



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**FIDMAG**  
Germanes Hospitalàries  
Research Foundation



**UAB**  
Universitat Autònoma  
de Barcelona



**Germanes  
Hospitalàries**  
BENITO MENNI CASM

# T E S I S   D O C T O R A L

## **Neuroimagen del Trastorno Límite de la Personalidad**

Presentada por  
**Salvatore Aguilar Ortiz**

para la obtención del Grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona

### **Directores**

Dra. Edith Pomarol-Clotet y Dr. Raymond Salvador Civil

### **Tutor**

Dr. Rafael Torrubia Beltri

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal  
Programa de Doctorado en Psiquiatría  
**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**2019**









La **Dra. Edith Pomarol-Clotet**,

Doctora en Psiquiatría, Directora Gerente de FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation,

y

el **Dr. Raymond Salvador Civil**,

Doctor en Ciencias e investigador en FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation,

Declaran y confirman que han supervisado la **Tesis Doctoral** titulada:

**Neuroimagen del Trastorno Límite de la Personalidad**

Presentada por **Salvatore Aguilar Ortiz** para optar al grado de

Doctor en Psiquiatría  
por el Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal  
de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Así lo firman,

**Dra. Edith Pomarol-Clotet**

Directora

**Dr. Raymond Salvador Civil**

Director

**Salvatore Aguilar Ortiz**

Doctorando

**2019**





## Agradecimientos

A Edith y Rai, los directores de la tesis, por el cariño y por la dedicación que han proporcionado desde mis inicios en el campo de la investigación.

A Pilar, por su altruismo y por sacar tiempo de donde no hay para seguir avanzando conmigo.

A Peter, por su exigencia y su minuciosa paciencia durante los procesos de revisión.

A Salva, por iniciarme, por nuestro primer póster y por nuestro primer premio en Tossa.

A Bene, por su compañerismo y su optimismo cada día desde que nos conocimos en la A.

A Erick, a Ramón, a Silvia, a Jesús, a Bibiana y a tantos otros compañeros de FIDMAG por ofrecerse siempre a ayudar.

A Juan Carlos, a Quim y a Ana, por acogerme como uno más en su unidad en la rotación libre, por participar en el desarrollo de la investigación y por iniciarme en el mundo del Mindfulness allá por el 2010.

A los equipos de Bellvitge e Igualada, por aportar su conocimiento y aunar fuerzas para un objetivo común.

Al *Departament de Psiquiatria i Medicina Legal* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* por su asesoramiento constante y su organización.

A Cristina, por su apoyo incondicional en la vida como amiga y por acompañarme aquellos sábados de 14 horas seguidas trabajando y escaneando a los pacientes.

A mis co-R's, por los momentos vividos durante los cursos de doctorado. A mis R mayores por haberme guiado en el camino y aconsejarme aun hoy en día.

A mis compañeros, equipo y amigos: Cristina, Noemí, Gabriel, Amalia y Candi, Laura B y Laura L, Mercè, Alicia, Vero, Nelly, Carlos y Maite: gracias por el crecimiento que estamos experimentando juntos y por co-construir unidos nuestros proyectos personales y profesionales día a día. A Luisa y a Paloma, por su guía, su cariño, su amistad y por haberle sabido dar la forma al equipo actual.

A las Hermanas Hospitalarias, y a aquellos que consideren que realmente han apoyado las iniciativas investigadoras. Gracias especialmente a todos aquellos adjuntos de los que tanto aprendí en el campo de batalla (de los que sigo aprendiendo) y con los que hoy en día nos une la amistad: Bene, Canut, Elena, Meritxell, Pedro R, Encarna, Miguel, Iván, Eva y tantos otros que no quisiera dejarme en el tintero.

A mis amigos Uri, Cris, Patri, Javi, Marce, Dil, Azahara y Cristina, por el acompañamiento, más cerca o más lejos, a lo largo de nuestro viaje en la vida en las etapas buenas y en las no tan buenas. Gracias por estar siempre a mi lado.

A mis padres, a mis hermanos y mis sobrinos, a mis tíos, a mi primo y, sobretodo, a mi abuela, por su amor y por darme las herramientas con las que me manejo en la vida. Unas herramientas básicas, pero siempre constantes (las mismas con las que mi abuela y mis padres se han manejado a lo largo de sus vidas) y que han permitido mi desarrollo con integridad, humildad, perseverancia y esfuerzo. A Javier y a mi perro Otto, por su cariño, su generosidad, su confianza y por aguantarme cada día (a mí y a mis manías).

Y como no, gracias a los pacientes que, de forma desinteresada, cada uno desde su mejor versión y esfuerzo; han invertido su tiempo en investigar acerca del trastorno que padecen.

A todos, gracias.



# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| ABREVIACIONES .....   | 9         |
| PRÓLOGO .....   | 13        |
| ABSTRACT / RESUMEN .....  | 19        |
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>23</b> |
| 1.1. Evolución histórica del concepto Trastorno Límite de Personalidad .....  | 25        |
| 1.2. Discusión nosológica del trastorno .....   | 26        |
| 1.3. Epidemiología .....  | 28        |
| 1.4. Psicopatología y diagnóstico .....   | 28        |
| 1.5. Etiología.....   | 31        |
| 1.6. Tratamiento .....  | 31        |
| 1.7. Neuroimagen en el Trastorno Límite de la Personalidad .....  | 32        |
| 1.7.1. Neuroimagen estructural en el TLP .....  | 32        |
| 1.7.1.1. Estudios de volumetría convencional .....  | 32        |
| 1.7.1.2. Estudios de morfometría basada en vóxel .....  | 33        |
| 1.7.1.3. Estudios MRI basados en el proceso de difusión molecular .....   | 33        |
| 1.7.2. Neuroimagen funcional en el TLP .....  | 34        |
| 1.7.2.1. Estudios de fMRI basados en un paradigma.....  | 34        |
| 1.7.2.2. Estudios de fMRI basados en imágenes en<br>reposo ( <i>resting state</i> ).....                            | 36        |
| <b>2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....</b>   | <b>39</b> |
| 2.1. Objetivo principal .....   | 41        |
| 2.2. Objetivos específicos.....   | 41        |
| 2.2.1. Neuroimagen estructural (MRI) .....  | 41        |
| Análisis <i>Voxel-Based Morphometry</i> (VBM) .....   | 41        |
| Análisis basados en el proceso de difusión molecular (DTI).....   | 41        |
| 2.2.2. Neuroimagen funcional (fMRI).....  | 42        |
| fMRI y paradigma cognitivo .....  | 42        |
| fMRI basada en imágenes en reposo ( <i>resting state</i> ).....   | 42        |
| 2.3. Hipótesis .....  | 42        |
| <b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>  | <b>43</b> |
| 3.1. Participantes .....  | 45        |
| 3.2. Diseño y fases del estudio.....  | 47        |
| 3.3. Evaluación clínica .....   | 48        |
| 3.3.1. Para el diagnóstico .....  | 48        |
| 3.3.2. Para la severidad del trastorno.....   | 48        |
| 3.3.3. Para descartar comorbilidades en el eje I .....  | 48        |
| 3.3.4. Para la estimación del coeficiente intelectual .....   | 48        |
| 3.4. Procedimiento de neuroimagen.....  | 49        |
| 3.4.1. Adquisición de imágenes de modalidad estructural para VBM .....  | 49        |
| 3.4.2. Adquisición de imágenes de difusión molecular (DTI) .....  | 49        |
| 3.4.3. Adquisición de imágenes para la modalidad funcional ( <i>n-back</i> y <i>resting</i> ).....                  | 49        |
| 3.4.4. La tarea de <i>n-back</i> .....  | 49        |
| 3.4.5. Análisis de los niveles de acierto en la ejecución de la tarea<br>( <i>behavioral analysis</i> ).....        | 50        |
| 3.5. Análisis estadísticos .....  | 51        |
| 3.5.1. Análisis de los datos clínicos.....  | 51        |
| 3.5.2. Análisis de los datos de neuroimagen.....  | 51        |
| 3.5.2.1. Análisis de los datos de neuroimagen estructural VBM .....   | 51        |
| 3.5.2.2. Análisis de los datos de neuroimagen estructural basados en el<br>proceso de difusión molecular (DTI)..... | 52        |
| 3.5.2.3. Análisis de datos de neuroimagen funcional durante <i>n-back</i> .....                                     | 53        |
| 3.5.2.4. Análisis de datos de neuroimagen funcional basados en<br>imágenes en reposo ( <i>resting state</i> ) ..... | 53        |
| 3.5.2.5. Análisis de la convergencia anatómica de anomalías<br>en difusión y en <i>resting state</i> .....          | 54        |

---

|  |     |
|--|-----|
| 4. RESULTADOS .....  | 57  |
| 4.1. ESTUDIO 1 .....   | 59  |
| Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: a VBM study. |     |
| 4.2. ESTUDIO 2 .....   | 75  |
| Evidence for Default Mode Network dysfunction in borderline personality disorder.  |     |
| 4.3. ESTUDIO 3 .....   | 93  |
| Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder.                                |     |
| 5. DISCUSIÓN .....   | 105 |
| 5.1. Estudio 1. Neuroimagen estructural .....  | 107 |
| 5.2. Estudio 2. Neuroimagen funcional y paradigma <i>n-back</i> .....  | 109 |
| 5.3. Estudio 3. Neuroimagen funcional en reposo y análisis de difusión .....   | 111 |
| 6. CONCLUSIONES FINALES .....  | 115 |
| 7. LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y LÍNEAS DE FUTURO .....   | 121 |
| REFERENCIAS .....  | 125 |

## ABREVIACIONES



## ABREVIACIONES

|                |  |
|----------------|--|
| <i>ALFF</i>    | <i>Amplitude of low frequency fluctuations</i>               |
| <i>ATP</i>     | <i>Antipsychotic</i>   |
| <i>BA</i>      | <i>Broadmann Area</i>  |
| <i>BOLD</i>    | <i>Blood oxygenation level-dependent</i>                     |
| <i>BPD</i>     | <i>Borderline Personalidad Disorder</i>                      |
| <i>BSL-23</i>  | <i>Borderline Symptoms List-23 items</i>                     |
| <i>BSL-95</i>  | <i>Borderline Symptoms List-95 items</i>                     |
| <i>CASM</i>    | <i>Complex Asistencial en Salud Mental</i>                   |
| <i>CI</i>      | <i>Coeficiente Intelectual</i>                               |
| <i>d.f.</i>    | <i>Degrees of freedom</i>                                    |
| <i>DBT</i>     | <i>Dialectical Behavioural Therapy</i>                       |
| <i>DIB-R</i>   | <i>Diagnostic Interview for Borderlines- Reviewed</i>        |
| <i>DLPFC</i>   | <i>Dorsolateral Prefrontal C6rtex</i>                        |
| <i>DMN</i>     | <i>Default Mode Network</i>                                  |
| <i>DSM</i>     | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> |
| <i>DTI</i>     | <i>Diffusion Tensor Imaging</i>                              |
| <i>EDM</i>     | <i>Episodio Depresivo Mayor</i>                              |
| <i>EPI</i>     | <i>Echo-planar imaging</i>                                   |
| <i>FA</i>      | <i>Fractional Anisotropy</i>                                 |
| <i>FDG-PET</i> | <i>Fluorodesoxiglucose-Positron Emision Tomography</i>       |
| <i>FDR</i>     | <i>False Discovery Rate</i>                                  |
| <i>fMRI</i>    | <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>                 |
| <i>FSL</i>     | <i>FMRIB's Software Library</i>                              |
| <i>GBC</i>     | <i>Global Brain Connectivity</i>                             |
| <i>GLMs</i>    | <i>General linear models</i>                                 |
| <i>GM</i>      | <i>Grey Matter</i>   |

---

|                |   |
|----------------|---|
| <i>Hz</i>      | <i>Hertz</i>  |
| <i>IAPS</i>    | <i>International Affective Picture System</i>                                 |
| <i>IQ</i>      | <i>Intelectual Quoeficient</i>  |
| <i>L</i>       | <i>Left</i>   |
| <i>MAO</i>     | <i>Monoaminoxidasa</i>  |
| <i>MD</i>      | <i>Mean Diffusivity</i>   |
| <i>MDD</i>     | <i>Major Depressive Disorder</i>  |
| <i>MNI</i>     | <i>Montreal Neurologic Institute template</i>                                 |
| <i>MRI</i>     | <i>Magnetic Resonance Imaging</i>   |
| <i>R</i>       | <i>Right</i>  |
| <i>ROI</i>     | <i>Region of Interest</i>   |
| <i>S.D.</i>    | <i>Standard Deviation</i>   |
| <i>SCID I</i>  | <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Personality Disorders</i>  |
| <i>SCID II</i> | <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders</i> |
| <i>TB</i>      | <i>Trastorno Bipolar</i>  |
| <i>TE</i>      | <i>Echo Time</i>  |
| <i>TEI</i>     | <i>Trastorno Explosivo Intermitente</i>                                       |
| <i>TFCE</i>    | <i>Threshold-free cluster enhancement</i>                                     |
| <i>TI</i>      | <i>Inversion Time</i>   |
| <i>TLP</i>     | <i>Trastorno Límite de la Personalidad</i>                                    |
| <i>TR</i>      | <i>Repetition Time</i>  |
| <i>VBM</i>     | <i>Voxel Based Morphometry</i>  |
| <i>vox</i>     | <i>Voxels</i>   |
| <i>WM</i>      | <i>Working Memory</i>   |



## PRÓLOGO



## PRÓLOGO

La presente Tesis Doctoral surge con el objetivo de obtener el grado académico de Doctor en Psiquiatría por el Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Durante los años 2007 a 2009, el doctorando cursó los créditos para la obtención de la suficiencia investigadora, obteniendo el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) con el trabajo “Trastorn Motor a l’Esquizofrènia i el Trastorn Bipolar”, en noviembre de 2010.

El trabajo de esta tesis se inició en diciembre de 2010, en el último trayecto de su formación MIR (Médico Interno Residente) en Psiquiatría en la Institución Benito Menni Complex Assistencial en Salut Mental, en Sant Boi de Llobregat, Barcelona. Más concretamente, este trabajo se ideó durante la rotación externa realizada por el doctorando en alianza entre la Unidad de Trastorno Límite de la Personalidad del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Hospital Benito Menni y FIDMAG Germanes Hospitalàries *Research Foundation*. En el transcurso, se ha incorporado la colaboración a la Unidad de Trastorno Límite de la Personalidad del Consorci Hospitalari de l’Anoia, dando lugar al resultado final que se presenta en 2019.

Se trata de un compendio de publicaciones, formado por 3 artículos publicados en revistas internacionales indexadas en el ámbito de las neurociencias y la neuroimagen. De dicho trabajo se han derivado comunicaciones orales y pósteres presentados en congresos de ámbito nacional.

Los recursos han sido derivados de las siguientes fuentes de financiación:

- Generalitat de Catalunya: 2009-SGR211, 2014-SGR1573, 2017-SGR1264 y 2017-SGR1271.
- La Fundació La Marató de TV3: 2009-092410.
- Becas Miguel Servet procedentes del Plan Nacional Español de I+D+I; en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), PI10/01071:
  - CP10/00596 y CP116/00018 para la Dra. Edith Pomarol-Clotet.
  - CP07/00048 y CP13/00018 para el Dr. Raymond Salvador.

---

A continuación, se detallan las publicaciones de la tesis, los pósteres y las comunicaciones orales presentados:

### Publicaciones de la tesis.

#### ○ ESTUDIO 1

*Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: a VBM study.*

**Aguilar-Ortiz S**, Salgado-Pineda P, Marco-Pallarés J, Pascual JC, Vega D, Soler J, Brunel C, Martín-Blanco A, Soto A, Ribas J, Maristany T, Sarró S, Salvador R, Rodríguez-Fornells A, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ.

PLoS One. 2018 Feb 21;13(2):e0191946. doi: 10.1371/journal.pone.0191946.

#### ○ ESTUDIO 2

*Evidence for Default Mode Network dysfunction in borderline personality disorder.*

**Aguilar-Ortiz S**, Salgado-Pineda P, Marco-Pallarés J, Pascual JC, Vega D, Soler J, Brunel C, Martín-Blanco A, Soto A, Ribas J, Maristany T, Sarró S, Salvador R, Rodríguez-Fornells A, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ.

Psychol Med. 2019 Aug 28;1-9. doi: 10.1017/S0033291719001880.

#### ○ ESTUDIO 3

*Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder.*

Salvador R, Vega D, Pascual JC, Marco J, Canales-Rodríguez EJ, **Aguilar S**, Anguera M, Soto A, Ribas J, Soler J, Maristany T, Rodríguez-Fornells A, Pomarol-Clotet E.

Biol Psychiatry. 2016 Jan 15;79(2):107-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.026. Epub 2014 Sep 16.

### Pósteres y comunicaciones orales.

- Salvatore Aguilar, Juan Carlos Pascual, Anna Martín B, Cristina Brunel, Quim Soler, Salvador Sarró, Peter McKenna, Edith Pomarol- Clotet. **Borderline Personality disorder. Cognitive and neuroimaging findings. An fMRI Study. Preliminary findings.** FIDMAG Research Foundation, Hospital Sant Pau, Benito Menni CASM, Consorci Sanitari de l'Anoia. Congreso Nacional de Trastornos de Personalidad. Junio 2012.
  
- Salvatore Aguilar-Ortiz, Juan Carlos Pascual, Ana Martín-Blanco, Cristina Brunel, Jesús Gomar, Pilar Salgado-Pineda, Salvador Sarró, Peter McKenna, Edith Pomarol-Clotet. **Disfunciones en la Default Mode Network (DMN) en pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad (TLP).** Congreso Nacional de Psiquiatría. Septiembre 2012.
  
- Salvatore Aguilar-Ortiz. FIDMAG. Sant Pau. CSI. CSUB. **Reducciones volumétricas en córtex prefrontal en pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad (TLP): un estudio con Voxel-Based Morphometry.** Congreso Nacional de Psiquiatría. **Seleccionado por la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.** Septiembre 2013.
  
- Salvatore Aguilar-Ortiz, Daniel Vega-Moreno, Juan Carlos Pascual, Josep Marco, Pilar Salgado-Pineda, Salvador Sarró, Cristina Brunel, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J McKenna. **Reducción de volumen en córtex prefrontal en pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad: un estudio con Voxel-Based Morphometry.** Congreso Nacional de Trastornos de Personalidad. Abril 2014.
  
- Salvatore Aguilar-Ortiz. **Nuevas aportaciones en el Trastorno Límite de la Personalidad.** Jornada Institucional de Recerca. FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation. Marzo 2015.



## ***ABSTRACT / RESUMEN***





## ABSTRACT / RESUMEN

### Abstract:

*Structural and functional neuroimaging in Borderline Personality Disorder.*

*Borderline Personality Disorder (BPD) is a diagnostic that was initially used in descriptions from classical psychiatrists, referring to unstable personalities. Since the 80s, BPD appears in main diagnostic classifications as a polymorphous diagnostic that is still found in present classifications (DSM-5).*

*The objective of this thesis is to study the neurobiological bases of the disorder in a sample of stable patients with BPD, matched by sex, IQ and age with a sample of healthy controls. The thesis includes three articles that evaluate: 1) structural changes with structural Magnetic Resonance Imaging (MRI), 2) functional changes with functional MRI (fMRI) acquired while performing a cognitive paradigm (the n-back task), and 3) changes based on resting state fMRI and diffusion MRI images.*

*Results revealed structural alterations including volumetric reductions in gray matter in the prefrontal cortex, as well as a tendency to enlargement of the amygdala and hippocampus. Task related functional findings point to widespread deficits in deactivation involving, among other areas, the anterior node of the Default Mode Network (DMN). Finally, the combined resting state and diffusion MRI study showed converging abnormalities in genual and perigenual structures as well as alterations in the connectivity of the fronto-cortico-limbic circuit.*

### Resumen:

Neuroimagen estructural y funcional del Trastorno Límite de la Personalidad.

El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es una entidad diagnóstica que parte de descripciones antiguas, de carácter polimorfo, realizadas por psiquiatras clásicos en las que ya se describían personalidades inestables. Desde los años 80 el diagnóstico de Trastorno Límite aparece en las clasificaciones diagnósticas, siendo este un diagnóstico de cajón de sastre que se ha mantenido hasta la actualidad (DSM-5).

El objetivo de esta tesis es estudiar las bases neurobiológicas del trastorno en una cohorte de pacientes estables con TLP, apareados por sexo, coeficiente de inteligencia (CI) y edad con una muestra de controles sanos. La tesis está compuesta por tres trabajos que evalúan: 1) los cambios estructurales mediante resonancia magnética estructural (MRI), 2) los cambios funcionales en resonancia funcional (fMRI) durante la realización de un paradigma cognitivo (la tarea *n-back*), y 3) los cambios evaluados mediante fMRI en reposo (*resting state*) y MRI de difusión.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto alteraciones estructurales que incluyen reducciones volumétricas de sustancia gris en córtex prefrontal, así como una tendencia al agrandamiento de la amígdala e hipocampo. Por lo que respecta a los hallazgos funcionales con tarea, se detecta un extenso déficit de deactivación que incluye entre otras áreas el nodo anterior de la red neuronal por defecto (*Default Mode Network* [DMN]). Finalmente, el estudio combinado de *resting state* y difusión muestra alteraciones convergentes en estructuras genuales y perigenuales junto con anomalías en la conectividad del circuito fronto-cortico-límbico.



# 1. INTRODUCCIÓN



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Evolución histórica del concepto Trastorno Límite de Personalidad.

El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) sigue vigente como diagnóstico en las clasificaciones actuales. La evolución histórica y nosológica de este diagnóstico ha dado lugar al fenómeno cajón de sastre (1). Ya desde la medicina más antigua se detectaron sujetos que no podían ser ubicados con claridad en las entidades nosológicas firmemente establecidas como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, en las que los cambios de humor o los síntomas psicóticos resultaban erráticos, inconsistentes e impredecibles. Con el paso de los años, el resultado ha sido un grupo heterogéneo de pacientes que presentan un magma de síntomas y que constituyen un síndrome complejo de diagnosticar y tratar; cuyas bases neurobiológicas subyacen hoy en día aún poco claras (1,2).

A finales del siglo XIX (3) se definió como “campo fronterizo” al espectro que incluía a este tipo de pacientes crónicamente inestables, como traducción del concepto *borderline* generado originalmente en inglés. La psiquiatría alemana denominaría estos estados con diferentes nombres tales como “Esquizofrenias Latentes” propuesto por Bleuler (4–6), los “estados intermedios” de Kretschmer (7) o las “personalidades psicopáticas” sugeridas por Schneider ya en el primer tercio del siglo XX (8).

En el segundo tercio del siglo XX, el término *borderline* agrupó a los pacientes no ubicados ni en el espectro de la neurosis ni de la psicosis que categorizaban los trastornos mentales en dicha época. El término *borderline* sería ampliamente utilizado en el campo de la rama psicoanalítica (9).

En el último tercio del siglo XX (año 1975), Otto Kernberg (10) propuso la “organización límite de la personalidad” como una identidad claramente diferenciable. Ya en los años 80 se describen criterios diagnósticos operativos para el Trastorno Límite de la Personalidad y se incluye por primera vez este trastorno en una clasificación diagnóstica (el DSM-III, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) dentro de los trastornos del eje II como un trastorno de personalidad del clúster B. Como antecedente, previamente se habían recogido en el DSM I (1952) los “rasgos disfuncionales bajo estrés” o la “inadaptación, malestar y deterioro” en el DSM II (1968) (11,12).

Actualmente, la conceptualización del trastorno en las clasificaciones no está basada en la etiología, la evolución, el tratamiento o el pronóstico, sino que se trata de una conceptualización operativa en función de síntomas y signos que pueden estar presentes en

---

otras enfermedades mentales como los trastornos del estado del ánimo o algunos trastornos psicóticos. En los últimos tiempos están surgiendo denominaciones alternativas para el TLP y sigue reclamándose un cambio en su nomenclatura. Así mismo, algunas corrientes proponen que deje de considerarse un trastorno de personalidad tal y como están descritos el resto de trastornos de personalidad en los clústeres del sistema DSM (13).

La ciencia aún no permite clarificar las enfermedades mentales de forma definitiva y nos encontramos ante un grupo de pacientes cada vez más amplio. Resulta importante realizar un esfuerzo de investigación que aporte claridad a dicha confusión nosológica (14).

### **1.2. Discusión nosológica del trastorno.**

En este vacío nosológico, el Trastorno Límite de la Personalidad se convierte en una entidad de debate, controversia y discusión.

Algunos autores defienden incluso que el “síndrome límite” en sus múltiples manifestaciones no sea considerado un trastorno de la personalidad sino que se considere como un trastorno fuera del eje II, puesto que opinan que ni siquiera cumpliría los criterios DSM generales para un trastorno de personalidad ya que: 1) no es un patrón persistente de comportamiento sino que es impredecible y con altibajos, 2) no es crónico ya que tiende a remitir en la edad adulta, 3) algunos de sus síntomas responden al tratamiento psicofarmacológico, 4) no es egosintónico sino que los usuarios solicitan ayuda, 4) no se inicia en la adolescencia sino que es en la adolescencia cuando ya pueden empezar a detectarse síntomas y 5) tienen buen pronóstico con el abordaje adecuado (13).

En la práctica clínica diaria resulta a menudo muy complicado definir la barrera entre el TLP y otros trastornos como los del estado del ánimo o determinados tipos de psicosis.

Centrándonos en los trastornos del estado de ánimo, algunos autores sugieren que el TLP y el Trastorno Bipolar (TB) podrían presentar alteraciones neurobiológicas y neuropsicológicas comunes y/o similares (15–17). Por contra, otros autores rechazan este razonamiento y argumentan que se trata de trastornos diferenciados e independientes (18,19).

Desde el punto de vista clínico, tanto el TLP como el TB requieren de un diagnóstico que muchas veces resulta ambiguo ya que pueden presentar con frecuencia sintomatología similar: inestabilidad afectiva, intolerancia a la frustración, impulsividad, sintomatología psicótica evanescente y/o consumo de tóxicos comórbido.

Así mismo, existen signos de bipolaridad a los que se debe prestar atención en los pacientes con TLP, pero muchas veces se pasan por alto como son el temperamento hipertímico y/o ciclotímico, la estacionalidad de la clínica, la edad joven de inicio, la depresión posparto, los

episodios mixtos, la depresión melancólica, los síntomas atípicos (hiperfagia e hipersomnía), la impulsividad y la historia familiar de trastorno afectivo. Contemplar todos estos signos supondría una ampliación del espectro bipolar clásico tipo I y tipo II, pudiendo acercar a algunos pacientes con TLP (con síntomas subumbrales que no cumplen criterios DSM claros para un trastorno del estado de ánimo) hacia el espectro como “formas no clásicas de bipolaridad” (20,21). Es precisa una historia clínica exhaustiva de todas las dimensiones y etapas vitales del paciente para detectar síntomas leves de bipolaridad y no ubicar a estos pacientes en un diagnóstico del eje II (o al menos no únicamente).

El TLP es polimorfo en su presentación y no todos los pacientes afectos de TLP presentan el mismo patrón fenomenológico. La revisión de Smith diferencia al menos tres subtipos de TLP: un subtipo caracterizado por la inestabilidad afectiva, un subtipo impulsivo y un subtipo disociativo (22). Algunos autores consideran que aquellos pacientes con TLP en los que predomina la inestabilidad afectiva y la impulsividad podrían considerarse cercanos al espectro bipolar (22,23). Otros autores consideran que, aunque la inestabilidad afectiva sí que relaciona al TLP con el espectro bipolar, la impulsividad no lo hace (24,25).

Considerando los diferentes temperamentos existentes y el espectro bipolar definido por Fountoulakis (26,27), algunos autores proponen que los pacientes afectos de TLP con más labilidad emocional (15) y con temperamento ciclotímico se correspondan con el subtipo TB II  $\frac{1}{2}$  (16,28,29). En estos pacientes, los frecuentes cambios de humor harían pensar en que pudieran ser formas de ciclación rápida y/o ultrarrápida (30,31). Estos cambios de humor o virajes serían tan veloces que los cuadros “mini-mixtos” con rasgos depresivos, irritables y hostiles pasarían a formar parte del estado mental y la conducta habitual del paciente (17,32).

Por lo que se refiere a los trastornos psicóticos, se ha debatido también la relación del TLP con el espectro de la psicosis como una forma de enfermedad atenuada o un estado prepsicótico. En esta línea, Zilboorg (33,34) describió la psicosis ambulatoria, Hoch y Polatin (35,36) la esquizofrenia pseudoneurótica, Frosch (37) el carácter psicótico y Bychowski (38) la psicosis latente. Desafortunadamente, muchos clínicos e investigadores subestiman con frecuencia los síntomas psicosis-*like* presentes en los pacientes con TLP y que podrían ubicar al menos a un subtipo de estos pacientes cerca del espectro de la psicosis (39–41). Cavelti y colaboradores defienden que la presencia de alucinaciones auditivas y otros síntomas psicóticos transitorios en pacientes con TLP deberían sugerirnos una forma de mayor severidad de dicho trastorno, haciendo a dichos pacientes fenomenológicamente casi indistinguibles del espectro esquizofrénico (42,43).

Paralelamente a estos aspectos clínicos, la respuesta a los tratamientos farmacológicos supone otro aspecto relevante que podría sugerir la posible cercanía de los pacientes diagnosticados de TLP al espectro afectivo o al espectro psicótico. Por un lado, una respuesta

deletérea a los antidepresivos con un incremento de la irritabilidad y un empeoramiento clínico (21) podría hacernos pensar en un subtipo de pacientes afectados de TLP cercanos al espectro bipolar. Además, varios autores proponen que los eutimizantes deberían formar parte del tratamiento farmacológico de mantenimiento de los pacientes con TLP y relegar el uso de los antidepresivos a momentos clínicos puntuales (23,31,44). Por otro lado, también se observan respuestas satisfactorias al tratamiento con antipsicóticos atípicos en pacientes con TLP que presentan sintomatología alucinatoria o disociativa (45–47), lo cual hace pensar en un sustrato biológico compartido entre algunas psicosis y algunos pacientes con TLP.

La heterogeneidad del TLP y sus manifestaciones hace necesarios nuevos estudios para clarificar el grado de asociación nosológica del trastorno con otras enfermedades mentales (18,19).

### **1.3. Epidemiología.**

La prevalencia del Trastorno Límite de la Personalidad se ha estimado entre el 1,1% y el 4,6% y la media se establece en torno a un 1.6%, dependiendo de las fuentes consultadas. El diagnóstico predomina en mujeres, con una ratio de 3:1 aunque la diferencia entre sexos se difumina en los estudios más recientes (48). El TLP representa aproximadamente el 10% de los sujetos visitados en la red de salud mental ambulatoria y podría tener una prevalencia del 20% entre los pacientes psiquiátricos hospitalizados. En las poblaciones clínicas con trastornos de personalidad, los pacientes con TLP representan entre el 30% y el 60% del total (49–51). Los epifenómenos culturales matizan la patoplastia del trastorno y los estudios de prevalencia son muy dispares entre las diferentes culturas (52).

### **1.4. Psicopatología y diagnóstico.**

La clínica del TLP presenta diversas formas de expresión y se modula a lo largo de las diferentes etapas de la vida del paciente, reduciéndose los síntomas, en su gran mayoría, al inicio de la edad adulta (53–56).

El diagnóstico del Trastorno Límite de la Personalidad es esencialmente clínico. La entrevista clínica completa y la psicometría del especialista en salud mental debe descartar cualquier otro tipo de trastorno psiquiátrico que justifique mejor la clínica como los trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos o el retraso mental, entre otros. Resulta de especial relevancia la evaluación de todas las esferas de la personalidad, puesto que los síntomas del TLP suelen solaparse con rasgos de personalidad de otros trastornos de personalidad (57,58) .



Se han descrito 4 áreas sintomáticas alteradas en el TLP: la afectividad, la cognición, la impulsividad y las relaciones interpersonales (59). En este sentido se han descrito como síntomas típicos del TLP la inestabilidad afectiva y emocional, los sentimientos crónicos de vacío, las distorsiones cognitivas y los episodios micropsicóticos, el pensamiento dicotómico, el miedo al abandono, las conductas impulsivas y la alteración de las relaciones interpersonales (2,60,61).

Las últimas clasificaciones internacionales proponen los siguientes criterios diagnósticos (11,51,62):

**DSM-5: Criterios diagnósticos para el Trastorno límite de la personalidad.**

Patrón dominante de inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, e impulsividad intensa, que comienzan en las primeras etapas de la edad adulta y está presente en diversos contextos, y que se manifiesta por cinco (o más) de los siguientes ítems:

1. esfuerzos desesperados para **evitar el desamparo real o imaginado**. (Nota: No incluir el comportamiento suicida ni las conductas autolesivas que figuran en el Criterio 5).
2. patrón de **relaciones interpersonales inestables** e intensas que se caracterizan por una alternancia entre los extremos de idealización y devaluación.
3. **alteración de la identidad**: inestabilidad intensa y persistente de la autoimagen y del sentido del yo.
4. **impulsividad** en dos o más áreas que son potencialmente autolesivas (p. ej., gastos, sexo, drogas, conducción temeraria, atracones alimentarios). (Nota: No incluir el comportamiento suicida ni las conductas autolesivas que figuran en el Criterio 5).
5. **comportamiento, actitud o amenazas recurrentes de suicidio**, o conductas autolesivas.
6. **inestabilidad afectiva** debida a una reactividad notable del estado de ánimo (p. ej., episodios intensos disforia, irritabilidad o ansiedad que generalmente duran unas horas y, rara vez, más de unos días)
7. **sensación crónica de vacío**.
8. **enfado** inapropiado e intenso, o dificultad para controlar la ira (p. ej., muestras frecuentes de genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).
9. **ideas paranoides transitorias** relacionadas con el estrés o síntomas **disociativos** graves.

**CIE-10: F60-F69 Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto**

F60.3 Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad.

Trastorno de personalidad en el que existe una marcada predisposición a actuar de un modo impulsivo sin tener en cuenta las consecuencias, junto a un ánimo inestable y caprichoso. La capacidad de planificación es mínima y es frecuente que intensos arrebatos de ira conduzcan a actitudes violentas o a manifestaciones explosivas; estas son fácilmente provocadas al recibir críticas o al ser frustrados en sus actos impulsivos. Se diferencian dos variantes de este trastorno de personalidad que comparten estos aspectos generales de impulsividad y falta de control de sí mismo.

F60.30 Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad de tipo impulsivo.

Las características predominantes son la inestabilidad emocional y la ausencia de control de impulsos. Son frecuentes las explosiones de violencia o un comportamiento amenazante, en especial ante las críticas de terceros. Incluye: Personalidad explosiva y agresiva, Trastorno explosivo y agresivo de la personalidad. Excluye: Trastorno disocial de la personalidad (F60.2).

F60.31 Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad de tipo límite.

Se presentan varias de las características de inestabilidad emocional. Además, la imagen de sí mismo, los objetivos y preferencias internas (incluyendo las sexuales) a menudo son confusas o están alteradas. La facilidad para verse implicado en relaciones intensas e inestables puede causar crisis emocionales repetidas y acompañarse de una sucesión de amenazas suicidas o de actos autoagresivos (aunque estos pueden presentarse también sin claros factores precipitantes). Incluye: **Personalidad "borderline", Trastorno "borderline" de la personalidad**.

---

Ante la ausencia de exploraciones complementarias diagnósticas y de una única medida estandarizada para el diagnóstico, el clínico debe basarse en los instrumentos más idóneos para evaluar a los pacientes con un posible TLP, siempre apoyándose en su propio juicio clínico.

Por ello, junto con la historia clínica completa y una vez descartado cualquier otro trastorno y/o habiendo definido posibles comorbilidades, el clínico suele basarse en una combinación de entrevistas estructuradas, cuestionarios autoadministrados o instrumentos dimensionales para el diagnóstico del TLP.

#### *Entrevistas estructuradas.*

- Entrevista estructurada para el DSM-IV-Eje II (SCID-II) (63). Incluye los 10 diagnósticos del DSM-IV y también los trastornos de personalidad depresivo, pasivo-agresivo y no especificado. El entrevistador debe tener experiencia clínica y una formación específica para llevar a cabo esta entrevista (64).
- Entrevista diagnóstica para el trastorno límite – revisada (DIB-R, *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised*) (61). Versión revisada de la entrevista DIB que ha demostrado más eficacia diagnóstica y más especificidad ante otros trastornos del Eje II que la DIB original (61). La DIB-R evalúa 4 dimensiones: esfera afectiva, esfera cognitiva, conductas impulsivas y relaciones interpersonales.
- Examen Internacional de los Trastornos de la Personalidad (IPDE) (65) Promovido por la OMS y la FDA americana, consta de dos módulos que evalúan respectivamente criterios CIE-10 y DSM-IV. Se requiere personal experimentado y entrenado.
- La entrevista estructurada para personalidad DSM-IV (SIPDP-IV) (66). Es una entrevista semiestructurada, algo más extensa que las anteriores (entre 90 y 120 minutos) y que puede correr a cargo de personal no especializado con un entrenamiento previo. Evalúa criterios DSM-IV organizados en 17 secciones temáticas para facilitar la semejanza con una entrevista clínica.

#### *Cuestionarios autoadministrados.*

- Cuestionario clínico multiaxial de Millon-III (MCMI-III) (67). Formado por 24 escalas clínicas que evalúan tanto la patología de la personalidad según DSM-IV, como los trastornos de estado más prevalentes. Su administración requiere un tiempo comprendido entre los 20 y los 30 minutos.
- Cuestionario diagnóstico de la personalidad (PDQ-4+) (68). Es una translación directa de los criterios diagnósticos del DSM-IV para los trastornos de la personalidad que evalúa los 10 diagnósticos oficiales, además del depresivo y el pasivo-agresivo. Su administración requiere 30 minutos aproximadamente.

*Instrumentos dimensionales.*

- Inventario NEO de la personalidad revisado (NEO PI-R) (69). Inspirado en el modelo precursor de Cattell, el modelo de los cinco factores básicos de la personalidad (neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad). Se puede responder en 30 o 40 minutos.
- Inventario del temperamento y el carácter (TCI): Cloninger y colaboradores han desarrollado progresivamente desde los años ochenta un modelo que integra el papel de las dimensiones temperamentales heredables (búsqueda de novedades, evitación del daño, dependencia de la recompensa y persistencia) y variables caracterológicas que se modifican durante el desarrollo (autodirección, cooperación y autotrascendencia). El TCI muestra una concordancia aceptable con los trastornos de la personalidad del DSM-IV (70).

**1.5. Etiología.**

A modo de apunte y sin entrar en detalle por no ser el objeto principal de la tesis, debe destacarse que la etiología del TLP es multifactorial, pudiendo ser explicada por un modelo biopsicosocial. Los aspectos genéticos, la influencia epigenética ejercida por aspectos ambientales y psicosociales, las alteraciones neuroendocrinas en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal así como otras alteraciones biológicas (cambios estructurales, funcionales y de neurotransmisión) han sido ampliamente estudiadas (71–76).

