strauss, 1998);
- e) Trail making Test (TMT), parts A (TMT-A) and B (TMT-B) (Tombaugh et al., 1998);
- f) Conners continuous Performance Test II (CPT-II) (Conners, 2000);
- g) The California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1987);
- h) Rey Complex figure (RCFT) (Meyers and Meyers, 1995).

Psychosocial functioning assessment

Evaluation of psychosocial functioning was carried out by: (a) the Global Assessment of Functioning scale (GAF), which evaluates both symptom severity and social adjustment; (b)

working situation: active (which included those subjects with a full-time or partial-time job, students and housewives), inactive (those unemployed or temporary sick leave, permanent sick leave or pensioner); and (c) the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007). The FAST is a brief scale designed to assess the main functioning problems experienced by psychiatric patients, particularly in bipolar disorder. It comprises 24 items that evaluate impairment in six specific areas of functioning: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time. Low scores correspond to good psychosocial adaptation and high scores, bad psychosocial functioning. The FAST is sensitive to change (Rosa et al., 2011).

Statistical procedure

Data analyses were carried out with the statistical package SPSS for Windows, version 15 (SPSS Inc., Chicago, Ill.). Frequency distributions were calculated for categorical variables, and mean values were computed for continuous variables.

To test the normality of the CR proxies in the sample distribution the Shapiro-Wilk test was used, and the Kolmogorov-Smirnoff test was used to test the normality of neuropsychological variables. Following previous research (Forcada et al., 2015) cognitive indexes were used to evaluate neurocognitive functioning in bipolar patients: executive index, verbal and visual memory index.

Firstly, to ascertain the strength of association between both CR's questionnaires, Pearson's correlations were carried out between CR proxies.

To test the hypothesis of the current study, the multivariate linear regression models previously published (Forcada et al., 2015) with FAST, executive index, visual and verbal memory index as dependent variables were checked by computing the fitted values using the LEQ composite score in place of CR and then estimating their coefficients of determination. For each model, if the coefficient of determination using LEQ is not lower than the original one, the model is verified. For no verified results, new multivariate linear regression models were carried out with

the LEQ composite score as a predictive factor. Colinearity diagnostics were taken into account for each regression model (Tolerance < 0.1 and VIF > 10 indicated high correlations between factors and bad estimations of coefficients).

RESULTS

Demographic and clinical data

Description of demographic, clinical, neuropsychological and psychosocial data of sample is provided in table 1. Of the 52 bipolar patients (65.4% BD type I, 34.6% BD type II) 50% were female; age averaged [mean \pm standard deviation (SD)] 47.5 ± 11.9 ; education averaged 10.7 ± 2.8 ; 40.4% were employed (full or part time). Mean of age at onset was 24.5 (10.3), mean of duration of illness was 22.9 (12.4) and 61.5% presented manic predominant polarity. Mean scores of YMRS and HAM-D were 1.4 (1.7) and 2.4 (2.3), respectively; therefore all patients were euthymic.

Correlations between cognitive reserve proxies

The CR composite score was more associated with CR education-occupation ($r=0.9$, $p<0.001$) than with CR leisure activities ($r=0.73$, $p<0.001$). And the two main proxies of both questionnaires, CR and LEQ composite scores, were significantly correlated ($r=0.78$, $p<0.001$) as it is shown in figure 1.

LEQ composite score vs CR composite score as predictive factor

In the results of previous research (Forcada et al., 2015) the CR composite score emerged as a predictive variable for FAST and the three neuropsychological indexes: executive function, verbal and visual memory. In the current study, the coefficient of determination (R^2), using the same previous models, was estimated using LEQ composite score instead of CR composite score. None of the four models was verified, with lower percentage of explained variability in all of them using LEQ composite score than CR composite score (see table 2). In the first model where the dependent variable was the FAST the new R^2 was 0.27 vs 0.52

($F=16.9$; $df=3, 50$; $p<0.001$) in previous results. In the model predicting executive index the new R^2 was 0.36 vs 0.61 ($F=23.7$; $df=3, 48$; $p<0.001$). The new R^2 of the third model which predicted verbal memory index was 0.25 vs 0.36 ($F=8.9$; $df=3, 50$; $p<0.001$). And finally, in the last model where the dependent variable was visual memory index the new R^2 was 0.36 vs 0.44 ($F=12$; $df=3, 49$; $p<0.001$).

Different linear regression models

Since the previous published regression models were not verified with the LEQ composite score, different regression models were performed (see table 3). In these new models the dependent and independent variables were the same but CR composite score was replaced by LEQ composite score. In the first one, the dependent variable was the FAST total score, this model explained 37% of the variance ($R^2=0.37$; $F=8.2$; $df=3, 45$; $p<0.001$) which let in age at illness onset ($\beta=0.41$, $p=0.009$, Tolerance=0.66, FIV=1.5) and duration of illness ($\beta=0.72$, $p<0.001$, Tolerance=0.66, FIV=1.5); and LEQ composite score ($\beta=-0.18$, $p=0.1$, Tolerance=0.99, FIV=1) did not enter as a significant variable in this model. The second model which predicted Executive Index accounted for a 45.8% of the variance ($R^2=0.458$; $F=11.2$; $df=3, 43$; $p<0.001$) letting in age at onset ($\beta=-0.43$, $p=0.004$, Tolerance=0.68, FIV=1.5), duration of illness ($\beta=-0.65$, $p<0.001$, Tolerance=0.67, FIV=1.5) and LEQ Composite score ($\beta=0.45$, $p<0.001$, Tolerance=0.99, FIV=1). In the third model, in which the dependent variable was the Verbal Memory Index, the explained variance was more discrete 29.3% ($R^2=0.293$; $F=5.8$; $df=3, 45$; $p=0.002$) letting in different variables: current age ($\beta=-0.34$, $p=0.01$, Tolerance=0.98, FIV=1), years of stabilization ($\beta=-0.28$, $p=0.03$, Tolerance=0.99, FIV=1) and LEQ composite score ($\beta=0.3$, $p=0.03$, Tolerance=0.99, FIV=1). The last model which predicted Visual Memory Index explained 36.7% of variance ($R^2=0.367$; $F=7.7$; $df=3, 43$; $p<0.001$) and the predictive variables were age at onset ($\beta=-0.36$, $p=0.02$, Tolerance=0.66, FIV=1.5), duration of illness ($\beta=-0.41$, $p=0.01$, Tolerance=0.67, FIV=1.5) and LEQ composite score ($\beta=0.48$, $p<0.001$, Tolerance=0.99, FIV=1).

Therefore, LEQ composite score showed a lower predictive value than CR composite score and did not explain psychosocial functioning measured by FAST total score.

DISCUSSION

The major findings of this study are: (i) the LEQ composite score has a significant predictive value of neurocognitive functioning in euthymic bipolar patients; (ii) the LEQ composite score has a very significant correlation with the CR composite score; (iii) the CR composite score has a better predictive value of cognitive functioning; and (iv) the LEQ composite score is not associated with psychosocial outcome, in contrast to the CR composite score.

As it was said before, CR is a recent concept applied in psychiatry, which involves several factors as premorbid IQ, education, occupation, social interactions, physical activity and intellectual pursuits. All this variables which are descriptive of lifetime experience are commonly used as proxies for CR that may provide individuals with a set of skills to better manage pathological brain damage (Harrison et al., 2015; Siedlecki et al., 2009). This has been mainly studied in dementia and healthy ageing where evidence that greater educational attainment is associated with a reduced relative risk of developing dementia has been demonstrated in several studies (Evans et al., 1997; Letenneur et al., 1994; Qiu et al., 2001; Stern et al., 1994; White et al., 1994; Zhang et al., 1990). In this direction, an inverse relationship between occupational attainment and incident dementia has been found in a number of studies as well (Valenzuela and Sachdev, 2006).

The construct validity of cognitive reserve has not been tested yet. In order to continue to refer to cognitive reserve as an independent construct it is important to establish that the variables typically used as measures of cognitive reserve are correlated with one another, and that they represent a unique dimension of individual differences that are distinct from other cognitive constructs. Thus, in the present research two questionnaires, which evaluate similar aspects of cognitive reserve, are compared on their predictive capacity of psychosocial and cognitive functioning in BD. The CR composite score was already studied in previous works (de la Serna

et al., 2013; Forcada et al., 2015) and it showed a clear relationship between CR and neuropsychological/psychosocial functioning in schizophrenia and BD, respectively. The LEQ composite score, derived from the questionnaire developed by Valenzuela and colleagues (Valenzuela and Sachdev, 2007), has only been used in dementia and normal ageing. Our findings revealed that the LEQ shows lower predictive value in neuropsychological outcome than CR composite score and no relationship with functional outcome in patients with bipolar disorder. Despite both composite scores (CR and LEQ) were highly correlated, a reasonable explanation of these controverted findings is that LEQ composite score summarizes information exclusively from the questionnaire which covers complex mental activities through the lifespan (Valenzuela and Sachdev, 2007), while CR composite score includes information from the questionnaire developed by Solé-Padullés and colleagues (Solé-Padullés et al., 2009) plus the scoring on Vocabulary of the WAIS III, a proxy of premorbid IQ. Then, the fact of including premorbid IQ as a proxy of CR might give more validity to the CR construct. Some previous studies suggested that an estimate of IQ, or premorbid IQ might actually be a more powerful measure of reserve in some cases (Albert and Teresi, 1999; Alexander et al., 1997; de la Serna et al., 2013; Koenen et al., 2009; Leeson et al., 2009; Stern, 2009). However, the association between higher premorbid IQ and better social and functional outcome has only been observed in patients with schizophrenia (de la Serna et al., 2013; Leeson et al., 2009; Mancuso et al., 2014; Munro et al., 2002; van Winkel et al., 2007), while no accordance exists between the relationship of premorbid IQ with risk of developing bipolar disorder and illness outcomes (Cannon et al., 2002; Reichenberg et al., 2002; Schoeyen et al., 2013; Zammit et al., 2004). Presumably, this is because in BD the premorbid cognitive performance and functionality differs from schizophrenia, exhibiting relatively intact cognitive functioning throughout childhood and adolescence. It is not until the time of over the symptom onset that neuropsychological functioning is found to deteriorate, with neuropsychological deficits detectable by the time of initial diagnosis (Lewandowski et al., 2011). Then, it would be possible that bipolar patients in the early stages of the disease or in those at risk of developing

the disease would have had the opportunity to enhance their CR, contributing to minimize the cognitive and functional decline associated to BD.

Regarding limitations of this study, the first one is that the sample represents a mid-late stage of the illness, with uncommon good adherence to treatment, minimally medicated and with a long period of euthymia which may limit the generalizability of our findings. However, the fact of patients are scarcely medicated could be considered a strength (Nivoli et al., 2013), since medication can modify neuropsychological performance. Second, the design of the study was cross-sectional which does not allow analysis of cause-effect relationships among the variables studied and CR. Therefore, longitudinal studies are needed to define the exact relationship between cognitive and functional domains with CR in bipolar disorder. Third, no instrument for measuring CR has yet been validated and so in the current study CR's proxies published in previous literature were used and compared. Furthermore, a memory bias might exist since the cognitive reserve was measured by questionnaires referring to past life periods. And finally, no neuroimaging or biomarker data was performed which would provide additional and interesting information of CR.

Despite these limitations, this study emphasize the role of CR in psychosocial and cognitive functioning in bipolar disorder, and highlight the significance of premorbid IQ as a CR proxy which may give better construct validity to CR.

FIGURES AND TABLES

Table 1. Demographic, clinical, psychosocial and cognitive variables and CR proxies for euthymic bipolar patients.

<i>Variables</i>	Euthymic Bipolar Patients (n=52)
Age, y	47.52 (11.9)
Gender, (number of males, %)	26 (50)
Current work status, N (%)	
Active	21 (40.4)
Inactive	31 (59.6)
Education, y	10.7 (2.8)
GAF score	73 (9.5)
Clinical Variables	
YMRS score	1.4 (1.7)
HAM-D score	2.4 (2.3)
Age of onset, y	24.5 (10.3)
No. of hospitalizations	2.7 (2.7)
Duration of illness, y	22.9 (12.4)
Total no. of manic episodes	2.6 (2.7)
Years of stabilization	6 (5.9)
Lifetime history of psychotic symptoms, N (%)	41 (78.8)
Manic Predominant Polarity, N (%)	32 (61.5)
Diagnosis, N (%)	
Bipolar I disorder	34 (65.4)
Bipolar II disorder	18 (34.6)
Type of current medication, N (%)	
Lithium monotherapy/combination	42 (80.8)
Other medication	8 (15.4)
None	2 (3.8)
Lithium	
Years of treatment	9.2 (6.7)
Serum lithium levels	0.7 (0.2)
Lithium dosage	1128.6 (278.7)

<i>Variables</i>	Euthymic Bipolar Patients (n=52)
CR proxies	
CR leisure activities	6.8 (3)
CR composite score	-0.4 (1.1)
LEQ composite score	-0.3 (1.1)
FAST total score	17.9 (12.2)
Neuropsychological Tests	
TMT part B	117 (72.2)
WAISS-III digit span backward	5.1 (2)
Stroop inhibition	34.9 (11.9)
CVLT total words	48.1 (12.1)
CVLT immediate recall	11.2 (3.7)
CVLT delayed recall	11.21 (3.1)
RCFT immediate recall	18.2 (6.5)
RCFT delayed recall	19.3 (7.3)
Values represent mean (SD) unless otherwise specified. Abbreviations: YMRS= Young Mania Rating Scale, HAM-D=Hamilton Rating Scale for Depression, CR=Cognitive Reserve, FAST=Functioning Assessment Short Test, CVLT = California Verbal Learning Test, TMT = Trail Making Test, RCFT=Rey Complex Figure Test	

Figure 1. Scatter plot displaying correlation between the CR composite score and the LEQ composite score in euthymic BD patients.

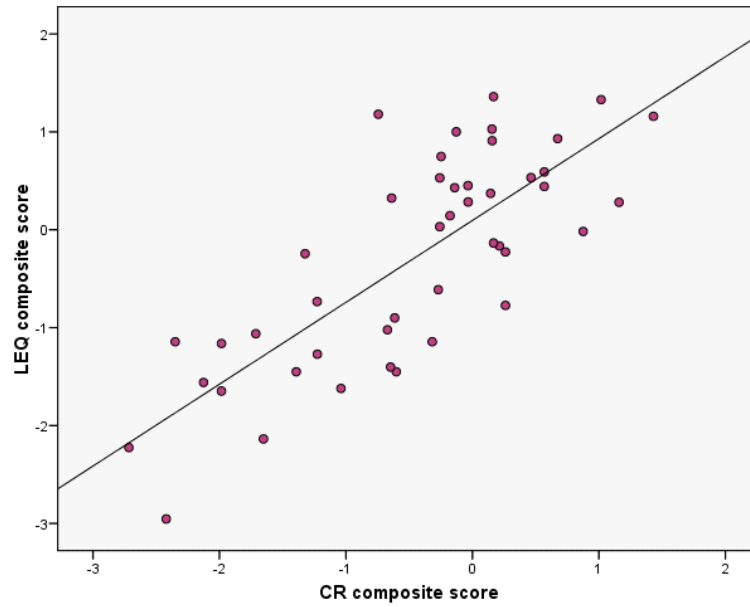


Table 2. Previous linear regression models with CR composite score as a predictive factor and different R^2 calculated with LEQ composite score.

	R^2	Variables	B	SE	p	R^2_1
FAST	0.52	Constant	-8.9	5.1	0.08	0.27
		Age of onset	-0.43	0.13	0.002	
		Duration of illness	0.61	0.11	<0.001	
		CR composite score	-5.24	1.2	<0.001	
Executive Index	0.61	Constant	1.4	0.3	<0.001	0.36
		Age of onset	-0.33	0.008	<0.001	
		Duration of illness	-0.34	0.007	<0.001	
		CR composite score	0.52	0.76	<0.001	
Verbal Memory Index	0.36	Constant	1.1	0.5	0.02	0.25
		Current Age	-0.24	0.1	0.02	
		Years of stabilization	-0.44	0.02	0.04	
		CR composite score	0.45	0.12	<0.001	
Visual Memory Index	0.44	Constant	31.8	3.1	<0.001	0.36
		Age of onset	-0.26	0.08	0.002	
		Duration of illness	-0.22	0.07	0.002	
		CR composite score	3.4	0.74	<0.001	

B=regression coefficient; SE=standard error of B; R^2_1 = Different R calculated using the same models which were obtained by “Variables related with cognitive reserve questionnaire” (Solé-Padullés et al. 2009).

Table 3. Linear regression models with LEQ composite score as a predictive factor.

	R^2	Variables	B	SE	p
FAST	0.37	<i>Constant</i>	-12.05	7.5	0.11
		Age of onset	0.4	0.17	0.009
		Duration of illness	0.75	0.16	<0.001
		LEQ composite score	-2.1	0.17	0.15
Executive Index	0.46	<i>constant</i>	1.6	0.46	0.001
		Age of onset	-0.34	0.01	0.004
		Duration of illness	-0.04	0.009	<0.001
		LEQ composite score	0.33	0.08	<0.001
Verbal Memory Index	0.29	<i>constant</i>	1.6	0.67	0.02
		Current age	-0.34	0.01	0.01
		Years of stabilization	-0.05	0.02	0.03
		LEQ composite score	0.28	0.12	0.03
Visual Memory Index	0.37	<i>constant</i>	30.9	4.2	<0.001
		Age of onset	-0.23	0.1	0.02
		Duration of illness	-0.24	0.09	0.01
		LEQ composite score	3.02	0.8	<0.001

FAST= Functioning Assessment Short Test; B=regression coefficient; SE=standard error of B; LEQ= Lifetime of Experiences Questionnaire by Valenzuela & Sachdev 2007.

REFERENCES

- Albert, S.M., Teresi, J.A., 1999. Reading ability, education, and cognitive status assessment among older adults in Harlem, New York City. *Am. J. Public Health* 89, 95–7.
- Alexander, G.E., Furey, M.L., Grady, C.L., Pietrini, P., Brady, D.R., Mentis, M.J., Schapiro, M.B., 1997. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 154, 165–72.
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36, 1053–64.
- Bartrés-Faz, D., Arenaza-Urquijo, E.M., 2011. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topogr.* 24, 340–57.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59, 449–456.
- Conners, C., 2000. *Conner's Continuous Performance Test II Manual*. Multi-Health Systems Inc, Canada.
- De la Serna, E., Andrés-Perpiñá, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartrés-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Mayoral, M., Graell, M., Otero, S., Guardia, J., Castro-Fornieles, J., 2013. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 125–31.
- Delis, D., Kramer, J., E, K., Ober, B., 1987. *The California Verbal Learning Test Manual*. Psychological Corporation, New York.
- Evans, D.A., Hebert, L.E., Beckett, L.A., Scherr, P.A., Albert, M.S., Chown, M.J., Pilgrim, D.M., Taylor, J.O., 1997. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch. Neurol.* 54, 1399–405.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214–22.
- Harrison, S.L., Sajjad, A., Bramer, W.M., Ikram, M.A., Tiemeier, H., Stephan, B.C.M., 2015. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1–12.

- Heaton, R., 1981. The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Hindle, J. V, Hurt, C.S., Burn, D.J., Brown, R.G., Samuel, M., Wilson, K.C., Clare, L., 2015. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease-a longitudinal cohort study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.
- Katzman, R., 1993. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 13–20.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 166, 50–57.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R.E., Hutton, S.B., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2009. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 107, 55–60.
- Letenneur, L., Commenges, D., Dartigues, J.F., Barberger-Gateau, P., 1994. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int. J. Epidemiol.* 23, 1256–61.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 41, 225–41.
- Lezak, M.D.H.D., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. Oxford University Press, New York.
- Mancuso, S.G., Morgan, V.A., Mitchell, P.B., Berk, M., Young, A., Castle, D.J., 2014. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J. Affect. Disord.* 172C, 30–37.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugué, E., Daban, C., Salamero, M., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 6, 224–32.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161, 262–270.
- Meyers, J., Meyers, K., 1995. *Rey Complex Figure and Recognition Trial: Professional manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Mora, E., Portella, M.J., Forcada, I., Vieta, E., Mur, M., 2013. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol. Med.* 43, 1187–96.

