

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**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>

# UAB

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES NEURALES  
PERSISTENTES EN TRASTORNO  
BIPOLAR: ESTUDIO DE  
NEUROIMAGEN CON PACIENTES  
EUTÍMICOS**

Daniel Porta Casteràs

Presentada para optar al título de Doctor en Psiquiatría por la Universidad  
Autónoma de Barcelona

Directores:

Narcís Cardoner Alvarez

Marta Cano Català

Marta Subirà Coromina

Barcelona, septiembre de 2023



*“Mide lo que sea medible  
y haz medible lo que no lo sea”*

Thomas-Henri Martin sobre el método de Galileo Galilei



# Agraïments

Com tot allò que val la pena, aquesta tesi no hagués estat possible sense la col·laboració i suport de bones persones.

En primer lloc agrair els directors de tesis Narcís Cardoner, Marta Cano i Marta Subirà. Anant més enllà de l'excel·lència professional, m'han ofert l'oportunitat de descobrir el món de la recerca acompanyat del seu mentoratge, una experiència que ha estat tot un privilegi. La seva guia i la formació que m'han ofert han estat indispensables per a poder créixer com a investigador d'una forma que no tothom pot gaudir durant l'etapa predoctoral. Així mateix, vull donar les gràcies a en Narcís per la confiança depositada en mi en acollir-me al seu equip de recerca i per oferir-me un espai ric en reptes i oportunitats a parts iguals.

Transcendent el que es pot demanar d'una directora de tesis, tinc tot a agrair a Marta Cano. Una abundant paciència (més del que es podria esperar de *la Jefa*) que ha hagut de posar en pràctica tant per combatre la meva tossuderia puntual com per suportar temperatures àrtiques al despatx. Un cor saludable que ha rebut sense incidents (observables) algun que altre ensurt per culpa d'un oblit del seu doctorant. I sobretot un temps, preuat i escàs, que sempre ha pogut trobar per a dedicar-me quan ho necessitava.

Vull també donar les gràcies als companys amb els que he compartit equip, despatx i bones estones durant aquests anys. Tant a l'Hospital Parc Taulí com durant la meva estada a l'Hospital Sant Pau he rebut una acollida immillorable i he gaudit d'un ambient de treball que ha fet que les hores de treball que implica el doctorat es fessin menys feixugues.

També, com no pot ser d'altra manera, reconèixer la feina d'aquells professionals (psicòlegs, neuropsicòlegs, psiquiatres o de qualsevol altra branca) que han participat directament en el projecte i que han fet possible que tingui dades i articles amb els que fer aquesta tesi. Cada un amb les seves experteses i aportacions, han estat una part molt important dels aprenentatges realitzats i de la ciència que queda aquí escrita. Especialment agrair les nombroses hores dedicades pels neuropsicòlegs de l'equip: Muriel Vicent, Maria Serra i Guillem Navarra així com també els professionals de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Vull recordar també l'aportació que fan, tant a aquesta tesi en particular com al progrés científic en Salut Mental, els voluntaris que contribueixen amb el seu temps a projectes de recerca, sovint de forma no remunerada.

En l'àmbit més personal, vull agrair el suport dels meus amics que, a consciència o sense saber-ho, m'han ajudat a superar tot tipus d'adversitats al llarg d'aquesta etapa. Especialment a la Iolanda, pel seu suport en tots els aspectes, passant per *memes* sobre el doctorat fins a hores de consells i ajuda en temes de recerca.

Finalment, als meus pares Esperança Casteràs i Ramón Porta, pel suport continu i incondicional i per ensenyar-me a ser una persona de la que poder sentir-me orgullós.

# Índice

Agraïments.....	5
Proyecto de investigación.....	8
Lista de abreviaturas y acrónimos.....	9
Lista de figuras.....	11
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1    Trastorno bipolar.....	15
1.1.1    Características clínicas y de diagnóstico.....	15
1.1.2    Epidemiología y carga de la enfermedad.....	16
1.1.3    Tratamiento.....	17
1.1.4    Curso de la enfermedad.....	17
1.2    Correlatos neurobiológicos del TB: Estudios de neuroimagen.....	19
1.2.1    MRI estructural.....	19
1.2.1.1    Sustancia gris.....	19
1.2.1.2    Sustancia blanca.....	23
1.2.2    Neuroimagen funcional durante tareas.....	27
1.2.2.1    Memoria de trabajo. N-back.....	30
1.2.2.2    Introspección y procesamiento del yo ( <i>Self</i> ).....	36
1.3    Modelos neurobiológicos del TB.....	40
1.4    Justificación de los estudios de la tesis.....	42
<b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....</b>	<b>45</b>
2.1    Objetivo general.....	47
2.2    Objetivos específicos.....	47
2.3    Hipótesis de investigación.....	48
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>49</b>
3.1    Muestra de participantes.....	51
3.2    Análisis estadístico clínico y sociodemográfico.....	52
3.3    Evaluación neuropsicológica.....	52
3.3.1    Atención y memoria de trabajo.....	52
3.3.2    Velocidad de procesamiento.....	53
3.3.3    Memoria verbal.....	53
3.3.4    Memoria visual.....	53
3.3.5    Función ejecutiva.....	53
3.4    Neuroimagen.....	54
3.4.1    Adquisición de datos.....	54
3.4.1.1    Secuencias BOLD en tarea.....	55
3.4.1.2    Secuencias T1 y FLAIR.....	55

3.4.1.3	Secuencia DWI.....	55
3.4.2	Paradigmas de fMRI.....	55
3.4.2.1	N-back .....	56
3.4.2.2	Procesamiento del yo ( <i>Self</i> ).....	56
3.4.3	Preprocesado y análisis .....	57
3.4.3.1	Secuencias estructurales.....	57
3.4.3.2	Secuencias DWI.....	59
3.4.3.3	Secuencias BOLD en tarea.....	60
3.5	Asociación alteración estructural – cognición.....	61
<b>RESULTADOS .....</b>		<b>63</b>
<b>DISCUSIÓN GENERAL .....</b>		<b>95</b>
5.1	Resumen de resultados .....	97
5.2	Hallazgos en fMRI.....	97
5.2.1	Memoria de trabajo (n-back).....	97
5.2.2	Procesamiento del yo ( <i>Self</i> ).....	98
5.2.3	Transición entre DMN y CEN.....	99
5.3	Mayor volumen de sustancia gris en TB .....	100
5.4	Cognición y volumen de sustancia gris .....	103
5.5	Resultados negativos en sustancia blanca .....	104
5.6	Limitaciones y futuras líneas de investigación .....	105
<b>CONCLUSIONES .....</b>		<b>109</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>		<b>111</b>



## Proyecto de investigación

La presente tesis se deposita en formato tradicional con los resultados estructurados en forma de compendio de publicaciones en el marco del programa de Doctorado en Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Barcelona. El trabajo de investigación que aquí se presenta se ha realizado en el Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT) dentro del grupo de investigación consolidado *Cognitive Neuroscience & Affective Disorders* (CNAD; SGR 1292) el cual a su vez forma parte del Centro de Investigación de Salud Mental (CIBERSAM; CB19/09/00029) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

El proyecto en el que se enmarca esta tesis fue financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de ISCIII (PI15/0147) y la participación del doctorando fue posible gracias a un contrato predoctoral de formación en investigación en salud del ISCIII (PFIS; FI19/00251). El financiamiento de los demás miembros del equipo puede encontrarse detallado en los artículos incluidos en la tesis (Ver apartado 4: Resultados).

La tesis incluye dos artículos, uno de ellos publicado en el momento del depósito de la tesis:

**Porta-Casteràs, D., Cano, M., Navarra-Ventura, G., Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Solé, B., Montejo, L., Torrent, C., Martínez-Aran, A., Harrison, B.J.J., Palao, D., Vieta, E., Cardoner, N., 2023. Disrupted network switching in euthymic bipolar disorder: Working memory and self-referential paradigms. *J. Affect. Disord.* 320, 552–560. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.152> (IF 2022: 6.69; Q1 Psiquiatría)**

**Porta-Casteràs, D., Vicent-Gil, M., Serra-Blasco, M., Navarra-Ventura, G., Solé, B., Torrent, C., Martínez-Aran, A., De la Peña-Arteaga, V., Palao, D., Vieta, E., Cardoner, N., Cano, M., Regional resilience to brain changes in euthymic patients with bipolar disorder: Increased grey matter volumes in the temporal lobe. En proceso de revisión por parte de la revista *European Neuropsychopharmacology*.**

Durante el período predoctoral, el candidato ha publicado otros artículos en el campo de las neurociencias cognitivas no incluidos en la presente tesis:

Porta-Casteràs, D., Fullana, M., Tinoco, D., Martínez-Zalacaín, I., Pujol, J., Palao, D., Soriano-Mas, C., Harrison, B., Via, E., Cardoner, N., 2020. Prefrontal-amygdala connectivity in trait anxiety and generalized anxiety disorder: Testing the boundaries between healthy and pathological worries. *J. Affect. Disord.* 267, 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.029>

Porta-Casteràs, D., Cano, M., Camprodón, J.A., Loo, C., Palao, D., Soriano-Mas, C., Cardoner, N., 2021. A multimetric systematic review of fMRI findings in patients with MDD receiving ECT. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 108, 110178. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110178>

Porta-Casteràs, D., Cano, M., Steward, T., Andero, R., Cardoner, N., 2022. The pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide system as a sex-specific modulator of hippocampal response to threat stimuli. *Neurobiol. Stress* 18, 100448. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100448>

## Lista de abreviaturas y acrónimos

Para favorecer la comprensión del lector, se utilizarán las abreviaturas en inglés cuando estas hagan referencia a regiones cerebrales y técnicas de neuroimagen, ya que son las más frecuentes en la bibliografía científica. Se ha utilizado el manual *Atlas of the Human Brain* de Mai, Paxinos y Voss (Mai et al., 2008) como referencia de nomenclatura neuroanatómica.

<b>ACC</b>	<i>Anterior cingulate cortex</i> ; Corteza cingulada anterior	<b>FLAIR</b>	<i>FLuid-Attenuated Inversion Recovery</i> ; Recuperación de la inversión atenuada de fluido
<b>AD</b>	<i>Axial diffusivity</i> ; Difusión axial	<b>fMRI</b>	<i>Functional magnetic resonance imaging</i> ; Imagen de resonancia magnética funcional
<b>ALE</b>	<i>Activation likelihood estimation</i> ; Estimación de la probabilidad de activación	<b>FOV</b>	<i>Field of View</i> ; campo de visión
<b>ANCOVA</b>	Análisis de la covarianza	<b>FuG</b>	<i>Fusiform Gyrus</i> ; Giro Fusiforme
<b>BOLD</b>	<i>Blood-oxygen-level dependent contrast imaging</i> ; contraste dependiente de nivel de oxígeno en sangre	<b>FWE</b>	<i>Family-wise error</i>
<b>CC</b>	Corpus callosum; Cuerpo Calloso	<b>IC</b>	<i>Internal Capsule</i> ; Capsula interna
<b>CCN</b>	<i>Cognitive control network</i> ; Red de control cognitivo	<b>ICV</b>	<i>Intracranial Volume</i> ; Volumen intracraneal
<b>CEN</b>	<i>Central executive network</i> ; Red ejecutiva central	<b>IFG</b>	<i>Inferior frontal gyrus</i> ; Giro frontal inferior
<b>CR</b>	Corona radiata	<b>IPG</b>	<i>Inferior parietal gyrus</i> ; Giro parietal inferior
<b>CVLT</b>	<i>California Verbal Learning Test</i> ; Test de California de Aprendizaje Verbal	<b>MD</b>	<i>Mean diffusivity</i> ; Difusión promedio
<b>dIPFC</b>	<i>Dorsolateral prefrontal cortex</i> ; Corteza prefrontal dorsolateral	<b>MFG</b>	<i>Middle frontal gyrus</i> ; Giro frontal medio
<b>DMN</b>	<i>Default mode network</i> ; Red neuronal por defecto	<b>mm</b>	milímetros
<b>dmPFC</b>	<i>Dorsomedial prefrontal cortex</i> ; Corteza prefrontal dorsomedial	<b>mPFC</b>	<i>Medial prefrontal cortex</i> ; Corteza prefrontal medial
<b>DTI</b>	<i>Diffusion tensor imaging</i> ; Imagen por tensores de difusión	<b>MRI</b>	<i>Magnetic resonance imaging</i> ; Imagen de resonancia magnética
<b>DWI</b>	<i>Diffusion weighted imaging</i> ; Imagen de difusión ponderada	<b>ms</b>	milisegundos
<b>EC</b>	<i>External Capsule</i> ; Capsula externa	<b>MTG</b>	<i>Middle temporal gyrus</i> ; Giro temporal medio
<b>FA</b>	<i>Fractional anisotropy</i> ; Anisotropía fraccional	<b>PCC</b>	<i>Posterior cingulate cortex</i> ; Corteza cingulada posterior
<b>FDR</b>	<i>False discovery rate</i> ; Tasa de descubrimiento falso	<b>PHG</b>	<i>Parahippocampal gyrus</i> ; Giro parahipocampal
		<b>PS</b>	Participantes sanos

<b>RD</b>	<i>Radial diffusivity</i> ; Difusión radial	<b>STG</b>	<i>Superior temporal gyrus</i> ; Giro temporal superior
<b>ROCF</b>	<i>Rey–Osterrieth Complex Figure Test</i> ; Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth	<b>TB</b>	Trastorno Bipolar
<b>ROI</b>	<i>Region of Interest</i> ; Región de interés	<b>TMT</b>	<i>Trail Making Test</i> ; Test del Trazo
<b>SBM</b>	<i>Surface-based morphometry</i> ; Morfometría basada en superficie	<b>VBM</b>	<i>Voxel-based morphometry</i> ; Morfometría basada en vóxeles
<b>SFG</b>	<i>Superior frontal gyrus</i> ; Giro frontal superior	<b>vmPFC</b>	<i>Ventromedial prefrontal cortex</i> ; Corteza prefrontal ventromedial
<b>SN</b>	<i>Saliency Network</i> ; Red de saliencia	<b>WAIS-III</b>	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> ; Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos Tercera versión
<b>SPL</b>	<i>Superior Parietal Lobule</i> ; Lobulo parietal superior	<b>WCST</b>	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i> ; Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

## Lista de figuras

- Figura 1.** Modelo de estadios del TB. Adaptado de Grande et al., 2016..... 18
- Figura 2.** Superior-izquierda: mapa probabilístico de sustancia gris (más señal = mayor probabilidad de sustancia gris) utilizado como modelo de referencia en el software Statistical Parametric Mapping 12. Superior-derecha: superficie pial (rojo) y superficie de la sustancia blanca (azul) definidas con el proceso recon-all del programa Freesurfer. Inferior-izquierda: cálculo del volumen de sustancia gris mediante VBM. Inferior-derecha: cálculo del volumen de sustancia gris, área y grosor corticales mediante SBM. Gráfico inferior extraído de Goto et al., 2022.....20
- Figura 3.** Izquierda: Representación gráfica de un tensor de difusión, con los 3 eigenvalores ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) sobre sus respectivos eigenvectores en un espacio 3D. Derecha: Representación de los tensores asignados a cada vector, con colores codificando por la dirección principal de difusión de cada uno (Adaptado de la documentación del software DIPY). .....25
- Figura 4.** Función de la respuesta hemodinámica esperada en respuesta a un estímulo. En esta se observa cómo una vez presentado el estímulo (tiempo= 0) que induce una activación neuronal, se espera que se produzca un aumento del suministro de sangre a lo largo de los siguientes 6 segundos, para luego reducirse hasta niveles basales (o ligeramente inferiores) de no mantenerse la activación neuronal. Se utiliza para modelar la relación entre la estimulación presentada en un paradigma de tarea y la respuesta BOLD. ....28
- Figura 5.** Diseños más habituales en estudios de fMRI con tarea. La función de respuesta hemodinámica se convoluciona siguiendo el inicio de cada bloque (arriba) o la aparición de cada estímulo individual (abajo). .....29
- Figura 6.** Estructura del cómputo de matrices en un modelo lineal general analizando la señal BOLD de una secuencia de fMRI (Adaptado de Monti 2011). .....29
- Figura 7.** Condiciones del paradigma n-back, de menor a mayor carga de memoria de trabajo.31
- Figura 8.** Estímulos presentados en las dos condiciones del paradigma de procesamiento del yo. ....57
- Figura 9.** Superficie cortical parcelada según el atlas Desikan-Killiany, con diferentes colores identificando cada una de las regiones corticales.....58
- Figura 10.** Segmentación automática de FreeSurfer según el atlas Aseg. En rojo se delimita la sustancia gris cortical y en blanco la sustancia blanca. Los demás colores indican estructuras subcorticales, siendo observables en esta imagen los ventrículos laterales (morado), el caudado (azul claro), el tálamo (verde), el putamen (rosa), el globo pálido (azul marino), la amígdala (celeste) y el hipocampo (amarillo). .....58
- Figura 11.** Tractos definidos mediante el software TRACULA a partir de los mapas de FA (DTI) y las estructuras anatómicas en T1 delimitadas por FreeSurfer.....60
- Figura 12.** Resultados del mega-análisis del consorcio ENIGMA indicando las regiones con reducciones significativas de grosor cortical y volumen subcortical en pacientes con TB.

Graduación de color según tamaño de efecto ( $PS < TB$ ) en valores d Cohen. Figura extraída de Hibar et al., 2018..... **101**

**Figura 13.** Resultados del mega-análisis longitudinal del consorcio ENIGMA indicando una menor pérdida de grosor cortical en el parahipocampo y giro fusiforme derecho y un crecimiento volumétrico acelerado de los ventrículos en pacientes con TB. Figura adaptada de Abé et al., 2022..... **102**

## Lista de tablas

**Tabla 1.** Artículos relevantes explorando alteraciones en sustancia gris en TB utilizando los métodos de VBM o SBM..... **21**

**Tabla 2.** Artículos relevantes explorando alteraciones en sustancia blanca en TB utilizando los métodos de VBM o DTI..... **25**

**Tabla 3.** Artículos relevantes explorando alteraciones de activación cerebral durante paradigmas de tarea n-back en pacientes con TB mediante análisis de fMRI. .... **31**

**Tabla 4.** Artículos relevantes explorando alteraciones de activación cerebral durante diversos paradigmas de procesamiento del yo en pacientes con TB mediante análisis de fMRI. .... **37**

# INTRODUCCIÓN

---



## 1.1 Trastorno bipolar

### 1.1.1 Características clínicas y de diagnóstico

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno mental grave caracterizado por oscilaciones patológicas del estado de ánimo alternando **episodios depresivos mayores** y **episodios maníacos** (TB tipo I) o **hipomaníacos** (TB tipo II), con períodos de eutimia. Existen también categorías diagnósticas para cuando dichas oscilaciones del ánimo no cumplen con los criterios de episodio depresivo o hipomaníaco (ciclotimia) o para cuando los síntomas presentados son explicables por el consumo de sustancias o la presencia de otra afección médica. A partir de un diagnóstico eminentemente fenomenológico, se valora si los síntomas vinculados al ánimo elevado conllevan un **deterioro vital significativo**, siendo estos una alta autoestima, disminución de la necesidad de sueño, discurso acelerado, fuga de ideas, distraibilidad, agitación motora y/o alta participación en actividades de riesgo. Por otra parte, los episodios depresivos cursan con ánimo deprimido la mayor parte del día la mayoría de los días, pérdida de interés o placer, cambios de peso, insomnio/hipersomnia, agitación/retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva, dificultades de concentración y/o pensamientos de muerte recurrentes. Aunque la naturaleza episódica del trastorno implica que los síntomas del paciente remiten durante las fases de eutimia, se calcula que los pacientes bipolares presentan sintomatología afectiva durante el 50 % de su vida a partir del diagnóstico (Fagiolini et al., 2013). Asociados a esta oscilación entre extremos afectivos también pueden presentarse **síntomas psicóticos**, en forma de alucinaciones y delirios, con una prevalencia a lo largo de la vida de hasta un 60 % en los pacientes con TB tipo I y en un 20 % con TB tipo II (Aminoff et al., 2022).

El primer episodio afectivo en los pacientes con TB suele ser de polaridad depresiva, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con el trastorno depresivo mayor. Así mismo, ciertos cuadros del trastorno límite de personalidad, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad y el abuso de sustancias pueden conducir a un diagnóstico inadecuado al presentar síntomas compartidos con un episodio maníaco/hipomaníaco. Debido a la **complejidad del diagnóstico**, este se puede llegar a demorar hasta pasados 10 años del inicio de los síntomas, retrasando así el acceso al tratamiento óptimo para el trastorno en un tercio de los pacientes (Yatham et al., 2018).

Si bien los criterios diagnósticos más frecuentemente utilizados (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud, 2019) se centran en los síntomas de las esferas afectiva y conductual, se aproxima que hasta un 30 % de los pacientes con TB presentan **afectaciones cognitivas** que persisten durante los períodos de eutimia (Cullen et al., 2016; Tsapekos et al., 2021). No obstante, cabe mencionar que las aproximaciones fluctúan debido al uso de diferentes criterios y muestras (Roux et al., 2019), por lo que la prevalencia real de estos déficits no está clara. Este deterioro cognitivo se ha observado principalmente en los dominios de la atención, la función ejecutiva, la memoria y el aprendizaje verbal (Sanchez-Moreno et al., 2017; Yatham et al., 2018), con estudios recientes indicando también alteraciones en ciertas esferas de la metacognición (Torres et al., 2021). Las dificultades cognitivas se han visto relacionadas con la sintomatología afectiva residual (Grunze y Born,



2020) y el uso de medicación psicotrópica (Xu et al., 2020), aunque la influencia de ambos factores no es suficiente para explicar su presencia en TB (Cullen et al., 2019; Keramatian et al., 2021). Debido a esto, los déficits cognitivos en TB se han establecido como una característica nuclear del trastorno, así como una diana del tratamiento del TB (Miskowiak et al., 2017).

### 1.1.2 Epidemiología y carga de la enfermedad

Se estima que los trastornos del espectro bipolar afectan a un total de **40 millones de personas**, siendo la quinta causa de años vividos con discapacidad de entre las patologías psiquiátricas y la 29ª en términos generales (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). Múltiples factores contribuyen a dicho impacto, entre ellos un debut temprano de la enfermedad, el cual suele presentarse entre el final de la adolescencia y el principio de la edad adulta. Entre estos pacientes, la presencia de síntomas depresivos residuales se valora como el principal obstáculo para una recuperación funcional una vez lograda la remisión (Sanchez-Moreno et al., 2017). De forma similar, la **cronicidad** inherente a la enfermedad contribuye a un peor funcionamiento, siendo los pacientes que han sufrido más episodios depresivos y/o con más sintomatología depresiva residual los que más dificultades de funcionamiento psicosocial presentan (Khafif et al., 2021). Por otro lado, las afectaciones en rendimiento cognitivo observadas en pacientes bipolares se asocian a una peor adaptación funcional y una menor tasa de reincorporación laboral (Solé et al., 2018), así como a un desgaste en el bienestar del paciente (Jensen et al., 2016). En conjunto, la sintomatología y el deterioro que conlleva el trastorno, así como las recidivas de una patología crónica, tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida de los pacientes con TB.

El diagnóstico de TB conlleva también un **riesgo elevado de suicidio**, siendo estos pacientes entre 20 y 30 veces más susceptibles a morir por suicidio que la población general (Miller y Black, 2020). Con una prevalencia de tentativas de suicidio por año del 15 % y de suicidio consumado de entre 0,4 y 0,9 %, el TB se encuentra entre los trastornos con más riesgo de suicidio asociado. De entre las variables clínicas destacan como potenciales factores de riesgo de conducta suicida los síntomas depresivos, tentativas previas personales o presentes en la historia familiar o la ciclación rápida, entre otros (Miller y Black, 2020).

Otro factor agravante a tener en cuenta a la hora de valorar el impacto del trastorno y su complejidad es su propensión a presentar otras **patologías comórbidas**. Entre las enfermedades psiquiátricas más relacionadas con el TB se encuentran los trastornos de ansiedad (35-45 %) (Spoorthy et al., 2019), los trastornos por uso de sustancias (20-70 %) (Gold et al., 2018) y los trastornos por control de impulsos y de la conducta (27 %) (Karakus y Tamam, 2011). Así mismo, las comorbilidades médicas del trastorno reflejan la interacción del trastorno con patologías más allá de la salud mental. Entre estas se encuentran condiciones específicas como el asma o la migraña al igual que una mayor incidencia de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y endocrinas (Sinha et al., 2018).

### 1.1.3 Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de TB, se toman en cuenta múltiples aspectos a la hora de elegir el **tratamiento farmacológico** apropiado para cada episodio. A modo de directriz general, se tienen en consideración fármacos que han generado respuesta en episodios anteriores, la tolerabilidad de sus efectos secundarios en el paciente, el grado de gravedad del episodio y los posibles riesgos asociados como el suicidio, además de las preferencias del paciente. En los episodios de manía e hipomanía se utilizan principalmente **antipsicóticos** y/o **estabilizadores del ánimo**. Estas opciones farmacológicas varían en eficacia y, en mayor medida, en sus perfiles de seguridad y tolerabilidad (Carvalho et al., 2020; Yatham et al., 2018). En casos severos se puede optar por una combinación de ambos perfiles y/o el tratamiento con **terapia electroconvulsiva**. Durante los episodios depresivos, el catálogo de fármacos indicados en TB es más limitado, por lo que la combinación de tratamientos y el uso *off-label* es habitual (Carvalho et al., 2020). Las opciones farmacológicas incluyen el **litio**, **anticonvulsivantes**, **antipsicóticos** atípicos y determinados **antidepresivos**, siempre teniendo en cuenta el riesgo a inducir un cambio a la polaridad maniaca o hipomaniaca.

La recurrencia de estos episodios afectivos hace necesario establecer un **tratamiento de mantenimiento** con función profiláctica, el cual debe iniciarse poco después del diagnóstico del trastorno. A pesar de una reducción en su prescripción durante los últimos años, el **litio** se mantiene como uno de los fármacos más eficaces en la prevención de nuevos episodios en TB, siendo este catalogado como uno de los pocos tratamientos capaces de modificar la trayectoria del trastorno más allá del manejo sintomático (Bartoli, 2023; Carvalho et al., 2020). Durante esta fase de tratamiento resulta vital la monitorización de los efectos secundarios de los fármacos, controlando que los efectos sistémicos de medicación no afecten la función tiroidea, hepática, renal o metabólica. Para aquellos pacientes que no presenten una respuesta a diferentes ensayos farmacológicos, también está indicada la terapia electroconvulsiva de mantenimiento (Carvalho et al., 2020).

Más allá de las intervenciones farmacológicas, y siguiendo modelos de manejo de enfermedades crónicas, se recomienda que el paciente realice un módulo de **psicoeducación**. En este se debería informar al paciente de la naturaleza de la enfermedad, las opciones de tratamiento, las estrategias de afrontamiento más adaptativas y como identificar estadios prodrómicos de los episodios. Además de aportar pautas para un mejor manejo de la enfermedad y promover estilos de vida saludables, este tipo de intervenciones fortalecen la alianza terapéutica y la adherencia al tratamiento, elementos indispensables para mejorar el pronóstico a largo plazo (Yatham et al., 2018). Otras intervenciones de carácter psicosocial se plantean como opciones respaldadas por la evidencia para pacientes bipolares en fase eutímica o depresiva, con carácter adyuvante. Entre ellas se encuentran la terapia cognitivo-conductual, la terapia centrada en la familia y la terapia interpersonal y de ritmo social.

### 1.1.4 Curso de la enfermedad

El curso de los pacientes con TB es marcadamente heterogéneo, lo cual añade complejidad a su manejo clínico, así como a los esfuerzos de investigación. Dentro de un contexto de **cronicidad**, la recurrencia y tipología de los episodios afectivos y su impacto en la salud oscila entre pacientes. Esta variabilidad se vincula a diferencias en la polaridad

predominante (tendencia de los pacientes a episodios de polaridad depresiva o maníaca) (Carvalho et al., 2015), la adherencia farmacológica, alteraciones cognitivas asociadas (Valerio et al., 2020), la edad de inicio y la presencia de comorbilidades, entre otros factores. Estudios longitudinales en pacientes con TB aproximan que estos se encuentran de promedio la mitad del tiempo en estado de eutimia, siendo el estado depresivo la alteración afectiva más frecuente (31 % en Tipo 1 y 52 % en Tipo 2) y los episodios de ánimo elevado limitados a un 17 % del curso (Grande et al., 2016). La **sinomatología subsindrómica interepisódica**, especialmente depresiva, es muy habitual en los pacientes con TB y está estrechamente vinculada a una peor funcionalidad (Gitlin y Miklowitz, 2017; Goldberg y Harrow, 2011).

Esta **heterogeneidad en la trayectoria de los pacientes**, junto con la cronicidad del trastorno, hacen que sea especialmente útil valorar cada caso desde una perspectiva longitudinal que tenga en cuenta elementos como los factores de riesgo, la sinomatología prodrómica y las diferentes fases del trastorno. Si bien las directrices de diagnóstico actuales no contemplan estos elementos como especificadores, en los últimos años se han invertido esfuerzos en la definición de **estadios** (*staging*) replicables, con el objetivo de trasladar un sistema que lleva tiempo dando buenos resultados en otras disciplinas médicas como la cardiología o la oncología (Berk et al., 2017; Kupka et al., 2021). En última instancia, este sistema permitiría tratamientos más personalizados mediante el uso de **modelos de tratamiento escalonado**, los cuales favorecerían que los pacientes reciban el mejor tratamiento en función de su estadio de enfermedad. Aun así, el principal obstáculo para la implementación de estos modelos se encuentra en la falta de biomarcadores consolidados que identifiquen las alteraciones neurobiológicas presentes de forma estable en estos pacientes, así como los cambios vinculados a la progresión de la enfermedad.

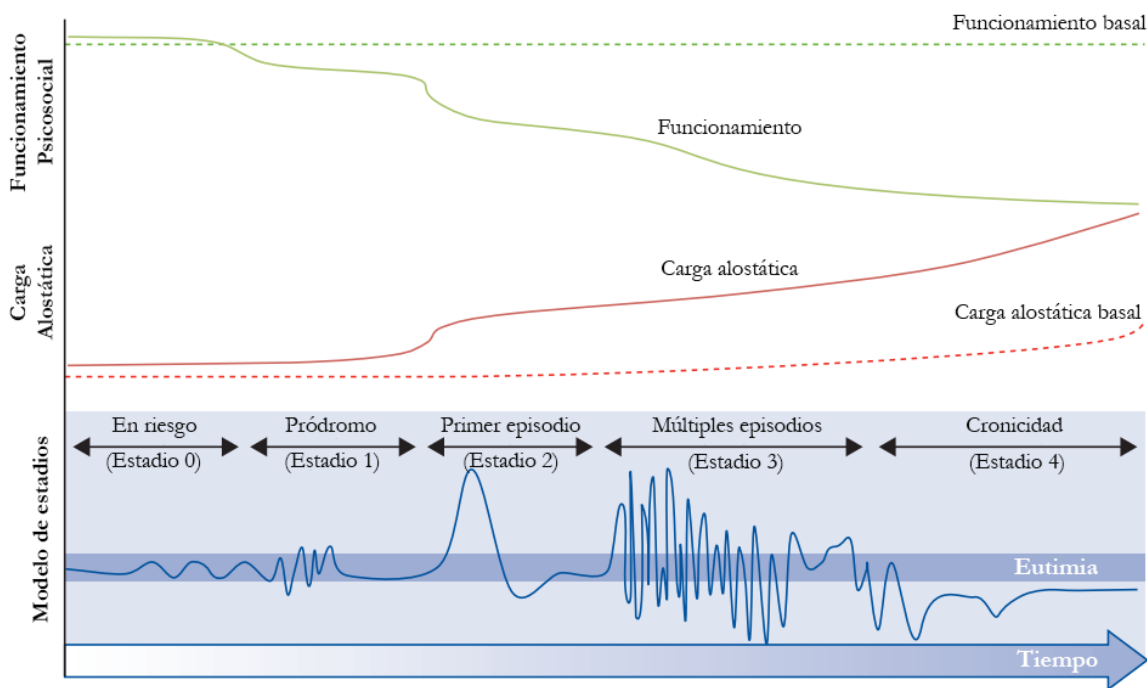


Figura 1. Modelo de estadios del TB. Adaptado de Grande *et al.*, 2016.

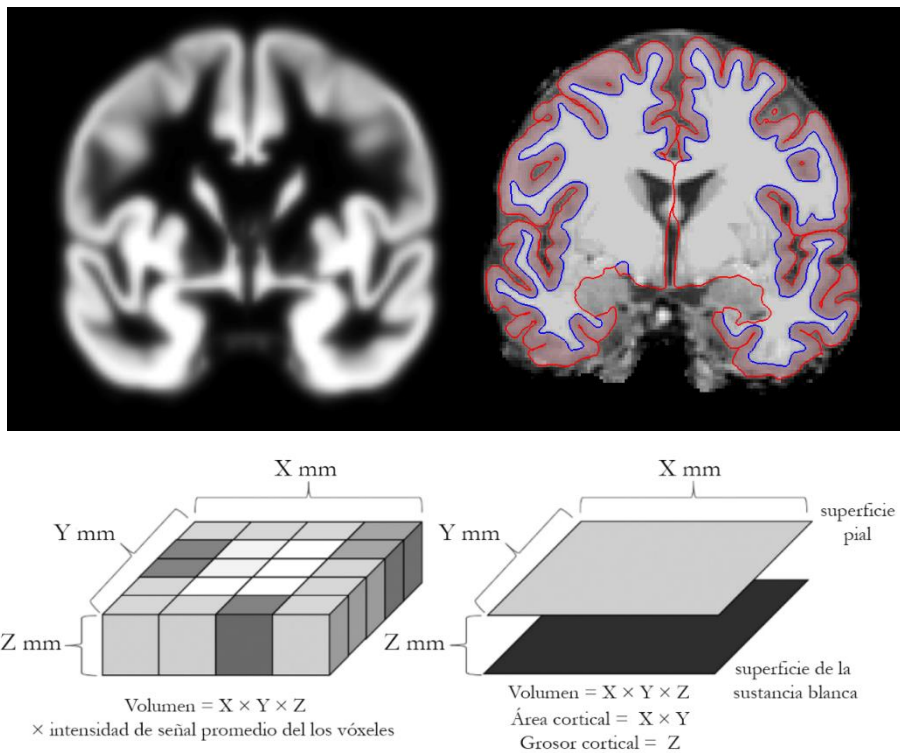
## 1.2 Correlatos neurobiológicos del TB: Estudios de neuroimagen

Los métodos de neuroimagen ofrecen la oportunidad de explorar de forma no invasiva propiedades estructurales y funcionales del cerebro que puedan constituir endofenotipos relevantes para la etiopatogénesis de enfermedades psiquiátricas. En el caso del TB, se han obtenido hallazgos con cierta replicabilidad entre estudios, pero las bases neurales de la enfermedad están lejos de estar claramente definidas. En los siguientes apartados se presenta la investigación reciente más relevante en los campos de la **imagen de resonancia magnética (MRI) estructural**, la **imagen de difusión ponderada (DWI)** y la **resonancia magnética funcional (fMRI)** en tareas de memoria de trabajo y procesamiento del yo.

### 1.2.1 MRI estructural

#### 1.2.1.1 Sustancia gris

Partiendo de la misma tipología de imagen estructural (imagen ponderada en T1), existen múltiples opciones de análisis que exploran múltiples facetas de la neuroanatomía del paciente bipolar. El enfoque predominante consiste en extraer métricas para valorar diferencias de grupo en la **morfología** de las sustancias intracraneales (sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo). Esta tipología de análisis suele realizarse principalmente siguiendo dos metodologías distintas (Goto et al., 2022). Por un lado, la morfometría basada en vóxeles (VBM) proporciona una segmentación probabilística que infiere a qué tipo de sustancia pertenece cada vóxel del cerebro según la intensidad de la imagen de resonancia. Este modelo permite calcular los **volúmenes de sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo ventricular** de cada participante. Por otro lado, la morfometría basada en superficie (SBM), sigue un modelo diferente de análisis centrado en la reconstrucción de la superficie cortical y el límite entre la sustancia blanca y la sustancia gris. Dicha reconstrucción está formada por triángulos posicionados en un espacio 3D. De esta forma, usando como referencia los vértices que conectan los triángulos de las superficies, es posible calcular medidas como el **área de la superficie cortical**, el **grosor cortical** y la combinación de ambas en el **volumen de sustancia gris**. A nivel anatómico, el área cortical depende del número de columnas corticales, mientras que el grosor cortical está relacionado con el tamaño, abundancia y densidad de dendritas en dichas columnas.



**Figura 2.** Superior-izquierda: mapa probabilístico de sustancia gris (más señal = mayor probabilidad de sustancia gris) utilizado como modelo de referencia en el software Statistical Parametric Mapping 12. Superior-derecha: superficie pial (rojo) y superficie de la sustancia blanca (azul) definidas con el proceso *recon-all* del programa Freesurfer. Inferior-izquierda: cálculo del volumen de sustancia gris mediante VBM. Inferior-derecha: cálculo del volumen de sustancia gris, área y grosor corticales mediante SBM. Gráfico inferior extraído de Goto *et al.*, 2022.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se incluyen los artículos recientes de más relevancia para los objetivos de esta tesis. Estos recogen los datos de VBM y SBM que valoran las alteraciones estructurales en sustancia gris vinculadas al TB, ya sea mediante metaanálisis o explorando hipótesis específicas de interés.

**Tabla 1.** Artículos relevantes explorando alteraciones en sustancia gris en TB utilizando los métodos de VBM o SBM.

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Hibar et al., 2016)	Multicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1710 pacientes bipolares (70 % eutímicos, 23 % depresivos y 7 % maníacos/hipomaniacos/mixtos; 78 % Tipo I, 22 % Tipo II).</li> <li>• 2594 PS.</li> </ul>	SBM. Diferencias entre grupos en volumen subcortical. Regresión lineal múltiple con covariables de edad, sexo y ICV	Menor volumen en <b>hipocampo</b> en pacientes. Mayor volumen en <b>ventrículos laterales</b> en pacientes.
(Sun et al., 2018)	Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 854 pacientes bipolares (43 % medicados con litio y 57 % sin litio; 60 % eutímicos y 40 % depresivos; 83 % Tipo I, 17 % Tipo II).</li> </ul>	VBM. Diferencias entre pacientes con litio vs sin litio en sustancia gris total. Diferencia media estandarizada (g de Hedges).	Mayor <b>sustancia gris total</b> en pacientes medicados con <b>litio</b> .
(Hibar et al., 2018)	Multicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1837 pacientes bipolares (70 % eutímicos, 23 % depresivos y 7 % maníacos/hipomaniacos/mixtos; 78 % Tipo I, 22 % Tipo II).</li> <li>• 2582 PS.</li> </ul>	SBM. Diferencias entre grupos en área y grosor cortical. Modelo lineal mixto con covariables de edad y sexo en grosor cortical; edad, sexo y ICV en área cortical.	Menor grosor cortical en pacientes. Resultado global, con especial efecto en el pars opercularis del <b>IFG</b> , <b>FuG</b> y <b>MFG</b> rostral.
(Abé et al., 2020)	Unicéntrico longitudinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 pacientes bipolares eutímicos (Tipo I y Tipo II).</li> <li>• 61 PS.</li> </ul>	SBM. Diferencias entre grupos en la ratio de cambio en grosor cortical. Modelo lineal mixto con tiempo entre imágenes, sexo y edad como covariables.	Mayor pérdida de grosor en <b>MTG</b> de los pacientes. Incremento de grosor en la <b>corteza occipital medial</b> y surco central solo en pacientes medicados con litio.
(Angelescu et al., 2021)	Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5534 pacientes bipolares (eutímicos, depresivos y maníacos).</li> <li>• 6651 controles.</li> </ul>	VBM/SBM. Diferencias entre grupos en volumen. Diferencia media estandarizada (g de Hedges). Análisis restringido a regiones con resultados en 5 o más artículos incluidos (i.e. ACC, amígdala, hipocampo, lóbulo temporal, tálamo, y ventrículos).	Mayor volumen en pacientes en <b>ventrículos lateral y tercero</b> . Volumen reducido en <b>hipocampo</b> , sustancia gris total, sustancia blanca y cerebro total.
(Abé et al., 2022)	Multicéntrico longitudinal de 2 medidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 307 pacientes bipolares (70 % eutímicos, 20 % depresivos, 9 % maníacos, 1 % mixtos; Tipo I y Tipo II).</li> <li>• 925 PS.</li> </ul>	SBM. Diferencias entre grupos en la ratio de cambio anual en área y grosor cortical y volumen subcortical. Modelo lineal mixto con covariables de edad y sexo.	Menor pérdida de grosor en <b>FuG y PHG</b> en pacientes. Más <b>incremento de volumen ventricular</b> en pacientes.
(Qi et al., 2022)	Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2583 pacientes bipolares.</li> <li>• 5351 pacientes con esquizofrenia.</li> <li>• 8672 PS.</li> </ul>	VBM. Diferencias entre grupos en volumen. Modelo lineal general de efectos aleatorios y análisis <i>jackknife</i> de sensibilidad.	Menor volumen en <b>ACC, SFG, IFG, STG, MTG, ínsula, tálamo y FuG</b> en pacientes bipolares vs PS. Volúmenes reducidos en mPFC, ACC, IFG e ínsula solapados en pacientes bipolares y esquizofrénicos vs PS.

Abreviaturas: ACC, corteza cingulada anterior; FuG, giro fusiforme; ICV, volumen intracraneal; IFG, giro frontal inferior; MFG, giro frontal medio; mPFC, corteza prefrontal medial; MTG, giro temporal medio; PHG, giro parahipocampal; PS, participantes sanos; SFG, giro frontal superior; STG, giro temporal superior.

Los resultados indican como hallazgos estructurales más replicados en TB un **patrón difuso de valores reducidos en volumen de sustancia gris y grosor cortical** en comparación con muestras de participantes sanos (PS). Concretamente, se ha observado que los pacientes presentan métricas inferiores de sustancia gris en **regiones prefrontales, temporales e insulares**, así como regiones subcorticales como la **amígdala**, el **tálamo** y especialmente el **hipocampo** (Angelescu et al., 2021; Ching et al., 2022; Hibar et al., 2018, 2016). Este perfil de alteración generalizada también se ve reflejado en la significación estadística de indicadores globales, los cuales en el metaanálisis con más poder estadístico indican valores menores de volumen de sustancia gris total, sustancia blanca total, volumen cerebral total y, como contrapartida, mayor volumen ocupado por el **sistema ventricular** (Angelescu et al., 2021). Estos mismos autores, mediante un metaanálisis de la variabilidad intragrupo, sugieren una pérdida generalizada de sustancia gris como un rasgo característico del trastorno, mientras que las pérdidas en hipocampo, amígdala y tálamo, con una mayor variabilidad en TB con relación a la población general, podrían ser indicativas de subgrupos de pacientes concretos.

Por otro lado, las alteraciones observables en medidas de área cortical no son consistentes cuando se realizan comparaciones entre pacientes bipolares y PS (Ching et al., 2022). Esta diferencia entre resultados de grosor y área cortical no resulta sorprendente si se tiene en cuenta que ambas métricas son relativamente independientes a nivel genético (Grotzinger et al., 2023). Aun así, se han encontrado valores superiores de área cortical en el **giro frontal inferior (IFG)** y lóbulo occipital lateral en pacientes que han superado su primer episodio maniaco, mientras que no se observaron alteraciones en grosor o volumen cortical (Van Rheenen et al., 2023). Valores altos en área del IFG se han vinculado a una susceptibilidad genética al trastorno, siendo estos observados en pacientes y familiares no afectados (Drobinin et al., 2019) así como en participantes (bipolares y sanos) con altas puntuaciones de riesgo multigénico al TB (Cazes et al., 2021). Por lo tanto, si bien con resultados limitados, los valores de área cortical de regiones frontales podrían suponer un endofenotipo de riesgo y/o presente en los primeros estadios de la enfermedad, principalmente observable en poblaciones jóvenes que aún no presentan alteraciones en otras métricas.

Los **estudios longitudinales**, a pesar de contar con un tamaño muestral más reducido, son más apropiados para poner a prueba hipótesis sobre la neurobiología del trastorno a lo largo del progreso de la enfermedad. Los resultados de algunos de estos estudios apoyan la idea de un deterioro cerebral acelerado en pacientes bipolares. Zak et al., 2019 observaron, en una muestra longitudinal de 29 pacientes con TB, que los pacientes perdían grosor en los giros temporales más rápidamente que los PS, siendo este efecto más acentuado en los pacientes que sufrían 2 o más episodios depresivos (Zak et al., 2019). De forma similar, Abé *et al.* 2020 reportaron una pérdida de grosor cortical acelerada en el giro temporal medio (MTG) en 90 pacientes bipolares, si bien observando también un incremento en grosor cortical en el córtex occipital medial (Abé et al., 2020). Un estudio longitudinal con 90 jóvenes sanos familiares de primer grado de pacientes bipolares sugiere que esta pérdida acelerada de grosor y volumen cortical podría empezar antes del debut de la enfermedad, con cambios localizados en los giros frontales inferior y medio (MFG) (Roberts et al., 2022a). Por otra parte, y añadido a la heterogeneidad en la localización de los resultados, el mega-análisis longitudinal con más muestra (307 pacientes bipolares y 925 PS) no identificó ninguna región con una pérdida

acelerada de grosor o volumen cortical en pacientes (Abé et al., 2022). Cabe mencionar que sí se observó una dilatación más rápida del sistema ventricular en pacientes, así como una relación entre el número de episodios maníacos e hipomaníacos y la ratio de pérdida de grosor prefrontal y temporal. Sin embargo, el resultado principal de Abé et al., 2022 muestra como los pacientes presentan una pérdida más lenta de grosor cortical en los giros fusiforme (FuG) y parahipocampal (PHG). Por lo tanto, si bien hay evidencia apoyando la hipótesis de una **pérdida acelerada de sustancia gris** como parte del TB en algunos pacientes, los resultados están aún lejos de ser concluyentes.

Los estudios que valoran la especificidad de estas alteraciones coinciden en indicar un solapamiento significativo con los hallazgos en esquizofrenia. En términos generales, la reducción volumétrica y de grosor cortical en sustancia gris y la dilatación ventricular parece ser **más pronunciada** (mayor tamaño de efecto) y **generalizada en esquizofrenia** respecto a en pacientes bipolares (Dobri et al., 2022; Thompson et al., 2020), con un solapamiento significativo en las regiones con alteraciones estructurales (Qi et al., 2022). Concretamente, la reducción volumétrica compartida se centra en regiones frontales y prefrontales, especialmente la **corteza prefrontal medial (mPFC)** y **cingulada anterior (ACC)**, y en la **ínsula**, el **hipocampo**, el **tálamo** y la **amígdala**. Es importante remarcar los datos comparativos obtenidos por mega-análisis que indican que dichas reducciones observadas en TB se encuentran a medio camino, en lo que respecta a magnitud, entre las observadas en depresión y esquizofrenia (Thompson et al., 2020). Autores previos han comentado como dichos resultados ponen en entredicho, desde el punto de vista neurobiológico, la dicotomía kraepeliniana entre TB y esquizofrenia (Dobri et al., 2022) y sugieren, en cambio, un modelo que incluya continuidad entre ambos trastornos dentro de un mismo espectro.