**1.6. Tratamiento.**

Atendiendo a sus bases etiopatogénicas, el abordaje habitual del TLP suele precisar de un tratamiento combinado psicoterapéutico y psicofarmacológico. Entre los fármacos más utilizados se encuentran los antipsicóticos de segunda generación, las benzodiazepinas, los antidepresivos y los estabilizadores del estado del ánimo (45,77).

Por lo que respecta a las herramientas psicoterapéuticas, las terapias de enfoque cognitivo conductual como la Terapia Dialéctico Conductual (incluyendo el módulo de Mindfulness) es el que parece demostrar mayor eficacia en los dominios sintomáticos del trastorno (78–81).

**1.7. Neuroimagen en el Trastorno Límite de la Personalidad.****1.7.1. Neuroimagen estructural en el TLP.****1.7.1.1. Estudios de volumetría convencional.**

Los estudios de neuroimagen estructural con esta metodología en pacientes con TLP han mostrado alteraciones particularmente en la amígdala y el hipocampo, reportándose una disminución de volumen de dichas estructuras en dos meta-análisis de 7 y 11 estudios

---

respectivamente (73,82). También se han descrito reducciones del volumen cortical en estudios con esta metodología de análisis, incluyendo reducciones volumétricas en el cíngulo anterior, el córtex orbito-frontal y el córtex parietal derecho (83–86).

#### 1.7.1.2. Estudios de morfometría basada en vóxel.

La mayoría de los estudios de Resonancia Magnética Estructural (MRI, del inglés *Magnetic Resonance Imaging*) con análisis de morfometría basada en vóxel (VBM, del inglés *voxel-based morphometry*) en pacientes con TLP se basan en muestras con un bajo número de participantes (con tamaños de muestra entre 7 y 34 pacientes apareados con controles), siendo la excepción dos estudios recientes, uno de los cuales compara 68 pacientes con 52 controles (87) y otro que incluye 60 pacientes y 60 controles (88).

La técnica VBM ofrece ventajas sobre los métodos más convencionales de medición de volumen cerebral (89) puesto que la primera evalúa posibles alteraciones en el cerebro entero (*whole brain analysis* en inglés) sin necesidad de restringir los análisis a regiones de interés (ROI's, del inglés *Regions of Interest*) predeterminadas.

Actualmente existen cerca de 10 estudios con MRI que hayan utilizado el análisis VBM para evaluar la estructura cerebral en pacientes con TLP. Ocho de ellos combinan resultados de análisis *whole brain* con análisis dirigidos a ROI's para determinadas estructuras en un segundo nivel de análisis.

Kimmel en su meta-análisis de 9 estudios de VBM (con y sin análisis dirigidos a ROI's) en el TLP, parece indicar que la reducción de volumen en las estructuras límbicas es más pronunciada en pacientes de mayor edad, mientras que la reducción de volumen en estructuras corticales frontales y parieto-occipitales es más prominente en pacientes más jóvenes (90).

Otro meta-análisis basado en diferentes modalidades de MRI (91) reporta reducciones volumétricas en el giro frontal inferior derecho (*pars opercularis* y *pars triangularis*), en regiones del lóbulo temporal bilateralmente y, de forma menos robusta, en el giro precentral y el giro frontal superior derecho. Por otro lado, dicho meta-análisis reporta también incrementos de volumen en la parte derecha de cerebelo, el área motora suplementaria derecha, el opérculo rolándico izquierdo y el giro frontal medial derecho. Finalmente, dicho meta-análisis apunta hacia reducciones en el volumen del hipocampo derecho y, de una forma menos significativa, en el hipocampo izquierdo.

Se debe tener en cuenta que las posibles comorbilidades del TLP con trastornos afectivos pueden afectar a los cambios en estructuras cerebrales y sesgar los resultados. Se han descrito reducciones de volumen en determinadas regiones cerebrales tanto en la depresión mayor (92,93) como en el trastorno bipolar (94–96) incluyendo alteraciones en áreas corticales

y estructuras subcorticales tales como el hipocampo. De los estudios estructurales en pacientes con TLP, sólo en 4 estudios de volumetría convencional (83,85,97,98) y en 2 de VBM (87,88) se han tenido en cuenta los antecedentes de clínica afectiva mayor en los pacientes con TLP estudiados. Tampoco se había tenido en cuenta el efecto de la depresión en los pacientes con TLP en el meta-análisis previamente referenciado (91).

#### 1.7.1.3. Estudios MRI basados en el proceso de difusión molecular.

La técnica de imagen de resonancia magnética por difusión es una modalidad de neuroimagen no invasiva que proporciona mapas cuantitativos de la organización microestructural de los tejidos. Esta técnica utiliza el movimiento natural de las moléculas de agua para revelar la estructura de los tejidos cerebrales en estados normales y patológicos. La técnica del tensor de difusión (DTI, del inglés *Diffusion Tensor Imaging*) es una variante de imagen por difusión que se ha empleado para modelar los desplazamientos de las moléculas de agua en la sustancia blanca del cerebro. La información extraída del tensor de difusión ha permitido deducir la disposición de los tractos nerviosos en el cerebro y estimar sus patrones de conectividad, lo que ha representado un avance en la descripción de la anatomía cerebral. Los mapas obtenidos mediante el tensor de difusión se han empleado como biomarcadores de imagen en estudios morfológicos para identificar los cambios estructurales que afectan a varias enfermedades del cerebro (99). Concretamente, esta técnica permite estimar parámetros relevantes que caracterizan el proceso de difusión en los tejidos, incluyendo la difusión media (MD, del inglés *Mean Diffusivity*) y la anisotropía fraccional (FA, del inglés *Fractional Anisotropy*).

Algunos estudios en pacientes con TLP que han empleado esta técnica han puesto en evidencia el deterioro de la sustancia blanca predominantemente en la región frontal, apuntando a un fallo en la conectividad interhemisférica (100–102). En el capítulo de resultados correspondiente al estudio 3, se proporciona una revisión detallada de los principales estudios publicados en pacientes con TLP hasta el año 2014, fecha en que publicamos nuestro artículo de DTI. Posteriormente se han publicado siete estudios adicionales, con tamaños de la muestra entre 14 y 35 pacientes. En cinco de estos estudios se han replicado nuestros resultados en cuanto a las alteraciones de la estructura de la sustancia blanca en el cuerpo caloso, fascículo uncinado y la corona radiata (103–107) y otro estudio replica nuestro resultado en relación a las alteraciones en el cíngulo (108). En concordancia con nuestra investigación, estos resultados apuntan a una disfunción fronto-límbica. Por último, un estudio con 14 pacientes diagnosticados de TLP apareados con 14 controles sanos reporta alteraciones cortico-corticales, cortico-talámicas y cortico-estriadas, añadiendo más información a las ya conocidas alteraciones fronto-límbicas (109).

### 1.7.2. Neuroimagen funcional en el TLP.

Existe un creciente interés en cuanto a la funcionalidad cerebral en el TLP. Esto ha llevado a la realización de múltiples trabajos basados en la modalidad de MRI Funcional (fMRI, del inglés *Functional Magnetic Resonance Imaging*).

A continuación, se reportan los hallazgos más relevantes respecto a: 1) estudios de fMRI en el TLP basados en paradigmas o tareas (emocionales, mixtos y cognitivos), y 2) estudios de fMRI en el TLP con análisis del *resting* funcional o reposo.

#### 1.7.2.1. Estudios de fMRI basados en un paradigma.

*Estudios de fMRI con paradigmas emocionales.*

Los paradigmas emocionales tales como las caras de Ekman, el *International Affective Picture System* (IAPS) o la evocación de memorias autobiográficas, han puesto de manifiesto alteraciones de activación en diferentes regiones cerebrales tanto en la fMRI como en la tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *Positron Emission Tomography*). Concretamente, está descrita una reducción de la activación en el córtex cingulado anterior (110–112), en el córtex orbitofrontal (111) y en el giro parahipocampal derecho (113). Por otro lado se han reportado aumentos de la activación en la amígdala, la ínsula, el córtex dorsolateral, el córtex prefrontal medial, el giro temporal superior, el núcleo estriado ventral, el giro fusiforme y el cuneus (112–123).

Un meta-análisis realizado por Ruocco y colaboradores el año 2013, basado en 10 estudios funcionales en los que se aplicaron paradigmas emocionales, refleja una disparidad con los estudios funcionales reportados previamente, concluyendo que existe una menor activación de la amígdala durante el procesamiento de estímulos emocionales negativos en el TLP (124).

En contraste, el meta-análisis de Schulze del año 2016, que incluye (entre otros) 19 estudios funcionales también con estímulos emocionales de valencia negativa, reporta una hiperreactividad amigdalal y del córtex cingulado posterior, así como una hipoactivación bilateral del córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC, siglas en inglés) (91).

Una posible causa para tal disparidad en los resultados podría residir en la alta heterogeneidad de los paradigmas emocionales empleados. Sea como sea, la disfunción fronto-límbica parecería ser central en la generación de la sintomatología del TLP (125).

*Estudios de fMRI con paradigmas mixtos.*

Los paradigmas mixtos son aquellos que combinan una tarea cognitiva y otra emocional. Krause-Utz (121), basándose en 22 pacientes y 22 sujetos sanos que realizaron la tarea memoria de trabajo de Sternberg (WM, del inglés *working memory*) durante la fMRI, encontró

que los pacientes con TLP a los que se les ejercía una distracción con imágenes de contenido emocional (imágenes IAPS) mostraban una mayor activación en la amígdala y una menor activación en el córtex prefrontal dorsolateral. Este resultado apuntaría a una alteración de los procesos implicados en la WM debida a una interferencia generada por los fenómenos de disregulación emocional propia de los pacientes con TLP. En un análisis posterior, este mismo estudio reportó fallos en la conectividad y en el intercambio de información entre la amígdala y otras regiones cerebrales (especialmente el córtex cingulado anterior en su porción dorsal, que está involucrado en el mantenimiento de la memoria de trabajo y en la inhibición de las respuestas producidas por estímulos emocionales intercurrentes) (126). Sin embargo, en otro estudio en que los participantes realizaban una tarea tipo WM tras la visualización de imágenes de contenido emocional (imágenes IAPS), los pacientes mostraron una reducción en la respuesta amigdalal y en el córtex orbitofrontal (114). Los resultados opuestos de estos dos estudios ponen de manifiesto la discordancia también presente en los paradigmas mixtos, probablemente debida una vez más a la heterogeneidad entre el diseño de los paradigmas.

#### *Estudios de fMRI con paradigmas cognitivos.*

Existen algunos estudios y meta-análisis de estudios de neuropsicología en el TLP que han reportado disfunciones en el TLP (127–131), con resultados que apuntan hacia determinadas alteraciones en las funciones ejecutivas. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios de neuroimagen funcional con paradigmas cognitivos sin ningún componente emocional son limitados. Solo existe un trabajo de fMRI de Mensebach y colaboradores de 2009 (132) mediante el uso de un paradigma cognitivo (recuperación de memorias episódica y semántica). Este estudio examina 18 pacientes con TLP y 18 controles sanos y halló un incremento de la activación en los pacientes respecto a los controles en el cingulado anterior y posterior, en regiones temporales, en el giro fusiforme y en el giro postcentral.

El estudio del TLP mediante tareas cognitivas también es relevante para poder evaluar si existe un fallo de desactivación durante la realización de la tarea en dicho trastorno. La red neuronal por defecto (DMN, del inglés *Default Mode Network*) fue descrita en el año 2001 como una red que se encuentra con un elevado nivel de actividad en reposo y que se desactiva cuando existe un requerimiento cognitivo (133,134). La DMN está formada por tres nodos principales, dos de ellos localizados en dos regiones corticales mediales (un nodo anterior en el córtex prefrontal medial/cingulo anterior y un nodo posterior ubicado en el córtex cingulado posterior/precuneus) así como un tercer nodo situado bilateralmente en el córtex parietal (giro angular). Adicionalmente incluye bilateralmente el hipocampo y parte del córtex temporal lateral (133–135). Desde el descubrimiento de la DMN se ha reportado en la literatura un fallo de desactivación en varios trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos. Estos incluyen la depresión mayor (136–140), el trastorno bipolar (141,142), la esquizofrenia (143–147), el trastorno esquizoafectivo (148,149), el autismo (150,151), el deterioro cognitivo leve y la demencia (139).

### 1.7.2.2. Estudios de fMRI basados en imágenes en reposo (*resting state*).

Las metodologías empleadas en los estudios de neuroimagen en reposo son diversas, siendo una de sus limitaciones la realización frecuente de análisis centrados en regiones de interés previamente seleccionadas (ROI's).

El descubrimiento de la existencia de redes neuronales a partir de imágenes de fMRI, tales como la ya mencionada DMN (133), ha permitido realizar análisis con un alcance más amplio (a nivel de red), salvando así las limitaciones intrínsecas a los análisis basados en ROI's preseleccionadas. Esta nueva aproximación, que permite detectar alteraciones de conectividad dentro de dichas redes o entre diferentes redes, ya ha sido aplicada para el estudio de anomalías en estado de reposo en individuos con TLP (152–154).

Además del análisis a nivel de redes neuronales, existen métodos alternativos de reciente creación que, a partir de imágenes fMRI en estado de reposo, permiten aportar información a un nivel incluso más general que el proporcionado por los análisis de redes.

Entre estos nuevos métodos se encuentran dos tipos de análisis que generan mapas informativos sobre la actividad global del cerebro en estado de reposo. En primer lugar, existen los mapas de Conectividad Cerebral Global (GBC, del inglés *Global Brain Connectivity*), en los que se calcula para cada vóxel del parénquima cerebral, el promedio de las correlaciones con el resto de vóxeles del cerebro. Dicho cálculo se lleva a cabo para cada uno de los vóxeles de materia gris de tal forma que los vóxeles de dichos mapas de GBC muestran la correlación media con el resto de vóxeles de sustancia gris (155). Variantes de estos mapas de GBC incluyen mapas con el número de correlaciones con cada uno de los vóxeles definidos a partir de una matriz binaria (156,157) o mapas de valores de la covariabilidad global (158,159). En general, los mapas de GBC se caracterizan por ofrecer información del nivel de conectividad de cada vóxel con el resto del cerebro.

El segundo tipo de análisis global usualmente utilizado en secuencias de reposo no cuantifica conectividad, sino que calcula mapas de niveles de fluctuación en fMRI. En concreto, este análisis cuantifica la amplitud de las fluctuaciones oxígeno-dependientes en sangre, usualmente localizadas en el rango de las bajas frecuencias (p.e. 0.01-0.1 Hz), siendo conocido como análisis de la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF, del inglés *Amplitude of Low Frequency Fluctuations*) (160). Estos valores de ALFF -que son indicadores de la actividad cerebral espontánea- están relacionados con estados fisiológicos (161), con los niveles de flujo sanguíneo (162) o con potenciales electrofisiológicos locales (163); ofreciendo información del nivel de actividad en reposo en una zona determinada del cerebro. Cuanto más amplias sean las fluctuaciones en cada vóxel, más actividad está existiendo en esa área en estado de reposo.



En el capítulo de resultados correspondiente al estudio 3, se proporciona una revisión detallada de los principales estudios publicados en pacientes con TLP hasta el año 2014, fecha en que fue publicado nuestro artículo de *resting state*. Hasta entonces, destacaba el trabajo de Krause-Utz y colaboradores (164). En este estudio basado en ROI's, se reporta un incremento de actividad en reposo de la amígdala, que a su vez muestra una conectividad anómala con el córtex prefrontal medial (incluyendo el córtex cingulado anterior), una de las regiones principales del nodo anterior de la *Default Mode Network* (DMN).

Posteriormente, un meta-análisis de estudios de difusión en sujetos con TLP de 2016 (165) y siete estudios de difusión con muestras entre 18 y 43 pacientes con TLP muestran una conectividad anómala así como niveles bajos de ALFF en diferentes regiones (incluida la DMN) en pacientes respecto a controles sanos (166–172). En concreto, el estudio con la muestra más grande de Lei y colaboradores en 2018 (170) reporta alteraciones de la ALFF y de conectividad en determinadas regiones de la DMN en el TLP respecto controles. Lei y colaboradores apuntan a que determinadas alteraciones en el precuneus derecho y el giro temporal medio izquierdo podrían ser una de las regiones disfuncionales en el TLP.



## 2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS



## 2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

### 2.1. Objetivo principal.

El objetivo principal de la tesis es investigar los cambios cerebrales estructurales (morfometría mediante VBM y difusión) y funcionales (durante una tarea cognitiva y en reposo), en una muestra amplia de pacientes con TLP fuera del periodo de crisis respecto a una muestra de controles sanos apareados por sexo, CI y edad.

### 2.2. Objetivos específicos.

#### 2.2.1. Neuroimagen estructural (MRI):

##### Análisis de morfometría basada en vóxel (VBM):

- Evaluar los cambios estructurales en pacientes con el diagnóstico de TLP respecto a controles sanos mediante análisis de cerebro entero (en inglés, *Whole Brain Analysis*).
- Evaluar, en un segundo nivel de análisis, los cambios en estructuras subcorticales específicas descritos en la literatura previa (amígdala e hipocampo) en pacientes con TLP respecto a controles sanos mediante análisis de ROI's.
- Evaluar posibles correlaciones de los cambios con variables clínicas: antecedente de clínica depresiva a lo largo de la vida y puntuaciones de la escala BSL-23.

##### Análisis basados en el proceso de difusión molecular (DTI):

- Evaluar los mapas generados a partir de las imágenes derivadas del Tensor de Difusión (DTI) de:
  - a) Difusividad Media (MD): para estimar el grado de movimiento molecular.
  - b) Anisotropía Fraccional (FA): para estimar la direccionalidad del movimiento molecular.
- Evaluar posibles correlaciones de los cambios con variables clínicas: puntuaciones en escalas DIB-R y BSL-23.

## 2.2.2. Neuroimagen funcional (fMRI):

### fMRI y paradigma cognitivo:

- Evaluar y comparar los mapas de actividad cerebral (activaciones y deactivaciones) de los pacientes con TLP respecto a controles sanos durante la realización del paradigma cognitivo n-back.
- Evaluar posibles correlaciones de los cambios con variables clínicas: antecedente de clínica depresiva a lo largo de la vida.

### fMRI basada en imágenes en reposo (*resting state*):

- Evaluar los mapas generados a partir de las imágenes tomadas en reposo de:
  - a) Conectividad Cerebral Global (GBC): para estimar la media de correlación de cada vóxel con el resto de vóxeles de la sustancia gris.
  - b) Amplitud de las Fluctuaciones de Baja Frecuencia (ALFF): para estimar las anomalías intrínsecas existentes en reposo.
- Evaluar posibles correlaciones de los cambios con variables clínicas: puntuaciones en escalas DIB-R y BSL-23.

## 2.3. Hipótesis.

- a. En **neuroimagen estructural con análisis VBM** se espera replicar las alteraciones anatómicas en las áreas de regulación emocional tanto corticales (córtex prefrontal) como subcorticales (amígdala e hipocampo) tal y como se han reportado en la bibliografía existente.
- b. En **neuroimagen estructural con análisis basados en la difusión**, se espera encontrar alteraciones de conectividad en los mapas de MD y FA, especialmente en regiones prefrontales.
- c. En **neuroimagen funcional durante la realización del paradigma n-back**, se espera encontrar alteraciones funcionales tanto de activaciones como deactivaciones. A nivel de desactivaciones se espera encontrar un fallo en la desactivación de la DMN en los pacientes con TLP durante la realización de la tarea.
- d. En **neuroimagen funcional basada en imágenes en reposo (*resting state*)**, se espera hallar alteraciones en las secuencias en reposo en determinadas regiones de la DMN (especialmente en el córtex prefrontal medial) y en estructuras subcorticales (amígdala e hipocampo).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS





### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Participantes.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo por psiquiatras y psicólogos clínicos en dos hospitales de Barcelona con unidades especializadas en el TLP: el Hospital de la Santa Creu y Sant Pau y el Consorci Sanitari de l'Anoia. El hecho de que prácticamente todos los pacientes fueran de sexo femenino se debe principalmente a que la prevalencia del trastorno es en torno al 80% en sexo femenino (173). El reclutamiento tuvo lugar entre los meses de diciembre de 2010 a septiembre de 2011.

Para el grupo de los pacientes se requirió diagnóstico de Trastorno Límite de la Personalidad mediante criterios DSM-IV en base a dos entrevistas semiestructuradas: 1) la versión española de la “*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders*” (siglas en inglés SCID-II) (63), y 2) la versión revisada al español de la “*Diagnostic Interview for Borderlines*” (siglas en inglés DIB-R) (61). Los pacientes fueron evaluados también en el eje I mediante la “*Lifetime Version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV*” (siglas en inglés SCID-I) (64) para descartar diagnósticos y/o comorbilidades psiquiátricas en el eje I y recoger los antecedentes de clínica depresiva.

#### Otros criterios de inclusión fueron:

- Edad entre los 18 y los 55 años,
- Diestros,
- Coeficiente Intelectual (CI) en el rango normal (>70).

#### Los criterios de exclusión fueron:

- CI por debajo de 70,
- Historia de traumatismo cerebral o de enfermedades neurológicas,
- Abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias durante los seis meses previos a la participación en el estudio.

Se evaluaron psicométricamente a 97 pacientes con diagnóstico de TLP de los cuales se reclutaron para neuroimagen a 89 que se encontraban fuera del periodo de crisis. De estos, varios fueron excluidos por movimiento durante la resonancia o por no realizar la tarea correctamente. Este proceso de selección, por criterios técnicos, llevó a la inclusión final de un número variable de individuos para las diferentes modalidades de resonancia (ver la Tabla 1).

Los pacientes fueron interrogados en relación con los tratamientos farmacológicos que recibían. Por lo que respecta a la muestra de neuroimagen estructural, 39 de los 76 pacientes (51,3%) se encontraban bajo tratamiento psicofarmacológico durante la ejecución del estudio. Se recogieron los datos de fármacos estabilizadores, antidepresivos y antipsicóticos. 21 pacientes tomaban antidepresivos (12 de ellos junto con un eutimizante, 9 de ellos sin eutimizante). 4 pacientes tomaban antipsicóticos (2 de ellos junto con un eutimizante, 2 de ellos sin eutimizante). 7 pacientes tomaban tratamientos antipsicóticos y antidepresivos (6 de ellos junto con un eutimizante, 1 de ellos sin eutimizante). 7 pacientes tomaban eutimizantes únicamente. En total, 11 pacientes tomaban antipsicóticos, realizándose comparación con los que no los tomaban en el análisis estructural.

Por lo que respecta a la muestra de neuroimagen funcional, 50 de los 67 pacientes (74,6%) se encontraban bajo tratamiento psicofarmacológico durante la ejecución del estudio. Se recogieron los datos de fármacos estabilizadores, antidepresivos y antipsicóticos. 24 pacientes tomaban antidepresivos (13 de ellos junto con un eutimizante, 11 de ellos sin eutimizante). 4 pacientes tomaban antipsicóticos (uno de ellos con un eutimizante, 3 de ellos sin eutimizante). 16 pacientes tomaban tratamientos antipsicóticos y antidepresivos (4 de ellos junto con un eutimizante, 12 de ellos sin eutimizante). 6 pacientes tomaban eutimizantes únicamente. En total, 20 pacientes tomaban antipsicóticos, realizándose comparación con los que no los tomaban en el análisis funcional.

Los controles sanos fueron reclutados a partir de personal no médico que trabaja en el Hospital Benito Menni CASM- Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús; así como sus conocidos, allegados y otros sujetos de la comunidad. Los criterios de exclusión fueron los mismos que para el grupo de pacientes. Todos fueron interrogados exhaustivamente por psiquiatras o psicólogos clínicos acerca de su historia familiar de trastorno mental y/o tratamiento con medicación psicotrópica, siendo excluidos aquellos que reportaron información relevante al respecto.

Las muestras finales de sujetos sanos utilizadas en los análisis de las diferentes modalidades (véase Tabla 1) fueron apareadas con cada grupo de pacientes por número, edad, coeficiente intelectual y sexo.

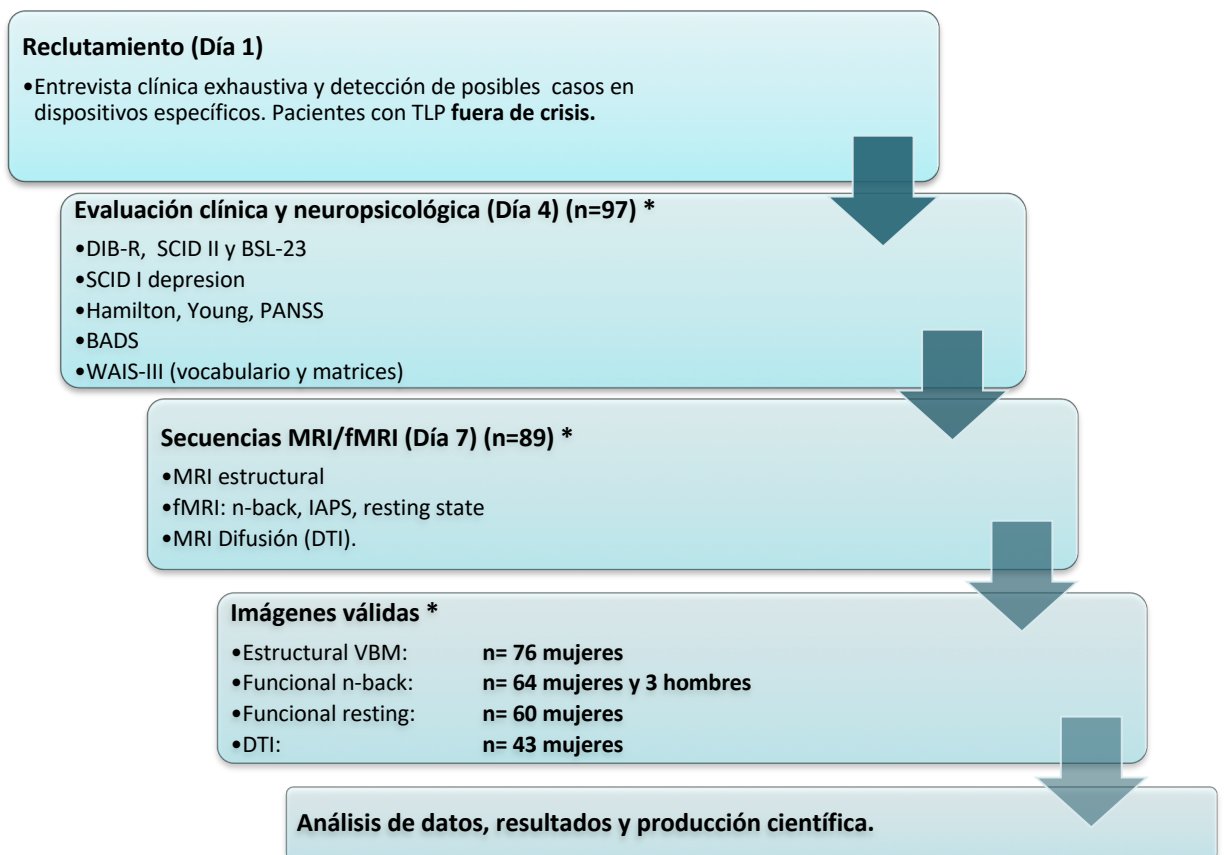
**Tabla 1. Tamaños de muestra finales (para pacientes con TLP y para controles) en las diferentes modalidades de neuroimagen.**

|  | <b>Pacientes</b>       | <b>Controles</b>       |
|--|------------------------|------------------------|
| Neuroimagen estructural VBM            | 76 mujeres             | 76 mujeres             |
| Neuroimagen funcional - <i>n-back</i>  | 64 mujeres / 3 hombres | 64 mujeres / 3 hombres |
| Neuroimagen funcional - <i>resting</i> | 60 mujeres             | 60 mujeres             |
| Neuroimagen de difusión- DTI           | 43 mujeres             | 43 mujeres             |

El estudio se llevó a cabo conforme a la última versión de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de las Hermanas Hospitalarias en Barcelona. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio previo a su inicio. Ningún participante recibió ninguna compensación económica.

### 3.2. Diseño y fases del estudio.

**Diagrama 1. Fases del estudio.**



\* A lo largo de las diferentes fases del estudio el tamaño de la muestra fue decreciendo gradualmente. En la fase inicial, de los 97 pacientes evaluados, 1 fue excluido por ser portador de ortodoncia dental metálica y 7 pacientes no se presentaron a la cita en la máquina de resonancia magnética tras la evaluación clínica. Si bien se realizó la sesión de resonancia a un total de 89 pacientes, se obtuvieron 76 imágenes válidas para análisis estructural, 67 para análisis *n-back*, 60 para análisis de *resting state* y 43 para análisis del tensor de difusión (DTI). Las exclusiones se produjeron por mala calidad de las imágenes debida a un exceso de movimiento, por mal rendimiento durante la tarea o por suspensión de la sesión por ansiedad, claustrofobia o cansancio durante la resonancia.

### 3.3. Evaluación clínica.

Los pacientes fueron evaluados por profesionales con experiencia en la evaluación y tratamiento del TLP. La evaluación se realizó mediante las siguientes baterías:

#### 3.3.1. Para el diagnóstico:

- *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders* (SCID-II) (63).
- Versión revisada al español de la *Diagnostic Interview for Borderlines* (DIB-R) (61).  
La DIB-R es una entrevista semiestructurada que evalúa los síntomas TLP durante los dos últimos años. La puntuación final total transcurre del 0 al 10, siendo el punto de corte para definir un caso con TLP una puntuación mayor o igual 6.  
La versión española de dicha escala presenta unas buenas propiedades psicométricas por lo que respecta a la consistencia interna (*Cronbach's alpha*: 0.89), a la fiabilidad entre entrevistadores (*within class correlation*: 0.94), a la sensibilidad (0.81) y a la especificidad (0.94).

#### 3.3.2. Para la severidad del trastorno:

- La versión española de la escala *Borderline Symptom List-23* (BSL-23) (174,175). Se trata de un instrumento auto aplicado que evalúa la severidad de los síntomas en el TLP. Representa una versión breve del BSL-95 e incluye 23 ítems de la escala original de 95 ítems. Estos 23 ítems son aquellos que aportan una mayor sensibilidad para detectar cambios y una elevada habilidad para discriminar el TLP de otras patologías. En concreto, la versión española posee buenas propiedades psicométricas por lo que respecta a la consistencia interna (*Cronbach's alpha*: 0.936), a la fiabilidad temporal tras una semana ( $r=0.73$ ), a la correlación con las puntuaciones de la DIB-R y ofrece una buena discriminación entre los diferentes niveles de severidad del TLP. Por razones técnicas, solo se pudo pasar la BSL-23 a 54 pacientes.

#### 3.3.3. Para descartar comorbilidades en el eje I:

- *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Personality Disorders* (SCID-I) (64). Se descartaron los casos con trastornos comórbidos como la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar. Aquellos pacientes que habían presentado antecedentes de clínica depresiva mayor en el pasado no fueron excluidos, pero se recogió su antecedente para correlacionarlo con los resultados.

#### 3.3.4. Para la estimación del coeficiente intelectual:

- El coeficiente intelectual de ambos grupos, pacientes y controles sanos, fue estimado prorrateando los subtests de Vocabulario y Matrices del WAIS-III (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (176).

### 3.4. Procedimiento de neuroimagen.

A todos los sujetos se les realizó una sesión de resonancia magnética (MRI) que incluía adquisiciones de las diferentes modalidades mencionadas, utilizando un scanner de 1.5 Tesla GE Signa (*General Electric Medical Systems*, Milwaukee, Wisconsin) localizado en el Hospital Sant Joan de Déu en Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

A continuación, se especifican los detalles para la adquisición de las imágenes para cada modalidad: estructural (VBM y difusión) y funcional (tarea *n-back* y *resting-state*). Tras ello, se expone en detalle la tarea *n-back* empleada como paradigma en el estudio funcional.

#### 3.4.1. Adquisición de imágenes de modalidad estructural para VBM.

Se adquirieron datos de alta resolución en una secuencia T1 MRI con los siguientes parámetros: tamaño de matriz 512x512; 180 cortes axiales contiguos; resolución de vóxel 0.47x0.47x1 mm<sup>3</sup>; tiempos de eco (TE), repetición (TR) e inversión (TI), (TE/TR/TI) = 3.93 ms, 2000 ms y 710 ms respectivamente; ángulo de rotación 15 grados.

#### 3.4.2. Adquisición de imágenes de difusión molecular (DTI).

Las imágenes de difusión fueron registradas a lo largo de un gradiente de 25 direcciones utilizando tres valores b diferentes (500, 750 y 1000 s mm<sup>-2</sup>) junto con tres imágenes no ponderadas (b=0) (78 imágenes en total). Para cada imagen, se utilizaron los siguientes parámetros: campo de visión = 289 × 289 mm<sup>2</sup>; tamaño de matriz 128 × 128; número de cortes 28; resolución vóxel 1,13 × 1,13 × 5 mm<sup>3</sup>; TE = 107 ms; TR = 8000 ms (161,177).

#### 3.4.3. Adquisición de imágenes para la modalidad funcional (*n-back* y *resting state*).

Tanto para la adquisición durante la realización de la tarea *n-back* como para la adquisición en estado de reposo se utilizó la misma secuencia fMRI. En concreto, se obtuvieron 266 volúmenes en los que se midió el efecto BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) mediante una secuencia ecoplanar (*echo-planar Imaging*, EPI). En esta, cada volumen contenía 16 planos axiales que se obtuvieron con los siguientes parámetros: TR=2000 ms, TE=40 ms, ángulo de rotación = 70 grados, grosor de corte = 7 mm, espacio entre cortes = 0.7 mm, resolución en el plano = 3x3 mm. Los 10 primeros volúmenes se descartaron para evitar efectos de saturación tipo T1.

#### 3.4.4. La tarea de *n-back*.

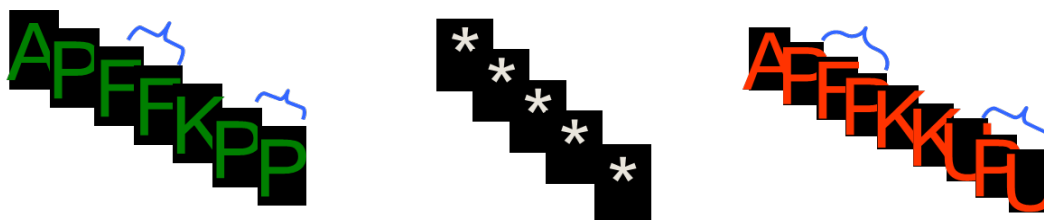
En sujetos sanos, la ejecución del paradigma *n-back* genera activaciones en el córtex prefrontal dorsolateral (178) así como deactivaciones en la *Default Mode Network* (143,179). Hasta la

fecha, no existe ningún estudio que explore la memoria de trabajo en el TLP con el paradigma cognitivo *n-back*.

La tarea *n-back* se caracteriza por la presentación secuencial de imágenes con letras (180). En la versión utilizada en esta tesis, se contemplaban dos niveles de complejidad (*1-back* y *2-back*) presentados con un diseño de bloques (véase explicación en la Figura 1). Cada uno de los bloques consistía en 24 letras que eran mostradas cada 2 segundos (*1 s on, 1 s off*) y contenía cinco repeticiones de letras (*1-back* o *2-back* dependiendo del bloque) localizadas de manera aleatoria. Los sujetos debían indicar las repeticiones de las letras presionando un botón. Se presentaban de manera intercalada cuatro bloques *1-back* y cuatro bloques *2-back*, y entre ellos se les presentaba durante 16 segundos un estímulo neutro o basal (un asterisco parpadeando con la misma frecuencia que las letras). Para poder identificar qué tipo de complejidad de la tarea estaban desarrollando, las letras se presentaban en color verde para los bloques *1-back* y en rojo para los bloques *2-back*. Todos los participantes recibieron una sesión de entrenamiento en la tarea previamente a la sesión de resonancia.

**Figura 1. Tarea *n-back*. Verde: *n-back 1*. Rojo: *n-back 2***

En el nivel *1-back* (verde), el sujeto debía identificar (mediante la presión de un botón) cuando una letra era idéntica a la anterior, en tanto que en el nivel *2-back* (rojo) esta identificación tenía que realizarse cuando la letra era idéntica a la aparecida en la imagen previa a la imagen anterior, es decir, dos imágenes atrás. Los bloques se separaban entre sí mediante un estímulo neutro (asterisco).



#### **3.4.5. Análisis de los niveles de acierto en la ejecución de la tarea (*behavioral analysis*).**

La medición del grado de acierto en la ejecución de la tarea *n-back* se realizó a través del índice de sensibilidad o índice  $d'$ , que está basado en la teoría de la detección de la señal (181). Valores elevados del índice  $d'$  indican mejor capacidad de discriminar entre el objetivo de la tarea y las distracciones (es decir, mayor número de letras acertadas y menor número de omisiones o de falsos positivos). Valores negativos en el  $d'$  en uno o ambos niveles de la tarea

(1-back o 2-back), indicaban que el sujeto no estaba realizando correctamente la tarea (las respuestas eran aleatorias). En estos casos, el sujeto era excluido del estudio.

### 3.5. Análisis estadísticos

#### 3.5.1. Análisis de los datos clínicos.

Los datos sociodemográficos y clínicos fueron comparados entre los grupos de pacientes y controles mediante los tests apropiados del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows: t-tests para variables continuas y  $\chi^2$ -tests para variables categóricas.

#### 3.5.2. Análisis de los datos de neuroimagen.

##### 3.5.2.1. Análisis de los datos de neuroimagen estructural VBM.

Los datos de neuroimagen estructural se analizaron con FSL-VBM (182), (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), un protocolo optimizado de análisis VBM (183) llevado a cabo con herramientas de FSL (184). En primer lugar, se extrajo la parte correspondiente al cerebro de las imágenes estructurales, posteriormente estas imágenes se segmentaron para obtener los datos correspondientes a la materia gris y se realizó su estandarización espacial a la imagen patrón MNI152 (imagen promedio de 152 sujetos generada en el *Montreal Neurological Institute*) utilizando un registro no lineal (185). Las imágenes individuales resultantes de ello se promediaron para crear un *template* (p.e. imagen patrón) específico del estudio. Se garantizó la simetría de este *template* mediante la inclusión de un giro en eje derecha-izquierda de las imágenes individuales. En segundo lugar, las imágenes originales de sustancia gris fueron registradas de forma no lineal a dicho *template* específico para el estudio y moduladas para corregir la expansión o contracción locales debido al componente no lineal de la transformación espacial. Una vez moduladas, las imágenes de sustancias gris se filtraron con un filtro gaussiano isotrópico de desviación estándar 4mm.