- Mortimer, J., Schuman, L., French, L., Mortimer, J., 1981. Epidemiology of dementing illness, *The Epidemiology of Dementia: Monographs in Epidemiology and Biostatistics*. Oxford University Press, New York.
- Munro, J.C., Russell, A.J., Murray, R.M., Kerwin, R.W., Jones, P.B., 2002. IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 139–42.
- Mur, M., Portella, M., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008a. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 69, 712–9.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008b. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 373–81.
- Nivoli, A.M.A., Colom, F., Pacchiarotti, I., Murru, A., Scott, J., Valentí, M., Mazzarini, L., Del Mar Bonnin, C., Sánchez-Moreno, J., Serretti, A., Vieta, E., 2013. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime pharmacological and biophysics treatment options. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 263–75.
- Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Lunetta, K.L., Cupples, L.A., Green, R.C., Decarli, C., Farrer, L.A., Kurz, A., 2010. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology* 75, 137–42.
- Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L., 2001. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch. Neurol.* 58, 2034–9.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., Davidson, M., 2002. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159, 2027–2035.
- Rosa, A., Reinares, M., Amann, B., Popovic, D., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Bonnin, C.M., Solé, B., Valentí, M., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2011. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord.* 13, 679–86.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pr. Epidemiol Ment Heal.* 3, 5.
- Schoeyen, H.K., Melle, I., Sundet, K., Aminoff, S.R., Hellvin, T., Auestad, B.H., Morken, G., Andreassen, O.A., 2013. Occupational outcome in bipolar disorder is

- not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar Disord.* 15, 294–305.
- Schofield, P.W., Logroscino, G., Andrews, H.F., Albert, S., Stern, Y., 1997. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 49, 30–7.
- Siedlecki, K.L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R.L., Elkind, M.S. V, Wright, C.B., 2009. Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 558–69.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M.A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1114–24.
- Spreen, O., Strauss, E., 1998. *A compendium of neuropsychological tests*, 2nd edn. Oxford University Press, New York.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448–60.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K., Tang, M.X., Wilder, D., Mayeux, R., 1994. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271, 1004–10.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K.E., Hilton, H.J., Flynn, J., Sackeim, H., van Heertum, R., 2005. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb. Cortex* 15, 394–402.
- Tombaugh, T., Rees, L., McIntyre, N., 1998. Normative data for the Trail Making Test. Personal communication to Spreen O & Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. Oxford University Press, New York.
- Trenerry, M., Crosson, B., DeBoer, J., Leber, W., 1988. *STROOP Neuropsychological Screening Test Manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Tucker, A.M., Stern, Y., 2011. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* 8, 354–360.
- Valenzuela, M.J., Sachdev, P., 2006. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol. Med.* 36, 441–54.
- Valenzuela, M.J., Sachdev, P., 2007. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol. Med.* 37, 1015–25.

- Van Winkel, R., Myin-Germeys, I., De Hert, M., Delespaul, P., Peuskens, J., van Os, J., 2007. The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery resolved? *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 119–24.
- Weschler, D., 2001. *Weschler Adult Intelligence Scale III. Technical Manual (Spanish Version)*. TEA Ediciones, Madrid.
- White, L., Katzman, R., Losonczy, K., Salive, M., Wallace, R., Berkman, L., Taylor, J., Fillenbaum, G., Havlik, R., 1994. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J. Clin. Epidemiol.* 47, 363–74.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., Lewis, G., 2004. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 354–60.
- Zhang, M.Y., Katzman, R., Salmon, D., Jin, H., Cai, G.J., Wang, Z.Y., Qu, G.Y., Grant, I., Yu, E., Levy, P., 1990. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann. Neurol.* 27, 428–37.

ARTÍCULO 3



The relation between cognitive reserve and clinical characteristics in euthymic bipolar patients.

Irene Forcada¹, Maria Mur¹, Ester Mora², Montserrat Martínez-Alonso³, Montse Teres¹, Eduard Vieta⁴, David Bartrés-Faz⁵, Maria J. Portella⁶.

¹*Psychiatric Service, Hospital Santa Maria, University of Lleida, IRBLleida (Biomedicine Research Institute), Lleida, Spain*

²*Children and Adolescents Center of Mental Health, Sant Joan de Déu, University of Lleida, IRBLleida (Biomedicine Research Institute), Lleida, Spain*

³*Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat de Lleida, Lleida, Spain*

⁴*Bipolar Disorders Program, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain*

⁵*Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Fac. Medicina, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain*

⁶*Departament de Psiquiatria. Institut d'Investigacions Biomèdiques-Sant Pau (IIB-Sant Pau). Hospital de la Sant Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM, Barcelona, Spain.*

KEY WORDS : bipolar disorder, cognitive reserve, clinical characteristics, family history of mental illness.

ABSTRACT

Objective: The goal of this research is to study the relationship between cognitive reserve (CR) and clinical factors in euthymic bipolar patients.

Methods: The sample included up to 52 euthymic bipolar disorder (BD) type I and II patients. They were assessed with a clinical interview, cognitive battery and two questionnaires of CR, “Variables related with cognitive reserve questionnaire” and “The lifetime of experiences questionnaire” (LEQ). The association between CR and clinical variables was analyzed using Pearson's correlation to test linear trend with quantitative variables, or t-test and ANOVA for non-quantitative variables. Then, linear regression analyses were carried out to predict CR proxies by clinical variables.

Results: CR in euthymic bipolar patients is associated with clinical variables such as: current age, number of hospitalizations, predominant polarity, family history of mental illness and functional outcome. Specifically, the family history of psychiatric disorder appeared as an explaining factor of the main cognitive reserve proxies: LEQ composite score ($\beta= 0.3$, $p=0.036$) and CR composite score ($\beta= 0.3$, $p=0.02$); patients with positive family history of mental illness showed higher CR.

Conclusions: Clinical variables may play an important role in CR in euthymic bipolar patients; the unique variable with higher predictive value was the presence of family history of mental illness. In addition, those bipolar patients with positive family history of psychiatric disorder presented better neuropsychological performance and occupational work status probably underlying their higher CR, as a protective factor.

INTRODUCTION

Cognitive reserve (CR) is a new concept applied in neuropsychiatric disorders. CR was defined as the brain's ability to cope with cerebral damage to minimize symptomatology (Stern, 2002), and initially studied in dementia and acute brain damage. This construct is operationalized with innate intelligence and aspects of life experience like educational or occupational attainment that may provide individuals with a set of skills that allows some people to better manage with brain pathology (Scarmeas et al., 2003). Therefore, individuals with low reserve would be more vulnerable for the onset of symptoms, functional impairment and clinical presentation of a disease.

Originally CR focused on aging and dementia, but in last years has also been studied in other neurologic and psychiatric disorders (Stern, 2009). Barnett et al 2006 (Barnett et al., 2006) proposed that CR could be used in neuropsychiatric disorders like schizophrenia or affective disorders. To date several studies have investigated the association of premorbid IQ with increased risk and severity of mental disorders (Khandaker et al., 2011; Koenen et al., 2009; Reichenberg et al., 2005). In a recent meta-analysis, Khandaker et al. concluded that existed strong associations between premorbid IQ and risk for schizophrenia and then higher IQ may be protective in schizophrenia, perhaps by increasing active cognitive reserve. CR not only may protect of risk of developing schizophrenia, but also may be a predictive factor of cognitive impairment, clinical evolution and outcome of other psychiatric disorders. Fewer studies have been performed in other psychiatric conditions as bipolar disorder (BD). Recently, Forcada and colleagues (Forcada et al., 2015) described the role of CR in predicting psychosocial and neuropsychological outcome in a sample of euthymic bipolar patients. But CR may not only influence functional and cognitive outcomes and clinical manifestations of illness, but also the clinical course of the illness may influence the acquisition of CR along time. The CR hypothesis suggests that severity of symptoms would be greater for those individuals with low CR (Barnett et al., 2006). In schizophrenia it has been proposed that better CR may result in fewer psychotic symptoms either because of superior reasoning skills or because of the ability to inhibit the

abnormal neural processing that mediates psychotic symptoms (Barnett et al., 2006). To our knowledge this is the first study to combine the examination of CR and clinical variables in BD. Hence, the goal of this research was to study the relationship between CR and clinical factors in euthymic bipolar patients.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

Bipolar patients had been enrolled in to the study from the Lithium Clinic Program at Hospital Santa Maria, Lleida, Spain. Inclusion criteria for patients required fulfilment of DSM-IV-TR criteria for bipolar I or II disorder and to be in remission for at least 3 months. Patients were characterized as euthymic if they had a total score below 8 in the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D; 17-item) and a total score below 6 in the Young Mania Rating Scale (YMRS) for at least 3 months at the time of assessment. Exclusion criteria were the following: significant physical or neurologic illness, substance abuse or dependence in the last 12 months and electroconvulsive therapy (ECT) in the preceding year.

The present sample included up to 52 patients with BD who agreed to participate and who were evaluated at a full clinical interview by a psychiatrist; the evaluation included demographic, clinical and treatment assessment. Patients also had blood and urine tests, including thyroid function, serum lithium levels, and urine drug control. The study was approved by the Local Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all patients.

Demographic and clinical data

Demographics and clinical data were systematically obtained and included the following information: age, gender, years of education, current job status, family history of mental illness, age at illness onset, duration of illness, age at first psychiatric hospitalization, number of prior episodes (manic, depressive, mixed and hypomanic) and predominant polarity (Colom et al., 2006), number of hospitalizations, years of stabilization, presence or absence of

psychotic symptoms, presence or absence of seasonal pattern and suicide attempt, and subtypes of bipolar diagnoses (I or II).

Forty-two outpatients were receiving lithium therapy (dose, 916-1388 mg/day; mean, 1128.6 mg/day; serum lithium levels, 0.5-0.9 mmol/L; mean, 0.7 mmol/L), from whom fifteen received lithium as strictly monotherapy. The mean duration of treatment with lithium was 9.2 years (SD=6.7). Eight outpatients were receiving other psychopharmacological treatments (i.e. other mood stabilizers, or combination with antidepressants and antipsychotics), and two were drug-free.

Cognitive reserve assessment

Cognitive reserve (CR) was assessed via two questionnaires. Firstly, following previous literature and research (Forcada et al., 2015; Solé-Padullés et al., 2009), “Variables related with cognitive reserve questionnaire” was used. This questionnaire includes two main domains of CR, education–occupation (CR education–occupation) and leisure activities (CR leisure activities). The education-occupation domain contains quantifications of educational and work attainment during youth and adulthood. The second domain of the questionnaire, CR leisure activities, takes into account other relevant variables related to CR as leisure and cognitively stimulating activities, physical tasks and social life. This questionnaire is gathered with scores from 0 to 25, the greater the score indicating increased CR. In addition, the subtest Vocabulary of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd version (WAIS- III) was evaluated as a third proxy reflecting premorbid crystallized intelligence (Lezak and Loring, 2004). To summarize the information relating the CR education–occupation, CR leisure activities and Vocabulary WAIS- III subtest, a composite CR score was obtained for each subject using a factor analysis (with principal components, as in Stern et al. ((Stern et al., 2005)), which extracted a single factor (CR composite score) accounting for 57.3% of the common variance.

Furthermore, the strength of the relation between CR composite score and the two proxies of the questionnaire (CR education-occupation and CR leisure activities) was analyzed by Pearson’s

correlation. CR leisure activities was less associated ($r=0.7$, $p<0.001$) with CR composite score than CR education-occupation ($r=0.9$, $p<0.001$). Then, both measures, CR composite score and CR leisure activities, were taken into account, since CR leisure activities might have a different weight in the next analysis.

The second questionnaire used to evaluate CR was “The lifetime of experiences questionnaire” (LEQ) (Valenzuela and Sachdev, 2007). This questionnaire assesses educational, occupational and cognitive lifestyle activities at different stages through life: young adulthood, mid and late life, and is constructed around two major dimensions: (a) life-stages and (b) specific versus non-specific mental activity. Every stage of life contains specific and non-specific questions, and a score is given to the three stages. To summarize the scores relating life-stages, a composite score was calculated for each subject using a single factor (LEQ composite score) accounting for 61% of the common variance.

Neuropsychological Assessment

To characterize the cognitive functioning, a selected battery that included neuropsychological tasks covering the most impaired cognitive domains in BD, i.e. executive and memory functioning (Martínez-Arán et al., 2004a, 2004c; Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a, 2008b) was administered to all participants. This battery included:

- a) Vocabulary, Block Design and Digits Subtests from WAIS-III (Wechsler, 2001);
- b) Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1981);
- c) Stroop Colour and Word Test (Trenerry et al., 1988);
- d) FAS verbal fluency task of the Controlled oral Word Association Test/Categories (Spreen and Strauss, 1998);
- e) Trail making Test (TMT), parts A (TMT-A) and B (TMT-B) (Tombaugh et al., 1998);
- f) Conners continuous Performance Test II (CPT-II) (Conners, 2000);

- g) The California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1987);
- h) Rey Complex figure (RCFT) (Meyers and Meyers, 1995).

Statistical procedure

Data analyses were carried out with the statistical package SPSS for Windows, version 15 (SPSS Inc., Chicago, Ill.). Firstly, demographics, clinical, psychosocial and cognitive variables and also CR proxies were analyzed with descriptive statistics, using mean and standard deviation or percentage when needed. CR proxies followed a normal distribution demonstrated by the Shapiro-Wilk test.

The association between cognitive reserve and clinical variables was analyzed using Pearson's correlation to test linear trend with quantitative variables, or t-test and ANOVA for non-quantitative variables. The clinical variables included in these bivariate analyses were: current age, age of onset, years of stabilization, duration of illness, number of hospitalizations, number of manic episodes, predominant polarity, personal history of psychotic symptoms, family history of mental illness, treatment with lithium and GAF and FAST scores.

Results from the bivariate analyses helped to identify clinical variables with associations with CR proxies with a p-value < 0.20, which were then introduced in multivariate linear regression models. Three models were carried out, where the dependent variables were the two composite scores (CR and LEQ composite scores) and CR leisure activities. Colinearity diagnostics were taken into account for each regression model (Tolerance < 0.1 and VIF >10 indicated high correlations between factors and bad estimations of coefficients).

Since the presence or absence of family history of mental illness appeared as a key factor associated with CR composite scores, the sample was subsequently divided in two groups according to their family history for mental illness. Demographics, clinical, psychosocial characteristics and CR were compared between the 2 groups defined by having or not family history of mental illness using t-tests. Neuropsychological measures that followed a normal

distribution (Kolmogorov-Smirnov test) were grouped in cognitive domains and analyzed with t-tests between groups.

RESULTS

The demographic and clinical data for bipolar patients are shown in Table 3.

Association results

Associations between clinical variables and cognitive reserve proxies are shown in Table 1. The following quantitative variables were included: current age, age of onset, years of stabilization, duration of illness, number of hospitalizations, number of manic episodes and psychosocial functioning (FAST and GAF scores). The Pearson's correlation analyses showed significant associations between cognitive reserve proxies and three of the clinical variables: hospitalizations, GAF and FAST scores. Considering nonquantitative clinical factors: family history of mental illness, personal history of psychotic symptoms, predominant polarity and type of treatment (lithium in monotherapy or combination, other treatments and no treatment), were included; associations were found between CR proxies and family history of mental illness and predominant polarity.

Specifically, the CR composite score was associated with family history of mental illness (t-test, mean of presence:-0.28 vs absence:-1.05, $p=0.02$), number of hospitalizations ($r=-0.3$, $p=0.03$), GAF ($r=0.46$, $p=0.001$) and FAST scores ($r=-0.45$, $p=0.001$). The LEQ composite score was associated with: family history of mental illness (t-test, mean of presence:-0.1 vs absence: -0.9, $p=0.04$) and predominant polarity ($F=3.3$, $gl=2$, $p=0.04$). And finally, the last one, CR leisure activities was associated with current age ($r=-0.3$, $p=0.03$), GAF ($r=0.51$, $p<0.001$) and FAST scores ($r=-0.6$, $p<0.001$).

Linear regression models

Three multiple linear regression models were performed using backward method. In the first model, CR leisure activities was the dependent variable and the unique variable that

remained significantly associated was the FAST total score ($\beta = -0.6$, $p < 0.001$) explaining 35% of the variance. The second model which predicted LEQ composite score accounted for a discrete 9.6% of the variance which let only in one variable, family history of mental disorder ($\beta = 0.3$, $p = 0.036$) (see table 2). And finally, the model for CR composite score accounted for 28.5% of the variance and the predictive variables were family history of mental illness ($\beta = 0.3$, $p = 0.02$) and FAST total score ($\beta = -0.4$, $p = 0.001$). Since the family history of mental illness appeared as an important clinical factor associated with CR, the % of variance explained by this factor ($\beta = 0.3$, $p = 0.02$) in CR composite score was also calculated and resulted in a 11%, similar to the variance explained by the LEQ composite score.

Additional analysis for family history of mental illness.

The bipolar patients sample was divided in two groups, BD patients with and without family history of mental illness (see table 3). These two groups were comparable in terms of age, gender and education. No differences between groups were found in clinical variables about illness' course, types of episodes, hospitalizations and treatment.

Regarding to CR proxies, bipolar patients with positive family history displayed higher scores than patients with negative family history in both CR composite scores and estimated premorbid IQ (Table 2). No differences between groups were found in HAM-D and YMRS scores, which suggested the same level of subclinical symptoms in all patients. As regards to psychosocial adjustment, both groups presented similar adaptation as reflected by FAST and GAF scores, but work status was different between groups, with higher percentage of patients with an active status in the group with positive family history.

The analysis of cognitive tests revealed that bipolar patients without family history performed significantly worse on verbal memory and executive domains (CVLT total words and WAIS III digit span backward).

DISCUSSION

The current study suggests that CR in euthymic bipolar patients is associated with clinical variables such as: current age, number of hospitalizations, predominant polarity, family history of mental illness and functional outcome. Specifically, the family history of psychiatric disorder appeared as an explaining factor of the main cognitive reserve proxies; patients with positive family history of mental illness showed higher CR. Furthermore, bipolar patients with positive family history presented better performance in some test of verbal memory and executive function, and showed a higher percentage of active current work status. Therefore, the fact of having positive family history of mental illness could be a protective factor of functional and cognitive outcome by improving cognitive reserve in bipolar patients.

To the best of our knowledge this is the first study investigating the relation between CR and clinical factors in bipolar disorder. To date, only few studies have been reported in schizophrenia where higher CR is a positive moderator of the impact of psychosis on clinical outcome (Barnett et al., 2006; Khandaker et al., 2011; Leeson et al., 2009; Rajji et al., 2009). In our results the main proxies of CR, LEQ and CR composite score, showed positive associations with indeterminate predominant polarity, GAF score, and positive family history of mental disorder; and as expected, the number of hospitalizations and FAST score showed a negative correlation with both composite scores. With regard to these associations, the positive correlation between CR and positive family history of mental illness was at least surprising, indicating that those patients with a positive family history of mental disorder present higher CR. In a recent study, Mc Grath and colleagues (McGrath et al., 2014) assessed the impact of family-level psychiatric history on cognitive ability, a proxy of CR, in a population-based sample. Opposite to our results, the presence of a family history of mental disorders was significantly associated with a slight reduction in general cognitive ability. In contrast to this, in our regression analysis the family history of mental disorder appeared like a predictive variable of both composite scores with the same strength, and in the univariate analysis those patients with positive familiarity presented higher premorbid IQ, giving reliable value to the influence of

positive family history of mental illness in bipolar patients' CR. In addition, in the present sample, those patients with positive family history of psychiatric disorder showed a more active occupational status and better cognitive performance in some neuropsychological domains of verbal memory and executive function. In a previous study, Donaldson and colleagues (Donaldson et al., 2003) found that bipolar patients with family history of affective disorder presented higher IQ when compared with bipolar patients with no family history. Then, it would be possible to hypothesize that higher CR may protect people with a genetic vulnerability, resulting in lower IQ, or lower CR, in patients without family history of affective disorder. And this would be in agreement with our results, suggesting that those bipolar patients with positive family history of mental disorder have better occupational and cognitive functioning mediated by higher CR. This is also consistent with studies associating some positive neurocognitive traits with genetic bipolar vulnerability (Tiihonen et al., 2005).