Pese a la co-ocurrencia de valores morfológicos alterados en sustancia gris y **disfunciones cognitivas**, los artículos explorando la relación entre ambos factores son relativamente escasos (Abé et al., 2018; Alonso-Lana et al., 2016a; Hartberg et al., 2011; Oertel-Knöchel et al., 2015), especialmente si se compara con los estudios en el campo de la esquizofrenia (Karantonis et al., 2021). Una revisión reciente nos muestra como las reducciones en el volumen de sustancia gris son el resultado estructural más relacionado con alteraciones de rendimiento cognitivo en TB, especialmente en función ejecutiva. Estas se encuentran principalmente en regiones frontales y temporales, si bien no se ha alcanzado la replicabilidad de resultados en ninguna región específica (Karantonis et al., 2021).

### 1.2.1.2 Sustancia blanca

Siguiendo los métodos de VBM o SBM descritos anteriormente (ver 1.2.1.1) se puede obtener un cómputo del **volumen de sustancia blanca** de los pacientes a partir de la intensidad de señal presente en la imagen T1. Sin embargo, los métodos predominantes para inferir la integridad de los tractos de sustancia blanca son los basados en la **DWI**. A diferencia de los métodos presentados anteriormente, los cuales utilizan secuencias optimizadas para diferenciar los tipos de tejidos del cerebro, la DWI busca medir de forma indirecta la integridad de la microestructura de la sustancia blanca a partir de la difusión de las moléculas de agua a lo largo de los tractos neurales. En dichos tractos la difusión del agua está restringida por las

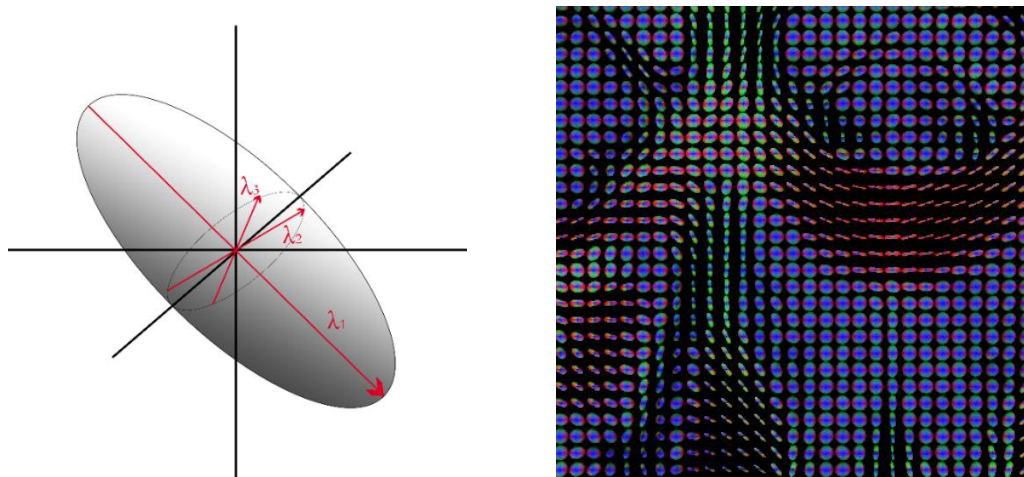


membranas axonales, los microtúbulos y las propiedades hidrofóbicas de la mielina, por lo que es más probable que la difusión se dé en el sentido de los axones (difusión anisotrópica). Por tanto, valores reducidos de anisotropía se interpretan como variaciones neuroanatómicas normales (fibras cruzadas, mayor diámetro axonal o menor densidad de fibras) o a procesos patofisiológicos como la **pérdida de axones**, la **desmielinización** o el **edema** (Paul et al., 2020). En las secuencias DWI se adquieren los valores de difusión en un mínimo de 6 direcciones ortogonales así como una imagen sin valor de difusión, de tal forma que cada vóxel tenga asociado 6 valores de difusión una vez realizado el corregistro de los 6 volúmenes. Habitualmente, el número de direcciones adquiridas es superior a este mínimo, con el objetivo de mejorar la caracterización de los tractos de sustancia blanca. A partir de dichas adquisiciones DWI, el tipo de modelado matemático utilizado más frecuentemente para caracterizar la difusión en tejido cerebral es la **imagen por tensores de difusión (DTI)**. Para cada vóxel, la dirección de difusión se define en un tensor tridimensional con 3 eigenvalores ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) vinculados a 3 eigenvectores ( $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ), tal que el valor  $\lambda_1$  indica la difusión en la dirección predominante y  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  en dos direcciones perpendiculares (Figura 3). En base a estos valores se pueden calcular las métricas de difusión que indiquen la **anisotropía fraccional (FA)**; i.e. cómo de restringida está la circulación de moléculas de agua), la **difusión media (MD)**; i.e. difusión general en todas direcciones), la **difusión axial (AD)**; i.e. difusión en la dirección principal:  $\lambda_1$ ) y la **difusión radial (RD)**; i.e. difusión en las direcciones perpendiculares a la principal:  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$ ).

Una aplicación directa de este mapa de tensores es la **tractografía**. Cabe mencionar que existe cierta variabilidad metodológica en los métodos de tractografía, según si es determinística (asume que solo existe una dirección por vóxel) o probabilística (interpreta una distribución de orientaciones posibles) y según si es por procesado local (modela los tractos de tensor en tensor mostrando todas las conexiones) o global (modela el tracto principal entre dos extremos conocidos). Estas diferentes metodologías responden a planteamientos de estudio diferenciados (exploratorio versus tractos de interés) pero comparten como resultado las métricas anteriormente mencionadas. De esta forma, a nivel biológico, se interpreta en términos generales que los tractos que presenten valores reducidos de anisotropía fraccional y difusión axial o valores incrementados de difusión media o difusión radial pueden estar reflejando **alteraciones en la integridad de la sustancia blanca** y, por lo tanto, una conectividad estructural potencialmente deteriorada. Aun así, cabe señalar que la interpretación de estas métricas es compleja y pueden ser un reflejo de diversas características neurofisiológicas (Solowij et al., 2017):

- Valores reducidos de **FA** pueden ser fruto de daño en las vainas de mielina, un mayor diámetro axonal, menos densidad axonal o una mayor permeabilidad de la membrana.
- Una mayor **MD** puede ser el resultado de degradación axonal o del recubrimiento de mielina.
- Menor **AD** puede ser indicativo de lesión axonal, un menor diámetro axonal o menos coherencia en la orientación de los axones de la región valorada.

- Una **RD** mayor es especialmente indicativa de alteraciones en mielina, pero puede indicar pérdidas de la propia mielina, pérdidas axonales o reducciones en la densidad de los paquetes de axones.



**Figura 3.** Izquierda: Representación gráfica de un tensor de difusión, con los 3 eigenvalores ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) sobre sus respectivos eigenvectores en un espacio 3D. Derecha: Representación de los tensores asignados a cada vector, con colores codificando por la dirección principal de difusión de cada uno (Adaptado de la documentación del software DIPY).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se incluyen los artículos de más relevancia para esta tesis que valoran alteraciones volumétricas (VBM) o de difusión (DWI/DTI) en sustancia blanca. A razón del volumen de publicaciones recientes con muestras multicéntricas que utilizan únicamente medidas de difusión, se evidencia que el DTI se está convirtiendo en el estándar en la exploración de alteraciones en la sustancia blanca de pacientes con TB.

**Tabla 2.** Artículos relevantes explorando alteraciones en sustancia blanca en TB utilizando los métodos de VBM o DTI.

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Favre et al., 2019)	Multicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1482 pacientes bipolares (77 % Tipo I y 23 % Tipo II).</li> <li>• 1551 PS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTI (FA)</li> <li>• Diferencias entre grupos en FA en 43 ROIs.</li> <li>• Modelo lineal mixto con covariables de edad y sexo.</li> </ul>	Menor FA en 29/43 tractos explorados. Mayor efecto en el genu y el tronco del <b>CC</b> y en el <b>cingulum bilateral</b> . Litio vinculado a mayor FA. Anticonvulsivantes y antipsicóticos vinculados a menor FA.
(Lee et al., 2020)	Unicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 65 pacientes bipolares (83 % Tipo I y 17 % Tipo II).</li> <li>• 65 PS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTI (FA, MD, AD y RD).</li> <li>• Diferencias entre grupos en FA, MD, AD y RD.</li> <li>• Modelo lineal general con covariables de edad, sexo y nivel de estudios.</li> </ul>	Menor FA en 1/3 de los tractos explorados. Mayor efecto en tronco y esplenio del <b>CC</b> , <b>cingulum</b> , <b>fórnix</b> , radiación talámica posterior, <b>IC</b> posterior y <b>EC</b> . Mayor AD en <b>CR superior</b> y IC posterior. Mayor RD tronco del <b>CC</b> , <b>EC</b> , radiación talámica posterior y <b>cingulum</b> . Mayor MD en <b>CR</b> (superior, anterior y posterior), fascículo longitudinal superior, <b>CC</b> y <b>EC</b> .

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Koshiyama et al., 2020)	Multicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 211 pacientes bipolares.</li> <li>• 1506 PS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTI (FA, MD, AD y RD).</li> <li>• Diferencias entre grupos en FA, MD, AD, RD y volumen de sustancia blanca en 25 ROIs. Tamaños de efecto con d de Cohen con covariables de edad y sexo.</li> </ul>	Menor FA en el <b>cingulum</b> . Menor RD en el <b>fórnix</b> , tronco del <b>CC</b> y RD global. Mayor MD en el tronco del <b>CC</b> y el <b>fórnix</b> . Mayor AD en el <b>fórnix</b> y la <b>IC</b> posterior.
(Zhao et al., 2022)	Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTI: 983 pacientes bipolares (Tipo I y Tipo II) y 1163 PS.</li> <li>• VBM: 402 pacientes bipolares y 446 PS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTI (FA) y VBM.</li> <li>• Diferencias entre grupos en FA y volumen de sustancia blanca.</li> <li>• Modelo lineal general de efectos aleatorios y análisis <i>jackknife</i> de sensibilidad.</li> </ul>	Menor FA en <b>CC</b> , <b>IC anterior</b> , radiación talámica posterior y <b>EC</b> . Menor volumen de sustancia blanca en <b>CR</b> superior e inferior, <b>CR</b> anterior, <b>EC</b> , parte posterior de <b>IC</b> y <b>cingulum</b> .

Abreviaturas: AD, difusión axial; CC, cuerpo caloso; CR, corona radiata; DTI, imágenes por tensores de difusión; EC, cápsula externa; FA, anisotropía fraccional; IC, cápsula interna; MD, difusión promedio; PS, participantes sanos; RD, difusión radial; ROI, región de interés.

Las comparaciones entre pacientes bipolares y PS en volúmenes de sustancia blanca, recogidas recientemente en el metaanálisis de Zhao et al., 2022, indican menores volúmenes de sustancia blanca en pacientes, principalmente en las regiones **anterior y superior de la corona radiata (CR)**, las regiones posteriores de las **capsulas interna (IC) y externa (EC)** y el **cingulum**. Por otra parte, muestras de dos consorcios independientes (Favre et al., 2019; Koshiyama et al., 2020) coinciden en indicar que los pacientes con TB presentan un extenso perfil de alteraciones de difusión a lo largo de la sustancia blanca del cerebro. Dentro de este, destacan principalmente alteraciones a lo largo del **cuerpo caloso (CC)**, el **cingulum** y el **fórnix**, así como también se han observado alteraciones en la radiación talámica posterior, **EC**, **IC** y la **CR** (Koshiyama et al., 2020; Lee et al., 2020; Zhao et al., 2022).

En cuanto a la especificidad de estas alteraciones, hay un claro solapamiento entre las alteraciones de volumen y difusión en sustancia blanca observadas en pacientes con TB y las reportadas en pacientes con **esquizofrenia** (Koshiyama et al., 2020; Zhao et al., 2022). Concretamente, ambos diagnósticos presentan un menor volumen y FA en CC y en la CR anterior y superior son resultados compartidos por ambos diagnósticos (Zhao et al., 2022). En comparación a un perfil más extenso de alteraciones en esquizofrenia, los valores de FA en TB están especialmente reducidos en el **genu del CC** y la **CR anterior**. Por otro lado, estudios explorando comparativamente las perturbaciones en difusión presentes en depresión y TB sugieren que las alteraciones en TB son más notorias (Lan et al., 2020), con diferencias entre pacientes bipolares y pacientes con depresión mayor parecidas a las observadas entre pacientes bipolares y PS (Koshiyama et al., 2020).

Estudios con familiares de primer grado de pacientes bipolares, y por tanto presentando un alto riesgo de sufrir la patología, muestran que parte de este perfil de falta de integridad en sustancia blanca podría estar presente antes del debut de la enfermedad, si bien de forma atenuada (Linke et al., 2020; Sarıççek et al., 2016). Dos metaanálisis recientes con familiares de pacientes de TB indican como principal **sustrato neural de vulnerabilidad** una menor integridad en el genu, cuerpo y splenium del **CC** (Hu et al., 2020; Xu et al., 2022).

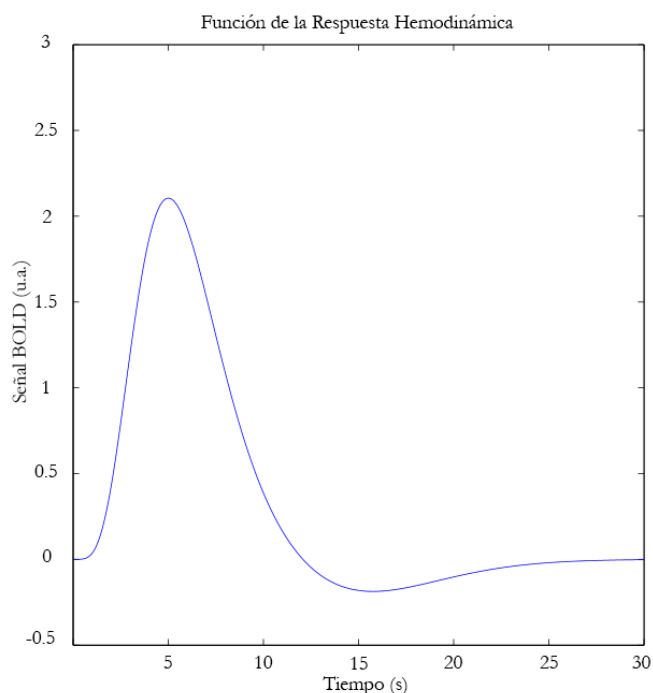
Adicionalmente, Xu et al. 2022 sugieren que los valores alterados de FA en el genu y splenium podrían reflejar una vulnerabilidad **transdiagnóstica** observada también en familiares de pacientes con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, una idea consistente con la heredabilidad compartida de estos trastornos (Gordovez y McMahon, 2020).

Los **estudios longitudinales** en sustancia blanca son escasos y centrados en poblaciones sanas con riesgo de sufrir TB. Dichos estudios no nos permiten asegurar o descartar que estas alteraciones sigan una trayectoria progresiva, si bien aportan información etiopatológica de valor (Ganzola et al., 2017; Roberts et al., 2022b). Ganzola et al. 2017 observaron que los jóvenes con riesgo familiar de TB presentaban valores basales de difusión alterados, pero no un desarrollo diferencial a lo largo de 2 años. Curiosamente, un hallazgo reciente de Roberts et al. 2022 indica que los jóvenes con riesgo familiar de TB presentan un mayor incremento en AF en la parte hipocampal del cingulum en comparación a jóvenes sin riesgo, siendo esta diferencia especialmente prominente en aquellos participantes en riesgo que no presentaban historia previa de episodios afectivos. Este último resultado fue interpretado por los autores como una posible muestra de neuroplasticidad adaptativa que podría proteger frente a un debut del TB.

En cuanto a su relación con el perfil de **déficits cognitivos** persistentes en TB durante eutimia, alteraciones en valores de difusión se han visto relacionadas con disfunciones cognitivas en múltiples dimensiones como la atención sostenida (Masuda et al., 2020), función ejecutiva (Oertel-Knöchel et al., 2014), velocidad de procesamiento y memoria de trabajo (McKenna et al., 2015). Si bien el **CC** es el resultado más replicado en estudios explorando los tractos relacionados con alteraciones cognitivas (Videtta et al., 2023), la bibliografía sugiere que alteraciones en otros tractos como el fascículo uncinado, el fascículo longitudinal superior, fórnix o la radiación talámica también están vinculados a los síntomas cognitivos.

## 1.2.2 Neuroimagen funcional durante tareas

Tal y como se ha expuesto en el apartado anterior, los métodos de neuroimagen estructural aportan un valioso conocimiento sobre las bases neurales del trastorno. Aun así, estos se encuentran intrínsecamente limitados, al no poder detectar cambios en los procesos fisiológicos implicados en la función cerebral. Para suplir este vacío, diversos métodos de neuroimagen funcional extraen como señal de interés **medidas indirectas de la actividad neuronal**, para así poner a prueba las hipótesis sobre la neurofisiología del trastorno. En el contexto de esta revisión introductoria nos centraremos en la imagen por **contraste dependiente de nivel de oxígeno en sangre (BOLD)**, el método de fMRI más utilizado en la investigación de enfermedades psiquiátricas. Dicho método obtiene una medición indirecta de la actividad cerebral gracias a las propiedades paramagnéticas de la oxihemoglobina y desoxihemoglobina y la **respuesta hemodinámica** (Figura 4). El fenómeno de respuesta hemodinámica permite al cuerpo humano ajustar el riego sanguíneo para proporcionar nutrientes a aquellos tejidos en funcionamiento, lo cual, a nivel cerebral, se traduce en una mayor oxihemoglobina en regiones con neuronas que han sido activadas recientemente. Este incremento en oxihemoglobina, debido a sus propiedades diamagnéticas, reduce la interferencia que la sangre efectúa sobre la señal de resonancia, siendo esta la señal de interés en las resonancias funcionales BOLD.



**Figura 4.** Función de la respuesta hemodinámica esperada en respuesta a un estímulo. En esta se observa cómo una vez presentado el estímulo (tiempo= 0) que induce una activación neuronal, se espera que se produzca un aumento del suministro de sangre a lo largo de los siguientes 6 segundos, para luego reducirse hasta niveles basales (o ligeramente inferiores) de no mantenerse la activación neuronal. Se utiliza para modelar la relación entre la estimulación presentada en un paradigma de tarea y la respuesta BOLD.

Partiendo de esta señal, y con el objetivo de construir un modelo que permita poner a prueba hipótesis sobre diferencias en activación cerebral, se diseñan **paradigmas experimentales** en los que inducir diferentes condiciones experimentales que puedan ser contrastadas. Estos suelen estructurarse en diseños **por bloques**, donde el mismo estímulo o grupo de estímulos se presenta de forma repetida, o en diseños **por eventos**, en los que los diferentes estímulos se presentan de forma alternada y/o aleatorizada y se modelan de forma individual (Figura 5). El análisis de la señal BOLD registrada durante estos paradigmas es compleja y debe tener en cuenta la respuesta hemodinámica esperada por cada evento/bloque (Figura 4, **función de la respuesta hemodinámica**), las **covariables** conocidas que pueden influir en la respuesta cerebral y, dentro de lo posible, las fuentes de **ruido** en la medida BOLD (i.e. movimiento, ruido fisiológico, artefactos, etc.). El marco estadístico más utilizado para modelar estos datos es el **modelo lineal general** (Monti, 2011), entendible como una extensión de los principios de regresión lineal. En líneas generales, este modelo busca calcular hasta qué punto (**parámetro de ponderación  $\beta$** ) las diferentes condiciones experimentales u otras variables de interés (**regresores de interés**) y los componentes de ruido (**regresores confusores**) explican la señal BOLD observada de tal forma que se minimiza el error no explicado (Figura 6).

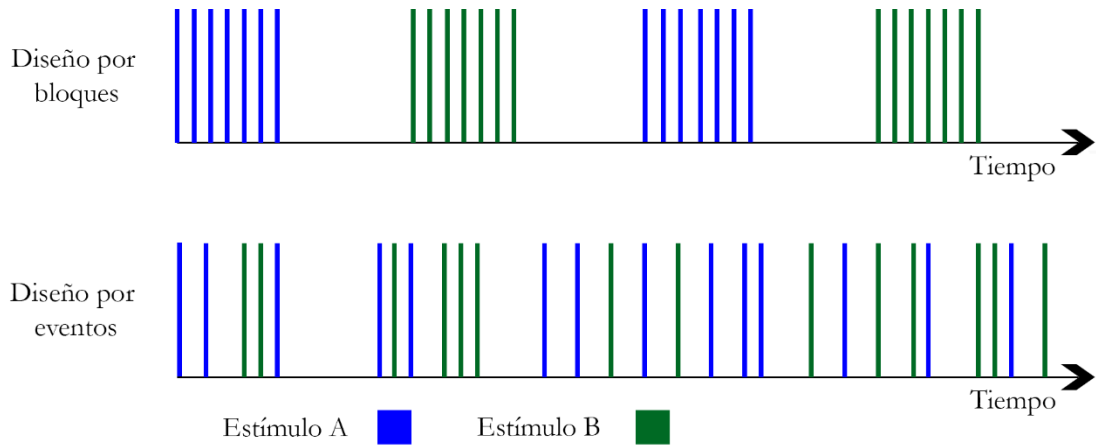


Figura 5. Diseños más habituales en estudios de fMRI con tarea. La función de respuesta hemodinámica se convoluciona siguiendo el inicio de cada bloque (arriba) o la aparición de cada estímulo individual (abajo).

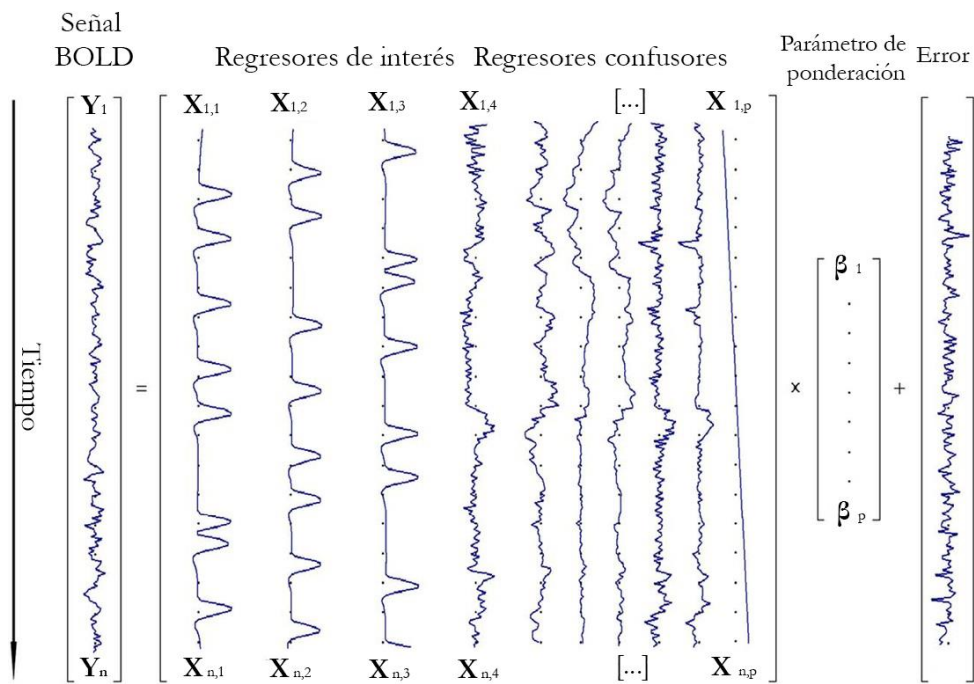


Figura 6. Estructura del cómputo de matrices en un modelo lineal general analizando la señal BOLD de una secuencia de fMRI (Adaptado de Monti 2011).

Una vez construido el modelo que mejor explica el efecto de los distintos predictores sobre la señal observada, y teniendo en cuenta que estos no aportan información sobre los valores absolutos de activación, la mayor parte de la investigación con fMRI en tarea centra sus hipótesis en la comparación entre condiciones (**contrastos**). Mediante la comparación de los valores de ponderación  $\beta$  asignados a cada condición se obtiene, para cada vóxel del cerebro, si la condición A induce mayor o menor activación respecto a la condición B. Este

paso inicial de análisis, comúnmente identificado como el **primer nivel**, se puede utilizar para generar un mapa de activación (o desactivación) **intrasujeto** vinculado a la condición de interés (e.g. procesamiento emocional de la imagen de una cara con expresión de miedo) en el que se ha “sustraído” el efecto de una tarea control o neutra (e.g. procesamiento de la imagen de una cara con expresión neutra). Para realizar inferencias estadísticas a nivel de grupo, estos mapas a nivel individual se trasladan a los análisis de **segundo nivel**, en los que los promedios de los parámetros estimados se comparan en función del grupo al que pertenece cada participante (e.g. paciente o participante sano). Estos contrastes entre grupos permiten explorar si los pacientes presentan alteraciones de activación cerebral durante tareas concretas, proporcionando información sobre el sustrato neurofisiológico de las disfunciones observadas a nivel clínico.

En los siguientes apartados se discuten brevemente los hallazgos previos en tareas de memoria de trabajo y procesamiento del yo.

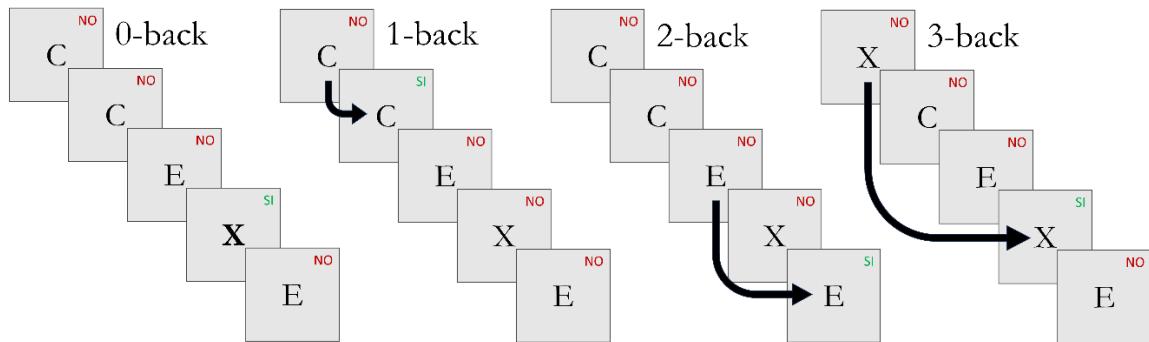
### 1.2.2.1 Memoria de trabajo. N-back

La **memoria de trabajo** constituye un dominio cognitivo que comprende la capacidad de retener información verbal, visual o espacial para su uso a corto plazo. Dicha facultad es crítica para el correcto funcionamiento de numerosas tareas cognitivas comprendidas dentro de las funciones ejecutivas (Diamond, 2020) y también, en consecuencia, para una adaptación psicosocial y laboral saludable.

Se han reportado de forma consistente alteraciones en memoria de trabajo en TB, viéndose este dominio afectado incluso durante períodos de eutimia (Kurtz y Gerraty, 2009; Soraggi-Frez et al., 2017). La persistencia de estas deficiencias cognitivas más allá de la remisión clínica es especialmente relevante en estos pacientes, ya que se han visto asociadas a una peor recuperación funcional (Burdick y Millett, 2021), ocupacional (Bearden et al., 2011) y a una peor calidad de vida (Mackala et al., 2014).

Debido a la notoriedad de estos déficits en memoria de trabajo, su persistencia y su impacto en los pacientes, la identificación de sus correlatos neurobiológicos se ha valorado como un objetivo prioritario en este campo de investigación. La mayor parte de estos esfuerzos han utilizado como base un paradigma clásico de memoria de trabajo la tarea **n-back**, (Kirchner, 1958; Owen et al., 2005), en el cual se incluyen condiciones experimentales que difieren en su nivel de dificultad. Durante la tarea se presentan letras de forma secuencial y se pide al participante que responda (Sí/No) en función de **si la letra que está viendo coincide** con una letra objetivo (Figura 7). En la condición **0-back** el estímulo objetivo es estable y se da como parte de las instrucciones de la tarea (e.g. “¿Es la letra una X?”). Durante la condición **1-back**, el participante debe responder afirmativamente cuando la letra observada coincida con la letra inmediatamente anterior. Durante las condiciones con más carga de memoria de trabajo, **2-back** y **3-back**, el paciente tiene que responder afirmativamente cuando la letra sea igual a la presentada en 2 o 3 ensayos anteriores respectivamente. Adicionalmente, algunos estudios incluyen **condiciones neutras** diseñadas para ser relativamente comparables a nivel de estimulación, pero sin componente memorístico (e.g. asteriscos presentados en la misma frecuencia y duración que las letras de la tarea). A partir de estas condiciones se definen

**contrastes** que valoren la activación vinculada a la propia tarea de memoria de trabajo (1-back/2-back/3-back > 0-back/condición neutra) o a una mayor carga memorística (3-back > 2-back / 3-back >1-back / 2-back >1-back).



**Figura 7.** Condiciones del paradigma n-back, de menor a mayor carga de memoria de trabajo.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se incluyen los artículos de más relevancia para esta tesis que valoran alteraciones de activación en pacientes bipolares durante diferentes variaciones de la tarea n-back.

**Tabla 3.** Artículos relevantes explorando alteraciones de activación cerebral durante paradigmas de tarea n-back en pacientes con TB mediante análisis de fMRI.

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Pomarol-Clotet et al., 2015)	Unicéntrico transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 114 pacientes bipolares (33 % eutímicos, 33 % depresivos y 33 % maníacos; 95 % Tipo I y 5 % Tipo II).</li> <li>• 38 PS.</li> </ul>	Contraste: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-back&gt;línea basal.</li> </ul> Diferencias entre grupos. Modelo lineal de efectos mixtos.	2-back>línea basal: Menor activación en <b>dIPFC</b> , corteza parietal, precúneo, ganglios basales, tálamo y cerebelo y mayor activación en <b>vmPFC</b> en pacientes maníacos vs PS. Menor activación en <b>dIPFC</b> , corteza parietal, precúneo, ganglios basales, tálamo y mayor activación en vmPFC en pacientes depresivos vs PS. Mayor activación en vmPFC en pacientes eutímicos vs PS.
(Alonso-Lana et al., 2019)	Unicéntrico Longitudinal: Fase maníaca y eutímica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 26 pacientes bipolares durante manía y eutimia (Tipo I).</li> <li>• 26 PS.</li> </ul>	Contrastes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-back&gt;línea basal</li> <li>• 2-back&gt;línea basal.</li> </ul> Diferencias intrasujeto entre estados y de grupo entre PS y TB. Modelo lineal de efectos mixtos, t test de muestras emparejadas y t test de muestras independientes.	2-back>línea basal: Menor activación en corteza <b>dIPFC</b> , corteza precentral y SPL y mayor activación en <b>vmPFC</b> en pacientes maníacos vs PS. Mayor activación en <b>vmPFC</b> en pacientes eutímicos vs PS. Menor activación en <b>dIPFC</b> durante fase maníaca vs fase de eutimia.



ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Macoveanu et al., 2021)	Unicéntrico longitudinal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 47 pacientes bipolares de diagnóstico reciente y en remisión (Tipo I y Tipo II; 55 % episodios durante seguimiento y 45 % sin nuevos episodios).</li> <li>• 38 PS.</li> </ul>	<p>Contrastes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-back &gt; 0-back</li> <li>• 2-back &gt; 0-back</li> <li>• 3-back &gt; 0-back (combinación).</li> </ul> <p>Análisis restringido a ROIs: dlPFC y las regiones de la red de control cognitivo (CCN). Diferencias de grupo en efecto lineal incremental (0-back&gt;1-back&gt;2-back&gt;3-back). Modelo lineal general y ANOVA de medidas repetidas.</p>	<p>N-back&gt;0-back: Menor activación en <b>dlPFC</b> y <b>dmPFC</b> en la medida basal y de seguimiento. 2-back/3-back &gt; 0-back: Incremento longitudinal en activación de dlPFC en pacientes con nuevo(s) episodio(s) afectivos y reducción en pacientes sin episodio afectivo.</p>
(Ott et al., 2021)	Unicéntrico Longitudinal: Intervención en remediación cognitiva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 45 pacientes bipolares en remisión (34 % Tipo I y 66 % Tipo II; 58 % en intervención 42 % control).</li> <li>• 34 PS.</li> </ul>	<p>N-back espacial.</p> <p>Contrastes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-back&gt;0-back</li> <li>• 2-back&gt;1-back</li> </ul> <p>Análisis restringido a ROI: corteza prefrontal dorsal. ANOVA de medidas repetidas y test-t.</p>	<p>2-back&gt;1-back y 2-back&gt; 0-back: Menor activación en <b>corteza prefrontal dorsal</b> en pacientes vs PS. Incremento longitudinal de activación de corteza <b>prefrontal dorsal</b> en pacientes en intervención vs pacientes control.</p>
(Yaple et al., 2021)	Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 431 pacientes bipolares (Tipo I y Tipo II; eutímicos, en estado depresivo o maniaco).</li> <li>• 223 pacientes con depresión.</li> <li>• 409 pacientes con esquizofrenia.</li> <li>• 634 PS.</li> </ul>	<p>Contrastes n-back en orden creciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-back&gt;2-back&gt;1-back&gt;0-back&gt;línea basal</li> </ul> <p>Diferencias entre grupos mediante ALE.</p>	<p>Menor activación en <b>SFG</b> y <b>MFG</b> en pacientes bipolares vs PS.</p>
(Saldarini et al., 2022)	Metaanálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 136 pacientes bipolares eutímicos (Tipo I y Tipo II).</li> <li>• 167 PS.</li> </ul>	<p>Contrastes:</p> <p>3-back/2-back &gt; 0-back/línea base. Diferencias entre grupos en activación. Modelo lineal general de efectos aleatorios.</p>	<p>3-back/2-back&gt;0-back/línea base: Mayor activación en la <b>vmPFC</b> y <b>ACC subgenual</b> en pacientes bipolares. Resultado no corregido por comparaciones múltiples.</p>
(Zarp Petersen et al., 2022)	Unicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 153 pacientes bipolares en remisión (59 % con cognición alterada y 41 % sin alteraciones cognitivas; 84 % Tipo I y 16 % Tipo II).</li> </ul>	<p>Contraste:</p> <p>1-back &gt; 0-back 2-back &gt; 0-back 3-back &gt; 0-back (combinación).</p> <p>Análisis restringido a ROIs: dlPFC y regiones de la red neuronal por defecto (DMN) y la red de ejecutiva central (CEN). Diferencias de grupo en efecto lineal incremental (0-back&gt;1-back&gt;2-back&gt;3-back). Modelo lineal general y modelo lineal de efectos mixtos.</p>	<p>N-back&gt;0-back: Menor activación en <b>dlPFC</b>, <b>IPL</b>, <b>precúneo</b> y <b>dmPFC</b> en pacientes con alteración cognitiva vs PS. Mayor activación en <b>DMN</b> (corteza orbitofrontal, PCC y FuG) en pacientes con alteración cognitiva vs pacientes sin alteración cognitiva. Menor activación en <b>SFG</b> en pacientes sin alteración cognitiva vs PS.</p>

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Verdolini et al., 2023a)	Unicéntrico transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31 pacientes bipolares eutímicos (Tipo I).</li> <li>• 31 PS.</li> </ul>	Contrastes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-back &gt; línea base</li> <li>• 2-back &gt; línea base</li> <li>• 2-back &gt; 1-back</li> </ul> Diferencias entre grupos en activación. Modelo lineal de efectos mixtos con covariables de edad, sexo y IQ estimado.	2-back>línea base: Mayor activación en <b>mPFC</b> , <b>ACC</b> y caudado. 2-back>1-back: Mayor activación en <b>mPFC</b> , <b>ACC</b> y caudado. Menor activación en cerebelo y lóbulo occipital.

Abreviaturas: ACC, corteza cingulada anterior; ALE, estimación de probabilidad de activación; ANOVA, análisis de la varianza; CNN, red de control cognitivo; CEN, red central ejecutiva; dlPFC, corteza prefrontal dorsolateral; DMN, red neural por defecto; dmPFC, corteza prefrontal dorsomedial; IPL, lóbulo parietal inferior; mPFC, corteza prefrontal medial; PCC, corteza cingulada posterior; PS, participantes sanos; QI, cociente intelectual; ROI, región de interés; SFG, giro frontal superior; SPL, lóbulo parietal superior; vmPFC, corteza prefrontal ventromedial.

En población general, la tarea de memoria de trabajo n-back induce la activación de la **red neuronal frontoparietal**, frecuentemente identificada como la **red ejecutiva central (CEN)** (Mencarelli et al., 2019). En su conjunto, esta red neuronal resulta crucial para la función ejecutiva, concretamente en procesos dependientes de la memoria de trabajo y control atencional, y se caracteriza por su implicación en el **comportamiento orientado a objetivos**. Ésta incluye como nodos principales la **corteza prefrontal dorsolateral (dlPFC)** y el **lóbulo parietal inferior (IPL)**, incluyendo los giros supramarginal y angular). El dlPFC está estrechamente vinculado con la planificación y actualización de metas en función de información contextual, representación de normas relevantes para tareas y atención selectiva. A su vez, el IPL está involucrado en funciones superiores como los cálculos aritméticos, la lectura y la semántica, así como en el procesamiento visuoespacial (Binkofski et al., 2015). Otras áreas fuera de la CEN también se han visto vinculadas a la tarea en el metaanálisis más reciente (Mencarelli et al., 2019), incluyendo la **ínsula anterior**, el **precúneo** y el **cerebelo**. Cabe remarcar también la implicación del **ACC**, con especial importancia en contrastes valorando la carga de memoria (i.e. 2-back>1-back).

Observando la caracterización del patrón de desactivación durante la tarea emergen regiones identificadas como nodos mediales de la **red neuronal por defecto (DMN)**, los cuales incluyen la **corteza cingulada posterior (PCC)** y la **mPFC**, así como los **giros temporales superior (STG) y medio (MTG)**. Estudios previos atestiguan la importancia de esta red en tareas que involucren reflexión sobre la propia persona, visualización de eventos pasados o futuros o en situaciones en las que se deje divagar la mente sin una tarea específica que requiera esfuerzo consciente (Smallwood et al., 2021). Asimismo, desactivaciones de esta red se presentan de forma consistente en tareas complejas, que requieran gran cantidad de recursos cognitivos y/o atencionales y, específicamente, en tareas en las que el comportamiento dependa de estímulos externos presentados en el mismo momento. La contribución neurobiológica de esta desactivación en tareas de memoria de trabajo es aún incierta, si bien se ha relacionado con el balance excitatorio-inhibitorio de glutamato y ácido gamma-aminobutírico (Gu et al., 2019) y con su relación de anticorrelación con la CEN y la red de saliencia (SN).

En los estudios que exploran alteraciones en este perfil de activación durante la tarea n-back en pacientes con TB se observan resultados en la CEN replicados con notable

consistencia. En un metaanálisis reciente incluyendo estudios con pacientes bipolares en diversos estados y versiones de n-back, Yaple et al. 2021 reportan como principal alteración una **deficiencia en activación** en los **giros frontal superior (SFG) y MFG** (Yaple et al., 2021). De forma similar, la revisión sistemática de Saldarini et al. 2022, incluyendo únicamente pacientes bipolares en eutimia, delimita el resultado de una falta de activación en el **dIPFC** como el más reportado en la bibliografía actual. Aun así, cabe remarcar que dicho resultado no es contrastado por el metaanálisis de los mismos autores (Saldarini et al., 2022).

Debido al rol principal del **dIPFC** en memoria de trabajo, y teniendo en cuenta investigaciones sugiriendo que la estimulación de esta región induce mejoras en la memoria de trabajo y función ejecutiva (Brunoni y Vanderhasselt, 2014; Hung et al., 2021), se ha propuesto la hipótesis de una relación entre esta alteración y los **síntomas cognitivos** del TB. Valorando la diferencia en activación en pacientes eutímicos según su afectación cognitiva, Alonso-Lana et al., reportaron una reducción en la activación del dIPFC en pacientes con afectación cognitiva en comparación con aquellos con funciones preservadas (Alonso-Lana et al., 2016). En un estudio longitudinal con pacientes bipolares en remisión, la mitad de ellos incluidos en un programa de tratamiento de remediación cognitiva, se observó que dicha activación reducida en la corteza prefrontal dorsal durante la tarea n-back revertía a valores normales (no diferenciables de PS) solo en pacientes que recibían el tratamiento (Ott et al., 2021). Así mismo, se observó una correlación positiva entre el incremento longitudinal en activación y la función ejecutiva de los pacientes tratados. Apoyando también esta relación, Zarp et al. observó hipoactividad en relación a PS en la CEN, incluyendo la corteza prefrontal dorsal, el IPL y el precúneo, en pacientes en remisión con deficiencias cognitivas pero no en pacientes con funciones conservadas (Zarp et al., 2022). La relación se extiende también a medidas de funcionalidad, estando las reducciones en activación en el dIPFC y el IFG relacionadas con la función cognitiva y ocupacional de los pacientes (Verdolini et al., 2023a).

Si bien parece que nos encontramos ante un correlato neural con una replicabilidad consistente, ciertos estudios indican que podría no tratarse de un rasgo nuclear del trastorno y estar en cambio influenciado por el estado sintomático del paciente (Alonso-Lana et al., 2019; Pomarol-Clotet et al., 2015). Contrastando la activación de pacientes en diferentes fases afectivas con la de los PS, Pomarol-Clotet et al. 2015 observaron una reducción en la activación del dIPFC, lóbulo parietal, precúneo, tálamo y ganglios basales, en pacientes en fase depresiva y maníaca pero no en aquellos en fase de eutimia. Por otra parte, un ANOVA indicó que la activación en el dIPFC se podía considerar alterada en los tres grupos, si bien la reducción de activación era significativamente mayor en la fase maníaca comparada con la fase de eutimia. También en favor de la hipótesis de dependencia de la fase afectiva, Alonso-Lana et al. 2019 obtuvieron datos transversales en los que este mismo patrón de activación deficiente se observaba únicamente cuando los pacientes se encontraban en la fase maníaca. En vista de estos resultados, podemos suponer que la implicación deficiente de la CEN en pacientes bipolares no es independiente del **estado clínico del paciente**, aunque se requieren más estudios comparando directamente las tres fases del trastorno para explorar de forma apropiada como ambos factores se relacionan. También cabe mencionar que, al tratarse de una alteración ampliamente documentada en la bibliografía científica, no pocos investigadores optan por restringir sus análisis a estas regiones, una práctica legítima para limitar el efecto de las comparaciones múltiples sobre el poder estadístico del estudio pero que restringe la

posibilidad de detectar otros resultados fuera de las regiones de interés (ROI) determinadas a priori.

Dos metaanálisis recientes han explorado la posibilidad de encontrar **alteraciones transdiagnósticas** durante la tarea n-back, ambos incluyendo pacientes con TB en diversas fases afectivas, pacientes con depresión mayor y pacientes con esquizofrenia (Mencarelli et al., 2022; Yaple et al., 2021). Los resultados de Mencarelli et al. 2022 sugieren que tanto el TB como la depresión mayor comparten una implicación deficiente del dlPFC, debido a que esta región no aparece como activación significativa durante n-back en ninguno de los dos trastornos. Aun así, esta interpretación contrasta con los resultados de Yaple et al. 2021, donde un metaanálisis de contrastes paciente vs control reveló una hipoactivación del dlPFC en pacientes con TB a la vez que una hiperactivación en esta misma región en pacientes con depresión mayor. Confirmando la diferenciación entre trastornos, los pacientes bipolares presentaban una menor activación en esta región comparada con los pacientes con depresión mayor. Por tanto, si bien la bibliografía reciente coincide en indicar la relevancia de esta alteración en la **activación de la CEN en los trastornos del ánimo**, y en el TB en concreto, la heterogeneidad metodológica (variaciones en la tarea y uso diferentes contrastes) y la complejidad del trastorno (diversos cuadros y estados sintomáticos) favorecen los resultados divergentes entre estudios.

Otra perspectiva explorable con la tarea n-back es como los **perfiles de desactivación** durante la tarea se pueden ver alterados en pacientes con el diagnóstico de TB. En este caso, múltiples estudios coinciden en indicar que los pacientes bipolares presentan alteraciones en las dinámicas de desactivación de la DMN. Concretamente, Saldarini et al. 2022 indican una **falta de desactivación de la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC)** como la principal diferencia entre grupos según un metaanálisis de los datos en pacientes bipolares eutímicos publicados hasta 2021 (Saldarini et al., 2022). Añadido a esto, y en contraste con el resultado de falta de activación en la CEN, hay evidencia que indica que se trata de una **alteración independiente del estado afectivo** del paciente, y por lo tanto un rasgo asociado al propio trastorno (Alonso-Lana et al., 2019; Pomarol-Clotet et al., 2015). Los resultados de Pomarol-Clotet et al. avalan esta hipótesis, indicando una desactivación reducida del vmPFC como la única alteración compartida entre pacientes en estado depresivo, maníaco y eutímico. Congruentes con este modelo, Alonso-Lana et al. 2019 observaron como las deficiencias en activación en el dlPFC remitían en pacientes bipolares maníacos cuando los síntomas afectivos remitían, mientras que la desactivación insuficiente del vmPFC se mantenía estable entre ambos estadios.

En cuanto a la relación de esta alteración con la progresión del trastorno, un estudio con 31 pacientes en su primer episodio maníaco encontró esta misma falta de desactivación en el vmPFC, sugiriendo la existencia de esta alteración en estadios tempranos del trastorno (Goikolea et al., 2019). Yendo más allá, un estudio incluyendo pacientes eutímicos, familiares de primer grado y PS no relacionados reportó una relación entre un polimorfismo de nucleótido único asociado al trastorno (rs9804190) y una falta de desactivación durante la tarea n-back en el ACC ventral en pacientes y familiares (Delvecchio et al., 2015), sugiriendo el fracaso en la desactivación de la DMN como un endofenotipo de vulnerabilidad al trastorno.

Si bien estudios previos han centrado sus hipótesis en la hipoactivación del dlPFC como sustrato neural de las **alteraciones cognitivas** en TB, un estudio reciente valorando 153 pacientes en fase de remisión indica que tanto la hipoactivación de la CEN como la hiperactivación de la DMN son más notorias en pacientes con afectación cognitiva comparado con pacientes sin dificultades cognitivas (Zarp et al., 2022).