La comparación de grupo entre pacientes y controles se hizo a través del ajuste de modelos lineales generales. La significación estadística de las diferencias se evaluó mediante pruebas no paramétricas basadas en permutaciones (función *randomise* de FSL), corrigiendo por múltiples comparaciones a lo largo del espacio mediante el método *threshold-free cluster enhancement* (siglas en inglés TFCE) (185) y considerando un p-valor corregido de 0.05 como umbral para la significación estadística.

Las ROI's correspondientes a los clústeres cerebrales donde se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles, fueron extraídas y utilizadas para examinar la posible correlación entre niveles de materia gris y los valores de dos variables clínicas: la severidad de la sintomatología TLP (puntuaciones BSL-23) y el antecedente de trastorno depresivo mayor.

Por otro lado, se utilizaron ROI's predefinidas para comparar específicamente los volúmenes del hipocampo y de la amígdala entre pacientes y controles. Concretamente, se usaron las

ROI's de ambas estructuras incluidas en el atlas estándar *Harvard-Oxford Subcortical Atlas* del FSL. Los volúmenes promedios para cada sujeto en estas regiones de interés fueron extraídos de los mapas individuales de sustancia gris usando FIRST (186), una herramienta de FSL para la segmentación/registro (184) que mide el volumen del tálamo, núcleo caudado, putamen, pallidum, núcleo accumbens, hipocampo y amígdala. Se calcularon los volúmenes para hipocampo y amígdala izquierdos y derechos por separado y se realizaron comparaciones entre grupos mediante test de la t de dos colas. Los resultados se presentan sin corregir, así como corregidos por múltiples comparaciones. Dado que se esperaba que los valores de volumen fueran dependientes los unos de los otros, se aplicó la versión de la corrección tipo *False Discovery Rate* (siglas en inglés FDR) de Benjamini y Yekutieli para datos no independientes (187) en vez de la clásica corrección de Bonferroni.

Adicionalmente, se realizaron análisis equivalentes evaluando posibles diferencias en los volúmenes normalizados (p.e. volúmenes absolutos divididos por el volumen cerebral total) que fueron calculados con la herramienta SIENAX de FSL (177,184). Los volúmenes normalizados proporcionan una medida más sensible de los cambios locales que los volúmenes absolutos ya que eliminan la variabilidad debida a los diferentes tamaños de los cerebros (188). Sin embargo, para considerarse válidos, no deben existir diferencias en el volumen cerebral total entre ambos grupos (pacientes y controles).

Para completar el estudio y para que los resultados de este fueran comparables con el resto de bibliografía, se llevó a cabo un análisis VBM considerando solamente los vóxeles incluidos dentro de las estructuras del hipocampo y de la amígdala. El abordaje fue idéntico al análisis VBM de cerebro entero, pero utilizando una máscara binaria que comprendiera amígdala e hipocampo de forma bilateral. Se utilizó una vez más el método TFCE con una  $p < 0.05$  corregida como umbral.

#### 3.5.2.2. Análisis de los datos de neuroimagen estructural basados en el proceso de difusión molecular (DTI).

El análisis de los datos de difusión fue precedido por un conjunto de pasos de preprocesamiento (básicamente corrección de movimiento y de corrientes eddy) a los que se le siguió la aplicación de la función *dtifit* de la *FMRIB Software Library* (184) para obtener las imágenes de difusión media (MD) y las imágenes de anisotropía fraccional (FA) para cada sujeto (Figuras 2A y 2B). Si bien los análisis de MD incluyeron todo el parénquima cerebral (sustancias blanca y gris), los análisis de las alteraciones en la FA se restringieron a los tractos de sustancia blanca. Este último análisis de la FA se realizó mediante un procedimiento estadístico basado en tractos espaciales llamado TBSS (del inglés *Tract Based Spatial Statistics*) que se encuentra incluido en el *software* FSL (189). Las comparaciones entre pacientes y controles para los mapas de MD y FA se llevaron a cabo mediante la misma



función *randomise* de FSL utilizada con los datos de VBM que realiza tests no paramétricos basados en permutaciones.

Análogamente, se utilizó el método TFCE (185) para corregir por comparaciones múltiples a nivel espacial (con un umbral de  $p$  corregida de 0.05). Finalmente, se extrajeron los valores medios de MD y FA de los clústeres que habían salido significativos a nivel de vóxel, y en la muestra de pacientes se evaluaron posibles correlaciones con las siguientes variables clínicas: la severidad de la sintomatología límite (puntuaciones BSL-23) y las esferas de regulación emocional e impulsividad extraídas de la DIB-R.

#### 3.5.2.3. Análisis de datos de neuroimagen funcional durante la tarea *n-back*.

El análisis de las imágenes fMRI de *n-back* se realizó con el módulo FEAT, incluido en el *software* FSL (126). En un primer nivel de análisis, se corrigieron las imágenes por movimiento y se registraron a un patrón estereotáctico común, el *template* MNI152. Con el fin de minimizar los efectos indeseados por movimiento, los individuos con un movimiento absoluto estimado máximo de  $> 3,0$  mm o un movimiento absoluto medio  $> 0,3$ mm fueron excluidos del estudio y sus datos no se reportan. Se utilizaron modelos lineales generales (*General Linear Models* [GLMs]) para generar los mapas de activación individual de tres contrastes: *basal versus 1-back*, *basal versus 2-back*, y *2-back versus 1-back*.

La comparación de grupo para evaluar las diferencias en dichos mapas entre pacientes con TLP y controles se realizó mediante el módulo FEAT, ajustando modelos lineales con efectos mixtos (*GLM mixed-effects*) (181) aplicando un umbral corregido de  $p < 0.05$ . Se evaluaron posibles correlaciones con la variable clínica del antecedente de trastorno depresivo mayor.

#### 3.5.2.4. Análisis de datos de neuroimagen funcional basados en imágenes en reposo (*resting state*).

Respecto a las imágenes de *resting state*, se llevó a cabo un pre-processado inicial que incluía pasos análogos a los realizados en las imágenes del *n-back* junto con correcciones adicionales del ruido fisiológico basadas en análisis de componentes independientes (ICAs) y ROI's localizadas en ventrículos y materia blanca. Posteriormente, las imágenes preprocesadas se utilizaron para el cálculo de los mapas de conectividad cerebral global (GBC) así como de las imágenes de amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF). Para los cálculos de la GBC se siguió un protocolo análogo al de Cole y colaboradores. (155). Concretamente, se calculó el grado de correlación de cada vóxel de sustancia gris con el resto de vóxeles de sustancia gris, asignando a cada vóxel el valor medio de las correlaciones con dicho vóxel. Este valor es un indicador aproximado del grado de conectividad funcional de un determinado vóxel con el resto del cerebro (véase la Figura 2C). Para las imágenes de ALFF, que indican el grado de actividad cerebral espontánea en cada vóxel, se obtuvieron periodogramas utilizando la función *spec.pgram* implementada en el paquete estadístico R (190). Los valores de los

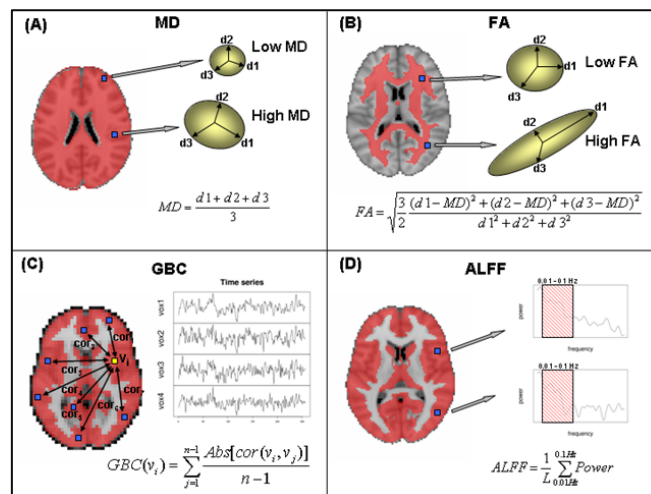
mapas ALFF corresponden a los promedios de dichos periodogramas en el rango 0.01-0.1Hz (ver Figura 2D).

Para las comparaciones entre pacientes y controles en relación a la GBC y el ALFF se utilizó, una vez más el mismo protocolo no paramétrico basado en permutaciones (función *randomise* de FSL). Sin embargo, a diferencia de los otros análisis, para reducir los niveles de variabilidad intrínseca y los efectos residuales producidos por el movimiento en las imágenes de GBC y de ALFF, se consideraron como covariables (*nuisance variables*) dentro de los modelos lineales al movimiento medio y al valor promedio de cada mapa. Se corrigió por múltiples comparaciones con un umbral de p 0.05 usando el método TFCE. Los valores de p mostrados son siempre corregidos, excepto un pequeño clúster de incremento de conectividad en la amígdala izquierda. Adicionalmente, en analogía con los análisis de difusión, se sacaron los valores medios de GBC y ALFF de los clústeres significativos a nivel de vóxel y se estudiaron posibles correlaciones con las variables clínicas de severidad (BSL-23) y esferas de regulación emocional e impulsividad de la escala DIB-R en la muestra de pacientes.

### 3.5.2.5. Análisis de la convergencia anatómica de anomalías en difusión y en resting state.

Finalmente, se evaluó la confluencia anatómica de las alteraciones halladas en MD, FA, GBC y ALFF, superponiendo las imágenes que contenían los clusters significativos para cada una de estas variables. Si bien se utilizaron intersecciones lógicas para detectar la superposición anatómica entre modalidades (*tight convergence*), las imágenes de las uniones lógicas incluyendo grupos no superpuestos se inspeccionaron visualmente para describir, de manera informal, aquellas regiones anatómicas del cerebro que contenían anomalías de diferentes modalidades.

**Figura 2. Explicación de las variables extraídas de las secuencias de difusión y resting state.**



**Fig. 2 Cont.** Los valores de (A) difusividad media (MD) y (B) anisotropía fraccional (FA) se extraen de las imágenes de **difusión**. Los valores de (C) conectividad cerebral global (GBC) y (D) amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF) se calculan a partir de las imágenes funcionales de **resting-state**. (A) La difusividad media mide el promedio de la difusión del agua en los tres ejes ortogonales de máxima difusión posible en cada vóxel del parénquima cerebral. (B) La anisotropía fraccional cuantifica el grado de direccionalidad de la difusión (excentricidad del elipsode de difusión) en la sustancia blanca. (C) La conectividad cerebral global en cada vóxel corresponde a la media de los valores absolutos de correlación de cada vóxel con el resto de vóxeles de sustancia gris del cerebro, utilizando una resolución baja (tamaño de vóxel 4 x 4 x 4 mm). Este valor es un indicador del promedio de conectividad funcional de cada vóxel con el resto del cerebro. (D) La amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia de cada vóxel de sustancia gris se obtiene promediando los estimadores del espectro en el intervalo 0.01–.01 Hz, y es usado como un indicador de la actividad espontánea en cada vóxel.

*ALFF, amplitude of low-frequency fluctuations; FA, fractional anisotropy; GBC, global brain connectivity; L, length quantified by the number of Fourier coefficients in the interval; MD, mean diffusivity.*



## 4. RESULTADOS

**NOTA:**

Debido al orden de producción científica y el sentido de la combinación de las diferentes modalidades de análisis, los resultados para cada modalidad de análisis en neuroimagen estructural (MRI) y funcional (fMRI) se hallan en los estudios referenciados a continuación:

**Neuroimagen estructural (MRI):**

- Análisis *Voxel-Based Morphometry* (VBM).
- Análisis basados en el proceso de difusión molecular (DTI).

ESTUDIO 1.  
ESTUDIO 3.

**Neuroimagen funcional (fMRI):**

- fMRI y paradigma cognitivo.
- fMRI basada en imágenes en reposo (*resting state*).

ESTUDIO 2.  
ESTUDIO 3.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Estudio 1

***Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: a VBM study.***

PLOS ONE

IMPACT FACTOR 2018: 2,776 QUARTIL 2018: Q2.

**NOTA:**

Acceso Pubmed Open Access. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946>

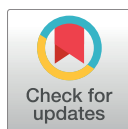




## RESEARCH ARTICLE

# Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: A VBM study

Salvatore Aguilar-Ortiz<sup>1,2,3☯</sup>, Pilar Salgado-Pineda<sup>1,4☯</sup>, Josep Marco-Pallarés<sup>5‡</sup>, Juan C. Pascual<sup>4,6☯</sup>, Daniel Vega<sup>7‡</sup>, Joaquim Soler<sup>4,6☯</sup>, Cristina Brunel<sup>1,2☯</sup>, Ana Martín-Blanco<sup>6☯</sup>, Angel Soto<sup>7‡</sup>, Joan Ribas<sup>7‡</sup>, Teresa Maristany<sup>8‡</sup>, Salvador Sarró<sup>1,4☯</sup>, Raymond Salvador<sup>1,4☯</sup>, Antoni Rodríguez-Fornells<sup>5‡</sup>, Edith Pomarol-Clotet<sup>1,4☯\*</sup>, Peter J. McKenna<sup>1,4☯</sup>



**1** FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain, **2** Benito Menni Centre Assistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain, **3** Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. PhD Programme, Doctorat de Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain, **4** CIBERSAM, Barcelona, Spain, **5** Faculty of Psychology, University of Barcelona, Bellvitge Hospital, Barcelona Spain, **6** Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona Spain, **7** Servei de Psiquiatria i Salut Mental, Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada Spain, **8** Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain

 OPEN ACCESS

**Citation:** Aguilar-Ortiz S, Salgado-Pineda P, Marco-Pallarés J, Pascual JC, Vega D, Soler J, et al. (2018) Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: A VBM study. PLoS ONE 13(2): e0191946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946>

**Editor:** Iratxe Puebla, Public Library of Science, UNITED KINGDOM

**Received:** February 8, 2016

**Accepted:** January 15, 2018

**Published:** February 21, 2018

**Copyright:** © 2018 Aguilar-Ortiz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files. T-test maps of Figures 1 and 3 are available via the neurovault.org platform. The route is the following: Figure 1: <https://neurovault.org/images/58125/>; Figure 3: <https://neurovault.org/images/58126/>.

**Funding:** This work was supported by the Catalanian Government (2014SGR1573), the foundation La Fundació La Marató de TV3 (2009-

☯ These authors contributed equally to this work.

☯ Current address: FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

‡ These authors also contributed equally to this work.

\* [epomarol-clotet@fidmag.com](mailto:epomarol-clotet@fidmag.com)

## Abstract

### Background

Structural imaging studies of borderline personality disorder (BPD) have found regions of reduced cortical volume, but these have varied considerably across studies. Reduced hippocampus and amygdala volume have also been a regular finding in studies using conventional volumetric measurement. How far comorbid major depression, which is common in BPD and can also affect in brain structure, influences the findings is not clear.

### Methods

Seventy-six women with BPD and 76 matched controls were examined using whole-brain voxel-based morphometry (VBM). The hippocampus and amygdala were also measured, using both conventional volume measurement and VBM within a mask restricted to these two subcortical structures. Lifetime history of major depression was assessed using structured psychiatric interview.

### Results

At a threshold of  $p = 0.05$  corrected, the BPD patients showed clusters of volume reduction in the dorsolateral prefrontal cortex bilaterally and in the pregenual/subgenual medial frontal

092410) and two Miguel Servet Research Contract grants (CP10/00596 to EP-C and CP13/00018 to RS) from the Plan Nacional de I+D+i and co-funded by the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación and the European Regional Development Fund (FEDER).

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

cortex. There was no evidence of volume reductions in the hippocampus or amygdala, either on conventional volumetry or using VBM masked to these regions. Instead there was evidence of right-sided enlargement of these structures. No significant structural differences were found between patients with and without lifetime major depression.

## Conclusions

According to this study, BPD is characterized by a restricted pattern of cortical volume reduction involving the dorsolateral frontal cortex and the medial frontal cortex, both areas of potential relevance for the clinical features of the disorder. Previous findings concerning reduced hippocampus and amygdala volume in the disorder are not supported. Brain structural findings in BPD do not appear to be explainable on the basis of history of associated lifetime major depression.

## Introduction

Borderline personality disorder (BPD) is characterized by identity disturbance, unstable and intense interpersonal relationships, impulsive and self-damaging behavior, anger dyscontrol, affective instability, problems tolerating being alone, and chronic feelings of emptiness [1,2]. Transient and stress-related psychosis-like manifestations are also a recognized feature of the disorder [3] and a proportion of patients have more enduring psychotic symptoms, especially hallucinations [4,5]. A clinical association with major affective disorder is increasingly recognized [6–8], with up to 80% of patients meeting criteria for major depressive disorder at some point in their lives [9]; and approximately 20% meeting criteria for bipolar I or II disorder [10]. A link with post-traumatic stress disorder has been proposed but is currently not unequivocally established [11].

Biological factors in BPD are a focus of considerable current interest, with genetic, neuroendocrine and brain imaging studies all reporting positive findings [2,12,13]. Structural imaging studies in particular have implicated the amygdala and hippocampus, with reduced volume of these structures being found in two meta-analyses [14,15]. Cortical volume reductions have also been found in studies examining selected regions of interest (ROIs), including in the anterior cingulate cortex, the orbitofrontal cortex and the right parietal cortex [16–19].

Around 10 studies to date have also examined brain structure in BPD using voxel-based morphometry (VBM) [20]. This technique has advantages over conventional brain volume measurement in that it examines across the whole brain and so can detect changes that may be small and/or do not correspond to accepted anatomical subdivisions. The majority of these studies have been small (range 7–34 patients and corresponding numbers of controls), although two recent studies compared 68 patients and 52 controls [21] and 60 patients and 60 controls [22], respectively. A meta-analysis of these studies [23] found support for volume reductions in the pars opercularis and triangularis of the right inferior frontal gyrus, and in parts of the temporal lobe cortex bilaterally, and less robustly in the precentral gyrus and the right superior frontal gyrus. Volume increases were found in the right cerebellum, the right supplementary motor area, the left rolandic operculum and the right middle frontal gyrus. This meta-analysis also found pooled evidence for volume reductions in the right hippocampus, and less robustly in the left hippocampus using VBM.

Both major depression [24,25] and bipolar disorder [26–28], are known to be associated with cortical volume reductions. Reduced volume of the hippocampus is also a feature of major depression [24], and has recently been found in bipolar disorder as well in a large study [29].

Nevertheless, whether this is a factor relevant to the brain structural findings in BPD has been examined in relatively few studies, either using conventional volumetric measurement [16,17,30,31] or VBM [32,33]. Nor was history of affective disorder examined as a moderating factor in the above meta-analysis of voxel-based studies [23].

In the present study we aimed to evaluate brain structural abnormalities using VBM and whole-brain analysis in a relatively large sample of patients with BPD and well-matched healthy controls. We examined hippocampal and amygdala volume using both voxel-based and conventional measurement techniques. Additionally, we considered the question of to what extent any brain structural differences from controls found might be related to history of major depressive disorder in the patients.

## Material and methods

### Subjects

Seventy-six female out-patients with BPD were recruited from two hospitals in Barcelona with specialized units for the disorder: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and the Consorci Sanitari de l'Anoia. Participants were recruited from December 2010 to September 2011. Although a small number of men were also seen over this period, it was decided not included them in order to avoid the potential noise due to normal gender differences in brain structure [34].

Inclusion criteria were: 1) diagnosis of BPD made according DSM-IV criteria; this was made on the basis of the Spanish version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID II) [35]; patients were also required to score above the cutoff (score  $\geq 6$ ) on the Spanish Revised Diagnostic Interview for Borderlines [36] (DIB-R). 2) age between 18 and 55 years, 3) right-handed; and 4) having an IQ in the normal range (based on available clinical information plus an IQ-estimate based on two subsets of the WAIS-III: Vocabulary and Matrix Reasoning).

Exclusion criteria included: IQ under 70, a history of brain trauma (as indexed by skull fracture, loss of consciousness for more than 24 hours or presence of post-traumatic amnesia) or neurological disease, or having shown alcohol/substance abuse or dependence within the six months prior to participation. Patients were assessed for presence of other mental disorders, specifically schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and major depressive disorder, using the lifetime version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) [37]. Any who had a history of schizophrenia, schizoaffective disorder or bipolar disorder were excluded. Those with a history of major depressive disorder were not excluded, but presence of such episodes was recorded (see below). Patients with current major depression were excluded.

Forty-one of the patients were on psychotropic medication. Twenty-one were taking antidepressants (12 with adjunctive mood stabilizer, 9 without mood stabilizer). Four patients were taking antipsychotics (2 with adjunctive mood stabilizer, 2 without mood stabilizer). Seven patients were treated with both, antidepressants and antipsychotics (6 with adjunctive mood stabilizer, 1 without mood stabilizer). Seven patients were on mood stabilizers alone.

The control sample consisted of 76 right-handed healthy women selected to be age and IQ-matched to the patients. They were recruited from non-medical staff working in a hospital (Benito Menni CASM), their relatives and acquaintances, and also from sources in the community who were recruited by advertisement, and word of mouth. They met the same

exclusion criteria as the BPD group. They were interviewed by a clinical psychologist or psychiatrist and were excluded if they reported a history of any psychiatric disorder or were taking any type of psychotropic medication other than non-regular use of benzodiazepines or other similar drugs for insomnia. They were also questioned about family history of mental illness and excluded if a first-degree relative had experienced symptoms consistent with major psychiatric disorder.

The study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki and was approved by the relevant research ethics committee (Comité Ético de Investigación Clínica de las Hermanas Hospitalarias, Barcelona). Written informed consent was obtained for all subjects. The participants did not receive any economic compensation.

### Clinical assessment

All patients were assessed by clinical psychologists who were experienced in the evaluation and treatment of BPD. Symptom measures included: 1) The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II) [35,38]. 2) The Spanish version of the Revised Diagnostic Interview for Borderlines (DIB-R) [36]. This is a semi-structured interview, which assesses features of BPD over the last two years. The Spanish version has shown good psychometric properties regarding internal consistency (Cronbach's alpha: 0.89), inter-rater reliability (within-class correlation: 0.94), sensitivity (0.81), and specificity (0.94). 3) The Spanish version of Borderline Symptom List– 23 (BSL-23) [39,40]. This is a self-rating instrument used to assess the type and severity of symptoms seen in BPD. It represents a shortened form of BSL-95, and includes 23 items from the original 95 that have high sensitivity to change and high ability to discriminate BPD from other pathologies. We used a validated Spanish version with good psychometric properties in terms of total internal consistency (Cronbach's alpha: 0.936), one-week temporal reliability ( $r = 0.73$ ), correlation with DIB-R scores and discrimination among different levels of BPD severity. For technical reasons it was only possible to carry out the BSL-23 on 54 patients.

Presence or absence of comorbid major depressive disorder was established from the lifetime SCID-I [37].

### Image acquisition and pre-processing

All subjects underwent a single MRI scanning session using a 1.5 Tesla GE Signa scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) located at the Sant Joan de Déu Hospital in Barcelona (Spain). High resolution structural T1 MRI data were acquired with the following acquisition parameters: matrix size 512x512; 180 contiguous axial slices; voxel resolution 0.47x0.47x1 mm<sup>3</sup>; echo (TE), repetition (TR) and inversion (TI) times, (TE/TR/TI) = 3.93 ms/2000 ms/710 ms respectively; flip angle 15 degrees.

### Whole-brain analysis

Structural data was analyzed with FSL-VBM [41], <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), an optimized VBM protocol [42] carried out with FSL tools [43]. This method takes TIV into account. First, structural images were brain-extracted and gray matter-segmented before being registered to the MNI 152 standard space using non-linear registration [44]. The resulting images were averaged and flipped along the x-axis to create a left-right symmetric, study-specific gray matter template. Secondly, native gray matter images were non-linearly registered to this study-specific template and 'modulated' to correct for local expansion (or contraction) due to the non-linear component of the spatial transformation. The modulated gray matter images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel with a sigma

of 4 mm. Finally, voxelwise GLM was applied using permutation-based non-parametric testing, correcting across space using the ‘threshold-free cluster enhancement’ (TCFE) method [45].

Group comparison of gray matter VBM images was carried out by fitting general linear models. Statistical significance was assessed through permutation-based non-parametric tests (the randomize function in FSL) [46]. Correction for multiple comparisons was performed using a TCFE FWE-corrected p-value of 0.05.

ROIs based on clusters where there were significant differences between the patients and the controls in the whole brain analysis were extracted and used to examine associations with clinical features (severity of borderline symptomatology and history of major depressive disorder).

### Analysis of hippocampal and amygdala volume

To compare hippocampal and amygdala volumes between groups we defined ROIs for these two structures using the Harvard-Oxford Subcortical atlas provided in the FSL package. Mean volumes for each subject in these ROIs were extracted from the individual GM-maps using FIRST [47], a model-based segmentation/registration tool part of FSL [43] that measures the volume of thalamus, caudate nucleus, putamen, pallidum, nucleus accumbens, hippocampus and amygdala. Volumes were calculated for the left and right hippocampal and amygdala separately and compared between groups using two-tailed t-test to test for differences. Results are presented uncorrected and also corrected for multiple comparisons; given that the volumes would be expected to be independent of each other, Benjamini and Yekutieli’s False Discovery Rate (FDR) for non-independent variables [48] is more appropriate than Bonferroni correction here.

As well as absolute volumes, normalized volumes (i.e. absolute volume divided by overall brain volume) were calculated. Normalized volumes provide a more sensitive measure of regional brain volume differences (for a review see [49]). Overall brain volume was calculated using SIENAX, part of FSL ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/)) [50]. It should be noted that for normalized analysis, to be valid, there should be no difference in mean overall brain volume between the patient and control groups.

For completeness, and to make our examination comparable with previous studies, we also carried out a VBM analysis within the hippocampus and amygdala structure. The VBM approach was identical to the whole-brain FSL-VBM analysis but using a binary mask encompassing the amygdala and hippocampus bilaterally. Results were thresholded at  $t > 2.3$  and TCFE corrected at  $p < 0.05$ .

## Results

### Demographic and clinical data

Demographic data on the patients and controls are shown in [Table 1](#). The two groups were well-matched for age and IQ.

Thirty-nine of the patients had a lifetime history of major depressive disorder and 37 did not. There were no differences between these two patient groups in age ( $33.02 \pm 6.99$  vs  $31.10 \pm 6.93$ ,  $t = 1.19$ ,  $p = 0.23$ ,  $d.f. = 74$ ), IQ ( $98.35 \pm 4.20$  vs  $97.51 \pm 15.19$ ,  $t = 0.25$ ,  $p = 0.80$ ,  $d.f. = 74$ ), or in DIB-R ( $7.79 \pm 1.10$  vs  $7.75 \pm 1.25$ ,  $t = 0.42$ ,  $p = 0.67$ ,  $d.f. = 74$ ) and BSL-23 scores ( $55.40 \pm 23.80$  vs  $34.91 \pm 26.01$ ,  $t = 1.64$ ,  $p = 0.10$ ,  $d.f. = 74$ ).

Twenty-four of the BPD patients (31.15%) had no comorbid personality disorder (SCID II data were missing for 6 patients). Twenty-three (30.26%) had one comorbid personality disorder, most frequently showing passive-aggressive, dependent-depressive or paranoid features.

**Table 1. Demographic and clinic characteristics of patients and controls.** All comparisons are two-tailed. Data for IQ were missing from 6 patients and 6 healthy controls (replaced by the group mean). BSL-23 scores were only available for 54 patients.

|   | Patients (n = 76) | Controls (n = 76) | t-value (d.f.) | P value |
|---|-------------------|-------------------|----------------|---------|
| Age (years)                                       | 32.09±6.98        | 33.55±12.264      | 0.902 (150)    | 0.37    |
| IQ  | 97.34 ± 13.90     | 98.86 ± 10.07     | 0.768 (144)    | 0.44    |
| DIB-R total                                       | 7.82 ± 1.18       | -                 |                | -       |
| BSL-23 total                                      | 55.48 ± 25.29     | -                 |                | -       |
| Lifetime major depressive disorder present/absent | 39/37             | -                 |                | -       |

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946.t001>

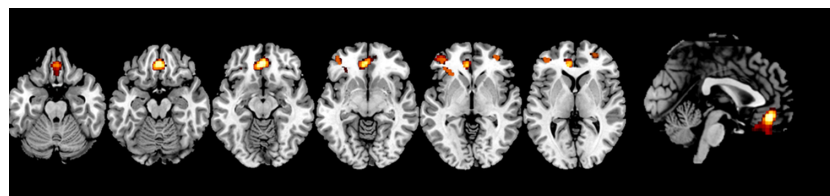
Fourteen (18.42%) had two comorbid personality disorders. Eight (10.52%) had three comorbid personality disorders. Two patients (2,60%) of 76 patients had four comorbid personality disorders. Further details are shown in the Supplementary Material, [S5 Table](#).

### Whole-brain VBM analysis

The findings are shown in [Fig 1](#) (note: T-test maps are available in neurovault route: <https://neurovault.org/images/58125/>). Compared to the healthy subjects, the patients with BPD showed three clusters of gray matter reduction, all in the frontal cortex. A cluster of 1014 voxels was seen in the medial frontal cortex, located mostly subgenually, extending from the gyrus rectus to the anterior cingulate gyrus and including part of the orbitofrontal cortex (peak at [MNI: 2, 40, -14], BA 11,  $t = 4$ ,  $p = 0.01$ ). There were also two roughly symmetrical clusters in the lateral frontal cortex, (left: 341 voxels peak at [MNI: -38, 46, 4], BA 47,  $t = 3.12$ ,  $p = 0.02$ ; right: 66 voxels, peak at [MNI: 30, 50, 2], BA 47,  $t = 3.61$ ,  $p = 0.04$ ).

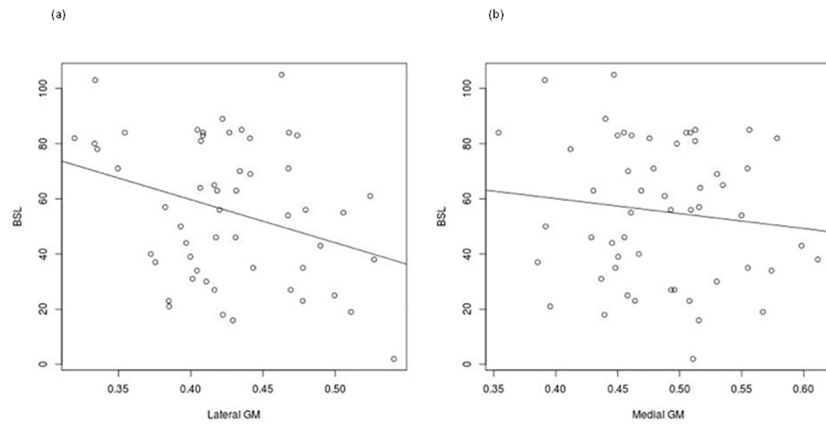
### Relationship of changes found in the whole brain analysis to clinical features

A Shapiro-Wilk normality test was used to verify the normality of distribution of the BSL scores ( $W = 0.96$ ,  $p = 0.77$ ) and gray matter volumes in the combined lateral ROI ( $W = 0.98$ ,  $p = 0.53$ ) and the medial ROI ( $W = 0.99$ ,  $p = 0.87$ ). There was a significant negative correlation between the BSL-23 score and mean volume in the combined lateral frontal ROI ( $r = -0.32$ ;  $p = 0.02$ ). This remained significant after controlling for age ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.002$ ) but became insignificant after controlling for IQ ( $r = -0.16$ ,  $p = 0.25$ ). The correlation between BSL-23 score and the medial frontal ROI was not significant. There were no significant correlations between DIB-R total score and mean volumes in either the medial frontal ROI ( $r = 0.14$ ;



**Fig 1. Whole-brain VBM comparison of the BPD patients and controls.** Cluster of volume reduction in BPD located in medial frontal cortex and in lateral frontal cortex. The right side of the image is the right side of the brain. Slice labels from left to right z (MNI) = 23 -17 -13 -8 2 4.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946.g001>



**Fig 2. Scatter plots of correlations between: a) mean volume in the combined lateral frontal region and BSL-23 scores, b) mean volume in the medial ROI and BSL-23 scores.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946.g002>

$p = 0.23$ ) or the combined left and right lateral frontal ROIs ( $r = -0.06$ ;  $p = 0.63$ ). Scatter plots are shown in Fig 2.

There were no differences in GM volume between patients with and without history of MDD in either of the two ROIs (medial ROI: MDD mean =  $0.48 \pm 0.06$ ; no MDD mean =  $0.48 \pm 0.05$ ;  $t = -0.03$ ;  $p = 0.97$ . combined lateral ROI: MDD mean =  $0.42 \pm 0.05$ ; no MDD mean =  $0.43 \pm 0.06$ ;  $t = 0.70$ ;  $p = 0.48$ ).

Scatterplots of the mean volumes of the same two ROIs in the 11 patients who were taking antipsychotic medication and the 65 who were not are shown in Supplementary Material, S1 Fig. It can be seen that there is no obvious tendency for the treated patients to have larger or smaller volumes. Given the small number of treated patients statistical analysis was not considered feasible. Individual values are shown in Supplementary Material, S6 Table.

### Hippocampal and amygdala volumes

Absolute volumes for these structures are shown in Table 2. The right amygdala was significantly larger in the patients, but this difference became nonsignificant after FDR correction. All other differences in absolute volumes were nonsignificant.

There was no difference in intracranial volume between the two groups (patients  $1055784 \pm 76261.7 \text{ mm}^3$  vs controls  $1069951 \pm 74217.98 \text{ mm}^3$ ,  $t = 1.16$ ;  $p = 0.25$ ). Comparison of normalized hippocampal and amygdala volumes again revealed enlargement in the right amygdala in the patients, which became nonsignificant after FDR correction (see Supplementary Material, S7 Table).

**Table 2. Absolute volumes of hippocampus and amygdala ( $\text{mm}^3$ ) in the patients and controls.** All p-values are two-tailed. All d.f. = 150.

| Structure         | BPD (n = 76)   | Controls (n = 76) | t     | p     | p-FDR corrected |
|-------------------|----------------|-------------------|-------|-------|-----------------|
| Left amygdala     | 1044.70±165.21 | 1043.865±155.91   | -0.03 | 0.97  | 0.97            |
| Right amygdala    | 967.17±189.49  | 907.169±181.73    | -1.99 | 0.048 | 0.19            |
| Left hippocampus  | 3425.40±346.53 | 3510.55±364.28    | 1.48  | 0.14  | 0.28            |
| Right hippocampus | 3486.91±403.06 | 3536.23±356.68    | 0.80  | 0.43  | 0.57            |

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946.t002>

There were no differences in absolute hippocampus volume between the patients with and without a history of major depression (left:  $3451.63 \pm 356.74 \text{ mm}^3$  vs  $3397.74 \pm 338.10 \text{ mm}^3$ ;  $t = -0.67$ ,  $p = 0.50$ ; right:  $3509.50 \pm 387.47 \text{ mm}^3$  vs  $3463.10 \pm 422.90 \text{ mm}^3$ ;  $t = -0.50$ ,  $p = 0.62$ ), or for absolute amygdala volume (left:  $1015.79 \pm 169.63 \text{ mm}^3$  vs  $1075.16 \pm 156.93 \text{ mm}^3$ ;  $t = 1.58$ ,  $p = 0.12$ ; right:  $970.86 \pm 188.24 \text{ mm}^3$  vs  $963.28 \pm 193.32 \text{ mm}^3$ ;  $t = 0.173$ ,  $p = 0.86$ ). (All d.f. = 74) Results were similar using normalized volumes (see Supplementary Material, [S8 Table](#)).

VBM analysis masked to the hippocampal and amygdala ROIs revealed that, compared to controls, patients showed clusters of increased gray matter volume in the right hippocampus (120 voxels; peak at [MNI: 32, -22, -12],  $t = 4.43$ ,  $p = 0.02$ ) and in the right amygdala (53 voxels; peak at [MNI: 22, -4, -24],  $t = 3.37$ ,  $p = 0.03$ ) (see [Fig 3](#); note: T-test maps are available in neurovault route: <https://neurovault.org/images/58126/>).

Scatterplots of the mean volumes hippocampal and amygdala ROIs in the 11 patients who were taking antipsychotic medication and the 65 who were not are shown in Supplementary Material, [S1 Fig](#). Once again there is no obvious tendency for the treated patients to have larger or smaller volumes. Given the small number of treated patients statistical analysis was not considered feasible. Individual values are shown in Supplementary Material, [S6 Table](#).

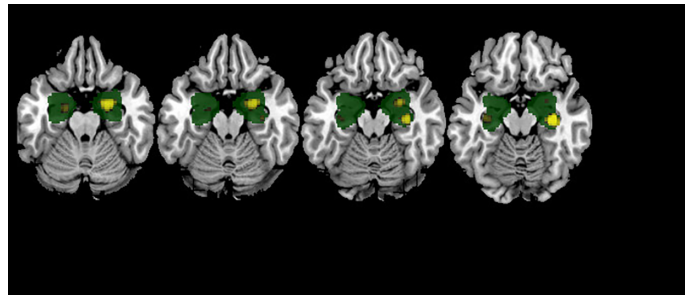
## Discussion

The present study, which applied whole-brain VBM with correction to a largest sample of patients and controls, found volume decreases in the dorsolateral prefrontal cortex bilaterally and the ventromedial frontal cortex, particularly the subgenual portion of this. Examination of the hippocampus and amygdala using both conventional volume measurement and VBM failed to confirm previous findings of volume reductions and, if anything, pointed to enlargement. Relationships between volume abnormalities and history of major depression were not seen.

Our finding of volumetric abnormality in the dorsolateral prefrontal cortex could be considered to be consistent with the view that some of the clinical features of BPD, such as impulsiveness and emotional instability reflect frontal lobe dysfunction. Neuropsychological and functional neuroimaging studies of BPD have also been interpreted as supporting a basis for the disorder in altered fronto-limbic function [2,51,52]. However, the neuropsychological findings in BPD have been quite variable, and a meta-analysis did not find any clear evidence for impairment on executive tasks [53]. Functional imaging studies using behavioral inhibition tasks such as the Stroop test and the Go-No Go paradigm have mostly not found reduced prefrontal activations in BPD patients, although this has been demonstrated when an emotional component has been incorporated into the tasks [54]. Our own finding that there was a significant negative correlation between volume in this region and the BSL-23 score, is also open to other interpretations, since it became insignificant when IQ was controlled for, in keeping with studies that have found the volume of this regions to be associated with intelligence [55].