This study has specific limitations and has to be seen as a first step for further research. Firstly, it is a cross-sectional study, and inferences on casual relationships between CR and clinical variables cannot be made. Longitudinal studies are needed to define the directionality of the relation between CR and clinical factors in bipolar disorder. A second limitation has to do with the sample size, and especially in the univariate analysis where the sample was divided in two groups, depending on the presence or absence of family history of mental illness. Therefore, it is possible that other main effects and interactions may have been missed.

In conclusion, clinical variables may play an important role in acquisition of CR in euthymic bipolar patients; the unique variable with higher predictive value in CR was the presence of family history of mental illness. In addition, those bipolar patients with positive family history of psychiatric disorder presented better neuropsychological performance and occupational work status probably underlying their higher CR, as a protective factor, suggesting that some genes related to bipolar disorder vulnerability may also confer some advantage concerning CR.

FIGURES AND TABLES

Table 1. Associations between clinical variables and cognitive reserve proxies.

	CR leisure activities		CR composite score		LEQ composite score	
	Value	<i>p</i>	Value	<i>p</i>	Value	<i>p</i>
Clinical Variables						
Current Age	-0.3	0.03	-0.03	0.8	-0.02	0.9
Age of onset	-0.09	0.5	0.06	0.7	-0.09	0.6
Years of stabilization	0.01	0.9	0.08	0.5	0.09	0.5
Duration of illness	-0.18	0.2	-0.05	0.7	0.08	0.6
Hospitalizations	-0.17	0.2	-0.3	0.03	-0.15	0.3
No. of manic episodes	-0.01	0.5	-0.25	0.07	-0.13	0.4
Predominant polarity		0.06		0.07		0.04
MPP	-0.5 (1.1)		6.6 (2.8)		-0.4 (1.1)	
DPP	-0.9 (1.1)		5.2 (3.8)		-0.8 (1.2)	
IPP	0.1 (0.5)		8.4 (1.9)		0.3 (0.5)	
History of psychotic symptoms		0.4		0.6		0.9
Positive	6.9 (2.9)		-0.4 (0.8)		-0.3 (0.9)	
Negative	6 (3.2)		-0.6 (1.6)		-0.3 (1.4)	
Family history of mental disorder		0.3		0.02		0.04
Positive	7 (2.9)		-0.28 (1)		-0.1 (1)	
Negative	6.1 (3.1)		-1.05 (0.8)		-0.9 (1.1)	
Lithium treatment		0.2		0.5		0.8
Yes	6.7 (3)		-0.41 (1)		-0.26 (1)	
No	6.3 (2.5)		-0.9 (1)		-0.3 (1.1)	
Others	10 (0.7)		-0.14 (0.5)		-0.16	
GAF	0.5	0.008	0.46	0.001	0.17	0.3
FAST total score	-0.6	<0.001	-0.45	0.001	-0.16	0.3

Values represent r values (Pearson's coefficient) and means with standard deviation. Abbreviations: MPP=Manic predominant polarity, DPP=Depressive predominant polarity, IPP=Indeterminate predominant polarity, GAF=Global Assessment of Functioning, FAST= Functioning Assessment Short Test

Table 2. Linear regression models for cognitive reserve proxies and clinical factors as predictive variables.

Variables	LEQ Composite score		CR Composite score			
			Model 1		Model 2	
	B (SE)	<i>p</i>	B (SE)	<i>p</i>	B (SE)	<i>p</i>
Constant	-0.88(0.3)	0.007	-1.04(0.3)	<0.001	-0.34(0.3)	0.3
Family history of mental illness	0.76(0.4)	0.04	0.76(0.3)	0.02	0.67(0.3)	0.02
FAST	--	--	--	--	-0.35(0.01)	0.001
R ²	0.096		0.11		0.28	

B = regression coefficient; SE=standard error of B, FAST= Functioning Assessment Short Test

Table 3. Demographic, clinical, psychosocial and cognitive variables and CR proxies for bipolar patients (BP), with and without family history of mental illness shown as mean (SD) unless otherwise noted.

<i>Variables</i>	Euthymic BP (n=52)	BP with family history (n=39)	BP without family history (n=13)	Statistic	<i>p</i>
Age, y	47.52 (11.9)	47.1 (11.9)	48.5 (14.1)	F = 0.12	NS
Gender, (number of males, %)	26 (50)	19 (48.7)	7 (53.8)	$\chi^2 = 0.1$	NS
Current work status, N (%)					
Active	21 (40.31)	19 (48.7)	2 (15.4)	$\chi^2 = 4.5$	0.03
Inactive	31 (59.6)	20 (51.3)	11(84.6)		
Education, y	10.7 (2.8)	10.3 (2.6)	9.7 (2.1)	F = 0.3	NS
Estimated premorbid IQ	102.6 (11.6)	104.5 (11.5)	96.7 (10)	F = 1	0.03
GAF score	73 (9.5)	73.9 (9.8)	70.1 (8.2)	F = 1.5	NS
Clinical Variables					
YMRS score	1.4 (1.7)	1.4 (1.8)	1.2 (1.3)	F = 0.14	NS
HAM-D score	2.4 (2.3)	2.4 (2.4)	2.5 (2.2)	F = 0.03	NS
Age of onset, y	24.5 (10.3)	23 (8.3)	28.8 (14.2)	F = 3.2	NS
No. of hospitalizations	2.7 (2.7)	2.8 (2.9)	2.4 (2.3)	F = 0.22	NS
Duration of illness, y	22.9 (12.4)	24.1 (12)	19.4 (13.2)	F = 0.6	NS
Total no. of manic episodes	2.6 (2.7)	2.7 (2.9)	2.5 (2.1)	F = 0.14	NS
Years of stabilization	6 (5.9)	5.6 (4.9)	6.9 (8.2)	F = 0.48	NS
Psychotic symptoms, N (%)	41 (78.8)	29 (74.3)	12 (92.3)	$\chi^2 = 1.8$	NS
Manic Predominant Polarity, N (%)	32 (61.5)	24 (61.5)	8 (61.5)	$\chi^2 = 0.6$	NS
Diagnosis, N (%)					
Bipolar I disorder	34 (65.4)	25 (64.1)	9 (69.2)	$\chi^2 = 0.11$	NS
Bipolar II disorder	18 (34.6)	14 (35.9)	4 (30.8)		
Type of current medication, N (%)					
Lithium monotherapy/combination	42 (80.8)	32 (82)	10 (76.9)	$\chi^2 = 1.4$	NS
Other medication	8 (15.4)	5 (12.8)	3 (23.1)		
None	2 (3.8)	2 (5.2)	0 (0)		
Lithium					
Years of treatment	9.2 (6.7)	8.8 (7.8)	10.1 (5.1)	F = 0.33	NS
Serum lithium levels	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	F = 0.05	NS

Lithium dosage	1128.6 (278.7)	1125 (272)	1140 (313)	F = 0.02	NS
CR proxies					
CR leisure activities	6.8 (3)	7 (2.9)	6.1 (3.1)	F = 0.4	NS
CR Composite score	-0.4 (1.1)	-0.28 (1)	-1.05 (0.8)	F = 0.4	< 0.05
LEQ Composite score	-0.3 (1.1)	-0.1 (1)	-0.9 (1.1)	F = 0.02	< 0.05
FAST total score	17.9 (12.2)	17.2 (11.8)	20.1 (13.7)	F = 0.78	NS
Neuropsychological Tests					
TMT part B	117 (72.2)	110.16 (75.9)	138.8 (56.3)	F = 0.29	NS
WAIS-III digit span backward	5.1 (2)	5.4 (2)	4.1 (1.7)	F = 0.22	< 0.05
Stroop inhibition	34.9 (11.9)	36.1 (11.8)	31.5 (12)	F = 0.1	NS
CVLT total words	48.1 (12.1)	50.2 (12.01)	42 (10.2)	F = 0.81	< 0.05
CVLT immediate recall	11.2 (3.7)	10.6 (3.6)	8.6 (3.6)	F = 0.007	NS
CVLT delayed recall	11.21 (3.1)	11.7 (3.5)	9.5 (3.7)	F = 0.05	NS
RCFT immediate recall	18.2 (6.5)	18.6 (6.3)	17 (7.2)	F = 0.6	NS
RCFT delayed recall	19.3 (7.3)	20.1 (7.1)	17 (7.4)	F = 0.25	NS

Values represent mean (SD) unless otherwise specified. Abbreviations: YMRS= Young Mania Rating Scale, HAM-D=Hamilton Rating Scale for Depression, CR=Cognitive Reserve, NS=Not significant, FAST=Functioning Assessment Short Test, CVLT = California Verbal Learning Test, TMT = Trail Making Test, RCFT=Rey Complex Figure Test

REFERENCES

- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36, 1053–64.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., Sánchez-Moreno, J., 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 13–7.
- Conners, C., 2000. *Conner's Continuous Performance Test II Manual*. Multi-Health Systems Inc, Canada.
- Delis, D., Kramer, J., E, K., Ober, B., 1987. *The California Verbal Learning Test Manual*. Psychological Corporation, New York.
- Donaldson, S., Goldstein, L.H., Landau, S., Raymont, V., Frangou, S., 2003. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 86–93.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214–22.
- Heaton, R., 1981. *The Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Khandaker, G.M., Barnett, J.H., White, I.R., Jones, P.B., 2011. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 132, 220–7.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 166, 50–57.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R.E., Hutton, S.B., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2009. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 107, 55–60.
- Lezak, M.D.H.D., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. Oxford University Press, New York.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugué, E., Daban, C., Salamero, M., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 6, 224–32.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004b. Cognitive

- function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161, 262–270.
- McGrath, J.J., Wray, N.R., Pedersen, C.B., Mortensen, P.B., Greve, A.N., Petersen, L., 2014. The association between family history of mental disorders and general cognitive ability. *Transl. Psychiatry* 4, e412.
- Meyers, J., Meyers, K., 1995. *Rey Complex Figure and Recognition Trial: Professional manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Mora, E., Portella, M.J., Forcada, I., Vieta, E., Mur, M., 2013. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol. Med.* 43, 1187–96.
- Mur, M., Portella, M., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008a. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 69, 712–9.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008b. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 373–81.
- Rajji, T.K., Ismail, Z., Mulsant, B.H., 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195, 286–93.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M.A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Knobler, H.Y., Lubin, G., Nahon, D., Harvey, P.D., Davidson, M., 2005. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1297–304.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K.E., Habeck, C.G., Hilton, J., Flynn, J., Marder, K.S., Bell, K.L., Sackeim, H.A., Van Heertum, R.L., Moeller, J.R., Stern, Y., 2003. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch. Neurol.* 60, 359–65.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M.A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1114–24.
- Spreen, O., Strauss, E., 1998. *A compendium of neuropsychological tests*, 2nd edn. Oxford University Press, New York.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448–60.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–28.

- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K.E., Hilton, H.J., Flynn, J., Sackeim, H., van Heertum, R., 2005. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb. Cortex* 15, 394–402.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Henriksson, M., Cannon, M., Kieseppä, T., Laaksonen, I., Sinivuo, J., Lönnqvist, J., 2005. Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. *Am. J. Psychiatry* 162, 1904–10.
- Tombaugh, T., Rees, L., McIntyre, N., 1998. Normative data for the Trail Making Test. Personal communication to Spreen O & Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Oxford University Press, New York.
- Trenerry, M., Crosson, B., DeBoer, J., Leber, W., 1988. STROOP Neuropsychological Screening Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Valenzuela, M.J., Sachdev, P., 2007. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol. Med.* 37, 1015–25.
- Weschler, D., 2001. *Weschler Adult Intelligence Scale III. Technical Manual (Spanish Version)*. TEA Ediciones, Madrid.

ARTÍCULO 4





Research report

The impact of general intellectual ability and white matter volume on the functional outcome of patients with Bipolar Disorder and their relatives

Irene Forcada^{a,b}, Efstathios Papachristou^a, Maria Mur^b, Tessa Christodoulou^a, Jigar Jogia^a, Abraham Reichenberg^a, Eduard Vieta^c, Sophia Frangou^{a,*}^a Institute of Psychiatry, King's College London, King's Health Partners, London, UK^b Psychiatry Service, Santa Maria Hospital, University of Lleida, IRBLleida (Institute for Research in Biomedicine), Lleida, Spain^c Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, CIBERSAM, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 August 2010

Received in revised form 26 October 2010

Accepted 26 October 2010

Available online 26 November 2010

Keywords:

White matter volume

Cognition

Functional outcome

Relatives

Bipolar Disorder

ABSTRACT

Background: There is substantial evidence that cognitive deficits and brain structural abnormalities are present in patients with Bipolar Disorder (BD) and in their first-degree relatives. Previous studies have demonstrated associations between cognition and functional outcome in BD patients but have not examined the role of brain morphological changes. Similarly, the functional impact of either cognition or brain morphology in relatives remains unknown. Therefore we focused on delineating the relationship between psychosocial functioning, cognition and brain structure, in relation to disease expression and genetic risk for BD.

Methods: Clinical, cognitive and brain structural measures were obtained from 41 euthymic BD patients and 50 of their unaffected first-degree relatives. Psychosocial function was evaluated using the General Assessment of Functioning (GAF) scale. We examined the relationship between level of functioning and general intellectual ability (IQ), memory, attention, executive functioning, symptomatology, illness course and total gray matter, white matter and cerebrospinal fluid volumes.

Limitations: Cross-sectional design.

Results: Multiple regression analyses revealed that IQ, total white matter volume and a predominantly depressive illness course were independently associated with functional outcome in BD patients, but not in their relatives, and accounted for a substantial proportion (53%) of the variance in patients' GAF scores. There were no significant domain-specific associations between cognition and outcome after consideration of IQ.

Conclusions: Our results emphasise the role of IQ and white matter integrity in relation to outcome in BD and carry significant implications for treatment interventions.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar Disorder (BD) is a severe, chronic and recurrent mental illness (APA, 1994) associated with significant psycho-

social morbidity (Sanchez-Moreno et al., 2009). Almost two thirds of BD patients show moderate to severe functional impairment (Suppes et al., 2001); approximately 50% are either unemployed or have reduced occupational roles. Additionally up to a third never marry and between 20 and 60% live with the support of family members (Huxley and Baldessarini, 2007). Consequently, there is increased interest in identifying determinants of functional outcome in BD.

Clinical factors such as disease severity, chronicity and residual symptoms contribute to poor functional outcome

* Corresponding author. Section of Neurobiology of Psychosis, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, King's Health Partners, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK. Tel.: + 44 20784840425; fax: + 44 2078480903.

E-mail address: sophia.frangou@kcl.ac.uk (S. Frangou).

(Gyulai et al., 2008; Martinez-Aran et al., 2007). The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder Study (STEP-BD) points to persistent depressive symptoms as the most significant clinical predictor (Gyulai et al., 2008). Additionally, a considerable amount of evidence supports a relationship between cognitive impairment, which is now a firmly established feature of the extended phenotype of BD (Arts et al., 2008; Quraishi and Frangou, 2002; Torres et al., 2007), and poor functional outcome (Bonnin et al., 2010; Jaeger et al., 2007; Martinez-Aran et al., 2007; Martino et al., 2009; Mur et al., 2009; Tabares-Seisdedos et al., 2008). Cognitive measures correlate with outcome in cross-sectional studies (Goswami et al., 2006; Martinez-Aran et al., 2007; Zubieta et al., 2001) and predict general functioning over follow-up periods of 1–4 years (Bonnin et al., 2010; Jaeger et al., 2007; Martino et al., 2009; Tabares-Seisdedos et al., 2008). However, there is variability in the cognitive domains associated with outcome which largely reflects the diversity of cognitive batteries used; some studies implicate measures of executive function and attention (Jaeger et al., 2007; Martino et al., 2009) while others highlight the role of memory (Tabares-Seisdedos et al., 2008). However, these domain-specific associations may simply reflect the role of global intellectual ability (IQ) in the outcome of BD (Tabares-Seisdedos et al., 2008). This is reminiscent of earlier findings in schizophrenia (Green et al., 2000) where the initial focus on multiple cognitive domains has now shifted to composite or global measures that appear to better capture the cognitive profile of patients (Dickinson and Harvey, 2009) and its relationship to outcome (Green et al., 2000; Laes and Sponheim, 2006).

The key issue however is that explanatory models that focus on clinical and cognitive factors are limited at best. Even when cognitive and clinical measures are considered jointly (Bonnin et al., 2010), 60% of the variance in outcome remains unaccounted (Gyulai et al., 2008). These findings underscore the need to expand the search for outcome predictors and consider candidates within the wider phenotypic spectrum of BD.

Given the substantial literature on brain structural changes in BD (Arnone et al., 2009; Kempton et al., 2008) it is surprising that their relationship to outcome is not routinely evaluated. This is perhaps particularly relevant to white matter changes where abnormalities have been consistently shown in terms of increased rates of white matter hyperintensities (WMHs) and volume reduction both globally and regionally, particularly in the corpus callosum (Arnone et al., 2009; Kempton et al., 2008). Available data, albeit limited to two studies, further support the relevance of white matter abnormalities to outcome in terms of illness severity (Moore et al., 2001) and treatment resistance (Regenold et al., 2008a).

In summary, evidence to date implicates clinical and cognitive characteristics of patients as key determinants of functional outcome in BD and suggests that brain structural, primarily white matter, changes may also be relevant. In this context the present study has two aims:

- (a) To investigate the association between the functional status of BD patients with key clinical, cognitive and brain structural predictors discussed above. To our knowledge this is the first study to combine the examination of all three dimensions in the same sample of BD patients.

- (b) To explore the specificity of the association between level of functioning, cognition and brain structure to disease expression as opposed to genetic risk in BD. Both cognitive deficits (Arts et al., 2008; Glahn et al., 2010) and white matter alterations have been associated with genetic risk for BD (Kieseppa et al., 2003; McDonald et al., 2004). These observations suggest that cognitive and brain morphological parameters may influence the level of functioning across the entire spectrum of genetic predisposition to BD. In order to address this question we also obtained clinical, cognitive and brain structural data from first-degree relatives of BD patients.

2. Methods and materials

2.1. Recruitment

Patients were identified by clinicians' referrals and were included if they (a) were aged between 17 and 65 years (b) fulfilled Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, revised (DSM-IV) (APA, 1994) criteria for BD type I, (c) had at least one sibling or offspring unaffected by BD and (d) no family history (up to second degree) of schizophrenia spectrum disorders. Their siblings and offspring were invited to participate, with the patients' consent, if aged 17–65 and without a personal history of Bipolar Spectrum Disorders. Level of education was rated on a 5-point scale ranging from 1 (no educational qualification) to 5 (post graduate university level qualifications). Exclusion criteria for the entire sample included (a) head trauma resulting in loss of consciousness, (b) personal history of neurological or medical disorders, (c) family history of hereditary neurological disorders and (d) fulfilling DSM-IV criteria for lifetime drug or alcohol dependence and drug or alcohol abuse in the preceding six months. All participants had been enrolled in the Vulnerability to Bipolar Disorders study (VIBES) (Frangou, 2009; Walterfang et al., 2009; Takahashi et al., 2010; Lelli-Chiesa et al., 2010) which was approved by the Joint South London and Maudsley and the Institute of Psychiatry NHS Research Ethics Committee. The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants after the nature and purpose of the study were explained.

2.2. Assessment

Diagnostic assessments for all participants were conducted by trained psychiatrists, who were initially blind to diagnostic but not family status (BD family member or unrelated control). Interviews were conducted using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) for Axis I disorders (First et al., 2001, 2002). Family history of psychiatric disorders was assessed using the Family Interview for Genetic Studies (FIGS) (Maxwell, 1992) supplemented by medical notes as necessary. Where applicable, further information about age of onset, number and type of previous episodes, number of hospital admissions and current medication (type, dose and duration) was collected. Current antipsychotic dose was calculated according to the Comparable Daily Dose (based on D2 affinity and pharmacokinetics).