En su conjunto, la bibliografía revisada indica que existen **dos alteraciones principales** en los patrones de activación de los pacientes bipolares durante la tarea n-back: una **activación deficiente de la CEN**, principalmente la corteza prefrontal dorsal, y una **menor desactivación de la DMN**, especialmente en su nodo anterior. Lejos de tratarse de dos patrones neurales independientes, la activación de ambas redes neurales está en gran parte anticorrelacionada durante tareas de memoria de trabajo, estableciendo una dinámica de redes compleja que parece ser necesaria para un rendimiento óptimo en este tipo de tarea (Murphy et al., 2020). A pesar de esta estrecha relación entre las dos redes, ambas alteraciones no se presentan siempre de forma conjunta, ya que los valores alterados de activación en la CEN se han asociado más frecuentemente con problemas cognitivos mientras que el déficit de desactivación en la DMN parece ser más estable a lo largo de los estados afectivos del trastorno.

### 1.2.2.2 Introspección y procesamiento del yo (*Self*)

Más allá de tratarse de un constructo apasionante dentro de múltiples campos de la filosofía, la importancia del yo ha trascendido hasta numerosas teorías psicológicas y neurocientíficas. Una forma en la que comúnmente se define y operativiza el yo es como el conjunto de atributos que caracterizan o se relacionan con la propia persona desde un punto de vista subjetivo, aunque el concepto es complejo y permite múltiples ramificaciones y matices (Northoff, 2016). El interés de la psiquiatría y las neurociencias en este concepto radica en que numerosos procesos mentales, algunos de ellos susceptibles de ser psicopatogénicos, dependen de forma directa de como percibimos, procesamos y nos relacionamos con nuestro **constructo del yo**. Uno de estos procesos, de especial relevancia para los trastornos afectivos, es la rumiación, la cual durante episodios depresivos consiste frecuentemente en pensamientos intrusivos centrados en componentes del yo percibidos de forma negativa (Apazoglou et al., 2019; Davey y Harrison, 2022), lo cual a su vez se traduce en un **incremento de la atención al yo** (Mor y Winquist, 2002) y una dificultad para conducir esta atención a estímulos externos (Hoffmann et al., 2016). Añadido a esto, los pacientes con TB presentan también alteraciones estrechamente vinculadas con el procesamiento del yo durante las fases maníacas (Alloy et al., 2009). Con un perfil opuesto al observado durante fases depresivas, los pacientes bipolares tienden a presentar procesos cognitivos repetitivos o rumiativos entorno a cualidades positivas del yo durante estadios de ánimo elevado (Johnson et al., 2008), lo cual se ha propuesto como un factor de mantenimiento de la fase maníaca/hipomaníaca (Ghaznavi y Deckersbach, 2012). De forma similar, la presencia de síntomas cognitivos vinculados al ego y a la autoestima, los cuales oscilan entre ambas polaridades del trastorno, remarcan nuevamente la importancia de explorar posibles alteraciones en el procesamiento del yo en estos pacientes. Los **síntomas psicóticos** constituyen otra gran dimensión clínica presente en algunos pacientes con TB, la cual está considerada en sí misma una perturbación de cómo se experimenta el yo y su relación con la realidad (Di Plinio et al., 2020; Ebisch y Aleman, 2016). Así mismo, la vulnerabilidad a

la psicosis (ya sea por experiencias próximas a la psicosis o por un alto riesgo familiar) se ha visto relacionada con cambios en el sustrato neural responsable del procesamiento del yo (Assaf et al., 2022; Collin et al., 2021; Di Plinio et al., 2020; Modinos et al., 2011).

Pese a la aparente importancia de este constructo en la fenomenología del trastorno, las bases neurales del procesamiento del yo en el TB permanecen en gran parte sin explorar, un hecho que contrasta con el interés que estas han despertado en el trastorno depresivo mayor (Butterfield et al., 2023; Li et al., 2017) y la esquizofrenia (Ebisch y Aleman, 2016; Potvin et al., 2019). En consecuencia, la bibliografía al respecto disponible en TB es escasa y constituye una laguna de investigación que, de ser explorada, podría revelar información relevante sobre la neurobiología del trastorno.

Sumado a eso, y en contraste con los paradigmas explorando alteraciones en memoria de trabajo, la complejidad del concepto ha llevado a que la propia definición de procesamiento del yo y sus subdivisiones sea tema de discusión en la comunidad científica (Christoff et al., 2011; Northoff, 2016), con la consecuente variabilidad metodológica entre estudios. Para los propósitos de esta tesis, se delimita el concepto de **procesamiento del yo** (en inglés, *self-related* o *self-referential processing*) como los procesos que requieran al sujeto una valoración o juicio sobre como una característica o estímulo concreto se relaciona con su representación cognitiva o perceptual del yo (Christoff et al., 2011). En la siguiente tabla (Tabla 4) se incluyen los artículos de más relevancia para esta tesis que valoran alteraciones de activación en pacientes bipolares durante paradigmas que induzcan procesamiento del yo.

**Tabla 4.** Artículos relevantes explorando alteraciones de activación cerebral durante diversos paradigmas de procesamiento del yo en pacientes con TB mediante análisis de fMRI.

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	PARADIGMA Y ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Zhang et al., 2015)	Unicéntrico transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 pacientes bipolares con historia de psicosis (82 % Tipo I, 12 % Tipo II y 6 % desconocido; 76 % eutímicos y 24 % en estado depresivo).</li> <li>• 21 PS.</li> </ul>	<p>Auto-atribución de adjetivos físicos o de personalidad, atribución a otro (familiar o amigo) y tarea de control semántico con frases de conocimiento común tanto ciertas como falsas. Respuestas en escala Likert 1-4.</p> <p>Contrastes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-atribución&gt;semántico</li> <li>• Otro&gt;semántico</li> <li>• (Auto-atribución&gt;semántico)&gt;(Otro&gt;semántico)</li> <li>• (Otro&gt;semántico)&gt;(Auto-atribución&gt;semántico)</li> </ul> <p>Análisis restringido a ROIs: vmPFC, PCC, precúneo, IFG, giro angular, ínsula anterior, giro postcentral y MTG.</p> <p>Diferencias entre grupos.</p> <p>Modelo lineal general (test-t).</p>	Otro>semántico: Menor activación en <b>PCC</b> y <b>precúneo</b> en pacientes bipolares vs PS.
(Herold et al., 2017)	Unicéntrico transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 pacientes bipolares tipo I en estado maníaco.</li> <li>• 14 PS.</li> </ul>	<p>Relación personal con imágenes (sí/no) y reconocimiento de imágenes (sí/no) presentadas fuera del escáner el día anterior.</p> <p>Contrastes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imágenes identificadas como personales&gt;imágenes identificadas como no personales.</li> </ul> <p>Análisis restringido a ROIs: mPFC y PCC.</p> <p>Diferencias entre grupos. Modelo lineal general (test-t).</p>	Imágenes identificadas como personales>imágenes identificadas como no personales: Menor activación de <b>mPFC</b> en pacientes bipolares vs PS.

ESTUDIO	DISEÑO	MUESTRA	PARADIGMA Y ANÁLISIS PRINCIPAL	RESULTADO
(Apazoglou et al., 2019)	Unicéntrico transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 pacientes bipolares eutímicos (55 % Tipo I y 45 % Tipo II).</li> <li>• 20 PS.</li> </ul>	Auto-atribución (poco/medio/mucho) de estados psicológicos positivos y negativos y tarea de conteo de número de letras (<3/4-6,7). Contrastes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin contraste (diferencias de grupo sin tener en cuenta la tarea)</li> <li>• Auto-atribución &gt; conteo.</li> </ul> Diferencias entre grupos. Modelo lineal general (ANCOVA) con síntomas depresivos como covariable.	Sin contraste: Mayor activación en <b>ACC subgenual, vmPFC, PCC, IPL</b> y giro occipital superior en pacientes vs PS. Contraste auto-atribución > conteo: Resultados no corregidos de mayor activación en PCC, precúneo, vmPFC, dmPFC, MFG y IPL.
(Cui et al., 2022)	Unicéntrico transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 pacientes bipolares depresivos.</li> <li>• 48 PS.</li> </ul>	Auto-atribución de rasgos de personalidad (50 % positivo 50 % negativo). Escala del -5 al 5 de presencia del rasgo en relación a la persona promedio. Contraste: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasgos negativos&gt;rasgos positivos</li> </ul> Diferencias entre grupos. Modelo lineal general (test-t).	Rasgos negativos>rasgos positivos: Menor activación en ínsula, corteza orbitofrontal, <b>IPL, dlPFC, precúneo</b> , polo temporal y corteza motora suplementaria en pacientes bipolares vs PS.
(Ghaznavi et al., 2023)	Unicéntrico transversal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 pacientes bipolares eutímicos (80 % Tipo I y 20 % Tipo II).</li> <li>• 17 PS.</li> </ul>	Auto-atribución (si/no) de rasgos de personalidad positivos, neutros o negativos. Tarea realizada después de inducción de rumiación positiva o negativa o después una tarea de imaginación neutra. Contrastes (después de rumiación positiva o negativa): <ul style="list-style-type: none"> <li>• rasgo positivo&gt;neutral</li> <li>• rasgo positivo&gt;negativo</li> </ul> Análisis restringido a ROIs de la DMN. Diferencias entre grupos. Modelo lineal general (test-t).	Después de rumiación positiva: Mayor activación en <b>mPFC y PCC</b> durante la auto-atribución de rasgos positivos vs negativos o neutros en pacientes bipolares vs PS.

Abreviaturas: ACC, corteza cingulada anterior; ANCOVA, análisis de la covarianza; dlPFC, corteza prefrontal dorsolateral; DMN, red neural por defecto; IFG, giro frontal inferior; IPL, lóbulo parietal inferior; MFG, giro frontal medio; mPFC, corteza prefrontal medial; MTG, giro temporal medio; PCC, corteza cingulada posterior; PS, participantes sanos; ROI, región de interés; vmPFC, corteza prefrontal ventromedial.

Estudios en población general indican consistentemente la **DMN** como la principal base neural de los procesos relacionados con el yo, la cual tiene por nodos principales el **precúneo/PCC, mPFC y IPL**. Ya desde sus primeras descripciones, se sugirió que la DMN podría estar vinculada a procesos de monitorización del propio cuerpo o del propio estado emocional durante períodos sin una tarea específica (Shulman et al., 1997), bajo el supuesto generalmente aceptado de que los procesos vinculados al yo suelen iniciarse espontáneamente en reposo. En un elegante estudio de neuroimagen, Davey et al. 2016 proporcionaron resultados que indican que los tres nodos de la red neural por defecto se activan tanto en procesamiento del yo como en períodos sin tarea, si bien la actividad de estos es significativamente más alta en el primero (Davey et al., 2016). Mediante modelado causal dinámico, estos mismos autores sugieren que el **PCC**, con una conectividad estructural privilegiada (Leech y Smallwood, 2019), induce la activación del mPFC y el IPL, mientras que el **mPFC** ejerce una modulación negativa sobre el PCC. Este liderazgo por parte del PCC es consistente con su función en tareas cognitivas complejas que requieren de la generación de **representaciones internas** (Leech y Smallwood, 2019), mientras que el efecto de *feedback* regulatorio por parte del mPFC se atribuye a la **coordinación** entre representaciones internas y externas (Davey y Harrison, 2022).

Únicamente 5 artículos han explorado las alteraciones en activación cerebral durante el procesamiento del yo en pacientes bipolares. Si bien todos ellos parten de una definición teórica común del procesamiento del yo, la operativización plasmada en los paradigmas de neuroimagen y las muestras utilizadas difieren significativamente, limitando las posibilidades de interpretar los resultados de forma conjunta. Zhang et al. 2015 utilizaron un paradigma con 3 condiciones en el cual se pedía al participante decidir hasta qué punto un adjetivo se ajustaba a la personalidad o al físico de un amigo cercano o familiar, hasta qué punto un adjetivo se ajustaba a su propia personalidad o físico y una tercera condición control en la que se pedía al paciente que respondiese a declaraciones ciertas o falsas (i.e. “la nieve es negra”, “los perros corren más rápido que los caracoles”) (Zhang et al., 2015). Únicamente se encontraron diferencias entre grupos en el contraste de activación vinculada a la valoración de otra persona en comparación a la tarea control, las cuales indicaban una activación reducida en el **PCC** y el **precúneo** en pacientes bipolares con historia de psicosis comparados con PS. Herold et al. 2017 preguntaron a los participantes si se sentían subjetivamente relacionados con imágenes neutras o positivas extraídas de un repositorio de investigación (IAPS) y luego extrajeron como contraste de interés la activación vinculada a las imágenes percibidas como relacionadas con el participante versus las percibidas como no relacionadas (Herold et al., 2017). Se observó que los pacientes bipolares maníacos, comparados con los PS, presentaban una menor activación en el **mPFC** al valorar imágenes como relacionadas. Apazoglou et al. 2019 exploraron la activación cerebral en pacientes bipolares eutímicos y PS cuando se les pedía hasta qué punto un estado psicológico (positivo o negativo) se correspondía con su estado actual. Las mismas palabras se utilizaron en una condición control en la que se pedía que los participantes contasen el número de letras en estas. En una comparación conjunta con ambas condiciones, los pacientes presentaban mayor activación en el **PCC**, **ACC subgenual**, **vmPFC**, **IPL** y giro occipital superior. Resultados exploratorios (no corregidos por comparaciones múltiples) analizando el contraste de activación de procesamiento del yo > activación en condición control sugirieron una mayor activación en pacientes el **PCC**, **precúneo**, **vmPFC**, **dmPFC**, **MFG** y **IPL** (Apazoglou et al., 2019). Cui et al. 2022 realizaron un estudio con pacientes bipolares en fase depresiva y PS en el que pedían a los participantes que posicionaran en que grado ciertos rasgos de personalidad (positivos y negativos) estaban presentes en su persona con relación al promedio. Se valoró el contraste de activación entre rasgos positivos y negativos y su diferencia entre grupos, revelando una menor activación en pacientes en la ínsula, la corteza orbitofrontal, el **IPL**, el **dIPFC**, el **precúneo**, el polo temporal y la corteza motora suplementaria (Cui et al., 2022). De forma similar, Ghaznavi et al. 2023 utilizaron un paradigma de auto-atribución de rasgos de personalidad positivos, negativos y neutros, pero siendo estas condiciones precedidas por una inducción de rumiación negativa, de rumiación positiva o por una tarea de imaginación neutra. En este caso se analizaron los contrastes según valencia del rasgo y según la condición de inducción previa y se observó que los pacientes bipolares eutímicos presentaban una mayor activación de la corteza prefrontal medial y en la corteza cingulada posterior durante la auto-atribución de rasgos positivos vs negativos o neutros, pero solo en la condición posterior a la inducción de rumiación positiva.

En conjunto, los resultados de los artículos revisados convergen en los nodos de la red neural por defecto, especialmente en la **línea media cortical** que incluye el **mPFC**, el **PCC** y el **precúneo**. La localización de los resultados es consistente con la importancia de estas regiones en procesos introspectivos y/o que requieran una representación mental del yo



(Davey et al., 2016), si bien el uso de estas como **regiones a priori** en 3 de los 5 artículos limita su interpretación así como la observación de resultados fuera de la DMN. También hay que tener en cuenta que dichas alteraciones en la línea media cortical no se observan en todos los estudios (Cui et al., 2022; Zhang et al., 2015) ni con una direccionalidad consistente, existiendo resultados indicando una hiperactivación (Apazoglou et al., 2019; Ghaznavi et al., 2023) en pacientes bipolares así como otro reportando una hipoactivación (Herold et al., 2017). Estas inconsistencias son en cierta manera esperables si se tiene en cuenta la más que notable heterogeneidad metodológica entre artículos. Quizás la más destacable es la variabilidad de paradigmas, estímulos y contrastes utilizados para valorar el concepto de procesamiento del yo con: tareas de auto-atribución de rasgos de personalidad o estados mentales, atribuciones a otro y vínculo con imágenes neutras; el uso variable de tareas control utilizadas como basal para generar el perfil de activación de interés y los contrastes diseñados para explorar hipótesis más allá de la propia activación vinculada al procesamiento del yo (centrados en la valencia de los estímulos o la influencia de actividades cognitivas previas). Finalmente, cabe remarcar que solo un estudio de los aquí revisados valoró el perfil de activación durante la auto-atribución de rasgos de personalidad en pacientes eutímicos y lo hizo valorando únicamente pacientes con historia de psicosis mediante un análisis restringido a la DMN (Zhang et al., 2015). Por lo tanto, se mantiene un vacío de conocimiento en lo que respecta a las alteraciones de activación cerebral en procesamiento del yo como potencial alteración neural persistente en períodos de eutimia.

### 1.3 Modelos neurobiológicos del TB

Los artículos de neuroimagen estructural sugieren la presencia de **atrofia en sustancia gris** en pacientes con TB, observables en regiones involucradas con el procesamiento emocional, la cognición y el sistema de recompensa, en gran parte localizados en zonas frontales y temporales. Sin embargo, estas alteraciones neuroanatómicas no parecen estar limitadas a circuitos concretos, lo que indica un efecto generalizado de reducción de tejido cerebral, especialmente a nivel cortical (Ching et al., 2022). En línea con estos resultados, estudios de MRI utilizando métricas de “edad cerebral” definidas mediante aprendizaje computacional indican que los pacientes con TB presentan un cerebro con características similares a edades más avanzadas (Zovetti et al., 2023). Así mismo, las alteraciones estructurales se han visto correlacionadas con más años con diagnóstico de TB y mayor número de episodios afectivos (Abé et al., 2022; Serafini et al., 2021). En conjunto, estos resultados dan lugar a una **hipótesis de cambios neuroanatómicos progresivos** como característica neurobiológica del TB.

Esta hipótesis se ve reforzada por diversas características clínicas del trastorno. Si bien no todos los pacientes siguen una progresión unidireccional hacia el deterioro, hay estudios que sugieren que este podría ser el caso para hasta la mitad de los pacientes (Cullen et al., 2016; Villarreal et al., 2019). Así mismo, se ha observado que los pacientes que presentan síntomas cognitivos durante estados de eutimia suelen ser aquellos que han experimentado múltiples episodios afectivos (Van Rheenen et al., 2020). Estos resultados sugieren la existencia de un impacto acumulativo asociado a los episodios afectivos (carga alostática) como posible explicación del deterioro progresivo presente en algunos pacientes con TB. Para hacer

referencia a los procesos entrelazados de deterioro clínico/cognitivo y **cambios cerebrales en pacientes bipolares** se ha acuñado el término de **neuroprogresión**.

No obstante, no todos los datos se alinean con este modelo. Resultados longitudinales recientes sugieren que el deterioro cognitivo progresivo observado en pacientes con TB sigue el mismo patrón que en participantes sanos (Samamé et al., 2022), abriendo así la discusión de si las deficiencias cognitivas son en realidad independientes al estadio del TB o incluso premórbidas al debut de éste (Ratheesh et al., 2013). Sumado a ello, el mega-análisis más reciente con datos longitudinales en TB no observó ninguna región con pérdidas aceleradas de grosor cortical (Abé et al., 2022) como se esperaría si existiera un proceso progresivo de deterioro estructural. Por tanto, el modelo de neuroprogresión mantiene su relevancia en la bibliografía del TB si bien parece improbable que sea el único factor implicado en las alteraciones estructurales en sustancia gris observadas en TB.

Los resultados de difusión también indican perturbaciones en la integridad de la sustancia blanca en múltiples tractos a lo largo del cerebro (Ching et al., 2022; Favre et al., 2019; Koshiyama et al., 2020), si bien destacan por su tamaño de efecto y replicabilidad las alteraciones en el cingulum, el cuerpo calloso y el fórnix. A nivel anatómico, el **cingulum** se considera parte del sistema límbico, conecta la corteza cingulada con las demás estructuras límbicas y es crítico para el procesamiento y regulación emocional y la toma de decisiones (Heilbronner y Haber, 2014). De forma similar, el **fórnix** también tiene un rol importante en la conectividad del sistema límbico, siendo la principal vía de salida de señal del hipocampo y por tanto implicado en funciones cognitivas y de memoria. Dichas alteraciones apoyan la **hipótesis de desconexión fronto-límbica** en TB. Este modelo propone que una comunicación neuronal alterada entre regiones prefrontales y regiones límbicas podría constituir un biomarcador del trastorno (Vai et al., 2019). Resultados de modalidades de conectómica funcional (conectividad en estado de reposo y conectividad durante tarea) también sugieren la relación cortico-límbica como un factor potencialmente relevante en la etiología de la sintomatología afectiva en el TB, debido principalmente a su importancia en procesos de regulación emocional *top-down*.

Por otro lado, el resultado de integridad reducida en el **CC**, altamente replicado, plantea una interpretación diferente a nivel neurobiológico. Esta estructura en la comisura central permite la **comunicación interhemisférica** que hace posible la integración de información sensorial, emocional y cognitiva. Por lo tanto, se ha sugerido que alteraciones en el genu del CC podrían afectar al funcionamiento prefrontal de los pacientes a partir de una integración hemisférica deficiente (Leow et al., 2013), lo que a su vez estaría relacionada con dificultades en funciones ejecutivas (Videtta et al., 2023). Si bien se trata de una hipótesis relativamente reciente, existen resultados exploratorios que han encontrado una relación entre las alteraciones de difusión en el CC y la conectividad funcional interhemisférica de estructuras frontales (Wang et al., 2015; Yasuno et al., 2016).

En cuanto a la investigación con fMRI, los esfuerzos se han centrado históricamente en explorar alteraciones de activación durante **procesos de regulación emocional** (Kurtz et al., 2021), en consonancia con su relevancia durante los episodios afectivos en TB. En relación a estos, se sostiene un modelo de **hiperactivación ventro-límbica e hipoactivación frontal** (Ahmed et al., 2023) el cual participaría en los déficits de regulación emocional y la

reactividad emocional exacerbada observados en TB. Por otro lado, y debido a los síntomas cognitivos observados en estos pacientes independientemente del estado afectivo, existe una creciente bibliografía centrada en los perfiles de activación cerebral de los pacientes durante tareas cognitivas, principalmente de función ejecutiva y memoria de trabajo. Los resultados surgidos de esta línea de trabajo remarcan una **desactivación deficiente de la DMN durante tareas cognitivas** (Saldarini et al., 2022; Verdolini et al., 2023b, 2023a) como el resultado más replicado en TB eutímico y el único compartido con estados de manía y depresión (Alonso-Lana et al., 2019; Fernández-Corcuera et al., 2013; Pomarol-Clotet et al., 2015). Asimismo, se han reportado alteraciones en la activación de **regiones frontales de la CEN** implicadas en tareas orientadas a objetivos en pacientes con TB (Saldarini et al., 2022). Si bien estos resultados no parecen observarse consistentemente durante eutimia (Pomarol-Clotet et al., 2015; Saldarini et al., 2022), plantean un modelo de disrupción de las dinámicas **DMN-CEN** apoyado también en resultados con métricas de redes en estado de reposo (Favre et al., 2014; Wu et al., 2023; Zarp Petersen et al., 2022).

A modo de modelo incipiente en TB, y en consonancia con la importancia de la DMN en este trastorno, ciertas investigaciones han reportado alteraciones de activación cerebral durante tareas de procesamiento del yo en pacientes con TB. Estos resultados exploratorios sugieren una **disrupción del funcionamiento de la DMN**, especialmente en sus nodos de la línea media cortical, cuando los pacientes realizan actividades introspectivas que implican una representación interna del yo.

## 1.4 Justificación de los estudios de la tesis

El TB agrupa un conjunto de características con un **impacto transversal** en la vida del paciente que conducen al sufrimiento de este, así como de sus familiares y seres queridos. Entre tales factores se encuentran las afectaciones cognitivas y funcionales vinculadas al trastorno, una alta probabilidad de presentar patologías comórbidas (tanto psiquiátricas como somáticas), un mayor riesgo de suicidio y un perfil clínico con una alta tendencia a la cronicidad. Sumadas a los aspectos intrínsecos del trastorno, los pacientes con TB se enfrentan también a dificultades sociolaborales, con casos de fracaso en la reincorporación laboral después de los episodios afectivos que se ven agravados por el estigma social arraigado al trastorno (Favre et al., 2023; Perich et al., 2022).

En lo que respecta a la atención que estos pacientes reciben por parte de los profesionales de la salud, la complejidad propia del trastorno conlleva retos específicos. Uno de los más destacables son las dificultades de **diagnóstico diferencial**, especialmente con trastornos psicóticos y trastorno depresivo mayor. En un contexto como el de la psiquiatría, en el que las patologías se delimitan principalmente en base a los síntomas y signos presentados por el paciente, un trastorno con dicha heterogeneidad y polaridad acusa especialmente la falta de biomarcadores como herramienta clínica dentro del proceso diagnóstico. Para alcanzar la definición de **biomarcadores** de diagnóstico en TB resulta vital el paso previo de identificar medidas objetivas y cuantificables de métricas que reflejen alteraciones biológicas subyacentes al trastorno. Debido a las características del TB, resultan de especial interés aquellas alteraciones que se presenten sin la presencia de un estado sintomático activo y/o con

independencia de este, con el objetivo de eludir las variaciones vinculadas a los síntomas afectivos compartidos con otros diagnósticos.

En la misma línea, un mayor conocimiento del estado cerebral del paciente bipolar durante las fases de eutimia y, específicamente, como éste se diferencia de la población sana, resulta clave para identificar los mecanismos subyacentes responsables de la cronicidad del trastorno. Es decir, desviaciones de la normalidad en el funcionamiento y/o estructura cerebral que persistan entre episodios pueden informarnos de porqué estos pacientes son **susceptibles a nuevos episodios afectivos**. A su vez, la caracterización neurobiológica del paciente bipolar eutímico puede esclarecer qué alteraciones observables en ausencia de perturbaciones afectivas están implicadas en la presencia de **síntomas cognitivos** interepisódicos en TB.

Los estudios de fMRI publicados hasta la fecha han obtenido hallazgos con considerable replicabilidad consistentes en una hipoactivación del dlPFC y una desactivación deficiente del vmPFC en pacientes bipolares durante procesos que requieren de **memoria de trabajo**, si bien algunas publicaciones sugieren que solo la desactivación deficiente se mantiene durante eutimia. Estos resultados se han interpretado en el contexto de una **DMN** hiperactivada en detrimento de una **CEN** menos activada durante la tarea, sugiriendo así una disrupción de la dinámica de anticorrelación esperada en tareas focalizadas en estímulos externos.

En contraste, el conocimiento disponible respecto a las posibles alteraciones fMRI durante **procesamiento del yo** en pacientes con TB es muy escaso, lo cual es discordante con la importancia que este tipo de procesamiento tiene en el cuadro sintomático del TB, así como en los trastornos con los que está más estrechamente vinculado (esquizofrenia y depresión unipolar). Este **vacío en el conocimiento** científico es casi total en el caso de los pacientes eutímicos, ya que ningún estudio previo ha seguido un diseño centrado en explorar alteraciones de activación cerebral durante la auto-atribución de rasgos de personalidad al yo en pacientes eutímicos con TB. La valoración de la actividad de pacientes eutímicos con TB durante un paradigma de procesamiento del yo validado (Davey et al., 2016) podría establecer las bases de la definición de un endofenotipo de fMRI vinculado a las disfunciones relacionadas con el yo en TB. Asimismo, al tratarse de una función introspectiva dependiente de la DMN, el estudio conjunto con un paradigma de memoria de trabajo podría revelar la existencia de dos resultados complementarios entre ambas tareas, aludiendo a la relación entre la DMN y la CEN y su importancia en TB.

En relación a los esfuerzos de investigación previos con MRI estructural, existe bibliografía abundante describiendo las alteraciones estructurales detectadas en TB (ver 1.2.1) pero se mantienen como inciertas la validez del modelo de neuroprogresión y la relación entre las diferencias estructurales y los síntomas cognitivos en TB durante eutimia. Desafortunadamente, la muestra transversal adquirida para nuestro estudio (ver apartado de Métodos 3.1) no nos permite valorar adecuadamente hipótesis de cambio longitudinal en TB. Por otra parte, la inclusión de una valoración neuropsicológica como componente de nuestro estudio sí ofrece la oportunidad de valorar la asociación estructura-cognición. Estudios previos han identificado asociaciones con grueso cortical y volumen de sustancia gris principalmente en estructuras frontales y temporales, pero los resultados en regiones específicas no son consistentes entre artículos (Karantonis et al., 2021). De forma similar, los estudios analizando la relación entre los valores alterados de difusión en sustancia blanca y las dificultades cognitivas en pacientes eutímicos con TB son aún más escasos (Videtta et al., 2023). Por tanto, el vínculo entre las **alteraciones estructurales en TB y el rendimiento en dimensiones cognitivas concretas** durante períodos de eutimia está lejos de ser concluyente, constituyendo un campo de investigación al cual la presente tesis puede contribuir con nuevos conocimientos.

# OBJETIVOS E HIPÓTESIS



## 2.1 Objetivo general

El objetivo general de la presente tesis doctoral es ampliar el conocimiento científico sobre las **bases neurobiológicas del TB mediante MRI estructural y fMRI**, supliendo lagunas en la bibliografía actual y valorando la replicabilidad de estudios previos. Por ello se han definido los siguientes objetivos específicos:

## 2.2 Objetivos específicos

- 1) Comparar las medidas de activación y desactivación cerebral durante una tarea de **memoria de trabajo** en pacientes diagnosticados de TB en un estado de eutimia con las que se obtienen en PS.
- 2) Comparar las medidas de activación y desactivación cerebral durante una tarea de **procesamiento del yo** en pacientes diagnosticados de TB en un estado de eutimia con las que se obtienen en PS.
- 3) Comparar las medidas de **volumen cerebral** en regiones corticales y subcorticales de pacientes diagnosticados de TB en un estado de eutimia con las que se obtienen en PS.
- 4) Comparar los **valores de difusión** (FA, MD, AD y RD) en tractos cerebrales de pacientes diagnosticados de TB en un estado de eutimia con los que se obtienen en PS.
- 5) Valorar la asociación de las alteraciones estructurales observadas en el TB con el rendimiento cognitivo de estos pacientes en los siguientes **dominios cognitivos**:
  - a) Atención y memoria de trabajo
  - b) Velocidad de procesamiento
  - c) Memoria verbal
  - d) Memoria visual
  - e) Función ejecutiva



## 2.3 Hipótesis de investigación

En relación a nuestros objetivos y en base a el conocimiento actual del trastorno y sus bases neurobiológicas, se formulan las siguientes hipótesis sobre los resultados esperados para esta tesis doctoral:

- H<sub>1</sub>) Los pacientes con TB presentarán una activación reducida del dlPFC e incrementada (fallo de desactivación) en el mPFC en comparación a los PS durante la tarea de memoria de trabajo.
- H<sub>2</sub>) Los pacientes con TB presentarán una activación alterada en regiones mediales de la DMN en comparación a los PS durante la tarea de procesamiento del yo.
- H<sub>3</sub>) Los pacientes con TB presentarán volúmenes de sustancia gris reducidos en comparación con los PS. Estos resultados estarán localizados principalmente en regiones frontales y temporales y estarán suficientemente distribuidos para verse reflejados en las medidas de volumen total de sustancia gris y volumen ventricular total.
- H<sub>4</sub>) Los pacientes con TB presentarán valores alterados en las métricas de difusión en comparación con los PS. Los resultados estarán localizados en tractos frontolímbicos y de conexión interhemisférica y estarán orientados indicando una pérdida de integridad de sustancia blanca (menor FA y AD y mayor MD y RD).
- H<sub>5</sub>) Parte del perfil de alteraciones estructurales observado en pacientes bipolares estará asociado con las funciones cognitivas reflejadas en los 5 dominios cognitivos construidos.

# METODOLOGÍA

---



En este apartado se describirán las características metodológicas de los procesos de investigación incluidos en esta tesis doctoral, profundizando en las técnicas y parámetros utilizados para explorar las hipótesis definidas y obtener los resultados observados en los artículos expuestos en el apartado de resultados. Aspectos básicos de algunos de estos métodos ya han sido descritos durante la revisión bibliográfica en el apartado de introducción, con el objetivo de facilitar la comprensión de los resultados expuestos.

Todos los procedimientos aquí descritos recibieron la aprobación de los Comités de Ética de Investigación (CEI) del Hospital Universitario Parc Taulí y el Hospital Clínic de Barcelona y se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre Principios Éticos en Investigación Médica con Humanos.

### 3.1 Muestra de participantes

La muestra de **participantes con diagnóstico de TB** (n=27) se reclutó conjuntamente en la unidad de Trastornos Afectivos de consultas externas del Hospital Universitario Parc Taulí (Sabadell) (n=20) y en la unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos del Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona) (n=7). Todos los pacientes habían cumplido criterios para el diagnóstico del TB según el Manual de Diagnóstico Estadístico (Revisión de la cuarta edición, DSM-IV-TR) y en el momento de la inclusión en el estudio habían sido valorados como pacientes en remisión por un psiquiatra experimentado. Las valoraciones clínicas utilizadas para corroborar el estado eutímico de los pacientes fueron la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS-17) (Hamilton, 1960) y la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (Young et al., 1978). Los participantes obtuvieron una puntuación total entre 0 y 12 con un promedio de 6 en la HDRS-17, indicando ausencia de síntomas depresivos (0-7) o la presencia de síntomas subsindrómicos de depresión (8-12) (Bech, 1996) y puntuaciones entre el 0 y 11 con un promedio de 2 en la YMRS, indicando ausencia de síntomas maníacos (0-6) o presencia de síntomas maníacos subclínicos (7-11). Únicamente dos participantes presentaron diagnósticos psiquiátricos comórbidos, con diagnósticos de trastornos alimentarios (n=2) y/o cleptomanía (n=1).

Con el objetivo de comprar las métricas de neuroimagen con una muestra con valores sociodemográficos similares, **se reclutaron PS** (n=25) emparejados por sexo y edad con la muestra de pacientes con TB. El proceso de emparejamiento se realizó según sexo (binario) y en rangos de edad de 5 años (30-35, 36-40, etc.). Se utilizaron folletos informativos en tabloneros de anuncios de Sabadell, noticias divulgativas en las plataformas online del Hospital Parc Taulí y difusión oral entre el entorno hospitalario con el objetivo de encontrar participantes. Se descartó la presencia, actual o a lo largo de la vida, de diagnósticos psiquiátricos mediante una anamnesis médica y la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I-NP). Así mismo, se excluyeron los PS que tomaran medicación psicotrópica. Se proporcionó un incentivo económico de 80 € a los PS por su colaboración, otorgado en forma de tarjeta regalo en una cadena de centros comerciales.

Para ambos grupos se consideraron motivo de **exclusión del estudio**: 1) presencia o historia de patología médica severa, trastornos psiquiátricos (diferentes al TB en el grupo de pacientes), abuso o dependencia de sustancias (a excepción de la nicotina) o historia de pérdida de consciencia superior a 30 minutos y 2) contraindicación con la prueba de resonancia magnética o presencia de alteraciones con posible relevancia neurobiológica encontradas en la misma

después de inspección visual. En el grupo de pacientes, los diagnósticos comórbidos de ansiedad, conducta alimentaria y control de impulsos no se consideraban motivo de exclusión siempre que el TB fuese el diagnóstico principal y el motivo para la búsqueda de tratamiento antes de la eutimia. No se indujo ningún cambio farmacológico en los pacientes por parte del grupo investigador.

Otros **datos clínicos considerados relevantes** para la descripción de la muestra se adquirieron mediante el acceso, por parte del profesional clínico responsable del caso, a la historia clínica del participante o juntamente con la valoración de los criterios clínicos de inclusión. De esta forma se obtuvo la tipología del diagnóstico de TB (17 TB tipo I y 10 TB tipo II), los años de duración de la enfermedad, el cuestionario de calidad de vida WHO-5 (Lucas-Carrasco, 2012) y la posología farmacológica. Las **dosis de psicofármacos pautadas** en el momento de inclusión se convirtieron a sus equivalentes en clorpromacina (Danivas y Venkatasubramanian, 2013), fluoxetina (Hayasaka et al., 2015) y diazepam (Ashton, 2002) para describir la carga farmacológica presente en la muestra de pacientes. Las variables sociodemográficas y clínicas relevantes pueden encontrarse en la primera tabla del primer artículo.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado con relación a su participación voluntaria en el estudio. Como parte del protocolo de neuroimagen, los datos de las secuencias T1 y de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) fueron revisadas por un neurólogo.

## 3.2 Análisis estadístico clínico y sociodemográfico

Las diferencias entre grupos en valores clínicos (HDRS-17, YMRS y WHO-5) y sociodemográficos (edad y sexo) se valoraron mediante test-t para muestras independientes en las variables continuas y chi-cuadrado en las variables categóricas (Tabla 1, artículo 1).

## 3.3 Evaluación neuropsicológica

Los pacientes con TB llevaron a cabo una batería neuropsicológica formada por distintas pruebas y/o test neuropsicológicos con el objetivo de valorar los dominios cognitivos de atención y memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria visual y función ejecutiva. Todas las puntuaciones obtenidas fueron transformadas en puntuaciones T baremadas en relación con muestras normativas por grupos de edad. Las puntuaciones T se promediaron según su contribución a 5 dominios cognitivos, la consistencia interna de los cuales se valoró con el coeficiente alfa de Cronbach (Kline, 2011). Estos valores pueden observarse en la documentación suplementaria del artículo 2 (Tabla S1).

### 3.3.1 Atención y memoria de trabajo

Las puntuaciones incluidas en el dominio de **atención y memoria de trabajo** fueron las puntuaciones directas de **dígitos directos** y **dígitos inversos** extraídos de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III) (Wechsler, 1997). Durante esta prueba se pide al paciente que repita secuencias numéricas con una cantidad creciente de dígitos. En un primer apartado el paciente debe repetirlos en el orden en el que los ha escuchado, mientras que en un segundo apartado debe repetir un segundo bloque de secuencias en orden inverso. La puntuación total de dígitos inversos nos aporta principalmente una medida de **memoria de trabajo**, mientras que la puntuación de dígitos directos se valora como una medida de **atención selectiva**.

### 3.3.2 Velocidad de procesamiento

Para valorar la velocidad de procesamiento de los pacientes se utilizaron las puntuaciones de **clave de números** del WAIS-III (Wechsler, 1997) y la parte A del *Trail Making Test* (TMT) (Partington y Leiter, 1949).

En la prueba de clave de números se presenta al paciente una cuadrícula de ejemplo donde los números del 1 al 9 se asocian a símbolos geométricos (claves). En una segunda cuadrícula aparece una secuencia de números con un espacio para escribir el símbolo que le corresponde según la leyenda presentada en la primera cuadrícula. Después de realizar unos números de prueba para comprobar que el paciente ha entendido la tarea, se indica al paciente que rellene tantos símbolos como le sea posible en un plazo de tiempo de 2 minutos. La puntuación en esta prueba nos da una aproximación a la **velocidad de procesamiento psicomotor**.

En la parte A del TMT se muestra al paciente una página con círculos distribuidos arbitrariamente que contienen números del 1 al 25. Se pide al paciente que, empezando por el número 1 trace una línea que una los círculos en orden ascendente. A partir del tiempo que tarda el paciente en completar la tarea, se obtiene una puntuación indicativa de **velocidad de procesamiento cognitivo**.

### 3.3.3 Memoria verbal

Las puntuaciones comprendidas en el dominio de **memoria verbal** fueron la puntuación total (suma de los ensayos del 1 al 5 de la lista A) y la puntuación de recuerdo libre demorado del **Test de California de Aprendizaje Verbal** (CVLT) (Delis et al., 1987). El primer índice engloba los resultados de 5 intentos en los que se lee una lista de 16 palabras al paciente y este debe intentar enunciarlas de memoria. Este índice mide la memoria verbal a corto plazo. La puntuación de recuerdo libre demorado se obtiene a partir del número de palabras recordadas de la lista inicial después de 25 a 30 minutos del último ensayo. Este segundo índice mide el aprendizaje y la memoria verbal a largo plazo.

### 3.3.4 Memoria visual

Se utilizó una única puntuación para valorar el dominio de **memoria visual**, siendo esta la puntuación de la fase de reproducción del **Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth** (ROCF) (Rey, 1941). Durante esta prueba, se pide al paciente que realice una copia de una figura de diseño geométrico complejo, sin límite de tiempo. Después de 25 minutos, se pide al paciente que realice una reproducción de memoria de todo lo que recuerde de la figura original. Esta segunda reproducción se valora según la presencia, precisión y localización de 18 elementos. Esta puntuación nos da una valoración de la memoria visual y de las capacidades visuoespaciales y visuoconstructivas.

### 3.3.5 Función ejecutiva

Para valorar el dominio de **función ejecutiva** se utilizaron las puntuaciones de interferencia del **Test de Interferencia de Colores y Palabras de Stroop** (Stroop, 1935), la puntuación total del test de fluencia verbal/fonética **FAS** (Borkowski et al., 1967), la parte B de la prueba **TMT** (Partington y Leiter, 1949) y el número de perseveraciones del **Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin** (WCST) (Grant y Berg, 2001).

Durante la prueba de Stroop, se realiza una primera parte (P) donde el paciente lee los nombres de colores escritos en tinta negra. En la segunda parte (C), el paciente tiene que identificar los colores en los que están impresas conjuntos de equis “XXXX”. En la tercera parte, se presenta al paciente una lámina con elementos que combinan el nombre de color de la primera lámina con el color en el que está impreso el conjunto de equis respectivo de la segunda lámina, los cuales siempre son incongruentes. Durante esta tercera parte (PC), el paciente tiene que nombrar el color en el que está escrita la palabra ignorando el significado de la propia. Cada una de las partes tiene un límite de tiempo de 45 segundos. La puntuación de interés, el efecto de interferencia se obtiene de restar la puntuación esperada calculada según el rendimiento en P y C (PC) de la puntuación obtenida en PC. Este valor nos indica la capacidad de **control inhibitorio** del paciente.

En la prueba FAS se pide al participante que diga el máximo número de palabras que empiecen por una letra concreta (“F”, “A”, “S”) dentro de un tiempo de 1 minuto, con el objetivo de medir la **fluencia verbal fonética**.

En la parte B de la prueba TMT se muestra al paciente una hoja con círculos repartidos arbitrariamente que contienen números (1-13) o letras (A-L). Se pide al paciente que trace una línea entre los círculos alternando entre números y letras en orden creciente y alfabético (1-A-2-B-3-C...) y se puntúa en función del tiempo que requiere el paciente para finalizar la tarea. Esta puntuación indica capacidades de **flexibilidad cognitiva**, influenciada también por la atención y la velocidad psicomotora del paciente.

En la prueba WCST se presentan al paciente 4 cartas. La primera carta tiene un triángulo rojo, la segunda dos estrellas verdes, la tercera tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules. Se pide al sujeto que agrupe otras 128 cartas junto con una de las 4 presentadas, las cuales pueden coincidir el número, color o forma. El evaluador solo informa al paciente de si, por cada carta, la clasificación se ha realizado de forma correcta o incorrecta según un criterio que no se hace explícito al paciente. El criterio de categorización correcto (número, color o forma) cambia cada 10 aciertos por parte del paciente. La puntuación utilizada se basa en el porcentaje de errores perseverativos, entendidos como aquellos errores cometidos por seguir un principio de categorización que ya no es válido. Esta puntuación aporta, de forma inversa, una aproximación de la **flexibilidad cognitiva** y **capacidad de abstracción**.

## 3.4 Neuroimagen

Para minimizar artefactos de MRI y el efecto de variables confusoras en los resultados, se indicó a los participantes que se abstuvieran de tomar sustancias con cafeína 12 horas antes de la prueba o alcohol durante las 24 horas anteriores. También se pidió que evitaran llevar maquillaje facial el día de la prueba y que dejaran los objetos metálicos corporales (*pírvings*, agujas de acupuntura, etc.) en casa.

### 3.4.1 Adquisición de datos

Todos los datos de neuroimagen fueron adquiridos en el *BarcelonaBeta Research Center* (BBRC), centro correspondiente a las instalaciones de investigación de la Fundación Pasqual Maragall. El escáner utilizado fue un equipo Philips Ingenia CX con intensidad de campo magnético de 3 teslas y equipado con una bobina de 32 canales. Como parte de la investigación de la tesis, se realizaron 5 secuencias de adquisición de datos de resonancia magnética: dos secuencias **BOLD con tareas**, una imagen estructural en ponderación **T1**, una segunda imagen

estructural en ponderación **FLAIR** y una imagen **DWI**. Los datos en formato DICOM se subieron anonimizados a una plataforma online XNAT, a la cual el doctorando accedió para su preprocesado y análisis. En este paquete de datos no se incluyeron las adquisiciones realizadas previas a la estabilización de la señal en cada secuencia.

### 3.4.1.1 Secuencias BOLD en tarea

Para ambas secuencias *merged fast field echo* se utilizaron los mismos parámetros de adquisición, con una duración ajustada al tiempo necesario para cada paradigma (i.e. 750 segundos para n-back y 720 segundos para el procesamiento del yo). Se adquirieron 46 cortes con un grosor de corte de 3,1 mm, un ángulo de inclinación de 70°, un FOV de 240 x 240 mm, una matriz de medidas 80 x 80 píxeles, una resolución en plano de 3 x 3 mm<sup>2</sup>, un tiempo echo de 35 ms y un tiempo de repetición de 1700 ms.

### 3.4.1.2 Secuencias T1 y FLAIR

Se obtuvo una imagen anatómica tridimensional en gradiente echo *turbo field* ponderada en T1. Esta se adquirió en 240 cortes, con un grosor de corte de 0,75 mm, un ángulo de inclinación de 8°, un campo de visión (FOV) de 240 x 240 mm, una matriz de medidas 352 x 352 píxeles, una resolución en plano de 0,68 x 0,68 mm<sup>2</sup>, un tiempo echo de 4,6 ms y un tiempo de repetición de 9,8 ms.

Para la secuencia FLAIR se adquirieron 137 cortes de un grosor de 2.4 mm, con un ángulo de inclinación de 90°, un FOV de 240 x 240 mm, una matriz de medidas 240 x 240 píxeles, una resolución en plano de 1 x 1 mm<sup>2</sup>, un tiempo echo de 254 ms y un tiempo de repetición de 4800 ms.

### 3.4.1.3 Secuencia DWI

En el registro de la imagen de difusión se utilizó una secuencia de disparo único echo-planar obteniendo datos de difusión en 32 direcciones no colineales. Los parámetros de adquisición fueron un valor  $b$  de 1000 s/mm<sup>2</sup>, una matriz de medidas 112 x 112 píxeles, 66 cortes de un grosor de 2,20 mm, un ángulo de inclinación de 90°, un FOV de 230 x 230 mm, resolución en plano de 2,05 x 2,05 mm<sup>2</sup>, un tiempo echo de 90 ms, un tiempo de repetición de 9000 ms y una codificación de fase en sentido posterior-anterior. Una secuencia adicional con un único volumen se adquirió con los mismos parámetros, pero en la dirección de codificación de fase inversa (anterior-posterior) para mejorar la calidad del preprocesado de la secuencia principal (ver 3.4.3.2).

## 3.4.2 Paradigmas de fMRI

Momentos antes de entrar a la sala de resonancia magnética, el participante realizaba una sesión de práctica de cada una de las tareas para comprobar que comprendía su funcionamiento. Esta práctica se realizaba con un ordenador portátil mediante el programa de presentación de estímulos E-Prime (Schneider et al., 2002), el cual era el mismo que se utilizaba durante la prueba MRI. En relación a la tarea de procesamiento del yo, se facilitaba las definiciones de todas las palabras que aparecerían durante la prueba.