Our study did not find expected volume reductions in the amygdala or hippocampal volume in BPD. The absence of such a finding in the VBM comparison is not unexpected since, for a number of methodological reasons, whole-brain VBM is less sensitive to volume alterations in small subcortical structures than large cortical areas (eg see [56,57]). However, volume reductions in these structures were also not seen when ROI analysis were employed, which instead found evidence for an increase in the right amygdala volume in the BPD patients (although only significantly without correction for multiple comparisons). This finding goes against two meta-analyses of ROI studies [14,15]. The reason or reasons for this discrepancy are obscure, although the fact that our study was considerably larger than the studies contributing to the two ROI-based meta-analysis might be important. VBM analysis masked





**Fig 3. Clusters of increased volume on VBM within the bilateral hippocampus/amygdala mask (mask shown in green).** Increased gray matter volume in right amygdala ( $p = 0.02$ ) and right hippocampus ( $p = 0.03$ ) is shown in yellow. The right side of the image is the right side of the brain. Slices labels:  $z$  (MNI) -22 -20 -18 -16.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191946.g003>

to the hippocampus and amygdala also tended to support a finding of right-sided enlargement in both structures. This was found to be restricted to a small area in both structures, something that could reflect either a genuine localization of the enlargement, or alternatively could simply be where a generalized enlargement was most marked and became suprathreshold.

There was little to suggest from our study that brain volume reductions in BPD are explainable in terms of co-existent major depression, which is itself associated with cortical and hippocampal volume reductions [33]. Nevertheless, the pattern of cortical volume reductions we found is not dissimilar to that seen in major depression. Thus, a meta-analysis of VBM studies of major depressive disorder by Bora et al [25] found a single volume of volume reduction in the medial frontal cortex. This was located more rostrally and closer to the genu of the corpus callosum than the corresponding cluster in our BPD patients. When a less conservative threshold was used, this cluster extended more rostrally and also into the subgenual anterior cingulate cortex. An additional cluster of volume reduction in the right dorsolateral frontal cortex also appeared at this lower threshold.

One possible interpretation of this similarity is that some of the brain structures affected in both BPD and affective disorder are involved in the normal regulations of mood. Of relevance here is a theoretical review by Price and Drevets [58]: they noted that the medial frontal/orbitofrontal cortex has anatomical connections to the amygdala, ventral striatum and the hypothalamus, and has also been found to show functional imaging changes in both major depression and normal sadness. Accordingly, they argued that this cortical region is involved in 'forebrain modulation of visceral function in response to sensory or emotive stimuli', something that could easily translate into a role in emotional and mood disorders in humans.

Some limitations of our study need to be acknowledged. First, some patients with BPD were taking antipsychotic and antidepressant medication, something that has the potential to affect brain structure, at least in the case of antipsychotics. Secondly, BPD is associated with other comorbidities besides major affective disorder which may affect brain structure, including alcohol/drug abuse [59,60] and also perhaps post-traumatic stress disorder, although this last association is currently undecided [11]. We only excluded substance abuse within the six prior months to participation but we did not examine patients for history of post-traumatic stress disorder. Finally, in contrast to some but not all VBM studies of BPD, the healthy controls in this study were not screened for presence of axis II disorders, ie personality disorders. This might account for some of the heterogeneity among the findings to date.

## Supporting information

**S1 Table. Sociodemographic and clinical data from borderline subjects and healthy subjects.**

(XLSX)

**S2 Table. Amygdala and hippocampal volumes from borderline subjects and healthy subjects (mm<sup>3</sup> and corrected).**

(XLSX)

**S3 Table. Cluster characteristics in the whole-brain VBM comparison between borderline subjects and healthy subjects.**

(DOCX)

**S4 Table. Relationship of changes found in the whole brain analysis to clinical features: BSL-23 and DIB-R scores.**

As seen in article, there was a significant negative correlation between the BSL-23 score and mean volume in the combined lateral frontal ROI ( $r = -0.32$ ;  $p = 0.02$ ). This remained significant after controlling for age ( $r = -0.41$ ,  $p = 0.002$ ) but became insignificant after controlling for IQ ( $r = -0.16$ ,  $p = 0.25$ ). The correlation between BSL-23 score and the medial frontal ROI was not significant. There were no significant correlations between DIB-R total score and mean volumes in either the medial frontal ROI ( $r = 0.14$ ;  $p = 0.23$ ) or the combined left and right lateral frontal ROIs ( $r = -0.06$ ;  $p = 0.63$ ).

(XLSX)

**S5 Table. Comorbid personality disorders in the sample of Borderline Personality Disorder patients.**

As seen in article, 31,15% of patients had no comorbid personality disorder. We summarize all data for each patient. (SCID II data were missing for 6 patients).

(XLSX)

**S6 Table. Individual data of Grey Matter volume of hippocampus, amygdala and ROIs in patients with and without antipsychotics.**

(XLSX)

**S7 Table. Normalized volumes of hippocampus and amygdala in the patients and controls.**

(DOCX)

**S8 Table. Normalized volumes of hippocampus and amygdala in the patients with and without Major Depressive Disorder (MDD) history.**

(DOCX)

**S9 Table. Volumes of Grey Matter (GM), White Matter (WM), Cerebro Spinal Fluid (CSF) and Intracranial Total Volume (ICTV) in Borderline patients and controls.**

(XLS)

**S1 Fig. Scatterplots of amygdala, hippocampus, Lateral ROI and Medial ROI volumes: Comparison between patients with and without antipsychotic treatment.**

(PDF)

## Acknowledgments

This work was supported by the Catalanian Government (2014SGR1573), the foundation La Fundació La Marató de TV3 (2009–092410) and two Miguel Servet Research Contract grants (CP10/00596 to EP-C and CP13/00018 to RS) from the Plan Nacional de I+D+i and co-funded

by the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación and the European Regional Development Fund (FEDER).

## Author Contributions

**Conceptualization:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Juan C. Pascual, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Ana Martin-Blanco, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Antoni Rodríguez-Fornells, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Data curation:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Josep Marco-Pallarés, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Cristina Brunel, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Formal analysis:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Cristina Brunel, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Funding acquisition:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Cristina Brunel, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Investigation:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Josep Marco-Pallarés, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Ana Martin-Blanco, Angel Soto, Joan Ribas, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Antoni Rodríguez-Fornells, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Methodology:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Josep Marco-Pallarés, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Ana Martin-Blanco, Angel Soto, Joan Ribas, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Antoni Rodríguez-Fornells, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Project administration:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Resources:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Cristina Brunel, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Software:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Supervision:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Joaquim Soler, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Validation:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Angel Soto, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Visualization:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Writing – original draft:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Josep Marco-Pallarés, Juan C. Pascual, Daniel Vega, Joaquim Soler, Cristina Brunel, Ana Martin-Blanco, Teresa Maristany, Salvador Sarró, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

**Writing – review & editing:** Salvatore Aguilar-Ortiz, Pilar Salgado-Pineda, Raymond Salvador, Edith Pomarol-Clotet, Peter J. McKenna.

## References

1. Gunderson JG, Zanarini MC. Current overview of the borderline diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 1987; 48 Suppl: 5–14.
2. Leichsenring F, Leibling E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *Lancet* (London, England). 2011; 377: 74–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61422-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61422-5)
3. Zanarini MC, Frankenburg FR, Wedig MM, Fitzmaurice GM. Cognitive experiences reported by patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 671–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010055> PMID: 23558452
4. Slotema CW, Daalman K, Blom JD, Diederens KM, Hoek HW, Sommer IEC. Auditory verbal hallucinations in patients with borderline personality disorder are similar to those in schizophrenia. *Psychol Med*. 2012; 42: 1873–8. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000165> PMID: 22336487
5. Pearse LJ, Dibben C, Ziauddeen H, Denman C, McKenna PJ. A study of psychotic symptoms in borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2014; 202: 368–71. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000132> PMID: 24727723
6. Koenigsberg HW, Anwunah I, New AS, Mitropoulou V, Schopick F, Siever LJ. Relationship between depression and borderline personality disorder. *Depress Anxiety*. 1999; 10: 158–67. PMID: 10690577
7. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 533–45. PMID: 18426259
8. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 2108–14. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2108> PMID: 15514413
9. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1733–9. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1733> PMID: 9842784
10. Zimmerman M, Morgan TA. The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15: 155–69. PMID: 24174890
11. Frías Á, Palma C. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and borderline personality disorder: a review. *Psychopathology*. 2015; 48: 1–10. <https://doi.org/10.1159/000363145> PMID: 25227722
12. Lis E, Greenfield B, Henry M, Guilé JM, Dougherty G. Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 2007; 32: 162–73. PMID: 17476363
13. Wingenfeld K, Spitzer C, Rullkötter N, Löwe B. Borderline personality disorder: hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35: 154–70. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.014> PMID: 19837517
14. Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, Porto CR, Caminha RM, de Oliveira IR. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord*. 2009; 23: 333–45. <https://doi.org/10.1521/pedi.2009.23.4.333> PMID: 19663654
15. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res*. 2012; 201: 245–52. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.02.012> PMID: 22507760
16. Brambilla P, Soloff PH, Sala M, Nicoletti MA, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res*. 2004; 131: 125–33. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2004.04.003> PMID: 15313519
17. Irlé E, Lange C, Sachsse U. Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 173–82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.004> PMID: 15652877
18. Lyoo IK, Han MH, Cho DY. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord*. 1998; 50: 235–43. PMID: 9858082
19. Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, et al. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 614–23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.029> PMID: 15993861
20. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000; 11: 805–21. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582> PMID: 10860804

21. Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 516–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.003> PMID: 22336640
22. Niedtfeld I, Schulze L, Krause-Utz A, Demirakca T, Bohus M, Schmahl C. Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One.* 2013; 8: e65824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065824> PMID: 23776553
23. Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I. Neural Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder: A Multimodal Meta-Analysis. *Biol Psychiatry.* 2016; 79: 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.027> PMID: 25935068
24. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22: 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.05.003> PMID: 21723712
25. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord.* 2012; 138: 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049> PMID: 21511342
26. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009; 195: 194–201. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059717> PMID: 19721106
27. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2010; 67: 1097–105. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.020> PMID: 20303066
28. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TF, Nugent AC, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* 2012; 14: 135–45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x> PMID: 22420589
29. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2016; <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227> PMID: 26857596
30. Sala M, Caverzasi E, Lazzaretti M, Morandotti N, De Vidovich G, Marraffini E, et al. Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *J Affect Disord.* 2011; 131: 417–21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.036> PMID: 21211852
31. Zetzsche T, Frodl T, Preuss UW, Schmitt G, Seifert D, Leinsinger G, et al. Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry.* 2006; 60: 302–10. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.020> PMID: 16476409
32. Soloff P, Nutsche J, Goradia D, Diwadkar V. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.* 2008; 164: 223–36. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.02.003> PMID: 19019636
33. Labudda K, Kreisel S, Beblo T, Mertens M, Kurlandchikov O, Bien CG, et al. Mesiotemporal volume loss associated with disorder severity: a VBM study in borderline personality disorder. *PLoS One.* 2013; 8: e83677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083677> PMID: 24367606
34. Sacher J, Neumann J, Okon-Singer H, Gotowiec S, Villringer A. Sexual dimorphism in the human brain: evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging.* 2013; 31: 366–75. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.007> PMID: 22921939
35. Gómez Beneyto M, Villar M, Renovell M, Pérez F, Hernández M LC. The diagnosis of personality disorder with a modified version of the SCID II in a Spanish clinical sample. *J Pers Disord.* 1994; 8: 104–10.
36. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, et al. [Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R)]. *Actas españolas Psiquiatr.* 32: 293–8.
37. First MB. *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV- SCID-I.* Barcelona: Masson. 1999.
38. Villar García M, Pérez Prieto JF, Hernández Viadel M, Renovell Farré M, Leal Cercos C, Gómez Beneyto M. [Preparation of a SCID-II-based diagnostic tool for personality disorders. Spanish version. Translation and adaptation]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 23: 178–83. PMID: 7484301
39. Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, Stieglitz R-D, Domsalla M, Chapman AL, et al. The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology.* 2009; 42: 32–9. <https://doi.org/10.1159/000173701> PMID: 19023232
40. Soler J, Vega D, Feliu-Soler A, Trujols J, Soto A, Elices M, et al. Validation of the Spanish version of the Borderline Symptom List, short form (BSL-23). *BMC Psychiatry.* 2013; 13: 139. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-139> PMID: 23672691

41. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*. 2007; 130: 2375–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awm184> PMID: 17698497
42. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001; 14: 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786> PMID: 11525331
43. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23 Suppl 1: S208–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051> PMID: 15501092
44. Andersson M, Jenkinson M SS. Non-linear registration, aka Spatial normalisation. *FMRIB Tech Rep*. 2007;TR07JA2.
45. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 2009; 44: 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061> PMID: 18501637
46. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014; 92: 381–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060> PMID: 24530839
47. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011; 56: 907–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046> PMID: 21352927
48. Benjamini Y YD. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat*. 2001; 29: 1165–88.
49. O'Brien LM, Ziegler DA, Deutsch CK, Kennedy DN, Goldstein JM, Seidman LJ, et al. Adjustment for whole brain and cranial size in volumetric brain studies: a review of common adjustment factors and statistical methods. *Harv Rev Psychiatry*. 14: 141–51. <https://doi.org/10.1080/10673220600784119> PMID: 16787886
50. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002; 17: 143–55. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062> PMID: 12391568
51. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet*. 364: 453–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16770-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16770-6) PMID: 15288745
52. Coccaro EF, Sripada CS, Yanowitch RN, Phan KL. Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biol Psychiatry*. 2011; 69: 1153–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.032> PMID: 21531387
53. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res*. 2005; 137: 191–202. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.004> PMID: 16297985
54. Sebastian A, Jung P, Krause-Utz A, Lieb K, Schmahl C, Tüscher O. Frontal dysfunctions of impulse control—a systematic review in borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8: 698. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00698> PMID: 25232313
55. Jung RE H R. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *BehavBrain Sci*. 2007; 30: 135–154.
56. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage*. 2005; 26: 546–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.013> PMID: 15907311
57. Hayasaka S, Nichols TE. Validating cluster size inference: random field and permutation methods. *Neuroimage*. 2003; 20: 2343–56. PMID: 14683734
58. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16: 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.011> PMID: 22197477
59. Schulte T, Oberlin BG, Kareken DA, Marinkovic K, Müller-Oehring EM, Meyerhoff DJ, et al. How acute and chronic alcohol consumption affects brain networks: insights from multimodal neuroimaging. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012; 36: 2017–27. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01831.x> PMID: 22577873
60. Baker STE, Yücel M, Fornito A, Allen NB, Lubman DI. A systematic review of diffusion weighted MRI studies of white matter microstructure in adolescent substance users. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37: 1713–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.015> PMID: 23845745

## 4. RESULTADOS

### 4.2. Estudio 2

*Evidence for Default Mode Network dysfunction in borderline personality disorder.*

PSYCHOLOGICAL MEDICINE

IMPACT FACTOR 2019: 5,641 QUARTIL 2019: Q1.

**NOTA:**

Según normativa y debido a que la publicación no se encuentra disponible en Open Access, se adjunta la última versión previa a la concesión de los derechos de autor a la revista Psychological Medicine. Accepted for publishing 9 July 2019.

**Acceso Pubmed:** <https://dx.doi.org/10.1017/S0033291719001880>





## Psychological Medicine

### Evidence for Default Mode Network dysfunction in borderline personality disorder

Salvatore Aguilar-Ortiz<sup>1,2,3</sup>, Pilar Salgado-Pineda<sup>1,4</sup>, Daniel Vega<sup>6</sup>, Juan C. Pascual<sup>4,7</sup>, Josep Marco-Pallarés<sup>5</sup>, Joaquim Soler<sup>4,7</sup>, Cristina Brunel<sup>1,2</sup>, Ana Martín-Blanco<sup>7</sup>, Ángel Soto<sup>6</sup>, Joan Ribas<sup>6</sup>, Teresa Maristany<sup>8</sup>, Salvador Sarró<sup>1,4</sup>, Antoni Rodríguez-Fornells<sup>5</sup>, Raymond Salvador<sup>1,4</sup>, Peter J. Mckenna<sup>1,4</sup>, Edith Pomarol-Clotet<sup>1,4</sup>.

1 FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona. Spain.

2 Benito Menni Complex Assistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Barcelona. Spain.

3 Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. PhD Programme, Doctorat en Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. Spain.

4 CIBERSAM, Barcelona, Spain.

5 Faculty of Psychology, University of Barcelona, Bellvitge Hospital, Barcelona. Spain.

6 Servei de Psiquiatria i Salut Mental, Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada. Spain.

7 Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain.

8 Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain.

Conflict of interest statement: All authors confirm that they have no conflicts of interest.

### Abstract

**Background:** Although executive and other cognitive deficits have been found in patients with borderline personality disorder (BPD), whether these have brain functional correlates have been little studied. This study aimed to examine patterns of task-related activation and de-activation during performance of a working memory task in patients with the disorder.

**Methods:** Sixty-seven DSM-IV BPD patients and 67 healthy controls underwent fMRI during performance of the n-back task. Linear models were used to obtain maps of within-group activations and areas of differential activation between the groups.

**Results:** On corrected whole-brain analysis, there were no activation differences between the BPD patients and the healthy controls during the main 2-back vs baseline contrast, but reduced activation was seen in the precentral cortex bilaterally and the left inferior parietal cortex in the 2-back vs 1-back contrast. The patients showed failure of de-activation affecting the medial frontal cortex and the precuneus, plus in other areas. The changes did not appear to be attributable to previous history of depression, which was present in nearly half the sample.

**Conclusions:** in this study there was some, though limited, evidence for lateral frontal hypoactivation in BPD during performance of an executive task. BPD also appears to be associated with failure of de-activation in key regions of the Default Mode Network.

## Introduction

Borderline personality disorder (BPD) is characterized by identity disturbance, unstable and intense interpersonal relationships, impulsive and self-damaging behavior, anger dyscontrol, affective instability, problems tolerating being alone, and chronic feelings of emptiness (Gunderson & Zanarini 1987; Leichsenring et al. 2011). The clinical presentation is recognized to be heterogeneous (Smits et al. 2017), and psychosis-like symptoms, especially hallucinations are an additional feature in some patients (Yee et al. 2005; Slotema et al. 2012; Zanarini et al. 2013; Pearse et al. 2014). A clinical association with major affective disorder is also increasingly recognized (Koenigsberg et al. 1999), with up to 80% of BPD patients having met criteria for major depressive disorder at some point in their lives (Zanarini et al. 1998), and approximately 20% for bipolar I or II disorder (Zimmerman & Morgan 2013).

Biological factors are currently considered to be important in BPD, with positive findings being reported in genetic, structural imaging and functional imaging studies (Lis et al. 2007; Leichsenring et al. 2011). Brain functional abnormality, in particular, has mostly been investigated from the perspective of the emotional dysregulation associated with the disorder. Schulze et al. (2016) meta-analyzed 19 studies using emotional tasks (eg recall of conflict-inducing events, facial emotion processing) or cognitive-emotional tasks (eg emotional versions of the Stroop and flanker tasks) in BPD patients and healthy controls. Convergent evidence was found for reduced activation in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) bilaterally, the left lingual gyrus and the left superior parietal gyrus. There was also evidence of increased task-related activation, most robustly in the posterior cingulate gyrus and the left middle temporal gyrus, but also in the left amygdala and hippocampus, among other areas.

Functional imaging of cognition is also of interest in BPD. Evidence of impaired cognitive performance in the disorder was found in a meta-analysis of 10 studies carried out between 1991 and 2004 (Ruocco, 2005). While some of these studies were subsequently criticized on methodological grounds (LeGris & van Reekum 2006), more recent studies have documented circumscribed deficits in executive function and working memory (Beblo et al. 2006; Haaland et al. 2009; Hagenhoff et al. 2013).

Examination of the brain functional correlates of such cognitive impairment, however, has been limited, and almost all studies to date have employed tasks with an emotional component as well. Thus, Holtman et al (2013) examined 16 BPD patients and 24 healthy controls using a task which required inhibition of prepotent responses in the context of either neutral or fearful faces. No areas of significant difference in activation related to cognitive performance were seen in regions of interest (ROI's) placed in the amygdala, the anterior cingulate cortex, the DLPFC and the fusiform face area. Krause-Utz et al (2012) examined 22 BPD patients and 22 healthy controls using the Sternberg working memory task with neutral or emotional pictures as distractors. Whole brain analysis revealed clusters of significantly different activation in the amygdala, the insula, the DLPFC and the anterior cingulate cortex among other areas. However, further examination revealed that the changes all reflected a group of emotionality interaction rather than effects related to the cognitive aspects of the task. Two studies using the go/no-go task (Silbersweig et al. 2007; Jacob et al. 2013), reviewed by Sebastian et al. (2014) failed to find evidence of activation differences in an emotionally neutral condition.

Only one study to date has used a cognitive task without an emotional component. Mensebach et al. (2009) examined 18 BPD patients during word list recall and performance of a verbal fluency task. In the former task, whole brain analysis revealed increased activation in the patients in the posterior cingulate cortex bilaterally, the left middle and superior temporal cortex, the right lateral frontal cortex and the right angular gyrus. In the latter task, the patients again showed a pattern of increased activation, this time affecting the right posterior cingulate cortex, the right fusiform gyrus, the left anterior cingulate cortex, and the left postcentral gyrus.

Examining the brain functional correlates of cognitive task performance in BPD is also of potential interest from another perspective. This is that a number of psychiatric disorders have been found to be characterized not only by activation changes but also by failure of de-activation. This latter abnormality, affecting particularly the medial frontal cortex, has been documented in schizophrenia (eg Pomarol-Clotet et al. 2008; Mannell et al. 2010; Whitfield-Gabrieli et al. 2009; Salgado-Pineda et al. 2011; Schneider et al. 2011; Dreher et al. 2012) and major affective disorder, including both major depression (Broyd et al. 2009; Grimm et al. 2009;

Marchetti et al. 2012) and bipolar disorder (Pomarol-Clotet et al. 2012; Fernández-Corcuera et al. 2013). A not dissimilar pattern of de-activation failure has also been described in autism (Kennedy & Courchesne 2008; Spencer et al. 2012). These changes have been widely interpreted as reflecting dysfunction in the Default Mode Network, a series of brain regions that normally de-activate during performance of tasks requiring external attention, and which include prominently two midline areas, one located anteriorly in the medial prefrontal cortex and the other posteriorly in the posterior cingulate cortex/precuneus (Buckner et al. 2009). The inferior parietal cortex, the hippocampus and the lateral temporal cortex that are also currently considered to form part of the network.

The aim in the present study was to examine brain activations in a large sample of BPD patients during performance of a cognitive, specifically executive, task. We used the n-back paradigm, which has been consistently found to produce activations in the so-called working memory network in normal subjects (Owen et al. 2005), as well as whole brain analysis with correction for multiple comparisons. The second aim was to examine task-related de-activations, for which the n-back task is also appropriate, having been found to reliably produce de-activation in the Default Mode Network in healthy subjects (Pomarol-Clotet et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2009; see also Piccoli et al. 2015).

## Method

### *Participants*

The patient sample consisted of 67 BPD patients (64 women and 3 men) who were recruited from the specialist services of two hospitals in Barcelona, the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and the Consorci Sanitari de l'Anoia. They were part of a total sample of 89 patients, 22 of whom were ultimately not included due to excessive movement during fMRI, poor n-back task performance or self-termination of the scanning because of claustrophobia or fatigue.

The diagnosis of BPD was made according to DSM-IV criteria, using the Spanish version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II) (Villar García et al. 1995). The patients were also required to score above the cutoff (score  $\geq 6$ ) on the Spanish Revised Diagnostic Interview for Borderlines, (DIB-R) (Barrachina et al. 2004). Other inclusion criteria were age between 18 and 55 years; being right-handed; and having an IQ in the normal range (based on educational data plus an IQ estimate based on two subtests of the WAIS-III, Vocabulary and Matrix Reasoning).

Fifty of the 67 patients were taking psychotropic medication: 24 antidepressants (13 with a mood stabilizer as well), 4 antipsychotics (1 with a mood stabiliser as well); and 16 both antidepressants and antipsychotics (4 with a mood stabiliser). Six patients were on mood stabilisers only.

Exclusion criteria were: history of brain trauma (as indexed by skull fracture, loss of consciousness for more than 24 hours or presence of post-traumatic amnesia), presence of neurological disease, and alcohol/substance abuse or dependence within the six months prior to participation. Any patients who had a history of schizophrenia, schizoaffective disorder or bipolar affective disorder, as assessed using the lifetime version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (First, 1999), were also excluded. Because major depression is itself associated with brain functional changes (eg Drevets 2000; Rive et al. 2013), we excluded patients who currently met criteria for major depression. However, we did not exclude patients who had previously met criteria for this disorder, but instead examined its potential influence on any brain functional changes found.

A sample of healthy control subjects was recruited from nonmedical staff working in the above two and other hospitals, their relatives and acquaintances, and independent sources in the community. The controls were recruited to be similar to the patient sample in terms of age, sex and estimated IQ. They were interviewed and excluded if they reported a history of mental illness or treatment with psychotropic medication. They were also questioned about family history of mental illness and excluded if a first degree relative had experienced symptoms consistent with major psychiatric disorder.

### *fMRI task*

The participants performed a sequential-letter version of the n-back task (Gevins & Cutillo, 1993). Two levels of memory load (1-back and 2-back) were presented in a blocked design manner. Each block consisted of 24 letters that were shown every 2 s (1s on, 1s off) and all blocks contained five repetitions (1-back and 2-back depending on the block) located randomly within the blocks. Individuals had to indicate repetitions by pressing a button. Four 1-back and four 2-back blocks were presented in an interleaved way, and between them a baseline stimulus (an asterisk flashing with the same frequency as the letters) was presented for 16 s. To identify which task had to be performed, characters were shown in green in 1-back blocks and in red in the 2-back blocks. All participants went through a training session outside the scanner. The n-back task was programmed using the Tcl-TK language.

The behavioral measure used was the signal detection theory index of sensitivity,  $d'$  (Green and Swets 1966). Higher values of  $d'$  indicate better ability to discriminate between targets and distractors. Subjects who had negative  $d'$  values in either or both of the 1-back and 2-back versions of the task, which suggests that they were not performing it, were excluded from the study.

### *fMRI data acquisition*

In each individual scanning session 266 volumes were acquired from a 1.5-T GE Signa scanner. A gradient echo echo-planar imaging (EPI) sequence depicting the blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast was used. Each volume contained 16 axial planes acquired with the following parameters: TR=2000 ms, TE=40 ms, flip angle=70°, section thickness=7 mm, section skip=0.7 mm, in-plane resolution=3x3 mm. The first 10 volumes were discarded to avoid T1 saturation effects.

### *fMRI data analysis*

fMRI image analyses were performed with the FEAT module, included in FSL software (Beckmann et al. 2006). At a first level, images were corrected for movement and eventually co-registered to a common stereotaxic space (Montreal Neurologic Institute template). To minimize unwanted movement-related effects, individuals with an estimated maximum absolute movement >3.0 mm or an average absolute movement >0.3 mm were excluded from the study and thus are not reported. General linear models (GLMs) were fitted to generate individual activation maps for the 1-back and 2-back tasks vs baseline.

Comparisons between groups were made to evaluate differences between BPD and healthy controls. These comparisons were performed within the FEAT module, fitting mixed-effects GLM models (Beckmann et al. 2006) and thresholding the results at the cluster level at a corrected p-value of 0.05.

Additionally, a functional connectivity analysis was performed to evaluate potential differences in the Default Mode Network integrity between patients and controls while performing the n-back task. Specifically, the pipeline proposed by the FSL group based on combining a probabilistic independent component analysis (Melodic ICA) followed by a twostep dual regression (Nickerson et al. 2017) on the Default Mode Network component was applied to our data.

## **Results**

### *Demographic and clinical data*

Demographic data on the patients and controls are shown in Table 1. The two groups were well matched for age, sex and estimated IQ.

Thirty-one of the BPD patients had a history of major depression and 36 did not. These two subgroups did not differ significantly in age (with depression: mean 32.77±6.73 years; without depression: mean 31±7.29 years;  $t=1.05$ ;  $p=0.3$ ); sex (with depression: 30 women and 1 man; without depression: 34 women and 2 men; Chi-squared=0.21;  $p=0.65$ ); and IQ (with depression: mean 96.30±14.70; without depression: mean 97.62±17.13;  $t=0.33$ ;  $p=0.74$ ).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics for the patients and the controls.

|              | Patients (n=67)   | Controls (n=67)   | t-value | p-value |
|--------------|-------------------|-------------------|---------|---------|
| Age (years)  | 31.54 ± 7.13      | 32.5 ± 9.68       | 0.63    | 0.53    |
| Estimated IQ | 97.31 ± 15.5      | 100.7 ± 12.64     | 1.33    | 0.19    |
| Gender       | 64 female, 3 male | 64 female, 3 male |         |         |
| DIB-R total  | 7.98 ± 0.17       | -                 |         | -       |

*Behavioral performance*

The patients and the controls did not differ significantly on the 1-back version of the task (mean  $d'$  controls:  $4.31 \pm 0.73$ ; mean  $d'$  patients:  $4.20 \pm 0.77$ ,  $t=0.89$ ,  $p=0.37$ ) or on the 2-back version (mean  $d'$  controls:  $3.26 \pm 0.91$ ; mean  $d'$  patients:  $3.02 \pm 0.94$ ,  $t=1.54$ ,  $p=0.12$ ).

*Within-group activations and de-activations and comparison between groups*

The main focus here was on the 2-back vs baseline contrast, but for completeness we also report findings for the 2-back vs 1-back contrast. Activations in the 1-back vs baseline contrast were broadly similar to but less extensive than those in the 2-back versus baseline contrast and are not described further (for details of this analysis see Supplementary text and Supplementary Figure 1).

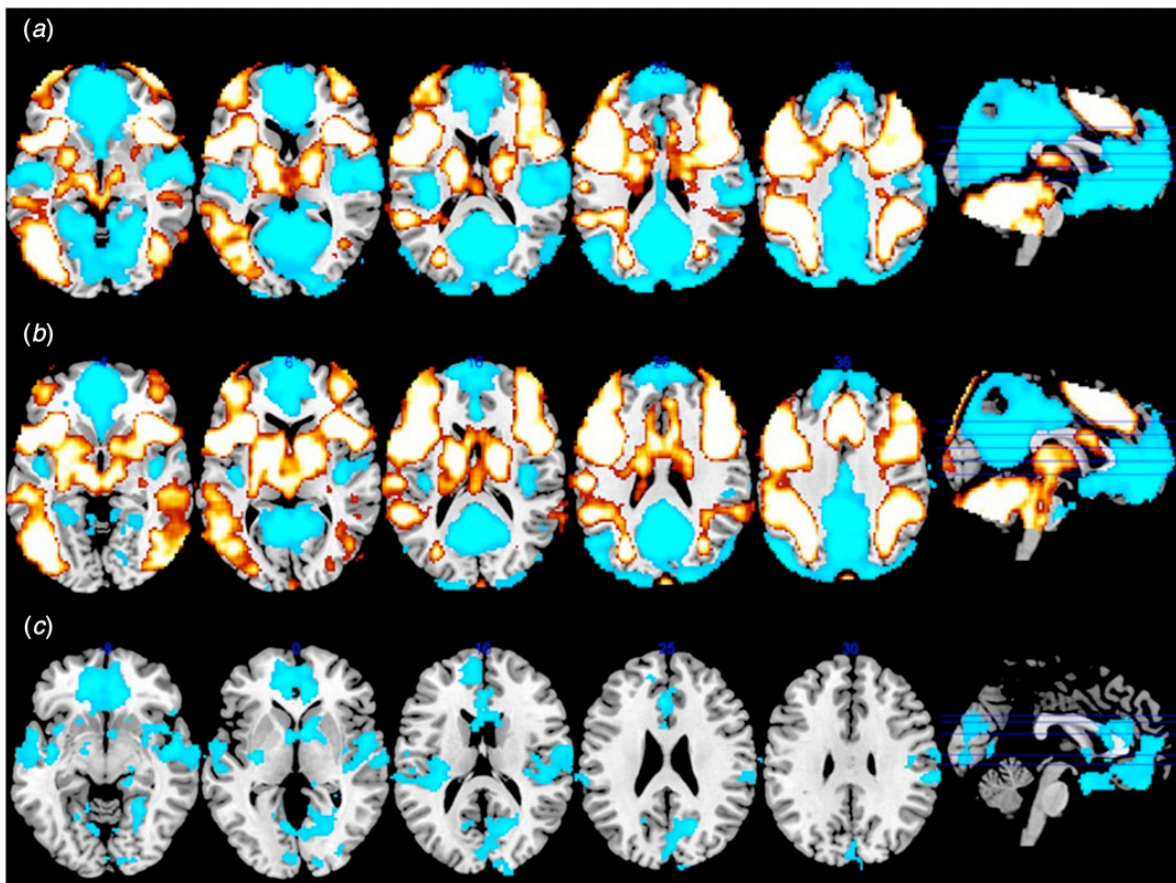
*2-back vs baseline:* In this contrast the healthy controls showed a large confluent cluster of significant activation in the DLPFC bilaterally and the superior medial prefrontal cortex, extending bilaterally to temporal and occipital regions, posterior parietal areas, and subcortically to the putamen, the pallidum and the thalamus (77688 voxels, peak at  $-34 -52 46$ ;  $z=12.1$ ;  $p<0.001$ ) (see Figure 1a). The same cluster involved parts of the left and right insula, neighbouring regions of the frontal operculum and the cerebellum. There was also a single large cluster of de-activation (70826 voxels, peak at:  $-2 -50 34$ ;  $z=11.2$ ;  $p<0.001$ ). It extended from the medial frontal region to the superior occipital cortex and included the anterior and posterior cingulate gyrus, as well as the precuneus/cuneus and parts of the lingual gyrus and fusiform gyrus. This cluster also included the temporal poles extending to the superior temporal cortex and the supramarginal/inferior parietal cortex, and also the bilateral amygdala, hippocampus and parahippocampal regions.

The pattern of activations in the BPD patients was broadly similar to that in the healthy controls (see Figure 1b). A large cluster of 86332 voxels (peak at:  $-34 20 2$ ;  $z=11.3$ ;  $p<0.001$ ) was located in the DLPFC, the occipital region and the temporal and parietal cortex. Unlike the controls, however, the patients also showed activation in the head of the caudate nucleus bilaterally. De-activations were seen in a large cluster of 39751 voxels (peak at:  $-2 -50 32$ ;  $z=10.3$ ;  $p<0.0001$ ) that encompassed the medial frontal region and the anterior and posterior cingulate gyrus, also involving the superior occipital cortex, the posterior insular cortex, the precuneus/cuneus, and lingual, fusiform and parahippocampal regions.

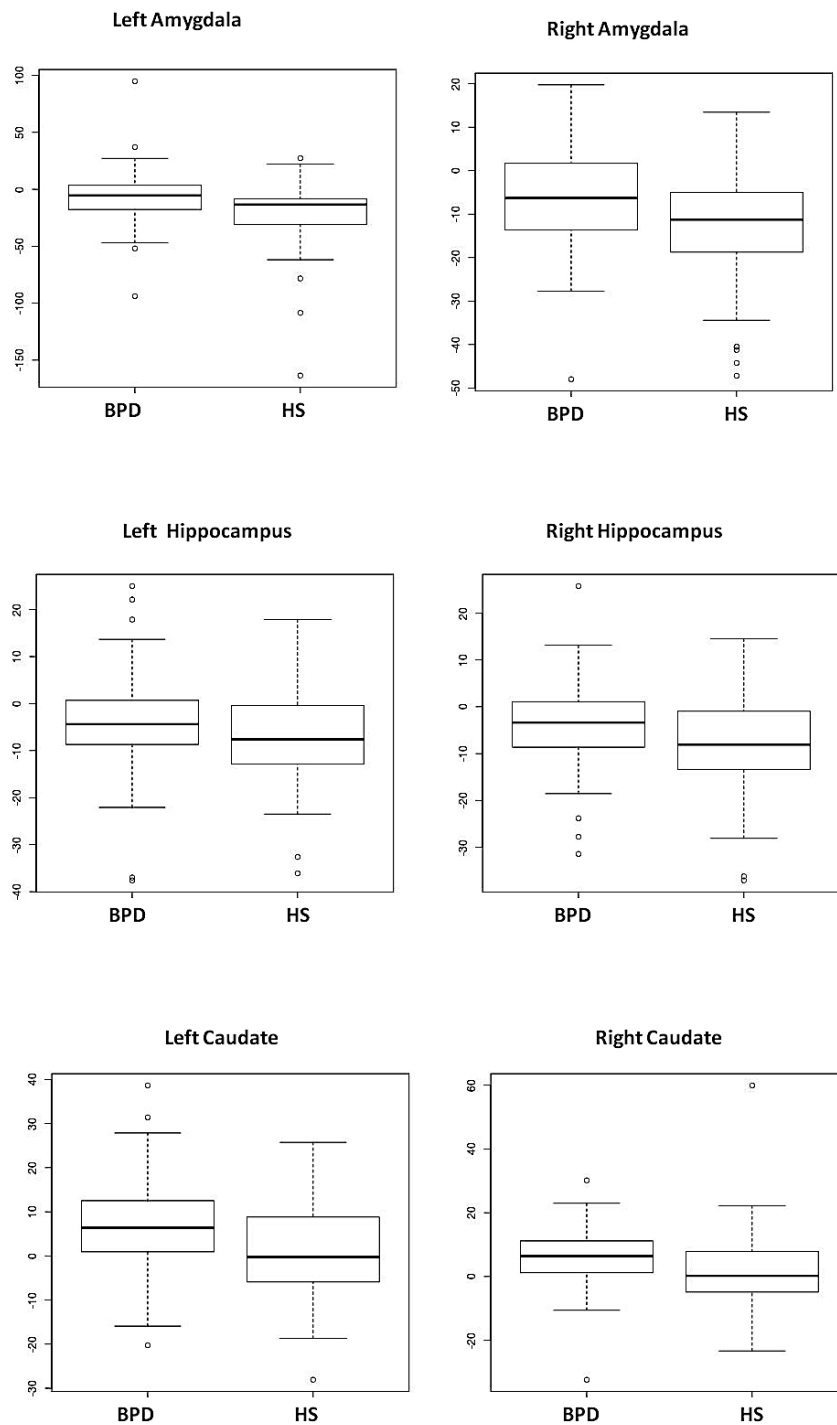
In the between group comparison, there were no clusters where the patients showed reduced activation relative to the healthy controls. However, the patients showed two clusters of relatively increased activation (see Figure 1c). One (18566 voxels; peak at  $10 42 -30$ ;  $z=5.54$ ;  $p<0.001$ ) was in the inferior medial frontal cortex, reaching the inferior frontal and bilateral temporal cortex, the hippocampus and parahippocampal region bilaterally, the caudate nucleus and the amygdala. The second cluster (3139 voxels; peak at  $18 -64 20$ ,  $z=4.78$ ,  $p<0.001$ ) was located in the precuneus bilaterally also including the lingual gyrus and the calcarine cortex. ROI's based on mean activations in these two clusters confirmed that they both reflected reduced deactivation in the patients (see Supplementary Figure S2).