Psychopathology was assessed with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960), the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962), and psychosocial functioning with the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale (APA, 1994). Neuroimaging and cognitive data were obtained on the same day for the majority of the participants or within a week of each other. Prior to data collection patients were evaluated weekly over a period of one month to ensure that they (a) continued to score below 7 in the HDRS and YMRS at each visit and (b) had remained on the same type and dose of medication for a minimum period of six months.

2.3. Cognitive assessment

All participants were assessed using a battery of 8 cognitive tests (Frangou, 2009) with multiple outcome variables representing traditional cognitive domains of vigilance and sustained attention (Degraded Symbol Continuous Performance Test), memory (Wechsler Memory Test, 3rd edition) (Wechsler, 1997) and working memory (N-back working memory task), response inhibition (Hayling Sentence Completion Test), perseveration and abstraction (Wisconsin Card Sorting Test), decision-making (Iowa Gambling Task) and general cognitive ability as reflected by the full-scale intelligence quotient (IQ) from the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) (Wechsler, 1981).

2.4. Participants

Ninety-two BD patients from an equal number of families were screened by telephone interview for eligibility and 53 families were enrolled (Fig. 1). In the current analysis we included 41 BD patients and 50 relatives for whom we had complete cognitive and brain structural data (Table 1; Fig. 1). Twenty-seven relatives had no Axis I disorders, fifteen had a lifetime diagnosis of Major Depressive Disorder (MDD), two had anxiety disorders and six had a diagnosis of past substance abuse.

BD patients had a mean duration of illness of 20.7 ± 9.9 years and had experienced a mean of 11 ± 14.7 episodes and 3.5 ± 2.4 hospitalisations. Thirty-three BD patients (80.5%) but none of the relatives had experienced psychotic symptoms during mood episodes. Thirty-five BD patients were on psychotropic medication; 26 on mood stabilizers, 14 on atypical antipsychotics (Olanzapine = 8, Risperidone = 4, Quetiapine = 2) and 17 on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). The most common mood stabilizer prescribed was lithium ($n = 14$), followed by lamotrigine ($n = 6$), carbamazepine ($n = 4$) and sodium valproate ($n = 3$). Six of the relatives were on SSRIs. No participant received anticholinergics or benzodiazepines.

2.5. Image acquisition and analysis

Structural images were acquired using a 1.5 T General Electric Signa System scanner at the Maudsley Hospital, London. Images were acquired in the axial plane using a T1-weighted, three-dimensional spoiled gradient recalled echo protocol (echo time = 5.1 ms, repetition time = 18 ms, flip angle = 20°, slice

thickness = 1.5 mm, in plane resolution = 0.9375×0.9375 mm, and number of excitations = 1).

All images were checked manually for gross structural abnormalities before analysis. Analysis was performed using voxel-based morphometry (VBM) with unified segmentation in SPM5 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5). We used the standard segmentation option in SPM5 with Clean up partitions set to "Thorough Clean" to ensure nonbrain tissue was excluded. Normalized and modulated segmented images were produced for each subject and smoothed using a Gaussian isotropic kernel of 12 mm full width half maximum. Global tissue volumes were calculated by summing voxel values over each segmented image. Total intracranial volume (TV) was calculated by summing the total gray matter, white matter and cerebrospinal fluid (CSF) fractions.

2.6. Correlates of psychosocial function

The selection of potential correlates of outcome was made on the basis of the literature (Arts et al., 2008; Gyulai et al., 2008; Kempton et al., 2008; Martinez-Aran et al., 2007; Moore et al., 2001). In terms of clinical factors we considered age of onset, duration of illness, total HDRS, YMRS and BPRS scores, total number of episodes, psychosis, ratio of depressive over total number of episodes (predominantly depressive course) and ratio of manic and mixed over total number of episodes (predominantly manic course). We included variables from all the cognitive tests employed as previous research supports associations between performance in each of these domains and global functioning. Finally, global gray and white matter and CSF volumes were considered from the neuroimaging data.

2.7. Statistical analysis

All data were analyzed with the Statistic Package for Social Sciences (SPSS v.15 for Windows). Differences between groups in clinical, cognitive and brain morphology measures were compared using Student t-test, Chi-square or one-way analysis of variance or covariance as appropriate.

The first aim of the study was to examine the contribution of clinical, cognitive and brain structural variables to the total GAF score in patients with BD. To achieve this we used a staged statistical approach. First, we calculated zero-order correlations between GAF score and each of the variables listed above to assess the strength of their unadjusted relationship. Only those associated with the GAF score at the alpha level of 0.05 were considered for further analyses. Secondly, interdependencies between these variables were examined using multicollinearity diagnostic statistics to estimate Tolerance and Variance Inflation Factor (VIF) for each variable. Values of VIF above 2.5 were regarded as indicating collinearity. Thirdly, multiple linear regression with backward elimination (backward criterion: probability of F-to-remove ≥ 0.10) was employed to produce the most parsimonious model retaining only significant predictors.

The second aim of the study was to examine whether significant correlates of psychosocial function in BD patients were also important in predicting GAF score in their unaffected relatives. We therefore repeated the analysis

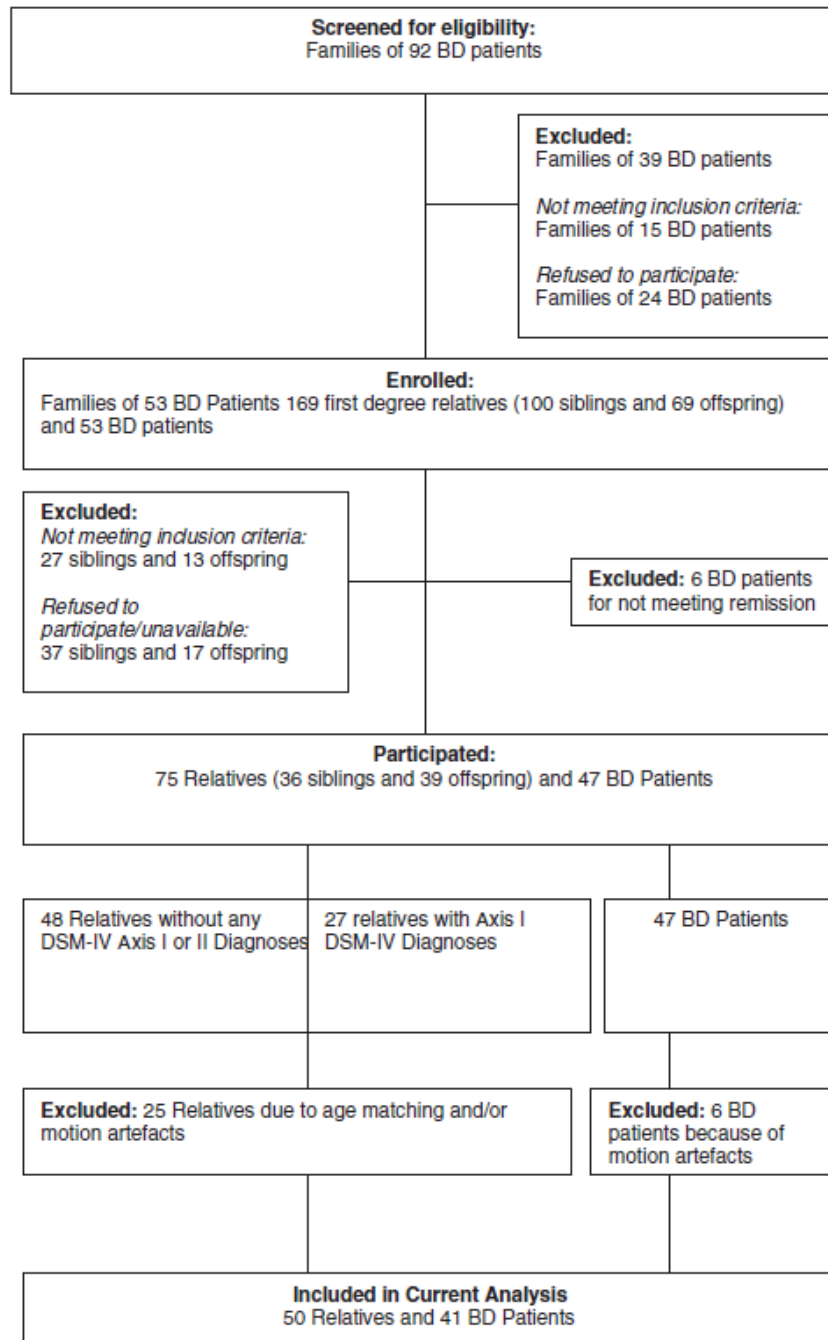


Fig. 1. Sample identification and recruitment (VIBES sample).

including affection status (relatives with other Axis I disorders, relatives without any Axis I disorder).

3. Results

3.1. Demographic and clinical data

BD patients and relatives did not differ in terms of gender (% of female, 51.2% vs. 52%), educational level (3.4 ± 0.97 vs.

3.7 ± 0.88) and IQ (117.9 ± 17.9 vs. 114.4 ± 16.9). However, relatives were significantly younger than patients (33.7 ± 12.7 vs. 44.3 ± 11.8 ; $t = -3.98$, $p < 0.001$). BD patients, their healthy relatives and those with a lifetime history of Axis I did not differ in TIV, total gray, white and total CSF volumes (Table 1). The VIBES sample also includes healthy controls and as we have previously reported neither BD patients nor their relatives differ from controls in IQ or global brain structure measures (Kempton et al., 2009). Despite low levels

Table 1
Sample characteristics.

	BD patients (n = 41)	Relatives with Axis I diagnosis (n = 23)	Relatives without Axis I diagnosis (n = 27)	Statistical test
Age of onset	24.6 (7.9)	20.8 (9.8)	NA ^a	$t_{(60)} = 1.6$; $p = 0.1$
BPRS	27.4 (3.9)	25.4 (2)	24.1 (0.45)	$F_{(2,90)} = 11.4$; $p < 0.001^a$
HDRS	4.7 (5.3)	1.2 (1.8)	0.14 (0.45)	$F_{(2,90)} = 14.2$; $p < 0.001^a$
YMRS	1.4 (2.9)	0.4 (1.2)	0 (0)	$F_{(2,90)} = 4.2$; $p = 0.01^b$
GAF	76.3 (14.4)	85.5 (6.9)	89.3 (4.3)	$F_{(2,90)} = 12.3$; $p < 0.001^c$
Total intracranial volume (ml)	1596 (175)	1645 (208)	1658 (174)	$F_{(2,90)} = 1.08$; $p = 0.34$
Total white matter volume (ml)	461 (54)	467 (53)	479 (46)	$F_{(2,90)} = 0.41$; $p = 0.67$
Total gray matter volume (ml)	691 (74)	731 (85)	739 (75)	$F_{(2,90)} = 2.55$; $p < 0.09$
Total CSF volume (ml)	443 (131)	447 (143)	440 (116)	$F_{(2,90)} = 1.57$; $p = 0.21$

Values are mean (SD).

^a BD patients > relatives with and without Axis I diagnosis (both $p < 0.05$).

^b BD patients > relatives without Axis I diagnosis ($p = 0.02$).

^c BD patients < relatives with and without Axis I diagnosis (both $p < 0.01$).

of psychopathology, BD patients were more symptomatic and had lower GAF scores than their relatives (Table 1).

3.2. Correlates of psychosocial function

Eleven variables showed statistically significant associations with the GAF score at a 5% level: age, IQ, type B errors from the Hayling Sentence Completion Test (HSCT), auditory recognition delayed, general memory and working memory from the Wechsler Memory Test-III (WMS-III), age of onset, BPRS score, HDRS score, white matter volume and a predominantly depressive course. There were no significant correlations between medication type and dose with any cognitive variable.

The BPRS and HDRS scores were highly correlated with each other ($r = 0.69$, $p < 0.0001$). As they both represent measures of psychopathology we included the BPRS score in subsequent analyses because it allows for meaningful assessment of patient and non-patient groups.

All cognitive measures were intercorrelated (all $r > 0.43$ and $p < 0.004$) with a VIF over 2.5 (range 3.83–6.57) and Tolerance ranging from 0.15 to 0.26. Consequently in the first instance we selected only IQ amongst the cognitive measures (Jensen, 1998). Subsequently, in order to explore the possibility of domain-specific contributions the variance of the GAF score, over and above that accounted for by IQ, we repeated the regression analyses adding each of the other cognitive variables (WMS-III auditory memory delayed, WMS-III general memory, WMS-III working memory, and HSCT type B errors) one at a time.

In the first model, age, IQ, BPRS score, age of onset, predominantly depressive course and white matter volume were entered in a multiple linear regression analysis with backward elimination with GAF score as the dependent variable. In the final model, which accounted for 53% of variance ($R^2 = 0.59$; adjusted $R^2 = 0.53$; $F_{(3)} = 10.09$, $p < 0.0001$) in GAF score, age ($\beta = -0.12$, $p = 0.45$), BPRS score ($\beta = -0.17$, $p = 0.33$) and age of onset ($\beta = -0.09$, $p = 0.61$) were excluded while IQ, white matter volume and a predominantly depressive course were retained as significant (Table 2). Higher IQ and greater white matter volume predicted a higher GAF score in BD patients (Fig. 2); having a predominantly depressive course predicted lower global

functioning but this association just failed to reach statistical significance at the conventional alpha level of 0.05 (Table 2). We conducted further analyses to examine whether the inclusion of specific cognitive domains may improve the model. However all other cognitive variables (WMS-III auditory memory delayed, WMS-III general memory, WMS-III working memory, and HSCT type B errors) were excluded as non-significant resulting in the same final model described in Table 2. Finally, as lithium is known to affect white matter volume in patients with BD (Walterfang et al., 2009; Germaná et al., 2010; Mahon et al., 2010) we rerun the regression model adding being prescribed lithium or not as an additional predictor. The contribution of this variable was no significant ($\beta = 0.06$, $p = 0.67$).

In order to examine the impact of IQ and white matter volume on GAF score in relatives we used multiple linear regression analysis restricted to relatives only with affection status (relatives with Axis I diagnosis and relatives without Axis I diagnosis) as an additional predictor variable. This model was not statistically significant ($R^2 = 0.11$; adjusted $R^2 = 0.05$; $F_{(3)} = 1.96$, $p = 0.13$). As there has been no previous examination of the correlates of functional outcome in relatives we conducted an empirical exploration of the dataset. Statistical significance was set at $p \leq 0.002$ based on Bonferroni correction for multiple testing. Zero-order correlations of the unadjusted relationship of all potential predictors with the relatives' GAF score yielded two correlations with age ($r = 0.25$, $p = 0.03$) and presence of another

Table 2
Results of a multiple regression analysis.

Variable	B	SE (B)	β	t	P value
Constant	-24.27	-21.23	-	1.14	0.26
IQ	0.38	0.10	0.50	3.60	0.002
Total white matter volume	129.27	35.71	0.50	3.61	0.002
Depressive predominant polarity	-7.51	4.34	-0.24	-1.73	0.09

IQ = full scale IQ; B = regression coefficient; SE(B) = standard error of B; β = standardised regression coefficient.

Variables removed from the model by backward regression were age, age of onset and Brief Psychiatric Rating Scale total score.

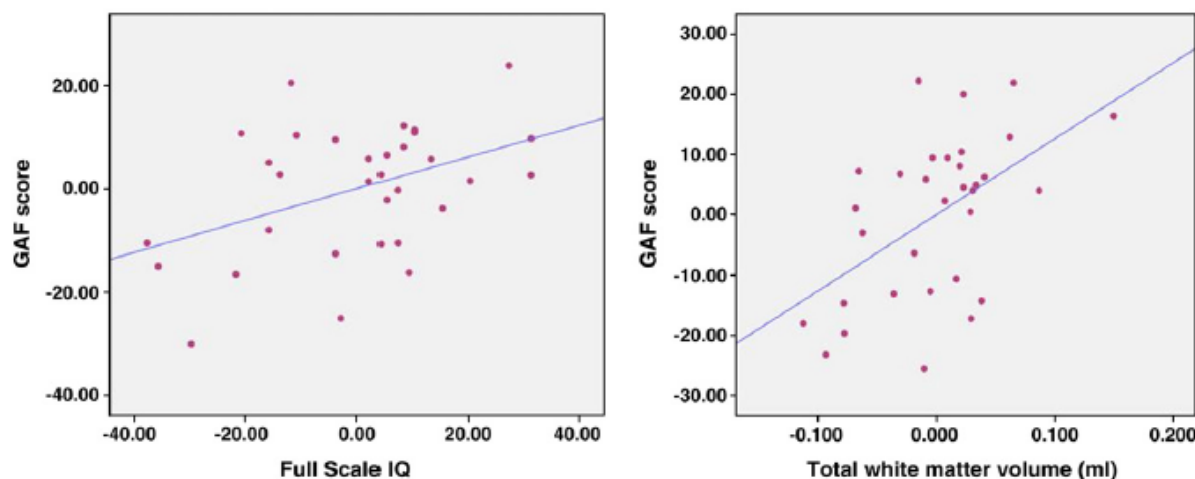


Fig. 2. Partial regression plots of GAF score by FSIQ and total white matter volume in BD patients.

Axis I disorder ($r = -0.27$, $p = 0.02$) both of which did not survive Bonferroni correction.

4. Discussion

This study sought to examine whether brain structural as well as cognitive and clinical data correlate with psychosocial functioning in BD and to investigate their specificity to disease expression and genetic risk. Our key findings can be summarised as follows: (a) in BD patients, general intellectual ability (IQ) was associated with functional status with little evidence for significant relationships between specific cognitive domains and global function (b) brain structural measures, notably white matter volume, independently accounted for a significant amount of variance in patients' functional outcome and (c) neither cognitive nor brain structural measures were associated with global functioning in relatives of BD patients.

Numerous studies have established the predictive value of cognition for the functional outcome of BD (Bonnin et al., 2010; Jaeger et al., 2007; Martinez-Aran et al., 2007; Martino et al., 2009; Mur et al., 2009; Tabares-Seisdedos et al., 2008). As is often the case, test batteries differed between individual studies resulting in associations being reported between measures of psychosocial function and an array of cognitive variables such as memory (Bonnin et al., 2010; Martinez-Aran et al., 2007; Mur et al., 2009) attention and verbal fluency (Jaeger et al., 2007) and visuomotor speed (Tabares-Seisdedos et al., 2008). However, our results suggest that there may not be domain-specific associations between cognition and functional outcome at least when it is measured with global scales such as the GAF; the predictive value of domain-specific measures may be based on the extent to which they reflect IQ. This is perhaps not surprising since most cognitive test variables show moderate positive correlations and ultimately load into a single unitary factor reflecting general cognitive ability (Jensen, 1998). Furthermore, in other psychiatric disorders, primarily schizophrenia, current models of cognitive function emphasise that "much of what is measured by traditional neuropsychological assessment

reflects broad cognitive ability rather than genuine domain-specific performance" (Dickinson and Harvey, 2009). The advantage of IQ tests is that they are standardised and widely available even in routine clinical settings. Therefore they have significant translational potential and could help harmonise research in the field of functional outcome in BD.

Although we have demonstrated that IQ provides an estimate of the total amount of variance in functional status accounted for by cognition there are two key issues that still need to be addressed in future research. Firstly, the zero-order correlations reported here and in other studies between domain-specific measures and functional outcome may still prove useful as targets for developing cognitive enhancement interventions. An important step in this direction would be to expand the relevant evidence base and focus on the most consistent associations. Targeted remediation of such domain-specific impairments and its potential to generalise in improved global cognitive function could then be considered. Secondly, nearly all studies to date including ours have used global scales, most commonly the GAF, as a measure of functional outcome in BD. Experience from schizophrenia suggests that functional outcome can be usefully conceptualised along different dimensions reflecting social and living skills, interpersonal relationships and vocational performance (Bowie et al., 2006). A more sophisticated definition of functional outcome in BD seems an obvious priority for the field as it would allow us to test the strength and independence (or otherwise) of the contribution of cognitive domains to discrete aspects of patients' outcome.