Durante las dos secuencias funcionales BOLD, un equipo de presentación de estímulos compatible con el entorno MRI se utilizó para que el participante pudiera realizar las tareas. En caso de ser necesario, se utilizaban unas gafas compatibles con MRI para corregir defectos de visión en los pacientes con un máximo de hasta 7 dioptrías de miopía o 3 de hipermetropía. Las respuestas del participante se registraban mediante dos mandos, cada uno operado por una mano del participante. Las respuestas con la mano derecha codificaban como una respuesta afirmativa mientras que las respuestas con la mano izquierda indicaban una respuesta negativa.

### 3.4.2.1 N-back

Para valorar la activación vinculada a procesos de memoria de trabajo se utilizó la tarea n-back. Los principios fundamentales de este paradigma ya han sido expuestos durante la introducción (ver 1.2.2.1). En nuestra investigación se utilizaron las condiciones 0-back, 1-back y 2-back usando letras como estímulos (Figura 7). En un diseño por bloques, se presentaron 4 bloques de cada condición, cada uno con una duración de 49 segundos y mostrando una letra por segundo. Los bloques estaban separados entre sí por 10 segundos en los que los participantes tenían que fijar su vista en una cruz negra en el centro de la pantalla y estaban organizados en orden creciente de dificultad (4 bloques de 0-back, 4 bloques de 1-back y 4 bloques de 2-back). Antes de cambiar de condición se recordaban las instrucciones a los participantes mediante un escrito en la pantalla que se mantenía durante 15 segundos. Como registro conductual se obtuvieron los tiempos de reacción y el índice de detección de señal ( $d'$ ) (Nevin, 1969) como medidas del rendimiento en la tarea. Esta última se calculó como la diferencia entre la ratio de aciertos en presencia del estímulo objetivo y la ratio de falsas alarmas en ausencia de este.

### 3.4.2.2 Procesamiento del yo (*Self*)

Para explorar el perfil de activación vinculado al procesamiento del yo se adaptó un paradigma validado en población general (Davey et al., 2016). Durante este, se presentaron al participante palabras refiriendo a **rasgos de personalidad** (Anderson, 1968) (ver Figura 8). Estos rasgos eran de una agradabilidad promedio y eran considerados habitualmente como de alta relevancia para la idea del yo. Fueron escogidos por Davey et al., 2016 con el objetivo de evocar un esfuerzo introspectivo minimizando la influencia de la valencia del propio concepto. Durante el paradigma se alternaban dos condiciones diferentes, una preguntando si **las palabras describían la propia personalidad** (procesamiento del yo) y la otra preguntando si **las palabras contenían 5 o más vocales** (condición control). Las condiciones estaban organizadas en un total de 16 bloques de 6 palabras en los que cada palabra se presentaba durante 5 segundos. Aparecían un total de 48 palabras, cada una de ellas presentándose una vez en cada condición. Las condiciones se alternaban y estaban separadas por 10 segundos en los que el participante solo veía una cruz en el centro de la pantalla.

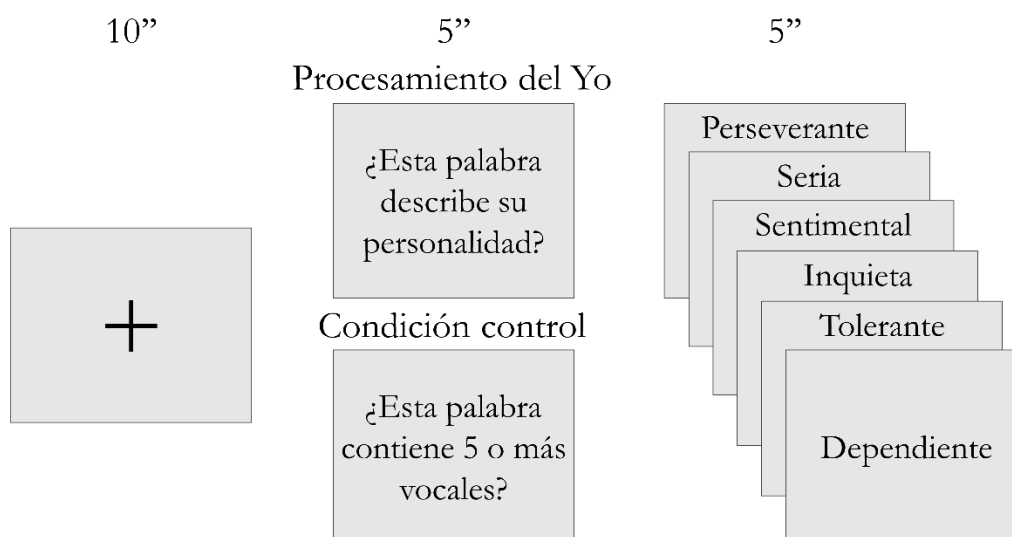


Figura 8. Estímulos presentados en las dos condiciones del paradigma de procesamiento del yo.

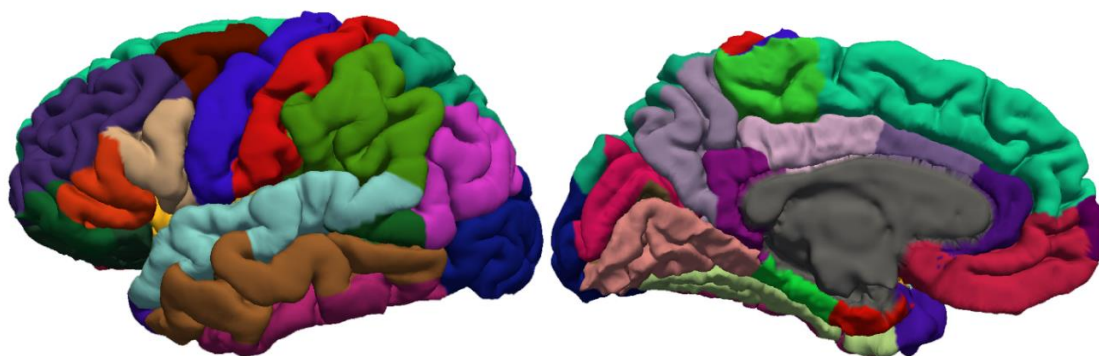
### 3.4.3 Preprocesado y análisis

A nivel general, el procesado de los datos se realizó en un ordenador con los sistemas operativos Microsoft Windows 10 Pro y Ubuntu 22.04.

#### 3.4.3.1 Secuencias estructurales

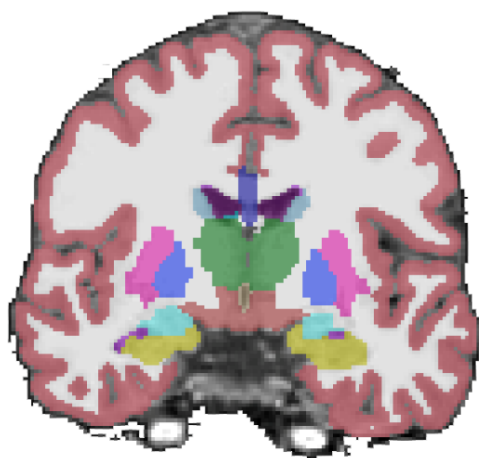
Las imágenes anatómicas ponderadas en T1 se procesaron con el software **FreeSurfer** versión 7.2 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) con el objetivo de realizar una reconstrucción cortical y segmentación volumétrica automatizada. Concretamente, se utilizó el comando “**recon-all**”, el cual incluye múltiples procesos encadenados en dos procedimientos paralelos (uno en superficie cortical y otro en volúmenes subcorticales) (para más detalle consultar <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all#StepDescriptionSummaries>).

El **procesado cortical** incluye la exclusión del cráneo para conservar únicamente la imagen del contenido intracraneal, el co-registro del volumen con un atlas cerebral (MNI305) y la corrección por defectos en la homogeneidad de la señal. A partir de estas imágenes se identifican los vóxeles de sustancia blanca en función de su intensidad y de los valores vecinos y, en base a esta categorización y la morfología esperada según el atlas, se genera la superficie de sustancia blanca de cada hemisferio (Figura 2). Según el gradiente de intensidad y su posición relativa al atlas, se identifican los vóxeles de sustancia gris y se dilata la superficie de la sustancia blanca hasta encontrar el límite de la sustancia gris, donde se define la superficie pial de la corteza. Este último proceso se optimiza con la imagen FLAIR, ayudando a descartar la duramadre que se haya podido clasificar erróneamente como sustancia gris. La superficie pial se dilata en su totalidad mostrando también la superficie cortical ocupada por los surcos cerebrales y permitiendo su corrección anatómica con un atlas esférico. Este registro se vuelve a transferir a la superficie cortical en correspondencia al atlas Desikan-Killiany, obteniendo así la **parcelación cortical** (Figura 9).



**Figura 9.** Superficie cortical parcelada según el atlas Desikan-Killiany, con diferentes colores identificando cada una de las regiones corticales.

Por otro lado, en el procesamiento volumétrico subcortical se coregistra la imagen con el atlas MNI305 usando un algoritmo optimizado para las regiones subcorticales, se corrigen los defectos de homogeneidad de señal y se realiza un alineado volumétrico no lineal con el atlas MNI305. En este último volumen se identifican las diferentes regiones subcorticales o los vóxeles conteniendo sustancia blanca, utilizando un algoritmo entrenado mediante **segmentaciones** realizadas de forma manual en datos de práctica durante el desarrollo de FreeSurfer (Figura 10).



**Figura 10.** Segmentación automática de FreeSurfer según el atlas Aseg. En rojo se delimita la sustancia gris cortical y en blanco la sustancia blanca. Los demás colores indican estructuras subcorticales, siendo observables en esta imagen los ventrículos laterales (morado), el caudado (azul claro), el tálamo (verde), el putamen (rosa), el globo pálido (azul marino), la amígdala (celeste) y el hipocampo (amarillo).

A nivel cortical, el **volumen de cada región** se obtiene multiplicando, para cada vértice incluido en la región, el área de la superficie pial por el grosor cortical (distancia entre el vértice de la superficie de sustancia blanca y la superficie pial). A nivel subcortical, el valor estimado de sustancia gris de cada vóxel, calculado a partir de un mapa probabilístico y el tamaño de vóxel, se suma para todos los vóxeles incluidos en cada región.

Al final de este proceso automatizado se realizó, con el programa de visualización Freeview, la inspección visual de la extracción del cráneo, la definición de la superficie de sustancia blanca y la superficie pial, la parcelación y segmentación. En caso de detectarse errores de procesado, estos se editaban manualmente y un nuevo proceso *recon-all* se iniciaba a partir de los archivos corregidos. Si no se detectaban errores, los volúmenes de las regiones corticales y subcorticales, definidos por los atlas Desikan-Killiany y Aseg respectivamente, se introducían en una base de datos en R 4.1.0 (R Core Team R Foundation for Statistical Computing, 2021). También se incluyeron en dicha base los valores totales de volumen de sustancia gris, sustancia blanca y volumen ventricular.

Antes de realizar pruebas paramétricas se valoró la existencia de valores atípicos (1.5 veces el rango intercuartílico por encima o por debajo del 3r o 1r cuartil) que pudiesen afectar los análisis, la homogeneidad de varianzas entre grupos con la prueba de Levene y la distribución normal de los valores mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

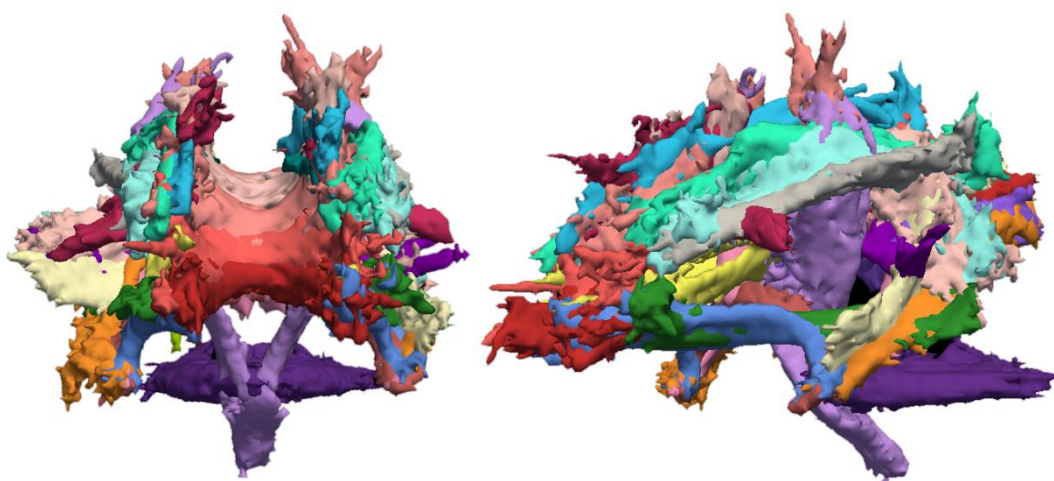
Los **valores volumétricos corticales y subcorticales** se introdujeron en **92 análisis de la covarianza (ANCOVA)** en los que se exploraban las diferencias por grupo (TB vs PS) con el **volumen de sustancia gris total** como covariable. Los resultados de estos análisis se consideraban significativos si obtenían un valor p inferior a 0,05 una vez corregidos por comparaciones múltiples mediante la aproximación *false discovery rate* (FDR). Dicha corrección se realizó mediante la función *BH* del paquete *sgof* en R. Los análisis se repitieron incluyendo **edad** y **sexo** como covariables adicionales para estimar un potencial efecto confusor de ambas variables demográficas sobre los resultados principales. Para valorar las diferencias entre grupos en métricas globales se realizaron tres **test-t para muestras independientes** comparando los valores de volumen de **sustancia gris total**, volumen de **sustancia blanca total** y total de volumen ocupado por los **ventrículos**.

### 3.4.3.2 Secuencias DWI

Las imágenes ponderadas por difusión se procesaron con el software **TRACULA** (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy)(Yendiki, 2011) utilizando como referencia la parcelación cortical y segmentación subcortical de **FreeSurfer**. El objetivo de este análisis era la definición de los tractos de sustancia blanca principales por medio de una **tractografía probabilística global** y la extracción de las métricas de difusión (FA, MD, AD y RD) promedio en cada uno de estos tractos. Para ello se utilizó el comando *trac-all* (para más detalle consultar <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/trac-all>). Como pasos principales, este proceso incluyó: correcciones por falta de homogeneidad en la señal mediante la imagen adquirida en polaridad inversa, correcciones por corrientes de Eddy, registro intrasujeto de la segmentación y parcelación T1 de FreeSurfer al espacio DWI, ajuste de un modelo de tensores a la imagen de difusión, registro del mapa FA individual mediante normalización simétrica (usando programas de ANTs), combinación de ambos registros para transformar los datos DWI a un espacio normalizado, definición de los puntos a priori por los que debería pasar cada tracto en base a las estructuras cercanas según el atlas tractográfico de TRACULA, ajuste de un modelo de difusión de *ball-and-stick* para cada vóxel, cálculo de la probabilidad a posteriori de la distribución de cada tracto en función de la orientación de los componentes anisotrópicos del modelo *ball-and-stick* y extracción de las métricas de difusión promedio en los tractos definidos.

Los tractos obtenidos se revisaban individualmente y se comparaban con un sujeto de ejemplo de TRACULA para explorar la existencia de errores en el procesado (Figura 11). Los tractos que no se definían correctamente en más del 90 % de la muestra o los sujetos con errores en más del 10 % de los tractos eran excluidos de los análisis. Siguiendo estos criterios se excluyeron 3 tractos (fórnix bilateral y tracto corticoespinal derecho) y 3 participantes. Sumado al hecho de que 2 participantes de la muestra utilizada para el análisis estructural no tenían datos de DWI, la **muestra final para el análisis de difusión** fue de 23 pacientes con TB y 23 PS.

Para estos participantes se extrajeron los **promedios de los valores de FA, MD, AD y RD en los 39 tractos** definidos correctamente. Para su comparación entre grupos se realizaron un total de 156 **test-t para muestras independientes** y los resultados se consideraban significativos si obtenían un valor  $p$  inferior a 0,05 una vez corregidos por comparaciones múltiples mediante la aproximación FDR. En caso varianzas no homogéneas, se utilizó el test-t de Welch.



**Figura 11.** Tractos definidos mediante el software TRACULA a partir de los mapas de FA (DTI) y las estructuras anatómicas en T1 delimitadas por FreeSurfer.

### 3.4.3.3 Secuencias BOLD en tarea

El procesado de las imágenes de fMRI se realizó utilizando MATLAB R2021a (The MathWorks Inc., 2021) y SPM 12 (*Statistical Parametric Mapping*) (Ashburner et al., 2013). El procedimiento para ambas secuencias funcionales incluyó corrección del tiempo de adquisición de los cortes, corrección de movimiento mediante la alineación de todos los volúmenes de un mismo sujeto a la imagen promedio por mínimos cuadrados en la transformación espacial con seis parámetros de cuerpo rígido (traslación y rotación), normalización de la imagen estructural T1 con la plantilla de SPM mediante DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*), corrección de la secuencia funcional con la imagen anatómica T1 normalizada y suavizado de imagen isotrópico con un kernel Gaussiano de 8 mm de anchura a media altura.

Las imágenes resultantes de este proceso se utilizaron para crear los contrastes de interés en el **primer nivel de análisis**. Para ello se crearon dos modelos lineales generales en los que se incluyeron: las especificaciones de ambos paradigmas siguiendo un diseño por bloques, los seis parámetros de movimiento utilizados en la alineación de las secuencias y la señal BOLD, siendo esta convolucionada con la función por defecto de la respuesta hemodinámica y filtrada por oscilaciones de baja frecuencia (128s).

Para la secuencia n-back se especificaron como contrastes T de interés **1-back>0-back** (tarea de memoria de trabajo) y **2-back>1-back** (carga de memoria de trabajo). En la secuencia de procesamiento del yo se valoró el contraste **yo>control** para explorar la activación vinculada específicamente al procesamiento del yo.

Las imágenes de contraste obtenidas para cada participante se utilizaron en **los análisis de segundo nivel**, en los que se realizaron las pruebas estadísticas grupales. A modo exploratorio, se realizaron **seis test-t para una muestra** para ver los perfiles de activación y desactivación por contraste y grupo. Las diferencias entre pacientes con TB y PS se exploraron mediante **tres test-t para muestras independientes**. Estas pruebas analizaron el cerebro completo, lo que en el contexto de un modelo lineal general univariante masivo implica la realización de poco más de medio millón de comparaciones a nivel de vóxel. Con el objetivo de corregir los resultados por comparaciones múltiples, y controlar así las posibilidades de un error de tipo I, se estableció el límite de significación en un valor p inferior a 0,05 corregido por *family-wise-error* (FWE) a nivel de clúster, siendo estos clústeres generados con vóxeles con una p inferior a 0,001.

En relación al paradigma n-back, se compararon también a nivel de grupo las puntuaciones de precisión ( $d'$ ) y tiempo de reacción en las 3 condiciones mediante **test-t para muestras independientes**.

### 3.5 Asociación entre alteración estructural y cognición

Una vez obtenidas las puntuaciones en los 5 dominios cognitivos e identificado las alteraciones estructurales presentes en el TB (volumen regional de sustancia gris y difusión en tractos de sustancia blanca), se exploraron las posibles relaciones entre ambos factores mediante **correlaciones bivariadas de Pearson** en el grupo de pacientes. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con un valor p inferior a 0,05.

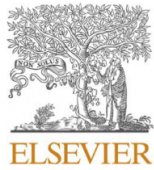


# RESULTADOS

**Artículo 1:** *Disrupted network switching in euthymic bipolar disorder: Working memory and self-referential paradigms*

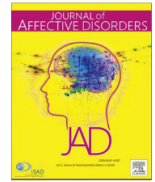
**Artículo 2:** *Regional resilience to brain changes in euthymic patients with bipolar disorder: Increased grey matter volumes in the temporal lobe*





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

Research paper

## Disrupted network switching in euthymic bipolar disorder: Working memory and self-referential paradigms

D. Porta-Casteràs<sup>a,b,c</sup>, M. Cano<sup>a,d,e,\*</sup>, G. Navarra-Ventura<sup>f,g,h</sup>, M. Serra-Blasco<sup>e,i</sup>,  
M. Vicent-Gil<sup>a,e</sup>, B. Solé<sup>e,j</sup>, L. Montejo<sup>e,j</sup>, C. Torrent<sup>e,j</sup>, A. Martínez-Aran<sup>e,j</sup>, B.J. Harrison<sup>k</sup>,  
D. Palao<sup>b,c,e</sup>, E. Vieta<sup>e,j</sup>, N. Cardoner<sup>a,c,e</sup>

<sup>a</sup> Sant Pau Mental Health Research Group, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Mental Health Department, Unitat de Neurociència Traslacional, Parc Taulí University Hospital, Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Forensic Medicine, School of Medicine Bellaterra, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Department of Psychobiology and Methodology of Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> CIBERSAM, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

<sup>f</sup> Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitari Son Espases, Palma, Spain

<sup>g</sup> Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), Universitat de les Illes Balears, Palma, Spain

<sup>h</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>i</sup> Programa eHealth ICONnecta't, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain

<sup>j</sup> Bipolar and Depressive disorders Unit, Hospital Clínic, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>k</sup> Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia



## ARTICLE INFO

## Keywords:

Bipolar disorder  
Functional neuroimaging  
Self concept  
Memory  
Short-term  
Default mode network

## ABSTRACT

**Background:** Patients with bipolar disorder (BD) frequently suffer from neurocognitive deficits that can persist during periods of clinical stability. Specifically, impairments in executive functioning such as working memory and in self-processing have been identified as the main components of the neurocognitive profile observed in euthymic BD patients. The study of the neurobiological correlates of these state-independent alterations may be a prerequisite to develop reliable biomarkers in BD.

**Methods:** A sample of 27 euthymic BD patients and 25 healthy participants (HC) completed working memory and self-referential functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) tasks. Activation maps obtained for each group and contrast images (i.e., 2-back > 1-back/self > control) were used for comparisons between patients and HC. **Results:** Euthymic BD patients, in comparison to HC, showed a higher ventromedial prefrontal cortex activation during working memory, a result driven by the lack of deactivation in BD patients. In addition, euthymic BD patients displayed a greater dorsomedial and dorsolateral prefrontal cortex activation during self-reference processing.

**Limitations:** Pharmacotherapy was described but not included as a confounder in our models. Sample size was modest.

**Conclusion:** Our findings revealed a lack of deactivation in the anterior default mode network (aDMN) during a working memory task, a finding consistent with prior research in BD patients, but also a higher activation in frontal regions within the central executive network (CEN) during self-processing. These results suggest that an imbalance of neural network dynamics underlying external/internal oriented cognition (the CEN and the aDMN, respectively) may be one of the first reliable biomarkers in euthymic bipolar patients.

## 1. Introduction

Euthymic bipolar disorder (BD) patients usually experience

neurocognitive impairments (Sanchez-Moreno et al., 2017; Yatham et al., 2018). This poor neurocognitive functioning which includes deficits in attention, executive function, memory, verbal learning (Bora

\* Corresponding author at: Street Sant Antoni M. Claret, 167 Pavilion 18, 08025 Barcelona, Spain.  
E-mail address: [MCanoC@santpau.cat](mailto:MCanoC@santpau.cat) (M. Cano).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.152>

Received 29 July 2022; Received in revised form 21 September 2022; Accepted 29 September 2022

Available online 4 October 2022

0165-0327/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Table 1**  
Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples.

	Bipolars (n = 27)	Controls (n = 25)	Between-group differences <sup>a</sup>
Age, years: mean (±SD)	48.49 (9.19)	44.12 (7.98)	–1.82 (p = 0.073)
Sex, male: n (%)	13 (48 %)	15 (60 %)	0.73 (p = 0.392)
Bipolar diagnosis, Type I: n (%)	17 (63 %)	–	–
Eating disorder: n	2	–	–
Kleptomania: n	1	–	–
YMRS: mean (±SD)	1.59 (±2.60)	0.96 (±1.70)	–1.01 (p = 0.315)
HRSD-17: mean (±SD)	6.15 (±2.76)	3 (±3.16)	–3.79 (p ≤ 0.001)
WHO-5: mean (±SD)	10.31 (±3.87)	15.67 (±3.64)	5.02 (p ≤ 0.001)
Age at onset, years: mean (±SD)	29.69 (±11.03)	–	–
Duration of illness, years: mean (±SD)	18.80 (±11.62)	–	–
Number of drugs: mean (±SD)	3.89 (±0.49)	–	–
Mood stabilizers/ anticonvulsants: n (%)	25 (93 %)	–	–
<b>Doses of psychotropic drugs (milligrams/day)</b>			
Chlorpromazine equivalents	n = 20 278 (±362)	–	–
Fluoxetine equivalents	n = 16 45 (±19)	–	–
Diazepam equivalents	n = 14 19 (±10)	–	–

YMRS = Young Mania Rating Scale; HRSD = Hamilton Depression Rating Scale; WHO-5 = World Health Organization Well-Being Index.

<sup>a</sup> Continuous variables analysed by t-tests; categorical variables analysed by X<sup>2</sup> test.

et al., 2009; Bourne et al., 2013) and, more recently, meta-cognition (Torres et al., 2021), seems not to be attributed to residual mood disturbances, and it is only partially explained by psychotropic medication such as lithium, benzodiazepines and anticholinergics (Beunders et al., 2021; Cullen et al., 2019; Xu et al., 2020). In addition, these neurocognitive deficits appear to be also present in unaffected relatives of BD patients (Arts et al., 2008; Kjærstad et al., 2021). Due to the apparent state-independence of this neurocognitive profile (Cullen et al., 2016; Matsuo et al., 2021), it has recently emerged as a potential stable trait for BD (Pomarol-Clotet et al., 2015; Teixeira et al., 2019). Magnetic resonance imaging (MRI) has been proven useful to explore activation patterns linked to endophenotypes of mood disorders (Soares and Mann, 1997; Xi et al., 2021), although multiple sources and types of heterogeneity, especially in BD, poses an obstacle to define reliable biomarkers (Wolfers et al., 2018). In this sense, not only evaluating the neurobiological correlates of trait-like alterations may allow avoiding the confounding influence of affective symptomatology on neurocognitive performance, but it could also foster the detection of diagnostic biomarkers, a significant milestone in the journey towards precision psychiatry (Salagre and Vieta, 2021) which has already been achieved in other medical specialties such as neurology (Rotstein and Montalban, 2019) and oncology (Smits, 2021).

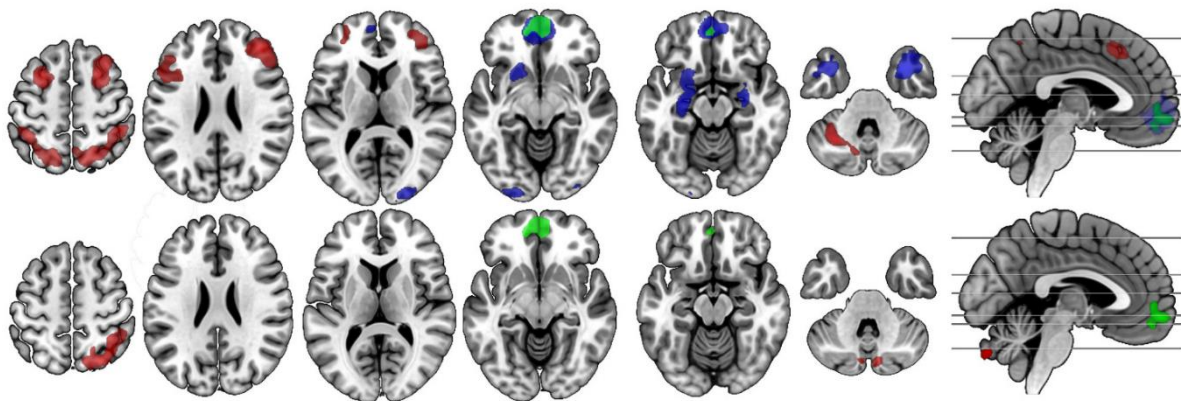
Previous research has consistently placed executive function as the primary axis of neurocognitive deficits in BD patients (Lima et al., 2018). Specifically, working memory alterations appear to be one of the most persistent neurocognitive symptoms in euthymic phases (Kurtz and Gerraty, 2009; Soraggi-Frez et al., 2017). Indeed, working memory performance has been shown to have a direct impact on BD patients' quality of life (Mackala et al., 2014) and overall functional recovery (Bearden et al., 2011; Burdick and Millett, 2021). Consequently, functional magnetic resonance imaging (fMRI) research has made significant

efforts to identify the neurobiological correlates of these working memory deficits, mainly using the n-back paradigm (Owen et al., 2005). A recent fMRI meta-analysis evaluating euthymic BD patients (Mencarelli et al., 2019; Riley and Constantinidis, 2016) found the dorso-lateral prefrontal cortex (dlPFC), the inferior frontal gyrus, the posterior parietal cortex and the precuneus as the main nodes involved in the working memory performance of these patients (Saldarini et al., 2022). Interestingly, these brain regions are closely related to the activity pattern observed in healthy participants (HC) during working memory paradigms, and they have consistently showed reduced activity in BD patients (Mencarelli et al., 2019; Riley and Constantinidis, 2016). However, these central executive network (CEN) nodes were not found in all studies (Dell'osso et al., 2015), and only a higher response in the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) was reported as a consistent finding in BD patients. Therefore, while previous research suggests that BD patients are characterized by either a lower activation of the CEN or an excessive engagement of the default mode network (DMN), further studies are required to clarify the role of these brain regions in the working memory alterations observed in euthymic BD patients.

In addition, the neurobiological underpinnings of other neurocognitive domains such as self-processing have been largely unexplored in BD despite being a hot topic of research in both major depression (Lou et al., 2019) and schizophrenia (Potvin et al., 2019). The polarity of BD symptomatology, with a decreased self-focus and distractibility during mania and an increased self-focus and rumination during depressive phases (Alloy et al., 2009; Batmaz et al., 2021; Herold et al., 2017), suggests that brain circuits engaged during self-related tasks may be also involved in the neurocognitive profile of these patients even during euthymia (Favaretto et al., 2020). To the best of our knowledge, only three previous studies, including depressed (Zhang et al., 2015), manic (Herold et al., 2017) and euthymic bipolar participants with comorbidities (Apazoglou et al., 2019), have evaluated patients' neural response to tasks requiring self-referential processing. Specifically, Zhang et al., 2015 reported that depressed patients did not show any significant difference in the brain activation pattern during self-processing compared to HC. Notwithstanding, they detected a reduced activation of the posterior cingulate gyrus (PCC) and precuneus when participants were matching or rejecting positive or negative traits to a relative or close friend. Herold et al., 2017 found that manic patients exhibited a reduced engagement of the medial prefrontal cortex (mPFC) during a task where participants were asked to consider whether a picture was related to them. Finally, Apazoglou et al., 2019 observed an exploratory result of higher activation in medial brain regions (vmPFC, dmPFC, subgenual anterior cingulate and PCC) as well as in the inferior parietal cortex in euthymic bipolar participants in a focus-switching task. Although inconsistent and scarce, these results pointed to an alteration within medial nodes of the DMN, brain regions involved in tasks requiring introspection and internal focus (Davey et al., 2016), and closely related to rumination symptoms (Zhou et al., 2020).

Working memory and self-processing alterations can be seen as complementary, both from psychological and neurobiological points of view. Psychologically, while working memory deficits reflect an alteration within executive functions intrinsically related to the processing of external stimuli, self-processing requires introspection and assessment of internal stimuli. This dualism is also observable in the circuitry underlying both functions, with working memory tasks engaging the CEN and deactivating the DMN (Murphy et al., 2020; Satterthwaite et al., 2013) while self-processing paradigms relying in the opposite pattern (Davey et al., 2016). Therefore, the exploration of these complementary functions in the same sample of euthymic bipolar patients can provide further insights into the neural network dynamics related to both inward and outward dimensions of persistent neurocognitive deficits.

In this study, we aim to evaluate the neural activation of euthymic BD patients while performing neurocognitive tasks. Specifically, we want to explore potential state-independent trait biomarkers that could ultimately assist clinical practice in processes of differential diagnosis



**Fig. 1.** Brain regions showing larger (red) or smaller (blue) activation during the 2-back condition compared to 1-back in HC (top) and euthymic BD patients (bottom). Between-group findings (bipolars > controls) in the vmPFC are displayed in green. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

and interepisodic diagnostic validation. To this end, both euthymic BD patients and HC matched by age and gender were evaluated inside an fMRI scanner while performing a classical n-back working memory task (Owen et al., 2005) and a novel self-processing task previously validated in HC (Davey et al., 2016).

**2. Methods**

**2.1. Participants**

We recruited twenty-seven euthymic BD patients (mean age = 48 ± 9) from the Mood Disorders Outpatient Unit of Parc Tauli University Hospital and the Bipolar Disorder and Depressive Unit of Hospital Clinic, Barcelona. Euthymic status was assessed by a senior psychiatrist with extensive experience in mood disorders. Each patient was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17; Hamilton, 1960) and the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al., 1978). None of the patients could exhibit manic symptomatology (YMRS < 12, mean score = 1.59) and only subsyndromal depressive symptoms were allowed (HDRS-17 < 15, mean score = 6.15).

The comparison sample included twenty-five HC of comparable age (mean age = 44 ± 8) and sex distribution to euthymic BD patients, from the local community through word of mouth. In order to rule out the possibility of current or lifetime psychiatric disorders and the use of psychotropic medication, participants from the comparison group underwent a medical anamnesis and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders non-patient version (First and Gibbon, 2004).

For both groups, exclusion criteria included: (1) presence or history of severe medical, neurological, intellectual or psychiatric disorders (other than BD in patients) and (2) contraindication to fMRI scanning or abnormal MRI upon visual inspection. In patients, anxiety and eating disorders comorbidities was not considered an exclusion criterion provided that BD was the main diagnosis and the primary reason for seeking assistance before euthymia. Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples are summarized in Table 1. For a better description of medication load, antipsychotic (Venkatasubramanian and Danivas, 2013), antidepressant (Hayasaka et al., 2015) and benzodiazepine (Ashton, 2002) doses were converted to their equivalent in chlorpromazine, fluoxetine and diazepam respectively.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Parc Tauli University Hospital and the Hospital Clinic of Barcelona and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent to participate in the study.

**2.2. Neurocognitive tasks**

**2.2.1. N-Back task**

Three conditions of the n-back task (Kirchner, 1958) were applied: 0-back, 1-back and 2-back. In the 0-back condition, participants were asked to respond to the occurrence of each letter “X”. In the 1-back condition, participants were asked to decide whether the letter on screen matched the last one. In the 2-back condition, participants were instructed to indicate if the letter appearing in the screen matched the second last one. Each condition was presented four times in blocks of 49 s (1 s per letter) and separated by 10 s of cross-fixation and 1 s of a white screen. 1-back and 2-back blocks were preceded by 15 s of instructions. The signal detection theory index of sensitivity ( $d' = \text{accuracy}$ ) was computed to assess task performance, indicating the participants’ ability to discriminate between target letters and distractors (Nevein, 1969). Additionally, reaction times were registered as a secondary performance index. The task was practiced before entering the scanner to ensure participants’ fully understanding of its functioning.

**2.2.2. Self-reference task**

The task consisted of two experimental conditions: self-reference and non-self-referential attention (Davey et al., 2016). During the self-referential condition, participants were presented with several neutral trait adjectives and asked to respond via a button box whether or not the word described their personality. A different set of adjectives were presented during the non-self-referential condition, where the participants were asked to respond if the word contained 5 or more vowels. For both conditions, participants viewed 8 blocks of 6 words presented for 5 s. Each 30 s block was interspersed with a 10 s cross-fixation and preceded by 5 s of task instructions (self or control). Reaction times to each trial were collected. The task was practiced before entering the scanner to ensure participants fully understanding of its functioning as well as the words’ meaning.

**2.3. Imaging acquisition and preprocessing**

Functional imaging data were acquired with a 3-T scanner (Philips Ingenia, Best, The Netherlands), equipped with a 32-channel head coil. Imaging parameters were as follows: matrix size = 240 × 240 pixels; number of slices = 46; slice thickness = 3.1 mm; pulse angle = 70°; field of view = 80 × 80 mm; echo time = 35 ms; repetition time = 1700 ms. For each participant, a 12 min 30 s and a 12-min functional sequences (corresponding to n-back and self-reference tasks respectively) were acquired generating 442 and 424 whole-brain echoplanar imaging volumes per sequence. The first four (additional) images from each run

**Table 2**  
Activity pattern during the moderate-high memory load contrast.

Brain regions	MNI Coordinates			k	T-Value	pFWE-Value
	x	y	z			
<b>Healthy participants</b>						
2-back >1-back						
Right supramarginal gyrus	42	-40	40	11,071	6.66	<0.001
Left supramarginal gyrus						
Left/right superior parietal lobule						
Left/right angular gyrus						
Left/right postcentral gyrus						
Right dorsolateral prefrontal cortex	28	15	51	6982	6.50	<0.001
Left dorsolateral prefrontal cortex	-28	12	54	5082	6.24	<0.001
Left cerebellum	-32	-60	-34	1779	6.24	<0.001
Left/right supplementary motor cortex	0	24	45	1211	5.68	0.003
Left/right dorsomedial prefrontal cortex						
2-back <1-back						
Right temporal pole	34	6	-36	2583	6.00	<0.001
Right inferior temporal gyrus						
Right middle temporal gyrus						
Right amygdala						
Right hippocampus						
Left temporal pole	-33	9	-39	789	4.81	0.020
Left inferior temporal gyrus						
Left ventromedial prefrontal cortex	-10	50	-6	3527	5.90	<0.001
Right ventromedial prefrontal cortex						
Left/right anterior cingulate cortex						
Right occipital pole	21	-99	3	1121	5.83	0.004
Right occipital fusiform gyrus						
Left occipital pole	-26	-99	-6	846	4.38	0.015
Left occipital fusiform gyrus						
Left hippocampus	-26	-10	-14	1774	5.23	<0.001
Left amygdala						
Left putamen						
<b>Bipolars &gt; controls (2-back &gt; 1-back)</b>						
Left ventromedial prefrontal cortex	-12	51	-6	1167	4.66	0.003
Right Ventromedial prefrontal cortex						

pFWE = p value corrected for multiple comparisons by family-wise error.

were discarded to allow the magnetization to reach equilibrium. We also acquired a high-resolution T1-weighted anatomical image for each subject with 240 slices (slice thickness = 0.75 mm; flip angle = 8°; field of view = 352 × 352 pixels, echo time = 4569 ms; repetition time = 9752 ms) to discard gross radiological alterations.

Imaging data were processed on a Microsoft Windows platform using MATLAB R2021a (The MathWorksInc, Natick, Mass) and Statistical

Parametric Mapping (SPM12; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) (Ashburner et al., 2013). Slice timing correction was used to adjust for differences in time acquisition across slices. Motion correction consisted in the alignment of each subject time-series to its mean image using a least-squares minimization and a 6-parameter rigid body spatial transformation. The resulting functional sequences were coregistered to each participant's anatomical scan, previously normalized to the SPM's T1 template using Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL). Normalization parameters used during structural normalization were also applied to the coregistered functional data. Finally, functional images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel of 8 mm full-width at half-maximum (FWHM).

2.4. Statistical analysis

2.4.1. Behavioural data

We evaluated in-scanner tasks performance using accuracy and reaction time data during each condition. Specifically, we conducted two-sample t-tests in order to compare tasks performance between euthymic BD patients and HC.

2.4.2. Neuroimaging data

First-level contrast images during n-back and self-referential tasks were calculated for each participant. Specifically, working memory was assessed by contrasting the 1-back to the 0-back condition and moderate-high memory load was computed by contrasting the 2-back to the 1-back condition. In addition, self-referential processing was assessed by contrasting the self-reference to the non-self-referential attention condition (self versus control). Therefore, regressors modelled each condition of interest, as well as the fixation cross and the motion parameters (i.e., 3 translations and 3 rotations). The Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) signal was convolved with a canonical hemodynamic response function, and a 128-second high-pass filter was applied to remove low-frequency drifts.

Then, first-level contrast images for each participant were included in second-level (group) analyses. We initially estimated the within-group activity patterns using six whole-brain one-sample t-tests (one per group and contrast). Between-group differences were explored using three whole-brain two-sample t-tests (one per each contrast). Statistical significance was set at a cluster-level family-wise-error (FWE) corrected threshold of  $p < 0.05$  (voxel-level probability of  $p < 0.001$ ).

3. Results

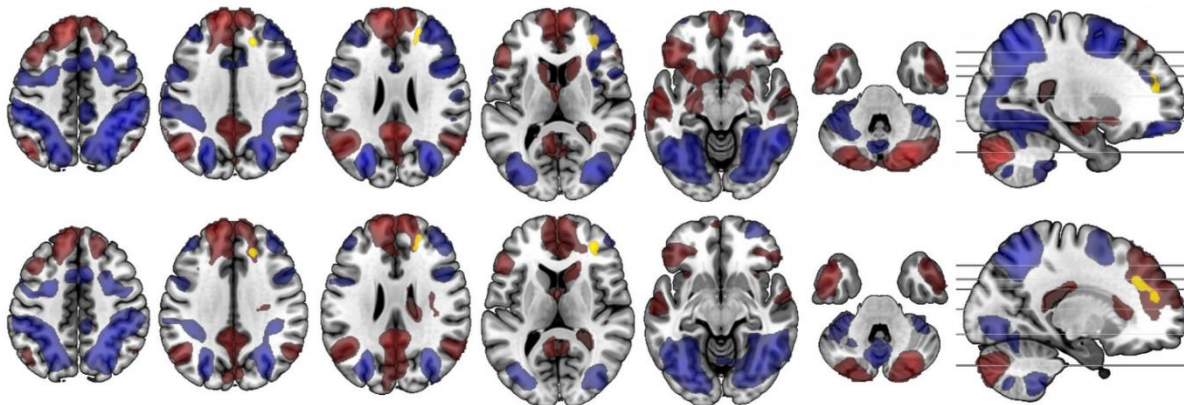
3.1. N-Back task

3.1.1. Behavioural results

Task performance measures indicated that euthymic BD patients showed a lower signal detection ( $d'$ ) compared to HC in the 1-back ( $p = 0.001$ ) and 2-back ( $p < 0.001$ ) conditions, but not during 0-back ( $p = 0.119$ ). Additionally, euthymic BD patients exhibited a higher average reaction time to all stimuli during the task ( $p < 0.05$ ).

3.1.2. Neuroimaging results

Within-group analyses revealed that during moderate-high memory load HC showed larger responses to 2-back compared to 1-back in the supramarginal gyrus, postcentral gyrus, superior parietal lobe, dlPFC, supplementary motor cortex, dmPFC, angular gyrus and cerebellum. Euthymic BD patients showed a similar activation pattern, although only the more posterior regions (superior parietal lobule, cerebellum and precuneus) were found to be significantly more activated to 2-back compared to 1-back (Fig. 1 and Table 2). When exploring 2-back < 1-back, HC showed smaller responses to 2-back compared to 1-back within limbic regions (hippocampus and amygdala), and the vmPFC, anterior cingulate cortex, fusiform gyrus, temporal lobe (pole, inferior and



**Fig. 2.** Brain regions showing larger (red) or smaller (blue) activation during self-referential processing compared to the non-self-referential attention condition in HC (top) and euthymic BD patients (bottom). Between-group findings (bipolars > controls) in the dmPFC-dIPFC are displayed in yellow. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

middle gyri) and occipital pole.

Between-group comparisons indicated that euthymic BD patients showed a significantly higher activation in the vmPFC during moderate-high memory load in comparison to HC. In order to assess whether this between-group difference was driven by a failure of deactivation in the euthymic BD patients during the moderate-high load condition, we computed activation and deactivation maps to both 1-back and 2-back conditions in HC (see Fig. S1). Interestingly, the vmPFC region observed in our between-group analysis completely matched with the brain deactivation pattern of HC during the 2-back condition, therefore supporting a lack of deactivation in euthymic BD patients.

### 3.2. Self-reference task

#### 3.2.1. Behavioural results

Euthymic BD patients showed higher reaction times to both self-referential and non-self-referential attention conditions compared to HC ( $p < 0.001$ ).

#### 3.2.2. Neuroimaging results

Self-referential processing, compared to the control condition, activated the main nodes of the DMN: the medial prefrontal cortex (i.e., dmPFC extending to vmPFC), angular gyrus, PCC and precuneus in both groups. Additionally, other brain regions such as the middle and inferior temporal gyrus, left ventrolateral prefrontal cortex, supplementary motor cortex, thalamus, caudate and crus 1 and 2 of the cerebellum were also activated in both groups (Fig. 2 and Table 3). In contrast, the superior parietal lobule, angular gyrus, supramarginal gyrus, precentral and postcentral gyri, dIPFC, right anterior insula, middle and superior occipital gyri and other regions of the cerebellum exhibited smaller brain activations during self-referential processing in both groups.

Between-group analyses revealed that euthymic BD patients showed a higher trend-level activation in the dmPFC extending to the dIPFC during self-referential processing in comparison to HC. Specifically, within-group maps displayed that euthymic BD patients activated a larger area of the dmPFC, and they did not reduce the activation of the dIPFC as HC did (Fig. 2).

## 4. Discussion

Consistent with previous findings (Pomarol-Clotet et al., 2015), our euthymic BD patients showed a deactivation failure of the vmPFC during working memory processes. To our knowledge, this is the first study to suggest that euthymic bipolar patients may also show a dmPFC-dIPFC hyperactivation during self-processing. These preliminary findings

support the existence of state-independent traits in BD patients and underline potential stable diagnostic biomarkers to early clinical diagnosis and in developing novel neurocognitive circuit-based therapeutic approaches.

During the n-back paradigm, HC recruited brain regions previously identified as the frontoparietal CEN nodes, which are crucial during working memory processes and involve brain regions such as the anterior insula, parietal lobules, dmPFC, dIPFC, and cerebellum (Kim, 2019; Yaple et al., 2021). In light of the fact that the n-back induced the expected neural activation pattern in HC, it has proved to be a valid paradigm to explore working memory impairments in our euthymic BD sample. Also consistent with prior knowledge of goal-directed paradigms (Murphy et al., 2020), medial regions of the DMN (i.e., vmPFC and PCC/precuneus) were deactivated during working memory conditions in HC. This so called “low firing mode” of the DMN has been shown to play a prominent role in achieving a good performance across attentional tasks (Anticevic et al., 2012; Mayer et al., 2010; Petersen and Miskowiak, 2021). Indeed, recent neural network models have revealed a complex partial anticorrelation between the working memory network and the DMN (Murphy et al., 2020; Vatansever et al., 2017; Yuan et al., 2021). According to these models, the frontoparietal cortex (as part of the CEN) may be triggering a DMN or dorsal attention system deactivation depending on whether an external or internal focus is needed. Therefore, our findings support that a balanced CEN-DMN interaction may be needed for working memory processing. In this sense, a deactivation failure within the DMN can be seen as an abnormal and persistent activation in a network linked to rumination, self-reference and mind-wandering when goal-directed actions are required.