Because the first cluster of significant difference between the BPD patients and the healthy controls was large and extended subcortically to the amygdala, hippocampus and caudate nucleus, ROI's for these subcortical regions were also extracted and examined separately, using the MNI standard atlas provided in the FSL package. Boxplots for these regions are shown in Figure 2; it can be seen that the changes in the amygdala and hippocampus represented diminished de-activation in the patients, whereas the caudate nucleus was activated in the patients but not in the controls.

**Figure 1.** Within-group activations (red) and de-activations (blue) in the 2-back v. baseline contrast for (a) the healthy controls and (b) the BPD patients. Clusters of significant difference between the patients and the controls are shown in the bottom panel (c). Images are displayed in neurological convention (right is right).



**Figure 2.** Boxplots of activation differences between BPD and controls in the subcortical regions, the amygdala, hippocampus and caudate.

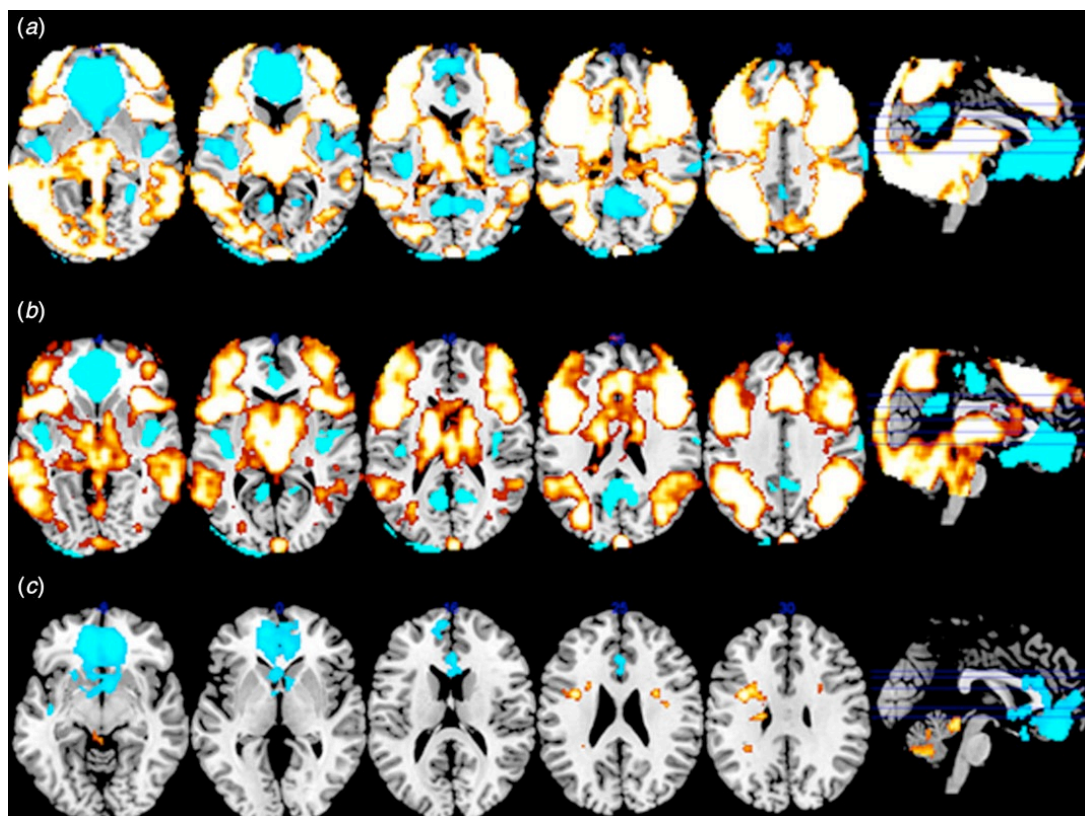


*2-back vs 1-back:* Activations and de-activations for the healthy controls and the BPD patients in this contrast are shown in Figure 3a and b. As in the 2-back vs baseline contrast the controls showed a large bilateral confluent cluster of significant activation (115980 voxels; peak at -34 -66 -36;  $z=11.3$ ;  $p<0.001$ ) that included the DLPFC and the superior middle and medial prefrontal cortex, the left and right insula, regions of the temporal, occipital and parietal cortex and the putamen, pallidum, thalamus and posterior hippocampus. This cluster also involved the cerebellum. Five clusters of deactivation were also seen: one (26820 voxels; peak at: 0 46 -14;  $z=9.89$ ;  $p=3.21e-38$ ) was located in the medial prefrontal cortex and the orbitofrontal cortex,

extending to the right pre- and postcentral cortex, the posterior insula and superior temporal cortex bilaterally, and the amygdala, the anterior hippocampus and the parahippocampal area. A second cluster was in the cuneus and lingual area bilaterally (2168 voxels; peak at -6 -56 12;  $z=6.63$ ;  $p=2.8e-06$ ). The third was in the left pre/postcentral cortex (1039 voxels; peak at -36 -32 68;  $z=7.3$ ;  $p=0.002$ ) and the fourth (662 voxels; peak at 20 -100 16;  $z=6.64$ ;  $p=0.03$ ) and fifth (595 voxels; peak at -22 -102 18;  $z=5.3$ ;  $p=0.048$ ) were in the right and left superior occipital cortex, respectively.

The pattern of activations in the BPD patients was again similar to that in the healthy controls. There was a large cluster (96329 voxels; peak at 4 20 48;  $z=9.66$ ;  $p<0.001$ ) extending from the DLPFC to occipital regions and including the temporal and parietal cortex and the head of the caudate nucleus bilaterally. De-activations were seen in four clusters. One (10898 voxels; peak 0 30 -6;  $z=6.22$ ;  $p=1.73e-20$ ) was located bilaterally in the medial prefrontal and orbitofrontal cortex extending to the posterior insula and rolandic operculum, as well as to the amygdala, anterior hippocampus and parahippocampal area. A second cluster (1523 voxels; peak at -8 -62 16;  $z=5.27$ ;  $p=9.72e-05$ ) involved the calcarine cortex, the cuneus and the precuneus. A third cluster was in the right pre/postcentral cortex (1486 voxels; peak at 42 -28 70;  $z=3.92$ ;  $p=0.0001$ ). Finally, a cluster (648 voxels; peak at -10 -104 10;  $z=3.75$ ;  $p=0.03$ ) was seen in the left occipital cortex.

**Figure 3.** Within-group activations (red) and de-activations (blue) in the 2-back v. 1-back contrast for (a) the healthy controls and (b) the BPD patients. Clusters of significant difference between the patients and the controls are shown in the bottom panel (c). Images are displayed in neurological convention (right is right).



In the 2-back vs 1-back contrast, unlike the 2-back vs baseline contrast, the BPD patients showed clusters of reduced activation compared to the healthy controls (see Figure 3c). One was a bilateral cluster in the cerebellar vermis (1256 voxels; peak at 12 -62 -38;  $z=4.29$ ;  $p=0.0005$ ). The second and third clusters were in the left (1249 voxels; peak at -36 0 32;  $z=4.14$ ;  $p=0.0005$ ) and right (1045 voxels; peak at 22 -6 44;  $z=4.23$ ;  $p=0.002$ ) precentral cortex.



Finally, there was cluster in the left parietal cortex (617 voxels; peak at -54 -48 62;  $z = 4.14$ ;  $p = 0.04$ ).

There were two clusters of relatively increased activation in the patients. One was in the medial frontal cortex bilaterally, mainly localized subgenually and perigenually (9140 voxels; peak at 0 44 -18;  $z = 4.78$ ;  $p = 4.21 \times 10^{-18}$ ). This cluster also extended subcortically to involve the left hippocampus and amygdala. The other cluster was in the right inferior temporal cortex (2601 voxels; peak at 46 16 -42;  $z = 4.45$ ;  $p = 2.98 \times 10^{-7}$ ). It also extended subcortically to involve the right hippocampus and amygdala.

#### *Functional connectivity findings*

The combined Melodic ICA + dual regression analysis findings for the healthy controls and BPD patients are shown in the Supplementary Material (Supplementary Figure S3). Comparison between the two groups revealed no significant differences in the functional connectivity of the Default Mode Network.

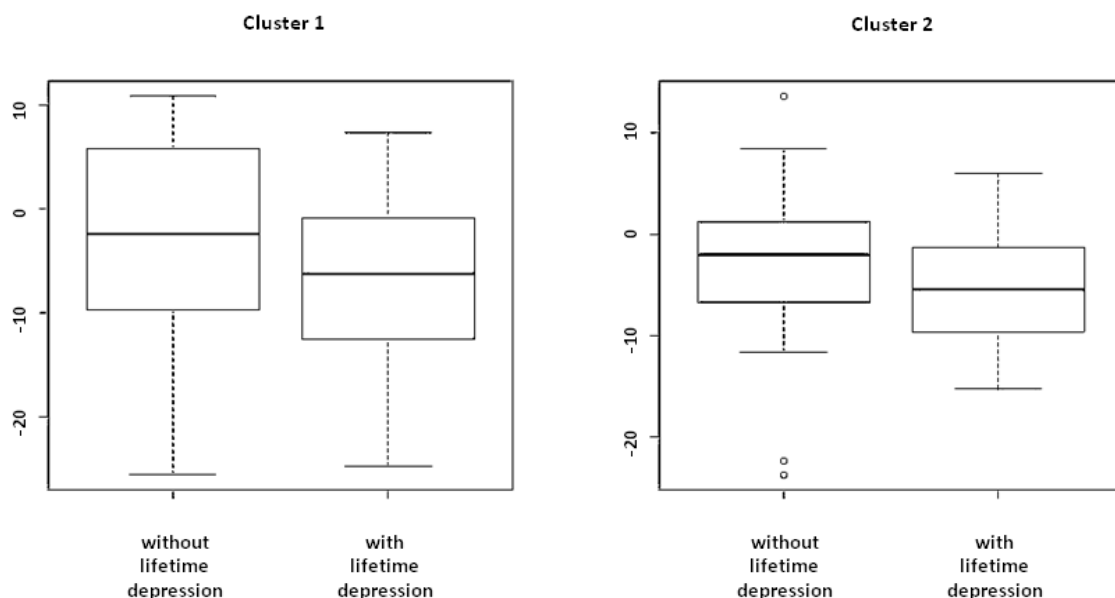
#### *Relationship to history of major depression*

To investigate the influence of this variable, mean activations in the BPD patients with and without a history of major depression were examined in ROI's based on the clusters that emerged in the comparison between the BPD patients and the healthy controls.

In the 2-back vs baseline contrast there was a trend towards greater de-activation in one of the two clusters of de-activation (Cluster 1, inferior medial frontal cortex/temporal cortex/hippocampus/parahippocampal gyrus) in the patients with a history of depression (with depression: mean  $-6.8 \pm 8.38$ ; without depression: mean  $-2.9 \pm 9.61$ ;  $t = 1.73$ ,  $p = 0.09$ ) (see Figure 4). Findings were in the same direction in the second cluster (Cluster 2, precuneus/calcarine cortex), but did not reach trend level (with depression: mean  $-5.36 \pm 5.83$ ; without depression: mean  $-3.05 \pm 7.27$ ;  $t = 1.47$ ,  $p = 0.16$ ).

ROI's based on the six clusters that emerged in the comparison between the BPD patients and the controls in the 2-back vs 1-back contrast were also compared between patients with and without a lifetime history of major depression. No significant differences were found (see Supplementary Table S1).

**Figure 4.** Boxplots of differences between BPD patients with and without a lifetime history of depression in the two significant clusters of de-activation found in the 2-back v. baseline comparison between patients and controls.



## Discussion

The major finding of this study was that patients with BPD showed a pattern of failure of de-activation in the two midline regions of the Default Mode Network, along with other regions including the bilateral temporal cortex and the hippocampus. We also found evidence of reduced working memory-related activation in the patients in the precentral gyrus and the left inferior parietal cortex, although these changes were only present in the 2-back vs 1-back contrast. None of the changes found appeared to be attributable to lifetime history of depression, which was present in nearly half the sample.

The fact that the BPD patients in our study did not show any evidence of reduced task-related activation in the main 2-back vs baseline comparison is perhaps understandable, given that they did not show poorer performance on the task than the healthy controls. On the other hand, we did find evidence of reduced activation in the 2-back vs 1-back contrast: these affected the left parietal cortex, which is part of the working memory network (Owen et al. 2005), though not the DLPFC. As noted in the Introduction, imaging studies that have examined cognition-related (as opposed to emotion-related) brain activations in BPD have had variable findings, either of no differences from controls (Silbersweig et al. 2007; Krause-Utz et al. 2012; Holtmann et al. 2013) or increased activation (Mensebach et al. 2009). Taken together, therefore, the findings to date concerning cognitive task-related activation alterations in BPD remain equivocal.

The possibility that BPD is characterized by failure of de-activation has not previously attracted attention. In the only other study that reported de-activations, Minzenberg et al (2007) examined 12 BPD patients and 12 healthy controls while they viewed fearful, angry and neutral faces. In the comparison between fearful and neutral faces, they found that the patients showed increased de-activation in the anterior cingulate cortex, eg the opposite of what we found. However, it may be relevant here that Schulze et al's (2016) meta-analysis of studies of emotional and cognitive-emotional tasks in BPD found evidence for increased activation in the posterior cingulate gyrus. Since the subtractive nature of fMRI analysis means that greater activation and reduced deactivation will both produce a picture of apparent hyperactivation (see Gusnard & Raichle 2001), it is possible that this apparent increased activation may actually have represented failure of de-activation.

We also found failure of de-activation in the hippocampus and amygdala, bilaterally in the 2-back vs baseline contrast and on the left in the 2-back vs 1-back contrast. The hippocampus is currently considered to form part of the Default Mode Network, and so this finding is not unexpected. However, the amygdala does not form part of the network, although Price and Drevets (2012) have noted that it has close connections with the medial frontal cortex, and argued that it forms part of an extended system involved in forebrain modulation of visceral function in response to sensory or emotive stimuli. Our findings with respect to these subcortical structures are additionally of interest because they have been found to show structural abnormality in BPD. Thus, two meta-analyses of studies examining ROI's in the amygdala and/or hippocampus found evidence for volume reductions in BPD (Nunes et al. 2009; Ruocco et al. 2012). Schulze et al (2016) also found reduced volume of the right hippocampus, and less robustly in the left hippocampus, in a meta-analysis of 10 whole-brain, voxel-based studies of BPD.

Abnormalities in the Default Mode Network have also been found at rest in BPD. Thus, Visintin et al (2016) pooled data from three studies that examined resting state activity using PET in patients with the disorder and found evidence for it being increased in the medial prefrontal cortex and the right precuneus/posterior cingulate cortex, although with significant heterogeneity. Four further studies using fMRI to examine resting state connectivity have further supported these findings (Salvador et al. 2014; Xu et al. 2016; Baczkowski et al. 2017; Lei et al. 2017). Our own functional connectivity analysis did not reveal evidence of abnormality in the Default Mode Network in BPD patients. However, it should be noted that this was not specifically a resting-state connectivity analysis.

The question arises of what Default Mode Network dysfunction in BPD might imply. Clues to the normal function of the network come from the fact that, while most cognitive tasks produce de-activation in healthy subjects, some have been found to activate parts of it (see Buckner et al. 2008).

These tasks include autobiographical recall (Svoboda et al. 2006), imagining the future (Schacter et al. 2007), making social and emotional judgements about oneself (and also others) (Murray et al. 2012), making moral judgments (Boccia et al. 2017) and performing some theory of mind tasks (Schurz et al. 2014). This has led to the view that the Default Mode Network is particularly concerned with self-related mental activity (Buckner et al. 2008) or making mental simulations of the world (Buckner 2012), both of which are of obvious relevance to psychiatric disorders such as schizophrenia and autism. Such a conceptualization might also be applicable to some aspects of BPD, for example identity disturbance, but seems less easy to apply to other aspects of the disorder, especially the emotional dysregulation that is a prominent part of its symptomatology – although the close connections between the medial frontal cortex and the amygdala noted by Price and Drevets (2012), above, could be important for this.

In conclusion, our findings suggest that it might be appropriate to add BPD to the growing list of psychiatric disorders – including schizophrenia, major affective disorder and autism – that are characterized by Default Mode Network dysfunction. Some limitations need to be acknowledged. Although the sample was large by functional imaging standards, at 31 and 36, the numbers in the subsamples with and without a history of major depression may not have been sufficient to detect differences between them. We did not examine for relationships with other comorbidities of BPD such as post-traumatic stress disorder and psychotic-like experiences. Given that the majority (50 of 67) of the BPD patients were taking a variety of different psychotropic medications, it was not possible to examine whether there were associations between medication status and the functional imaging changes found. Finally, the study was carried out using a 1.5T scanner, which is less sensitive than the increasingly used 3T imaging.

#### **Conflict of interest**

None declared.

#### **Ethical Standards**

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional guides on the care and use of laboratory animals. The study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki and was approved by the relevant research ethics committee (Comité Ético de Investigación Clínica de las Hermanas Hospitalarias, Barcelona). Written informed consent was obtained for all subjects. The participants did not receive any economic compensation.

#### **Acknowledgements**

We acknowledge support from FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation (Barcelona, Spain) and to Benito Menni CASM (Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain); to the Departament de Psiquiatria i Medicina Legal of the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) in Barcelona, Spain; to the Faculty of Psychology of the University of Barcelona, Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain; to the Servei de Psiquiatria i Salut Mental, Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada, Spain; to the Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain and to the Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain.

#### **Financial support**

This work was supported by the Catalanian Government (2017 SGR 1271 and 2017 SGR 1265), the foundation La Fundació La Marató de TV3 (2009-092410) and several grants from the Plan Nacional de I+D+i 2013-2016, and the Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Union (ERDF/ESF, "Investing in your future"): Miguel Servet Research Contracts (CPII13/00018 to RS and CPII16/00018 to EP-C).

## References

Baczkowski BM, van Zutphen L, Siep N, Jacob GA, Domes G, Maier S, Sprenger A, Senft A, Willenborg B, Tüscher O, Arntz A, van de Ven V (2017). Deficient amygdala–prefrontal intrinsic connectivity after effortful emotion regulation in borderline personality disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 267, 551–565.

Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, Zanarini MC, Pérez Sola V [Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R)]. *Actas Españolas de Psiquiatría* 32, 293–8.

Beblo T, Saavedra AS, Mensebach C, Lange W, Markowitsch H-J, Rau H, Woermann FG, Driessen M (2006). Deficits in visual functions and neuropsychological inconsistency in Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Research* 145, 127–135.

Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TEJ, Flitney DE, Devlin JT, Smith SM (2006). Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Human Brain Mapping* 27, 380–91.

\*Boccia M, Dacquino C, Piccardi L, Cordellieri P, Guariglia C, Ferlazzo F, Ferracuti S, Giannini AM (2017). Neural foundation of human moral reasoning: an ALE meta-analysis about the role of personal perspective. *Brain Imaging and Behavior* 11, 278–292.

Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33, 279–96.

Buckner RL (2012). The serendipitous discovery of the brain's default network. *NeuroImage* 62, 1137–45.

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, 1–38.

Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* 29, 1860–73.

Dreher J-C, Koch P, Kohn P, Apud J, Weinberger DR, Berman KF (2012). Common and Differential Pathophysiological Features Accompany Comparable Cognitive Impairments in Medication-Free Patients with Schizophrenia and in Healthy Aging Subjects. *Biological Psychiatry* 71, 890–897.

Drevets WC (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research* 126, 413–431.

Fernández-Corcuera P, Salvador R, Monté GC, Salvador Sarró S, Goikolea JM, Amann B, Moro N, Sans-Sansa B, Ortiz-Gil J, Vieta E, Maristany T, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E (2013). Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *Journal of Affective Disorders* 148, 170–178.

First MB (1999). *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-SCID-I*. Barcelona: Masson

Gevins A, Cuttillo B (1993). Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 87, 128–43.

Green, D.M., Swets J. (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*. Krieger: NewYork.

Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Birmaher B, Walter M, Ernst J, Hell D, Boeker H, Northoff G (2009). Altered negative BOLD responses in the Default Mode Network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34, 932–943.

Gunderson JG, Zanarini MC (1987). Current overview of the borderline diagnosis. *Journal of Clinical Psychiatry* 48 Suppl, 5–14.

Gusnard DA, Raichle ME (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews. Neuroscience* 2, 685–694.

Haaland VØ, Esperaas L, Landrø NI (2009). Selective deficit in executive functioning among patients with borderline personality disorder. *Psychological Medicine* 39, 1733–1743.

Hagenhoff M, Franzen N, Koppe G, Baer N, Scheibel N, Sammer G, Gallhofer B, Lis S (2013). Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Research* 210, 224–231.

Holtmann J, Herbort MC, Wüstenberg T, Soch J, Richter S, Walter H, Roepke S, Schott BH (2013). Trait anxiety modulates fronto-limbic processing of emotional interference in borderline personality disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 7, 54.

Jacob G, Zvonik K, Kamphausen S, Sebastian A, Maier S, Philippsen A, Tebartz van Elst L, Lieb K, Tüscher O (2013). Emotional modulation of motor response inhibition in women with borderline personality disorder: an fMRI study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 38, 164–172.

Kennedy DP, Courchesne E (2008). Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 3, 177–190.

Koenigsberg HW, Anwar I, New AS, Mitropoulou V, Schopick F, Siever LJ (1999). Relationship between depression and borderline personality disorder. *Depression and Anxiety* 10, 158–67.

Krause-Utz A, Oei NYL, Niedtfeld I, Bohus M, Spinhoven P, Schmahl C, Elzinga BM (2012). Influence of emotional distraction on working memory performance in borderline personality disorder. *Psychological medicine* 42, 2181–2192.

LeGris J, van Reekum R (2006). The Neuropsychological Correlates of Borderline Personality Disorder and Suicidal Behaviour. *Canadian Journal of Psychiatry* 51, 131–142.

Lei X, Zhong M, Liu Y, Jin X, Zhou Q, Xi C, Tan C, Zhu X, Yao S, Yi J (2017). A resting-state fMRI study in borderline personality disorder combining amplitude of low frequency fluctuation, regional homogeneity and seed based functional connectivity. *Journal of Affective Disorders* 218, 299–305.

Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F (2011). Borderline personality disorder. *Lancet* 377, 74–84.

Lis E, Greenfield B, Henry M, Guilé JM, Dougherty G (2007). Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *Journal of Psychiatry and neuroscience* 32, 162–173.

Mannell M V., Franco AR, Calhoun VD, Cañive JM, Thoma RJ, Mayer AR (2010). Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Human Brain Mapping* 31, 424–437.

Marchetti I, Koster EHW, Sonuga-Barke EJ, De Raedt R (2012). The Default Mode Network and recurrent depression: a neurobiological model of cognitive risk factors. *Neuropsychology Review* 22, 229–251.

Mensebach C, Beblo T, Driessen M, Wingenfeld K, Mertens M, Rullkoetter N, Lange W, Markowitsch HJ, Ollech I, Saveedra AS, Rau H, Woermann FG (2009). Neural correlates of

---

episodic and semantic memory retrieval in borderline personality disorder: an fMRI study. *Psychiatry Research* 171, 94–105.

Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ (2007). Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Research* 155, 231–243.

\*Murray RJ, Schaer M, Debbané M (2012). Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self- and other-reflection. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36, 1043–1059.

Nickerson LD, Smith SM, Angür D, Beckmann CF (2017). Using Dual Regression to Investigate Network Shape and Amplitude in Functional Connectivity Analyses. *Frontiers in Neuroscience* 11, 115.

Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, Porto CR, Caminha RM, de Oliveira IR (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *Journal of Personality Disorders* 23, 333–345.

\*Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* 25, 46–59.

Pearse LJ, Dibben C, Ziauddeen H, Denman C, McKenna PJ (2014). A study of psychotic symptoms in borderline personality disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 202, 368–371.

Piccoli T, Valente G, Linden DEJ, Re M, Esposito F, Sack AT, Di Salle F (2015). The Default Mode Network and the working memory network are not anti-correlated during all phases of a working memory task. *PLoS One* 10, e0123354.

Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, Fernandez-Corcuera P, Sans-Sansa B, Monté GC, Capdevila A, McKenna PJ, Salvador R (2012). Failure of deactivation in the medial frontal cortex in mania: evidence for Default Mode Network dysfunction in the disorder. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 13, 616–626.

Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, Gomar J, Vila F, Martínez A, Guerrero A, Ortiz-Gil J, Sans-Sansa B, Capdevila A, Cebamanos JM, McKenna PJ (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the Default Mode Network? *Psychological Medicine* 38, 1185–1193.

Price JL, Drevets WC (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences* 16, 61–71.

Rive MM, van Rooijen G, Veltman DJ, Phillips ML, Schene AH, Ruhé HG (2013). Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37, 2529–2553.

\*Ruocco AC (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Research* 137, 191–202.

Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Research* 201, 245–252.

Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the Default Mode Network in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 125, 101–109.

Salvador R, Vega D, Pascual JC, Marco J, Canales-Rodríguez EJ, Aguilar S, Anguera M, Soto A, Ribas J, Soler J, Maristany T, Rodríguez-Fornells A, Pomarol-Clotet E (2014). Converging

medial frontal resting state and diffusion-based abnormalities in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry* 79, 107–116.

Schacter DL, Addis DR, Buckner RL (2007). Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience* 8, 657–661.

Schneider FC, Royer A, Grosselin A, Pellet J, Barral F-G, Laurent B, Brouillet D, Lang F (2011). Modulation of the Default Mode Network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 125, 110–117.

Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I (2016). Neural correlates of disturbed emotion processing in borderline personality disorder: a multimodal meta-analysis. *Biological Psychiatry* 79, 97–106.

Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 42, 9–34.

Sebastian A, Jung P, Krause-Utz A, Lieb K, Schmahl C, Tüscher O (2014). Frontal dysfunctions of impulse control - a systematic review in borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 8, 698.

Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tüscher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner MI, Stern E (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 164, 1832–1841.

Slotema CW, Daalman K, Blom JD, Diederer KM, Hoek HW, Sommer IEC (2012). Auditory verbal hallucinations in patients with borderline personality disorder are similar to those in schizophrenia. *Psychological Medicine* 42, 1873–1878.

Smits ML, Feenstra DJ, Bales DL, de Vos J, Lucas Z, Verheul R, Luyten P (2017). Subtypes of borderline personality disorder patients: a cluster-analytic approach. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation* 4, 16.

Spencer MD, Chura LR, Holt RJ, Suckling J, Calder AJ, Bullmore ET, Baron-Cohen S (2012). Failure to deactivate the Default Mode Network indicates a possible endophenotype of autism. *Molecular Autism* 3, 15.

Svoboda E, McKinnon MC, Levine B (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia* 44, 2189–2208.

Villar García M, Pérez Prieto JF, Hernández Viadel M, Renovell Farré M, Leal Cercos C, Gómez Beneyto M (1995). Preparation of a SCID-II-based diagnostic tool for personality disorders. Spanish version. Translation and adaptation. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 23, 178–183.

Visintin E, De Panfilis C, Amore M, Balestrieri M, Wolf RC, Sambataro F (2016). Mapping the brain correlates of borderline personality disorder: A functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies. *Journal of Affective Disorders* 204, 262–269.

Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone S V., McCarley RW, Shenton ME, Green AI, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J, Gabrieli JDE, Seidman LJ (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 1279–1284.

Xu T, Cullen KR, Mueller B, Schreiner MW, Lim KO, Schulz SC, Parhi KK (2016). Network analysis of functional brain connectivity in borderline personality disorder using resting-state fMRI. *NeuroImage: Clinical* 11, 302–315.

---

Yee L, Korner AJ, McSwiggan S, Meares RA, Stevenson J (2005). Persistent hallucinosis in borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry* 46, 147–154.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V (1998). Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 155, 1733–1739.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Wedig MM, Fitzmaurice GM (2013). Cognitive experiences reported by patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 170, 671–679.

Zimmerman M, Morgan TA (2013). The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 15, 155–169.



## 4. RESULTADOS

### 4.3. Estudio 3

#### **Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder.**

BIOLOGICAL PSYCHIATRY

IMPACT FACTOR 2014: 10,255 QUARTIL 2014: Q1.

**NOTA:**

**Acceso Pubmed:** <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.026>

**Acceso Pubmed a través del Dipòsit Digital UB:** <http://hdl.handle.net/2445/96721>



# Archival Report

## Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder

Raymond Salvador, Daniel Vega, Juan Carlos Pascual, Josep Marco, Erick Jorge Canales-Rodríguez, Salvatore Aguilar, María Anguera, Angel Soto, Joan Ribas, Joaquim Soler, Teresa Maristany, Antoni Rodríguez-Fornells, and Edith Pomarol-Clotet

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** The psychological profile of patients with borderline personality disorder (BPD), with impulsivity and emotional dysregulation as core symptoms, has guided the search for abnormalities in specific brain areas such as the hippocampal-amygdala complex and the frontomedial cortex. However, whole-brain imaging studies so far have delivered highly heterogeneous results involving different brain locations.

**METHODS:** Functional resting-state and diffusion magnetic resonance imaging data were acquired in patients with BPD and in an equal number of matched control subjects ( $n = 60$  for resting and  $n = 43$  for diffusion). While mean diffusivity and fractional anisotropy brain images were generated from diffusion data, amplitude of low-frequency fluctuations and global brain connectivity images were used for the first time to evaluate BPD-related brain abnormalities from resting functional acquisitions.

**RESULTS:** Whole-brain analyses using a  $p = .05$  corrected threshold showed a convergence of alterations in BPD patients in genu and perigenual structures, with frontal white matter fractional anisotropy abnormalities partially encircling areas of increased mean diffusivity and global brain connectivity. Additionally, a cluster of enlarged amplitude of low-frequency fluctuations (high resting activity) was found involving part of the left hippocampus and amygdala. In turn, this cluster showed increased resting functional connectivity with the anterior cingulate.

**CONCLUSIONS:** With a multimodal approach and without using a priori selected regions, we prove that structural and functional abnormality in BPD involves both temporolimbic and frontomedial structures as well as their connectivity. These structures have been previously related to behavioral and clinical symptoms in patients with BPD.

**Keywords:** ALFF, Amygdala, BPD, Brain connectivity, Diffusion MRI, Resting state

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.026>

Borderline personality disorder (BPD) is a serious and chronic mental disorder characterized by marked impulsivity, emotional instability and interpersonal disturbances. With estimates of 5.9% prevalence in the general population, BPD is the most common personality disorder (1). It is considered to be a difficult-to-treat disorder, with severe functional impairment, high costs to society, and associations with high rates of comorbidity and suicide. Although BPD has been related to the occurrence of childhood negative events (2), it has fairly high heritability levels (65%–75%) as reported in twin studies (3).

The psychological profile of BPD, with disinhibition and emotional dysregulation as core symptoms, suggests the possible impairment of frontal and limbic structures and of their connections (4). This suggestion has prompted the search for abnormalities in specific brain locations, such as the hippocampal-amygdala complex, potentially involved in the prevalent negative emotions observed in the disorder. Volumetric studies of this complex, summarized in a meta-analysis

(5), have shown consistent bilateral reductions in both amygdala and hippocampus. However, such results have not been replicated in the only two studies (6,7) that have carried out whole-brain unbiased (in terms of not favoring preselected areas) morphometric comparisons.

The medial frontal cortex, implicated in cognitive control and regulation of emotions (8), has also been a target of BPD studies, and although it has not been reported to be significant in whole-brain morphometric comparisons, it has been found to be abnormal in studies of function (9–12). The medial frontal cortex has extensive connections with the medial temporal cortex (including the amygdala and hippocampus) ensuring the cognitive-emotional control of behavior (13). It has also been shown that the experimental disruption of these connections leads to behavioral patterns similar to those observed in individuals with BPD (14). This evidence has led to the performance of functional magnetic resonance imaging (MRI) studies of connectivity in BPD, which also have reported

significant alterations (15,16). However, similar to volumetric studies, the scope of such connectivity results is restricted by the prior selection of brain areas of interest. In that sense, the discovery of intrinsic brain networks in the resting brain (17) has allowed analyses with a much broader extent showing various intranetwork and internetwork abnormalities (18,19). Still, such results are relevant only to the specific networks analyzed.

This limitation in the scope of connectivity results has been overcome more recently with a set of methods that are able to summarize the connectivity levels at each location of the brain, delivering individual maps of global brain connectivity (GBC). Voxels in these maps may contain the average correlation with the remaining gray matter voxels (20), the number of connections (edges) reaching the voxel defined by a binary matrix (21,22) or values of global covariability in the frequency domain (23,24). None of these methods have been applied so far in patients with BPD.

Functional connectivity findings may be compared with findings from structural or anatomic connectivity (derived from diffusion MRI). However, apart from weak evidence of orbito-frontal white matter deterioration in BPD (25–27), results with this modality are still scarce. Alternatively, resting-state functional MRI may be used to quantify the amplitude of blood oxygen level-dependent fluctuations, which are usually restricted to the low frequencies (e.g., .01–1 Hz) and are commonly known as analyses of amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) (28). These values, which are taken as indicators of spontaneous brain activity, have been linked to physiologic states (29), to levels of cerebral blood flow (30), and to local field potentials (31). Although functional connectivity analyses such as the GBC quantify the levels of covariability between areas of the brain, ALFF analyses are concerned only with reporting the net activity levels at each brain site, regardless of the activity in other brain areas (i.e., ALFF is not a type of connectivity analysis). So far, no study of ALFF in BPD has been published.

In the present study, employing a large sample of patients with BPD ( $n = 60$  for resting functional MRI and  $n = 43$  for diffusion MRI) matched to equally sized samples of healthy control subjects, we performed a whole-brain multimodal MRI analysis of the disorder. Specifically, resting functional MRI is used to 1) calculate GBC maps, in which each voxel contains the mean correlation with each of the remaining gray matter voxels, and 2) estimate images of ALFF; this is combined with brain maps of mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) derived from diffusion MRI images, which are compared between patients with BPD and healthy control subjects. We hypothesize that the joint analysis of all these measures would give us a coherent picture of the abnormal brain connectivity patterns underlying this disorder. More specifically, we expect to confirm frontolimbic abnormality without the need to set a priori anatomic restrictions in the analyses.

## METHODS AND MATERIALS

### Sample

An original sample of 76 female outpatients with a diagnosis of BPD was recruited from two Spanish BPD specialist units

located in Barcelona (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) and Igualada (Consorci Sanitari de l'Anoia). The main reason for selecting an all-female group was the high prevalence of women (~90%) in the clinical samples attending both recruiting units. Although a small subsample of men was available, it was not included to avoid the potential effect of intergender variability in the MRI images (32).

The diagnosis of BPD was established with the validated Spanish versions of two semistructured questionnaires: the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II disorders (33), which assesses personality disorders according to DSM-IV and has shown an adequate interrater reliability and discrimination among Axis II personality disorders, and the Revised Diagnostic Interview for Borderlines (DIB-R) (34), an instrument that provides the diagnosis of BPD based on information from the last 2 years. In addition to these diagnostic questionnaires, the Borderline Symptom List–23 (BSL-23) (35), a 23-item self-rating instrument used to assess the level of clinical severity in BPD, was also applied to a subsample of the patients. Specifically, we used a validated Spanish version with good psychometric properties (36).

Selected patients were right-handed and 18–55 years old. Exclusion criteria included history of brain trauma, history of neurological disease, presence of alcohol or substance abuse or dependence in the previous 6 months, current comorbid Axis I disorder (according to DSM-IV), and previous bipolar or psychotic diagnosis (according to DSM-IV). Patients were allowed to take pharmacologic treatment.

Only images that passed a set of quality control measures described subsequently were kept for the study. These included images of 60 patients for resting-state functional MRI and of 43 patients for diffusion MRI. Following the same general inclusion criteria, equally sized samples of control subjects (women) were recruited from nonmedical staff working in the hospitals, their relatives and acquaintances, and independent sources in the community. Potential control subjects who reported a history of mental illness or treatment with psychotropic medication were rejected. Healthy women were recruited matching the sample of patients for age and premorbid IQ, which was estimated from two of the subtests (Vocabulary and Matrix) of the Wechsler Adult Intelligence Scale–III. All participants gave written informed consent, and the study was approved by the research ethics committee of both recruiting institutions. Demographic and clinical traits for the final samples are summarized in Table 1.

### Magnetic Resonance Imaging Data Acquisition and Processing

All subjects were scanned with a 1.5-tesla GE Signa scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) located in the Sant Joan de Déu Hospital in Barcelona applying parameters used in two previous studies (24,37) and listed in Supplement 1. After several preprocessing steps on the diffusion images (see Supplement 1), the dtifit function implemented in the FMRIB Software Library (38) was used to obtain the images of MD and FA for each subject (Figure 1). While the analysis of MD included all brain parenchyma (both gray and white matter tissues), the analysis of FA abnormalities was restricted to the white matter tracts, characterized by the tract-based spatial statistics procedure included in the

Converging Anomalies in Borderline Personality Disorder

**Table 1. Main Demographic and Clinical Characteristics of Patients and Control Subjects Analyzed with the Two Magnetic Resonance Imaging Modalities**

| Resting State Functional MRI        |                   |                           |         |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------------|---------|
|                                     | Patients (n = 60) | Control Subjects (n = 60) | p Value |
| Age (Years)                         | 32.12 (7.16)      | 33.73 (12.8)              | .398    |
| Gender                              | All female        | All female                | NS      |
| Estimated Premorbid IQ <sup>a</sup> | 96.7 (14.8)       | 98.5 (10.1)               | .466    |
| DIB-R Total                         | 7.76 (1.20)       | NA                        |         |
| BSL-23 <sup>b</sup>                 | 56.37 (25.84)     | NA                        |         |
| Diffusion MRI                       |                   |                           |         |
|                                     | Patients (n = 43) | Control Subjects (n = 43) | p Value |
| Age (Years)                         | 31.55 (7.32)      | 32.40 (11.8)              | .694    |
| Gender                              | All female        | All female                | NS      |
| Estimated Premorbid IQ <sup>a</sup> | 94.67 (12.5)      | 95.88 (9.74)              | .619    |
| DIB-R Total                         | 7.72 (1.16)       | NA                        |         |
| BSL-23 <sup>c</sup>                 | 55.72 (23.93)     | NA                        |         |

Complementing mean values, standard deviations are provided inside parentheses. BSL-23, Borderline Symptom List-23; DIB-R, Revised Diagnostic Interview for Borderlines; MRI, magnetic resonance imaging; NS, not significant.

<sup>a</sup>[(Wechsler Adult Intelligence Scale-III Vocabulary) + (Wechsler Adult Intelligence Scale-III Matrix)] × 11/2.