A frequent criticism of research into functional outcomes in psychiatry is that it offers little or no information with regards to biological mechanisms. The present results provide a direct link between functional status and white matter volume in BD and extend the argument for the importance of white matter integrity for the pathophysiology of the disorder. As recently reviewed by Mahon et al. (2010) there is considerable evidence for white matter involvement in BD in the form of increased rates of WMHs, alterations in white matter tract organisation and regional volume reductions. Previously the focus has been on WMHs as indicators of poor outcome (Moore et al., 2001) and treatment resistance

(Regenold et al., 2008b) in subgroups of BD patients. Our results argue that white matter integrity is pertinent to outcome across a broad range of disease severity and suggest that preservation of white matter integrity may prove an important therapeutic target in its own right. Progress in this direction is predicated on improved understanding of the mechanisms underlying white matter changes in BD.

Finally, there is substantial support for the association between depressive symptoms and functional outcome in BD (Gyulai et al., 2008; Huxley and Baldessarini, 2007). This association is primarily based on cross-sectional assessments of the level of psychopathology and may not capture the full impact of depressive symptomatology on outcome. As our results suggest, the predominance of depressive episodes during the course of the illness may be better predictor of outcome than residual symptoms. As it is not possible to infer causality simply based on associations it is unclear whether the increased depressive burden is directly responsible for poorer outcome or whether it represents a marker of disease severity. In either case, our findings highlight the importance of recognising BD patients with high levels of depressive psychopathology as a group at risk of disability and in need of intensive therapeutic input.

Neither cognition nor white matter volume was associated with the level of functioning in the relatives of patients with BD. It is possible that the variance of these variables in relatives is too small for meaningful correlations to emerge. The magnitude of cognitive changes in relatives of BD patients is known to be small (Arts et al., 2008) and may not have measurable functional implications. Alternatively, genetic risk for BD may not translate in uniform brain structural changes as we have previously shown in the case of the corpus callosum where abnormalities in shape and area measurements were confined to BD patients only (Walterfang et al., 2009). Finally, cognition and white matter volume may only affect discrete and not global measures of functioning within relatives.

Several methodological issues, in addition to those already discussed, require consideration as they provide useful pointers for future research. Cross-validation of our findings in independent samples is important particularly because the limited available data do not permit robust a priori hypotheses regarding all possible predictors of outcome in BD. Cross-sectional studies are informative but longitudinal study designs are more appropriate to test the stability and causality of associations between outcome with clinical, cognitive and brain structural variables. Prospective studies will also be informative with regards to the contribution of pharmacological agents to functional outcome. In this study being prescribed lithium did not emerge as a significant predictor but our data do not adequately address this issue since we did not have information about adherence and cumulative exposure. Larger datasets are also required in order to model the relationship between predictor variables and outcome in BD using more sophisticated statistical approaches and more refined measures of outcome.

In summary, the current study extends our understanding of the correlates of global function in BD patients by demonstrating the additive contribution of clinical, cognitive and brain structural variables and their relative specificity for the clinical phenotype of BD even amongst individuals with shared familial risk for the disorder.

Role of funding source

Partial funding for this study was provided by Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental which had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

Drs Forcada, Mur, Christodoulou, Reichenberg and Jogia have no financial relationships with commercial interests. Dr Frangou has received honoraria and participated in advisory boards for Janssen-Cilag and Lilly, all unrelated to this study. Unrelated to this study, Dr. Vieta (a) has received grants from: Almirall, Astra-Zeneca, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier (b) has received honoraria from: Almirall, Astra-Zeneca, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Forest, Lilly, Lundbeck, MSD, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Solvay, Takeda, UBC, Wyeth (c) has served on advisory boards for: Almirall, Astra-Zeneca, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Forest, Lilly, Lundbeck, MSD, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Solvay, Takeda, UBC, Wyeth.

Acknowledgment

We thank the patients and their families for the participation in this study and Drs. Morgan Haldane and Andrea Galea for their assistance with clinical assessments.

References

- APA, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Amore, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S.M., Ebmeier, K.P., McIntosh, A.M., 2009. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195, 194–201.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–785.
- Bonnin, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, L., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry* 163, 418–425.
- Dickinson, D., Harvey, P.D., 2009. Systemic hypotheses for generalized cognitive deficits in schizophrenia: a new take on an old problem. *Schizophr. Bull.* 35, 403–414.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2001. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York State Psychiatric Institute, New York, Biometrics research.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient edition (SCID-I/NP). Biometrics research, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Frangou, S., 2009. Risk and resilience in bipolar disorder: rationale and design of the Vulnerability to Bipolar Disorders Study (VIBES). *Biochem. Soc. Trans.* 37, 1085–1089.
- Germaná, C., Kempton, M.J., Sarnicola, A., Christodoulou, T., Haldane, M., Hadjulis, M., Girardi, P., Tatarelli, R., Frangou, S., 2010. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 481–487.
- Glahn, D.C., Alamy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J.M., Kent Jr., J.W., Dassori, A., Contreras, J., Pacheco, A., Lanzagorta, N., Nicolini, H., Raventos, H., Escamilla, M.A., 2010. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 168–177.
- Goswami, U., Sharma, A., Khastagir, U., Ferrier, I.N., Young, A.H., Gallagher, P., Thompson, J.M., Moore, P.B., 2006. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 188, 366–373.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.

- Gyulai, L., Bauer, M.S., Marangell, L.B., Dennehy, E.B., Thase, M.E., Otto, M.W., Zhang, H., Wisniewski, S.R., Miklowitz, D.J., Rapaport, M.H., Baldassano, C.F., Sachs, G.S., 2008. Correlates of functioning in bipolar disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 41, 51–64.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Huxley, N., Baldessarini, R.J., 2007. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 9, 183–196.
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., Czobor, P., 2007. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 9, 93–102.
- Jensen, A.R., 1998. *The g Factor: The Science of Mental Ability*. Praeger, Westport, Conn.
- Kempton, M.J., Geddes, J.R., Ettinger, U., Williams, S.C., Grasby, P.M., 2008. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 1017–1032.
- Kempton, M.J., Haldane, M., Jogia, J., Grasby, P.M., Collier, D., Frangou, S., 2009. Dissociable brain structural changes associated with predisposition, resilience, and disease expression in bipolar disorder. *J. Neurosci.* 29, 10863–10868.
- Kieseppa, T., van Erp, T.G., Haukka, J., Partonen, T., Cannon, T.D., Poutanen, V.P., Kaprio, J., Lonnqvist, J., 2003. Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder. *Biol. Psychiatry* 54, 896–905.
- Laes, J.R., Sponheim, S.R., 2006. Does cognition predict community function only in schizophrenia?: a study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophr. Res.* 84, 121–131.
- Lelli-Chiesa, G., Kempton, M.J., Jogia, J., Tatarelli, R., Girardi, P., Powell, J., Collier, D.A., Frangou, S., 2010. The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. *Psychol. Med.* doi:10.1017/S0033291710001431.
- Mahon, K., Burdick, K.E., Szeszko, P.R., 2010. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 533–554.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salameo, M., Malhi, G.S., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113.
- Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Scapola, M., Ais, E.D., Perinot, L., Strejilevich, S.A., 2009. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J. Affect. Disord.* 116, 37–42.
- Maxwell, M.E., 1992. *Manual for the family interview for genetic studies (FIGS): manual for FIGS*. Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Bethesda MD.
- McDonald, C., Bullmore, E.T., Sham, P.C., Chitnis, X., Wickham, H., Bramon, E., Murray, R.M., 2004. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 974–984.
- Moore, P.B., Shepherd, D.J., Eccleston, D., Macmillan, I.C., Goswami, U., McAllister, V.L., Ferrier, L.N., 2001. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br. J. Psychiatry* 178, 172–176.
- Mur, M., Portella, M.J., Martinez-Aran, A., Pifarre, J., Vieta, E., 2009. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 42, 148–156.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812.
- Quraishi, S., Frangou, S., 2002. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord.* 72, 209–226.
- Regenold, W.T., Hisley, K.C., Phatak, P., Marano, C.M., Obuchowski, A., Lefkowitz, D.M., Sassan, A., Ohri, S., Phillips, T.L., Dosanjh, N., Conley, R.R., Gullapalli, R., 2008a. Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 10, 753–764.
- Regenold, W.T., Hisley, K.C., Phatak, P., Marano, C.M., Obuchowski, A., Lefkowitz, D.M., Sassan, A., Ohri, S., Phillips, T.L., Dosanjh, N., Conley, R.R., Gullapalli, R., 2008b. Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 10, 753–764.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabares-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., Ayuso-Mateos, J.L., 2009. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother. Psychosom.* 78, 285–297.
- Suppes, T., Leverich, G.S., Keck, P.E., Nolen, W.A., Denicoff, K.D., Altshuler, L.L., McElroy, S.L., Rush, A.J., Kupka, R., Frye, M.A., Bickel, M., Post, R.M., 2001. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J. Affect. Disord.* 67, 45–59.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gomez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J. Affect. Disord.* 109, 286–299.
- Takahashi, T., Walterfang, M., Wood, S.J., Kempton, M.J., Jogia, J., Lorenzetti, V., Soulsby, B., Suzuki, M., Velakoulis, D., Pantelis, C., Frangou, S., 2010. Pituitary volume in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Affect. Disord.* 124, 256–261.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 17–26.
- Walterfang, M., Wood, A.G., Barton, S., Velakoulis, D., Chen, J., Reutens, D.C., Kempton, M.J., Haldane, M., Pantelis, C., Frangou, S., 2009. Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1050–1057.
- Wechsler, D., 1981. *Wechsler Adult Intelligence Scale-revised (WAIS-R) Manual*. Psychological Corporation, New York.
- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Memory Scale - Version III (WMS-III)*. Psychological Corporation, New York.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Zubieta, J.K., Hoguelet, P., O'Neil, R.L., Giordani, B.J., 2001. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 102, 9–20.

6. DISCUSIÓN



6.1. Discusión de los resultados

El principal hallazgo de esta tesis es que la reserva cognitiva ha demostrado ser una variable explicativa del funcionamiento cognitivo y psicosocial en pacientes bipolares eutímicos. Este resultado indica que las diferencias en las características cerebrales y el uso que se realiza de estas antes y durante la enfermedad puede influir en los déficits neuropsicológicos y la adaptación psicosocial en el caso de un trastorno neuropsiquiátrico como el trastorno bipolar.

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio en el que se investigan los posibles efectos de la reserva cognitiva en el trastorno bipolar. La reserva cognitiva ha sido principalmente estudiada en trastornos neurológicos, especialmente en demencia (Stern, 2009) y otras enfermedades cerebrales (Cader et al., 2006; Pai and Tsai, 2005). Pocas investigaciones se han llevado a cabo en enfermedades psiquiátricas y la mayoría se han referido a la esquizofrenia (Barnett et al., 2006; de la Serna et al., 2013; Khandaker et al., 2011; Leeson et al., 2009; Munro et al., 2002). En la revisión de Barnett et al. (Barnett et al., 2006) se proponía, en el caso de la esquizofrenia, que la reserva cognitiva podía influenciar no solo disminuyendo el riesgo para el desarrollo de la enfermedad sino también en la severidad de los síntomas y en el pronóstico funcional de los pacientes. En esta misma línea, Munro et al. (Munro et al., 2002) mostraron que el pronóstico funcional y social en la esquizofrenia era mejor en aquellos pacientes que presentaban un elevado CI, una de las medidas de la reserva cognitiva. Más recientemente, en un estudio longitudinal a dos años de una muestra de 35 pacientes con diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, de la Serna y colaboradores (de la Serna et al., 2013) concluyeron que la reserva cognitiva podía predecir el rendimiento en memoria de trabajo y atención. Por lo tanto, estos estudios anteriores conjuntamente con nuestros resultados pueden sugerir que la reserva cognitiva es buen predictor de las manifestaciones cognitivas y funcionales de la enfermedad.

En investigaciones previas se ha demostrado que existe una asociación entre la duración del trastorno bipolar y el estado psicosocial y el deterioro cognitivo (Donaldson et al., 2003; Mur et al., 2008a). Además, el trabajo de Rosa et al. (Rosa et al., 2009) mostró que los pacientes con trastorno bipolar presentaban un deterioro funcional significativo incluso en fase de eutimia y este deterioro parece estar influenciado por los déficits cognitivos (Mora et al., 2013; Mur et al., 2008a) y el curso clínico de la enfermedad (Bonnín et al., 2010; Mur et al., 2009; Torrent et al., 2012). Por lo tanto, parece razonable pensar que el concepto de reserva cognitiva podría ser subyacente al pronóstico funcional y cognitivo de los pacientes con

trastorno bipolar. Sin embargo, el papel de la reserva cognitiva en los trastornos psiquiátricos no está tan claro como se esperaba, ya que la reserva cognitiva no es independiente de los síntomas clínicos, especialmente en la esquizofrenia, donde la acumulación de la reserva se ve interferida por el inicio de la enfermedad (Barnett et al., 2006). En el caso del trastorno bipolar, en el que el rendimiento cognitivo premórbido y la funcionalidad difieren del de la esquizofrenia (Cannon et al., 2002), los pacientes podrían haber tenido la oportunidad de estar expuestos a entornos educativos, culturales, sociales y físicos favorables durante la adolescencia y la edad adulta temprana, por lo que el concepto de reserva cognitiva podría explicar parte del pronóstico a largo plazo. El modelo de reserva cognitiva también podría aplicarse mejor al trastorno bipolar porque, a diferencia de lo que ocurre en la esquizofrenia, no está claro que afecte al neurodesarrollo, y la mayoría de los déficits parecen ser progresivos a lo largo de las recurrencias y la evolución de la enfermedad (Goodwin et al., 2008; Lewandowski et al., 2011; López-Jaramillo et al., 2010).

Según la hipótesis de reserva cognitiva y reserva cerebral (Stern, 2009), y considerando a los pacientes con trastorno bipolar como individuos que presentan algún grado de disfunción cerebral, los presentes resultados podrían ser interpretados como indicadores de que para un determinado nivel funcional, aquellos pacientes con mayor reserva tendrían más patología cerebral. Sin embargo, el uso de mecanismos de compensación funcionales neuronales sería más eficaz en estos pacientes, permitiendo una mejor adaptación social, ocupacional y cognitiva. Una interpretación alternativa pero no mutuamente excluyente de los resultados es que la reserva cognitiva puede haber actuado de forma directa y positiva sobre la salud del cerebro durante la etapa de la madurez cerebral en pacientes que con el tiempo desarrollarían un trastorno bipolar. Así, aquellos pacientes con alta estimación de reserva cognitiva presentarían cerebros más grandes o mayores volúmenes cerebrales en áreas específicas o redes neuronales, permitiendo un funcionamiento social y cognitivo mejor aún teniendo la enfermedad. En referencia a esto, existen evidencias de asociaciones positivas entre variables de educación (una de las principales medidas de reserva cognitiva) y más grandes cerebros o zonas heteromodales en el envejecimiento normal (Bartrés-Faz et al., 2009; Solé-Padullés et al., 2009). De forma complementaria, en el campo de la patología, hallazgos recientes indican que una mayor exposición a altos niveles de reserva cognitiva en etapas medias de la vida podrían directamente (y parcialmente) prevenir la deposición de beta amiloide (A β), un marcador neuropatológico distintivo de la enfermedad de Alzheimer (Landau et al., 2012). Por ello sería necesario disponer de datos de neuroimagen estructural y funcional en pacientes con trastorno bipolar para comprender mejor la naturaleza de las asociaciones.

Además de estudiar cual es la influencia de la reserva cognitiva en el pronóstico funcional y cognitivo de los pacientes con trastorno bipolar, también comparamos y estudiamos distintos *proxies* de la reserva cognitiva.

En el segundo artículo comparamos el valor predictivo de dos cuestionarios utilizados para medir la reserva cognitiva, encontrando que el RC *composite score* presentaba un valor predictivo superior al LEQ *composite score* en el funcionamiento neuropsicológico y psicosocial de los pacientes. Aún así el LEQ *composite score* apareció como una variable predictora significativa del funcionamiento cognitivo, no así del funcionamiento psicosocial.

La reserva cognitiva incluye diversos factores como el CI premórbido, la educación, la actividad ocupacional, las relaciones sociales, la actividad física e intelectual. Todas estas variables descriptivas de las experiencias a lo largo de la vida se usan habitualmente como medidas de reserva cognitiva, y se considera que proveen al individuo de una serie de habilidades para manejar mejor la patología cerebral (Harrison et al., 2015; Siedlecki et al., 2009).

Sin embargo, la validez para referirse a la reserva cognitiva como un constructo sólido y coherente todavía no ha sido probada. Para ello es importante establecer que las variables típicamente utilizadas como medidas de reserva cognitiva están correlacionadas unas con otras, representando una única dimensión y difiriendo del resto de constructos cognitivos.

En el caso de las dos medidas principales de reserva cognitiva utilizadas en nuestra investigación, el RC y el LEQ *composite scores*, estaban significativamente correlacionados entre sí. Aún así, el LEQ *composite score* mostró un valor predictivo inferior y no presentaba relación con la funcionalidad psicosocial medida con la FAST. Esto podría deberse a que el LEQ *composite score* resume únicamente la información recogida en el cuestionario representativa de la actividad mental compleja a lo largo de la vida (Valenzuela and Sachdev, 2007), mientras que el RC *composite score* incluye información del cuestionario sobre educación, actividad ocupacional y de ocio, a la que se añade la puntuación del subtest de vocabulario del WAIS III, representativo del CI premórbido. Así puede ser que el añadir un *proxy* de reserva cognitiva como el CI premórbido incremente la validez del constructo de reserva cognitiva. Algunos estudios anteriores habían sugerido que la estimación del CI premórbido podía ser una medida más potente de la reserva (Albert and Teresi, 1999; Alexander et al., 1997; de la Serna et al., 2013; Koenen et al., 2009; Leeson et al., 2009; Stern, 2009).

A diferencia de lo que ocurre con la esquizofrenia donde se ha demostrado que aquellos pacientes con un alto CI premórbido presentan un mejor pronóstico cognitivo y funcional (de la Serna et al., 2013; Leeson et al., 2009; Mancuso et al., 2014; Munro et al., 2002; van Winkel et al., 2007), en el trastorno bipolar no existe acuerdo sobre la relación existente entre el CI premórbido y el riesgo de desarrollar la enfermedad (Cannon et al., 2002; Reichenberg et al., 2002; Schoeyen et al., 2013; Zammit et al., 2004). Sin embargo, si que está demostrado que el rendimiento cognitivo y la funcionalidad del trastorno bipolar difiere del de la esquizofrenia, presentando en el trastorno bipolar un funcionamiento cognitivo relativamente intacto durante la infancia y la adolescencia, no siendo hasta el inicio de los síntomas cuando el funcionamiento psicosocial empieza a deteriorarse, con déficits neuropsicológicos detectables al inicio del diagnóstico (Lewandowski et al., 2011). Por lo tanto, sería posible que en los pacientes con trastorno bipolar en los primeros estadios de la enfermedad o en aquellos individuos de riesgo de desarrollar la enfermedad tuvieran la oportunidad de mejorar su reserva cognitiva y contribuir a minimizar el declive cognitivo y funcional asociado al trastorno bipolar.

En nuestros resultados, aquellos pacientes con cierta vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad ya que presentaban antecedentes psiquiátricos familiares positivos presentaron mayores puntuaciones en las medidas de reserva cognitiva, tanto en los *composite scores* como en el CI premórbido, y un mejor rendimiento cognitivo en ejercicios de memoria verbal y funciones ejecutivas. En esta misma dirección, Donaldson et al. (Donaldson et al., 2003) publicaron que los pacientes con trastorno bipolar y antecedentes familiares positivos de trastorno afectivo presentaban un mayor CI premórbido comparado con los pacientes sin antecedentes. Por lo tanto, sería posible plantear que el tener una alta reserva cognitiva podría proteger a los individuos genéticamente vulnerables, resultando en un CI premórbido inferior, o en una reserva cognitiva inferior, en aquellos pacientes sin historia familiar de trastorno afectivo. Y esto estaría en acuerdo con nuestros resultados sugiriendo que aquellos pacientes bipolares con historia familiar positiva de enfermedad mental tienen un mejor rendimiento cognitivo y psicosocial mediado a través de una mayor reserva cognitiva.