In addition, the fact that we only observed a DMN deactivation failure but not an abnormal dorsal prefrontal cortex activity pattern is also in agreement with prior evidence from longitudinal studies (Alonso-Lana et al., 2019; Pomarol-Clotet et al., 2015). These studies have highlighted that vmPFC deactivation failures may be characterized as stable traits, which are observed in both the affective phases of the disease (mania and depression) and during remission, while dIPFC alterations tended to be normalized (with activation levels similar to HC) when explored in euthymic BD patients. Altogether with our behavioural findings (i.e., lower signal detection and higher reaction time in euthymic BD patients), fMRI results suggest that a persistent DMN activation may be explaining the persistence of neurocognitive deficits observed in euthymic BD patients. However, previous evidence does not fully support this claim, as both an abnormal dorsal PFC activation and a DMN deactivation failure have been found to be linked to neurocognitive impairments in BD (Alonso-Lana et al., 2019; Ott et al., 2021) and across mood disorders (Miskowiak and Petersen, 2019; Petersen and

**Table 3**  
Activity pattern during the self-referential contrast.

Brain regions	MNI Coordinates			k	T-Value	P <sub>FWE</sub> -Value
	x	y	z			
Healthy participants Self > control						
Left dorsomedial prefrontal cortex	-10	38	42	24,193	12.53	<0.001
Right dorsomedial prefrontal cortex						
Left/right supplementary motor cortex						
Left/right ventromedial prefrontal cortex						
Left orbital gyrus (posterior/lateral)	-36	32	-15	20,844	10.07	<0.001
Left ventrolateral prefrontal cortex						
Left angular gyrus	-50	-62	32	5071	10.61	<0.001
Right angular gyrus	56	-56	21	858	7.32	<0.001
Left posterior cingulate gyrus	-4	-46	26	6742	10.01	<0.001
Right posterior cingulate gyrus						
Left/right precuneus						
Right middle temporal gyrus	60	-4	-22	4111	6.70	<0.001
Left middle temporal gyrus						
Right/left superior temporal gyrus						
Left caudate	-12	18	14	1337	6.04	0.001
Right caudate						
Left/right thalamus						
Right cerebellum	26	-75	-39	10,368	14.56	<0.001
Left cerebellum						
Right cerebellum	3	-56	-50	1058	9.86	0.005
Self < control						
Left middle occipital gyrus	-32	-72	24	114,662	12.89	<0.001
Right middle occipital gyrus						
Left/right superior occipital gyrus						
Left/right angular gyrus						
Left/right supramarginal gyrus						
Left/right superior parietal lobule						
Left/right postcentral gyrus						
Left/right precentral gyrus						
Right anterior insula						
Left/right cerebrum						
Left dorsolateral prefrontal cortex	-36	39	33	1520	7.22	0.001
Right dorsolateral prefrontal cortex						
Left orbital gyrus (anterior/medial)	-32	58	-16	633	6.59	0.043
Left frontal pole						

**Table 3 (continued)**

Brain regions	MNI Coordinates			k	T-Value	P <sub>FWE</sub> -Value
	x	y	z			
Bipolars > controls (self > control)						
Right dorsomedial prefrontal cortex	21	48	23	598	4.80	0.053
Right dorsolateral prefrontal cortex						

pFWE = *p* value corrected for multiple comparisons by family-wise error.

Miskowiak, 2021). Notwithstanding, recent research aiming to explain this discrepancy has proposed a bell-shaped model where, depending on task load, BOLD response would reflect a lower cortical efficiency (low demand – hyperactivity) or a lower cognitive capacity (high load – hypoactivity) (Petersen and Miskowiak, 2021). In this sense, Petersen & Miskowiak model proposes that HC and mood disorders patients' activity patterns could intersect with moderate task loads. Since our findings emerged from a moderate-high memory load contrast (2-back > 1-back), this model may be explaining why we observed a DMN deactivation failure, but we did not detect an alteration in the dlPFC activity pattern.

As expected, our self-reference paradigm evoked the activation of core DMN nodes, involving the mPFC, angular gyrus, PCC and precuneus, in HC (Davey et al., 2016). Moreover, the brain regions found to be less activated during the self-reference condition compared to the control condition matched to a large extent with those brain regions activated during the working memory task (i.e., dlPFC and parietal lobules). This finding further supports the idea that the fMRI paradigms used during this study reflect complementary network dynamic states linked to internally or externally directed cognition (Murphy et al., 2020). That said, our self-reference dlPFC hyperactivation finding may be based on the same framework as the working memory vmPFC deactivation failure. Indeed, a higher activation (or lack of deactivation) of a brain region within the CEN during an introspective task may be also signalling an imbalance between the inward-outward switching system.

Moreover, our self-reference dmPFC hyperactivation finding revealed that euthymic BD patients recruited a more extended region of the dmPFC, which may be interpreted as a lower cortical efficiency during self-reference processing. Previous research using the same self-processing paradigm have already highlighted that the dmPFC plays a relevant role moderating the posterior DMN functioning (Davey et al., 2016). This interaction may bring PCC self-representations into consciousness depending on the dmPFC interpretation of the task demands (Feng et al., 2018; Leech and Smallwood, 2019). By itself, the dmPFC has been closely related to abstract cognitive processes, including social cognition tasks (Zamani et al., 2022) as well as autobiographical abstract reasoning (D'Argembeau et al., 2014), self-relevant judgments and rumination (Denny et al., 2012; Zhou et al., 2020). Moreover, Apazoglou et al. (2019) also published exploratory results showing abnormal vmPFC and dmPFC hyperactivations during self-reference in euthymic bipolar patients. Therefore, our findings and previous exploratory research support the hypothesis that persistent alterations in the dmPFC during self-processing are characterizing bipolar patients during euthymia. Notwithstanding, the statistical significance level of these results require to be cautious in its interpretation.

4.1. Limitations

There are some limitations that must be discussed. First, the vast majority of our patients, while euthymic, were treated with a significant load of pharmacotherapy that could be affecting our results. However, drug usage by means of dosage equivalents of chlorpromazine,

fluoxetine and diazepam has been detailed in Table 1. Second, prior research suggests that certain cognitive biases should be expected towards negative self-reference associations in bipolar and unipolar depressive patients (Molz Adams et al., 2014). Therefore, a self-referential task including both negative and positive traits may be more effective in revealing neural alterations in self-processing. Notwithstanding, our design focusing only on neutral traits allows us to control for the effect of valence without needing to subdivide our sample, and therefore avoiding a loss of statistical power. Third, an n-back design with higher working memory load levels would be more optimal to assess the load-based models previously postulated (Petersen and Miskowiak, 2021). Nevertheless, we used a conservative and prevalent n-back model (Saldarini et al., 2022) to ensure a minimal patients' performance. Finally, while using a sample size similar to prior research evaluating BD, our sample size was still modest by current methodological standards (Szucs and Ioannidis, 2020).

## 5. Conclusions

Our findings showed that euthymic bipolar patients failed to deactivate the anterior DMN during goal-oriented processing, and hyperactivated brain regions within the CEN during self-processing. Overall, our research suggests an inefficient segregation of brain dynamics coordinating internal and external processing in euthymic bipolar patients. Future research should use paradigms focused on inward-outward task-switching alterations in BD. In addition, further research is warranted to fully characterize state-independent traits in BD to be able to detect reliable biomarkers that could ultimately reduce the common misdiagnosis associated to bipolar disorder and to guide researchers and clinicians in the search of personalized treatments.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.152>.

## CRedit authorship contribution statement

**DPC:** Data acquisition, curation and analysis, writing (Original Draft).

**MC:** Writing (Original Draft - Review - Editing), Supervision.

**GNV:** Data acquisition, Writing (Review - Editing).

**MSB:** Data acquisition, Writing (Review - Editing).

**MVG:** Data acquisition, Writing (Review - Editing).

**BS:** Data acquisition, Writing (Review - Editing).

**LM:** Data acquisition, Writing (Review - Editing).

**CT:** Data acquisition, Writing (Review - Editing).

**AMA:** Writing (Review - Editing), Conception and design of the study, Supervision, Project Administration, Funding acquisition.

**BJH:** Methodology, Writing (Review).

**DP:** Writing (Review - Editing), Supervision.

**EV:** Writing (Review - Editing), Supervision.

**NC:** Writing (Review - Editing), Conception and design of the study, Supervision, Project Administration, Funding acquisition.

## Role of the funding sources

Funding sources had no role in the study design.

## Conflict of interest

DP has received grants and served as consultant or advisor for Rovi, Angelini, Janssen, Lundbeck and Servier. EV has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: AB-Biotics, AbbVie, Adamed, Angelini, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Celon Pharma, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Gedeon Richter, GH Research, Glaxo-Smith Kline, Janssen, Lundbeck, Merck, Novartis, Orion Corporation, Organon, Otsuka, Rovi, Sage, Sanofi-Aventis, Sunovion, Takeda, and Viartis, outside the submitted work. Other

authors declare that they have no competing interests.

## Acknowledgments

DPC is funded by a 'PFIS' predoctoral fellowship [FI19/00251] and MC is funded by a 'Sara Borrell' postdoctoral contract [CD20/00189] from the Carlos III Health Institute (ISCIII). CT is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, ISCIII, through a 'Miguel Servet' postdoctoral contract [CPI14/00175] and the Miguel Servet II [CPI19/00018]. CT, AMA, EV and NC thanks the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation [PI15/00330, PI17/01066, PI18/00805, PI20/00344, PI21/00787] integrated into the Plan Nacional de I+D+I and co-financed by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación and the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una manera de hacer Europa"; the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement [2017 SGR 1365, 2017 SGR 1292], the CERCA Programme, and the Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya for the PERIS grant SLT006/17/00357. EV thanks the support of the European Union Horizon 2020 research and innovation program [EU.3.1.1. Understanding health, wellbeing, and disease: Grant No 754907 and EU.3.1.3. Treating and managing disease: Grant No 945151]. This research was also supported by CIBER -Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red- [CB07/09/0004/029], Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation.

## References

- Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Flynn, M., Liu, R.T., Grant, D.A., Jager-Hyman, S., Whitehouse, W.G., 2009. Self-focused cognitive styles and bipolar spectrum disorders: concurrent and prospective associations. *Int. J. Cogn. Ther.* 2, 354–372. <https://doi.org/10.1521/ijct.2009.2.4.354>.
- Alonso-Lana, S., Moro, N., McKenna, P.J., Sarró, S., Romaguera, A., Monté, G.C., Maristany, T., Goikolea, J.M., Vieta, E., Salvador, R., Pomarol-Clotet, E., 2019. Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 21, 449–457. <https://doi.org/10.1111/bdi.12767>.
- Anticevic, A., Cole, M.W., Murray, J.D., Corlett, P.R., Wang, X.-J., Krystal, J.H., 2012. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn. Sci.* 16, 584–592. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>.
- Apazoglou, K., Küng, A.-L., Cordera, P., Aubry, J.-M., Dayer, A., Vuilleumier, P., Piguet, C., 2019. Rumination related activity in brain networks mediating attentional switching in euthymic bipolar patients. *Int. J. Bipolar Disord.* 7, 3. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0137-5>.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., Van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–785. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>.
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Moran, R., Henson, R., Glauche, V., Phillips, C., 2013. SPM12 Manual. Functional Imaging Laboratory.
- Ashton, C.H., 2002. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw. In: *The Ashton Manual*.
- Batmaz, S., Altinoz, A.E., Sonkurt, H.O., 2021. Cognitive attentional syndrome and metacognitive beliefs as potential treatment targets for metacognitive therapy in bipolar disorder. *World J. Psychiatry* 11, 589–604. <https://doi.org/10.5498/wjpv.11.9.589>.
- Bearden, C.E., Shih, V.H., Green, M.F., Gitlin, M., Sokolski, K.N., Levander, E., Marusak, S., Hammen, C., Sugar, C.A., Altschuler, L.L., 2011. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disord.* 13, 323–333. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00928.x>.
- Beunders, A.J.M., Kemp, T., Korten, N.C.M., Oudega, M.L., Beekman, A.T.F., Kupka, R. W., Stek, M.L., Schouws, S.N.T.M., Dols, A., 2021. Cognitive performance in older-age bipolar disorder: investigating psychiatric characteristics, cardiovascular burden and psychotropic medication. *Acta Psychiatr. Scand.* 144, 392–406. <https://doi.org/10.1111/acps.13342>.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>.
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T.O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V.V., Dittmann, S., Ferrer, I.N., Fleck, D.E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Arán, A., Melle, I., Moore, P.B., Mur, M., Pfennig, A., Raust, A., Sentürk, V., Simonsen, C., Smith, D.J., Bio, D.S., Soeiro-de-Souza, M.G., Stoddart, S.D.R., Sundet, K., Szöke, A., Thompson, J.M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O.A., Leboyer, M., Vieta, E., Bauer, M., Worhunsky, P.D., Tzagarakis, C., Rogers, R.D., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2013. Neuropsychological testing of cognitive impairment in

- euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scand.* 128, 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>.
- Burdick, K.E., Millett, C.E., 2021. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 53, 4–6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.008>.
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N.A., Deary, I.J., Pell, J.P., Smith, D.J., Evans, J.J., 2016. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 205, 165–181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>.
- Cullen, B., Smith, D.J., Deary, I.J., Pell, J.P., Keyes, K.M., Evans, J.J., 2019. Understanding cognitive impairment in mood disorders: mediation analyses in the UK Biobank cohort. *Br. J. Psychiatry* 215, 683–690. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.188>.
- D'Argembeau, A., Cassol, H., Phillips, C., Baetue, E., Salmon, E., Van der Linden, M., 2014. Brains creating stories of selves: the neural basis of autobiographical reasoning. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9, 646–652. <https://doi.org/10.1093/scan/nst028>.
- Davey, C.G., Pujol, J., Harrison, B.J., 2016. Mapping the self in the brain's default mode network. *NeuroImage* 132, 390–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.022>.
- Dell'osso, B., Cinnante, C., Di Giorgio, A., Cremaschi, L., Palazzo, M.C., Cristoffanini, M., Fazio, L., Dobrea, C., Avignone, S., Triulzi, F., Bertolino, A., Altamura, A.C., 2015. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: a functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. *J. Affect. Disord.* 184, 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.026>.
- Denny, B.T., Kober, H., Wager, T.D., Ochsner, K.N., 2012. A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1742–1752. <https://doi.org/10.1162/jocn.a.00233>.
- Favaretto, E., Bedani, F., Offredi, A., Schreffenegger, M., Sassaroli, S., Ruggiero, G., Fagiolini, A., Caselli, G., 2020. Metacognitions and repetitive negative thinking in bipolar disorder and healthy controls: a comparative study. *J. Affect. Disord.* 276, 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.013>.
- Feng, C., Yan, X., Huang, W., Han, S., Ma, Y., 2018. Neural representations of the multidimensional self in the cortical midline structures. *NeuroImage* 183, 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.018>.
- First, M.B., Gibbon, M., 2004. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). In: *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment. Personality Assessment, Vol. 2*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, US, pp. 134–143.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L.R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., Furukawa, T.A., 2015. Dose equivalents of antidepressants: evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 180, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>.
- Herold, D., Usnich, T., Spengler, S., Sajonz, B., Bauer, M., Birmphol, F., 2017. Decreased medial prefrontal cortex activation during self-referential processing in bipolar mania. *J. Affect. Disord.* 219, 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.065>.
- Kim, H., 2019. Neural activity during working memory encoding, maintenance, and retrieval: a network-based model and meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 40, 4912–4933. <https://doi.org/10.1002/hbm.24747>.
- Kirchner, W.K., 1958. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J. Exp. Psychol.* 55, 352–358. <https://doi.org/10.1037/h0043688>.
- Kjærstad, H.L., Eikeseth, F.F., Vinberg, M., Kessing, L.V., Miskowiak, K., 2021. Neurocognitive heterogeneity in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives: associations with emotional cognition. *Psychol. Med.* 51, 668–679. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003738>.
- Kurtz, M.M., Gerraty, R.T., 2009. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness. *Neuropsychology* 23, 551–562. <https://doi.org/10.1037/a0016277>.
- Leech, R., Smallwood, J., 2019. The posterior cingulate cortex: Insights from structure and function. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 1st ed. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00005-4>.
- Lima, L.M.M., Peckham, A.D., Johnson, S.L., 2018. Cognitive deficits in bipolar disorders: implications for emotion. *Clin. Psychol. Rev.* 59, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.11.006>.
- Lou, Y., Lei, Y., Mei, Y., Leppänen, P.H.T., Li, H., 2019. Review of abnormal self-knowledge in major depressive disorder. *Front. Psychiatry* 10, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00130>.
- Mackala, S.A., Torres, I.J., Kozicky, J., Michalak, E.E., Yatham, L.N., 2014. Cognitive performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 168, 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.045>.
- Matsuo, J., Hori, H., Ishida, I., Hiraishi, M., Ota, M., Hidesse, S., Yomogida, Y., Kunugi, H., 2021. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) in Japanese patients with bipolar and major depressive disorders in euthymic and depressed states. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 75, 128–137. <https://doi.org/10.1111/pcn.13191>.
- Mayer, J.S., Roebroeck, A., Maurer, K., Linden, D.E.J., 2010. Specialization in the default mode: task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. *Hum. Brain Mapp.* 31, 126–139. <https://doi.org/10.1002/hbm.20850>.
- Menecarelli, L., Neri, F., Momi, D., Menardi, A., Rossi, S., Rossi, A., Santarnecchi, E., 2019. Stimuli, presentation modality, and load-specific brain activity patterns during n-back task. *Hum. Brain Mapp.* 40, 3810–3831. <https://doi.org/10.1002/hbm.24633>.
- Miskowiak, K.W., Petersen, C.S., 2019. Neuronal underpinnings of cognitive impairment and -improvement in mood disorders. *CNS Spectr.* 24, 30–53. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001062>.
- Molz Adams, A., Shapero, B.G., Pendergast, L.H., Alloy, L.B., Abramson, L.Y., 2014. Self-referent information processing in individuals with bipolar spectrum disorders. *J. Affect. Disord.* 152–154, 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.039>.
- Murphy, A.C., Bertolero, M.A., Papadopoulos, L., Lydon-Staley, D.M., Basset, D.S., 2020. Multimodal network dynamics underpinning working memory. *Nat. Commun.* 11, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15541-0>.
- Nevin, J.A., 1969. Signal detection theory and operant behavior: a review of David M. Green and John A. Swets' signal detection theory and psychophysics. *1. J. Exp. Anal. Behav.* 12, 475–480. <https://doi.org/10.1901/jeab.1969.12.475>.
- Ott, C.V., Macoveanu, J., Bowie, C.R., Fisher, P.M., Knudsen, G.M., Kessing, L.V., Miskowiak, K.W., 2021. Change in prefrontal activity and executive functions after action-based cognitive remediation in bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 46, 1113–1121. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00901-7>.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E., 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 25, 46–59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>.
- Petersen, C.S., Miskowiak, K.W., 2021. Toward a transdiagnostic neurocircuitry-based biomarker model for pro-cognitive effects: challenges, opportunities, and next steps. *CNS Spectr.* 26, 333–337. <https://doi.org/10.1017/S1092852920000061>.
- Pomarol-Clotet, E., Alonso-Lana, S., Moro, N., Sarro, S., Bonnin, M.C., Goikolea, J.M., Fernández-Corcuera, P., Amann, B.L., Romaguera, A., Vieta, E., Blanch, J., McKenna, P.J., Salvador, R., 2015. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 206, 136–144. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152033>.
- Potvin, S., Gamache, L., Lungu, O., 2019. A functional neuroimaging meta-analysis of self-related processing in schizophrenia. *Front. Neurol.* 10, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00990>.
- Riley, M.R., Constantinidis, C., 2016. Role of prefrontal persistent activity in working memory. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnys.2015.00181>.
- Rotstein, D., Montalban, X., 2019. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 15, 287–300. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8>.
- Salagre, E., Vieta, E., 2021. Precision psychiatry: complex problems require complex solutions. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 52, 94–95. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.07.003>.
- Saldarini, F., Gottlieb, N., Stokes, P.R.A., 2022. Neural correlates of working memory function in euthymic people with bipolar disorder compared to healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 297, 610–622. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.084>.
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Vieta, E., 2017. Treatment of functional impairment in patients with bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0752-3>.
- Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Erus, G., Ruparel, K., Elliott, M.A., Gennatas, E.D., Hopson, R., Jackson, C., Prabhakaran, K., Bilker, W.B., Calkins, M.E., Loughhead, J., Smith, A., Roalf, D.R., Hakonarson, H., Verma, R., Davatzikos, C., Gur, R.C., Gur, R.E., 2013. Functional maturation of the executive system during adolescence. *J. Neurosci.* 33, 16249–16261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2345-13.2013>.
- Smits, M., 2021. MRI biomarkers in neuro-oncology. *Nat. Rev. Neurol.* 17, 486–500. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00510-y>.
- Soares, J.C., Mann, J.J., 1997. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 31, 393–432. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(97\)00016-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(97)00016-2).
- Soraggi-Frez, C., Santos, F.H., Albuquerque, P.B., Malloy-Diniz, L.F., 2017. Disentangling working memory functioning in mood states of bipolar disorder: a systematic review. *Front. Psychol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00574>.
- Szucs, D., Ioannidis, J.P., 2020. Sample size evolution in neuroimaging research: an evaluation of highly-cited studies (1990–2012) and of latest practices (2017–2018) in high-impact journals. *NeuroImage* 221, 117164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117164>.
- Teixeira, A.L., Colpo, G.D., Fries, G.R., Bauer, I.E., Selvaraj, S., 2019. Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert. Rev. Neurother.* 19, 67–81. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1550361>.
- Torres, I.J., Hidiroglu, C., Mackala, S.A., Ahn, S., Yatham, L.N., Ozerdem, E., Michalak, E.E., 2021. Metacognitive knowledge and experience across multiple cognitive domains in euthymic bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 64. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.31>.
- Vatansever, D., Manktelow, A.E., Sahakian, B.J., Menon, D.K., Stamatakis, E.A., 2017. Angular default mode network connectivity across working memory load. *Hum. Brain Mapp.* 38, 41–52. <https://doi.org/10.1002/hbm.23341>.
- Venkatasubramanian, G., Danivas, V., 2013. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: comparing apples and oranges Indian J. Psychiatry 55, 207. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.111475>.
- Wolfers, T., Doan, N.T., Kaufmann, T., Alnaes, D., Moberget, T., Agartz, I., Buitelaar, J.K., Ueland, T., Melle, I., Franke, B., Andreassen, O.A., Beckmann, C.F., Westlye, L.T., Marquand, A.F., 2018. Mapping the heterogeneous phenotype of schizophrenia and bipolar disorder using normative models. *JAMA Psychiatry* 75, 1146–1155. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2467>.
- Xi, C., Lai, J., Du, Y., Ng, C.H., Jiang, J., Wu, L., Zhang, P., Xu, Y., Hu, S., 2021. Abnormal functional connectivity within the reward network: a potential neuroimaging endophenotype of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 280, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.072>.



- Xu, N., Huggon, B., Saunders, K.E.A., 2020. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: impact of pharmacological treatment. *CNS Drugs* 34, 29–46. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>.
- Yaple, Z.A., Tolomeo, S., Yu, R., 2021. Mapping working memory-specific dysfunction using a transdiagnostic approach. *NeuroImage Clin.* 31, 102747 <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102747>.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Bond, D.J., Frey, B.N., Sharma, V., Goldstein, B.I., Beaulieu, S., Alda, M., Macqueen, G., Kozicky, J., Ravindran, A., Donovan, C.O., McIntosh, D., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R.S., Lam, R.W., Kanba, S., Lafer, B., Suppes, T., Calabrese, J.R., Vieta, E., 2018. 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. In: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) And International Society for Bipolar Disorders (ISBD), pp. 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>.
- Yuan, Y., Pan, X., Wang, R., 2021. Biophysical mechanism of the interaction between default mode network and working memory network. *Cogn. Neurodyn.* 15, 1101–1124. <https://doi.org/10.1007/s11571-021-09674-1>.
- Zamani, A., Carhart-Harris, R., Christoff, K., 2022. Prefrontal contributions to the stability and variability of thought and conscious experience. *Neuropsychopharmacology* 47, 329–348. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01147-7>.
- Zhang, L., Opmeer, E.M., Ruhé, H.G., Aleman, A., Van Der Meer, L., 2015. Brain activation during self- and other-reflection in bipolar disorder with a history of psychosis: comparison to schizophrenia. *NeuroImage Clin.* 8, 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.010>.
- Zhou, H.X., Chen, X., Shen, Y.Q., Li, L., Chen, N.X., Zhu, Z.C., Castellanos, F.X., Yan, C.G., 2020. Rumination and the default mode network: meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116287>.

## Regional resilience to brain changes in euthymic patients with bipolar disorder: Increased grey matter volumes in the temporal lobe.

D. Porta-Casteràs<sup>1,2,3</sup>, M. Vicent-Gil<sup>1,4</sup>, M. Serra-Blasco<sup>4,5</sup>, G. Navarra-Ventura<sup>6,7,8</sup>, B. Solé<sup>4,9</sup>, L. Montejo<sup>4,9</sup>, C. Torrent<sup>4,9</sup>, A. Martínez-Aran<sup>4,9</sup>, V. De la Peña-Arteaga<sup>1</sup>, D. Palao<sup>2,3,4</sup>, E. Vieta<sup>4,9</sup>, N. Cardoner<sup>1,3,4\*</sup>, M. Cano<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Sant Pau Mental Health Research Group, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Mental Health Department, Unitat de Neurociència Traslacional, Parc Tauli University Hospital, Institut d'Investigació i Innovació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Department of Psychiatry and Forensic Medicine, School of Medicine Bellaterra, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>CIBERSAM, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

<sup>5</sup>Programa eHealth IConnecta't, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup>Research Institute of Health Sciences (IUNICS), University of the Balearic Islands (UIB), Palma (Mallorca), Spain

<sup>7</sup>Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Son Espases University Hospital (HUSE), Palma (Mallorca), Spain

<sup>8</sup>CIBERES, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

<sup>9</sup>Bipolar and Depressive Disorders Unit, Hospital Clinic, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain.

### Abstract

Bipolar disorder (BD) is characterized by episodic mood dysregulation, although a significant portion of patients suffer persistent cognitive impairment during euthymia. Previous magnetic resonance imaging (MRI) research suggests BD patients may have accelerated brain aging, observed as lower grey matter volumes. How these neurostructural alterations are related to the cognitive profile of BD is unclear. We aim to explore this relationship in euthymic BD patients with multimodal structural neuroimaging. A sample of 27 euthymic BD patients and 24 healthy controls (HC) underwent structural grey matter MRI and diffusion-weighted imaging (DWI). BD patient's cognition was also assessed. FreeSurfer algorithms were used to obtain estimations of regional grey matter volumes. White matter pathways were reconstructed using TRACULA, and four diffusion metrics were extracted. ANCOVA models and t-tests were performed to compare BD patients and HC values of regional grey matter volume and diffusion metrics. Global brain measures were also compared. Bivariate Pearson correlations were explored between significant brain results and five cognitive domains. Euthymic BD patients showed higher ventricular volume and regional grey matter volumes in the left fusiform and bilateral parahippocampal gyri compared to HC. Higher grey matter volumes were correlated with greater executive function. Higher medial temporal volumes in euthymic BD patients may be a potential signature of brain resilience and cognitive adaptation to a putative illness neuroprogression. This knowledge should be integrated into further efforts to implement imaging into BD clinical management.

## Introduction

Bipolar disorder (BD) currently affects over 40 million people worldwide (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). Due to its early onset, chronicity, and recurrent symptomatology, the work productivity and quality of life of patients are severely affected (Fagiolini et al., 2013). Even during periods when clinical remission is achieved (i.e., euthymia), cognitive impairment is observed in more than 30 % of these patients (Cullen et al., 2016; Martínez-Arán et al., 2004; Tsapekos et al., 2021). These cognitive symptoms include difficulties in attention, verbal learning and memory, executive function, and social cognition, and pose a major obstacle to functional recovery (Sanchez-Moreno et al., 2017). Moreover, recent research has found a threefold increased risk of dementia in BD patients (Velosa et al., 2020), suggesting a concerning long-term neurodegenerative process (Musat et al., 2021).

The aetiology of the cognitive impairment in euthymic BD patients remains unclear. Although the impact of residual mood disturbances (Grunze and Born, 2020) and the use of psychotropic medication (Xu et al., 2020) are noteworthy, recent research suggests these cognitive impairments are not exclusively explained by these two factors (Cullen et al., 2019; Keramatian et al., 2021). In line with this idea, some cognitive impairments have also been observed in unaffected relatives of BD patients (Arts et al., 2008; Kjørstad et al., 2021). These findings suggest that an impaired cognitive endophenotype may be observable prior to illness onset and could signal an increased genetic vulnerability to develop BD (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019; Cattarinussi et al., 2022; Cullen et al., 2016; Woznica et al., 2022). The apparent state-independence of this cognitive pattern in BD (Leboyer et al., 2023; Villarreal et al., 2019) highlights its relevance as a distinguishable stable trait among these patients (Teixeira et al., 2019). In this regard, cognitive symptoms have been suggested as a potential prognostic marker (Bonnín et al., 2010). Recent literature has shown the impact of these cognitive deficits (e.g., in verbal memory and executive function) as predictors of future manic episodes in euthymic BD patients (Woznica et al., 2022). Similarly, affected cognitive profiles of BD patients are being explored as potential biomarkers of vulnerability to severe functional loss (Burdick and Millett, 2021). Cognitive impairments in BD are therefore an emerging treatment target (Miskowiak et al., 2022), though research exploring their relationship with structural brain changes is still limited.

Magnetic resonance imaging (MRI) offers a non-invasive up-to-date method to investigate the neurobiological underpinnings of psychiatric disorders (Gray et al., 2020). However, identifying BD imaging biomarkers is still challenging due to its cyclic nature and clinical heterogeneity. Consequently, there is a growing interest in evaluating more stable neural correlates, which could be only related to trait-like alterations observable in euthymic BD patients. Interestingly, this approach may partially avoid the influence of affective symptomatology on cognitive performance. In this sense, exploring state-independent alterations could foster the development of neurobiological diagnostic signatures, a step towards cost-effective precision psychiatry strategies during real clinical practice (Salagre et al., 2018). Previous neuroimaging research has consistently revealed that BD patients show a widespread pattern of grey matter alterations across the brain, including regions involved in emotion, cognition, and reward processing. Specifically, several studies have found that BD patients present lower grey matter metrics (either volume or thickness) in prefrontal, temporal, and insular cortices as well as in amygdala, hippocampus, and thalamus (Angelescu et al., 2023; Ching et al., 2022; Hibar et al.,

2018, 2016). These structural abnormalities, together with the cognitive impairment characteristic of BD patients, have been integrated under the “neuroprogression framework”. This model proposes that both pathological phenomena develop in parallel during the disease’s course (Librenza-Garcia et al., 2021), and reflect a cumulative neuronal loss resulting from an exacerbated induced stress during recurrent affective episodes, especially mania (Berk et al., 2011). Nonetheless, it is worth noting that pharmacological treatment has also been reported to significantly impact on cognitive performance (Vieta et al., 2018; Xu et al., 2020), and it may induce changes in neural structure (Hibar et al., 2018; Hozer et al., 2021). Therefore, pharmacological treatment has been postulated as one of the main modulators of BD neuroprogression (Cullen et al., 2019).

In contrast to the above, some recent studies do not fully support the idea of a progressive loss of grey matter (Abé et al., 2022) and cognitive function (Samamé et al., 2022) in all BD patients. These studies have identified significantly higher grey matter volumes (Macoveanu et al., 2021; Zhang et al., 2021) and a long-term progression in neuropsychological tests (Samamé et al., 2022) similar to healthy populations. Interestingly, current research suggests that this lack of consistency may arise from unaccounted heterogeneity in BD cognitive profiles (Macoveanu et al., 2021), as well as differences in treatment response (Rodríguez-Ramírez et al., 2021). For example, higher dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) thickness has been observed in cognitively impaired BD patients compared to cognitively preserved ones and healthy participants (Macoveanu et al., 2021). In addition, recent approaches employing metrics of predicted brain age (in contrast to chronological age) suggest early-stage BD patients may present a delayed brain maturation, which converged with an accelerated neuropsychological impairment (Chakrabarty et al., 2022).

Similar inconsistencies arise when exploring structural connectivity in bipolar patients. Using diffusion-weighted imaging (DWI), an MRI-based technique that allows us to infer the microstructural integrity of white matter tracts through metrics of water diffusion, early research proposed a fronto-limbic dysconnectivity as one of the key alterations in BD (O’Donoghue et al., 2017; Wang et al., 2008). However, recent meta-analytical and consortia-driven efforts suggest that white matter alterations are more widespread (Cheon et al., 2022; Favre et al., 2019). Interestingly, this pattern of white matter alterations was positively correlated to an earlier age of onset, longer illness duration, and antipsychotic and anticonvulsant medications, while they were negatively correlated to lithium prescription (Benno et al., 2016; Favre et al., 2019). Moreover, this profile of white matter abnormalities has also been observed in unaffected relatives of BD patients (Bora et al., 2021), as well as in the early stages of BD (Zovetti et al., 2023). These findings suggest that white matter alterations may be part of a heritable endophenotype rather than a component of neuroprogression. Although the available research is still inconclusive, a relationship between white matter microstructure alterations and poor cognitive performance has been suggested (Masuda et al., 2020).

In this study, we aim to assess the structural underpinnings of euthymic BD patients by means of a multimodal neuroimaging assessment, as well as to evaluate their association with the cognitive performance of this population. We will analyse DWI metrics and grey matter volumes to assess white matter integrity and regional volumetric alterations. Our focus will be on comparing euthymic BD patients with age- and gender-matched healthy controls (HC). This multimodal approach will provide novel insight into the neurobiological correlates of the cognitive

heterogeneity in BD. Additionally, it will further define structural features of BD in euthymic state, which are essential steps towards establishing the scientific background necessary for implementing imaging markers in clinical practice.

## Experimental Procedures

### Participants

We recruited twenty-seven adult euthymic patients with BD (17 Type I and 10 Type II) from the Mood Disorders Outpatient Unit of Parc Tauli University Hospital (Sabadell, Barcelona) and the Bipolar and Depressive Disorders Unit of Hospital Clinic (Barcelona). Euthymic status was assessed by a senior psychiatrist with an extensive experience in mood disorders. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17 (Hamilton, 1960)) and the Young Mania Rating Scale (YMRS (Young et al., 1978)) were used to assess potential residual depressive and manic symptomatology, respectively. None of the patients could exhibit manic symptoms (YMRS < 12, mean score = 1.59), and only subsyndromal depressive symptoms were allowed (HDRS-17 < 15, mean score = 6.15).

As a comparison sample, we recruited twenty-four HC from both the hospital and the local community through a recruitment campaign. The healthy controls were matched to the euthymic BD patients in terms of age and gender distribution. Participants from the HC group underwent a medical anamnesis and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders non-patient version (First and Gibbon, 2004) to rule out the possibility of current or lifetime psychiatric disorders and the use of psychotropic medication.

Exclusion criteria for both groups included: (1) presence or history of severe medical, neurological, intellectual, psychiatric disorders (other than BD in patients), substance abuse or dependence (except nicotine), and (2) contraindication to MRI scanning or abnormal MRI upon visual inspection. Regarding the patients' group, comorbidities of anxiety and eating disorders were not considered an exclusion criterion as long as BD was the main diagnosis and the primary reason for seeking assistance before euthymia. The main sociodemographic and clinical characteristics of both groups are summarized in Table 1. In order to better describe the medication load of BD patients, antipsychotic (Danivas and Venkatasubramanian, 2013), antidepressant (Hayasaka et al., 2015), and benzodiazepine (Ashton, 2002) doses were converted to their equivalents in chlorpromazine, fluoxetine, and diazepam, respectively.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples

	Bipolars (n=27)	Healthy Controls (n=24)	Between-group differences †
Age, years: mean ( $\pm$ SD)	48.49 (9.19)	43.75 (7.93)	-1.96 (p = 0.055)
Gender, male: n (%)	13 (48 %)	15 (60 %)	0.53(p = 0.467)
Bipolar diagnosis, Type I: n (%)	17 (63 %)	-	-
Eating disorder: n (%)	2 (7 %)	-	-
Kleptomania: n (%)	1 (4 %)	-	-
YMRS: mean ( $\pm$ SD)	1.59 ( $\pm$ 2.60)	1.00 ( $\pm$ 1.73)	-0.92 (p = 0.357)
HDRS-17: mean ( $\pm$ SD)	6.15 ( $\pm$ 2.76)	3 ( $\pm$ 3.23)	-3.71 (p = <0.001)
WHO-5: mean ( $\pm$ SD)	10.31 ( $\pm$ 3.87)	15.78 ( $\pm$ 3.68)	5.05 (p = <0.001)
Lifetime psychotic symptoms: n (%)	12 (44 %)	-	-
Age at onset, years: mean ( $\pm$ SD)	29.69 ( $\pm$ 11.03)	-	-
Duration of illness, years: mean ( $\pm$ SD)	18.80 ( $\pm$ 11.62)	-	-
Number of drugs: mean ( $\pm$ SD)	3.89 ( $\pm$ 0.49)	-	-
Typical antipsychotics: n (%)	0	-	-
Atypical Antipsychotics: n (%)	20 (74 %)	-	-
Anticonvulsants: n (%)	18 (66 %)	-	-
Lithium: n (%)	17 (63 %)	-	-
<b>Doses of psychotropic drugs (milligrams/day)</b>			
Chlorpromazine equivalents	n=20 278 ( $\pm$ 362)	-	-
Fluoxetine equivalents	n=16 45 ( $\pm$ 19)	-	-
Diazepam equivalents	n=14 19 ( $\pm$ 10)	-	-

YMRS = Young Mania Rating Scale; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; WHO-5 = World Health Organization Well-Being Index.

†Continuous variables analyzed by *t*-tests; categorical variables analyzed by X<sup>2</sup> test.

The study protocol received the approval of the Institutional Review Board of the Parc Tauli University Hospital and the Hospital Clinic of Barcelona and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent to participate in the study.

## Neuropsychological assessment

Patients underwent a neuropsychological battery. Raw scores were extracted and transformed into T-scores using normative data. Then, the following five cognitive indexes were created: Attention and working memory (Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III(Wechsler, 1997): Digit Span), verbal memory (California Verbal Learning Test (CVLT(Delis et al., 1987))), visual memory (Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF(Rey, 1941))), executive function

(Stroop Colour and Word Test (Stroop, 1935), Phonetic Verbal Fluency Test (FAS (Borkowski et al., 1967)), Trail Making Test (TMT (Partington and Leiter, 1949): Part B, Wisconsin Card Sorting Test (WCST (Grant and Berg, 2001))) and processing speed (WAIS-III (Wechsler, 1997): Digit Symbol-Coding, TMT (Partington and Leiter, 1949): Part A) (Table S1).

## Imaging acquisition and preprocessing

Imaging data were acquired with a 3-T scanner (Philips Ingenia, Best, The Netherlands) equipped with a 32-channel head coil. Acquisition parameters for the high-resolution T1-weighted three-dimensional turbo field echo anatomical image were as follows: number of slices = 240; slice thickness = 0.75 mm; flip angle = 8°; field of view = 240 x 240 mm; matrix size = 352 x 352 pixels; in-plane resolution = 0.68 x 0.68 mm<sup>2</sup>; echo time = 4.6 ms; repetition time = 9.8 ms. Diffusion-weighted images were obtained using a single-shot echo-planar sequence with 32 non-collinear directions. The scanning parameters were b-value = 1000 s/mm<sup>2</sup>; matrix size = 112 x 112 pixels; number of slices = 66; slice thickness = 2.20 mm; flip angle = 90°; field of view = 230 x 230 mm; in-plane resolution = 2.05 x 2.05 mm<sup>2</sup>; echo time 90 ms; repetition time = 9000 ms; phase-encode direction = P->A. A reverse phase-encode polarity sequence (i.e., phase-encode direction = A->P) was acquired for DWI distortion correction. In addition, a fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence was acquired to discard brain pathology and optimized T1-weighted images preprocessing. The imaging parameters were as follows: number of slices = 137; slice thickness = 2.4 mm; flip angle = 90°; field of view = 240 x 240 mm; matrix size = 240 x 240 pixels; in-plane resolution 1 x 1 mm<sup>2</sup>; echo time = 254 ms; repetition time = 4800 ms.

T1-weighted images were processed using the automated cortical reconstruction and volumetric segmentation procedures implemented in FreeSurfer version 7.2 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Briefly, FreeSurfer “recon-all” pipeline includes skull-stripping, bias field correction, intensity inhomogeneity correction, automated Talairach transformation, segmentation of subcortical white matter and grey matter, tessellation of the white matter-grey matter boundary, pial surface delimitation (optimized with FLAIR data), inflation and registration to a spherical atlas and cortical parcellation. Grey matter volumes for each of the 92 brain regions included in the Desikan-Killiany and Aseg atlases were extracted. Global measures of total grey matter, white matter, and ventricular volume were also computed for each participant. We used Freeview to control for quality as well as manually edit the images using the standard pipelines recommended by the FreeSurfer documentation. After inspecting and editing each image, we did not need to exclude any participants.

Afterwards, DWI images were processed using TRACULA (Yendiki, 2011) (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy), a FreeSurfer tool enabling an automatic reconstruction of major white matter pathways by means of global probabilistic tractography based on neighboring anatomical structures. In brief, “trac-all” pipeline includes eddy-current correction, B0 inhomogeneity correction with reverse-polarity images, DWI-T1 intra-subject registration, tensor fitting, inter-subject non-linear registration, anatomical pathway priors’ computation, ball-and-stick model fitting, and 42 pathways-of-interest reconstruction (Maffei et al., 2021). From each pathway, the weighted average of 4 diffusion metrics was extracted as indicators of white matter integrity: Fractional Anisotropy (FA), Mean Diffusivity (MD), Axial Diffusivity (AD), and Radial Diffusivity (RD). Reconstructed pathways were visually inspected to discard tracts with aberrant

trajectories. Tracts that were not correctly reconstructed for more than 90 % of the participants or participants with errors in more than 10 % of the tracts were excluded from further analyses. This led to the exclusion of 3 participants and 3 tracts (i.e., bilateral fornix and right corticospinal tract). Two additional participants were excluded due to either missing DWI data or observable white matter abnormalities. A total of 23 bipolar patients and 23 HC were deemed suitable for DWI analyses.

## Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using R version 4.1.0 (R Core Team R Foundation for Statistical Computing, 2021), and data normality distribution was tested using Shapiro-Wilk Tests.

## Surface-based morphometry

ANCOVA analyses were performed to assess between-group differences in grey matter volume in each region, controlling for total grey matter as a confounding covariate. Results were considered significant when surpassing a false discovery rate corrected threshold of  $pFDR < 0.05$ , accounting for 92 multiple comparisons. Additionally, three independent samples t-tests were conducted to explore differences in patient's total grey matter, white matter, and ventricular volume.

## Diffusion-weighted imaging

Between-group differences in diffusion metrics (i.e., FA, MD, AD, and RD) in each reconstructed white matter tract were assessed by means of independent samples t-tests. Results were considered significant when surpassing a false discovery rate corrected threshold of  $pFDR < 0.05$ , accounting for 156 multiple comparisons (i.e., 39 tracts x 4 metrics).

## Relationship with neuropsychological performance

The relationship between neuroimaging variables (i.e., brain volumetric and diffusion alterations) and neuropsychological performance (i.e., five cognitive domains) in patients with BD was tested using Bivariate Pearson correlation analyses. An exploratory statistical significance was set at a threshold of  $p < 0.05$ .

## Results

### Surface-based morphometry

Euthymic BD patients showed higher grey matter volumes in the left fusiform gyrus ( $F = 16.50$ ;  $pFDR = 0.017$ ) and the bilateral parahippocampal gyrus (Left:  $F = 12.22$ ;  $pFDR = 0.033$  / Right:  $F = 14.55$ ;  $pFDR = 0.019$ ) compared to matched HC (Figure 1). These results remained significant after controlling for age and sex. No brain regions were detected to have lower grey matter volumes in BD patients compared to HC. In addition, euthymic BD patients exhibited a higher total ventricular volume ( $t = -2.155$ ;  $p = 0.036$ ), although no significant differences were observed in total grey matter volume ( $p = 0.132$ ) and total white matter volume ( $p = 0.093$ ).



## Diffusion-weighted imaging

We did not identify any statistically significant difference between euthymic BD patients and HC.

## Relationship with neuropsychological performance

Euthymic BD patients showed scores one standard deviation below normative data in the verbal memory domain. Scores in the lower range of normality were also observed for executive function and visual memory (Table S1).

When correlating neuropsychological performance with those brain volumes showing differences in surface-based morphometry analysis, we observed that executive function of euthymic BD patients was positively correlated with the left fusiform ( $r = 0.493$ ;  $p = 0.010$ ; Figure 2A) and the left parahippocampal volumes ( $r = 0.393$ ;  $p = 0.047$ ; Figure 2B). Left fusiform correlation remained significant after controlling for age and sex, while left parahippocampal correlation only reached a trend-level significance ( $p = 0.056$ ).