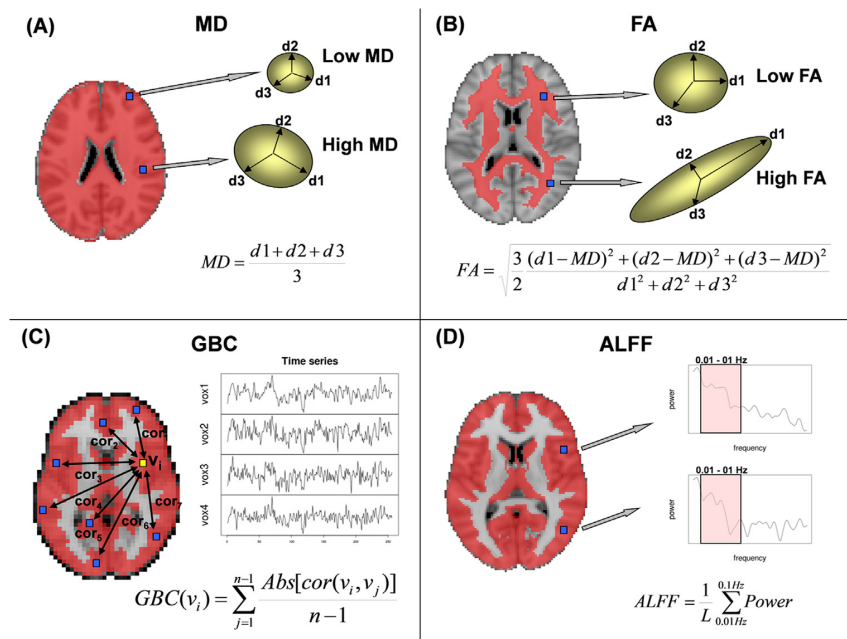
<sup>b</sup>n = 43 (available subsamples).

<sup>c</sup>n = 32 (available subsamples).

FMRIB Software Library (FMRIB Software Library-Tract-Based Spatial Statistics) (39) (see more details in Supplement 1).

Resting-state images were used to calculate both GBC maps and the images of ALFF. Before their calculation, a

common preprocessing pipeline was applied to them (Supplement 1). In the GBC calculations, following Cole *et al.* (20), the correlation between each gray matter voxel and the remaining gray matter voxels was calculated, assign-



**Figure 1.** Simple visual explanation of the four magnetic resonance imaging quantities evaluated in this study. While mean diffusivity and fractional anisotropy are extracted from diffusion images, global brain connectivity and amplitude of low-frequency fluctuations are calculated from resting-state functional images. (A) Mean diffusivity measures the average diffusion of water in the three orthogonal axes of maximum diffusion in the voxels of the brain parenchyma. (B) Fractional anisotropy quantifies the amount of directionality of the diffusion (eccentricity of the diffusion ellipsoid) in the white matter. (C) The global brain connectivity at each voxel is characterized here by the mean of the absolute values of its correlations with the remaining voxels of the gray matter, using a lower resolution (4 mm<sup>3</sup> × 4 mm<sup>3</sup> × 4 mm<sup>3</sup> voxel size). This quantity is an indicator of the average levels of functional connectivity of the voxel with the rest of the brain. (D) The amplitude of low-frequency fluctuations of each gray matter voxel is obtained by averaging its estimate of the power spectrum in the .1–.01 Hz interval, and is used as an indicator of the

spontaneous levels of brain activity of the voxel. ALFF, amplitude of low-frequency fluctuations; FA, fractional anisotropy; GBC, global brain connectivity; L, length quantified by the number of Fourier coefficients in the interval; MD, mean diffusivity.

ing the mean (of the absolute value) of these correlations to that voxel. Such quantity is an indicator of the average levels of functional connectivity of the voxel with the rest of the brain (Figure 1C). For the ALFF images, which relate to the levels of spontaneous brain activity occurring at each voxel, periodograms (estimates of power spectra) were obtained using the function `spec.pgram` implemented in the R statistical package (40), and averages of these periodograms in the .01–0.1 Hz interval were given as outputs (Figure 1D). See Supplement 1 for a full description of GBC and ALFF calculations.

### Group Comparisons

For the four variables of interest (MD, FA, GBC, and ALFF), images of the patient sample were compared with images of controls by means of nonparametric permutation tests. Specifically, the “randomise” FMRIB Software Library function (38) using the threshold-free cluster enhancement method was used. To reduce the intrinsic levels of variability and the residual movement effects in the GBC and ALFF images, the average amount of movement and the average value of each variable were considered as covariates in the models. A threshold of  $p < .05$  corrected for multiple comparisons was applied in all statistical tests, and reported  $p$  values were always corrected, with the exception of one exploratory cluster shown in Figure 3.

### Relation with Clinical Condition

To explore the potential relationship between imaging findings and clinical traits, the intensity of brain abnormalities found in the group analyses was correlated with several clinical indexes. Specifically, in the sample of patients, mean values of voxels with significant increases or decreases in MD, FA, ALFF, and GBC were correlated with 1) the general measure of clinical severity provided by the BSL-23; 2) emotion regulation as registered in the DIB-R; and 3) impulsivity, also as recorded within the DIB-R.

### Evaluation of Cross-Modal Convergence

Finally, examination of convergence of abnormalities across modalities was carried out through overlays of images including significant clusters from the different modalities. While logical intersections were used to detect “tight convergence” (anatomic overlap between modalities), images of logical unions (including nonoverlapping clusters) were visually inspected to describe, in an informal way, brain anatomic regions that contained anomalies from different modalities.

## RESULTS

### Diffusion

The comparison of MD images only showed increases in patients with BPD relative to control subjects. These increases were observed in 11 clusters, mainly located in the anterior part of the brain, in areas with a considerable fraction of gray matter (first row of Figure 2 and Table 2). These spanned bilaterally from lateral orbitofrontal structures to both insulae and up to precentral and postcentral cortices, also reaching

the anterior part of the temporal lobes. In addition, a single cluster of increased MD was located medially in the anterior cingulate.

The analysis of FA, which was carried out in white matter, only showed BPD-related reductions. These occurred in tracts located frontally, with most extended alterations in the genu and body of the corpus callosum but also involving part of the corona radiata, external capsule (including uncinate fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus), and other white matter structures (second row of Figure 2 and Table 2).

### Functional Resting State

Both BPD-related increases and reductions in functional connectivity were shown in GBC comparisons. While abnormally high GBC values were observed in a single cluster located in the pregenual anterior cingulate, reduced GBC in patients with BPD was found only in the right temporal lobe (third row of Figure 2 and Table 2). Likewise, ALFF analyses also showed both significant increases and reductions in amplitudes. Increases were observed in a cluster partially involving the left hippocampus and amygdala and in another cluster located in the left putamen. Reductions were located posteriorly in the occipital lobes, in the right precuneus, and in the dorsal-posterior cingulate cortex (last row of Figure 2 and Table 2).

### Relation to Clinical Condition

Results of correlations between levels of abnormality in MD, FA, ALFF, GBC and clinical severity scores from the BSL-23, emotion regulation and impulsivity (both from DIB-R) are shown in Table 3. For the BSL-23, only the mean ALFF for areas with increased amplitude in patients showed a moderate, but significant, correlation with this measure of global clinical severity. This correlation was in the expected direction (i.e., more ALFF, more severity). Results for MD, although at trend level ( $p < .1$ ), also point to a possible positive relationship with clinical severity.

For the DIB-R, no imaging result was linked to impulsivity, whereas only the area of reduced GBC in patients was significantly correlated with emotion regulation. As expected, this relationship was negative (more dysregulation linked to lower GBC). All significant correlations reported here should be taken as exploratory because they were moderate in magnitude and did not stand a correction for multiple comparisons.

### Convergence of Modalities and Follow-Up Seed Analyses

A combined view from different modalities shows evidence of an anatomic convergence of results in genu and perigenual areas (a location frequently reported in previous BPD studies). As shown in Figure 3, white matter FA abnormalities partially encircled clusters significant in MD and GBC comparisons. In contrast, the hippocampus-amygdala complex (also the focus of many previous BPD studies) was significant only in the ALFF analyses. To explore potential abnormalities in this complex further, we took the significant cluster in the left hippocampus-amygdala as a seed for a functional connectivity analysis, and this seed showed only abnormal (high) correlations with a small

## Converging Anomalies in Borderline Personality Disorder

cluster also located in the anterior cingulate (Figure 3). Finally, we also performed a follow-up study taking the two significant clusters from the GBC analysis as seeds for a functional connectivity analysis (Figure S1 in Supplement 1).

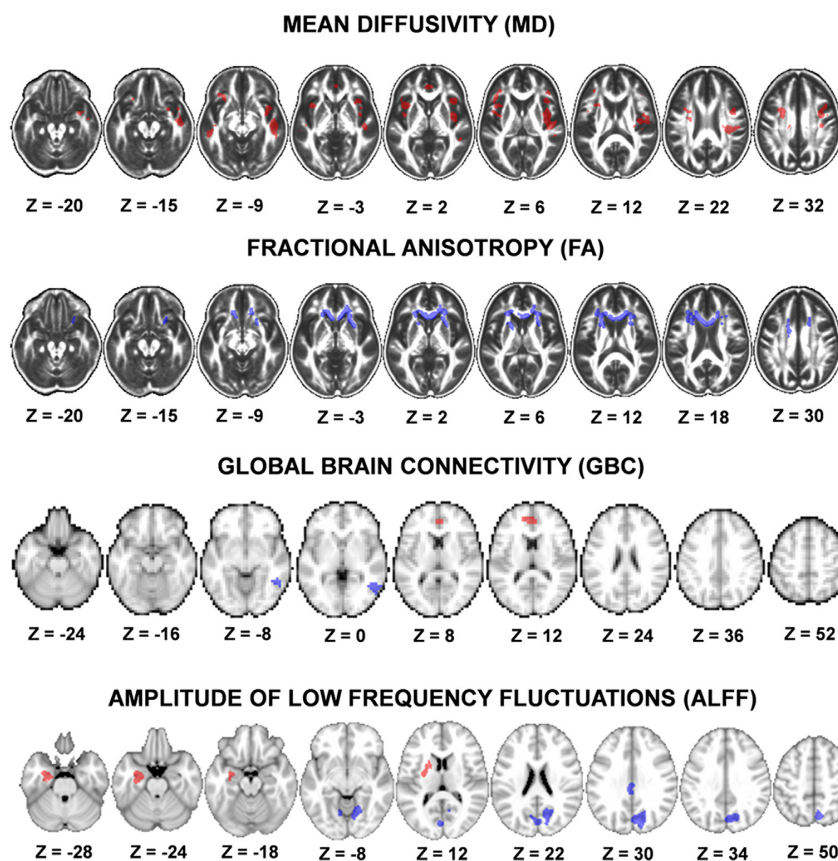
## DISCUSSION

In the present study, we combine resting-state and diffusion-based brain maps to characterize abnormalities in patients with BPD. Because the analyses we performed take a whole-brain approach, not considering a priori regions, results are not anatomically constricted as in some preceding studies. For the first time, we also implement two resting-state measures (ALFF and GBC) to evaluate BPD.

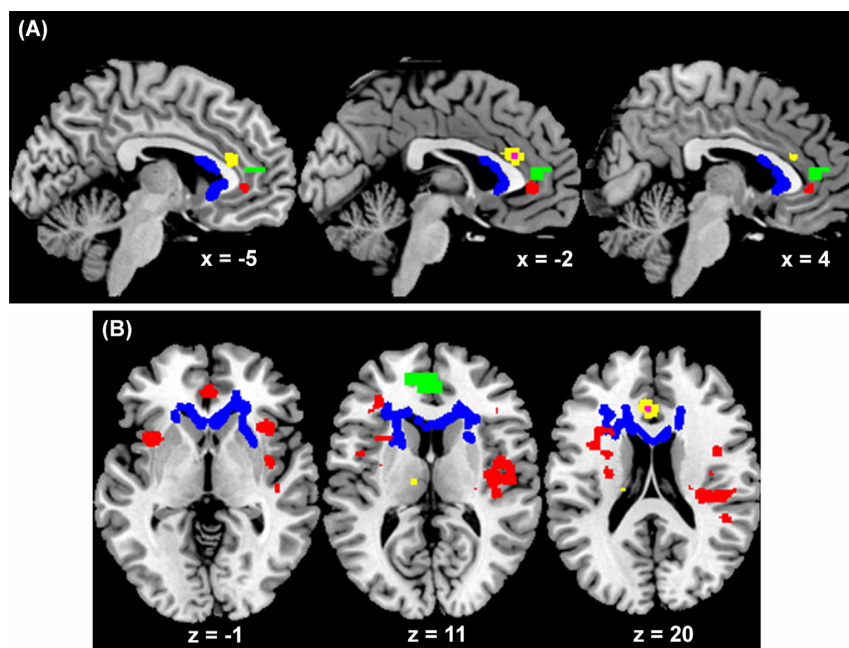
Although differences are present in various areas of the brain, of special interest are the multimodal abnormalities observed in frontomedial structures, which match previous findings in BPD and, as stated at the beginning of this article, may explain many of the behavioral traits of the disorder. The specific perigenual location of the abnormalities overlaps with areas shown to be actively involved in cognitive control, impulsivity, reward, and modulation of emotions (8,41), all of which are altered in BPD.

From the structural point of view, reported white matter frontal abnormalities agree with some of the previous studies (25–27), but the observed bilateral increases in MD, mainly in gray matter, are new. Changes in MD have been previously related to gray matter changes (42) suggesting that the increases in MD in our study are probably linked to reduction in gray matter volumes in the same areas. However, there is only one voxel-based morphometric study on BPD reporting similar extensive bilateral alterations (43), and it used a lenient uncorrected  $p$  value of .001.

Among other frontal white matter structures, decreases in FA were observed in the uncinate and in the inferior fronto-occipital fasciculi of the corona radiata. Similar reductions have been observed in patients with psychopathy, which were interpreted in terms of a possible decrease in connectivity in the amygdala-orbitofrontal limbic network through the uncinate fasciculus (44). Another study has also showed reductions of FA in this region associated with reward and punishment susceptibility (45), two aspects that are altered in patients with BPD (46), while Joutsa *et al.* (47) reduced white matter integrity in both fasciculi was observed in pathological gamblers. The uncinate fasciculus is a ventral associative pathway that connects the anterior temporal lobe with the



**Figure 2.** Group differences between patients with borderline personality disorder and control subjects for the four variables analyzed. Significant increases in borderline personality disorder are shown in red, and significant reductions are shown in blue (all results are based on a  $p_{corrected} < .05$  threshold). Increases in mean diffusivity are spread in anterior and medial regions, whereas fractional anisotropy shows reductions only in frontal white matter. An increase in global brain connectivity related to borderline personality disorder was found in the anterior cingulate, and a decrease occurred in the right temporal region. Finally, increases in amplitude of low-frequency fluctuations were found in left subcortical and limbic structures (including the amygdala), and reductions were observed in occipital and medial parietal regions. Left side of the image is left side of the brain. Z Montreal Neurological Institute coordinates for the axial slices are shown for each modality.



**Figure 3.** Converging genual and perigenual abnormalities in borderline personality disorder. An overlap of several contrasts involving medial-frontal abnormalities are shown in sagittal (A) and axial (B) slices. White matter alterations in fractional anisotropy shown in blue enclose medial clusters of: 1) altered mean diffusivity shown in red, 2) abnormal global brain connectivity shown in green, and 3) a small region of increased connectivity with the left amygdala (cluster of abnormal amplitude of low-frequency fluctuations), which is shown in purple ( $p_{\text{corrected}} < .05$ ) with an enlarged version ( $p_{\text{uncorrected}} < .001$ ) shown in yellow.

**Table 2. Significant Clusters Found in the Comparison Between Patients with Borderline Personality Disorder and Control Subjects for the Four Parameters Analyzed**

| Significant Clusters                        |  |
|---|--|
| MD (1.5 mm <sup>3</sup> Final Voxel Size)   |  |
| BPD patients > control subjects             | Left insula and nearby cortex, left dorsal cingulate, left pre- and postcentral cortex; 3478 voxels; peak at MNI -25.5, 4.5, 33 ( $p = .0154$ )<br>Right insula and nearby cortex, right medial and superior temporal cortex, part of right amygdala and hippocampus; 3276 voxels; peak at MNI 46.5, -13.5, -16.5 ( $p = .0158$ )<br>Right pre- and postcentral cortex; 791 voxels; peak at MNI 43.5, 0, 22.5 ( $p = .0254$ )<br>Right insula, right frontal inferior cortex; 341 voxels; peak at MNI 37.5, 18, 0 ( $p = .031$ )<br>Left middle and superior temporal cortex; 277 voxels; peak at MNI -49.5, -33, -9 ( $p = .0414$ )<br>Bilateral anterior cingulate; 174 voxels; peak at MNI 1.0, 40.5, 0 ( $p = .0394$ )<br>Other smaller clusters mainly in right temporal cortex |
| Control subjects > BPD patients             | None   |
| FA (1.0 mm <sup>3</sup> Final Voxel Size)   |  |
| BPD patients > control subjects             | None   |
| Control subjects > BPD patients             | Body and genu of corpus callosum; bilateral anterior corona radiata; 2635 voxels; peak at MNI -15, 16, 23 ( $p = .0328$ )<br>Right external capsule (mainly uncinate fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus); 361 voxels; peak at MNI 24, 15, -6 ( $p = .0438$ )<br>Left anterior limb of internal capsule; 312 voxels; peak at MNI -22, 12, 9 ( $p = .0439$ )  |
| GBC (4.0 mm <sup>3</sup> Final Voxel Size)  |  |
| BPD patients > control subjects             | Bilateral anterior cingulate; 21 voxels; peak at MNI -2, 46, 12 ( $p = .0482$ )  |
| Control subjects > BPD patients             | Right medial and inferior temporal cortex; 53 voxels; peak at MNI 50, -54, -4 ( $p = .036$ )   |
| ALFF (2.0 mm <sup>3</sup> Final Voxel Size) |  |
| BPD patients > control subjects             | Left amygdala-hippocampus; 306 voxels; peak at MNI -26, -8, -24 ( $p = .0176$ )<br>Left putamen; 370 voxels; peak at MNI -20, 4, 10 ( $p = .0144$ )  |
| Control subjects > BPD patients             | Right precuneus and lingual, left and right cuneus and calcarine; other occipital regions, part of right cerebellum; 1662 voxels; peak at MNI 6, -72, 36 ( $p = .0078$ )<br>Left and right dorsal-posterior cingulate; 172 voxels; peak at MNI 0, -24, 26 ( $p = .0226$ )<br>Left lingual and cerebellum; 125 voxels; peak at MNI -10, -62, -12 ( $p = .0348$ )  |

Results reported always used a  $p_{\text{corrected}} < .05$  for multiple comparisons.  
ALFF, amplitude of low-frequency fluctuations; BPD, borderline personality disorder; FA, fractional anisotropy; GBC, global brain connectivity; MD, mean diffusivity; MNI, Montreal Neurological Institute.



## Converging Anomalies in Borderline Personality Disorder

**Table 3. Correlations Between Mean Values of Significant Voxels from the Four Imaging Analyses and Scores from the BSL 23, Emotion Regulation and Impulsivity in Patients**

|                                    | BSL-23                                  | Emotion Regulation<br>(DIB-R)           | Impulsivity<br>(DIB-R)                 |
|------------------------------------|---|---|--|
| <b>MD</b>                          |   |   |  |
| BPD patients ><br>control subjects | $r = .308$<br>$p = .0861^a$<br>$n = 32$ | $r = -.099$<br>$p = .526$<br>$n = 43$   | $r = .148$<br>$p = .342$<br>$n = 43$   |
| <b>FA</b>                          |   |   |  |
| Control subjects ><br>BPD patients | $r = .047$<br>$p = .799$<br>$n = 32$    | $r = -.152$<br>$p = .329$<br>$n = 43$   | $r = -.095$<br>$p = .543$<br>$n = 43$  |
| <b>GBC</b>                         |   |   |  |
| BPD patients ><br>control subjects | $r = -.028$<br>$p = .858$<br>$n = 43$   | $r = .143$<br>$p = .307$<br>$n = 60$    | $r = .017$<br>$p = .905$<br>$n = 60$   |
| Control subjects ><br>BPD patients | $r = .037$<br>$p = .810$<br>$n = 43$    | $r = -.287$<br>$p = .037^b$<br>$n = 60$ | $r = .029$<br>$p = .839$<br>$n = 60$   |
| <b>ALFF</b>                        |   |   |  |
| BPD patients ><br>control subjects | $r = .343$<br>$p = .024^b$<br>$n = 43$  | $r = .032$<br>$p = .817$<br>$n = 60$    | $r = -.0119$<br>$p = .396$<br>$n = 60$ |
| Control subjects ><br>BPD patients | $r = -.083$<br>$p = .595$<br>$n = 43$   | $r = -.047$<br>$p = .735$<br>$n = 60$   | $r = .204$<br>$p = .142$<br>$n = 60$   |

ALFF, amplitude of low-frequency fluctuations; BPD, borderline personality disorder; BSL-23, Borderline Symptom List-23; DIB-R, Revised Diagnostic Interview for Borderlines; FA, fractional anisotropy; GBC, global brain connectivity; MD, mean diffusivity; MNI, Montreal Neurological Institute.

<sup>a</sup> $p < .1$ .

<sup>b</sup> $p < .05$ .

medial and lateral orbitofrontal cortex (48,49) being implicated in emotion and memory processing (50,51). Considering the converging evidence across all these studies, such tracts seem to be important for the regulation of impulsive and reward-related behaviors, as would be the case in patients with BPD.

We also found a reduction in white matter in the genu and body of the corpus callosum. This result suggests a possible alteration in interhemispheric structural connectivity in prefrontal regions, which is in congruence with several previous studies in BPD (27,52) (but also see Zanetti *et al.* (53) for contradictory evidence). Fibers connecting orbitofrontal and ventral medial prefrontal cortex pass through the genu of the corpus callosum (54). Disrupted connectivity in the corpus callosum has also been observed in association with affective dysregulation in bipolar disorder (55,56), which has a close symptomatic overlap with BPD. Several studies have reported a possible relationship between childhood abuse, trauma, and reduced size of this structure (57,58), including the study by Rusch *et al.* (52) carried out on patients with BPD. Further research using tractographic tools will eventually be required to characterize the scope and effects of corpus callosum abnormalities on interhemispheric connectivity.

The hippocampal-amygdala complex, a frequent target in earlier studies using regions of interest, has been shown to be significant in the whole-brain analysis of ALFF. The abnormality observed in the left hippocampus and amygdala involves

increased resting-state fluctuations in patients with BPD, which may be interpreted as increased activity of these structures at rest. At first glance, this finding may seem to conflict with the meta-analysis by Ruocco *et al.* (12) reporting less activation in the amygdala under negative stimuli, which may be taken as an indication of the amygdala underreacting in patients with BPD. However, because task-based functional MRI studies are bound to compare brain activity in relation to a baseline, we may conclude from our results that such underactivation is probably due to the fact that the amygdala is already overactive at rest. Such hyperactivity of the amygdala is likely to be part of the neurobiological substrate for the clinical emotional hyperreactivity typical of BPD.

In contrast, BPD-related reductions in ALFF occur far from frontal and limbic regions. Although these results cannot be easily related to previous BPD findings, a similar pattern of ALFF reductions has been reported in schizophrenia (59,60), depression (61), and obsessive-compulsive disorder (62), and it is probably associated with nonspecific deficits occurring in all these disorders.

The increase in GBC observed in the anterior cingulate is relevant. It also agrees with the ancillary analysis showing increased connectivity between the left hippocampus and amygdala cluster (derived by ALFF) and a single small frontomedial cluster. All of these findings agree with the study by Cullen *et al.* (15), which observed increased connectivity between a priori selected amygdala regions of interest and perigenual cortex under overt fear stimuli. Increase in GBC in the anterior cingulate is also relevant because this area is a core node of the default mode network (63). This network is active during resting periods and is associated with self-reference evaluations, inward attention, and autobiographical memory retrieval (64,65). Since patients with BPD experience constant conflict owing to emotional dysregulation problems, the observed increase in anterior cingulate connectivity may be related to an overuse caused by constant internal thinking and processing of internal conflict.

The observed left amygdala–anterior cingulate hyperconnectivity is also in agreement with the role assigned by theoretical and animal studies to frontolimbic connections as modulators of cognitive-emotional control of behavior (13,14) and could also be the cause of the interferences reported in functional MRI studies combining emotional and cognitive or inhibition tasks (66–68). Overall, our results support the theoretical model in which the amygdala, associated with emotional processing, is modulated by frontomedial structures controlling the complex manifestations and behavior derived from these same emotions. In BPD, alterations of such modulation (connectivity) would act as inducers of some of its clinical traits.

Correlations found between levels of imaging abnormality and registered clinical features give some further support for the consistency of reported brain alterations. Higher levels of clinical severity (BSL-23 scores) seem to be linked to both abnormally increased fluctuations (greater ALFF) and larger MD values in patients. Nevertheless, these relationships should be taken as soft evidence because correlations are moderate and do not survive correction for multiple comparisons. On the other hand, although a significant and interesting relationship is observed between abnormally reduced levels of

GBC and emotional dysregulation, the remaining comparisons based on the DIB-R questionnaire are not significant. This may be due to the fact that, the DIB-R is mainly a diagnostic tool and not a rating scale designed for quantifying clinical severity.

Finally, results from follow-up connectivity studies based on the two significant GBC clusters (Figure S1 in Supplement 1) also warrant comment. First, the lack of significant connectivity abnormalities in the pregenual cluster (of increased GBC in patients) may be seen as unexpected. Because the GBC is an average of correlations with all gray matter voxels, the most plausible explanation for such a result is that the increase in pregenual GBC is induced by a moderate but consistent gain in connectivity with a large set of different brain regions, none of them individually reaching statistical significance. This set would also include the GBC cluster in the right temporal lobe, for which the seed analysis shows significantly larger connectivity with the medial frontal cortex. However, because the cluster in the right temporal lobe has reduced GBC in patients, that result may look odd, having a plausible explanation only in a moderate but generalized reduction in correlations with a large set of other brain regions.

Our study has some methodologic limitations. First, patients with BPD were taking medication, something that could have potentially modified the results. Patients (and control subjects) recruited were all women, and in a strict sense, conclusions apply only to this gender. In addition, MRI sequences used had some constraints; most notably, functional MRI images were acquired with a wide slice thickness of 7 mm (plus an interslice gap of .7 mm), which was not optimal for detecting changes in small brain structures. Also, although not a limitation, mean individual values were entered as covariates in the ALFF and GBC comparisons to reduce variability, and consequently results reported for these parameters refer to differences from each subject mean.

The usage of corrected *p* values throughout the analyses and the above-mentioned whole-brain unbiased approach are strengths of this work. We are aware that such an approach is complementary to seed-based analyses, which, appropriately focused on specific regions known to be related to BPD symptoms, may convey very relevant information for the disorder, otherwise overlooked by a whole-brain approach. Lastly, the inclusion of other clinical aspects, such as the potential role of previous trauma events on the imaging modalities analyzed would have been highly informative. Indeed, in a recent study based on voxel-based morphometry, the specific effect of posttraumatic stress disorder is described on a large sample of patients with BPD (7).

In conclusion, our results confirm that structural and functional dysfunction in subjects with BPD involves both temporolimbic and frontomedial structures and their connectivity, which, in previous studies, have been extensively related to behavioral and clinical symptoms in patients with BPD. Nevertheless, the high rates of clinical remission shown in more recent long-term follow-up studies (69,70) suggest that such abnormalities may be reversible. Further research is necessary to study changes in these structural and functional abnormalities in patients before and after psychotherapeutic interventions.

## ACKNOWLEDGMENTS AND DISCLOSURES

This work was supported by the Catalan Government (Grant No. 2009SGR211), the foundation La Fundació La Marató de TV3 (Grant No. 2009-092410), and two Miguel Servet Research Contracts (Grant No. CP07/00048 to RS and Grant No. CP10/00596 to EP-C) from the Plan Nacional de I+D+i and cofunded by the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación (Grant No. PI10/01071) and the European Regional Development Fund.

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

## ARTICLE INFORMATION

From the Fundació per a la Investigació i Docència Maria Angustias Giménez (RS, EJC-R, MA, EP-C), Germanes Hospitalaries, Barcelona; Centro de Investigación Biomedica en Red de Salud Mental (RS, JCP, EJC-R, MA, JS, EP-C), Barcelona; Servei de Psiquiatria i Salut Mental (DV, AS, JR), Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada; Departament de Psiquiatria i Medicina Legal & Institut de Neurociències (DV), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; Department of Psychiatry (JCP, JS), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (JCP, JS), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; Faculty of Psychology (JM, AR-F), University of Barcelona, Bellvitge Hospital, Barcelona; Benito Menni-Centre Assistencial en Salut Mental (SA), Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain; Psychiatry and Clinical Psychology Programme (SA), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, and Hospital Sant Joan de Déu (TM), Esplugues de Llobregat, Spain.

Address correspondence to Raymond Salvador, Ph.D., Benito Menni-Centre Assistencial en Salut Mental, c/Dr. Antoni Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain; E-mail: rsalvador@fidmag.com.

Received Apr 3, 2014; revised Aug 1, 2014; accepted Aug 25, 2014.

Supplementary material cited in this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.026>.

## REFERENCES

- Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, *et al.* (2008): Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 69:533-545.
- Zanarini MC, Yong L, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Marino MF, *et al.* (2002): Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *J Nerv Ment Dis* 190: 381-387.
- New AS, Goodman M, Triebwasser J, Siever LJ (2008): Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatr Clin North Am* 31:441-461.
- New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, *et al.* (2007): Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 32: 1629-1640.
- Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK (2012): Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res* 201:245-252.
- Brunner R, Henze R, Parzer P, Kramer J, Feigl N, Lutz K, *et al.* (2010): Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: Is it disorder specific? *Neuroimage* 49:114-120.
- Niedtfeld I, Schulze L, Krause-Utz A, Demirakca T, Bohus M, Schmahl C (2013): Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One* 8:e65824.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004): The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306: 443-447.

## Converging Anomalies in Borderline Personality Disorder

9. De La Fuente JM, Goldman S, Stanus E, Vizueta C, Morlan I, Bobes J, *et al.* (1997): Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 31:531–541.
10. Prossin AR, Love TM, Koeppe RA, Zubieta JK, Silk KR (2010): Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 167:925–933.
11. Salavert J, Gasol M, Vieta E, Cervantes A, Trampal C, Gispert JD (2011): Fronto-limbic dysfunction in borderline personality disorder: A 18F-FDG positron emission tomography study. *J Affect Disord* 131: 260–267.
12. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain LW, McMain SF (2013): Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: An activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 73:153–160.
13. Wall PM, Messier C (2001): The hippocampal formation—orbitomedial prefrontal cortex circuit in the attentional control of active memory. *Behav Brain Res* 127:99–117.
14. Phillips RG, LeDoux JE (1992): Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106:274–285.
15. Cullen KR, Vizueta N, Thomas KM, Han GJ, Lim KO, Camchong J, *et al.* (2011): Amygdala functional connectivity in young women with borderline personality disorder. *Brain Connect* 1:61–71.
16. Niedtfeld I, Kirsch P, Schulze L, Herpertz SC, Bohus M, Schmahl C (2012): Functional connectivity of pain-mediated affect regulation in borderline personality disorder. *PLoS One* 7:e33293.
17. Raichle ME (2011): The restless brain. *Brain Connect* 1:3–12.
18. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Thomann PA, Bientreux SD, *et al.* (2011): Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci* 36:402–411.
19. Doll A, Sorg C, Manoliu A, Woller A, Meng C, Forstl H, *et al.* (2013): Shifted intrinsic connectivity of central executive and salience network in borderline personality disorder. *Front Hum Neurosci* 7: 727.
20. Cole MW, Pathak S, Schneider W (2010): Identifying the brain's most globally connected regions. *Neuroimage* 49:3132–3148.
21. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, *et al.* (2009): Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 29:1860–1873.
22. Tomasi D, Volkow ND (2010): Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:9885–9890.
23. Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, *et al.* (2010): Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 31:2003–2014.
24. Salvador R, Anguera M, Gomar JJ, Bullmore ET, Pomarol-Clotet E (2010): Conditional mutual information maps as descriptors of net connectivity levels in the brain. *Front Neuroinform* 4:115.
25. Carrasco JL, Tajima-Pozo K, Diaz-Marsa M, Casado A, Lopez-Ibor JJ, Arrazola J, *et al.* (2012): Microstructural white matter damage at orbitofrontal areas in borderline personality disorder. *J Affect Disord* 139:149–153.
26. Grant JE, Correia S, Brennan-Krohn T, Malloy PF, Laidlaw DH, Schulz SC (2007): Frontal white matter integrity in borderline personality disorder with self-injurious behavior. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:383–390.
27. Rusch N, Bracht T, Kreher BW, Schnell S, Glauche V, Il'yasov KA, *et al.* (2010): Reduced interhemispheric structural connectivity between anterior cingulate cortices in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 181:151–154.
28. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, *et al.* (2007): Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 29:83–91.
29. Yang H, Long XY, Yang Y, Yan H, Zhu CZ, Zhou XP, *et al.* (2007): Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *Neuroimage* 36:144–152.
30. Li Z, Zhu Y, Childress AR, Detre JA, Wang Z (2012): Relations between BOLD fMRI-derived resting brain activity and cerebral blood flow. *PLoS One* 7:e44556.
31. Magri C, Schirde U, Murayama Y, Panzeri S, Logothetis NK (2012): The amplitude and timing of the BOLD signal reflects the relationship between local field potential power at different frequencies. *J Neurosci* 32:1395–1407.
32. Sacher J, Neumann J, Okon-Singer H, Gotowiec S, Villringer A (2013): Sexual dimorphism in the human brain: Evidence from neuroimaging. *Magn Reson Imaging* 31:366–375.
33. Villar Garcia M, Perez Prieto JF, Hernandez Viadel M, Renovel Farre M, Leal Cercos C, Gomez Beneyto M (1995): Preparation of a SCID-II-based diagnostic tool for personality disorders [in Spanish]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 23:178–183.
34. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, *et al.* (2004): Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R) [in Spanish]. *Actas Esp Psiquiatr* 32:293–298.
35. Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, Stieglitz RD, Domsalla M, Chapman AL, *et al.* (2009): The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): Development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology* 42:32–39.
36. Soler J, Vega D, Feliu-Soler A, Trujols J, Soto A, Elices M, *et al.* (2013): Validation of the Spanish version of the Borderline Symptom List, short form (BSL-23). *BMC Psychiatry* 13:139.
37. Pomarol-Clotet E, Canales-Rodriguez EJ, Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Vila F, *et al.* (2010): Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol Psychiatry* 15:823–830.
38. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, *et al.* (2004): Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23(suppl 1): S208–S219.
39. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, *et al.* (2006): Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31:1487–1505.
40. R Development Core Team (2011): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
41. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MF (2009): Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci* 29:1175–1190.
42. Canales-Rodriguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radau J, Sarro S, Alonso-Lana S, Del Mar Bonnin C, *et al.* (2014): Structural abnormalities in bipolar euthymia: A multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biol Psychiatry* 76:329–348.
43. Rossi R, Pievani M, Lorenzi M, Boccardi M, Beneduce R, Bignotti S, *et al.* (2013): Structural brain features of borderline personality and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 213:83–91.
44. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, *et al.* (2009): Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry* 14:946–953, 907.
45. Camara E, Rodriguez-Fornells A, Munte TF (2010): Microstructural brain differences predict functional hemodynamic responses in a reward processing task. *J Neurosci* 30:11398–11402.
46. Vega D, Soto A, Amengual JL, Ribas J, Torrubia R, Rodriguez-Fornells A, *et al.* (2013): Negative reward expectations in borderline personality disorder patients: Neurophysiological evidence. *Biol Psychol* 94: 388–396.
47. Joutsa J, Saunavaara J, Parkkola R, Niemela S, Kaasinen V (2011): Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling. *Psychiatry Res* 194:340–346.
48. Ungerleider LG, Gaffan D, Pelak VS (1989): Projections from inferior temporal cortex to prefrontal cortex via the uncinate fascicle in rhesus monkeys. *Exp Brain Res* 76:473–484.
49. Catani M, Thiebaut de Schotten M (2008): A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44:1105–1132.
50. Gaffan D, Wilson CR (2008): Medial temporal and prefrontal function: Recent behavioural disconnection studies in the macaque monkey. *Cortex* 44:928–935.
51. Ross ED (2008): Sensory-specific amnesia and hypoemotionality in humans and monkeys: Gateway for developing a hodology of memory. *Cortex* 44:1010–1022.

52. Rusch N, Luders E, Lieb K, Zahn R, Ebert D, Thompson PM, *et al.* (2007): Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 32:417–422.
53. Zanetti MV, Soloff PH, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, Keshavan MS, *et al.* (2007): MRI study of corpus callosum in patients with borderline personality disorder: A pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:1519–1525.
54. Pandya D, Seltzer B (1986): The topography of commissural fibers. In: Lepore F, Ptito M, Jasper H, editors. *Two Hemispheres—One Brain: Functions of the Corpus Callosum*. New York: Alan R. Liss, Inc.
55. Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, *et al.* (2003): Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 54:1294–1297.
56. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, *et al.* (2004): Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:221–225.
57. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, *et al.* (1999): A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry* 45:1271–1284.
58. Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL (2004): Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry* 56:80–85.
59. Hoptman MJ, Zuo XN, Butler PD, Javitt DC, D'Angelo D, Mauro CJ, *et al.* (2010): Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophr Res* 117:13–20.
60. Yu R, Chien YL, Wang HL, Liu CM, Liu CC, Hwang TJ, *et al.* (2014): Frequency-specific alternations in the amplitude of low-frequency fluctuations in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 35:627–637.
61. Guo WB, Liu F, Xue ZM, Xu XJ, Wu RR, Ma CQ, *et al.* (2012): Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: A resting-state fMRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 37:153–160.
62. Hou J, Wu W, Lin Y, Wang J, Zhou D, Guo J, *et al.* (2012): Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study. *J Affect Disord* 138:313–321.
63. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001): A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:676–682.
64. Northoff G, Bermpohl F (2004): Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 8:102–107.
65. Vago DR, Silbersweig DA (2012): Self-awareness, self-regulation, and self-transcendence (S-ART): A framework for understanding the neurobiological mechanisms of mindfulness. *Front Hum Neurosci* 6: 296.
66. Holtmann J, Herbold MC, Wustenberg T, Soch J, Richter S, Walter H, *et al.* (2013): Trait anxiety modulates fronto-limbic processing of emotional interference in borderline personality disorder. *Front Hum Neurosci* 7:54.
67. Jacob GA, Zvonik K, Kamphausen S, Sebastian A, Maier S, Philipsen A, *et al.* (2013): Emotional modulation of motor response inhibition in women with borderline personality disorder: An fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 38:164–172.
68. Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, *et al.* (2007): Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 164:1832–1841.
69. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, Shea MT, Morey LC, Grilo CM, *et al.* (2011): Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Arch Gen Psychiatry* 68:827–837.
70. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G (2012): Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis I comparison subjects: A 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 169:476–483.