Por último, además de estudiar las variables de reserva cognitiva típicas del modelo activo, también analizamos cómo las variables de estructura cerebral se correlacionaban con el funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar. Observamos que las medidas de estructura cerebral, en particular el volumen de sustancia blanca cerebral, representaron de forma independiente una parte significativa de la varianza del estado funcional de los pacientes y que

estas medidas de estructura cerebral no se asociaron con el funcionamiento global en los familiares de primer grado de los pacientes.

Una crítica frecuente de la investigación sobre funcionalidad en psiquiatría es que ofrece poca o ninguna información con lo que respecta a los mecanismos biológicos subyacentes. Los presentes resultados proporcionan una relación directa entre el estado funcional y el volumen de sustancia blanca en el trastorno bipolar y extienden el argumento a favor de la importancia de la integridad de la sustancia blanca cerebral en la fisiopatología de la trastorno. Como se ha revisado anteriormente por Mahon et al. (Mahon et al., 2010) existe una evidencia considerable sobre la participación de la sustancia blanca cerebral en el trastorno bipolar en forma de aumento de la tasa de hiperintensidades de sustancia blanca, alteraciones en la organización de los tractos de sustancia blanca y reducciones regionales de volumen. Anteriormente, el foco ha estado en las hiperintensidades de la sustancia blanca como indicadores de mal pronóstico (Moore et al., 2001) y de resistencia al tratamiento (Regenold et al., 2008) en subgrupos de pacientes con trastorno bipolar. Nuestros resultados sostienen que la integridad de la sustancia blanca es relevante en el pronóstico en un amplio rango de severidad de la enfermedad y sugieren que la preservación de su integridad puede resultar una importante diana terapéutica. Los avances en esta dirección se basan en una mejor comprensión de los mecanismos que subyacen a los cambios en la sustancia blanca cerebral en el trastorno bipolar.

Ni la cognición ni volumen de sustancia blanca cerebral se asociaron con el nivel de funcionalidad en los familiares de pacientes con trastorno bipolar. Es posible que la varianza de estas variables en los familiares sea demasiado pequeña para que surjan correlaciones significativas. La magnitud de los cambios cognitivos en los familiares de los pacientes con trastorno bipolar se sabe que son pequeños (Arts et al., 2008) y puede que tengan ciertas implicaciones funcionales. Por otra parte, el riesgo genético del trastorno bipolar puede no traducirse en cambios estructurales cerebrales uniformes tal y como hemos mostrado anteriormente en el caso del cuerpo calloso donde anomalías en las mediciones de forma y el área se limitaron únicamente a los pacientes con trastorno bipolar (Walterfang et al., 2009). Por último, la cognición y el volumen de sustancia blanca pueden únicamente afectar de forma discreta y no en medidas globales de funcionalidad dentro del grupo de los familiares.

En resumen, nuestro estudio amplía el conocimiento sobre las correlaciones de la funcionalidad global en pacientes con trastorno bipolar demostrando la contribución aditiva de

variables clínicas, cognitivas y de estructura cerebral y su especificidad relativa para el fenotipo clínico del trastorno bipolar.

6.2. Líneas futuras de investigación

Existe un interés creciente en psiquiatría en conocer las bases biológicas de los trastornos mentales, su fisiopatología, y las implicaciones que pueden tener en la clínica y en su tratamiento. En el caso del trastorno bipolar, en las últimas décadas ha habido un interés creciente en cómo mejorar el pronóstico funcional de nuestros pacientes, no sólo con el tratamiento psicofarmacológico sino también en buscar herramientas rehabilitadoras a nivel cognitivo y funcional que mejoren la calidad de vida del paciente.

Nuestro trabajo de investigación es el primero que aborda el concepto de reserva cognitiva, aplicado previamente en el campo de la neurología, en el trastorno bipolar. Pretende estudiar sus implicaciones en la clínica y en el pronóstico neuropsicológico y psicosocial del paciente. Con el objetivo de seguir trabajando en este campo se proponen algunas líneas de investigación futura:

- Continuar con el estudio de la reserva cognitiva en todos aquellos trastornos mentales que al igual que el trastorno bipolar cursan con deterioro cognitivo y funcional, con el objetivo de definir el grado de implicación de la reserva cognitiva en estos trastornos, pudiendo tener una aplicación en la práctica clínica que ayude a prevenir o minimizar el deterioro cognitivo y también funcional de los pacientes.
- Insistir en el estudio de biomarcadores de enfermedad, como son las alteraciones en la estructura y funcionalidad cerebral, que nos permitirían el estudio de la reserva cerebral y analizar cómo se correlaciona con la reserva cognitiva, ambos aspectos formando parte de un mismo constructo, y profundizando en el conocimiento de la neurobiología de la enfermedad.
- Trabajar en la validación de una herramienta de medida de la reserva cognitiva, como los cuestionarios utilizados en el actual trabajo que nos permitan el estudio de la reserva cognitiva con mayor fiabilidad y pudiendo consensuar su evaluación en futuras investigaciones.
- La contribución y el efecto de la medicación sobre el funcionamiento cognitivo y psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar debería estudiarse más ampliamente,

teniendo en cuenta, incluso, que la reserva cognitiva podría modificar los efectos secundarios a nivel cognitivo y funcional.

6.3. Limitaciones de los estudios

Los estudios incluidos en nuestro trabajo de investigación presentan algunas limitaciones que caben comentar:

- En los tres primeros artículos debe tenerse en cuenta que la muestra representa un estadio medio-tardío de la enfermedad, con una inusual buena adherencia al tratamiento, poco medicada y con un largo periodo de eutimia, que puede llevar a preguntarse sobre la generalización de la reserva cognitiva a cualquier estadio del trastorno bipolar. Sin embargo, el hecho de que las pautas de tratamiento no sean particularmente complejas puede considerarse un punto fuerte (Nivoli et al., 2013), dado que la medicación puede influenciar el rendimiento cognitivo. De hecho, el litio ha sido descrito tanto como neurotóxico como neuroprotector (Fountoulakis et al., 2008). Mientras que algunos pacientes pueden quejarse de un deterioro subjetivo consistente en mayor lentitud cognitiva y pérdida de intereses a largo plazo, en un reciente estudio se describen mínimos efectos sobre la cognición (López-Jaramillo et al., 2010). Próximos estudios deberían describir si las estimaciones de la reserva cognitiva modulan los posibles efectos secundarios de algunas medicaciones, como un factor que ayude a explicar las diferencias entre individuos.
- Una segunda limitación tiene que ver con aspectos metodológicos derivados del diseño transversal de los estudios, que no permiten el estudio de relaciones de causa-efecto entre las variables estudiadas y la reserva cognitiva. Se precisaría de estudios longitudinales para definir de forma más concreta la relación entre los dominios cognitivos, las variables clínicas y funcionales con la reserva cognitiva en el trastorno bipolar. Aunque la cantidad de patología acumulada de los pacientes con trastorno bipolar solo puede ser inferida a través de datos de neuroimagen y biomarcadores (Rosa et al., 2014) que no estaban disponibles en parte de nuestra muestra. Sin embargo, los *proxies* usados como medida de la reserva cognitiva son considerados como sustitutos sensibles tanto para la funcionalidad como la estructura cerebral.
- Como ya se ha comentado anteriormente en la discusión, no existe todavía una validez del constructo de reserva cognitiva, y menos aún, cuando se aplica al estudio de las enfermedades mentales. De este modo tampoco existe todavía un instrumento de

medida validado y las medidas utilizadas en este trabajo de investigación se basan en lo publicado hasta el momento en la literatura.

- En nuestro estudio sobre la influencia de las variables de estructura cerebral en el pronóstico funcional de los pacientes con trastorno bipolar se utilizó como medida de funcionalidad psicosocial la escala GAF. La experiencia previa sugiere que el resultado funcional puede ser útil conceptualizarlo a lo largo de diferentes dimensiones que reflejan las habilidades sociales y de vida, las relaciones interpersonales y el desempeño profesional (Zarate et al., 2000). Por lo tanto, hubiera aportado mayor evidencia e información el utilizar otras escalas, como la escala FAST, permitiendo una definición más detallada del resultado funcional en nuestra muestra.
- Por último, en todos los estudios incluidos en esta investigación se ha realizado una evaluación del rendimiento neuropsicológico de los pacientes tanto de forma global medido por el CI como por distintos dominios. Respecto a la evaluación cognitiva por dominios, no existe hasta el momento actual una batería de tests neuropsicológicos estandarizada que unifique los resultados de las distintas investigaciones publicadas en la literatura. En nuestra investigación se ha utilizado una batería neuropsicológica basada en las publicaciones previas y buscando el realizar una valoración global de todos los dominios cognitivos.

6.4. Verificación de las hipótesis:

Hipótesis 1:

En el trastorno bipolar la reserva cognitiva se relaciona con al funcionamiento psicosocial de los pacientes en fase de eutimia.

Esta hipótesis se verifica con los resultados del primer y cuarto artículo. En el primer artículo la reserva cognitiva, medida con variables típicas del modelo activo, aparece como una variable predictora significativa del funcionamiento psicosocial medido a través de la escala FAST. Y en el último artículo, el CI, como medida de la habilidad cognitiva global y representativa también de la reserva cognitiva, resultó ser una variable predictora del funcionamiento de los pacientes calculado con la escala GAF.

Hipótesis 2:

En el trastorno bipolar la reserva cognitiva se asocia al rendimiento cognitivo de los pacientes eutímicos.

Esta hipótesis se verifica con los resultados de los artículos 1 y 2. En estos dos artículos, ambos *proxies* principales de reserva cognitiva, LEQ y RC *composite scores*, obtenidos de dos cuestionarios distintos, utilizados hasta el momento en el estudio de la reserva cognitiva en el deterioro cognitivo asociado a la edad y en demencias, predicen de forma significativa tres índices neuropsicológicos: funciones ejecutivas, memoria verbal y memoria visual, en el trastorno bipolar.

Hipótesis 3:

En el trastorno bipolar la reserva cognitiva y el perfil clínico del paciente están relacionados.

La tercera hipótesis se verifica con el tercer artículo donde varias variables clínicas como la edad actual, el número de hospitalizaciones, la polaridad predominante, la historia familiar de enfermedad mental y la funcionalidad de los pacientes mostraron estar significativamente relacionadas con la reserva cognitiva. Y más concretamente, los antecedentes psiquiátricos familiares aparecieron como una variable predictora común de ambos *proxies* de reserva cognitiva, LEQ y RC *composite scores*, utilizados en este trabajo.

Hipótesis 4:

En el trastorno bipolar las alteraciones en la estructura cerebral se relacionaran con el pronóstico funcional de los pacientes.

En el último artículo se verifica esta última hipótesis ya que el volumen de sustancia blanca cerebral, medida de reserva cerebral, representó una parte significativa de la varianza del estado funcional de los pacientes calculado con la escala GAF.

7. CONCLUSIONES FINALES



En este trabajo de investigación, el primero que estudia la influencia de la reserva cognitiva en el trastorno bipolar, las conclusiones principales son:

- 1. La reserva cognitiva se confirma como una variable predictora del funcionamiento neurocognitivo y psicosocial en el trastorno bipolar.** Las diferencias individuales en las características cerebrales y el uso que se realiza de ellas antes y después del inicio de la enfermedad pueden influir en la evolución de los déficits neuropsicológicos y funcionales asociados al trastorno bipolar. Este hallazgo tiene aplicación en futuras investigaciones y en la práctica clínica, puesto que se podrían implementar programas que potenciaran la reserva cognitiva de aquellos pacientes en estadios iniciales de la enfermedad o en aquellos con riesgo de desarrollarla con el objetivo de minimizar en el futuro el deterioro cognitivo y funcional asociado a la enfermedad. Así, la reserva cognitiva podría ser un factor clave en el pronóstico de los pacientes con trastorno bipolar contribuyendo a prevenir este deterioro.
- 2. Los dos *proxies* principales de reserva cognitiva, LEQ y RC *composite scores*, estudiados en este trabajo presentan un valor predictivo sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con trastorno bipolar.** En cambio, tan solo uno de ellos, el *RC composite score*, aparece como variable predictora también del funcionamiento psicosocial. Así, el *RC composite score* realza la importancia del CI premórbido como variable descriptiva de la reserva cognitiva. Hasta el momento no existe un consenso científico ni una herramienta validada para el estudio de la reserva cognitiva, nuestro trabajo destaca la importancia del CI premórbido como variable a incluir en futuros estudios de reserva cognitiva, además, por supuesto de variables de educación, ocupación y ocio.
- 3. La reserva cognitiva se asocia a determinadas variables clínicas del trastorno bipolar, pero únicamente los antecedentes psiquiátricos familiares aparecen como un factor predictor de la reserva cognitiva.** Aquellos pacientes con antecedentes psiquiátricos familiares positivos presentan una mayor reserva cognitiva, un mejor rendimiento cognitivo y psicosocial. Es decir, el hecho de presentar historia familiar de enfermedad mental podría actuar como un factor de buen pronóstico del funcionamiento neuropsicológico y psicosocial en el trastorno bipolar, mediado a través de una mayor reserva cognitiva.
- 4. La reserva cerebral, en concreto el volumen de sustancia blanca, junto con la habilidad cognitiva global, medida por el CI, contribuyen al pronóstico funcional del trastorno bipolar.** Se amplía así nuestro conocimiento sobre el efecto aditivo de factores clínicos,

cognitivos y de estructura cerebral en la funcionalidad del trastorno bipolar. Y se constata, además, la especificidad de estas alteraciones neuroestructurales para el fenotipo clínico del trastorno bipolar, no apareciendo en los individuos con riesgo familiar compartido para la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA



- Akiskal, H.S., 1996. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J. Clin. Psychopharmacol.* 16, 4S–14S.
- Albert, S.M., Teresi, J.A., 1999. Reading ability, education, and cognitive status assessment among older adults in Harlem, New York City. *Am. J. Public Health* 89, 95–7.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., Mohr, F., 1996. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 94, 87–93.
- Alexander, G.E., Furey, M.L., Grady, C.L., Pietrini, P., Brady, D.R., Mentis, M.J., Schapiro, M.B., 1997. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 154, 165–72.
- Altshuler, L.L., Post, R.M., Black, D.O., Keck, P.E., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Grunze, H., Kupka, R.W., Leverich, G.S., McElroy, S.L., Walden, J., Mintz, J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1551–60.
- Angst, J., 1998. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J. Affect. Disord.* 50, 143–51.
- APA (American Psychiatric Association), 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington, DC.
- APA (American Psychiatric Association), 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR)*, 4th ed. American Psychiatric Press, Arlington, VA.
- APA (American Psychiatric Association), 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V)*, 5th ed. American Psychiatric Press, Arlington, VA.
- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S.M., Ebmeier, K.P., McIntosh, A.M., 2009. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195, 194–201.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–85.
- Balanza-Martinez, V., Rubio, C., Selvavera, G., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Vieta, E., Tabarez-Seisdedos, R., 2008. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1426–1438.
- Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Leal-Cercós, C., Vieta, E., Gómez-Beneyto, M., 2005. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother. Psychosom.* 74, 113–9.
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* 36, 1053–64.
- Bartrés-Faz, D., Arenaza-Urquijo, E.M., 2011. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topogr.* 24, 340–57.

- Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Rami, L., Bosch, B., Bargalló, N., Falcón, C., Sánchez-Valle, R., Molinuevo, J.L., 2009. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol. Psychol.* 80, 256–9.
- Bauer, M.S., Kirk, G.F., Gavin, C., Williford, W.O., 2001. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J. Affect. Disord.* 65, 231–41.
- Bearden, C.E., Thompson, P.M., Dutton, R.A., Frey, B.N., Peluso, M.A.M., Nicoletti, M., Dierschke, N., Hayashi, K.M., Klunder, A.D., Glahn, D.C., Brambilla, P., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Soares, J.C., 2008. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 33, 1229–38.
- Bearden, C.E., Woogen, M., Glahn, D.C., 2010. Neurocognitive and neuroimaging predictors of clinical outcome in bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 499–504.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15.
- Bennett, D.A., 2006. Postmortem indices linking risk factors to cognition: results from the Religious Order Study and the Memory and Aging Project. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 20, S63–8.
- Benton, A., Hamsher, K., 1976. *Multilingual Aphasia Examination Manual*. Revised. University of Iowa, Iowa city.
- Berrios, G., 1996. *The history of Mental Symptoms: descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Beyer, J.L., Young, R., Kuchibhatla, M., Krishnan, K.R.R., 2009. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int. Rev. Psychiatry* 21, 394–409.
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–60.
- Bonnín, C.M., Reinares, M., Hidalgo-Mazzei, D., Undurraga, J., Mur, M., Sáez, C., Nieto, E., Vázquez, G.H., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Vieta, E., 2015. Predictors of functional outcome after a manic episode. *J. Affect. Disord.* 182, 121–125.
- Bonnín, C.M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Solé, B., Reinares, M., Rosa, A.R., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Ayuso-Mateos, J.L., Ferrer, M., Vieta, E., Torrent, C., 2012. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J. Affect. Disord.* 136, 650–9.
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 67, 1097–105.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1–20.
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T.O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I.N., Fleck, D.E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kiesepfä, T., Martínez-Arán, A., Melle, I., Moore, P.B., Mur, M., Pfennig, A., Raust, A., Senturk, V., Simonsen, C., Smith, D.J., Bio, D.S., Soeiro-de-Souza, M.G., Stoddart, S.D.R., Sundet, K., Szöke, A., Thompson, J.M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O.A., Leboyer, M., Vieta, E.,

- Bauer, M., Worhunsky, P.D., Tzagarakis, C., Rogers, R.D., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2013. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 128, 149–62.
- Brambilla, P., Glahn, D.C., Balestrieri, M., Soares, J.C., 2005. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 28, 443–67.
- Burdick, K.E., Goldberg, J.F., Harrow, M., 2010. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 499–506.
- Burgess, P., Shallice, T., 1997. *The Hayling and Brixton Tests*. Thames Valley Test Company, Thurston, England.
- Burt, V.K., Rasgon, N., 2004. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord.* 6, 2–13.
- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., Matthews, P.M., 2006. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 129, 527–537.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59, 449–456.
- Chai, X.J., Whitfield-Gabrieli, S., Shinn, A.K., Gabrieli, J.D.E., Nieto Castañón, A., McCarthy, J.M., Cohen, B.M., Ongür, D., 2011. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36, 2009–17.
- Chepenik, L.G., Raffo, M., Hampson, M., Lacadie, C., Wang, F., Jones, M.M., Pittman, B., Skudlarski, P., Blumberg, H.P., 2010. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 182, 207–210.
- Clark, L., Goodwin, G.M., 2004. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254, 61–8.
- Clark, L., Iversen, S.D., Goodwin, G.M., 2002. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 180, 313–9.
- Clark, L., Kempton, M.J., Scarnà, A., Grasby, P.M., Goodwin, G.M., 2005. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol. Psychiatry* 57, 183–7.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., Sánchez-Moreno, J., 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 13–7.
- Conners, C., 2000. *Conner's Continuous Performance Test II Manual*. Multi-Health Systems Inc, Canada.
- Daban, C., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Vieta, E., 2006. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother. Psychosom.* 75, 72–84.
- Daban, C., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Scott, J., Etain, B., Leboyer, M., Bellivier, F., 2012. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *J. Affect. Disord.* 139, 98–101.