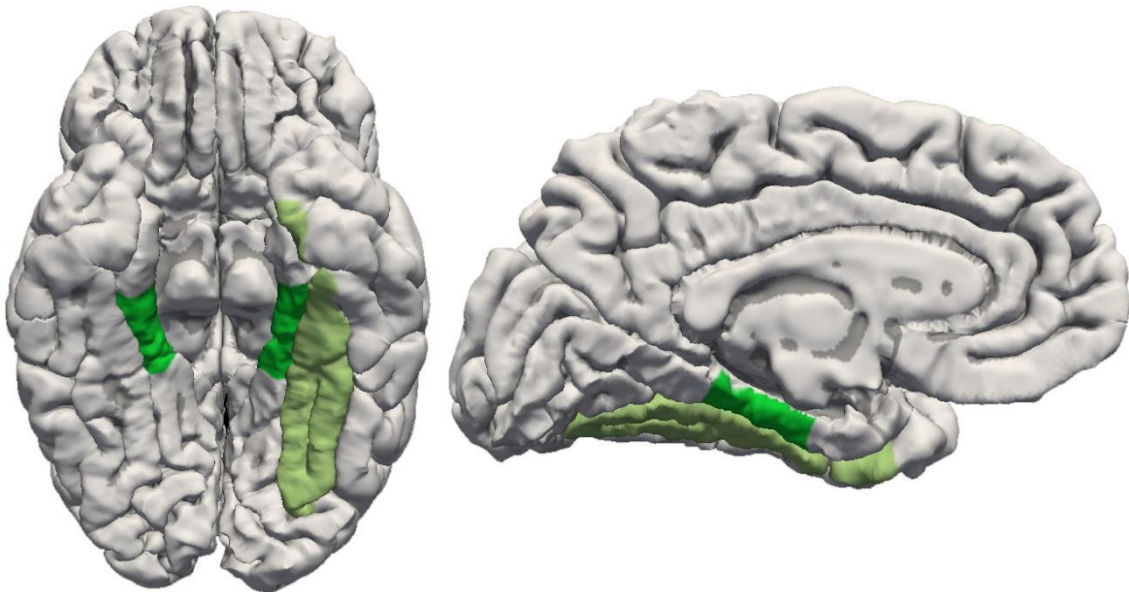
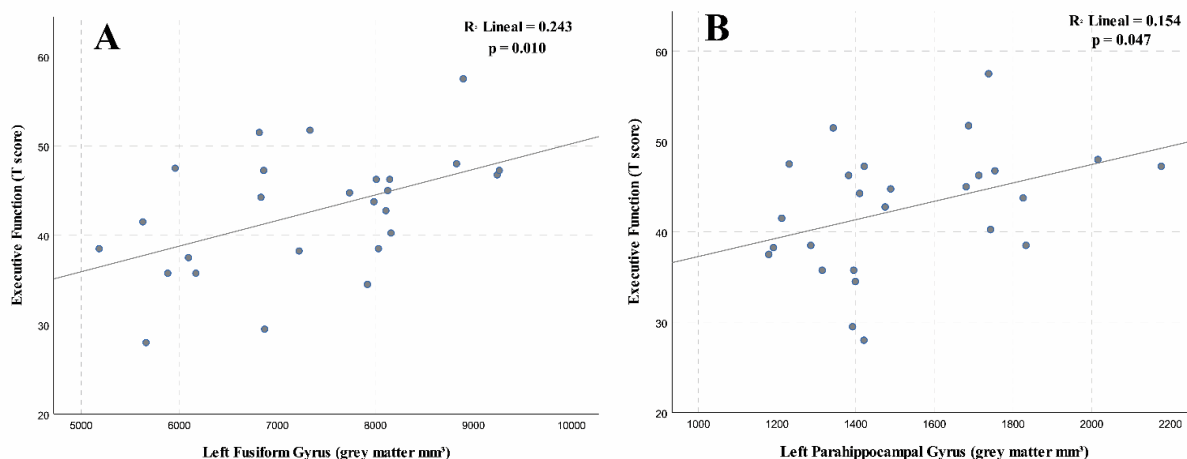


Figure 1. Brain regions showing higher grey matter volume in BD compared to HC. Parahippocampal gyrus is displayed in green, and fusiform gyrus in light green.



**Figure 2.** Grey matter volume in the left fusiform gyrus (A) and the left parahippocampal gyrus (B) related to executive function in bipolar disorder.

## Discussion

The present study examined the neurobiological underpinnings of euthymic BD patients and their relationship with cognitive performance. In terms of grey matter volumes, BD patients exhibited higher volumes in the left fusiform gyrus, as well as the bilateral parahippocampal gyrus in comparison to HC. Additionally, BD patients displayed a higher total ventricular volume although no brain regions presented lower grey matter volumes. No significant between-groups differences were found in diffusion metrics. Importantly, executive function positively correlated with grey matter volumes of the left fusiform gyrus and left parahippocampal gyrus.

Our analyses of regional grey matter volumes did not find any individual structure with a significantly lower volume in euthymic BD patients compared to HC. Nevertheless, the overall result of higher total ventricular volume in BD patients may be consistent with previous results indicating widespread lower grey matter volumes and cortical thickness (Angelescu et al., 2023; Ching et al., 2022; Hibar et al., 2018, 2016). Importantly, an increased total ventricular volume was the only significant neuroimaging feature observed in the largest longitudinal mega-analysis to date in BD (Abé et al., 2022). These findings suggest that ventricular volume may be a highly consistent indicator of global changes in grey and white matter (Grewal et al., 2023). Several authors interpret these results as a potential sign of accelerated brain aging in BD (Van Gestel et al., 2019; Zovetti et al., 2023), a phenomenon that may be shared with schizophrenia and neurodegenerative conditions such as multiple sclerosis, mild cognitive impairment, and dementia (Kaufmann et al., 2019). Recent efforts to translate this global alteration into a single metric have employed machine learning models trained with extensive datasets in order to measure, for each individual patient, to what extent the age predicted by the brain differs from the chronological age (i.e., predicted age difference; PAD) (Blake et al., 2023; Van Gestel et al., 2019). Using these models, BD patients showed a higher PAD (predicted brain age > chronological age), supporting the hypothesis of an accelerated brain-aging (Blake et al., 2023).

However, our results of regional structural alterations in BD point in an apparently opposite direction, with euthymic BD patients exhibiting higher grey matter volumes in the left fusiform gyrus and bilateral parahippocampal gyrus and no significant difference in white matter

integrity compared to HC. At this point, it should be noted that our regional grey matter statistical analyses were controlled by total grey matter volume. This approach subtracted the hypothetical effect of a global grey matter volume alteration and increased the sensitivity of our tests to volumetric regional differences relative to total volume (Peelle et al., 2012). This methodological standard may have led to different findings from those reported by studies assessing absolute (not corrected) differences in grey matter volume or grey matter volumes controlled by intracranial volume (Angelescu et al., 2023; Hibar et al., 2018). In addition, the largest longitudinal neuroimaging study to date suggested that both the fusiform and parahippocampal gyri may be the only brain regions with slower cortical thinning in BD patients compared to HC (Abé et al., 2022). This longitudinal finding, together with the previously indicated implications of controlling for total grey matter volume in our analyses, suggests that a plausible explanation for our cross-sectional results of higher grey matter volumes in euthymic BD may be a specific regional resilience within a model of accelerated brain aging. Interestingly, Abé et al., (2022) (Abé et al., 2022) proposed lithium, a first-line mood-stabilizing treatment in BD (Bartoli, 2023), as a potential causal agent of brain regional resilience in a context of neuroprogression. While compelling, this interpretation raises further questions regarding the neurobiological mechanism underlying these grey matter volumetric differences as well as its adaptive or maladaptive nature.

Although our research design does not allow us to shed light on the specific neurobiological causes of the structural grey matter alterations in BD, 17 out of 27 patients in our sample were actively receiving lithium as a pharmacological maintenance treatment. Therefore, one potential interpretation for the higher grey matter volumes showed by euthymic BD patients is the neuroprotective properties of lithium (Abé et al., 2020; Hozer et al., 2021; Torshin et al., 2022; Van Gestel et al., 2019). Besides its disease-modifying properties in BD, lithium has also recently been placed as a potential pharmacological candidate for cognitive decline in dementia due to its procognitive and neuroprotective effects (Terao et al., 2022). Moreover, previous neuroimaging research has indicated that lithium-medicated BD patients show a lower discrepancy between brain and chronological age, with no significant differences compared to HC, whereas no lithium-medicated patients exhibited higher PAD (Van Gestel et al., 2019). Regional grey matter volumetric analyses have also consistently supported this hypothesis and found higher grey matter volume and/or thickness in both cortical (Hibar et al., 2018; Hozer et al., 2021) and subcortical regions (Hibar et al., 2016), including but not restricted to the temporal lobe. However, further research including serum levels of lithium (Hsu et al., 2022), years of exposure to lithium, and exploring the clinical phenotype of patients' responsiveness to lithium is warranted to disentangle the relationship of lithium with neuroimaging findings in euthymic BD patients.

Regarding the relationship between brain measures and cognitive performance, our findings support the notion that higher volume in the fusiform and parahippocampal gyri is associated with greater executive function in euthymic BD patients. To our knowledge, this is the first study exploring the adaptive nature of higher grey matter volumes in BD. Indeed, our finding emerges as a potential compensatory neurobiological mechanism to conserve cognitive function despite a putative neuroprogression. Previous research has focused on frontal alterations (i.e., lower grey matter volumes or thickness and functional hypoactivation) as an attempt to elucidate the neurobiological underpinnings of BD cognitive symptoms (Macoveanu et al., 2021). However, even though executive functions are thought to rely more heavily on prefrontal regions (Friedman and Robbins, 2022), detrimental brain-aging related changes in executive function are also linked

to the integrity of grey matter in the temporal lobe (Manard et al., 2016). Similarly, research on aging in the general population suggests that medial temporal gyrus' grey matter measurements are among the best predictors of preserved cognition later in life (Saboo et al., 2022). Therefore, our finding of a significant relationship between a higher temporal grey matter volume and a greater executive performance in BD patients may be reflecting a neurostructural adaptation induced as a response to a frontal dysfunction in cognitive tasks. Following this line of thought, these results may be indicative of a temporal lobe adaptive compensatory mechanism to accelerated brain aging as an effort to preserve executive functions in BD.

Our study has several limitations. First, our small sample size may have led to modest statistical power to detect discreet differences between BD patients and HC. However, we were still able to identify significantly higher regional grey matter volumes in euthymic BD patients. Second, our DWI sequence with only 32 non-colinear directions, although acceptable by current standards (Kincses et al., 2020), may also have led to a poor signal-to-noise ratio limiting our capacity to replicate previous diffusion results. Third, although our sample was close to being free from psychiatric comorbidities and residual symptoms, non-neurological/non-severe health issues were not accounted for. In this sense, obesity is highly prevalent in BD and recent research suggests that its impact on grey matter and cognition considerably overlaps with BD effect (McWhinney et al., 2023). Fourth, medication is the usual “elephant in the room” when comparing patients and controls (Ilzarbe and Vieta, 2023). Although we have comprehensively described the active medication at the moment of evaluation, a larger sample and a more detailed registry (e.g., current dosage, serum levels and years in treatment) would be required in future research aiming to assess the impact of pharmacotherapy over BD brain structure, by stratifying according to treatments such as lithium that has well-described effects on brain grey matter. Finally, longitudinal measurements across affective states of BD, even though challenging, would provide a more accurate view of the neurobiological traits of BD (Vieta and Angst, 2021).

Our findings revealed that euthymic BD patients show a higher regional grey matter volume in the parahippocampus and the fusiform gyrus compared to HC. In combination with a ventricular enlargement and considering our methodological approach (i.e., controlling for total grey matter volume), these findings may suggest a regional brain resilience to a putative global neuroprogression effect in BD patients. Importantly, this is the first study to highlight the potential adaptive nature of these higher grey matter volumes due to their association with a more preserved executive function in BD. This research provides proof of the neurobiological correlates of the cognitive performance observed in BD. Further research is warranted to characterize the impact of this mechanism on disease trajectory and explore the role of medication, especially lithium, in this neural adaptation.

## References

- Abé, C., Ching, C.R.K., Liberg, B., Lebedev, A. V., Agartz, I., Akudjedu, T.N., Alda, M., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Benedetti, F., Berk, M., Bøen, E., Bonnin, C. del M., Breuer, F., Brosch, K., Brouwer, R.M., Canales-Rodríguez, E.J., Cannon, D.M., Chye, Y., Dahl, A., Dandash, O., Dannlowski, U., Dohm, K., Elvsåshagen, T., Fisch, L., Fullerton, J.M., Goikolea, J.M., Grotegerd, D., Haatveit, B., Hahn, T., Hajek, T., Heindel, W., Ingvar, M.,

- Sim, K., Kircher, T.T.J., Lenroot, R.K., Malt, U.F., McDonald, C., McWhinney, S.R., Melle, I., Meller, T., Melloni, E.M.T., Mitchell, P.B., Nabulsi, L., Nenadić, I., Opel, N., Overs, B.J., Panicelli, F., Pfarr, J.-K.K., Poletti, S., Pomarol-Clotet, E., Radua, J., Repple, J., Ringwald, K.G., Roberts, G., Rodriguez-Cano, E., Salvador, R., Sarink, K., Sarró, S., Schmitt, S., Stein, F., Suo, C., Thomopoulos, S.I., Tronchin, G., Vieta, E., Westlye, L.T., White, A.G., Yatham, L.N., Zak, N., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., Landén, M., 2022. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Biol. Psychiatry* 91, 582–592. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
- Abé, C., Liberg, B., Song, J., Bergen, S.E., Petrovic, P., Ekman, C.J., Sellgren, C.M., Ingvar, M., Landén, M., 2020. Longitudinal Cortical Thickness Changes in Bipolar Disorder and the Relationship to Genetic Risk, Mania, and Lithium Use. *Biol. Psychiatry* 87, 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.015>
- Angelescu, I., Brugger, S.P., Borgan, F., Kaar, S.J., Howes, O.D., 2023. The magnitude and variability of brain structural alterations in bipolar disorder : A double meta-analysis of 5534 patients and 6651 healthy controls. *J. Affect. Disord.* 291, 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.090>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–785. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Ashton, C.H., 2002. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. *The Ashton Manual*.
- Bartoli, F., 2023. The lithium paradox : declining prescription of the gold standard treatment for bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 147, 314–315. <https://doi.org/10.1111/acps.13525>
- Benno, B.C.M., Riemersma, R.F., Lek, V. Der, Burger, H., Cees, J., Groot, D., Drexhage, H.A., Nolen, W.A., Cerliani, L., Haarman, B.C.M. (‘Benno’), Riemersma – Van der Lek, R.F., Burger, H., de Groot, J.C., Drexhage, H.A., Nolen, W.A., Cerliani, L., 2016. Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder – A tract-based spatial statistics study. *J. Affect. Disord.* 203, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.040>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A.C., Dean, O.M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder : Focus on inflammation , oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia including 28 subphenotypes. *Cell* 173, 1705–1715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.046>. Corresponding
- Blake, K. V, Ntwatwa, Z., Kaufmann, T., Stein, D.J., Ipser, J.C., Groenewold, N.A., 2023. Advanced brain ageing in adult psychopathology : A systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *J. Psychiatr. Res.* 157, 180–191. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.011>

- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., Can, G., Zorlu, N., Ulas, G., Inal, N., Ozerdem, A., 2021. Structural dysconnectivity in offspring of individuals with bipolar disorder: The effect of co-existing clinical-high-risk for bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 281, 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.122>
- Borkowski, J.G., Benton, A.L., Spreen, O., 1967. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5, 135–140.
- Burdick, K.E., Millett, C.E., 2021. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 53, 4–6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.008>
- Cattarinussi, G., Delvecchio, G., Sambataro, F., Brambilla, P., 2022. The effect of polygenic risk scores for major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia on morphological brain measures: A systematic review of the evidence. *J. Affect. Disord.* 310, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.007>
- Chakrabarty, T., Frangou, S., Torres, I.J., Ge, R., Yatham, L.N., 2022. Brain age and cognitive functioning in first-episode bipolar disorder. *Psychol. Med.* 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291722002136>
- Cheon, E.J., Bearden, C.E., Sun, D., Ching, C.R.K.K., Andreassen, O.A., Schmaal, L., Veltman, D.J., Thomopoulos, S.I., Kochunov, P., Jahanshad, N., Thompson, P.M., Turner, J.A., van Erp, T.G.M., 2022. Cross disorder comparisons of brain structure in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and 22q11.2 deletion syndrome: A review of ENIGMA findings. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 76, 140–161. <https://doi.org/10.1111/pcn.13337>
- Ching, C.R.K.K., Hibar, D.P., Gurholt, T.P., Nunes, A., Thomopoulos, S.I., Abé, C., Agartz, I., Brouwer, R.M., Cannon, D.M., de Zwarte, S.M.C., Eyler, L.T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U.K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T.A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., Pauling, M.E., Paus, T., Radua, J., Soeiro-de-Souza, M.G., Tronchin, G., van Haren, N.E.M., Vieta, E., Walter, H., Zeng, L.L., Alda, M., Almeida, J., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Altimus, C., Bauer, M., Baune, B.T., Bearden, C.E., Bellani, M., Benedetti, F., Berk, M., Bilderbeck, A.C., Blumberg, H.P., Bøen, E., Bollettini, I., del Mar Bonnín, C., Brambilla, P., Canales-Rodríguez, E.J., Caseras, X., Dandash, O., Dannlowski, U., Delvecchio, G., Díaz-Zuluaga, A.M., Dima, D., Duchesnay, É., Elvsåshagen, T., Fears, S.C., Frangou, S., Fullerton, J.M., Glahn, D.C., Goikolea, J.M., Green, M.J., Grotegerd, D., Gruber, O., Haarman, B.C.M.M., Henry, C., Howells, F.M., Ives-Deliperi, V., Jansen, A., Kircher, T.T.J.J., Knöchel, C., Kramer, B., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Machado-Vieira, R., MacIntosh, B.J., Melloni, E.M.T.T., Mitchell, P.B., Nenadic, I., Nery, F., Nugent, A.C., Oertel, V., Ophoff, R.A., Ota, M., Overs, B.J., Pham, D.L., Phillips, M.L., Pineda-Zapata, J.A., Poletti, S., Polosan, M., Pomarol-Clotet, E., Pouchon, A., Quidé, Y., Rive, M.M., Roberts, G., Ruhe, H.G., Salvador, R., Sarró, S., Satterthwaite, T.D., Schene, A.H., Sim, K.,

- Soares, J.C., Stäblein, M., Stein, D.J., Tamnes, C.K., Thomaidis, G. V., Upegui, C.V., Veltman, D.J., Wessa, M., Westlye, L.T., Whalley, H.C., Wolf, D.H., Wu, M.J., Yatham, L.N., Zarate, C.A., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., Zwarte, S.M.C., Eyler, L.T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U.K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T.A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., Pauling, M.E., Paus, T., Radua, J., Soeiro-de-Souza, M.G., Tronchin, G., Haren, N.E.M., Vieta, E., Walter, H., Zeng, L.L., Alda, M., Almeida, J., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Altimus, C., Bauer, M., Baune, B.T., Bearden, C.E., Bellani, M., Benedetti, F., Berk, M., Bilderbeck, A.C., Blumberg, H.P., Bøen, E., Bollettini, I., Mar Bonnin, C., Brambilla, P., Canales-Rodríguez, E.J., Caseras, X., Dandash, O., Dannlowski, U., Delvecchio, G., Díaz-Zuluaga, A.M., Dima, D., Duchesnay, É., Elvsåshagen, T., Fears, S.C., Frangou, S., Fullerton, J.M., Glahn, D.C., Goikolea, J.M., Green, M.J., Grotegerd, D., Gruber, O., Haarman, B.C.M.M., Henry, C., Howells, F.M., Ives-Deliperi, V., Jansen, A., Kircher, T.T.J.J., Knöchel, C., Kramer, B., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Machado-Vieira, R., MacIntosh, B.J., Melloni, E.M.T.T., Mitchell, P.B., Nenadic, I., Nery, F., Nugent, A.C., Oertel, V., Ophoff, R.A., Ota, M., Overs, B.J., Pham, D.L., Phillips, M.L., Pineda-Zapata, J.A., Poletti, S., Polosan, M., Pomarol-Clotet, E., Pouchon, A., Quidé, Y., Rive, M.M., Roberts, G., Ruhe, H.G., Salvador, R., Sarró, S., Satterthwaite, T.D., Schene, A.H., Sim, K., Soares, J.C., Stäblein, M., Stein, D.J., Tamnes, C.K., Thomaidis, G. V., Upegui, C.V., Veltman, D.J., Wessa, M., Westlye, L.T., Whalley, H.C., Wolf, D.H., Wu, M.J., Yatham, L.N., Zarate, C.A., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2022. What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Hum. Brain Mapp.* 43, 56–82. <https://doi.org/10.1002/hbm.25098>
- Cullen, B., Smith, D.J., Deary, I.J., Pell, J.P., Keyes, K.M., Evans, J.J., 2019. Understanding cognitive impairment in mood disorders: mediation analyses in the UK Biobank cohort. *Br. J. Psychiatry* 215, 683–690. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.188>
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N.A., Deary, I.J., Pell, J.P., Smith, D.J., Evans, J.J., 2016. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 205, 165–181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- Danivas, V., Venkatasubramanian, G., 2013. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J. Psychiatry* 55, 207. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.111475>
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A., 1987. California verbal learning test research edition manual. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Fagiolini, A., Forgiione, R., Maccari, M., Cuomo, A., Morana, B., Catena, M., Osso, D., Pellegrini, F., Rossi, A., 2013. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 148, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
- Favre, P., Pauling, M., Stout, J., Hozer, F., Sarrazin, S., Alda, M., Alloza, C., Alonso-lana, S., Andreassen, O.A., Baune, B.T., Benedetti, F., Busatto, G.F., Caseras, X., Chaim-avancini, T.M., Ching, C.R.K., Dannlowski, U., Deppe, M., Eyler, L.T., Fatjo-vilas, M., Foley, S.F., Grotegerd, D., Hajek, T., Haukvik, U.K., Howells, F.M., Jahanshad, N., Kugel, H.,

- Lagerberg, T. V., Lawrie, S.M., Linke, J.O., Mcintosh, A., Melloni, E.M.T., Mitchell, P.B., Polosan, M., Pomarol-clotet, E., Repple, J., Roberts, G., Roos, A., Rosa, P.G.P., Salvador, R., Serpa, M.H., Sim, K., Stein, D.J., Sussmann, J.E., Temmingh, H.S., Thompson, P.M., Verdolini, N., Vieta, E., Wessa, M., Whalley, H.C., Zanetti, M. V., Leboyer, M., Henry, C., Duchesnay, E., Houenou, J., 2019. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder : evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals 44, 2285–2293. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0485-6>
- First, M.B., Gibbon, M., 2004. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II), in: *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Vol. 2: Personality Assessment*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, US, pp. 134–143.
- Friedman, N.P., Robbins, T.W., 2022. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology* 47, 72–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 9, 137–150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Grant, D.A., Berg, E.A., 2001. Test de clasificación de tarjetas Wisconsin. Manual. TEA EDICIONES, Madrid.
- Gray, J.P., Faculty, M., Eickhoff, S.B., Faculty, M., Fox, P.T., Antonio, S., 2020. Multimodal Abnormalities of Brain Structure and Function in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *Am. J. Psychiatry* 177, 422–434. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19050560.Multimodal>
- Grewal, S., McKinlay, S., Kapczynski, F., Pfaffenseller, B., Wollenhaupt-Aguiar, B., 2023. Biomarkers of neuroprogression and late staging in bipolar disorder: A systematic review. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 57, 328–343. <https://doi.org/10.1177/00048674221091731>
- Grunze, H., Born, C., 2020. The Impact of Subsyndromal Bipolar Symptoms on Patient's Functionality and Quality of Life. *Front. Psychiatry* 11, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00510>
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L.R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., Furukawa, T.A., 2015. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 180, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Doan, N.T., Jahanshad, N., Cheung, J.W., Ching, C.R.K., Versace, A., Bilderbeck, A.C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C.B., Abe, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Ben, E., Jimenez, E., Howells, F.M., Delvecchio, G., Temmingh, H., Starke, J., Almeida, J.R.C., Goikolea, J.M., Houenou, J., Beard, L.M.,



- Rauer, L., Abramovic, L., Bonnin, M., Ponteduro, M.F., Keil, M., Rive, M.M., Yao, N., Yalin, N., Najt, P., Rosa, P.G., Redlich, R., Trost, S., Hagenaars, S., Fears, S.C., Alonso-Lana, S., Van Erp, T.G.M., Nickson, T., Chaim-Avancini, T.M., Meier, T.B., Elvsashagen, T., Haukvik, U.K., Lee, W.H., Schene, A.H., Lloyd, A.J., Young, A.H., Nugent, A., Dale, A.M., Pfennig, A., McIntosh, A.M., Lafer, B., Baune, B.T., Ekman, C.J., Zarate, C.A., Bearden, C.E., Henry, C., Simhandl, C., McDonald, C., Bourne, C., Stein, D.J., Wolf, D.H., Cannon, D.M., Glahn, D.C., Veltman, D.J., Pomarol-Clotet, E., Vieta, E., Canales-Rodriguez, E.J., Nery, F.G., Duran, F.L.S., Busatto, G.F., Roberts, G., Pearlson, G.D., Goodwin, G.M., Kugel, H., Whalley, H.C., Ruhe, H.G., Soares, J.C., Fullerton, J.M., Rybakowski, J.K., Savitz, J., Chaim, K.T., Fatjó-Vilas, M., Soeiro-De-Souza, M.G., Boks, M.P., Zanetti, M. V., Otaduy, M.C.G., Schaufelberger, M.S., Alda, M., Ingvar, M., Phillips, M.L., Kempton, M.J., Bauer, M., Landén, M., Lawrence, N.S., Van Haren, N.E.M., Horn, N.R., Freimer, N.B., Gruber, O., Schofield, P.R., Mitchell, P.B., Kahn, R.S., Lenroot, R., Machado-Vieira, R., Ophoff, R.A., Sarró, S., Frangou, S., Satterthwaite, T.D., Hajek, T., Dannlowski, U., Malt, U.F., Arolt, V., Gattaz, W.F., Drevets, W.C., Caseras, X., Agartz, I., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2018. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry* 23, 932–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Van Erp, T.G.M., Rasmussen, J., Leonardo, C.D., Faskowitz, J., Haukvik, U.K., Hartberg, C.B., Doan, N.T., Agartz, I., Dale, A.M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C.J., Ingvar, M., Landén, M., Fears, S.C., Freimer, N.B., Bearden, C.E., Sprooten, E., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Emsell, L., Kenney, J., Scanlon, C., McDonald, C., Cannon, D.M., Almeida, J., Versace, A., Caseras, X., Lawrence, N.S., Phillips, M.L., Dima, D., Delvecchio, G., Frangou, S., Satterthwaite, T.D., Wolf, D., Houenou, J., Henry, C., Malt, U.F., BØen, E., Elvs'shagen, T., Young, A.H., Lloyd, A.J., Goodwin, G.M., Mackay, C.E., Bourne, C., Bilderbeck, A., Abramovic, L., Boks, M.P., Van Haren, N.E.M., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Bauer, M., Pfennig, A., Alda, M., Hajek, T., Mwangi, B., Soares, J.C., Nickson, T., Dimitrova, R., Sussmann, J.E., Hagenaars, S., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2016. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 21, 1710–1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hozer, F., Sarrazin, S., Laidi, C., Favre, P., Pauling, M., Cannon, D., McDonald, C., Emsell, L., Mangin, J.-F.F., Duchesnay, E., Bellani, M., Brambilla, P., Wessa, M., Linke, J., Polosan, M., Versace, A., Phillips, M.L., Delavest, M., Bellivier, F., Hamdani, N., D'albis, M.-A.A., Leboyer, M., Houenou, J., 2021. Lithium prevents grey matter atrophy in patients with bipolar disorder: an international multicenter study. *Psychol. Med.* 51, 1201–1210. <https://doi.org/10.1017/S0033291719004112>
- Hsu, C.W., Tsai, S.Y., Tseng, P.T., Liang, C.S., Vieta, E., Carvalho, A.F., Stubbs, B., Kao, H.Y., Tu, Y.K., Lin, P.Y., 2022. Differences in the prophylactic effect of serum lithium levels on depression and mania in bipolar disorder: A dose-response meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 58, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.01.112>
- Ilzarbe, L., Vieta, E., 2023. The elephant in the room: Medication as confounder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 71, 6–8. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.03.001>

- Kaufmann, T., van der Meer, D., Doan, N.T., Schwarz, E., Lund, M.J., Agartz, I., Alnæs, D., Barch, D.M., Baur-Streubel, R., Bertolino, A., Bettella, F., Beyer, M.K., Bøen, E., Borgwardt, S., Brandt, C.L., Buitelaar, J., Celius, E.G., Cervenka, S., Conzelmann, A., Córdova-Palomera, A., Dale, A.M., de Quervain, D.J.F., Di Carlo, P., Djurovic, S., Dørum, E.S., Eisenacher, S., Elvsåshagen, T., Espeseth, T., Fatouros-Bergman, H., Flyckt, L., Franke, B., Frei, O., Haatveit, B., Håberg, A.K., Harbo, H.F., Hartman, C.A., Heslenfeld, D., Hoekstra, P.J., Høgestøl, E.A., Jernigan, T.L., Jonassen, R., Jönsson, E.G., Kirsch, P., Kloszewska, I., Kolskår, K.K., Landrø, N.I., Le Hellard, S., Lesch, K.-P., Lovestone, S., Lundervold, A., Lundervold, A.J., Maglanoc, L.A., Malt, U.F., Mecocci, P., Melle, I., Meyer-Lindenberg, A., Moberget, T., Norbom, L.B., Nordvik, J.E., Nyberg, L., Oosterlaan, J., Papalino, M., Papassotiropoulos, A., Pauli, P., Pergola, G., Persson, K., Richard, G., Rokicki, J., Sanders, A.-M., Selbæk, G., Shadrin, A.A., Smeland, O.B., Soininen, H., Sowa, P., Steen, V.M., Tsolaki, M., Ulrichsen, K.M., Vellas, B., Wang, L., Westman, E., Ziegler, G.C., Zink, M., Andreassen, O.A., Westlye, L.T., 2019. Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nat. Neurosci.* 22, 1617–1623. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0471-7>
- Keramatian, K., Torres, I.J., Yatham, L.N., 2021. Neurocognitive functioning in bipolar disorder: What we know and what we don't. *Dialogues Clin. Neurosci.* 23, 29–38. <https://doi.org/10.1080/19585969.2022.2042164>
- Kincses, B., Spisák, T., Faragó, P., Király, A., Szabó, N., Veréb, D., Kocsis, K., Bozsik, B., Tóth, E., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2020. Brain MRI Diffusion Encoding Direction Number Affects Tract-Based Spatial Statistics Results in Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* 30, 512–522. <https://doi.org/10.1111/jon.12705>
- Kjærstad, H.L., Eikeseth, F.F., Vinberg, M., Kessing, L.V., Miskowiak, K., 2021. Neurocognitive heterogeneity in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives: associations with emotional cognition. *Psychol. Med.* 51, 668–679. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003738>
- Leboyer, M., Godin, O., Llorca, P.M., Aubin, V., Bellivier, F., Belzeaux, R., Etain, B., 2023. Key findings on bipolar disorders from the longitudinal FondaMental Advanced Center of Expertise-Bipolar Disorder (FACE-BD) cohort 307, 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.053>
- Librenza-Garcia, D., Suh, J.S., Watts, D.P., Ballester, P.L., Minuzzi, L., Kapczynski, F., Frey, B.N., 2021. Structural and Functional Brain Correlates of Neuroprogression in Bipolar Disorder. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 48, 197–213. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2020\\_177](https://doi.org/10.1007/7854_2020_177)
- Macoveanu, J., Freeman, K.O., Kjærstad, H.L., Knudsen, G.M., Kessing, L.V., Miskowiak, K.W., Olivia, K., Knudsen, G.M., Kessing, L.V., Woznica Miskowiak, K., 2021. Structural brain abnormalities associated with cognitive impairments in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 144, 379–391. <https://doi.org/10.1111/acps.13349>
- Maffei, C., Lee, C., Planich, M., Ramprasad, M., Ravi, N., Trainor, D., Urban, Z., Kim, M., Jones, R.J.J., Henin, A., Hofmann, S.G.G., Pizzagalli, D.A.A., Auerbach, R.P.P., Gabrieli, J.D.E.D.E., Whitfield-gabrieli, S., Greve, D.N.N., Haber, S.N.N., Yendiki, A., 2021. Using diffusion MRI data acquired with ultra-high gradient strength to improve tractography in

- routine-quality data. *Neuroimage* 245, 118706.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118706>
- Manard, M., Ali, M., Salmon, E., Collette, F., 2016. Relationship between grey matter integrity and executive abilities in aging. *Brain Res.* 1642, 562–580.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.045>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 262–270. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>
- Masuda, Y., Okada, G., Takamura, M., Shibasaki, C., Yoshino, A., Yokoyama, S., Ichikawa, N., Okuhata, S., Kobayashi, T., Yamawaki, S., Okamoto, Y., 2020. White matter abnormalities and cognitive function in euthymic patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Brain Behav.* 10, 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.1868>
- McWhinney, S.R., Abé, C., Alda, M., Benedetti, F., Bøen, E., del Mar Bonnin, C., Borgers, T., Brosch, K., Canales-Rodríguez, E.J., Cannon, D.M., Dannlowski, U., Diaz-Zuluaga, A.M., Dietze, L.M.F., Elvsåshagen, T., Eyler, L.T., Fullerton, J.M., Goikolea, J.M., Goltermann, J., Grotegerd, D., Haarman, B.C.M., Hahn, T., Howells, F.M., Ingvar, M., Jahanshad, N., Kircher, T.T.J., Krug, A., Kuplicki, R.T., Landén, M., Lemke, H., Liberg, B., Lopez-Jaramillo, C., Malt, U.F., Martyn, F.M., Mazza, E., McDonald, C., McPhilemy, G., Meier, S., Meinert, S., Meller, T., Melloni, E.M.T., Mitchell, P.B., Nabulsi, L., Nenadic, I., Opel, N., Ophoff, R.A., Overs, B.J., Pfarr, J.-K., Pineda-Zapata, J.A., Pomarol-Clotet, E., Raduà, J., Repple, J., Richter, M., Ringwald, K.G., Roberts, G., Ross, A., Salvador, R., Savitz, J., Schmitt, S., Schofield, P.R., Sim, K., Stein, D.J., Stein, F., Temmingh, H.S., Thiel, K., Thomopoulos, S.I., van Haren, N.E.M., Vargas, C., Vieta, E., Vreeker, A., Waltemate, L., Yatham, L.N., Ching, C.R.K., Andreassen, O.A., Thompson, P.M., Hajek, T., 2023. Mega-analysis of association between obesity and cortical morphology in bipolar disorders: ENIGMA study in 2832 participants. *Psychol. Med.* 1–11.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291723000223>
- Miskowiak, K.W., Seeberg, I., Jensen, M.B., Balanzá-Martínez, V., del Mar Bonnin, C., Bowie, C.R., Carvalho, A.F., Dols, A., Douglas, K., Gallagher, P., Hasler, G., Lafer, B., Lewandowski, K.E., López-Jaramillo, C., Martínez-Arán, A., McIntyre, R.S., Porter, R.J., Purdon, S.E., Schaffer, A., Stokes, P., Sumiyoshi, T., Torres, I.J., Van Rheenen, T.E., Yatham, L.N., Young, A.H., Kessing, L. V., Burdick, K.E., Vieta, E., 2022. Randomised controlled cognition trials in remitted patients with mood disorders published between 2015 and 2021: A systematic review by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord.* 24, 354–374.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.13193>
- Musat, E.M., Marlinge, E., Leroy, M., Oli, E., Magnin, E., 2021. Characteristics of Bipolar Patients with Cognitive Impairment of Suspected Neurodegenerative Origin: A Multicenter Cohort. *J. Pers. Med.* 11, 1183.
- O'Donoghue, S., Holleran, L., Cannon, D.M., McDonald, C., 2017. Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network

- analyses using diffusion MRI. *J. Affect. Disord.* 209, 217–228. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.015>
- Partington, J., Leiter, R., 1949. Partington's Pathway Test. *Psychol. Serv. Cent. J.* 1, 11–20.
- Peelle, J.E., Cusack, R., Henson, R.N.A., 2012. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60, 1503–1516. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.086>
- R Core Team R Foundation for Statistical Computing, 2021. R: A Language and Environment for Statistical Computing.
- Rey, A., 1941. L'examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol. (Geneve)*. 28, 286–340.
- Rodríguez-Ramírez, A.M., Cedillo-ríos, V., Becerra-Palars, C., Meza-Urzúa, F., Jiménez-Pavón, J., Morales-Cedillo, P., López-Titla, M.M., Sánchez-Segura, C.L., Martínez-Gudiño, M. de L., Ortega-Ortiz, H., Camarena-Medellin, B., 2021. Prefrontal cortical thickness and clinical characteristics of long-term treatment response to valproate in bipolar disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 317, 111382. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111382>
- Saboo, K. V, Hu, C., Varatharajah, Y., Przybelski, S.A., Reid, R.I., Schwarz, C.G., Graff-Radford, J., Knopman, D.S., Machulda, M.M., Mielke, M.M., Petersen, R.C., Arnold, P.M., Worrell, G.A., Jones, D.T., Jack Jr, C.R., Iyer, R.K., Vemuri, P., 2022. Deep learning identifies brain structures that predict cognition and explain heterogeneity in cognitive aging. *Neuroimage* 251, 119020. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119020>
- Salagre, E., Dodd, S., Aedo, A., Rosa, A., Amoretti, S., Pinzon, J., Reinares, M., Berk, M., Kapczinski, F.P., Vieta, E., Grande, I., 2018. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front. Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00641>
- Samamé, C., Cattaneo, B.L., Richaud, M.C., Strejilevich, S., Arahamian, I., 2022. The long-term course of cognition in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychol. Med.* 52, 217–228. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004517>
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Vieta, E., 2017. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0752-3>
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Teixeira, A.L., Colpo, G.D., Fries, G.R., Bauer, I.E., Selvaraj, S., 2019. Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert Rev. Neurother.* 19, 67–81. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1550361>
- Terao, I., Honyashiki, M., Inoue, T., 2022. Comparative efficacy of lithium and aducanumab for cognitive decline in patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 81, 101709. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101709>

- Torshin, I.Y., Gromova, O.A., Ostrenko, K.S., Filimonova, M. V, Gogoleva, I. V, Demidov, V.I., Kalacheva, A.G., 2022. Lithium Ascorbate as a Promising Neuroprotector: Fundamental and Experimental Studies of an Organic Lithium Salt. *Molecules* 27, 2253. <https://doi.org/10.3390/molecules27072253>
- Tsapekos, D., Strawbridge, R., Cella, M., Wykes, T., Young, A.H., 2021. Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder: Prevalence estimation and model selection for predictors of cognitive performance. *J. Affect. Disord.* 294, 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.036>
- Van Gestel, H., Franke, K., Petite, J., Slaney, C., Garnham, J., Helmick, C., Johnson, K., Uher, R., Alda, M., Hajek, T., 2019. Brain age in bipolar disorders: Effects of lithium treatment. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 53, 1179–1188. <https://doi.org/10.1177/0004867419857814>
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczinski, F., de Azevedo Cardoso, T., 2020. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr. Scand.* 141, 510–521. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Vieta, E., Angst, J., 2021. Bipolar disorder cohort studies: Crucial, but underfunded. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 47, 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.008>
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018. Bipolar disorders. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4, 18008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
- Villarreal, A.L., María, E., Morla, S., López, E.J., Vizcaíno, V.M., 2019. Progression of the functional deficit in a group of patients with bipolar disorder: a cluster analysis based on longitudinal data. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01050-9>
- Wang, F., Jackowski, M., Kalmar, J.H., Chepenik, L.G., Tie, K., Qiu, M., Gong, G., Pittman, B.P., Jones, M.M., Shah, M.P., Spencer, L., Papademetris, X., Constable, R.T., Blumberg, H.P., 2008. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *Br. J. Psychiatry* 193, 126–129.
- Wechsler, D., 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Editio. ed. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Woznica, K., Mariegaard, J., Simon, F., Miskowiak, K.W., Mariegaard, J., Jahn, F.S., Kjarstad, H.L., 2022. Associations between cognition and subsequent mood episodes in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 297, 176–188. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.044>
- Xu, N., Huggon, B., Saunders, K.E.A., 2020. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs* 34, 29–46. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>
- Yendiki, A., 2011. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front. Neuroinform.* 5. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00023>

- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Zhang, Y., Li, H., Shen, Z., Xu, C., Huang, Y., Wu, R., 2021. Healthy individuals vs patients with bipolar or unipolar depression in gray matter volume. *World J. Clin. Cases* 9, 1304–1317. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i6.1304>
- Zovetti, N., Rossetti, M.G., Perlini, C., Brambilla, P., Bellani, M., 2023. Brain ageing and neurodegeneration in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 323, 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.066>

## Supplementary Material

Table S1. Composition and consistency of cognitive indexes.

Cognitive index	Neuropsychological tests	Cronbach's alpha	Mean T (SD)
Attention and working memory	WAIS-III Digit Forward; WAIS-III Digit Backward	0.78	48.80 ( $\pm 8.31$ )
Verbal memory	CVLT Trials 1-5 total score; CVLT Delayed Free Recall	0.89	38.07 ( $\pm 10.48$ )
Visual memory	ROCF Memory	-	42.48 ( $\pm 10.99$ )
Executive function	Stroop Colour and Word Test Interference; FAS Total Score; TMT B; WCST Perseverative errors	0.65	42.63 ( $\pm 6.83$ )
Processing speed	WAIS-III Digit Symbol-Coding; TMT A	0.73	48.03 ( $\pm 5.92$ )

WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; CVLT = California Verbal Learning Test; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure; TMT = Trail Making Test; WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

# DISCUSIÓN GENERAL





El objetivo principal de la tesis era ampliar el conocimiento de las bases neurobiológicas del TB en estado de eutimia. Para ello se utilizaron **secuencias de fMRI** registrando la actividad cerebral durante tareas de **memoria de trabajo (n-back)** y de **procesamiento del yo** y secuencias de **MRI estructural (T1 y DWI)**. Estos datos se adquirieron en 27 pacientes eutímicos con TB y en 25 PS para valorar desviaciones de la normalidad en métricas de neuroimagen. Nuestras hipótesis iniciales anticipaban H<sub>1</sub>) menor activación en el dlPFC y mayor en el mPFC en TB durante la tarea n-back, H<sub>2</sub>) activación alterada en regiones mediales de la DMN en TB durante la tarea de procesamiento del yo, H<sub>3</sub>) menor volumen de sustancia gris en TB en regiones fronto-temporales y en índices de volumen total, H<sub>4</sub>) valores alterados de difusión en TB en tractos fronto-límbicos y/o interhemisféricos y H<sub>5</sub>) correlación entre las alteraciones estructurales y las funciones cognitivas en TB.

## 5.1 Resumen de resultados

En relación a las hipótesis planteadas, se obtuvieron los siguientes resultados:

H<sub>1</sub>) Los pacientes con TB, en comparación a los PS, presentaron **una hiperactivación (menor desactivación) en el vmPFC** en el contraste 2-back>1-back. No se observó ninguna hipoactivación significativa en pacientes con TB.

H<sub>2</sub>) Los pacientes con TB, en comparación a los PS, **no presentaron una activación alterada en la DMN** en el contraste yo>control. Sin embargo, los pacientes sí presentaron una tendencia a la **hiperactivación en el dlPFC** en este mismo contraste.

H<sub>3</sub>) En la comparación entre pacientes eutímicos con TB y PS, **no se observaron volúmenes de sustancia gris reducidos** en ninguna de las regiones valoradas. Tampoco se observaron reducciones en los índices globales de volumen de sustancia gris o volumen de sustancia blanca, pero sí que se detectó un **mayor volumen ventricular** en pacientes con TB. Como resultado principal, los pacientes con TB presentaron **volúmenes superiores a los PS en el parahipocampo bilateral y el giro fusiforme izquierdo**.

H<sub>4</sub>) En la comparación entre pacientes eutímicos con TB y PS, **no se observaron alteraciones estadísticamente significativas en ninguna de las métricas de difusión analizadas** (FA, AD, MD, RD).

H<sub>5</sub>) Se encontró una **correlación** significativa entre las diferencias estructurales presentes en los pacientes TB y su rendimiento cognitivo. Concretamente, los volúmenes del **parahipocampo y giro fusiforme izquierdos** correlacionaron positivamente con el dominio cognitivo valorando la **función ejecutiva** de los pacientes con TB.

## 5.2 Hallazgos en fMRI

### 5.2.1 Memoria de trabajo (n-back)

Los resultados en la tarea **n-back** replican el resultado de **falta de desactivación en el vmPFC** en pacientes con TB pero no la activación deficiente del dlPFC. Si bien ambos son los resultados más frecuentemente observados en pacientes con TB durante tareas de memoria de trabajo (Saldarini et al., 2022), investigaciones previas con muestras en diferentes estados anímicos sugieren que la activación deficiente en el dlPFC podría normalizarse en los pacientes cuando

estos se encuentran en un estado eutímico (Alonso-Lana et al., 2019; Pomarol-Clotet et al., 2015), lo que explicaría su ausencia en esta muestra. Por ello, el resultado de este estudio apoya la idea de la falta de desactivación en el vmPFC como **rasgo estable del TB** independiente del estado anímico. En cuanto a la relación de esta alteración con la hipótesis de neuroprogresión, estudios previos han detectado esta alteración en pacientes con TB diagnosticados después de su primer episodio maníaco (Goikolea et al., 2019) e incluso en familiares de primer grado sin psicopatología (Alonso-Lana et al., 2016b), sugiriendo que su aparición **no es una consecuencia de los episodios afectivos**.

En base a los perfiles de activación y desactivación observados (Figura 1, artículo 1) y a la bibliografía previa de n-back, los resultados se enmarcan en un contraste de memoria de trabajo en el que se **incrementa la activación de la CEN** (a la cual pertenece el dlPFC) a la vez que **se reduce en la DMN** (la cual contiene el vmPFC). Tener en cuenta las dinámicas de anticorrelación entre ambas redes se considera crucial para obtener una visión completa del funcionamiento cerebral en tareas de memoria de trabajo (Murphy et al., 2020), y podría ser una perspectiva necesaria para interpretar este resultado. En el caso de la DMN, su desactivación es común en tareas que requieren de atención a estímulos externos, estando el grado de esta desactivación estrechamente relacionado con el tipo de tarea y la cantidad de recursos atencionales y cognitivos necesarios para llevarla a cabo (Mayer et al., 2010). Asimismo, menores niveles de activación de la DMN se han visto asociados a un mejor rendimiento en tareas cognitivas dependientes de estímulos externos (Anticevic et al., 2010; Petersen y Miskowiak, 2021), planteando este perfil de baja activación o *low-firing* como requisito para un funcionamiento adaptativo (Anticevic et al., 2012; Yuan et al., 2021). Debido a su implicación en tareas introspectivas o estados mentales sin objetivo específico (*task-negative*), se ha sugerido que la activación persistente en la DMN durante tareas dirigidas a objetivos externos podría ejercer como “distractor”, planteándose un modelo de competición por recursos de procesamiento con la CEN (Koshino et al., 2023). Este efecto de interferencia podría deberse a **procesos rumiativos** intrusivos u otros **pensamientos espontáneos**, estrechamente vinculados a la activación de la DMN (Apazoglou et al., 2019; Marchetti et al., 2016) y con su efecto documentado sobre el rendimiento en tareas con requisitos atencionales altos (Kucyi et al., 2016). En la misma línea, un estudio reciente ha observado como, en pacientes con TB, la conectividad CEN-DMN durante una tarea cognitiva se relaciona con mayores niveles de rumiación (Chou et al., 2023). Por otra parte, y enfatizando en su importancia en tareas de memoria más allá de la atención a la tarea, existe evidencia indicando que los patrones de desactivación de la DMN codifican información sobre el nivel de detalle de los recuerdos que se experimentan durante tareas memorísticas (Sormaz et al., 2018).

Dentro de este contexto, el hallazgo de una desactivación deficiente de la DMN como única alteración en pacientes bipolares junto con una menor detección de señal en 1-back y 2-back y un mayor tiempo de reacción respalda la existencia de una relación entre la **desactivación de la DMN y el rendimiento** en tareas de memoria de trabajo. El hecho de que este resultado se encuentre en el contraste específico de carga en memoria de trabajo (2-back>1-back) contribuye a la relación del resultado con un **incremento en el esfuerzo cognitivo**.