## 5. DISCUSIÓN

**NOTA:**

Debido al orden de producción científica y el sentido de la combinación de las diferentes modalidades de análisis, la discusión para cada modalidad de análisis en neuroimagen estructural (MRI) y funcional (fMRI) se halla en los siguientes apartados:

**Neuroimagen estructural (MRI):**

- Análisis *Voxel-Based Morphometry* (VBM).
- Análisis basados en el proceso de difusión molecular (DTI).

ESTUDIO 1. (5.1.)  
ESTUDIO 3. (5.3.)

**Neuroimagen funcional (fMRI):**

- fMRI y paradigma cognitivo.
- fMRI basada en imágenes en reposo (*resting state*).

ESTUDIO 2. (5.2.)  
ESTUDIO 3. (5.3.)



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Estudio 1. Neuroimagen estructural.

#### ***Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: a VBM study.***

En el análisis estructural mediante VBM en pacientes con TLP se han observado reducciones de volumen en córtex dorsolateral prefrontal bilateral y en córtex frontal ventromedial, especialmente en la porción subgenual. En la exploración de hipocampo y amígdala no se replica la reducción de volumen de estudios previos, sino que se ha hallado una tendencia al agrandamiento de dichas estructuras.

No se han obtenido correlaciones entre los cambios en los volúmenes cerebrales respecto a controles en dichas áreas ni con el antecedente de trastorno depresivo mayor ni respecto a la medicación antipsicótica.

Los estudios previos de VBM con pacientes diagnosticados de TLP reportan reducciones de volumen de sustancia gris en diferentes regiones corticales y subcorticales, pero con resultados dispares y heterogéneos (73,82). Esto puede ser debido a limitaciones metodológicas como el tamaño de las muestras, la falta de corrección por múltiples comparaciones y, en algunos estudios, los análisis dirigidos a regiones de interés previamente establecidas (ROI's) en lugar del análisis de cerebro entero o *whole-brain analysis*.

Centrándonos en los resultados de la tesis, el hallazgo de la reducción bilateral en el volumen del córtex prefrontal dorsolateral podría tener relación de forma consistente con algunos síntomas TLP como la impulsividad y la inestabilidad emocional, propias de una disfunción del lóbulo frontal. Algunos estudios neuropsicológicos y de neuroimagen funcional en el TLP también abogan por una disfunción fronto-límbica en este trastorno (191–193). Sin embargo, esta disfunción frontal es discutible puesto que otros estudios neuropsicológicos (incluido un meta-análisis) no hallaron ninguna evidencia sobre ninguna disfunción de funciones ejecutivas u otras funciones en el TLP (129).

Los estudios de neuroimagen funcional que utilizan tareas de control inhibitorio como el *Stroop* o paradigmas *Go-noGo*, en su mayoría no han demostrado que los pacientes con TLP activen menos el córtex prefrontal. Sin embargo, sí que se ha demostrado la disminución de la activación del córtex prefrontal al añadir un componente emocional a la tarea (125). La correlación negativa hallada entre el volumen en la región prefrontal dorsolateral y la puntuación de la escala BSL-23, también podría discutirse, ya que el resultado no resultó

---

estadísticamente significativo al controlar por cociente intelectual. Esto iría en consonancia con estudios que han aportado que el volumen de estas regiones se asocia con la inteligencia (87).

Respecto a los volúmenes en estructuras subcorticales, los resultados de la tesis no indican cambios en los volúmenes de amígdala e hipocampo. Resulta comprensible puesto que, por razones metodológicas, el análisis de cerebro entero en VBM (*whole-brain analysis*) es menos sensible para la detección de cambios volumétricos en estructuras subcorticales que en la detección de cambios en estructuras corticales (194,195). Sin embargo, tampoco se detectó una reducción de volumen en amígdala e hipocampo al dirigir el análisis a ROI's. De hecho, en este análisis se encontró un incremento en el volumen de la amígdala derecha en pacientes afectados de TLP (aunque solo significativo sin corrección por múltiples comparaciones). Este resultado difiere de los dos meta-análisis de estudios de ROI's (73,82). Esta discrepancia puede deberse, entre otras explicaciones, al mayor tamaño de la muestra de nuestro estudio en comparación con los estudios previos. Los análisis VBM con máscara para hipocampo y amígdala reflejan una tendencia al incremento de volumen de amígdala e hipocampo derechos. Dicho agrandamiento se restringe a una pequeña área en ambas estructuras. Esta aparente focalización del agrandamiento podría reflejar un aumento del tamaño de estas estructuras muy localizado, o podría ser simplemente un reflejo del lugar donde un agrandamiento generalizado del tamaño resulta más significativo.

Respecto al antecedente de clínica depresiva en el pasado, es posible pensar que las reducciones de volumen halladas en el estudio estén relacionadas con el antecedente de depresión, la cual ha sido correlacionada en estudios previos con reducciones de volumen tanto en diferentes regiones corticales como en hipocampo (196). En esta línea, el patrón de reducción de volúmenes corticales hallados en esta muestra TLP no es tan diferente del que se halla en pacientes con depresión. En un meta-análisis de estudios VBM en pacientes con trastorno depresivo mayor de Bora et al (93) se reporta un único clúster de reducción de volumen cortical en el córtex frontal medial. Este clúster en pacientes depresivos se encuentra localizado más rostral y cercano al genu del cuerpo calloso que el clúster hallado en los pacientes con TLP de esta tesis. Con un nivel de análisis menos sensible, dicho clúster se extendía hacia una localización más rostral y hacia la porción subgenual del cíngulo anterior; apareciendo también un clúster adicional de reducción de volumen en el córtex dorsolateral derecho. Otro estudio posterior en trastorno depresivo mayor replica los resultados de dicho meta-análisis en cíngulo anterior porción subgenual (197).

Una posible interpretación de esta similitud en los resultados entre pacientes con TLP y depresivos podría ser que algunas de las estructuras involucradas en estos pacientes estén implicadas en la regulación normal del humor. En este sentido, la revisión teórica de Price y Drevets (198) aboga que el córtex orbitofrontal y frontomedial proyectan conexiones anatómicas sobre la amígdala, el estriado ventral y el hipotálamo. Este modelo concuerda con



cambios observados en neuroimagen funcional en dichas estructuras tanto en la depresión mayor como en la tristeza normal. Price y Drevets sostienen que dichas regiones corticales están involucradas en la modulación cerebral de las funciones viscerales en respuesta a estímulos sensoriales o emocionales, algo que puede hacer pensar en el rol de estas regiones en los trastornos emocionales y del ánimo.

Respecto al tratamiento psicofarmacológico, no se encontraron diferencias en los resultados entre los 11 pacientes que tomaban antipsicóticos y 56 los que no los tomaban. Si bien algunos estudios han reportado posibles cambios atribuibles a la medicación antipsicótica (199), resulta difícil realizar un análisis estadístico debido al bajo número de pacientes bajo tratamiento antipsicótico, por lo que el estatus psicofarmacológico de los pacientes debe ser considerado como una limitación del estudio.

## 5.2. Estudio 2. Neuroimagen funcional y paradigma n-back.

### ***Evidence for Default Mode Network dysfunction in Borderline Personality Disorder.***

Por lo que respecta a la neuroimagen funcional mediante realización de la tarea *n-back*, los pacientes con TLP del estudio mostraron un fallo de deactivación durante la realización de la tarea en las dos regiones mediales de la *Default Mode Network*, así como en córtex temporal bilateral, región parahipocampal, hipocampo y amígdala. Así mismo, se detectó un aumento de activación bilateral en la cabeza del núcleo caudado en pacientes respecto a los controles sanos. También se ha hallado una reducción de la activación únicamente presentes en el contraste *2-back vs 1-back* (relacionada con la memoria de trabajo y el nivel de complejidad de la tarea) en el córtex prefrontal y el córtex parietal inferior izquierdo.

Ninguno de estos cambios ha mostrado relación con el antecedente de clínica depresiva (presente en la mitad de la muestra) ni con el tratamiento psicofarmacológico con antipsicóticos.

Los pacientes con TLP no mostraron reducciones en la activación de ninguna región respecto a los controles sanos durante la realización de la tarea; cosa que, si bien puede resultar incongruente, no lo es por dos razones. En primer lugar, los pacientes no mostraron un peor rendimiento que los controles sanos durante la realización de la tarea y tampoco eran esperables por su patología diferencias en los patrones de activación. En segundo lugar, si bien Ruocco y colaboradores (200) hablan de hiper e hipoactivaciones en el TLP durante la realización de tareas en la fMRI, dichas tareas no eran puramente cognitivas, ya que incluían paradigmas emocionales y paradigmas mixtos cognitivos-emocionales. Así mismo, otros estudios que evalúan el correlato funcional de la cognición en el TLP no encontraron diferencias en las activaciones respecto a controles (121,123,201,202).

Por otro lado, los pacientes sí que mostraron respecto a controles sanos un fallo de desactivación en determinadas regiones cerebrales durante la realización de la tarea que no había sido reportado en estudios previos. Únicamente un estudio de Minzenberg y colaboradores (112), que evalúa 12 pacientes y 12 controles sanos durante la visualización de expresiones faciales (de miedo, rabia y neutral) habla de desactivaciones. Minzenberg reporta un incremento de desactivación (contrario a nuestro fallo de desactivación) en cíngulo anterior en la comparación de la visualización de caras de miedo frente a caras neutras. Por otro lado, Schulze (91) en su meta-análisis de estudios con paradigmas emocionales y cognitivo-emocionales reporta un incremento de activación en el cíngulo posterior. Es posible que algunas de estas hiperactivaciones, como la del córtex cíngulo posterior (un componente clave de la *Default Mode Network*) sean en realidad fallos de desactivación. Gusnard y Raichle en 2001 (135) argumentaban que la hiperactivación puede ser el resultado tanto de una mayor activación durante una condición de interés comparada con el nivel basal de activación, como de una dificultad de desactivación en la condición de interés respecto al basal (143). Este mismo argumento puede ser aplicado para las comparaciones entre los grupos con TLP y controles sanos del estudio.

Por lo que respecta a las estructuras subcorticales, los resultados de la tesis muestran un fallo de desactivación en hipocampo y amígdala. Este fallo de desactivación es bilateral en el contraste *2-back vs baseline* y unilateral izquierdo en el análisis *2-back vs 1-back*. Si bien el hipocampo se considera como parte de la *Default Mode Network*, la amígdala no. A pesar de ello, Price y Drevets (198) describen que la amígdala proyecta conexiones con el córtex frontal medial, formando así parte de un sistema que modula la función del córtex prefrontal y la respuesta de este frente a estímulos sensoriales y/o emocionales. El hecho de hallar anomalías funcionales en hipocampo y amígdala va en consonancia con las anomalías estructurales ya mencionadas con anterioridad en dichas estructuras. Dos meta-análisis reportan reducciones de volumen en las ROI's de amígdala e hipocampo (73,82) y varios estudios VBM han replicado los hallazgos (88,203–207), aunque otros no lo han hecho (196,208). De hecho en la parte correspondiente al análisis estructural mediante VBM de la presente tesis (209) no se detectan cambios volumétricos en amígdala e hipocampo en el análisis *whole-brain*, pero sí se apunta a una tendencia al incremento del volumen en los análisis de ROI's para dichas estructuras.

También se han descrito en algunos estudios alteraciones de la *Default Mode Network* en reposo. En su artículo, Visintin et al (165) recopilan datos de 3 estudios de actividad en estado de reposo mediante PET en pacientes con TLP. Estos autores encontraron evidencia de un aumento de actividad en reposo en el córtex prefrontal medial, precuneus derecho y córtex cíngulo posterior en pacientes, aunque con una heterogeneidad significativa en los resultados. Existen otros cuatro estudios que examinan la conectividad en estado de reposo mediante fMRI que van en la misma línea de estos hallazgos (154,167,168,210).

Con todo ello, las reflexiones sobre la disfunción de la *Default Mode Network* en el TLP podrían ir en la siguiente línea. Si bien la mayoría de paradigmas cognitivos producen una deactivación de la DMN en sujetos sanos, algunas tareas activan algunas partes de la DMN (211). Estas incluyen por ejemplo el recuerdo de memorias autobiográficas (212), el pensamiento acerca del futuro (213), la elaboración de juicios sociales y emocionales sobre uno mismo y sobre los demás (214), la elaboración de juicios morales (215) y la ejecución de algunas tareas relacionadas con la teoría de la mente (216).

En definitiva, la DMN se encontraría activada durante procesos mentales relacionados con el *self* (211) o durante la elaboración de simulaciones e hipótesis mentales sobre el mundo (217), todos ellos de relevancia evidente en los trastornos psiquiátricos. En este sentido, la alteración de la DMN en pacientes con TLP podría explicar síntomas como la alteración de la identidad. Sin embargo, la impulsividad y la disregulación emocional (síntomas cardinales en el TLP) se explicarían mejor por alteraciones en las conexiones fronto-límbicas (córtex prefrontal medial y amígdala) descritas por Price y Drevets (198).

Parece que tanto las áreas corticales prefrontales como las áreas subcorticales (complejo amígdala-hipocampo y el cuerpo estriado ventral) pueden ser claves en el proceso de regulación emocional, la cognición y el comportamiento en pacientes con TLP (112,201,218). Los pacientes con TLP presentan una disfunción de la DMN, tal y como ocurre en otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, el trastorno afectivo mayor y el autismo (140–143).

### 5.3. Estudio 3. Neuroimagen funcional en reposo y análisis de difusión.

#### ***Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Bases Abnormalities in Borderline Personality Disorder.***

En este último estudio de la tesis, se han combinado mapas creados a partir de las modalidades fMRI en reposo (*resting state*) e imágenes de difusión de las secuencias estructurales de la MRI. Se trata de un estudio de cerebro entero sin dirigir el análisis a unas ROI's predeterminadas y que tiene como objetivo caracterizar de forma más extensa las anomalías en los pacientes con TLP. Se trata del primer estudio publicado que implementa las medidas de *resting state* ALFF y GBC para evaluar pacientes con TLP.

Aunque las diferencias están presentes en diversas áreas del cerebro, resultan de especial interés las alteraciones halladas mediante las diferentes técnicas de neuroimagen en estructuras fronto-mediales. Estas anomalías coinciden con los hallazgos previos en el TLP de otras modalidades de fMRI y podrían nuevamente explicar muchos de los rasgos de comportamiento del trastorno, como se ha ido mencionado a lo largo de esta tesis.

---

La localización perigenual de las anomalías halladas se superpone con las áreas que se hallan activamente involucradas en el control cognitivo, la impulsividad, la recompensa y la regulación emocional (219,220), todas ellas funciones alteradas en los pacientes con TLP.

Desde el punto de vista estructural en los análisis de difusión (DTI), las anomalías frontales en sustancia blanca reflejadas en los resultados de este estudio concuerdan con algunos de los estudios previos (100,101,221), pero el aumento bilateral observado en difusión media (MD), principalmente en sustancia gris, representa un nuevo hallazgo. Los cambios en la difusión media (MD) han sido relacionados en estudios previos con cambios en la sustancia gris (222), lo que sugiere que el aumento de difusión media hallado en nuestro trabajo está probablemente relacionado con una reducción de volumen de sustancia gris en las áreas afectadas. Sin embargo, y al margen del análisis estructural de esta tesis, sólo hay un estudio morfométrico mediante VBM en el TLP que reporta alteraciones bilaterales extensas y similares (207), pero que utilizó un valor de p no corregido de 0,001.

Entre las estructuras de la sustancia blanca frontal, se observaron descensos en anisotropía fraccional (FA) en el fascículo uncinado y en el fascículo fronto-occipital inferior de la corona radiata. Existen alteraciones similares en los pacientes con psicopatía, que sugerían una posible disminución de la conectividad en la red límbica amígdala-orbitofrontal a través del fascículo uncinado (223). Otro estudio reporta también reducciones de FA en la misma región, asociándose a la susceptibilidad a la recompensa y al castigo (224), dos aspectos que se encuentran alterados también en pacientes con TLP (225). Además, Joutsa et al. (226) reportaron una reducción de la integridad de la sustancia blanca en los fascículos uncinados en pacientes jugadores patológicos. El fascículo uncinado es una vía asociativa ventral que conecta el lóbulo temporal anterior con la corteza orbitofrontal medial y lateral (227,228) implicada en la regulación emocional y el procesamiento de la memoria (229,230). La convergencia de los resultados en los diferentes estudios hace pensar que el tracto uncinado desempeña un papel importante en la impulsividad, la recompensa y el control de la conducta también en los pacientes con TLP.

En este tercer estudio también hemos observado una reducción de la sustancia blanca en el genu y el cuerpo del cuerpo calloso. Este resultado sugiere una posible alteración en la conectividad estructural interhemisférica entre las regiones prefrontales tal y como se ha descrito en varios estudios previos en el TLP (101,221). Sin embargo, Zanetti et al (231) aportan una evidencia contradictoria al respecto.

La conectividad anómala en el cuerpo calloso también se ha visto relacionada con la desregulación afectiva en el trastorno bipolar (232,233), siendo este último un trastorno que tiene una estrecha relación sintomática con el TLP. Varios estudios han reportado una posible relación entre el abuso infantil, el trauma y el tamaño reducido del cuerpo calloso (234,235), incluyendo el estudio de Rusch et al. (236) realizado en pacientes con TLP. Por todo ello, son necesarios más estudios mediante tractografía para averiguar la relevancia de las alteraciones del cuerpo calloso y su efecto sobre la conectividad interhemisférica.

Por lo que respecta a los análisis funcionales en reposo, a continuación, se discuten los hallazgos hallados en la ALFF y la GBC. El complejo amígdala-hipocampo, diana de interés en estudios previos de TLP basados en ROI's, ha resultado ser clave en nuestro estudio por su relevancia en los resultados de los análisis ALFF en cerebro entero. La alteración observada en el hipocampo izquierdo y en la amígdala refleja un aumento de las fluctuaciones de ALFF en reposo en los pacientes con TLP, lo que puede interpretarse como una mayor actividad durante el reposo de estas estructuras. A primera vista, este hallazgo puede no parecer congruente con el meta-análisis de Ruocco (124). Este meta-análisis reporta menos activación en la amígdala tras estímulos de valencia negativa, lo cual puede interpretarse como una menor reactividad de la amígdala en pacientes con TLP. Sin embargo, debido a que los estudios de fMRI basados en tareas comparan la actividad cerebral en relación con una línea basal de actividad, se puede concluir de nuestros resultados que tal hipoactivación reportada por Ruocco y colaboradores podría deberse probablemente a que la amígdala de los pacientes con TLP ya estuviera hiperactivada en reposo. Es probable que esta hiperactividad amigdalar formase parte del sustrato neurobiológico para la hiperreactividad emocional propia del TLP.

En contraste, las reducciones en ALFF halladas en nuestro estudio se encuentran en regiones distantes a las regiones frontal y límbica. Aunque estos resultados no pueden relacionarse fácilmente con los hallazgos previos en el TLP, se ha observado un patrón similar de reducción de ALFF en la esquizofrenia (237,238), la depresión (239) y el trastorno obsesivo-compulsivo (240), y probablemente se asocie con déficits inespecíficos de todos estos trastornos.

Por otro lado, cabe también destacar el aumento de la GBC observado en el cíngulo anterior. Este hallazgo está en consonancia con el análisis adicional llevado a cabo en nuestro estudio y que muestra una mayor conectividad entre el clúster de hipocampo-amígdala izquierdos (derivados de la ALFF) y un único clúster pequeño en la región frontomedial. Estos hallazgos coinciden con el estudio de Cullen y colaboradores (116), que observó una mayor conectividad entre las ROI's de la amígdala con la corteza perigenual bajo estímulos relacionados con el miedo. El aumento en la GBC en el cíngulo anterior es relevante también puesto que esta región representa un núcleo importante de la *Default Mode Network* (133). Como ya se ha explicado con anterioridad, esta red está activa durante los períodos de reposo y está asociada con la realización de evaluaciones en referencia a uno mismo, la introspección y la recuperación de la memoria autobiográfica (241,242). Considerando que los pacientes con TLP experimentan conflictos constantes asociados a sus dificultades para la regulación emocional, parece que el aumento de conectividad del córtex cíngulo anterior observado en nuestro estudio podría tener relación con un uso excesivo de dicha estructura, que se vincularía al constante procesamiento del propio conflicto y al pensamiento interno en estos pacientes. La hiperconectividad observada entre el córtex cíngulo anterior y la amígdala izquierda concuerda con la función definida por los estudios teóricos en animales sobre las conexiones

---

fronto-límbicas. Estas conexiones actuarían como moduladores del control cognitivo-emocional de la conducta (243,244) y podrían estar involucradas en las interferencias reportadas en estudios fMRI en los que se combinan tareas emocionales, cognitivas o de inhibición (123,201,202,244). En general, los resultados del estudio apoyarían el modelo teórico que asume que la amígdala, durante el procesamiento emocional, está modulada por estructuras fronto-mediales que controlan el comportamiento asociado a estas mismas emociones. Las alteraciones en esta capacidad de modulación y conectividad actuarían como responsables de algunos de sus rasgos clínicos y de conducta de los pacientes con TLP.

Las correlaciones halladas entre las alteraciones en la imagen y algunas variables clínicas aportan solidez a los resultados. A mayor gravedad clínica (puntuaciones de BSL-23 más elevadas) parece existir tanto mayor ALFF como valores mayores de MD en los pacientes. Sin embargo, estas relaciones deben tomarse con precaución, puesto que se trata de correlaciones moderadas y que no se mantienen tras la corrección por múltiples comparaciones.

Por otro lado, aunque se observa una relación significativa entre niveles anormalmente bajos de GBC y los ítems de disregulación emocional de la escala DIB-R, las comparaciones restantes con el resto de los apartados de la DIB-R no son significativas. Esto puede deberse a que la DIB-R es principalmente una herramienta diagnóstica y no una escala diseñada para cuantificar la gravedad clínica.

Por último, los resultados de conectividad de los dos clústeres de GBC significativos también merecen una mención. En primer lugar, la falta de alteraciones significativas de conectividad en la región pregenual (que, de hecho, muestra aumento de GBC en sujetos con TLP) puede resultar algo inesperado. Debido a que la GBC cuantifica un promedio de correlaciones con todos los vóxeles de materia gris, la explicación más plausible para ese resultado sería que el aumento en la GBG pregenual resultase de un incremento moderado (aunque consistente) en la conectividad de dicha región con otras regiones cerebrales, alcanzando así individualmente un nivel de significación estadística. Este conjunto de regiones cerebrales incluiría el clúster de GBC en el lóbulo temporal derecho, que muestra una conectividad significativamente mayor con la corteza frontal medial. Sin embargo, debido a que el lóbulo temporal derecho presenta una GBC disminuida en los pacientes, este resultado parece poco congruente. Una explicación factible podría ser una moderada pero generalizada reducción de las correlaciones del lóbulo temporal derecho con un gran conjunto de áreas cerebrales diferentes.

Como conclusión, los resultados de este estudio confirman que la alteración estructural y funcional en sujetos con TLP afecta a estructuras temporo-límbicas y fronto-mediales y a su conectividad. Estas estructuras ya han estado ampliamente correlacionadas con los síntomas de los pacientes con TLP en estudios previos. Sin embargo, las altas tasas de remisión clínica a largo plazo que muestran estudios de seguimiento (245,246) sugieren que estas anomalías podrían ser reversibles.

## **6. CONCLUSIONES FINALES**





## 6. CONCLUSIONES FINALES

La presente tesis doctoral ha consistido en la evaluación de una muestra de pacientes diagnosticados de TLP en comparación con una muestra de controles sanos mediante: 1) neuroimagen estructural (MRI) con análisis VBM y análisis de imágenes de difusión y 2) neuroimagen funcional (fMRI) durante la realización de la tarea *n-back* y durante estado de reposo.

Si bien se trata de la misma muestra de pacientes con 97 pacientes evaluados, las muestras resultan diferentes en número en función del número de imágenes válidas obtenidas para cada modalidad, resultando de la siguiente manera: 76 pacientes para la neuroimagen estructural VBM, 67 pacientes para la neuroimagen funcional mediante la realización del paradigma cognitivo *n-back*, 60 pacientes para el análisis de *resting state* de la neuroimagen funcional y 43 pacientes para el análisis de difusión.

El orden de obtención de las secuencias MRI/fMRI fue siempre idéntico (ver diagrama 1, diseño y fases estudio). Sin embargo, ya sea por factores de movimiento, anomalías técnicas durante la adquisición de imágenes o simplemente porque no aguantaron la duración completa de la MRI/fMRI por ansiedad, agorafobia o cansancio; algunos pacientes no disponen de alguna modalidad de imagen. De ahí las disparidades en los tamaños de la muestra para cada modalidad.

El análisis estructural mediante **VBM** muestra reducciones de volumen en pacientes respecto a controles sanos en córtex dorsolateral prefrontal bilateral y en córtex frontal ventromedial, especialmente en la porción subgenual. En hipocampo y amígdala, regiones de interés de la literatura previa, no se replica la reducción de volumen de estudios previos. De hecho, existe una tendencia al agrandamiento de ambas estructuras. Los cambios no mostraron correlaciones respecto a controles ni con el antecedente de trastorno depresivo mayor ni con la medicación antipsicótica.

El análisis estructural con análisis de **difusión (DTI)** muestra alteraciones en la difusividad media (MD). Como medida de evaluación de la integridad de la sustancia gris, la MD se encuentra aumentada en el TLP respecto a controles en regiones anteriores especialmente de sustancia gris incluyendo el córtex orbitofrontal medial bilateral, la ínsula bilateral, el córtex pre y postcentral, el polo anterior de los lóbulos temporales y el cíngulo anterior. También se pone de manifiesto alteraciones de la anisotropía fraccional (FA). Como medida de evaluación de la integridad de la sustancia blanca, la FA se encuentra disminuida en el TLP respecto a controles en el genu y cuerpo del cuerpo calloso, parte de la corona radiata, la cápsula externa

(incluyendo el fascículo uncinado y el fronto-occipital inferior) entre otras estructuras de sustancia blanca. No se observaron correlaciones significativas con los dominios de regulación emocional e impulsividad de la escala DIB-R. Las áreas de aumento de MD en los pacientes mostraron una tendencia (aunque no significativa) hacia una correlación positiva con las puntuaciones de la escala de severidad BSL-23 (a mayor severidad, mayor MD).

El análisis funcional durante la tarea **n-back** puso de manifiesto un fallo de deactivación durante la realización de la tarea en los pacientes con TLP respecto a controles en las dos regiones mediales de la *Default Mode Network*, así como en córtex temporal bilateral, la región parahipocampal, hipocampo y amígdala. Se observó también un aumento de activación bilateral en la cabeza del núcleo caudado en pacientes respecto a los controles sanos. Por último, se halló una reducción de la activación únicamente presente en el contraste *2-back vs 1-back* (relacionada con la memoria de trabajo y el nivel de complejidad de la tarea) en el córtex prefrontal y el córtex parietal inferior izquierdo. Los cambios no mostraron relación ni con el antecedente de trastorno depresivo mayor ni con la medicación antipsicótica.

El análisis funcional en reposo (**resting state**) muestra alteraciones en la conectividad cerebral global (GBC). Como medida de la conectividad en reposo de cada vóxel con el resto de las regiones cerebrales, la GBC se ha encontrado: 1) aumentada en el TLP respecto a controles en la zona frontal medial (cingulado anterior pregenual), lo que traduciría un fallo de desconexión en reposo de esa zona; 2) disminuida en pacientes respecto a controles en lóbulo temporal derecho. También se hallaron alteraciones en la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (ALFF). Como medida de la actividad espontánea en reposo, la ALFF se ha hallado: 1) aumentada en el TLP respecto a controles en hipocampo, amígdala y putamen izquierdos; 2) disminuida en pacientes respecto a controles en lóbulos occipitales, en precuneus derecho y en córtex cingulado posterior dorsal.

En un análisis de segundo nivel, la amígdala izquierda (una de las regiones de aumento de ALFF) mostró una mayor conectividad con la zona frontal medial en los pacientes respecto a los controles. Las áreas de reducción de GBC en los pacientes mostraron una correlación negativa con el dominio de la regulación emocional de la DIB-R (a más disregulación emocional, menor GBC), no así con el dominio de la impulsividad. Las áreas con incremento en la ALFF en los pacientes mostraron una correlación positiva con las puntuaciones de la escala de severidad BSL-23 (a mayor severidad, mayor ALFF).

Tomando los hallazgos de los tres artículos en su conjunto, parece existir una confluencia de todas las alteraciones de neuroimagen estructural y funcional en la zona frontal medial de sustancia blanca y gris, así como en estructuras subcorticales, principalmente amígdala e hipocampo. Las alteraciones estructurales y funcionales halladas en los tres estudios podrían explicar de alguna manera la conducta observada en los pacientes con TLP. En primer lugar, todas las alteraciones descritas parecen apuntar hacia una disfunción del circuito fronto-límbico-basal, dando soporte al correlato clínico-anatómico del TLP, donde la disregulación

emocional, la impulsividad, las distorsiones cognitivas y las dificultades de las relaciones interpersonales de los pacientes cobrarían sentido.

El fallo de deactivación hallado en el córtex frontal medial en los pacientes con TLP, así como la evidencia de los cambios de conectividad en estado de reposo, puede ayudar a una mejor comprensión del TLP. Por un lado, los hallazgos deberían añadir al TLP a la lista de trastornos psiquiátricos –entre otros la esquizofrenia, el trastorno afectivo mayor y el autismo– que parecen caracterizarse también por una disfunción en la *Default Mode Network*. Así mismo, sería posible especular que la disfunción en la *Default Mode Network* tuviera relación con la dificultad que tienen los pacientes con TLP para redirigir su atención, frecuentemente focalizada en pensamientos y juicios internos generalmente de valencia negativa, hacia la resolución de las tareas que acontecen en el medio.



## **7. LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y LÍNEAS DE FUTURO**



## 7. LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y LÍNEAS DE FUTURO

Existen algunas limitaciones en los estudios llevados a cabo. En primer lugar, se debe tener en cuenta que algunos pacientes estaban bajo tratamiento antidepresivo y antipsicótico, algo que puede afectar a la estructura y funcionalidad cerebral, especialmente en relación con el posible efecto de los fármacos antipsicóticos. De cara a comprobar este punto, se han realizado los análisis pertinentes de la submuestra que tomaba antipsicóticos en el análisis estructural y *n-back*. No se han observado diferencias entre paciente tratados y no tratados con fármacos antipsicóticos, si bien el número de sujetos en cada submuestra era bajo.

En segundo lugar, el TLP se asocia con un gran número de trastornos comórbidos como el trastorno depresivo mayor (entidad para la que también se reportan cambios estructurales), así como el consumo de sustancias (247,248) y el trastorno por estrés post-traumático, si bien esta última asociación no está claramente definida (88,249). Aunque la muestra tenía un tamaño considerable, puede que las submuestras con y sin antecedentes de depresión mayor no hayan sido suficientes para detectar diferencias debidas a la presencia de este antecedente. Por otro lado, aunque se excluyeron los pacientes con abusos de sustancias durante los 6 meses previos al estudio, no se realizó evaluación acerca del trastorno por estrés post-traumático. Además, y en contraste con algunos estudios previos con VBM, no se evaluaron a los controles sanos en cuanto a la existencia de trastornos del eje II de forma sistematizada, únicamente mediante una entrevista clínica por parte de psiquiatras y psicólogos clínicos.

Ciñéndonos a la neuroimagen funcional, las secuencias de MRI utilizadas tenían algunas limitaciones; especialmente por el hecho de que se obtuvieron imágenes de MRI funcionales con un amplio grosor de corte de 7 mm (más un intersticio de 0,7 mm), lo cual no resulta óptimo para detectar cambios en las estructuras cerebrales más pequeñas. Además, aunque no es una limitación, los valores individuales medios se introdujeron como covariables en las comparaciones de ALFF y GBC para reducir la variabilidad y, consecuentemente, los resultados en estos parámetros se refieren a diferencias en relación con la media de cada sujeto.

Como última limitación hay que considerar el uso de un escáner de MRI de 1.5 Teslas para la adquisición de todas nuestras imágenes, ya que en la actualidad ya se encuentran disponibles máquinas de MRI de mayor definición y resolución con un campo magnético de 3 Teslas.

Como puntos fuertes de los tres estudios y la tesis en general, caben destacar el tamaño de la muestra, el esfuerzo y el predominio de los análisis de cerebro entero (aunque se hayan

---

realizado algunos análisis mediante ROI's preseleccionadas por los hallazgos en la literatura previa) así como el uso de valores de p corregidos por múltiples comparaciones.

Teniendo todos los aspectos en cuenta, los estudios presentados pueden ayudar a comprender mejor el Trastorno Límite de la Personalidad en todas sus dimensiones. Adicionalmente, futuros estudios dirigidos al abordaje psicofarmacológico y psicoterapéutico pueden aportar más claridad si cabe al enfoque clínico-terapéutico y a una mejor comprensión del trastorno.



## REFERENCIAS



## REFERENCIAS

1. RubioLarrosa V, PérezUrdaniz A. Trastornos de Personalidad. 1ª. MASSON, editor. Madrid: ELSEVIER; 2003. 1-66, 139-190/381 p.
2. Gabbard GOM. Psiquiatría Psicodinámica en la Práctica Clínica. 3ª. Madrid: Editorial Médical Panamericana; 2009. 447-504/646 p.
3. Hughes C. Borderline psychiatric records. Prodromal symptoms of physical impatients. *Alienist Neurol* . 1884;
4. Menuck M. What did Eugen Bleuler really say? *Can J Psychiatry*. 1979 Mar;24(2):161–6.
5. Scherbaum N. [Psychiatry and psychoanalysis--Eugen Bleuler's "dementia praecox or group of schizophrenias" (1911)]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1992 Aug;60(8):289–95.
6. Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med Health Care Philos*. 2000 Jan;3(2):153–9.
7. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002 Sep;57(1):5–13.
8. Kröber HL. [K. Schneider's concept of psychopathy as a hindrance to psychosomatic thinking]. *Nervenarzt*. 1984 Jan;55(1):25–9.
9. Stern A. Psychoanalytic investigation of therapy in the borderline neurosis. *Psycoanal*. 1938;Quart., 7,.
10. Kernberg O. Desórdenes fronterizos y narcisismo patológico. México: Ed. Paidós.; 1993.
11. Samuel DB, Miller JD, Widiger TA, Lynam DR, Pilkonis PA, Ball SA. Conceptual changes to the definition of borderline personality disorder proposed for DSM-5. *J Abnorm Psychol*. 2012 May;121(2):467–76.
12. Zoellner LA, Bedard-Gilligan MA, Jun JJ, Marks LH, Garcia NM. The Evolving Construct of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): DSM-5 Criteria Changes and Legal Implications. *Psychol Inj Law*. 2013 Dec;6(4):277–89.
13. Fernández-Guerrero MJ. Los confusos límites del trastorno límite The blurry boundaries of Bordeline Personality Disorder. *Asoc Esp Neuropsiq* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 27];37(132):399–413. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/neuropsiq/v37n132/0211-5735-raen-37-132-0399.pdf>
14. González Vives S(1), Díaz-Marsa M, Fuentenebro F, Lopez-Ibor Aliño JJ C. Historical review of the borderline personality disorder concept. *Actas Esp Psiquiatr* 2006. Sep-Oct;34:336–43.
15. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*. 2002 Dec;25(4):713–37.
16. Perugi G, Fornaro M, Akiskal HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? *World Psychiatry*. 2011 Feb;10(1):45–51.
17. Akiskal HS, Judd LL, Gillin JC, Lemmi H. Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *J Affect Disord*. 1997 Aug;45(1–2):53–63.

18. Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry*. Jan;48(2):145–54.
19. Paris J. Borderline or Bipolar? Distinguishing Borderline Personality Disorder from Bipolar Spectrum Disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2004 May;12(3):140–5.
20. Berrocal C, Ruiz Moreno MA, Rando MA, Benvenuti A, Cassano GB. Borderline personality disorder and mood spectrum. *Psychiatry Res*. 2008 Jun;159(3):300–7.
21. Katzow JJ, Hsu DJ, Ghaemi SN. The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):436–42.
22. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Is Borderline Personality Disorder Part of the Bipolar Spectrum? *Harv Rev Psychiatry*. 2004 May;12(3):133–9.
23. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2000 Sep;59 Suppl 1:S5–30.
24. Benazzi F. Borderline personality-bipolar spectrum relationship. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jan;30(1):68–74.
25. Benazzi F, Akiskal H. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2–3):197–207.
26. Fountoulakis KN, Akiskal HS. Focus on bipolar illness. *CNS Spectr*. 2008 Sep;13(9):762.
27. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;11(7):999–1029.
28. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1–2):49–57.
29. Perugi G, Hantouche E, Vannucchi G, Pinto O. Cyclothymia reloaded: A reappraisal of the most misconceived affective disorder. *J Affect Disord*. 2015 Sep;183:119–33.
30. Gorwood P. [Confusing clinical presentations and differential diagnosis of bipolar disorder]. *Encephale*. Jan;30(2):182–93.
31. Mackinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2006 Feb;8(1):1–14.
32. Benazzi F. A relationship between bipolar II disorder and borderline personality disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 May;32(4):1022–9.
33. ZILBOORG G. Further observations on ambulatory schizophrenias. *Am J Orthopsychiatry* [Internet]. 1957 Oct [cited 2019 Jul 27];27(4):677–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13470016>
34. ZILBOORG G. THE PROBLEM OF AMBULATORY SCHIZOPHRENIAS. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1956 Dec [cited 2019 Jul 27];113(6):519–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13372819>
35. HOCH P, POLATIN P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatr Q* [Internet]. 1949 Apr [cited 2019 Jul 27];23(2):248–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18137714>
36. Lingiardi V, Boldrini T. The Diagnostic Dilemma of Psychosis. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2019 Jul [cited 2019 Jul 27];207(7):577–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31094884>

37. Frosch J. Psychotic character versus borderline. *Int J Psychoanal* [Internet]. 1988 [cited 2019 Jul 27];69 ( Pt 4):445–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3220673>
38. Bychowski G. The Problem of Latent Psychosis. *J Am Psychoanal Assoc* [Internet]. 1953 Jul [cited 2019 Jul 27];1(3):484–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13061349>
39. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis J. Borderline personality disorder or a disorder within the schizophrenia spectrum? A psychopathological study: 4 Lenzenweger MF World Psychiatry [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 27];18(1):39–48. Available from: <https://xpv.uab.cat/pmc/articles/PMC6313234/pdf/DanaInfo=.awxyCrhhpHwvxL0wwPx6C,SSL+WPS-18-109.pdf>
40. Zandersen M, Henriksen MG, Parnas J. A Recurrent Question: What Is Borderline? *J Pers Disord* [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Jul 27];33(3):341–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469662>
41. Zandersen M, Parnas J. Exploring schizophrenia spectrum psychopathology in borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2019 Jul 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31289925>
42. Cavelli M, Thompson KN, Hulbert C, Betts J, Jackson H, Francey S, et al. Exploratory comparison of auditory verbal hallucinations and other psychotic symptoms among youth with borderline personality disorder or schizophrenia spectrum disorder. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2018 Nov 28 [cited 2019 Jul 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485670>
43. D'Agostino A, Rossi Monti M, Starcevic V. Psychotic symptoms in borderline personality disorder. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Jul 27];32(1):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30169467>
44. Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A, Corless C Morse P. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord*. 2001 Dec;67(1–3):221–8.
45. Stone MH. Borderline Personality Disorder: Clinical Guidelines for Treatment. *Psychodyn Psychiatry* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Jul 27];47(1):5–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30840560>
46. Slotema CW, Blom JD, Niemantsverdriet MBA, Sommer IEC. Auditory Verbal Hallucinations in Borderline Personality Disorder and the Efficacy of Antipsychotics: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 31 [cited 2019 Jul 27];9:347. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30108529>
47. Slotema CW, Daalman K, Blom JD, Diederens KM, Hoek HW, Sommer IEC. Auditory verbal hallucinations in patients with borderline personality disorder are similar to those in schizophrenia. *Psychol Med*. 2012 Sep;42(9):1873–8.
48. Silberschmidt A, Lee S, Zanarini M, Schulz SC. Gender Differences in Borderline Personality Disorder: Results From a Multinational, Clinical Trial Sample. *J Pers Disord* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Dec 14];29(6):828–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562535>
49. Buck K, Phelps K, Levey SB, Klie K, Russo D. Location of care for patients with borderline personality disorder: Challenges and opportunities in finding a home. *Fam Syst Heal* [Internet]. 2015 [cited 2017 Dec 14];33(4):383–9. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/fsh0000142>
50. Saarento O, Hakko H, Joukamaa M. Repeated use of psychiatric emergency out-patient services among new patients: a 3-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1998 Oct [cited 2017 Dec 14];98(4):276–82. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9821448>

51. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5 [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2014 [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4949/DSM5-Manual-Diagnostico-y-Estadistico-de-los-Trastornos-Mentales.html>
52. Jani S, Johnson RS, Banu S, Shah A. Cross-cultural bias in the diagnosis of borderline personality disorder. *Bull Menninger Clin* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Dec 14];80(2):146–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27294587>
53. Stone MH. Long-Term Course of Borderline Personality Disorder. *Psychodyn Psychiatry* [Internet]. [cited 2019 Jul 29];44(3):449–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603806>
54. Smits ML, Feenstra DJ, Bales DL, de Vos J, Lucas Z, Verheul R, et al. Subtypes of borderline personality disorder patients: a cluster-analytic approach. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation* [Internet]. 2017 Dec 3 [cited 2019 Jan 20];4(1):16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28680639>
55. D'Agostino A, Rossi Monti M, Starcevic V. Models of borderline personality disorder: recent advances and new perspectives. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Jul 29];31(1):57–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049100>
56. Alvarez-Tomás I, Soler J, Bados A, Martín-Blanco A, Elices M, Carmona C, et al. Long-Term Course of Borderline Personality Disorder: A Prospective 10-Year Follow-Up Study. *J Pers Disord* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 29];31(5):590–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749187>
57. Barrachina J, Pascual JC, Ferrer M, Soler J, Rufat MJ, Andi6n O, et al. Axis II comorbidity in borderline personality disorder is influenced by sex, age, and clinical severity. *Compr Psychiatry* [Internet]. [cited 2019 Jul 29];52(6):725–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349508>
58. Palomares N, McMaster A, DÍaz-Marsá M, de la Vega I, Montes A, Carrasco JL. Multiple cluster axis II comorbidity and functional outcome in severe patients with borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2016;
59. Gunderson JG, Zanarini MC. Current overview of the borderline diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 1987 Aug;48 Suppl:5–14.
60. Gómez Beneyto, M, Villar M, Renovell M, Pérez F, Hernández M LC. The diagnosis of personality disorder with a modified version of the SCID II in a Spanish clinical sample. *J Pers Disord*. 1994;8:104–10.
61. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, et al. [Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Bordelines-Revised (DIB-R)]. *Actas españolas Psiquiatr*. Jan;32(5):293–8.
62. Esbec E, Echeburúa E. Artículo especial Médico especialista en Medicina Legal-Forense y en Psiquiatría Psicólogo y doctor en psicología La reformulación de los trastornos de la personalidad en el DSM-V New criteria for personality disorders in DSM-V Diagnosing personality disorders in the current edition of the DSM-IV involves two central features. The. *Actas Esp Psiquiatr Diagnóstico DSM-V Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2011 [cited 2017 Dec 15];3939(11):1–111. Available from: <https://www.trastornolimite.com/images/stories/pdf/Trastornos-de-la-personalidad-en-el-DSM-V.pdf>
63. Villar García M, Pérez Prieto JF, Hernández Viadel M, Renovell Farré M, Leal Cercos C, Gómez Beneyto M. [Preparation of a SCID-II-based diagnostic tool for personality disorders. Spanish version. Translation and adaptation]. *Actas Luso Esp Neurol*

- Psiquiatr Cienc Afines. Jan;23(4):178–83.
64. First MB. Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV- SCID-I. Barcelona: Masson. 1999.
  65. CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN IPDE Módulo DSM-IV. [cited 2017 Dec 14]; Available from: <http://fundipp.org/wp-content/uploads/2015/08/CUESTIONARIO-IPDE-Fundación.pdf>
  66. Pfohl B, Blum NS, Zimmerman M. Structured interview for DSM-IV personality : SIDP-IV [Internet]. American Psychiatric Press; 1997 [cited 2017 Dec 14]. 38 p. Available from: [https://www.appi.org/Structured\\_Interview\\_for\\_DSM-IV\\_Personality\\_SIDP-IV](https://www.appi.org/Structured_Interview_for_DSM-IV_Personality_SIDP-IV)
  67. MCMI-III, Inventario Clínico Multiaxial de MILLON [Internet]. [cited 2017 Dec 14]. Available from: [http://www.pearsonclinical.es/producto?producto=62&titulo=mcmi-iii-inventario-clinico-multiaxial-de-millon&gclid=EAlaIQobChMllpnXsMiJ2AIV1hgbCh0-zwulEAAAYASAAEgK7lvD\\_BwE](http://www.pearsonclinical.es/producto?producto=62&titulo=mcmi-iii-inventario-clinico-multiaxial-de-millon&gclid=EAlaIQobChMllpnXsMiJ2AIV1hgbCh0-zwulEAAAYASAAEgK7lvD_BwE)
  68. Torrubia R. Adaptación española del Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+). Actas Esp Psiquiatr [Internet]. [cited 2017 Dec 14]; Available from: [http://www.academia.edu/17205838/Adaptación\\_española\\_del\\_Personality\\_Diagnostic\\_Questionnaire-4\\_PDQ-4\\_](http://www.academia.edu/17205838/Adaptación_española_del_Personality_Diagnostic_Questionnaire-4_PDQ-4_)
  69. Costa PT, Robert McCrae JR. INVENTARIO DE PERSONALIDAD NEO REVISADO INVENTARIO NEO REDUCIDO DE CINCO FACTORES (NEO-FFI) MANUAL PROFESIONAL. [cited 2017 Dec 14]; Available from: [http://www.web.teaediciones.com/Ejemplos/NEO-PI-R\\_WEB.pdf](http://www.web.teaediciones.com/Ejemplos/NEO-PI-R_WEB.pdf)
  70. Gutierrez-Zotes A, Labad J, Martorell L, Gaviria A, Bayón C, Vilella E, et al. The revised Temperament and Character Inventory: normative data by sex and age from a Spanish normal randomized sample. PeerJ [Internet]. 2015 [cited 2017 Dec 14];3:e1481. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713237>
  71. Lis E, Greenfield B, Henry M, Guilé JM, Dougherty G. Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. J Psychiatry Neurosci. 2007 May;32(3):162–73.
  72. Wingenfeld K, Spitzer C, Rullkötter N, Löwe B. Borderline personality disorder: hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. Psychoneuroendocrinology. 2010 Jan;35(1):154–70.
  73. Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, Porto CR, Caminha RM, de Oliveira IR. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. J Pers Disord. 2009 Aug;23(4):333–45.
  74. Hunt E, Bornovalova MA, Patrick CJ. Genetic and environmental overlap between borderline personality disorder traits and psychopathy: Evidence for promotive effects of factor 2 and protective effects of factor 1. Psychol Med. 2015;
  75. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Arranz MJ, Vega D, Calvo N, et al. The role of hypothalamus–pituitary–adrenal genes and childhood trauma in borderline personality disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2016 Jun 17 [cited 2019 Jul 28];266(4):307–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182893>
  76. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Salazar J, Vega D, Andión O, et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. J Psychiatr Res [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Jul 28];57:34–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048180>
  77. Hancock-Johnson E, Griffiths C, Picchioni M. A Focused Systematic Review of Pharmacological Treatment for Borderline Personality Disorder. CNS Drugs [Internet].

- 2017 May 28 [cited 2017 Dec 12];31(5):345–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353141>
78. Choi-Kain LW, Finch EF, Masland SR, Jenkins JA, Unruh BT. What Works in the Treatment of Borderline Personality Disorder. *Curr Behav Neurosci Reports* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2017 Dec 12];4(1):21–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40473-017-0103-z>
  79. Cristea IA, Gentili C, Cotet CD, Palomba D, Barbui C, Cuijpers P. Efficacy of Psychotherapies for Borderline Personality Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2017 Dec 12];74(4):319. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2016.4287>
  80. Feliu-Soler A, Pascual JC, Elices M, Martín-Blanco A, Carmona C, Cebolla A, et al. Fostering Self-Compassion and Loving-Kindness in Patients With Borderline Personality Disorder: A Randomized Pilot Study. *Clin Psychol Psychother* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Dec 12];24(1):278–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpp.2000>
  81. Soler J, Valdepérez A, Feliu-Soler A, Pascual JC, Portella MJ, Martín-Blanco A, et al. Effects of the dialectical behavioral therapy-mindfulness module on attention in patients with borderline personality disorder. *Behav Res Ther* [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Dec 12];50(2):150–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796711002671>
  82. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res*. 2012 Mar;201(3):245–52.
  83. Brambilla P, Soloff PH, Sala M, Nicoletti MA, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res*. 2004 Jul;131(2):125–33.
  84. Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, et al. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct;58(8):614–23.
  85. Irle E, Lange C, Sachsse U. Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan;57(2):173–82.
  86. Lyoo IK, Han MH, Cho DY. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2–3):235–43.
  87. Soloff P, Nutche J, Goradia D, Diwadkar V. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2008 Dec;164(3):223–36.
  88. Niedtfeld I, Schulze L, Krause-Utz A, Demirakca T, Bohus M, Schmahl C. Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One*. 2013 Jan;8(6):e65824.
  89. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.
  90. Kimmel CL, Alhassoon OM, Wollman SC, Stern MJ, Perez-Figueroa A, Hall MG, et al. Age-related parieto-occipital and other gray matter changes in borderline personality disorder: A meta-analysis of cortical and subcortical structures. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2016 May 30 [cited 2017 Dec 18];251:15–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107250>
  91. Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I. Neural Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder: A Multimodal Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* [Internet].



- 2016 Jan 15 [cited 2016 Oct 31];79(2):97–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935068>
92. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jan;22(1):1–16.
  93. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. 2012 Apr;138(1–2):9–18.
  94. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009 Sep;195(3):194–201.
  95. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jun;67(11):1097–105.
  96. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016 Feb;
  97. Sala M, Caverzasi E, Lazzaretti M, Morandotti N, De Vidovich G, Marraffini E, et al. Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *J Affect Disord*. 2011 Jun;131(1–3):417–21.
  98. Zetzsche T, Frodl T, Preuss UW, Schmitt G, Seifert D, Leinsinger G, et al. Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2016 Apr 6];60(3):302–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476409>
  99. Peled S, Gudbjartsson H, Westin C-F, Kikinis R, Jolesz FA. Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts [Internet]. Vol. 780, *Brain Research*. 1998 [cited 2018 Nov 1]. Available from: [https://xpv.uab.cat/S0006899397006355/DanaInfo=.aadBhpxEjIwJnOz,SSL+1-s2.0-S0006899397006355-main.pdf?\\_tid=0d2df3bb-1e0f-41d7-9446-d896201afec3&acdnat=1541063167\\_268b0ff8bc958d3612e88b0ff41e7e85](https://xpv.uab.cat/S0006899397006355/DanaInfo=.aadBhpxEjIwJnOz,SSL+1-s2.0-S0006899397006355-main.pdf?_tid=0d2df3bb-1e0f-41d7-9446-d896201afec3&acdnat=1541063167_268b0ff8bc958d3612e88b0ff41e7e85)
  100. Carrasco JL, Tajima-Pozo K, Díaz-Marsá M, Casado A, López-Ibor JJ, Arrazola J, et al. Microstructural white matter damage at orbitofrontal areas in borderline personality disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Feb 20];139(2):149–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497877>
  101. Grant JE, Correia S, Brennan-Krohn T, Malloy PF, Laidlaw DH, Schulz SC. Frontal White Matter Integrity in Borderline Personality Disorder With Self-Injurious Behavior. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Feb 20];19(4):383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070840>
  102. Rüsç N, Bracht T, Kreher BW, Schnell S, Glauche V, Il'yasov KA, et al. Reduced interhemispheric structural connectivity between anterior cingulate cortices in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2010 Feb 28 [cited 2017 Feb 27];181(2):151–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925492709001942>
  103. Whalley HC, Nickson T, Pope M, Nicol K, Romaniuk L, Bastin ME, et al. White matter integrity and its association with affective and interpersonal symptoms in borderline personality disorder. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 28];7:476–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25685714>
  104. Lischke A, Domin M, Freyberger HJ, Grabe HJ, Mentel R, Bernheim D, et al. Structural alterations in white-matter tracts connecting (para-)limbic and prefrontal brain regions in borderline personality disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2015 Nov 19 [cited 2019 Jul 28];45(15):3171–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087850>

105. Gan J, Yi J, Zhong M, Cao X, Jin X, Liu W, et al. Abnormal white matter structural connectivity in treatment-naïve young adults with borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Jul 28];134(6):494–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611589>
106. Lischke A, Domin M, Freyberger HJ, Grabe HJ, Mentel R, Bernheim D, et al. Structural Alterations in the Corpus Callosum Are Associated with Suicidal Behavior in Women with Borderline Personality Disorder. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2017 Apr 24 [cited 2019 Jul 28];11:196. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484382>
107. Ninomiya T, Oshita H, Kawano Y, Goto C, Matsuhashi M, Masuda K, et al. Reduced white matter integrity in borderline personality disorder: A diffusion tensor imaging study. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Jul 28];225:723–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28922736>
108. Goldstein KE, Haznedar MM, Alloy LB, Drabick DAG, McClure MM, New AS, et al. Short communication: Diffusion tensor anisotropy in the cingulate in borderline and schizotypal personality disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019 May 14 [cited 2019 Jul 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31101379>
109. Quattrini G, Marizzoni M, Magni LR, Magnaldi S, Lanfredi M, Rossi G, et al. Whole-brain microstructural white matter alterations in borderline personality disorder patients. *Personal Ment Health* [Internet]. 2019 May 16 [cited 2019 Jul 28];13(2):96–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30989833>
110. Schmahl CG, Elzinga BM, Vermetten E, Sanislow C, McGlashan TH, Bremner JD. Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2003 Jul;54(2):142–51.
111. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner JD. A positron emission tomography study of memories of childhood abuse in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Apr;55(7):759–65.
112. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res*. 2007 Aug;155(3):231–43.
113. Buchheim A, Erk S, George C, Kächele H, Kircher T, Martius P, et al. Neural correlates of attachment trauma in borderline personality disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2008 Aug;163(3):223–35.
114. Kellermann TS, Sternkopf MA, Schneider F, Habel U, Turetsky BI, Zilles K, et al. Modulating the processing of emotional stimuli by cognitive demand. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012 Mar;7(3):263–73.
115. Cullen KR, LaRiviere LL, Vizueta N, Thomas KM, Hunt RH, Miller MJ, et al. Brain activation in response to overt and covert fear and happy faces in women with borderline personality disorder. *Brain Imaging Behav*. 2015 May;
116. Cullen KR, Vizueta N, Thomas KM, Han GJ, Lim KO, Camchong J, et al. Amygdala Functional Connectivity in Young Women with Borderline Personality Disorder. *Brain Connect* [Internet]. 2011 Jan [cited 2017 Feb 20];1(1):61–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432955>
117. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*. 2001 Aug;50(4):292–8.
118. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry*. 2003 Dec;54(11):1284–93.

119. Beblo T, Driessen M, Mertens M, Wingenfeld K, Piefke M, Rullkoetter N, et al. Functional MRI correlates of the recall of unresolved life events in borderline personality disorder. *Psychol Med*. 2006 Jun;36(6):845–56.
120. Koenigsberg HW, Siever LJ, Lee H, Pizzarello S, New AS, Goodman M, et al. Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2009 Jun;172(3):192–9.
121. Krause-Utz A, Oei NYL, Niedtfeld I, Bohus M, Spinhoven P, Schmahl C, et al. Influence of emotional distraction on working memory performance in borderline personality disorder. *Psychol Med*. 2012 Oct;42(10):2181–92.
122. Frick C, Lang S, Kotchoubey B, Sieswerda S, Dinu-Biringer R, Berger M, et al. Hypersensitivity in borderline personality disorder during mindreading. *PLoS One*. 2012 Jan;7(8):e41650.
123. Holtmann J, Herbort MC, Wüstenberg T, Soch J, Richter S, Walter H, et al. Trait anxiety modulates fronto-limbic processing of emotional interference in borderline personality disorder. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 28];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00054/abstract>
124. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain LW, McMains SF. Neural Correlates of Negative Emotionality in Borderline Personality Disorder: An Activation-Likelihood-Estimation Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2017 Feb 28];73(2):153–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906520>
125. Sebastian A, Jung P, Krause-Utz A, Lieb K, Schmahl C, Tüscher O. Frontal dysfunctions of impulse control - a systematic review in borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014 Jan;8:698.
126. Krause-Utz A, Elzinga BM, Oei NYL, Spinhoven P, Bohus M, Schmahl C. Susceptibility to distraction by social cues in borderline personality disorder. *Psychopathology*. 2014 Jan;47(3):148–57.
127. Haaland VØ, Esperaas L, Landrø NI. Selective deficit in executive functioning among patients with borderline personality disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2009 Oct 26 [cited 2017 Apr 3];39(10):1733. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243646>
128. Hagenhoff M, Franzen N, Koppe G, Baer N, Scheibel N, Sammer G, et al. Executive functions in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2013 Nov 30 [cited 2017 Apr 3];210(1):224–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764434>
129. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2017 Dec 18];137(3):191–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16297985>
130. Unoka Z, J. Richman M. Neuropsychological deficits in BPD patients and the moderator effects of co-occurring mental disorders: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Dec 18];44:1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708387>
131. Beblo T, Saavedra AS, Mensebach C, Lange W, Markowitsch H-J, Rau H, et al. Deficits in visual functions and neuropsychological inconsistency in Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 Dec 7 [cited 2018 Jan 18];145(2–3):127–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070927>
132. Mensebach C, Beblo T, Driessen M, Wingenfeld K, Mertens M, Rullkoetter N, et al. Neural correlates of episodic and semantic memory retrieval in borderline personality disorder: an fMRI study. *Psychiatry Res*. 2009 Feb;171(2):94–105.
133. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default

- mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan;98(2):676–82.
134. Raichle ME. The restless brain. *Brain Connect*. 2011 Jan;1(1):3–12.
  135. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Oct;2(10):685–94.
  136. Frodl T, Scheuerecker J, Albrecht J, Kleemann AM, Müller-Schunk S, Koutsouleris N, et al. Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2009 Jan;10(3):202–8.
  137. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Bermpohl F, Walter M, et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Mar;34(4):932–43.
  138. Marchetti I, Koster EHW, Sonuga-Barke EJ, De Raedt R. The Default Mode Network and recurrent depression: a neurobiological model of cognitive risk factors. *Neuropsychol Rev*. 2012 Sep;22(3):229–51.
  139. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Mar;33(3):279–96.
  140. Rodríguez-Cano E, Alonso-Lana S, Sarró S, Fernández-Corcuera P, Goikolea JM, Vieta E, et al. Differential failure to deactivate the Default Mode Network in unipolar and bipolar depression. *Bipolar Disord* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 27];19:386–95. Available from: <https://xpv.uab.cat/doi/pdf/10.1111/DanaInfo=.aonlrjrpj0k2-M-x1vESw98,SSL+bdi.12517>
  141. Fernández-Corcuera P, Salvador R, Monté GC, Salvador Sarró S, Goikolea JM, Amann B, et al. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to deactivate during performance of a working memory task. *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2–3):170–8.
  142. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, et al. Failure of deactivation in the medial frontal cortex in mania: evidence for Default Mode Network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Dec;13(8):616–26.
  143. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, Gomar J, Vila F, Martínez A, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the Default Mode Network? *Psychol Med*. 2008 Aug;38(8):1185–93.
  144. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone S V, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan;106(4):1279–84.
  145. Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O. Correlated structural and functional brain abnormalities in the Default Mode Network in schizophrenia patients. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Apr 3];125(2–3):101–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996410016026>
  146. Schneider FC, Royer A, Gosselin A, Pellet J, Barral F-G, Laurent B, et al. Modulation of the Default Mode Network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Apr 3];125(2–3):110–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996410016427>
  147. Dreher J-C, Koch P, Kohn P, Apud J, Weinberger DR, Berman KF. Common and Differential Pathophysiological Features Accompany Comparable Cognitive Impairments in Medication-Free Patients with Schizophrenia and in Healthy Aging Subjects. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 May 15 [cited 2017 Apr 3];71(10):890–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341369>

148. Gerretsen P, Menon M, Mamo DC, Fervaha G, Remington G, Pollock BG, et al. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: resting state functional connectivity. *Schizophr Res*. 2014 Dec;160(1–3):43–50.
149. Madre M, Radua J, Landin-Romero R, Alonso-Lana S, Salvador R, Panicali F, et al. Trait or state? A longitudinal neuropsychological evaluation and fMRI study in schizoaffective disorder. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Dec 12];159(2–3):458–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242360>
150. Kennedy DP, Courchesne E. Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. 2008 Jun [cited 2017 Apr 3];3(2):177–90. Available from: <https://academic.oup.com/scan/article-lookup/doi/10.1093/scan/nsn011>
151. Spencer MD, Chura LR, Holt RJ, Suckling J, Calder AJ, Bullmore ET, et al. Failure to deactivate the Default Mode Network indicates a possible endophenotype of autism. *Mol Autism* [Internet]. 2012 Dec 3 [cited 2017 Apr 3];3(1):15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206727>
152. Doll A, Sorg C, Manoliu A, Wöller A, Meng C, Förstl H, et al. Shifted intrinsic connectivity of central executive and salience network in borderline personality disorder. *Front Hum Neurosci*. 2013 Jan;7:727.
153. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Thomann PA, Bientreux SD, et al. Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Nov;36(6):402–11.
154. Xu T, Cullen KR, Mueller B, Schreiner MW, Lim KO, Schulz SC, et al. Network analysis of functional brain connectivity in borderline personality disorder using resting-state fMRI. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 19];11:302–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26977400>
155. Cole MW, Pathak S, Schneider W. Identifying the brain's most globally connected regions. *Neuroimage*. 2010 Feb;49(4):3132–48.
156. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2009 Feb;29(6):1860–73.
157. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 May 25 [cited 2017 Feb 20];107(21):9885–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457896>
158. Salvador R, Sarró S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, et al. Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2010 Dec;31(12):2003–14.
159. Salvador R, Anguera M, Gomar JJ, Bullmore ET, Pomarol-Clotet E. Conditional mutual information maps as descriptors of net connectivity levels in the brain. *Front Neuroinform* [Internet]. 2010 [cited 2017 Feb 20];4:115. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2010.00115/abstract>
160. Yu-Feng Z, Yong H, Chao-Zhe Z, Qing-Jiu C, Man-Qiu S, Meng L, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* [Internet]. 2007 Mar [cited 2017 Feb 20];29(2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919409>
161. Yang H, Long X-Y, Yang Y, Yan H, Zhu C-Z, Zhou X-P, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *Neuroimage* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2017 Feb 20];36(1):144–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434757>

162. Li Z, Zhu Y, Childress AR, Detre JA, Wang Z. Relations between BOLD fMRI-derived resting brain activity and cerebral blood flow. Stamatakis EA, editor. PLoS One [Internet]. 2012 Sep 21 [cited 2017 Feb 20];7(9):e44556. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0044556>
163. Magri C, Schridde U, Murayama Y, Panzeri S, Logothetis NK. The Amplitude and Timing of the BOLD Signal Reflects the Relationship between Local Field Potential Power at Different Frequencies. *J Neurosci* [Internet]. 2012 Jan 25 [cited 2017 Feb 20];32(4):1395–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22279224>
164. Krause-Utz A, Elzinga BM, Oei NYL, Paret C, Niedtfeld I, Spinhoven P, et al. Amygdala and Dorsal Anterior Cingulate Connectivity during an Emotional Working Memory Task in Borderline Personality Disorder Patients with Interpersonal Trauma History. *Front Hum Neurosci*. 2014 Jan;8:848.
165. Visintin E, De Panfilis C, Amore M, Balestrieri M, Wolf RC, Sambataro F. Mapping the brain correlates of borderline personality disorder: A functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Jan 18];204:262–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032715302913>
166. Duque-Alarcón X, Alcalá-Lozano R, González-Olvera JJ, Garza-Villarreal EA, Pellicer F. Effects of Childhood Maltreatment on Social Cognition and Brain Functional Connectivity in Borderline Personality Disorder Patients. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2019 Jul 28];10:156. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988667>
167. Baczkowski BM, van Zutphen L, Siep N, Jacob GA, Domes G, Maier S, et al. Deficient amygdala–prefrontal intrinsic connectivity after effortful emotion regulation in borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2017 Sep 30 [cited 2017 Dec 18];267(6):551–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039553>
168. Lei X, Zhong M, Liu Y, Jin X, Zhou Q, Xi C, et al. A resting-state fMRI study in borderline personality disorder combining amplitude of low frequency fluctuation, regional homogeneity and seed based functional connectivity. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2017 Dec 18];218:299–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478359>
169. Wagner G, Krause-Utz A, de la Cruz F, Schumann A, Schmahl C, Bär K-J. Resting-state functional connectivity of neurotransmitter producing sites in female patients with borderline personality disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 20 [cited 2019 Jul 28];83:118–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355588>
170. Lei X, Liao Y, Zhong M, Peng W, Liu Q, Yao S, et al. Functional Connectivity Density, Local Brain Spontaneous Activity, and Their Coupling Strengths in Patients With Borderline Personality Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 27 [cited 2019 Jul 28];9:342. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100884>
171. Quattrini G, Pini L, Pievani M, Magni LR, Lanfredi M, Ferrari C, et al. Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: Correlations with metacognition and emotion dysregulation. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2019 Jan 30 [cited 2019 Jul 28];283:118–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30591402>
172. Sarkheil P, Ibrahim CN, Schneider F, Mathiak K, Klasen M. Aberrant functional connectivity profiles of brain regions associated with salience and reward processing in female patients with borderline personality disorder. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Jul 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30847803>
173. Silberschmidt A, Lee S, Zanarini M, Schulz SC. Gender Differences in Borderline

- Personality Disorder: Results From a Multinational, Clinical Trial Sample. *J Pers Disord* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Dec 12];29(6):828–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562535>
174. Soler J, Vega D, Feliu-Soler A, Trujols J, Soto A, Elices M, et al. Validation of the Spanish version of the Borderline Symptom List, short form (BSL-23). *BMC Psychiatry*. 2013 Jan;13:139.
  175. Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, Stieglitz R-D, Domsalla M, Chapman AL, et al. The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology*. 2009 Jan;42(1):32–9.
  176. WECHSLER D. WAIS III. ESCALA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER PARA ADULTOS. MANUAL. [Internet]. 2001 [cited 2017 Dec 12]. Available from: [https://www.popularlibros.com/libro/wais-iii-escala-de-inteligencia-de-wechsler-para-adultos-manual\\_86549](https://www.popularlibros.com/libro/wais-iii-escala-de-inteligencia-de-wechsler-para-adultos-manual_86549)
  177. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
  178. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005 May;25(1):46–59.
  179. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone S V., McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2009 Jan 27 [cited 2017 Apr 3];106(4):1279–84. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0809141106>
  180. Gevins A, Cutillo B. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Sep;87(3):128–43.
  181. Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TEJ, Flitney DE, Devlin JT, et al. Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Hum Brain Mapp*. 2006 May;27(5):380–91.
  182. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*. 2007 Sep;130(Pt 9):2375–86.
  183. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21–36.
  184. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004 Jan;23 Suppl 1:S208-19.
  185. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 2009 Jan;44(1):83–98.
  186. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011 Jun;56(3):907–22.
  187. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat*. 2001;29:1165–88.
  188. O'Brien LM, Ziegler DA, Deutsch CK, Kennedy DN, Goldstein JM, Seidman LJ, et al. Adjustment for whole brain and cranial size in volumetric brain studies: a review of common adjustment factors and statistical methods. *Harv Rev Psychiatry*.

Jan;14(3):141–51.

189. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul;31(4):1487–505.
190. R Development Core Team (2011): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
191. Leichsenring F, Leibling E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *Lancet (London, England)*. 2011 Jan;377(9759):74–84.
192. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet*. Jan;364(9432):453–61.
193. Coccaro EF, Sripada CS, Yanowitch RN, Phan KL. Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun;69(12):1153–9.
194. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage*. 2005 Jun;26(2):546–54.
195. Hayasaka S, Nichols TE. Validating cluster size inference: random field and permutation methods. *Neuroimage*. 2003 Dec;20(4):2343–56.
196. Labudda K, Kreisel S, Beblo T, Mertens M, Kurlandchikov O, Bien CG, et al. Mesiotemporal volume loss associated with disorder severity: a VBM study in borderline personality disorder. *PLoS One*. 2013 Jan;8(12):e83677.
197. Rodríguez-Cano E, Sarró S, Monté GC, Maristany T, Salvador R, McKenna PJ, et al. Evidence for structural and functional abnormality in the subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2014;
198. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jan;16(1):61–71.
199. Yue Y, Kong L, Wang J, Li C, Tan L, Su H, et al. Regional Abnormality of Grey Matter in Schizophrenia: Effect from the Illness or Treatment? Zuo X-N, editor. *PLoS One [Internet]*. 2016 Jan 20 [cited 2018 Nov 1];11(1):e0147204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26789520>
200. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain LW, McMains SF. Neural Correlates of Negative Emotionality in Borderline Personality Disorder: An Activation-Likelihood-Estimation Meta-Analysis. *Biol Psychiatry [Internet]*. 2013 Jan 15 [cited 2017 Dec 18];73(2):153–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906520>
201. Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tuescher O, Levy KN, et al. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry [Internet]*. 2007 Dec 1 [cited 2017 Feb 28];164(12):1832–41. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=99279>
202. Jacob G, Zvonik K, Kamphausen S, Sebastian A, Maier S, Philipsen A, et al. Emotional modulation of motor response inhibition in women with borderline personality disorder: an fMRI study. *J Psychiatry Neurosci [Internet]*. 2013 May 1 [cited 2017 Feb 28];38(3):164–72. Available from: <http://jpn.ca/vol38-issue3/38-3-164/>
203. Rüsç N, van Elst LT, Ludaescher P, Wilke M, Huppertz H-J, Thiel T, et al. A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage*. 2003 Sep;20(1):385–92.
204. Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*.



- 2012 Apr;46(4):516–25.
205. O'Neill A, D'Souza A, Carballedo A, Joseph S, Kerskens C, Frodl T. Magnetic resonance imaging in patients with borderline personality disorder: a study of volumetric abnormalities. *Psychiatry Res.* 2013 Jul;213(1):1–10.
  206. Kuhlmann A, Bertsch K, Schmidinger I, Thomann PA, Herpertz SC. Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2013 Mar;38(2):129–37.
  207. Rossi R, Pievani M, Lorenzi M, Boccardi M, Beneduce R, Bignotti S, et al. Structural brain features of borderline personality and bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2013 Aug;213(2):83–91.
  208. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2008 Jul;42(9):727–33.
  209. Aguilar-Ortiz S, Salgado-Pineda P, Marco-Pallarés J, Pascual JC, Vega D, Soler J, et al. Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: A VBM study. Puebla I, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 21 [cited 2018 Feb 23];13(2):e0191946. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466364>
  210. Salvador R, Vega D, Pascual JC, Marco J, Canales-Rodríguez EJ, Aguilar S, et al. Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry.* 2014 Sep;
  211. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. *The Brain's Default Network.* *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Jan 20];1124(1):1–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1440.011>
  212. Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia* [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Jan 20];44(12):2189–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806314>
  213. Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2019 Jan 20];8(9):657–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700624>
  214. Murray RJ, Schaer M, Debbané M. Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self- and other-reflection. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2019 Jan 20];36(3):1043–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014976341100220X>
  215. Boccia M, Dacquino C, Piccardi L, Cordellieri P, Guariglia C, Ferlazzo F, et al. Neural foundation of human moral reasoning: an ALE meta-analysis about the role of personal perspective. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2017 Feb 25 [cited 2019 Jan 20];11(1):278–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11682-016-9505-x>
  216. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jan 20];42:9–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763414000128>
  217. Buckner RL. The serendipitous discovery of the brain's default network. *Neuroimage* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2019 Jan 20];62(2):1137–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911011992>
  218. Mauchnik J, Schmahl C. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Oct 31];12(1):46–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425310>

219. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science* (80- ) [Internet]. 2004 Oct 15 [cited 2017 Feb 27];306(5695):443–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15486290>
220. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS. Connectivity-Based Parcellation of Human Cingulate Cortex and Its Relation to Functional Specialization. *J Neurosci* [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2017 Feb 27];29(4):1175–90. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3328-08.2009>
221. Rüsçh N, Bracht T, Kreher BW, Schnell S, Glauche V, Il'yasov KA, et al. Reduced interhemispheric structural connectivity between anterior cingulate cortices in borderline personality disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2010 Feb 28 [cited 2017 Feb 20];181(2):151–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079614>
222. Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, Sarró S, Alonso-Lana S, Del Mar Bonnín C, et al. Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2017 Feb 27];76(3):239–48. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322313008688>
223. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, et al. Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009 Oct 9 [cited 2017 Feb 27];14(10):946–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506560>
224. Camara E, Rodriguez-Fornells A, Munte TF. Microstructural Brain Differences Predict Functional Hemodynamic Responses in a Reward Processing Task. *J Neurosci* [Internet]. 2010 Aug 25 [cited 2017 Feb 27];30(34):11398–402. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0111-10.2010>
225. Vega D, Soto À, Amengual JL, Ribas J, Torrubia R, Rodríguez-Fornells A, et al. Negative reward expectations in Borderline Personality Disorder patients: neurophysiological evidence. *Biol Psychol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Feb 27];94(2):388–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301051113001841>
226. Joutsa J, Saunavaara J, Parkkola R, Niemelä S, Kaasinen V. Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2011 Dec 30 [cited 2017 Feb 27];194(3):340–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079653>
227. Ungerleider LG, Gaffan D, Pelak VS. Projections from inferior temporal cortex to prefrontal cortex via the uncinate fascicle in rhesus monkeys. *Exp brain Res* [Internet]. 1989 [cited 2017 Feb 27];76(3):473–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2792241>
228. CATANI M, THIEBAUTDESCHOTTEN M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Feb 27];44(8):1105–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18619589>
229. GAFFAN D, WILSON C. Medial temporal and prefrontal function: Recent behavioural disconnection studies in the macaque monkey. *Cortex* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Feb 27];44(8):928–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585697>
230. ROSS E. Sensory-specific amnesia and hypoemotionality in humans and monkeys: Gateway for developing a hodology of memory. *Cortex* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Feb 27];44(8):1010–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010945208001160>
231. Zanetti M V, Soloff PH, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, Keshavan MS, et al. MRI study of corpus callosum in patients with borderline personality disorder: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2017 Feb

- 28];31(7):1519–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584607002370>
232. Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2017 Feb 28];54(11):1294–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643097>
233. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, et al. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2004 Feb [cited 2017 Feb 28];75(2):221–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742592>
234. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, et al. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1999 May 15 [cited 2017 Feb 28];45(10):1271–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10349033>
235. Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2017 Feb 28];56(2):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231439>
236. Rüsç N, Luders E, Lieb K, Zahn R, Ebert D, Thompson PM, et al. Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2007 Nov [cited 2017 Feb 28];32(6):417–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043765>
237. Hoptman MJ, Zuo X-N, Butler PD, Javitt DC, D’Angelo D, Mauro CJ, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Feb 28];117(1):13–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854028>
238. Yu R, Chien Y-L, Wang H-LS, Liu C-M, Liu C-C, Hwang T-J, et al. Frequency-specific alternations in the amplitude of low-frequency fluctuations in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Feb 28];35(2):627–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.22203>
239. Guo W, Liu F, Xue Z, Xu X, Wu R, Ma C, et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: A resting-state fMRI study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2017 Feb 28];37(1):153–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306865>
240. Hou J, Wu W, Lin Y, Wang J, Zhou D, Guo J, et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 May [cited 2017 Feb 28];138(3):313–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271200047X>
241. Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2004 Mar [cited 2017 Feb 28];8(3):102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15301749>
242. Vago DR, Silbersweig DA. Self-awareness, self-regulation, and self-transcendence (S-ART): a framework for understanding the neurobiological mechanisms of mindfulness. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2012 [cited 2017 Feb 28];6:296. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112770>
243. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* [Internet]. 1992 Apr [cited 2017 Feb 20];106(2):274–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1590953>

- 
244. Wall PM, Messier C. The hippocampal formation--orbitomedial prefrontal cortex circuit in the attentional control of active memory. *Behav Brain Res* [Internet]. 2001 Dec 14 [cited 2017 Feb 28];127(1-2):99-117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718887>
  245. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, Shea MT, Morey LC, Grilo CM, et al. Ten-Year Course of Borderline Personality Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2017 Mar 3];68(8):827. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464343>
  246. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Attainment and Stability of Sustained Symptomatic Remission and Recovery Among Patients With Borderline Personality Disorder and Axis II Comparison Subjects: A 16-Year Prospective Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012 May [cited 2017 Mar 3];169(5):476-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22737693>
  247. Schulte T, Oberlin BG, Kareken DA, Marinkovic K, Müller-Oehring EM, Meyerhoff DJ, et al. How acute and chronic alcohol consumption affects brain networks: insights from multimodal neuroimaging. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Dec;36(12):2017-27.
  248. Baker STE, Yücel M, Fornito A, Allen NB, Lubman DI. A systematic review of diffusion weighted MRI studies of white matter microstructure in adolescent substance users. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1713-23.
  249. Frías Á, Palma C. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and borderline personality disorder: a review. *Psychopathology*. 2015;48(1):1-10.