- De Dios, C., Ezquiaga, E., Garcia, A., Soler, B., Vieta, E., 2010. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *J. Affect. Disord.* 125, 74–81.
- De la Serna, E., Andrés-Perpiñá, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartrés-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Mayoral, M., Graell, M., Otero, S., Guardia, J., Castro-Fornieles, J., 2013. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 125–31.
- Dean, B.B., Gerner, D., Gerner, R.H., 2004. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 139–54.
- Delis, D., Kramer, J., E, K., Ober, B., 1987. *The California Verbal Learning Test Manual*. Psychological Corporation, New York.
- Donaldson, S., Goldstein, L.H., Landau, S., Raymont, V., Frangou, S., 2003. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 86–93.
- Evans, D.A., Hebert, L.E., Beckett, L.A., Scherr, P.A., Albert, M.S., Chown, M.J., Pilgrim, D.M., Taylor, J.O., 1997. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch. Neurol.* 54, 1399–405.
- Ferrier, I.N., Stanton, B.R., Kelly, T.P., Scott, J., 1999. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 175, 246–51.
- First, M.B.S.R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1999. *Structured Clinical Interview for DMS-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version, User’s Guide*. Barcelona.
- Fogarty, F., Russell, J.M., Newman, S.C., Bland, R.C., 1994. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. *Mania. Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 376, 16–23.
- Foland, L.C., Althuler, L.L., Sugar, C.A., Lee, A.D., Leow, A.D., Townsend, J., Narr, K.L., Asuncion, D.M., Toga, A.W., Thompson, P.M., 2008. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport* 19, 221–4.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214–22.
- Fountoulakis, K.N., Vieta, E., Bouras, C., Notaridis, G., Giannakopoulos, P., Kaprinis, G., Akiskal, H., 2008. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11, 269–87.
- Frangou, S., 2009. Risk and resilience in bipolar disorder: rationale and design of the Vulnerability to Bipolar Disorders Study (VIBES). *Biochem. Soc. Trans.* 37, 1085–9.
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., Goldstein, L.H., 2005. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol. Psychiatry* 58, 859–64.
- Fratiglioni, L., Wang, H.X., Ericsson, K., Maytan, M., Winblad, B., 2000. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 355, 1315–9.

- Frey, B.N., Andreazza, A.C., Houenou, J., Jamain, S., Goldstein, B.I., Frye, M.A., Leboyer, M., Berk, M., Malhi, G.S., Lopez-Jaramillo, C., Taylor, V.H., Dodd, S., Frangou, S., Hall, G.B., Fernandes, B.S., Kauer-Sant'Anna, M., Yatham, L.N., Kapczinski, F., Young, L.T., 2013. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 47, 321–332.
- Gale, C.R., Batty, G.D., McIntosh, A.M., Porteous, D.J., Deary, I.J., Rasmussen, F., 2013. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol. Psychiatry* 18, 190–4.
- Gitlin, M.J., Swendsen, J., Heller, T.L., Hammen, C., 1995. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 152, 1635–40.
- Glahn, D.C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J.M., Kent, J.W., Dassori, A., Contreras, J., Pacheco, A., Lanzagorta, N., Nicolini, H., Raventós, H., Escamilla, M.A., 2010. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 168–77.
- Glahn, D.C., Bearden, C.E., Niendam, T.A., Escamilla, M.A., 2004. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 6, 171–82.
- González-Ortega, I., Rosa, A., Alberich, S., Barbeito, S., Vega, P., Echeburúa, E., Vieta, E., González-Pinto, A., 2010. Validation and Use of the Functioning Assessment Short Test in First Psychotic Episodes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 198, 836–840.
- Goodwin, G.M., Martínez-Aran, A., Glahn, D.C., Vieta, E., 2008. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 787–793.
- Guy, W., 1976. Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU). Assessment manual for psychopharmacology. Revised. In: Publication no 76-338. National Institute of Mental Health, Bethesda MD.
- Hallahan, B., Newell, J., Soares, J.C., Brambilla, P., Strakowski, S.M., Fleck, D.E., Kiesepä, T., Altshuler, L.L., Fornito, A., Malhi, G.S., McIntosh, A.M., Yurgelun-Todd, D.A., Labar, K.S., Sharma, V., MacQueen, G.M., Murray, R.M., McDonald, C., 2011. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol. Psychiatry* 69, 326–35.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56–62.
- Harris, E.C., Barraclough, B., 1997. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 170, 205–28.
- Harrison, S.L., Sajjad, A., Bramer, W.M., Ikram, M.A., Tiemeier, H., Stephan, B.C.M., 2015. Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1–12.
- Hatton, S.N., Lagopoulos, J., Hermens, D.F., Naismith, S.L., Bennett, M.R., Hickie, I.B., 2012. Correlating anterior insula gray matter volume changes in young people with clinical and neurocognitive outcomes: an MRI study. *BMC Psychiatry* 12, 45.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., Harriss, L., 2005. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J. Clin. Psychiatry* 66, 693–704.

- Heaton, R., 1981. The Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Hindle, J. V, Hurt, C.S., Burn, D.J., Brown, R.G., Samuel, M., Wilson, K.C., Clare, L., 2015. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease-a longitudinal cohort study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., Czobor, P., 2007. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 9, 93–102.
- Joseph, M.F., Frazier, T.W., Youngstrom, E.A., Soares, J.C., 2008. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 18, 595–605.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., Keller, M.B., 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1322–30.
- Katzman, R., 1993. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 13–20.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., Gidez, L., Eder, H., Ooi, W.L., 1989. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann. Neurol.* 25, 317–24.
- Keck, P.E., McElroy, S.L., Strakowski, S.M., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Bourne, M.L., Haggard, P., 1998. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am. J. Psychiatry* 155, 646–52.
- Kempton, M.J., Geddes, J.R., Ettinger, U., Williams, S.C.R., Grasby, P.M., 2008. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 1017–32.
- Kempton, M.J., Haldane, M., Jogia, J., Grasby, P.M., Collier, D., Frangou, S., 2009. Dissociable brain structural changes associated with predisposition, resilience, and disease expression in bipolar disorder. *J. Neurosci.* 29, 10863–8.
- Kempton, M.J., Salvador, Z., Munafò, M.R., Geddes, J.R., Simmons, A., Frangou, S., Williams, S.C.R., 2011. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 675–90.
- Kennedy, N., Everitt, B., Boydell, J., Van Os, J., Jones, P.B., Murray, R.M., 2005. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychol. Med.* 35, 855–63.
- Kesler, S.R., Adams, H.F., Blasey, C.M., Bigler, E.D., 2003. Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Appl. Neuropsychol.* 10, 153–62.
- Kessler, R.C., Zhao, S., Blazer, D.G., Swartz, M., 1997. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J. Affect. Disord.* 45, 19–30.
- Khandaker, G.M., Barnett, J.H., White, I.R., Jones, P.B., 2011. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 132, 220–7.

- Kieseppä, T., Tuulio-Henriksson, A., Haukka, J., Van Erp, T., Glahn, D., Cannon, T.D., Partonen, T., Kaprio, J., Lönnqvist, J., 2005. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol. Med.* 35, 205–15.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 166, 50–57.
- Kronhaus, D.M., Lawrence, N.S., Williams, A.M., Frangou, S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Andrew, C.M., Phillips, M.L., 2006. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord.* 8, 28–39.
- Kumar, C.T.S., Christodoulou, T., Vyas, N.S., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Reichenberg, A., Frangou, S., 2010. Deficits in visual sustained attention differentiate genetic liability and disease expression for schizophrenia from Bipolar Disorder. *Schizophr. Res.* 124, 152–60.
- Kupka, R.W., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Suppes, T., Luckenbaugh, D.A., Leverich, G.S., Frye, M.A., Keck, P.E., McElroy, S.L., Grunze, H., Post, R.M., 2007. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 9, 531–5.
- Kurtz, M.M., Gerraty, R.T., 2009. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 23, 551–62.
- Landau, S.M., Marks, S.M., Mormino, E.C., Rabinovici, G.D., Oh, H., O’Neil, J.P., Wilson, R.S., Jagust, W.J., 2012. Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Arch. Neurol.* 69, 623–29.
- Latalova, K., Kamaradova, D., Prasko, J., 2014. Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatr. Danub.* 26, 108–14.
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.P., Hairston, I.S., Korade-Mirnics, Z., Lee, V.M.Y., Hersh, L.B., Sapolsky, R.M., Mirnics, K., Sisodia, S.S., 2005. Environmental enrichment reduces A β levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120, 701–713.
- Lee, R.S.C., Hermens, D.F., Scott, J., Redoblado-Hodge, M.A., Naismith, S.L., Lagopoulos, J., Griffiths, K.R., Porter, M.A., Hickie, I.B., 2014. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J. Psychiatr. Res.* 57, 1–11.
- Leeson, V.C., Barnes, T.R.E., Hutton, S.B., Ron, M.A., Joyce, E.M., 2009. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 107, 55–60.
- Letenneur, L., Commenges, D., Dartigues, J.F., Barberger-Gateau, P., 1994. Incidence of dementia and Alzheimer’s disease in elderly community residents of south-western France. *Int. J. Epidemiol.* 23, 1256–61.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 41, 225–41.
- Lezak, M.D.H.D., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. Oxford University Press, New York.
- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Vieta, E., 2010. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I

- disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 12, 557–567.
- Lyoo, I.K., Dager, S.R., Kim, J.E., Yoon, S.J., Friedman, S.D., Dunner, D.L., Renshaw, P.F., 2010. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 35, 1743–50.
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Robb, J.C., Marriott, M., Cooke, R.G., Joffe, R.T., 2000. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 374–81.
- Mahon, K., Burdick, K.E., Szeszko, P.R., 2010. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 533–54.
- Malhi, G.S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P.B., Vieta, E., Sachdev, P., 2007. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 9, 114–25.
- Mancuso, S.G., Morgan, V.A., Mitchell, P.B., Berk, M., Young, A., Castle, D.J., 2014. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J. Affect. Disord.* 172C, 30–37.
- Manly, J.J., Schupf, N., Tang, M.-X., Stern, Y., 2005. Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 18, 213–7.
- Manly, J.J., Touradji, P., Tang, M.-X., Stern, Y., 2003. Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 680–90.
- Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., Dickinson, D., 2011. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.* 13, 334–42.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugué, E., Daban, C., Salamero, M., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 6, 224–32.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J., Comes, M., Salamero, M., 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161, 262–270.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004c. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161, 262–270.
- Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E.D., Perinot, L., 2008. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 109, 149–156.
- Maxwell, M., 1992. Manual for the family interview for genetic studies (FIGS): manual for FIGS. Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Bethesda MD.
- McDonald, C., Zanelli, J., Rabe-Hesketh, S., Ellison-Wright, I., Sham, P., Kalidindi, S., Murray, R.M., Kennedy, N., 2004. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 56, 411–7.

- McGrath, J.J., Wray, N.R., Pedersen, C.B., Mortensen, P.B., Greve, A.N., Petersen, L., 2014. The association between family history of mental disorders and general cognitive ability. *Transl. Psychiatry* 4, e412.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J.E., Zarkov, Z., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 241–51.
- Meyers, J., Meyers, K., 1995. *Rey Complex Figure and Recognition Trial: Professional manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Miller, S., Dell’Osso, B., Ketter, T.A., 2014. The prevalence and burden of bipolar depression. *J. Affect. Disord.* 169 Suppl , S3–11.
- Moore, G.J., Bebchuk, J.M., Hasanat, K., Chen, G., Seraji-Bozorgzad, N., Wilds, I.B., Faulk, M.W., Koch, S., Glitz, D.A., Jolkovsky, L., Manji, H.K., 2000. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2’s neurotrophic effects? *Biol. Psychiatry* 48, 1–8.
- Moore, G.J., Cortese, B.M., Glitz, D.A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J.A., Uhde, T.W., Drevets, W.C., Manji, H.K., 2009. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J. Clin. Psychiatry* 70, 699–705.
- Moore, P.B., Shepherd, D.J., Eccleston, D., Macmillan, I.C., Goswami, U., McAllister, V.L., Ferrier, I.N., 2001. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br. J. Psychiatry* 178, 172–6.
- Mora, E., Portella, M.J., Forcada, I., Vieta, E., Mur, M., 2013. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol. Med.* 43, 1187–96.
- Mortimer, J., Schuman, L., French, L., Mortimer, J., 1981. *Epidemiology of dementing illness, The Epidemiology of Dementia: Monographs in Epidemiology and Biostatistics*. Oxford University Press, New York.
- Munro, J.C., Russell, A.J., Murray, R.M., Kerwin, R.W., Jones, P.B., 2002. IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr. Scand.* 106, 139–42.
- Mur, M., Portella, M., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008a. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 69, 712–9.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarre, J., Vieta, E., 2009. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 42, 148–156.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2007. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 68, 1078–1086.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E., 2008b. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr. Scand.* 118, 373–81.

- Nieto, R.G., Castellanos, F.X., 2011. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 40, 266–80.
- Nivoli, A.M.A., Colom, F., Pacchiarotti, I., Murru, A., Scott, J., Valentí, M., Mazzarini, L., Del Mar Bonnin, C., Sánchez-Moreno, J., Serretti, A., Vieta, E., 2013. Treatment strategies according to clinical features in a naturalistic cohort study of bipolar patients: a principal component analysis of lifetime pharmacological and biophysical treatment options. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 263–75.
- Nuechterlein, K., Asarnow, R., 1999. Degraded Stimulus Continuous Performance Test (DS-CPT): Program for IBM-Compatible Microcomputers. Version 8.11. Los Angeles CA.
- Oertel-Knöchel, V., Reinke, B., Alves, G., Jurcoane, A., Wenzler, S., Prvulovic, D., Linden, D., Knöchel, C., 2014. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 155, 223–33.
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., Prvulovic, D., Linden, D.E.J., Knöchel, C., 2015. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J. Affect. Disord.* 174, 627–35.
- Osby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A., Sparén, P., 2001. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 844–50.
- Overall, J., Gorham, D., 1962. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812.
- Pai, M.-C.C., Tsai, J.-J.J., 2005. Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 1, 7–10.
- Payá, B., Rodríguez-Sánchez, J.M., Otero, S., Muñoz, P., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Soutullo, C., Baeza, I., Rapado-Castro, M., Sáenz-Herrero, M., Moreno, D., Arango, C., 2013. Premorbid impairments in early-onset psychosis: differences between patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 146, 103–10.
- Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Lunetta, K.L., Cupples, L.A., Green, R.C., Decarli, C., Farrer, L.A., Kurz, A., 2010. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology* 75, 137–42.
- Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L., 2001. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch. Neurol.* 58, 2034–9.
- Quraishi, S., Frangou, S., 2002. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord.* 72, 209–26.
- Rajji, T.K., Ismail, Z., Mulsant, B.H., 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195, 286–93.
- Regenold, W.T., Hisley, K.C., Phatak, P., Marano, C.M., Obuchowski, A., Lefkowitz, D.M., Sassan, A., Ohri, S., Phillips, T.L., Dosanjh, N., Conley, R.R., Gullapalli, R., 2008. Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 10, 753–64.

- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264, 2511–8.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., Davidson, M., 2002. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159, 2027–2035.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M.A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Knobler, H.Y., Lubin, G., Nahon, D., Harvey, P.D., Davidson, M., 2005. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1297–304.
- Richards, M., Sacker, A., 2003. Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 614–24.
- Robb, A.S., 1999. Bipolar disorder in children and adolescents. *Curr. Opin. Pediatr.* 11, 317–22.
- Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 93, 105–115.
- Rosa, A., Reinares, M., Amann, B., Popovic, D., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Bonnín, C.M., Solé, B., Valentí, M., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2011. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord.* 13, 679–86.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Salamero, M., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2008. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother. Psychosom.* 77, 390–2.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2009. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 11, 401–409.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pr. Epidemiol Ment Heal.* 3, 5.
- Rosa, A.R., Singh, N., Whitaker, E., de Brito, M., Lewis, A.M., Vieta, E., Churchill, G.C., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2014. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Psychol. Med.* 1–10.
- Roshanaei-Moghaddam, B., Katon, W., 2009. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. *Psychiatr. Serv.* 60, 147–56.
- Roy-Byrne, P.P., Joffe, R.T., Uhde, T.W., Post, R.M., 1984. Approaches to the evaluation and treatment of rapid-cycling affective illness. *Br. J. Psychiatry* 145, 543–50.
- Rubinsztein, J.S., Michael, A., Paykel, E.S., Sahakian, B.J., 2000. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol. Med.* 30, 1025–36.

- Ruggero, C.J., Chelminski, I., Young, D., Zimmerman, M., 2007. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J. Affect. Disord.* 104, 53–60.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., Ayuso-Mateos, J.L., 2009. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother. Psychosom.* 78, 285–97.
- Satz, P., Cole, M.A., Hardy, D.J., Rassovsky, Y., 2011. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 121–30.
- Savitz, J., Nugent, A.C., Bogers, W., Liu, A., Sills, R., Luckenbaugh, D.A., Bain, E.E., Price, J.L., Zarate, C., Manji, H.K., Cannon, D.M., Marrett, S., Charney, D.S., Drevets, W.C., 2010. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage* 49, 2966–76.
- Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R., 2005. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord.* 7, 216–35.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M.X., Manly, J., Stern, Y., 2001. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 57, 2236–42.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K.E., Habeck, C.G., Hilton, J., Flynn, J., Marder, K.S., Bell, K.L., Sackeim, H.A., Van Heertum, R.L., Moeller, J.R., Stern, Y., 2003. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch. Neurol.* 60, 359–65.
- Schoeyen, H.K., Melle, I., Sundet, K., Aminoff, S.R., Hellvin, T., Auestad, B.H., Morken, G., Andreassen, O.A., 2013. Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar Disord.* 15, 294–305.
- Schofield, P.W., Logrosino, G., Andrews, H.F., Albert, S., Stern, Y., 1997. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 49, 30–7.
- Schulz, J., Sundin, J., Leask, S., Done, D.J., 2014. Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophr. Bull.* 40, 143–51.
- Scully, P.J., Owens, J.M., Kinsella, A., Waddington, J.L., 2002. Dimensions of psychopathology in bipolar disorder versus other affective and non-affective psychoses among an epidemiologically complete population. *Bipolar Disord.* 4 Suppl 1, 43–4.
- Sedler, M.J., 1983. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am. J. Psychiatry* 140, 1127–33.
- Selvaraj, S., Arnone, D., Job, D., Stanfield, A., Farrow, T.F., Nugent, A.C., Scherk, H., Gruber, O., Chen, X., Sachdev, P.S., Dickstein, D.P., Malhi, G.S., Ha, T.H., Ha, K., Phillips, M.L., McIntosh, A.M., 2012. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* 14, 135–45.
- Sherazi, R., McKeon, P., McDonough, M., Daly, I., Kennedy, N., 2006. What's new? The clinical epidemiology of bipolar I disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 14, 273–84.
- Siedlecki, K.L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R.L., Elkind, M.S. V, Wright, C.B., 2009. Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 558–69.

- Snowdon, D.A., 2003. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann. Intern. Med.* 139, 450–4.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M.A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1114–24.
- Spreeen, O., Strauss, E., 1998. *A compendium of neuropsychological tests*, 2nd edn. Oxford University Press, New York.
- Staff, R.T., 2004. What provides cerebral reserve? *Brain* 127, 1191–1199.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448–60.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–28.
- Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I., Mayeux, R., 1992. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 32, 371–5.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K., Tang, M.X., Wilder, D., Mayeux, R., 1994. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271, 1004–10.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K.E., Hilton, H.J., Flynn, J., Sackeim, H., van Heertum, R., 2005. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb. Cortex* 15, 394–402.
- Stroop, J., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662.
- Swann, A.C., Petty, F., Bowden, C.L., Dilsaver, S.C., Calabrese, J.R., Morris, D.D., 1999. Mania: gender, transmitter function, and response to treatment. *Psychiatry Res.* 88, 55–61.
- Thompson, J.M., Gallagher, P., Hughes, J.H., Watson, S., Gray, J.M., Ferrier, I.N., Young, A.H., 2005. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br. J. Psychiatry* 186, 32–40.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Henriksson, M., Cannon, M., Kieseppä, T., Laaksonen, I., Sinivuori, J., Lönnqvist, J., 2005. Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. *Am. J. Psychiatry* 162, 1904–10.
- Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C.M., Baldessarini, R.J., Strakowski, S.M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., Cohen, B.M., 2000. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am. J. Psychiatry* 157, 220–8.
- Tombaugh, T., Rees, L., McIntyre, N., 1998. Normative data for the Trail Making Test. Personal communication to Spreeen O & Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. Oxford University Press, New York.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A.R., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., Vieta, E., 2012. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 73, e899–905.

- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 17–26.
- Torres, I.J., DeFreitas, V.G., DeFreitas, C.M., Kauer-Sant'Anna, M., Bond, D.J., Honer, W.G., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2010. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1234–42.
- Trenerry, M., Crosson, B., DeBoer, J., Leber, W., 1988. STROOP Neuropsychological Screening Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, Fla.
- Treuer, T., Tohen, M., 2010. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *Eur. Psychiatry* 25, 328–33.
- Tucker, A.M., Stern, Y., 2011. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* 8, 354–360.
- Valenzuela, M.J., Sachdev, P., 2006. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol. Med.* 36, 441–54.
- Valenzuela, M.J., Sachdev, P., 2007. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol. Med.* 37, 1015–25.
- Van Winkel, R., Myin-Germeys, I., De Hert, M., Delespaul, P., Peuskens, J., van Os, J., 2007. The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery resolved? *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 119–24.
- Vita, A., De Peri, L., Sacchetti, E., 2009. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord.* 11, 807–14.
- Walterfang, M., Wood, A.G., Barton, S., Velakoulis, D., Chen, J., Reutens, D.C., Kempton, M.J., Haldane, M., Pantelis, C., Frangou, S., 2009. Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 1050–7.
- Weissman, M.M., Bland, R.C., Canino, G.J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H.G., Joyce, P.R., Karam, E.G., Lee, C.K., Lellouch, J., Lépine, J.P., Newman, S.C., Rubio-Stipec, M., Wells, J.E., Wickramaratne, P.J., Wittchen, H., Yeh, E.K., 1996. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276, 293–9.
- Weschler, D., 1981. *Weschler Adult Intelligence Scale-revised (WAIS-R) Manual*. Psychological Corporation, New York.
- Weschler, D., 1997. *Wechsler Memory Scale - Version III (WMS-III)*. Psychological Corporation, New York.
- Weschler, D., 2001. *Weschler Adult Intelligence Scale III. Technical Manual (Spanish Version)*. TEA Ediciones, Madrid.
- White, L., Katzman, R., Losonczy, K., Salive, M., Wallace, R., Berkman, L., Taylor, J., Fillenbaum, G., Havlik, R., 1994. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J. Clin. Epidemiol.* 47, 363–74.
- WHO (World Health Organization), 1992. *International Classification of Disease and Related Disorders (ICD-10)*. Geneva.

- WHO (World Health Organization), 2008. The Global Burden of Disease, 2004 update. Geneva.
- Willerman, L., Schultz, R., Rutledge, J.N., Bigler, E.D., 1991. In vivo brain size and intelligence. *Intelligence* 15, 223–228.
- Wilson, R.S., Mendes De Leon, C.F., Barnes, L.L., Schneider, J.A., Bienias, J.L., Evans, D.A., Bennett, D.A., 2002. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 287, 742–8.
- Winokur, G., Coryell, W., Akiskal, H.S., Endicott, J., Keller, M., Mueller, T., 1994. Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 89, 102–10.
- Winokur, G., Kadrmaz, A., 1989. A polyepisodic course in bipolar illness: possible clinical relationships. *Compr. Psychiatry* 30, 121–7.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133, 429–435.
- Yucel, K., Taylor, V.H., McKinnon, M.C., Macdonald, K., Alda, M., Young, L.T., MacQueen, G.M., 2008. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology* 33, 361–7.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., Lewis, G., 2004. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 354–60.
- Zarate, C.A., Tohen, M., Land, M., Cavanagh, S., 2000. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr. Q.* 71, 309–29.
- Zhang, M.Y., Katzman, R., Salmon, D., Jin, H., Cai, G.J., Wang, Z.Y., Qu, G.Y., Grant, I., Yu, E., Levy, P., 1990. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann. Neurol.* 27, 428–37.
- Zubieta, J.K., Huguelet, P., O'Neil, R.L., Giordani, B.J., 2001. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 102, 9–20.



ANEXO 1. CUESTIONARIO SOBRE VARIABLES RELACIONADAS CON LA RESERVA COGNITIVA

(Solé-Padullés et al., 2009)

Qüestionari sobre variables relacionades amb la reserva cognitiva

Nom i cognoms:

Any de naixement:

Data de l'exploració:

EDUCACIÓ / CULTURA

1. Anys totals d'escolarització formal:

0. no esc. / 1. primaris (fins 8 anys) / 2. secundaris (8-12) / superior (>12)

2. Tipus d'escola al que anava (encerclar): pública / privada religiosa / laica

3. Li han comentat alguna vegada que li va costar molt o bé li va costar molt poc aprendre a llegir o a escriure?

0. li va costar / 1. normal / 2. li va costar poc

4. Del 0 al 10 quina creu que era la seva mitjana de notes durant l'etapa d'escolaritat?

5. Actualment està realitzant algun curs en alguna escola o universitat?. Anotar-ho.

0. no / 1. sí

6. Els seus pares tenien estudis? A casa de petita hi havia un ambient 'culte' (aficions literàries, artístiques, musicals)?

0. no / 1. algun d'ells amb estudis normal / 2. Algun d'ells amb estudis superiors

7. Ha après algun idioma? (apart del català o castellà?)

0. cap / 1. algun coneixement / 2. bon coneixement d'un idioma / 3. bon coneixement de 2 o + idiomes estrangers

ACTIVITAT PROFESSIONAL

1. Quan estava actiu laboralment quina era la seva professió o professions? Anotar-les.

0. no qualificat manual / 1. qualificat manual / 2. qualificat no manual, secretariat o tècnic (requereix formació específica no superior) / 3. professional (requereix estudis superiors) / 4. directiu

ACTIVITAT INTELLECTUAL I D'OCI

1. En la seva infantesa i joventut llegia habitualment? Si respon que sí intentar estimar el nombre d'hores setmanals:

0. no habitualment o esporàdicament / 1. habitualment (> 3h/setm)

2. Actualment llegeix? Si respon que sí intentar estimar el nombre d'hores setmanals:

0. no habitualment o esporàdicament / 1. habitualment (> 3h/setm)

3. Ha après a tocar algun instrument musical?

Si respon que sí preguntar: Quin?

Va estudiar música al conservatori o acadèmia o el aprendre a tocar 'd'oïdes'?

0. No / 1. N'ha après i actualment també el sabria tocar

4. Vol destacar algun altre tipus d'activitat que consideri 'cognitiva' o 'intel·lectual' que desenvolupat al llarg de la seva vida (ex. escriure poesies, novel·la...)?

5. Vol destacar algun altre activitat d'oci que hagi practicat al llarg de la seva vida?

ACTIVITAT FÍSICA

1. Durant la seva infantesa i joventut practicava esport? Si respon que sí, anotar quina i intentar quantificar la mitjana d'hores setmanals:

1. Sí / 0. No

2. Actualment practica alguna activitat esportiva (incloure caminar habitualment)? Si respon que sí, anotar quina és i intentar quantificar la mitjana d'hores setmanals:

1. Sí / 0. No

ACTIVITATS SOCIALS

1. Durant la seva vida ha tingut molts amics?

0. pocs / 1. normal / 2. molts

2. Com definiria el grau d'implicació en d'activitats socials (inclou sortir amb amics, participar en associacions, tasques de voluntariat etc.) que ha realitzat al llarg de la vida:

0. baix / 1. normal / 2. alt

3. Actualment quin és el seu grau d'implicació en activitats socials?

0. baix / 1. normal / 2. alt

ANEXO 2. THE LIFETIME of EXPERIENCES QUESTIONNAIRE (LEQ)

INSERT LOGO HERE

ID Number : _____
Date : _____
<input type="checkbox"/> 12 Months
Interviewer : _____

The Lifetime of Experience Questionnaire (LEQ)

Please answer as accurately as possible – choose the option which most closely fits with your experience.

LEQ Questions YOUNG ADULTHOOD

The following questions apply to the time in your life between 13 and 30 years of age

Lifestage Specific

- I. How many years of high school (ie secondary school or grades after Year 6) did you complete?

- II. Did you gain an end of high school certificate (eg., High School Certificate, Matriculation Exam, O-Level, SAT)?
No Yes

- III. Did you continue with any type of training or study after leaving school (between the ages of 13 to 30 years of age)?
No Yes

If Yes, please fill in the table below. If No go to question IV

Please specify what type(s) of training or study you attempted up until 30 years of age and for how long you were enrolled. Some categories are given below. If your experience is not covered by this list please fill in the details under 'Other'.

Type of Course	Precise Course Name	Number of Years Enrolled	F/T or P/T?
Clerical Training			
Business Course			
Trade Apprenticeship			
Other Technical Course			
College Diploma			
University Undergraduate			
University Masters			
University PhD/ Doctorate			
Other Graduate Course			
Any other course?			

Lifestage Non-specific

I. How often were you seeing a member of your family or friend during this time?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

II. How often were you practicing or playing a musical instrument?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

III. How often would you practice or develop an artistic pastime (e.g. drawing, painting, writing, acting)?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

IV. How often did you do any kind of physical exercise?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

V. How often did you read (material of any sort) for more than five minutes?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VI. How often would you practice speaking a second language?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VII. Did you travel to any of the following continents between the ages of 13-30?

Pacific Islands

Asia/Subcontinent

Latin/Central America

North America

Europe/former USSR

Africa

Middle East

VIII. Between the ages of 13 to 30 did you have any other pastime, hobby or special interest not mentioned in this questionnaire?

If so please list:

LEQ MID LIFE

We are now moving on to your experience during your middle age years. This refers to the time after you were 30 years of age until the end of your working life.

Lifestage Specific

- I. Please provide a timeline or history of the jobs or occupations that you have been involved in, from prior to retirement back to your thirties. Please indicate the main job or occupation which you were involved with during each period.

Age Range	Job Title	Job Description
60-65 years		
55-60 years		
50-55 years		
45-50 years		
40-45 years		
35-40 years		
30-35 years		

- II. Which of your jobs or occupations required that you were in charge of, directing, or responsible for other people? Please indicate a job title, the number of years in this position and an estimate of the number of people you were in charge of in this position.

Job Title	Years in Position	Number of people in charge of

Lifestage Non-specific

I. How often were you seeing a member of your family or friend during this time?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

II. How often were you practicing or playing a musical instrument?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

III. How often would you practice or develop an artistic pastime (e.g. drawing, painting, writing, acting)?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

IV. How often did you do any kind of physical exercise?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

V. How often did you read (material of any sort) for more than five minutes?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VI. How often would you practice speaking a second language?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VII. Did you travel to any of the following continents between the ages of 30-65?

Pacific Islands

Asia/Subcontinent

Latin/Central America

North America

Europe/former USSR

Africa

Middle East

VIII. Between the ages of 30 to 65 did you have any other pastime, hobby or special interest not mentioned in this questionnaire?

If so please list:

XIV. Between the ages of 30-65 did you undertake any form of formal study?

Yes No

If YES, please indicate the precise nature on the list below:

Type	Precise Course Name	Number of Years Enrolled	F/T or P/T?
Clerical Training			
Business Course			
Trade Apprenticeship			
Other Technical Course			
College Diploma			
University Undergraduate			
University Masters			
University PhD/ Doctorate			
Other Graduate Course			
Any other course?			

III. LEQ Questions LATE LIFE

You will now be asked questions about the present phase of your life, beginning from when you retired OR from around 65 years of age (whichever came first).

Lifestage Specific

I. At what age did you retire (please indicate if not applicable)?:

II. Do you currently reside:

Alone With a partner With a friend With Family

III. Are you currently a member of any social clubs or groups?

No Yes

If YES: please indicate how many

IV. Do you do any charity or volunteer work?

No Yes

If YES: please indicate nature of activity

V. How often might you make an outing to see a family member, friend or group of friends?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VI. What types of events or entertainment have you undertaken in the last 2 months?

Please tick for each time you have attended each one

Movies

Plays/Drama

Pub/RSL Club

Concert/Recital

Special Performance

Dancing

Visiting friends

Sporting event

Other: Specify

VII. How would you spend a typical day?

Please circle any of the following activities if you undertake them on a typical day

Sleep/Nothing

House work

TV

Radio

Listening to Music

Walking

Gardening

Crosswords

Pet Care

Socialising

Reading

Writing

Studying

Teaching

Volunteer work

Paid work

Strategic games

(e.g., Chess, Bridge, Cards)

Helping friends/family

Pet Care

Artistry

Prayer/Religious activity

Playing Music

Learning something new

Hobby/Pastime

Intellectual /Professional

Other: Specify

VIII. How do you usually acquire your information about world and national events?

Circle as many as are relevant to you

Nil manner

Friends

TV

Radio

Newspapers

Magazines

Internet

Other: Specify

IX. What kinds of materials are you reading on a regular basis? Circles as many as appropriate

Just what is needed to get by

Newspaper articles

Magazines articles

Novels

Fiction stories

Journals or Monographs

Non-Fiction Books

All of above

Other: Specify

Lifestage Non-specific

I. How often were you seeing a member of your family or friend during this time?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

II. How often were you practicing or playing a musical instrument?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

III. How often would you practice or develop an artistic pastime (e.g. drawing, painting, writing, acting)?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

IV. How often did you do any kind of physical exercise?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

V. How often did you read (material of any sort) for more than five minutes?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VI. How often would you practice speaking a second language?

Never Less than Monthly Monthly Fortnightly Weekly Daily

VII. Did you travel to any of the following continents between the ages of 65+?

Pacific Islands

Asia/Subcontinent

Latin/Central America

North America

Europe/former USSR

Africa

Middle East

VIII. Since retiring OR the age of 65 (whichever came first), have you had any other pastime, hobby or special interest not mentioned in this questionnaire?

If so please list:

IX. Since retiring OR the age of 65 (whichever came first), have you undertaken any form of formal study?

Yes No

If YES, please indicate the precise nature on the list below:

Type	Precise Course Name	Number of Years Enrolled	F/T or P/T?
Clerical Training			
Business Course			
Trade Apprenticeship			
Other Technical Course			
College Diploma			
University Undergraduate			
University Masters			
University PhD/ Doctorate			
Other Graduate Course			
Any other course?			

Valenzuela & Sachdev (2007) Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the lifetime of experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine* 37:1015-1025.

LEQ Scoring

Education scores in the Young Adulthood sub-section were calculated in the following manner: clerical or short business courses were scored 4 points; 3 year trade or technical college course 6 points, 4 year trade apprenticeship 8 points; 3 or 4 year college courses 8 points; undergraduate university courses 10 points; postgraduate Masters 8 points; postgraduate doctorate 10 points; other post graduate courses 4 points per year of study. A cumulative education score for the Young Adulthood section was summed and then normalized¹ with the Young Adulthood non-specific subscores. As indicated above, together these two scores contributed a third of the overall LEQ score. If an individual completed a formal educational course outside his or her Young Adulthood period, an equivalent number of points was added to the LEQ total in the relevant life-stage section as an adjustment.

Occupation scores were calculated for the 30-35, 35-40, 45-50, 50-55, 55-60 and 60-65 year age ranges. The main occupation pursued in each age bracket (in terms of years worked) was classified according the Australian Standard Classification of Occupations (ASCO (ABS Australian Bureau Of Statistics, 1997)) guidelines: professional occupations such as engineers, doctors, lawyers and so forth are classified 1.0; semi-professionals such as teachers and police as 2.0; skilled tradespersons 3.0; unskilled tradespersons 4.0 and so forth with unskilled clerical staff in the ultimate ASCO category (8.0). Each occupational category was first inverted, so that occupations with greater cognitive and managerial responsibilities scored higher, and then summed. A cumulative occupational score for the Mid Life section was summed and then normalized with the Mid Life non-specific subscores (as a whole group). As indicated in the previous section, together these two scores contributed a third of the overall LEQ score. If an individual was continuing in paid employment beyond 65 years of age then an equivalent number of points was added to the Late Life section as an adjustment.

Late life-specific questions focused on social, leisure and information-seeking behaviour. The following questions formed the Specific Late Life score, with each affirmative

Valenzuela & Sachdev (2007) Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the lifetime of experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine* 37:1015-1025.

response in the direction of greater complexity/frequency given an equivalent value out of five (unless indicated otherwise below):

- i) Reside alone or with partner (not coded)
- ii) Membership of social groups
- iii) Membership of charity groups
- iv) Frequency of seeing family members
- v) Frequency and diversity of participating in events and entertainment (frequency X diversity recoded and scaled out of 5)
- vi) Behavioural analysis of typical day – this items was recoded into a 10-point scale based on the diversity of activities listed (25 items to choose from; 0-4=1, 5-7=2, 8-9=3, 10-11=4, 12=14=5, 15-16=6, 17-18=7, 19-20=8, 21-22= 9, 23+=10)
- vii) Diversity of information sources
- viii) Diversity of reading materials

A cumulative activity score for the Late Life specific section was summed and then normalized with the Late Life non-specific subscores (as a whole group). As indicated previously, together these two scores contributed a third of the overall LEQ score.

Non-specific life stage questions: each life stage asked a standard set of 8 questions relating to participation in a diverse number of leisure, mental activity, artistic and fitness pursuits (only the first 7 were used to derive the LEQ total). Each was scored out of 5 and summed to produce a theoretical maximum of 35.

¹ **Note on normalization.**

As this was the first iteration of the LEQ, there was no *a priori* reason to weight scores from any one of the Young Adulthood, Mid Life or Late Life subsections more than another. Thus scores from each Life stage was weighted 33.3% towards the overall LEQ total. Furthermore, *within each Life stage score*, there were items from the Specific and Non-Specific domains and there was no compelling reason to weight scores from one domain over the other. Given scores from the Non-Specific domain in each Life stage had an absolute maximum of 35, and tended towards a mean of around 12, and scores from the Specific domain varied more widely, we applied a different Normalisation

Valenzuela & Sachdev (2007) Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the lifetime of experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine* 37:1015-1025.

Factor to each individual's Life stage Specific score *so that at the group level* they approximated a mean of 12. Thus, for the Young Adulthood Specific score a normalization factor of 1.8 was applied, for the Mid Life Specific score 0.25, and for the Late Life 0.4 It is for this reason that the mean Life stage scores are about 24-25 and the overall LEQ mean approximately 75.

Valenzuela & Sachdev (2007) Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the lifetime of experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine* 37:1015-1025.

ANEXO 3. FUNCTIONING ASSESSMENT SHORT TEST (FAST)

PRUEBA BREVE DE EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?

Interrogue al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha.

AUTONOMIA	
1. Encargarse de las tareas de la casa	(0) (1) (2) (3)
2. Vivir solo	(0) (1) (2) (3)
3. Hacer la compra	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene...)	(0) (1) (2) (3)
FUNCIONAMIENTO LABORAL	
5. Realizar un trabajo remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Acabar las tareas tan rápido como era necesario	(0) (1) (2) (3)
7. Trabajar en lo que estudió	(0) (1) (2) (3)
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	(0) (1) (2) (3)
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	(0) (1) (2) (3)
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	
10. Concentrarse en la lectura, película	(0) (1) (2) (3)
11. Hacer cálculos mentales	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adecuadamente un problema	(0) (1) (2) (3)
13. Recordar el nombre de gente nueva	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender una nueva información	(0) (1) (2) (3)
FINANZAS	
15. Manejar el propio dinero	(0) (1) (2) (3)
16. Hacer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
RELACIONES INTERPERSONALES	
17. Mantener una amistad	(0) (1) (2) (3)
18. Participar en actividades sociales	(0) (1) (2) (3)
19. Llevarse bien con personas cercanas	(0) (1) (2) (3)
20. Convivencia familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relaciones sexuales satisfactorias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender los propios intereses	(0) (1) (2) (3)
OCIO	
23. Practicar deporte o ejercicio	(0) (1) (2) (3)
24. Tener una afición	(0) (1) (2) (3)