### 5.2.2 Procesamiento del yo (*Self*)

El paradigma de procesamiento del yo indujo la **activación de la DMN y la desactivación de la CEN**. Esto coincide con el perfil de activación esperado en base a la bibliografía previa con la misma tarea en población general (Davey et al., 2016) y a las

características introspectivas y con baja dependencia de estímulos externos del paradigma (Smallwood et al., 2021). Este estudio es el primero en identificar una **mayor activación en el dlPFC, nodo de la CEN, en pacientes bipolares eutímicos** durante una tarea de procesamiento del yo. Si bien los resultados de este estudio no son directamente comparables con los escasos estudios previos en procesamiento del yo, debido a diferencias en los paradigmas y a las características clínicas de las muestras, cabe añadir que la mayor parte de ellos limitaron sus análisis a la DMN. La aproximación de análisis utilizada en nuestro estudio, sin limitaciones por ROIs, ha permitido observar esta alteración dentro del perfil de desactivación en tarea. Sin embargo, y como consecuencia de esta aproximación sin limitaciones regionales, el resultado quedó a las puertas de la significación con un valor  $p_{FWE}=0,053$ , lo que lo relega a la categoría de tendencia según criterios clásicos de inferencia estadística.

A diferencia del resultado en n-back, el resultado en procesamiento del yo no se encaja exclusivamente dentro de un clúster de desactivación. En cambio, este se extiende del dlPFC al clúster de activación en mPFC. Observando los mapas de activación por sujeto (Figura 2, artículo 1), se puede ver que los pacientes presentan un clúster reducido de desactivación en el dlPFC a la vez que una mayor extensión del clúster de activación en mPFC, con el resultado solapado entre ambos. Por tanto, el resultado podría estar reflejando una ineficiencia en la activación de la DMN durante la tarea de procesamiento del yo, requiriendo una mayor implicación prefrontal. El hecho de que esta región sea el dlPFC, especialmente implicado en regulación emocional automática (Braunstein et al., 2017), sugiere que el propio proceso de valoración del yo pueda poner en marcha procesos inconscientes de modulación del afecto en pacientes con TB. No obstante, estas interpretaciones son puramente especulativas y deberían ser exploradas con paradigmas de procesamiento del yo más complejos que el utilizado en el estudio (i.e. condiciones diferenciadas según valencia emocional de los rasgos de personalidad).

### 5.2.3 Transición entre DMN y CEN

Los procesos inducidos por ambos paradigmas podrían considerarse como **complementarios** tanto desde el punto de vista psicológico (atención a representaciones internas vs atención a estímulos externos) como neurobiológico (anticorrelación DMN-CEN). Explorando una interpretación conjunta, los resultados pueden entenderse como una **dificultad en alternar el reclutamiento de regiones prefrontales de ambas redes** en función de las demandas externas. La alteración observable mediante el análisis de fMRI sería, en ambos casos, interpretable como una activación persistente (desactivación deficiente) de la red opuesta. Este razonamiento lleva a pensar que podría tratarse **del mismo endofenotipo observado desde dos perspectivas funcionalmente opuestas**.

Para explorar si esta relación entre ambos resultados está presente en los datos de este estudio, se ha realizado un análisis adicional de correlación bivariada Pearson entre los valores de activación de los clústeres de **resultados en ambas tareas**. Como resultado, se ha observado una **correlación positiva** ( $r=0,347$   $p=0,012$ ) entre la activación del dlPFC en el contraste de procesamiento del yo (yo>control) y la activación de vmPFC durante la tarea de memoria de trabajo (2-back>1-back). Por tanto, las dificultades de desactivación en ambas tareas parecen estar relacionadas en esta muestra, reforzando la idea de un endofenotipo subyacente común. Esta hipótesis resulta especialmente atractiva si se tiene en cuenta que podría explicar desde una base

neurobiológica un factor en común entre dos procesos diferenciados que se han visto alterados en TB.

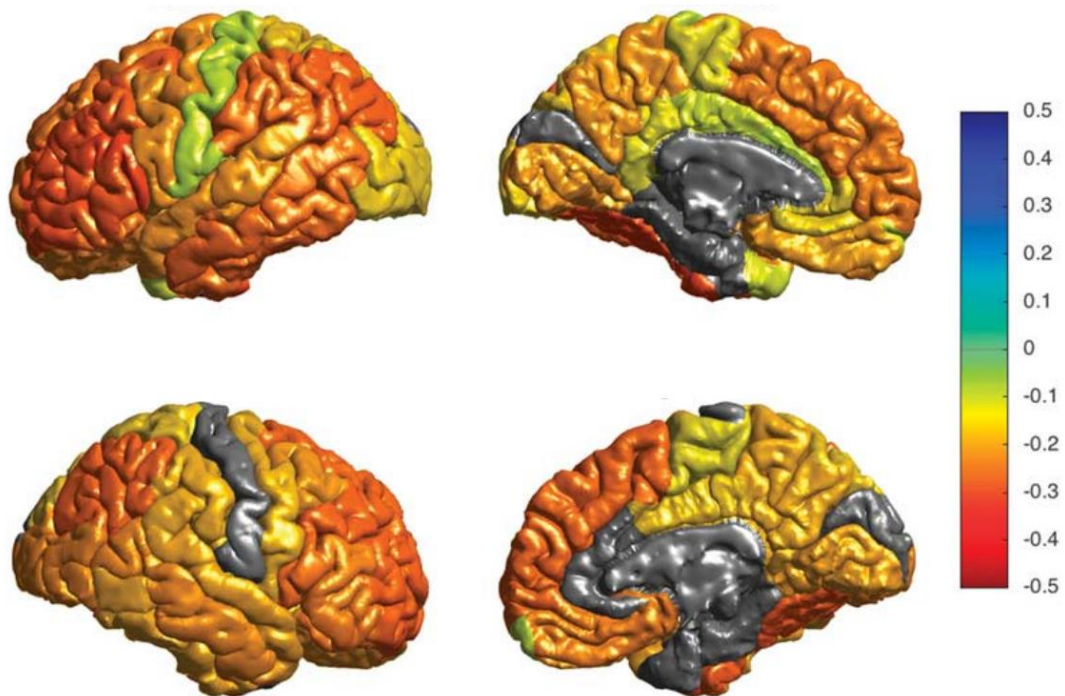
Si bien ambos paradigmas requieren de funciones cognitivas significativamente diferenciadas, se podría sugerir que alteraciones en funciones más básicas o transversales, como la flexibilidad cognitiva o el control atencional, podrían explicar o modular este hipotético endofenotipo compartido de desactivación deficiente. Los estudios sobre las bases neurales del procesamiento del yo en poblaciones sanas indican la importancia del mPFC como **intermediario entre representaciones internas y externas, modulador del PCC y nexo de coordinación de redes corticales** (Davey y Harrison, 2022). Cabe mencionar el artículo de Apazoglou et al. 2019, donde se explora una hipótesis similar de **control atencional** valorando si los pacientes con TB tienen alteraciones en la activación asociada específicamente al cambio de condición en una tarea del procesamiento del yo similar a la planteada en este estudio (Apazoglou et al., 2019). Su resultado indica un incremento de actividad en la corteza entorrinal - giro parahipocampal en pacientes con TB lo cual, si bien señala una diferenciación en la activación neuronal en TB durante el cambio de condiciones, no apoyaría de forma directa la hipótesis al respecto de la alternancia entre DMN-CEN en TB.

Es muy probable que los diseños de análisis evaluando diferencias de activación por regiones independientes no sean el planteamiento óptimo para investigar las dinámicas entre redes neuronales. Acorde con los resultados de la tesis, la bibliografía actual coincide en indicar la presencia de alteraciones en medidas de conectividad funcional entre la CEN, la DMN y la SN en pacientes con TB, mostrando una disfunción en lo que se conoce como el **modelo de la triple red** (Cattarinussi et al., 2023; Wang et al., 2020; Yoon et al., 2021). En líneas generales, las alteraciones entre redes más replicadas indican una **pérdida de anticorrelación DMN-CEN** y una **hiperconectividad DMN-SAL** (Yoon et al., 2021). Usando datos de múltiples paradigmas, un estudio reciente ha observado que los pacientes con TB presentan un menor reclutamiento del estado cerebral (i.e. patrón recurrente de activación y conectividad cerebral) característico de tareas con altas demandas cognitivas (incluyendo activación CEN y desactivación DMN) a la vez que una menor variabilidad entre estos estados cerebrales durante la alternancia de condiciones (Ye et al., 2023). Por tanto, métricas diseñadas específicamente para explorar la actividad y sincronización de redes neuronales refuerzan la importancia de la relación y segregación **DMN-CEN** en TB partiendo de diferentes modalidades de neuroimagen, y podrían constituir el siguiente paso en la definición de este endofenotipo.

### 5.3 Mayor volumen de sustancia gris en TB

A pesar de resultados previos sugiriendo la presencia de volúmenes reducidos de sustancia gris en regiones corticales y subcorticales, **nuestro estudio no ha encontrado volúmenes significativamente inferiores en pacientes** con TB comparados con PS. Diversos factores en el diseño del estudio podrían haber influido en este resultado negativo. Nuestro procedimiento de análisis principal, estrictamente regional, conlleva un elevado número de comparaciones múltiples (92) por las cuales es necesario corregir los resultados para evitar falsos positivos. Por lo tanto, solo aquellas diferencias entre grupos con un tamaño de efecto relativamente grande en alguna de las regiones cerebrales podrán sobrevivir la corrección estadística que debe aplicarse a los valores de significación. En cambio, los mega-análisis más recientes (Figura 12) parecen indicar que las

alteraciones estructurales en TB tienen un **tamaño de efecto pequeño-moderado** y están **distribuidas de forma difusa** a lo largo de la corteza y las regiones subcorticales (Ching et al., 2022). Nuestro resultado de un **volumen ventricular más elevado en pacientes con TB** como única indicación de pérdida de sustancia gris y/o sustancia blanca sería consistente con esta idea, siendo una medida que podría englobar este efecto difuso de reducción volumétrica general, especialmente a nivel subcortical. En consonancia con esta idea, el estudio multicéntrico longitudinal con más poder estadístico hasta la fecha ha observado como único cambio longitudinal indicativo de neuroprogresión un incremento en el volumen ventricular en los pacientes con TB (Abé et al., 2022) (Figura 13). Siguiendo la misma línea, un metaanálisis de los datos de estudios transversales indica que un volumen ventricular superior en pacientes con TB está entre los resultados más replicados y con mayor tamaño de efecto (Angelescu et al., 2021).



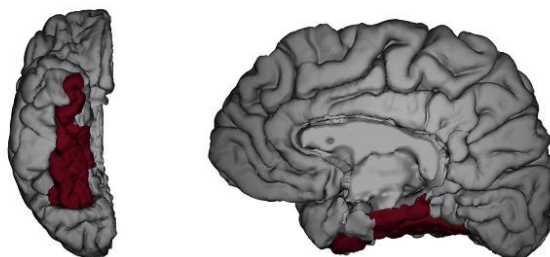
**Figura 12.** Resultados del mega-análisis del consorcio ENIGMA indicando las regiones con reducciones significativas de grosor cortical y volumen subcortical en pacientes con TB. Graduación de color según tamaño de efecto ( $PS < TB$ ) en valores  $d$  Cohen. Figura extraída de Hibar et al., 2018.

El segundo punto metodológico que podría explicar estas diferencias con respecto a resultados previos en estudios transversales de TB es la **inclusión de los valores totales de volumen de sustancia gris como covariable** del análisis. La inclusión de los valores totales de volumen intracraneal o volumen cerebral total son métodos habituales para controlar las diferencias de tamaño corporal y craneal en análisis que valoran posibles alteraciones cerebrales en diagnósticos neurológicos o psiquiátricos (Kijonka et al., 2020). En nuestro caso, debido a nuestro interés en las diferencias volumétricas regionales, se optó por usar el valor total de volumen de sustancia gris para corregir por la presencia de estos efectos así como de un efecto

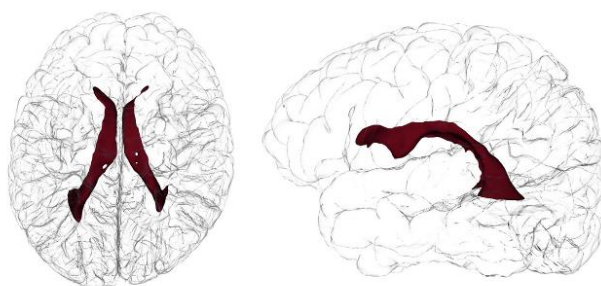
generalizado del TB sobre el volumen total de sustancia gris (Arnone et al., 2009). De esta forma, este modelo de análisis está optimizado para detectar **alteraciones en regiones cerebrales concretas** (Peelle et al., 2012), mientras se exploran las diferencias globales (volúmenes totales de sustancia gris, sustancia blanca o sistema ventricular) en análisis test-t complementarios. La lógica tras este enfoque es la de observar diferencias regionales añadidas a (o a pesar de) un hipotetizado efecto global en los valores de volumen de sustancia gris (Pernet, 2018), obteniendo medidas de volumen de cada región en relación al total de volumen de sustancia gris. Así pues, es posible que en estudios transversales previos los resultados observados en nuestra investigación se encontrasen enmascarados por los efectos del TB sobre el volumen global de sustancia gris.

Debido posiblemente a este enfoque estadístico diferenciado, este estudio ha detectado un **mayor volumen en el parahipocampo y el giro fusiforme de pacientes eutímicos con TB** en comparación con PS. Pese a la aparente discrepancia con investigaciones transversales previas, estos resultados van en la misma línea que el estudio longitudinal con más muestra publicado hasta la fecha dedicado a explorar los cambios longitudinales en pacientes con TB en comparación con el desarrollo normativo (Abé et al., 2022). En dicho estudio se observa como los participantes con TB, en promedio, pierden menos grosor cortical con el tiempo en el parahipocampo y el giro fusiforme, a la vez que incrementa de forma acelerada el volumen ocupado por el sistema ventricular en comparación con PS (Figura 13). Esto nos sugiere que el resultado observado en este estudio podría estar reflejando una **resiliencia regional al deterioro cerebral** progresivo (normativo y/o vinculado al trastorno) en pacientes con TB.

Menor pérdida de grosor cortical



Mayor dilatación ventricular



**Figura 13.** Resultados del mega-análisis longitudinal del consorcio ENIGMA indicando una menor pérdida de grosor cortical en el parahipocampo y giro fusiforme derecho y un crecimiento volumétrico acelerado de los ventrículos en pacientes con TB. Figura adaptada de Abé et al., 2022.

De forma similar a los argumentos dados por Abé et al., se podría sugerir que los mayores volúmenes de sustancia gris en TB podrían deberse al **efecto neuroprotector del tratamiento**

**con sales de litio.** Esta hipótesis se sustenta, a un nivel básico, en los estudios validando su capacidad neuroprotectora en modelos animales de toxicidad alcohólica (Torshin et al., 2022), hemorragia intracerebral (Liu et al., 2018) y accidente cerebrovascular (Almeida et al., 2022). Si bien las bases moleculares de este efecto no están aún establecidas, los efectos neuroprotectores del litio podrían ser resultado de su inhibición de la glucógeno sintasa cinasa  $3\beta$ , teniendo esta por resultado una reducción de procesos inflamatorios, de apoptosis y de disfunción mitocondrial y acentuando procesos neurotróficos y antioxidantes. La relación entre métricas neuroanatómicas y el tratamiento con litio en TB ha sido establecida previamente, si bien no se trata de un hallazgo consistente (Abé et al., 2022). Abé et al. 2022, observaron, con un diseño longitudinal, un incremento del grosor cortical occipital en pacientes con TB medicados con litio (Abé et al., 2020). Asimismo, resultados explorando volumen de sustancia gris indican que los pacientes con TB en tratamiento con litio presentan mayores volúmenes en **FuG**, ACC y MFG (Hozer et al., 2021), regiones subcorticales (Hibar et al., 2016; Lucini-Paioni et al., 2021) o en valores de sustancia gris total (Sun et al., 2018). Si bien esto plantea una explicación atractiva a los resultados observados en este estudio, la metodología utilizada no permite sortear los obstáculos que presenta la valoración de esta hipótesis. Elementos como la dosis acumulada de litio, los perfiles sintomatológicos de los pacientes y el efecto de otras familias de fármacos se deberían tener en cuenta en futuras investigaciones que quieran explorar la posible resiliencia neuroanatómica conferida por el litio en TB.

Por sí mismo, el resultado de un volumen incrementado en la sustancia gris de los giros parahipocampal y fusiforme de pacientes eutímicos con TB no aporta información sobre si esta aparente diferencia neuroanatómica resulta ventajosa o perjudicial para los pacientes. Habitualmente, un mayor volumen en sustancia gris se interpreta como una **mayor integridad** de las estructuras neuronales, lo cual se asocia intuitivamente a un mejor estado de salud y una mayor capacidad de funcionamiento (Just et al., 2022; Manard et al., 2016). Aun así, la relación positiva entre volumen y función no siempre se observa y algunos estudios han reportado la relación inversa en TB (Kozicky et al., 2013). Cabe tener en cuenta que, una mejor conservación (**resistencia a la atrofia**) o un proceso de desarrollo (**neurogénesis**) no son los únicos fenómenos que podrían explicar el resultado de un mayor volumen de sustancia gris. Debido a las alteraciones observadas en inflamación periférica en trastornos del estado de ánimo y la hipótesis de la **neuroinflamación** como factor patogénico en TB (Benedetti et al., 2020), se ha especulado que incrementos en volumen cortical podrían ser un reflejo de dichos procesos inflamatorios (Abé et al., 2022).

Por lo tanto, explorar la relación entre el volumen de sustancia gris incrementado en pacientes y el rendimiento cognitivo de los mismos, podría aportar evidencia científica relevante a la discusión sobre la potencial naturaleza adaptativa de un mayor volumen de sustancia gris en TB.

## 5.4 Cognición y volumen de sustancia gris

El resultado de **correlación positiva** entre **función ejecutiva** y **volúmenes de sustancia gris** incrementados en TB refuerza la idea de que estamos ante un rasgo neuroanatómico que resulta **adaptativo** para el mantenimiento de las funciones cognitivas. A mi entender, se trata del primer resultado de esta índole, lo cual podría ser visto como una primera



aproximación a un posible fenómeno de **plasticidad neuronal en TB** y como este podría constituir una vía para frenar el deterioro cognitivo asociado al trastorno.

Cabe remarcar que estos resultados no se encuentran en regiones tradicionalmente asociadas a las funciones ejecutivas. El PHG se caracteriza por su rol en procesos que requieren asociaciones contextuales y está estrechamente vinculado a funciones de procesamiento espacial o memoria episódica (Aminoff et al., 2013) así como a procesos de regulación emocional (Zhu et al., 2019). Por otra parte, el FuG está implicado en tareas visuales de alto nivel como el reconocimiento de caras, objetos o símbolos y el procesamiento del lenguaje (Zhang et al., 2016). Estudios previos explorando las bases neurobiológicas de la función ejecutiva en TB han centrado sus esfuerzos e hipótesis entorno a la integridad estructural de estructuras prefrontales. Si bien la dependencia de la función ejecutiva en estructuras prefrontales está extensamente documentada (Diamond, 2020), investigaciones previas sugieren, juntamente con el resultado de la propia tesis, que los pacientes con TB pueden presentar relaciones entre estructura y función diferenciadas de las que se observan en la población general (Abé et al., 2018). Por lo tanto, la relación entre el volumen de regiones tradicionalmente no vinculadas a las funciones ejecutivas y la puntuación en el dominio de función ejecutiva en pacientes con TB llevan a pensar en la posibilidad de un **mecanismo compensatorio** a la disfunción prefrontal observada en estudios previos (Lu et al., 2019).

Sin embargo, si bien estos datos respaldan la naturaleza adaptativa del volumen de sustancia gris en FuG y PHG, se valora que para indicar que estos se deben a un mecanismo compensatorio se debería observar el reclutamiento adicional de estas regiones durante procesos subyacentes a las funciones ejecutivas. No parece ser el caso durante tareas de memoria de trabajo, según los resultados de la propia tesis o aquellos publicados anteriormente (Yaple et al., 2021).

Finalmente comentar que el hecho de que estos resultados estructurales se relacionen específicamente con la conservación de la función ejecutiva les confiere un potencial valor, como resultado exploratorio, para futuros esfuerzos de investigación dedicados a identificar **biomarcadores de resiliencia o remisión** funcional en TB (Mogensen et al., 2022). Dicha importancia se desprende de la estrecha relación observada entre las funciones ejecutivas e indicadores de remisión funcional en TB como la reincorporación y el rendimiento laboral (Drakopoulos et al., 2020; O'Donnell et al., 2017). A su vez, la función ejecutiva se ha considerado el “canario en la mina” debido a su sensibilidad a alteraciones del estado de ánimo o perturbaciones de la salud somática (Diamond, 2020). Esta connotación de alteración temprana también podría trasladarse al TB, donde se han observado déficits después de primeros episodios y en descendientes directos de pacientes con TB (Valencia-Echeverry et al., 2022), lo cual sugiere que las deficiencias en funciones ejecutivas podrían identificarse como un endofenotipo cognitivo temprano en TB.

## 5.5 Resultados negativos en sustancia blanca

A pesar de estudios previos en TB reportando alteraciones de difusión en tractos de sustancia blanca (ver 1.2.1.2), esta investigación no ha conseguido replicar dichos resultados. Diversos factores han podido contribuir a una **falta de poder estadístico** que explicaría estos resultados negativos. El principal de ellos, siendo una problemática extendida en el campo de la neuroimagen, es el tamaño muestral pequeño. En nuestro caso en particular, 5 participantes tuvieron que ser excluidos de los análisis de DTI por problemas en la calidad de la imagen o en la

definición de los tractos realizada por el programa TRACULA. Al tratarse de una muestra ya ligeramente inferior a los 30 participantes por grupo, la pérdida de más datos probablemente haya tenido un impacto notable en la capacidad de encontrar resultados significativos. Añadido a esto, el modelo de análisis fue planteado sin tener en cuenta hipótesis a priori en lo que respecta a tractos (39) o métricas (4) de interés, lo cual implica una corrección más estricta por comparaciones múltiples. Como último punto en relación con estos datos de DWI, la secuencia se adquirió en 32 direcciones no colineales. Si bien este número está aceptado como apropiado para identificar diferencias entre grupos de pacientes, incrementar el número de direcciones adquiridas por encima de 50 hubiese permitido maximizar la relación señal/ruido (Kincses et al., 2020), obteniendo de tal forma unas imágenes de mayor calidad. De los tractos identificables mediante la reconstrucción de TRACULA, tres de ellos (los fórnix derecho e izquierdo y el tracto corticoespinal derecho) tuvieron que ser excluidos debido a la frecuencia de errores de reconstrucción. Desgraciadamente, el fórnix se encontraba entre los tractos sugeridos por la bibliografía existente, con alteraciones en métricas de difusión reportadas frecuentemente en pacientes con TB, pero no se ha podido valorar en el presente estudio debido a frecuentes errores de reconstrucción.

Si bien, tal y como se ha expuesto en el apartado de resultados, no se ha observado ningún resultado estadísticamente significativo en la comparación entre pacientes con TB y PS, el resultado más cercano a la significación concuerda con las hipótesis formuladas para esta tesis. Específicamente, se observó una diferencia ( $t = 2,04$ ,  $p$  no corregida = 0,047) en los valores de FA de la **subdivisión prefrontal del tronco del CC**, indicando valores inferiores en TB comparados con PS. Esta diferencia iría en la dirección esperada, sugiriendo una **falta de integridad en las conexiones interhemisféricas prefrontales** en los pacientes con TB. Un mega-análisis y un metaanálisis recientes (Favre et al., 2019; Zhao et al., 2022) coinciden en indicar que el CC, especialmente en sus regiones anteriores, es el tracto donde los valores de FA se encuentran más alterados (mayor tamaño de efecto) en TB. Esto refuerza la idea de que, de tener un poder estadístico mayor, se hubiesen detectado diferencias entre ambos grupos que hubiesen replicado resultados anteriores. Tal y como sugiere la bibliografía reciente (Videtta et al., 2023), se hubiese esperado que las diferentes regiones del CC se relacionasen con diferentes dominios, con las regiones anteriores relacionadas con la función ejecutiva y funciones de memoria visual o tareas influenciadas por aspectos motrices. Estas se plantean pues como futuras hipótesis para investigaciones subsiguientes.

## 5.6 Limitaciones y futuras líneas de investigación

La principal limitación del estudio es la **falta de poder estadístico**, derivado de un tamaño de muestra pequeño en comparación a los tamaños de efecto observados en este ámbito de investigación. Pese a que el tamaño de muestra está cercano o incluso ligeramente por encima del promedio en estudios de investigación de neuroimagen con muestras clínicas (Szucs y Ioannidis, 2020), continua siendo subóptimo para poder asegurar la generalización del resultado a la población investigada o minimizar la posibilidad de errores de tipo II. Es por ello que estudios posteriores con una mayor muestra deberán poner a prueba la replicabilidad de los resultados, especialmente en el caso del resultado observado durante la tarea de procesamiento del yo.

Las características de la muestra permiten valorar el efecto del TB minimizando la influencia de variables como la edad, el sexo y la sintomatología afectiva en la comparación de

grupos. Aun así, los pacientes con TB estaban siendo tratados con **diferentes pautas farmacológicas** durante la adquisición de datos del estudio, sustancias que han demostrado tener un efecto en variables de interés como los valores de volumen de sustancia gris (Lucini-Paioni et al., 2021), señal BOLD, métricas de difusión (Valizadeh et al., 2023) y rendimiento cognitivo (Sabater et al., 2016; Xu et al., 2020). Si bien se ha descrito la carga farmacológica presente en nuestra muestra, el estudio ha valorado las alteraciones de neuroimagen tal y como se presentan en una muestra que sigue el tratamiento habitual en nuestra comunidad, sin definir criterios de pautas farmacológicas para seleccionar los pacientes incluidos en el estudio. A pesar de ello, y en relación al resultado estructural de mayor volumen relativo en TB, se han planteado hipótesis sobre el posible efecto neuroprotector del litio sobre este. Estudios futuros diseñados con el objetivo de explorar dicha relación deberán utilizar una muestra suficientemente grande como para realizar análisis estratificados y obtener registros más detallados del uso de fármacos (años de tratamiento, dosis acumulada, niveles en sérum, etc.).

En lo que respecta al diseño global del estudio, la naturaleza **transversal** de las medidas limita la capacidad de interpretar de qué forma los resultados se posicionan en el marco de la neuroprogresión del TB. De forma similar, la forma óptima de confirmar que las alteraciones observadas constituyen un rasgo del TB independiente del estado anímico sería utilizando un modelo de **medidas repetidas o estratificado según estado clínico** en el cual se tomen las medidas de los pacientes en los 3 estados anímicos. Este tipo de diseños serían de especial interés con el paradigma de procesamiento del yo para comprobar, como se ha visto en la tarea n-back (Pomarol-Clotet et al., 2015), si se trata realmente de una alteración independiente del estado afectivo.

En cuanto a los paradigmas de fMRI utilizados, se escogieron las condiciones con los resultados más consistentes en memoria de trabajo para maximizar la comparabilidad con estudios previos. Sin embargo, la actividad del dlPFC durante tareas de memoria de trabajo depende de la carga que esta conlleva (i.e. número de dígitos a mantener en memoria), un factor que se ha propuesto como elemento explicativo de la variabilidad de los resultados observados en TB (Petersen y Miskowiak, 2021). De forma similar, la desactivación de la DMN en tareas de memoria de trabajo también se ha visto relacionada con el nivel de carga que implica la tarea (Mayer et al., 2010). La inclusión de **condiciones con una carga de memoria superior a 2-back** podría aportar evidencia de la viabilidad de dicha interpretación y una visión más precisa del efecto de la carga cognitiva sobre la alteración observada.

Para valorar el procesamiento del yo se escogió un paradigma validado en población general que induce de forma explícita juicios sobre el yo, utilizando rasgos de personalidad valorados como altamente relevantes pero de agradabilidad promedio (i.e. sin ser extremadamente positivos ni negativos) e incluyendo como condición control una tarea con los mismos estímulos pero sin ningún componente introspectivo. De esta forma se ha valorado la activación durante el procesamiento del yo minimizando el efecto de la valencia de los rasgos presentados. Como consecuencia, este diseño no permite determinar si el resultado observado está limitado a **rasgos de una valencia determinada**. La inclusión de estímulos y/o condiciones diferenciadas según valencia afectiva podría abrir la puerta a interesantes hipótesis sobre un potencial **sesgo negativo/positivo** de los pacientes durante la tarea.

Tal y como se ha discutido, los resultados de ambos paradigmas parecen responder a una desactivación deficiente de la DMN y la CEN, interpretable como una sincronización entre ambas

que no responde a la tarea que se está realizando. A pesar de plantear una perspectiva interesante, los paradigmas de fMRI utilizados no estaban diseñados con la intención de comparar ambos procesos. Futuros estudios podrán valorar de forma más efectiva esta hipótesis mediante paradigmas que contrasten de forma directa **procesos introspectivos y condiciones de alta carga cognitiva** y utilicen modelos de análisis con **métricas de conectividad de redes**. Estudios explorando la **integración de ambos resultados** en un mismo endofenotipo podrían revelar si su valoración conjunta abre nuevas oportunidades en la identificación de biomarcadores de neuroimagen en TB.



# CONCLUSIONES

---

La presente tesis ha expandido el conocimiento científico sobre las **alteraciones neurales que presentan los pacientes con TB durante fases de eutimia**, replicando resultados previos, realizando el hallazgo de una alteración que no había sido descrita previamente y sentando las bases de futuras hipótesis en este ámbito del conocimiento.

A continuación se presentan las conclusiones a las que se ha llegado con los estudios incluidos en el marco de la tesis doctoral:

- Los pacientes con TB en estado eutímico presentan una **desactivación deficiente del nodo anterior de la DMN (vmPFC)** durante tareas que requieren procesos de memoria de trabajo. Junto con resultados previos, esta alteración se consolida como un **rasgo estable en TB** y refuerza su viabilidad como candidato a biomarcador de neuroimagen en TB.
- Los pacientes con TB en estado eutímico presentan una **hiperactivación en un nodo frontal de la CEN (dlPFC)** durante el procesamiento del yo. Esto puede indicar el reclutamiento de regiones frontales adicionales para compensar una posible ineficiencia cortical en la DMN o bien reflejar la presencia de procesos espontáneos de modulación del afecto durante tareas introspectivas.
- Ambos resultados funcionales estaban correlacionados, sugiriendo un endofenotipo subyacente compartido de **desincronización en la relación entre la DMN y la CEN en función de las demandas** de tareas cognitivas e introspectivas.
- Los pacientes con TB en estado eutímico presentan **mayores volúmenes** de sustancia gris en la corteza del lóbulo temporal medial (**giros parahipocampal y fusiforme**) en comparación con los PS. Estas diferencias volumétricas estaban relacionadas con una mejor función ejecutiva, por lo que podrían suponer un **correlato neurobiológico de resiliencia al deterioro cognitivo** en TB.

# REFERENCIAS

---





- Abé, C., Ching, C.R.K., Liberg, B., Lebedev, A. V., Agartz, I., Akudjedu, T.N., Alda, M., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Benedetti, F., Berk, M., Bøen, E., Bonnín, C. del M., Breuer, F., Brosch, K., Brouwer, R.M., Canales-Rodríguez, E.J., Cannon, D.M., Chye, Y., Dahl, A., Dandash, O., Dannlowski, U., Dohm, K., Elvsåshagen, T., Fisch, L., Fullerton, J.M., Goikolea, J.M., Grotegerd, D., Haatveit, B., Hahn, T., Hajek, T., Heindel, W., Ingvar, M., Sim, K., Kircher, T.T.J., Lenroot, R.K., Malt, U.F., McDonald, C., McWhinney, S.R., Melle, I., Meller, T., Melloni, E.M.T., Mitchell, P.B., Nabulsi, L., Nenadić, I., Opel, N., Overs, B.J., Panicelli, F., Pfarr, J.-K.K., Poletti, S., Pomarol-Clotet, E., Radua, J., Repple, J., Ringwald, K.G., Roberts, G., Rodríguez-Cano, E., Salvador, R., Sarink, K., Sarró, S., Schmitt, S., Stein, F., Suo, C., Thomopoulos, S.I., Tronchin, G., Vieta, E., Westlye, L.T., White, A.G., Yatham, L.N., Zak, N., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., Landén, M., 2022. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Biol. Psychiatry* 91, 582-592. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
- Abé, C., Liberg, B., Song, J., Bergen, S.E., Petrovic, P., Ekman, C.J., Sellgren, C.M., Ingvar, M., Landén, M., 2020. Longitudinal Cortical Thickness Changes in Bipolar Disorder and the Relationship to Genetic Risk, Mania, and Lithium Use. *Biol. Psychiatry* 87, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.015>
- Abé, C., Rolstad, S., Petrovic, P., Ekman, C.J., Sparding, T., Ingvar, M., Landén, M., 2018. Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function. *Acta Psychiatr. Scand.* 138, 325-335. <https://doi.org/10.1111/acps.12922>
- Ahmed, Y.B., Al-Bzour, A.N., Alzghoul, S.M., Ibrahim, R.B., Al-Khalili, A.A., Al-Majali, G.N., Hamza, A.I., Al-Zamer, Y.S., Alhayek, K., Kofahi, R., Leffler, A., El Salem, K., Al Qawasmeh, M., 2023. Limbic and cortical regions as functional biomarkers associated with emotion regulation in bipolar disorder: A meta-analysis of neuroimaging studies. *J. Affect. Disord.* 323, 506-513. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.071>
- Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Flynn, M., Liu, R.T., Grant, D.A., Jager-Hyman, S., Whitehouse, W.G., 2009. Self-focused cognitive styles and bipolar spectrum disorders: Concurrent and prospective associations. *Int. J. Cogn. Ther.* 2, 354-372. <https://doi.org/10.1521/ijct.2009.2.4.354>
- Almeida, O.P., Singulani, M.P., Ford, A.H., Hackett, M.L., Etherton-Beer, C., Flicker, L., Hankey, G.J., De Paula, V.J.R., Penteadó, C.T., Forlenza, O. V., 2022. Lithium and Stroke Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Stroke Models in Rodents and Human Data. *Stroke* 53, 2935-2944. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039203>
- Alonso-Lana, S., Goikolea, J.M., Bonnín, C.M., Sarró, S., Segura, B., Amann, B.L., Monté, G.C., Moro, N., Fernandez-Corcuera, P., Maristany, T., Salvador, R., Vieta, E., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., 2016a. Structural and Functional Brain Correlates of Cognitive Impairment in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *PLoS One* 11, e0158867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158867>
- Alonso-Lana, S., Moro, N., McKenna, P.J., Sarró, S., Romaguera, A., Monté, G.C., Maristany, T., Goikolea, J.M., Vieta, E., Salvador, R., Pomarol-Clotet, E., 2019. Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 21, 449-457. <https://doi.org/10.1111/bdi.12767>
- Alonso-Lana, S., Valentí, M., Romaguera, A., Sarri, C., Sarró, S., Rodríguez-Martínez, A., Goikolea, J.M., Amann, B.L., Maristany, T., Salvador, R., Vieta, E., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2016b. Brain functional changes in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: evidence for default mode network dysfunction. *Psychol. Med.* 46,

- 2513-2521. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001148>
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Aminoff, E.M., Kveraga, K., Bar, M., 2013. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn. Sci.* 17, 379-390. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.009>
- Aminoff, S.R., Onyeka, I.N., Ødegaard, M., Simonsen, C., Lagerberg, T. V., Andreassen, O.A., Romm, K.L., Melle, I., 2022. Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in adults with bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 52, 2413-2425. <https://doi.org/10.1017/S003329172200201X>
- Anderson, N.H., 1968. Likableness Ratings of 555 Personality-Trait Words. *J. Pers. Soc. Psychol.* 9, 272-279. <https://doi.org/10.1037/h0025907>
- Angelescu, I., Brugger, S.P., Borgan, F., Kaar, S.J., Howes, O.D., 2021. The magnitude and variability of brain structural alterations in bipolar disorder: A double meta-analysis of 5534 patients and 6651 healthy controls. *J. Affect. Disord.* 291, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.090>
- Anticevic, A., Cole, M.W., Murray, J.D., Corlett, P.R., Wang, X.-J., Krystal, J.H., 2012. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn. Sci.* 16, 584-592. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>
- Anticevic, A., Repovs, G., Shulman, G.L., Barch, D.M., 2010. When less is more: TPJ and default network deactivation during encoding predicts working memory performance. *Neuroimage* 49, 2638-2648. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.008>
- Apazoglou, K., Küng, A.-L., Cordera, P., Aubry, J.-M., Dayer, A., Vuilleumier, P., Piguet, C., 2019. Rumination related activity in brain networks mediating attentional switching in euthymic bipolar patients. *Int. J. Bipolar Disord.* 7, 3. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0137-5>
- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S.M., Ebmeier, K.P., McIntosh, A.M., 2009. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: Meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195, 194-201. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059717>
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Moran, R., Henson, R., Glauche, V., Phillips, C., 2013. SPM12 Manual The FIL Methods Group ( and honorary members ). *Funct. Imaging Lab.* 475-1. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2006.02813.x>
- Ashton, C.H., 2002. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. *The Ashton Manual*.
- Assaf, R., Ouellet, J., Bourque, J., Stip, E., Leyton, M., Conrod, P., Potvin, S., 2022. A functional neuroimaging study of self-other processing alterations in atypical developmental trajectories of psychotic-like experiences. *Sci. Rep.* 12, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20129-3>
- Bartoli, F., 2023. The lithium paradox : declining prescription of the gold standard treatment for bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 147, 314-315. <https://doi.org/10.1111/acps.13525>
- Bearden, C.E., Shih, V.H., Green, M.F., Gitlin, M., Sokolski, K.N., Levander, E., Marusak, S., Hammen, C., Sugar, C.A., Altshuler, L.L., 2011. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: A prospective study. *Bipolar Disord.* 13, 323-333. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00928.x>
- Bech, P., 1996. The Bech, Hamilton and Zung Scales for Mood Disorders: Screening and Listening. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3->

642-61169-8

- Benedetti, F., Aggio, V., Pratesi, M.L., Greco, G., Furlan, R., 2020. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front. Psychiatry* 11, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00071>
- Berk, M., Post, R., Ratheesh, A., Gliddon, E., Singh, A., Vieta, E., Carvalho, A.F., Ashton, M.M., Berk, L., Cotton, S.M., McGorry, P.D., Fernandes, B.S., Yatham, L.N., Dodd, S., 2017. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry* 16, 236-244. <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
- Binkofski, F.C., Klann, J., Caspers, S., 2015. On the Neuroanatomy and Functional Role of the Inferior Parietal Lobule and Intraparietal Sulcus. *Neurobiology of Language*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407794-2.00004-3>
- Borkowski, J.G., Benton, A.L., Spreen, O., 1967. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5, 135-140.
- Braunstein, L.M., Gross, J.J., Ochsner, K.N., 2017. Explicit and implicit emotion regulation: A multi-level framework. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 12, 1545-1557. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx096>
- Brunoni, A.R., Vanderhasselt, M.A., 2014. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn.* 86, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008>
- Burdick, K.E., Millett, C.E., 2021. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 53, 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.008>
- Butterfield, R.D., Grad-Freilich, M., Silk, J.S., 2023. The role of neural self-referential processes underlying self-concept in adolescent depression: A comprehensive review and proposed neurobehavioral model. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 149, 105183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105183>
- Carvalho, A.F., Firth, J., Vieta, E., 2020. Bipolar Disorder. *N. Engl. J. Med.* 383, 58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Carvalho, A.F., Quevedo, J., McIntyre, R.S., Soeiro-De-Souza, M.G., Fountoulakis, K.N., Berk, M., Hyphantis, T.N., Vieta, E., 2015. Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: A comprehensive review. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18, 1-11. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu079>
- Cattarinussi, G., Di Giorgio, A., Moretti, F., Bondi, E., Sambataro, F., 2023. Dynamic functional connectivity in schizophrenia and bipolar disorder: A review of the evidence and associations with psychopathological features. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 127, 110827. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110827>
- Cazes, J., Dimick, M.K., Kennedy, K.G., Fiksenbaum, L., Zai, C.C., Patel, R., Islam, A.H., Tampakeras, M., Freeman, N., Kennedy, J.L., MacIntosh, B.J., Goldstein, B.I., 2021. Structural neuroimaging phenotypes of a novel multi-gene risk score in youth bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 289, 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.040>
- Ching, C.R.K.K., Hibar, D.P., Gurholt, T.P., Nunes, A., Thomopoulos, S.I., Abé, C., Agartz, I., Brouwer, R.M., Cannon, D.M., de Zwarte, S.M.C., Eyler, L.T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U.K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T.A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., Pauling, M.E., Paus, T., Radua, J., Soeiro-de-Souza, M.G., Tronchin, G., van Haren, N.E.M., Vieta, E., Walter, H., Zeng, L.L., Alda, M., Almeida, J., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Altimus, C., Bauer, M., Baune, B.T., Bearden, C.E., Bellani, M., Benedetti, F., Berk, M., Bilderbeck, A.C., Blumberg, H.P., Boen, E., Bollettini, I., del Mar Bonnin, C., Brambilla,

- P., Canales-Rodríguez, E.J., Caseras, X., Dandash, O., Dannlowski, U., Delvecchio, G., Díaz-Zuluaga, A.M., Dima, D., Duchesnay, É., Elvsåshagen, T., Fears, S.C., Frangou, S., Fullerton, J.M., Glahn, D.C., Goikolea, J.M., Green, M.J., Grotegerd, D., Gruber, O., Haarman, B.C.M.M., Henry, C., Howells, F.M., Ives-Deliperi, V., Jansen, A., Kircher, T.T.J.J., Knöchel, C., Kramer, B., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Machado-Vieira, R., MacIntosh, B.J., Melloni, E.M.T.T., Mitchell, P.B., Nenadic, I., Nery, F., Nugent, A.C., Oertel, V., Ophoff, R.A., Ota, M., Overs, B.J., Pham, D.L., Phillips, M.L., Pineda-Zapata, J.A., Poletti, S., Polosan, M., Pomarol-Clotet, E., Pouchon, A., Quidé, Y., Rive, M.M., Roberts, G., Ruhe, H.G., Salvador, R., Sarró, S., Satterthwaite, T.D., Schene, A.H., Sim, K., Soares, J.C., Stäblein, M., Stein, D.J., Tamnes, C.K., Thomaidis, G. V., Upegui, C.V., Veltman, D.J., Wessa, M., Westlye, L.T., Whalley, H.C., Wolf, D.H., Wu, M.J., Yatham, L.N., Zarate, C.A., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., Zwarte, S.M.C., Eyler, L.T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U.K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T.A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., Pauling, M.E., Paus, T., Radua, J., Soeiro-de-Souza, M.G., Tronchin, G., Haren, N.E.M., Vieta, E., Walter, H., Zeng, L.L., Alda, M., Almeida, J., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Altimus, C., Bauer, M., Baune, B.T., Bearden, C.E., Bellani, M., Benedetti, F., Berk, M., Bilderbeck, A.C., Blumberg, H.P., Bøen, E., Bollettini, I., Mar Bonnin, C., Brambilla, P., Canales-Rodríguez, E.J., Caseras, X., Dandash, O., Dannlowski, U., Delvecchio, G., Díaz-Zuluaga, A.M., Dima, D., Duchesnay, É., Elvsåshagen, T., Fears, S.C., Frangou, S., Fullerton, J.M., Glahn, D.C., Goikolea, J.M., Green, M.J., Grotegerd, D., Gruber, O., Haarman, B.C.M.M., Henry, C., Howells, F.M., Ives-Deliperi, V., Jansen, A., Kircher, T.T.J.J., Knöchel, C., Kramer, B., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Machado-Vieira, R., MacIntosh, B.J., Melloni, E.M.T.T., Mitchell, P.B., Nenadic, I., Nery, F., Nugent, A.C., Oertel, V., Ophoff, R.A., Ota, M., Overs, B.J., Pham, D.L., Phillips, M.L., Pineda-Zapata, J.A., Poletti, S., Polosan, M., Pomarol-Clotet, E., Pouchon, A., Quidé, Y., Rive, M.M., Roberts, G., Ruhe, H.G., Salvador, R., Sarró, S., Satterthwaite, T.D., Schene, A.H., Sim, K., Soares, J.C., Stäblein, M., Stein, D.J., Tamnes, C.K., Thomaidis, G. V., Upegui, C.V., Veltman, D.J., Wessa, M., Westlye, L.T., Whalley, H.C., Wolf, D.H., Wu, M.J., Yatham, L.N., Zarate, C.A., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2022. What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Hum. Brain Mapp.* 43, 56-82. <https://doi.org/10.1002/hbm.25098>
- Chou, T., Dougherty, D.D., Nierenberg, A.A., Ghaznavi, S., 2023. Rumination in Bipolar Disorder Associated with Brain Network and Behavioral Measures of Inhibitory Executive Control. *Acta Neuropsychiatr.* 1-15. <https://doi.org/10.1017/neu.2023.36>
- Christoff, K., Cosmelli, D., Legrand, D., Thompson, E., 2011. Clarifying the self: Response to Northoff. *Trends Cogn. Sci.* 15, 187-188. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.03.004>
- Collin, G., Bauer, C.C.C., Anteraper, S.A., Gabrieli, J.D.E., Molokotos, E., Mesholam-Gately, R., Thermenos, H.W., Seidman, L.J., Keshavan, M.S., Shenton, M.E., Whitfield-Gabrieli, S., 2021. Hyperactivation of Posterior Default Mode Network During Self-Referential Processing in Children at Familial High-Risk for Psychosis. *Front. Psychiatry* 12, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.613142>
- Cui, Q., Tang, Q., Chen, Y., Sheng, W., Yang, Y., Li, D., Deng, J., Wang, Y., Lu, F., Chen, H., 2022. Loss of superiority illusion in bipolar depressive disorder: A combined functional and structural MRI study. *J. Psychiatr. Res.* 151, 391-398. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.034>
- Cullen, B., Smith, D.J., Deary, I.J., Pell, J.P., Keyes, K.M., Evans, J.J., 2019. Understanding cognitive impairment in mood disorders: mediation analyses in the UK Biobank cohort. *Br. J. Psychiatry* 215, 683-690. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.188>
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N.A., Deary, I.J., Pell, J.P., Smith, D.J., Evans, J.J., 2016.

- Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 205, 165-181.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- Danivas, V., Venkatasubramanian, G., 2013. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J. Psychiatry* 55, 207.  
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.111475>
- Davey, C.G., Harrison, B.J., 2022. The self on its axis: a framework for understanding depression. *Transl. Psychiatry* 12, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01790-8>
- Davey, C.G., Pujol, J., Harrison, B.J., 2016. Mapping the self in the brain's default mode network. *Neuroimage* 132, 390-397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.022>
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A., 1987. California verbal learning test research edition manual. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Delvecchio, G., Dima, D., Frangou, S., 2015. The effect of ANK3 bipolar-risk polymorphisms on the working memory circuitry differs between loci and according to risk-status for bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 168, 188-196.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32294>
- Di Plinio, S., Perrucci, M.G., Aleman, A., Ebisch, S.J.H., 2020. I am Me: Brain systems integrate and segregate to establish a multidimensional sense of self. *Neuroimage* 205.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116284>
- Diamond, A., 2020. Executive functions, *Handbook of Clinical Neurology*.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00020-4>
- Dobri, M.L., Diaz, A.P., Selvaraj, S., Quevedo, J., Walss-Bass, C., Soares, J.C., Sanches, M., 2022. The Limits between Schizophrenia and Bipolar Disorder: What Do Magnetic Resonance Findings Tell Us? *Behav. Sci. (Basel)*. 12. <https://doi.org/10.3390/bs12030078>
- Drakopoulos, J., Sparding, T., Clements, C., Pålsson, E., Landén, M., 2020. Executive functioning but not IQ or illness severity predicts occupational status in bipolar disorder. *Int. J. Bipolar Disord.* 8. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0168-6>
- Drobinin, V., Slaney, C., Garnham, J., Propper, L., Uher, R., Alda, M., Hajek, T., 2019. Larger right inferior frontal gyrus volume and surface area in participants at genetic risk for bipolar disorders. *Psychol. Med.* 49, 1308-1315.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291718001903>
- Ebisch, S.J.H., Aleman, A., 2016. The fragmented self: imbalance between intrinsic and extrinsic self-networks in psychotic disorders. *The Lancet Psychiatry* 3, 784-790.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00045-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00045-6)
- Fagiolini, A., Forgione, R., Maccari, M., Cuomo, A., Morana, B., Catena, M., Osso, D., Pellegrini, F., Rossi, A., 2013. Prevalence , chronicity , burden and borders of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 148, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
- Favre, P., Baciú, M., Pichat, C., Bougerol, T., Polosan, M., 2014. FMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 165, 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.054>
- Favre, P., Pauling, M., Stout, J., Hozer, F., Sarrazin, S., Alda, M., Alloza, C., Alonso-lana, S., Andreassen, O.A., Baune, B.T., Benedetti, F., Busatto, G.F., Caseras, X., Chaim-avancini, T.M., Ching, C.R.K., Dannlowski, U., Deppe, M., Eyler, L.T., Fatjo-vilas, M., Foley, S.F., Grotegerd, D., Hajek, T., Haukvik, U.K., Howells, F.M., Jahanshad, N., Kugel, H., Lagerberg, T. V., Lawrie, S.M., Linke, J.O., McIntosh, A., Melloni, E.M.T., Mitchell, P.B., Polosan, M., Pomarol-clotet, E., Repple, J., Roberts, G., Roos, A., Rosa, P.G.P., Salvador,

- R., Serpa, M.H., Sim, K., Stein, D.J., Sussmann, J.E., Temmingh, H.S., Thompson, P.M., Verdolini, N., Vieta, E., Wessa, M., Whalley, H.C., Zanetti, M. V, Leboyer, M., Henry, C., Duchesnay, E., Houenou, J., 2019. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder : evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals 44, 2285-2293. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0485-6>
- Favre, S., Aubry, J.M., Richard-Lepouriel, H., 2023. Perceived public stigma and perceived public exposure by persons living with bipolar disorder: A qualitative study. *Int. J. Soc. Psychiatry* 69, 378-387. <https://doi.org/10.1177/00207640221093495>
- Fernández-Corcuera, P., Salvador, R., Monté, G.C., Salvador Sarró, S., Goikolea, J.M., Amann, B., Moro, N., Sans-Sansa, B., Ortiz-Gil, J., Vieta, E., Maristany, T., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2013. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *J. Affect. Disord.* 148, 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.009>
- Ganzola, R., Nickson, T., Bastin, M.E., Giles, S., Macdonald, A., Sussmann, J., McIntosh, A.M., Whalley, H.C., Duchesne, S., 2017. Longitudinal differences in white matter integrity in youth at high familial risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 19, 158-167. <https://doi.org/10.1111/bdi.12489>
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 9, 137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Ghaznavi, S., Chou, T., Dougherty, D.D., Nierenberg, A.A., 2023. Differential patterns of default mode network activity associated with negative and positive rumination in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 323, 607-616. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.014>
- Ghaznavi, S., Deckersbach, T., 2012. Rumination in bipolar disorder: evidence for an unquiet mind. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2, 1-11. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-2>
- Gitlin, M.J., Miklowitz, D.J., 2017. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J. Affect. Disord.* 209, 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021>
- Goikolea, J.M., Dima, D., Landín-Romero, R., Torres, I., DelVecchio, G., Valentí, M., Amann, B.L., Bonnín, C.M., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Frangou, S., Vieta, E., 2019. Multimodal Brain Changes in First-Episode Mania: A Voxel-Based Morphometry, Functional Magnetic Resonance Imaging, and Connectivity Study. *Schizophr. Bull.* 45, 464-473. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby047>
- Gold, A.K., Otto, M.W., Deckersbach, T., Sylvia, L.G., Nierenberg, A.A., Kinrys, G., 2018. Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. *Am. J. Addict.* 27, 188-201. <https://doi.org/10.1111/ajad.12713>
- Goldberg, J.F., Harrow, M., 2011. A 15-year prospective follow-up of bipolar affective disorders: Comparisons with unipolar nonpsychotic depression. *Bipolar Disord.* 13, 155-163. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00903.x>
- Gordovez, F.J.A., McMahon, F.J., 2020. The genetics of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 25, 544-559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Goto, M., Abe, O., Hagiwara, A., Fujita, S., Kamagata, K., Hori, M., Aoki, S., Osada, T., Konishi, S., Masutani, Y., Sakamoto, H., Sakano, Y., Kyogoku, S., Daida, H., 2022. Advantages of Using Both Voxel-and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magn. Reson. Med. Sci.* 21, 41-57. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0096>

- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *Lancet* 387, 1561-1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Grant, D.A., Berg, E.A., 2001. Test de clasificación de tarjetas Wisconsin. Manual. TEA EDICIONES, Madrid.
- Grotzinger, A.D., Mallard, T.T., Liu, Z., Seidlitz, J., Ge, T., Smoller, J.W., 2023. Multivariate genomic architecture of cortical thickness and surface area at multiple levels of analysis. *Nat. Commun.* 14. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36605-x>
- Grunze, H., Born, C., 2020. The Impact of Subsyndromal Bipolar Symptoms on Patient's Functionality and Quality of Life. *Front. Psychiatry* 11, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00510>
- Gu, H., Hu, Y., Chen, X., He, Y., Yang, Y., 2019. Regional excitation-inhibition balance predicts default-mode network deactivation via functional connectivity. *Neuroimage* 185, 388-397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.055>
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hartberg, C.B., Sundet, K., Rimol, L.M., Haukvik, U.K., Lange, E.H., Nesvåg, R., Dale, A.M., Melle, I., Andreassen, O.A., Agartz, I., 2011. Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 17, 1080-1093. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001081>
- Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L.R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., Furukawa, T.A., 2015. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J. Affect. Disord.* 180, 179-184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>
- Heilbronner, S.R., Haber, S.N., 2014. Frontal cortical and subcortical projections provide a basis for segmenting the cingulum bundle: Implications for neuroimaging and psychiatric disorders. *J. Neurosci.* 34, 10041-10054. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5459-13.2014>
- Herold, D., Usnich, T., Spengler, S., Sajonz, B., Bauer, M., Bermppohl, F., 2017. Decreased medial prefrontal cortex activation during self-referential processing in bipolar mania. *J. Affect. Disord.* 219, 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.065>
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Doan, N.T., Jahanshad, N., Cheung, J.W., Ching, C.R.K., Versace, A., Bilderbeck, A.C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C.B., Abe, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Ben, E., Jimenez, E., Howells, F.M., Delvecchio, G., Temmingh, H., Starke, J., Almeida, J.R.C., Goikolea, J.M., Houenou, J., Beard, L.M., Rauer, L., Abramovic, L., Bonnin, M., Ponteduro, M.F., Keil, M., Rive, M.M., Yao, N., Yalin, N., Najt, P., Rosa, P.G., Redlich, R., Trost, S., Hagenaars, S., Fears, S.C., Alonso-Lana, S., Van Erp, T.G.M., Nickson, T., Chaim-Avancini, T.M., Meier, T.B., Elvsashagen, T., Haukvik, U.K., Lee, W.H., Schene, A.H., Lloyd, A.J., Young, A.H., Nugent, A., Dale, A.M., Pfennig, A., McIntosh, A.M., Lafer, B., Baune, B.T., Ekman, C.J., Zarate, C.A., Bearden, C.E., Henry, C., Simhandl, C., McDonald, C., Bourne, C., Stein, D.J., Wolf, D.H., Cannon, D.M., Glahn, D.C., Veltman, D.J., Pomarol-Clotet, E., Vieta, E., Canales-Rodriguez, E.J., Nery, F.G., Duran, F.L.S., Busatto, G.F., Roberts, G., Pearlson, G.D., Goodwin, G.M., Kugel, H., Whalley, H.C., Ruhe, H.G., Soares, J.C., Fullerton, J.M., Rybakowski, J.K., Savitz, J., Chaim, K.T., Fatjó-Vilas, M., Soeiro-De-Souza, M.G., Boks, M.P., Zanetti, M. V., Otaduy, M.C.G., Schaufelberger, M.S., Alda, M., Ingvar, M., Phillips, M.L., Kempton, M.J., Bauer, M., Landén, M., Lawrence, N.S., Van Haren, N.E.M., Horn, N.R., Freimer, N.B., Gruber, O., Schofield, P.R., Mitchell, P.B.,



- Kahn, R.S., Lenroot, R., Machado-Vieira, R., Ophoff, R.A., Sarró, S., Frangou, S., Satterthwaite, T.D., Hajek, T., Dannlowski, U., Malt, U.F., Arolt, V., Gattaz, W.F., Drevets, W.C., Caseras, X., Agartz, I., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2018. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry* 23, 932-942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
- Hibar, D.P., Westlye, L.T., Van Erp, T.G.M., Rasmussen, J., Leonardo, C.D., Faskowitz, J., Haukvik, U.K., Hartberg, C.B., Doan, N.T., Agartz, I., Dale, A.M., Gruber, O., Krämer, B., Trost, S., Liberg, B., Abé, C., Ekman, C.J., Ingvar, M., Landén, M., Fears, S.C., Freimer, N.B., Bearden, C.E., Sprooten, E., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Emsell, L., Kenney, J., Scanlon, C., McDonald, C., Cannon, D.M., Almeida, J., Versace, A., Caseras, X., Lawrence, N.S., Phillips, M.L., Dima, D., Delvecchio, G., Frangou, S., Satterthwaite, T.D., Wolf, D., Houenou, J., Henry, C., Malt, U.F., BØen, E., Elvs'shagen, T., Young, A.H., Lloyd, A.J., Goodwin, G.M., Mackay, C.E., Bourne, C., Bilderbeck, A., Abramovic, L., Boks, M.P., Van Haren, N.E.M., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Bauer, M., Pfennig, A., Alda, M., Hajek, T., Mwangi, B., Soares, J.C., Nickson, T., Dimitrova, R., Sussmann, J.E., Hagenaars, S., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., 2016. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 21, 1710-1716. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.227>
- Hoffmann, F., Banzhaf, C., Kanske, P., Bermpohl, F., Singer, T., 2016. Where the depressed mind wanders: Self-generated thought patterns as assessed through experience sampling as a state marker of depression. *J. Affect. Disord.* 198, 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.005>
- Hozer, F., Sarrazin, S., Laidi, C., Favre, P., Pauling, M., Cannon, D., McDonald, C., Emsell, L., Mangin, J.-F.F., Duchesnay, E., Bellani, M., Brambilla, P., Wessa, M., Linke, J., Polosan, M., Versace, A., Phillips, M.L., Delavest, M., Bellivier, F., Hamdani, N., D'albis, M.-A.A., Leboyer, M., Houenou, J., 2021. Lithium prevents grey matter atrophy in patients with bipolar disorder: An international multicenter study. *Psychol. Med.* 51, 1201-1210. <https://doi.org/10.1017/S0033291719004112>
- Hu, R., Stavish, C., Leibenluft, E., Linke, J.O., 2020. White Matter Microstructure in Individuals With and At Risk for Bipolar Disorder: Evidence for an Endophenotype From a Voxel-Based Meta-analysis. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 5, 1104-1113. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.06.007>
- Hung, C.M., Zeng, B.Y., Zeng, B.S., Sun, C.K., Cheng, Y.S., Su, K.P., Wu, Y.C., Chen, T.Y., Lin, P.Y., Liang, C.S., Hsu, C.W., Chu, C.S., Chen, Y.W., Wu, M.K., Tseng, P.T., 2021. The efficacy of transcranial direct current stimulation in enhancing surgical skill acquisition: A preliminary meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Sci.* 11. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060707>
- Jensen, J.H., Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., Miskowiak, K.W., 2016. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder : Associations with functional abilities. *J. Affect. Disord.* 205, 378-386. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.018>
- Johnson, S.L., McKenzie, G., McMurrich, S., 2008. Ruminative responses to negative and positive affect among students diagnosed with bipolar disorder and major depressive disorder. *Cognit. Ther. Res.* 32, 702-713. <https://doi.org/10.1007/s10608-007-9158-6>
- Just, N., Chevillard, P.M., Migaud, M., 2022. Imaging and spectroscopic methods to investigate adult neurogenesis in vivo: New models and new avenues. *Front. Neurosci.* 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.933947>
- Karakus, G., Tamam, L., 2011. Impulse control disorder comorbidity among patients with

- bipolar I disorder. *Compr. Psychiatry* 52, 378-385.  
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.08.004>
- Karantonis, J.A., Carruthers, S.P., Rossell, S.L., Pantelis, C., Hughes, M., Wannan, C., Cropley, V., Van Rheenen, T.E., 2021. A Systematic Review of Cognition-Brain Morphology Relationships on the Schizophrenia-Bipolar Disorder Spectrum. *Schizophr. Bull.* 47, 1557-1600. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab054>
- Keramatian, K., Torres, I.J., Yatham, L.N., 2021. Neurocognitive functioning in bipolar disorder: What we know and what we don't. *Dialogues Clin. Neurosci.* 23, 29-38.  
<https://doi.org/10.1080/19585969.2022.2042164>
- Khafif, T.C., Belizario, G.O., Silva, M., Gomes, B.C., Lafer, B., 2021. Quality of life and clinical outcomes in bipolar disorder: An 8-year longitudinal study. *J. Affect. Disord.* 278, 239-243.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.061>
- Kijonka, M., Borys, D., Psiuk-Maksymowicz, K., Gorczewski, K., Wojcieszek, P., Kossowski, B., Marchewka, A., Swierniak, A., Sokol, M., Bobek-Billewicz, B., 2020. Whole Brain and Cranial Size Adjustments in Volumetric Brain Analyses of Sex- and Age-Related Trends. *Front. Neurosci.* 14, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00278>
- Kincses, B., Spisák, T., Faragó, P., Király, A., Szabó, N., Veréb, D., Kocsis, K., Bozsik, B., Tóth, E., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2020. Brain MRI Diffusion Encoding Direction Number Affects Tract-Based Spatial Statistics Results in Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* 30, 512-522. <https://doi.org/10.1111/jon.12705>
- Kirchner, W.K., 1958. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J. Exp. Psychol.* 55, 352-358. <https://doi.org/10.1037/h0043688>
- Kline, R.B., 2011. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*, Third. ed, THE GUILFORD PRESS. <https://doi.org/10.1038/156278a0>
- Koshino, H., Osaka, M., Shimokawa, T., Kaneda, M., Taniguchi, S., Minamoto, T., Yaoi, K., Azuma, M., Higo, K., Osaka, N., 2023. Cooperation and competition between the default mode network and frontal parietal network in the elderly. *Front. Psychol.* 14, 1-13.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1140399>
- Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Morita, K., Nemoto, K., Usui, K., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Kudo, N., Azechi, H., Watanabe, Y., Hashimoto, N., Narita, H., Kusumi, I., Ohi, K., Shimada, T., Kataoka, Y., Yamamoto, M., Ozaki, N., Okada, G., Okamoto, Y., Harada, K., Matsuo, K., Yamasue, H., Abe, O., Hashimoto, Ryuichiro, Takahashi, T., Hori, T., Nakataki, M., Onitsuka, T., Holleran, L., Jahanshad, N., van Erp, T.G.M., Turner, J., Donohoe, G., Thompson, P.M., Kasai, K., Hashimoto, Ryota, 2020. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol. Psychiatry* 25, 883-895.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0553-7>
- Kozicky, J.M., Ha, T.H., Torres, I.J., Bond, D.J., Honer, W.G., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2013. Relationship between frontostriatal morphology and executive function deficits in bipolar I disorder following a first manic episode: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disord.* 15, 657-668.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.12103>
- Kucyi, A., Esterman, M., Riley, C.S., Valera, E.M., 2016. Spontaneous default network activity reflects behavioral variability independent of mind-wandering. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 13899-13904. <https://doi.org/10.1073/pnas.1611743113>
- Kupka, R., Duffy, A., Scott, J., Almeida, J., Balanzá-Martínez, V., Birmaher, B., Bond, D.J., Brietzke, E., Chendo, I., Frey, B.N., Grande, I., Hafeman, D., Hajek, T., Hillegers, M.,

- Kauer-Sant'Anna, M., Mansur, R.B., van der Markt, A., Post, R., Tohen, M., Tremain, H., Vazquez, G., Vieta, E., Yatham, L.N., Berk, M., Alda, M., Kapczinski, F., 2021. Consensus on nomenclature for clinical staging models in bipolar disorder: A narrative review from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Staging Task Force. *Bipolar Disord.* 23, 659-678. <https://doi.org/10.1111/bdi.13105>
- Kurtz, M., Mohring, P., Förster, K., Bauer, M., Kanske, P., 2021. Deficits in explicit emotion regulation in bipolar disorder: a systematic review. *Int. J. Bipolar Disord.* 9. <https://doi.org/10.1186/s40345-021-00221-9>
- Kurtz, M.M., Gerraty, R.T., 2009. A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness. *Neuropsychology* 23, 551-562. <https://doi.org/10.1037/a0016277.A>
- Lan, M.J., Rubin-Falcone, H., Sublette, M.E., Oquendo, M.A., Stewart, J.W., Hellerstein, D.J., McGrath, P.J., Zanderigo, F., Mann, J.J., 2020. Deficits of white matter axial diffusivity in bipolar disorder relative to major depressive disorder: No relationship to cerebral perfusion or body mass index. *Bipolar Disord.* 22, 296-302. <https://doi.org/10.1111/bdi.12845>
- Lee, D.K., Lee, H., Park, K., Joh, E., Kim, C.E., Ryu, S., 2020. Common gray and white matter abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One* 15, 1-18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232826>
- Leech, R., Smallwood, J., 2019. The posterior cingulate cortex: Insights from structure and function, 1<sup>a</sup> ed, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00005-4>
- Leow, A., Ajilore, O., Zhan, L., Arienzo, D., GadElkarim, J., Zhang, A., Moody, T., Van Horn, J., Feusner, J., Kumar, A., Thompson, P., Altshuler, L., 2013. Impaired Inter-Hemispheric Integration in Bipolar Disorder Revealed with Brain Network Analyses. *Biol. Psychiatry* 73, 183-193. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.014>
- Li, Y., Li, M., Wei, D., Kong, X., Du, X., Hou, X., Sun, J., Qiu, J., 2017. Self-referential processing in unipolar depression: Distinct roles of subregions of the medial prefrontal cortex. *Psychiatry Res. - Neuroimaging* 263, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.008>
- Linke, J.O., Stavish, C., Adleman, N.E., Sarlls, J., Towbin, K.E., Leibenluft, E., Brotman, M.A., 2020. White matter microstructure in youth with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 22, 163-173. <https://doi.org/10.1111/bdi.12885>
- Liu, Z., Li, R., Jiang, C., Zhao, S., Li, W., Tang, X., 2018. The neuroprotective effect of lithium chloride on cognitive impairment through glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *Eur. J. Pharmacol.* 840, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.019>
- Lu, X., Zhong, Y., Ma, Z., Wu, Y., Fox, P.T., Zhang, N., Wang, C., 2019. Structural imaging biomarkers for bipolar disorder: Meta-analyses of whole-brain voxel-based morphometry studies. *Depress. Anxiety* 36, 353-364. <https://doi.org/10.1002/da.22866>
- Lucas-Carrasco, R., 2012. Reliability and validity of the Spanish version of the World Health Organization-Five Well-being Index in elderly. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 66, 508-513. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2012.02387.x>
- Lucini-Paioni, S., Squarcina, L., Cousins, D.A., Brambilla, P., 2021. Lithium effects on Hippocampus volumes in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 294, 521-526. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.046>
- Mackala, S.A., Torres, I.J., Kozicky, J., Michalak, E.E., Yatham, L.N., 2014. Cognitive

- performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 168, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.045>
- Macoveanu, J., Kjørstad, H.L., Vinberg, M., Harmer, C., Fisher, P.M.D., Knudsen, G.M., Kessing, L.V., Miskowiak, K.W., 2021. Affective episodes in recently diagnosed patients with bipolar disorder associated with altered working memory-related prefrontal cortex activity: A longitudinal fMRI study. *J. Affect. Disord.* 295, 647-656. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.110>
- Mai, J.K., Paxinos, G., Voss, T., 2008. *Atlas of the Human Brain*, Third. ed. Academic Press.
- Manard, M., Bahri, M.A., Salmon, E., Collette, F., Ali, M., Salmon, E., Collette, F., 2016. Relationship between grey matter integrity and executive abilities in aging. *Brain Res.* 1642, 562-580. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.045>
- Marchetti, I., Koster, E.H.W., Klinger, E., Alloy, L.B., 2016. Spontaneous Thought and Vulnerability to Mood Disorders. *Clin. Psychol. Sci.* 4, 835-857. <https://doi.org/10.1177/2167702615622383>
- Masuda, Y., Okada, G., Takamura, M., Shibasaki, C., Yoshino, A., Yokoyama, S., Ichikawa, N., Okuhata, S., Kobayashi, T., Yamawaki, S., Okamoto, Y., 2020. White matter abnormalities and cognitive function in euthymic patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Brain Behav.* 10, 1-11. <https://doi.org/10.1002/brb3.1868>
- Mayer, J.S., Roebroek, A., Maurer, K., Linden, D.E.J., 2010. Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. *Hum. Brain Mapp.* 31, 126-139. <https://doi.org/10.1002/hbm.20850>
- McKenna, B.S., Theilmann, R.J., Sutherland, A.N., Eyler, L.T., 2015. Fusing fMRI and DTI Measures of Brain Function and Structure to Predict Working Memory and Processing Speed Performance among Inter-episode Bipolar Patients Benjamin. *J Int Neuropsychol Soc.* 21, 330-341. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000314>.Fusing
- Mencarelli, L., Neri, F., Momi, D., Menardi, A., Rossi, S., Rossi, A., Santarnecchi, E., 2019. Stimuli, presentation modality, and load-specific brain activity patterns during n-back task. *Hum. Brain Mapp.* 40, 3810-3831. <https://doi.org/10.1002/hbm.24633>
- Mencarelli, L., Romanella, S.M., Di Lorenzo, G., Demchenko, I., Bhat, V., Rossi, S., Santarnecchi, E., 2022. Neural correlates of N-back task performance and proposal for corresponding neuromodulation targets in psychiatric and neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 76, 512-524. <https://doi.org/10.1111/pcn.13442>
- Miller, J.N., Black, D.W., 2020. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 22. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Miskowiak, K.W., Burdick, K.E., Martinez-Aran, A., Bonnin, C.M., Bowie, C.R., Carvalho, A.F., Gallagher, P., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Sumiyoshi, T., McIntyre, R.S., Schaffer, A., Porter, R.J., Torres, I.J., Yatham, L.N., Young, A.H., Kessing, L. V., Vieta, E., 2017. Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord.* 19, 614-626. <https://doi.org/10.1111/bdi.12534>
- Modinos, G., Renken, R., Ormel, J., Aleman, A., 2011. Self-Reflection and the Psychosis-Prone Brain: An fMRI Study. *Neuropsychology* 25, 295-305. <https://doi.org/10.1037/a0021747>
- Mogensen, M., Macoveanu, J., Knudsen, G., Ott, C., Miskowiak, K., 2022. Influence of pre-treatment structural brain measures on effects of action-based cognitive remediation on executive function in partially or fully remitted patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 56, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.11.010>

- Monti, M.M., 2011. Statistical analysis of fMRI time-series: A critical review of the GLM approach. *Front. Hum. Neurosci.* 5, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00028>
- Mor, N., Winkquist, J., 2002. Self-focused attention and negative affect: A meta-analysis. *Psychol. Bull.* 128, 638-662. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.4.638>
- Murphy, A.C., Bertolero, M.A., Papadopoulos, L., Lydon-Staley, D.M., Bassett, D.S., 2020. Multimodal network dynamics underpinning working memory. *Nat. Commun.* 11, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15541-0>
- Nevin, J.A., 1969. SIGNAL DETECTION THEORY AND OPERANT BEHAVIOR: A Review of David M. Green and John A. Swets' Signal Detection Theory and Psychophysics. 1. *J. Exp. Anal. Behav.* 12, 475-480. <https://doi.org/10.1901/jeab.1969.12-475>
- Northoff, G., 2016. Is the self a higher-order or fundamental function of the brain? The "basis model of self-specificity" and its encoding by the brain's spontaneous activity. *Cogn. Neurosci.* 7, 203-222. <https://doi.org/10.1080/17588928.2015.1111868>
- O'Donnell, L.A., Deldin, P.J., Grogan-Kaylor, A., McInnis, M.G., Weintraub, J., Ryan, K.A., Himle, J.A., 2017. Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 215, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.015>
- Oertel-Knöchel, V., Reinke, B., Alves, G., Jurcoane, A., Wenzler, S., Prvulovic, D., Linden, D., Knöchel, C., 2014. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 155, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.004>
- Oertel-Knöchel, V., Reuter, J., Reinke, B., Marbach, K., Feddern, R., Alves, G., Prvulovic, D., Linden, D.E.J., Knöchel, C., 2015. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J. Affect. Disord.* 174, 627-635. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.060>
- Organización Mundial de la Salud, 2019. Trastornos bipolares u otros trastornos relacionados (6A60-6A6Z), en: Clasificación internacional de enfermedades, 11.<sup>a</sup> edición. pp. 437-446.
- Ott, C. V., Macoveanu, J., Bowie, C.R., Fisher, P.M., Knudsen, G.M., Kessing, L. V., Miskowiak, K.W., 2021. Change in prefrontal activity and executive functions after action-based cognitive remediation in bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 46, 1113-1121. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00901-7>
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E., 2005. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 25, 46-59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Partington, J., Leiter, R., 1949. Partington's Pathway Test. *Psychol. Serv. Cent. J.* 1, 11-20.
- Paul, R.H., Salminen, L.E., Heaps, J., Cohen, L.M. (Eds.), 2020. The Wiley Encyclopedia of Health Psychology, The Wiley Encyclopedia of Health Psychology. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119057840>
- Peelle, J.E., Cusack, R., Henson, R.N.A., 2012. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60, 1503-1516. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.086>
- Perich, T., Mitchell, P.B., Vilus, B., 2022. Stigma in bipolar disorder: A current review of the literature. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 56, 1060-1064. <https://doi.org/10.1177/00048674221080708>

- Pernet, C.R., 2018. The General Linear Model: Theory and Practicalities in Brain Morphometric Analyses, en: *Neuromethods*. pp. 75-85. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8_5)
- Petersen, C.S., Miskowiak, K.W., 2021. Toward a transdiagnostic neurocircuitry-based biomarker model for pro-cognitive effects: Challenges, opportunities, and next steps. *CNS Spectr.* 26, 333-337. <https://doi.org/10.1017/S1092852920000061>
- Pomarol-Clotet, E., Alonso-Lana, S., Moro, N., Sarró, S., Bonnin, M.C., Goikolea, J.M., Fernández-Corcuera, P., Amann, B.L., Romaguera, A., Vieta, E., Blanch, J., McKenna, P.J., Salvador, R., 2015. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 206, 136-144. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152033>
- Potvin, S., Gamache, L., Lungu, O., 2019. A Functional Neuroimaging Meta-Analysis of Self-Related Processing in Schizophrenia. *Front. Neurol.* 10, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00990>
- Qi, Z., Wang, J., Gong, J., Su, T., Fu, S., Huang, L., Wang, Y., 2022. Common and specific patterns of functional and structural brain alterations in schizophrenia and bipolar disorder: A multimodal voxel-based meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 47, E32-E47. <https://doi.org/10.1503/jpn.210111>
- R Core Team R Foundation for Statistical Computing, 2021. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*.
- Ratheesh, A., Lin, A., Nelson, B., Wood, S.J., Brewer, W., Betts, J., Berk, M., McGorry, P., Yung, A.R., Bechdolf, A., 2013. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania - An exploratory study. *J. Affect. Disord.* 147, 441-445. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.017>
- Rey, A., 1941. L'examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol. (Geneve)*. 28, 286-340.
- Roberts, G., Lenroot, R., Overs, B., Fullerton, J., Leung, V., Ridgway, K., Stuart, A., Frankland, A., Levy, F., Hadzi-Pavlovic, D., Breakspear, M., Mitchell, P.B., 2022a. Accelerated cortical thinning and volume reduction over time in young people at high genetic risk for bipolar disorder. *Psychol. Med.* 52, 1344-1355. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003153>
- Roberts, G., Wen, W., Ridgway, K., Ho, C., Gooch, P., Leung, V., Williams, T., Breakspear, M., Mitchell, P.B., 2022b. Hippocampal cingulum white matter increases over time in young people at high genetic risk for bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 314, 325-332. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.025>
- Roux, P., Etain, B., Cannavo, A.S., Aubin, V., Aouizerate, B., Azorin, J.M., Bellivier, F., Belzeaux, R., Bougerol, T., Cussac, I., Courtet, P., Kahn, J.P., Leboyer, M., M'Bailara, K., Payet, M.P., Olié, E., Henry, C., Passerieux, C., Barteau, V., Godin, O., Laouamri, H., Souryis, K., Hotier, S., Pelletier, A., Raust, A., Carminati, M., Seguin, P., Antonioli, B., Desage, A., Gard, S., Jutant, A., Minois, I., Zanouy, L., Bonnet, S., Coppola, F., Ducasse, D., Gachet, M., Matos, L., Molière, F., Noisette, B., Tarquini, G., Corréard, N., Consoloni, J.L., Groppi, F., Lescalier, L., Montant, J., Viglianese, N., Cohen, R., Kieffer, P., Wajsbrot-Elgrabli, O., Fredembach, B., Garçon, S., Grignon, P., Perrin, A., Polosan, M., Galliot, A.M., Grévin, I., Kayser, N., Dupont, M.A., Loftus, J., Medecin, I., 2019. Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: Results from the FACE-BD cohort. *Psychol. Med.* 49, 519-527. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001186>
- Sabater, A., García-Blanco, A.C., Verdet, H.M., Sierra, P., Ribes, J., Villar, I., Lara, M.J., Arnal, P., Rojo, L., Livianos, L., 2016. Comparative neurocognitive effects of lithium and anticonvulsants in long-term stable bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 190, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.008>

- Saldarini, F., Gottlieb, N., Stokes, P.R.A.A., 2022. Neural correlates of working memory function in euthymic people with bipolar disorder compared to healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 297, 610-622. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.084>
- Samamé, C., Cattaneo, B.L., Richaud, M.C., Streljevič, S., Aprahamian, I., 2022. The long-term course of cognition in bipolar disorder : a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychol. Med.* 52, 217-228. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004517>
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Vieta, E., 2017. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0752-3>
- Sarıççek, A., Zorlu, N., Yalın, N., Hıdıroğlu, C., Çavuşoğlu, B., Ceylan, D., Ada, E., Tunca, Z., Özerdem, A., 2016. Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder. *Psychol. Med.* 46, 1547-1558. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000180>
- Schneider, W., Eschman, A., Zuccolotto, A., 2002. E-prime User's Guide. Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh.
- Serafini, G., Pardini, M., Monacelli, F., Orso, B., Girtler, N., Brugnolo, A., Amore, M., Nobili, F., 2021. Neuroprogression as an illness trajectory in bipolar disorder: A selective review of the current literature. *Brain Sci.* 11, 1-20. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020276>
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1997. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 648-663. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>
- Sinha, A., Shariq, A., Said, K., Sharma, A., Jeffrey Newport, D., Salloum, I.M., 2018. Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 20. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0897-8>
- Smallwood, J., Bernhardt, B.C., Leech, R., Bzdok, D., Jefferies, E., Margulies, D.S., 2021. The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 22, 503-513. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00474-4>
- Solé, B., Bonnin, C.M., Jiménez, E., Torrent, C., Torres, I., Varo, C., Valls, E., Montejo, L., Gómez-Ocaña, C., Tomioka, Y., Vieta, E., Martínez-Aran, A., Reinares, M., 2018. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 516-527. <https://doi.org/10.1111/acps.12871>
- Solowij, N., Zalesky, A., Lorenzetti, V., Yücel, M., 2017. Chronic Cannabis Use and Axonal Fiber Connectivity, en: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment.* Elsevier, pp. 391-400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00046-6>
- Soraggi-Frez, C., Santos, F.H., Albuquerque, P.B., Malloy-Diniz, L.F., 2017. Disentangling working memory functioning in mood states of Bipolar Disorder: A systematic review. *Front. Psychol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00574>
- Sormaz, M., Murphy, C., Wang, H.T., Hymers, M., Karapanagiotidis, T., Poerio, G., Margulies, D.S., Jefferies, E., Smallwood, J., 2018. Default mode network can support the level of detail in experience during active task states. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, 9318-9323. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721259115>
- Spoorthy, M.S., Chakrabarti, S., Grover, S., 2019. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World J. Psychiatry* 9, 7-29.

- <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643-662. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sun, Y.R., Herrmann, N., Scott, C.J.M., Black, S.E., Khan, M.M., Lanctôt, K.L., 2018. Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 225, 599-606. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.078>
- Szucs, D., Ioannidis, J.P., 2020. Sample size evolution in neuroimaging research: An evaluation of highly-cited studies (1990–2012) and of latest practices (2017–2018) in high-impact journals. *Neuroimage* 221, 117164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117164>
- The MathWorks Inc., 2021. MATLAB.
- Thompson, P.M., Jahanshad, N., Ching, C.R.K., Salminen, L.E., Thomopoulos, S.I., Bright, J., Baune, B.T., Bertolín, S., Bralten, J., Bruin, W.B., Bülow, R., Chen, J., Chye, Y., Dannlowski, U., de Kovel, C.G.F., Donohoe, G., Eyler, L.T., Faraone, S. V., Favre, P., Filippi, C.A., Frodl, T., Garijo, D., Gil, Y., Grabe, H.J., Grasby, K.L., Hajek, T., Han, L.K.M., Hatton, S.N., Hilbert, K., Ho, T.C., Holleran, L., Homuth, G., Hosten, N., Houenou, J., Ivanov, I., Jia, T., Kelly, S., Klein, M., Kwon, J.S., Laansma, M.A., Leerssen, J., Lueken, U., Nunes, A., Neill, J.O., Opel, N., Piras, F.F., Piras, F.F., Postema, M.C., Pozzi, E., Shatikhina, N., Soriano-Mas, C., Spalletta, G., Sun, D., Teumer, A., Tilot, A.K., Tozzi, L., van der Merwe, C., Van Someren, E.J.W., van Wingen, G.A., Völzke, H., Walton, E., Wang, L., Winkler, A.M., Wittfeld, K., Wright, M.J., Yun, J.Y., Zhang, G., Zhang-James, Y., Adhikari, B.M., Agartz, I., Aghajani, M., Aleman, A., Althoff, R.R., Altmann, A., Andreassen, O.A., Baron, D.A., Bartnik-Olson, B.L., Marie Bas-Hoogendam, J., Baskin-Sommers, A.R., Bearden, C.E., Berner, L.A., Boedhoe, P.S.W., Brouwer, R.M., Buitelaar, J.K., Caeyenberghs, K., Cecil, C.A.M., Cohen, R.A., Cole, J.H., Conrod, P.J., De Brito, S.A., de Zwarte, S.M.C., Dennis, E.L., Desrivieres, S., Dima, D., Ehrlich, S., Esopenko, C., Fairchild, G., Fisher, S.E., Fouche, J.P., Francks, C., Frangou, S., Franke, B., Garavan, H.P., Glahn, D.C., Groenewold, N.A., Gurholt, T.P., Gutman, B.A., Hahn, T., Harding, I.H., Hernaus, D., Hibar, D.P., Hillary, F.G., Hoogman, M., Hulshoff Pol, H.E., Jalbrzikowski, M., Karkashadze, G.A., Klapwijk, E.T., Knickmeyer, R.C., Kochunov, P., Koerte, I.K., Kong, X.Z., Liew, S.L., Lin, A.P., Logue, M.W., Luders, E., Macciardi, F., Mackey, S., Mayer, A.R., McDonald, C.R., McMahon, A.B., Medland, S.E., Modinos, G., Morey, R.A., Mueller, S.C., Mukherjee, P., Namazova-Baranova, L., Nir, T.M., Olsen, A., Paschou, P., Pine, D.S., Pizzagalli, F., Rentería, M.E., Rohrer, J.D., Sämann, P.G., Schmaal, L., Schumann, G., Shiroishi, M.S., Sisodiya, S.M., Smit, D.J.A., Sønderby, I.E., Stein, D.J., Stein, J.L., Tahmasian, M., Tate, D.F., Turner, J.A., van den Heuvel, O.A., van der Wee, N.J.A., van der Werf, Y.D., van Erp, T.G.M., van Haren, N.E.M., van Rooij, D., van Velzen, L.S., Veer, I.M., Veltman, D.J., Villalon-Reina, J.E., Walter, H., Whelan, C.D., Wilde, E.A., Zarei, M., Zelman, V., 2020. ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl. Psychiatry* 10, 1-28. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0705-1>
- Torres, I.J., Hidiröglü, C., Mackala, S.A., Ahn, S., Yatham, L.N., Ozerdem, E., Michalak, E.E., 2021. Metacognitive knowledge and experience across multiple cognitive domains in euthymic bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 64. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.31>
- Torshin, I.Y., Gromova, O.A., Ostrenko, K.S., Filimonova, M. V, Gogoleva, I. V, Demidov, V.I., Kalacheva, A.G., 2022. Lithium Ascorbate as a Promising Neuroprotector: Fundamental and Experimental Studies of an Organic Lithium Salt. *Molecules* 27, 2253. <https://doi.org/10.3390/molecules27072253>
- Tsapekos, D., Strawbridge, R., Cella, M., Wykes, T., Young, A.H., 2021. Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder: Prevalence estimation and model selection for



- predictors of cognitive performance. *J. Affect. Disord.* 294, 497-504.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.036>
- Vai, B., Bertocchi, C., Benedetti, F., 2019. Cortico-limbic connectivity as a possible biomarker for bipolar disorder: where are we now? *Expert Rev. Neurother.* 19, 159-172.  
<https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1562338>
- Valencia-Echeverry, J., Cuartas-Arias, J.M., Vélez-Valbuena, J.I., Arcos-Burgos, M., López-Jaramillo, C., Palacio-Ortiz, J.D., 2022. Executive function deficit in bipolar offspring: A neurocognitive endophenotype? *J. Affect. Disord.* 297, 246-249.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.040>
- Valerio, M.P., Lomastro, J., Martino, D.J., 2020. Neurocognitive predictors of long-term clinical course in bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 00.  
<https://doi.org/10.1177/0004867420946844>
- Valizadeh, P., Cattarinussi, G., Sambataro, F., Brambilla, P., Delvecchio, G., 2023. Neuroimaging alterations associated with medication use in early-onset bipolar disorder: An updated review. *J. Affect. Disord.* 339, 984-997.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.098>
- Van Rheenen, T.E., Cotton, S.M., Dandash, O., Cooper, R.E., Ringin, E., Dáglas-Georgiou, R., Allott, K., Chye, Y., Suo, C., Macneil, C., Hastly, M., Hallam, K., McGorry, P., Fornito, A., Yücel, M., Pantelis, C., Berk, M., 2023. Increased cortical surface area but not altered cortical thickness or gyrification in bipolar disorder following stabilisation from a first episode of mania. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 122, 110687.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110687>
- Van Rheenen, T.E., Lewandowski, K.E., Bauer, I.E., Kapczinski, F., Miskowiak, K., Burdick, K.E., Balanzá-Martínez, V., Rheenen, T.E. Van, Kapczinski, F., Martínez, V.B., Lewandowski, K.E., Bauer, I.E., 2020. Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar Disord.* 22, 13-27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12821>
- Verdolini, N., Alonso-Lana, S., Salgado-Pineda, P., Sarró, S., Salvador, R., Maristany, T., Goikolea, J.M., Bonnin, C.M., Martín, I., Saló, L., Romaguera, A., Rodríguez-Cano, E., Rosa, A.R., Vieta, E., Pomarol-Clotet, E., 2023a. The relationship between cognition and functioning in Bipolar Disorder: An investigation using functional imaging during working memory performance. *Psychiatry Res.* 319.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114981>
- Verdolini, N., Moreno-Ortega, M., Salgado-Pineda, P., Monté, G., de Aragón, A.M., Dompablo, M., McKenna, P.J., Salvador, R., Palomo, T., Pomarol-Clotet, E., Rodríguez-Jimenez, R., 2023b. Failure of deactivation in bipolar disorder during performance of an fMRI adapted version of the Stroop task. *J. Affect. Disord.* 329, 307-314.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.132>
- Videtta, G., Squarcina, L., Rossetti, M.G., Brambilla, P., Delvecchio, G., Bellani, M., 2023. White matter modifications of corpus callosum in bipolar disorder: A DTI tractography review. *J. Affect. Disord.* 2, 33-47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.06.012>
- Villarreal, A.L., María, E., Morla, S., López, E.J., Vizcaíno, V.M., 2019. Progression of the functional deficit in a group of patients with bipolar disorder : a cluster analysis based on longitudinal data. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01050-9>
- Wang, J., Wang, Y., Huang, H., Jia, Y., Zheng, S., Zhong, S., Chen, G., Huang, L., Huang, R., 2020. Abnormal dynamic functional network connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Psychol. Med.* 50, 465-474.

- <https://doi.org/10.1017/S003329171900028X>
- Wang, Y., Zhong, S., Jia, Y., Zhou, Z., Zhou, Q., Huang, L., 2015. Reduced interhemispheric resting-state functional connectivity in unmedicated bipolar II disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 400-407. <https://doi.org/10.1111/acps.12429>
- Wechsler, D., 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Editio. ed. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Wu, Y.K., Su, Y.A., Zhu, L.L., Li, J.T., Li, Q., Dai, Y.R., Lin, J.Y., Li, K., Si, T.M., 2023. Intrinsic functional connectivity correlates of cognitive deficits involving sustained attention and executive function in bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 23, 584. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05083-2>
- Xu, M., Zhang, W., Hochwalt, P., Yang, C., Liu, N., Qu, J., Sun, H., DelBello, M.P., Lui, S., Nery, F.G., 2022. Structural connectivity associated with familial risk for mental illness: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in relatives of patients with severe mental disorders. *Hum. Brain Mapp.* 43, 2936-2950. <https://doi.org/10.1002/hbm.25827>
- Xu, N., Huggon, B., Saunders, K.E.A., 2020. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs* 34, 29-46. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>
- Yaple, Z.A., Tolomeo, S., Yu, R., 2021. Mapping working memory-specific dysfunction using a transdiagnostic approach. *NeuroImage Clin.* 31, 102747. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102747>
- Yasuno, F., Kudo, T., Matsuoka, K., Yamamoto, A., Takahashi, M., Nakagawara, J., Nagatsuka, K., Iida, H., Kishimoto, T., 2016. Interhemispheric functional disconnection because of abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder type II. *BJPsych Open* 2, 335-340. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.002683>
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Bond, D.J., Frey, B.N., Sharma, V., Goldstein, B.I., Beaulieu, S., Alda, M., Macqueen, G., Kozicky, J., Ravindran, A., Donovan, C.O., McIntosh, D., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R.S., Lam, R.W., Kanba, S., Lafer, B., Suppes, T., Calabrese, J.R., Vieta, E., 2018. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Ye, J., Sun, H., Gao, S., Dadashkarimi, J., Rosenblatt, M., Rodriguez, R.X., Mehta, S., Jiang, R., Noble, S., Westwater, M.L., Scheinost, D., 2023. Altered Brain Dynamics Across Bipolar Disorder and Schizophrenia During Rest and Task Switching Revealed by Overlapping Brain States. *Biol. Psychiatry* 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.03.024>
- Yendiki, A., 2011. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front. Neuroinform.* 5. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00023>
- Yoon, S., Kim, T.D., Kim, J., Lyoo, I.K., 2021. Altered functional activity in bipolar disorder: A comprehensive review from a large-scale network perspective. *Brain Behav.* 11, 1-18. <https://doi.org/10.1002/brb3.1953>
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429-435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Yuan, Y., Pan, X., Wang, R., 2021. Biophysical mechanism of the interaction between default mode network and working memory network. *Cogn. Neurodyn.* 15, 1101-1124.

<https://doi.org/10.1007/s11571-021-09674-1>

- Zak, N., Bøen, E., Boye, B., Andreassen, O.A., Doan, N.T., Malt, U.F., Westlye, L.T., Elvsåshagen, T., 2019. Mood episodes are associated with increased cortical thinning: A longitudinal study of bipolar disorder type II. *Bipolar Disord.* 21, 525-538. <https://doi.org/10.1111/bdi.12771>
- Zarp Petersen, J., Varo, C., Skovsen, C.F., Ott, C. V., Kjørstad, H.L., Vieta, E., Harmer, C.J., Knudsen, G.M., Kessing, L. V., Macoveanu, J., Miskowiak, K.W., 2022. Neuronal underpinnings of cognitive impairment in bipolar disorder: A large data-driven functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord.* 24, 69-81. <https://doi.org/10.1111/bdi.13100>
- Zhang, L., Opmeer, E.M., Ruhé, H.G., Aleman, A., Van Der Meer, L., 2015. Brain activation during self- and other-reflection in bipolar disorder with a history of psychosis: Comparison to schizophrenia. *NeuroImage Clin.* 8, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.010>
- Zhang, W., Wang, J., Fan, L., Zhang, Y., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., Yu, C., Jiang, T., 2016. Functional organization of the fusiform gyrus revealed with connectivity profiles. *Hum. Brain Mapp.* 37, 3003-3016. <https://doi.org/10.1002/hbm.23222>
- Zhao, G., Lau, W.K.W., Wang, C., Yan, H., Zhang, C., Lin, K., Qiu, S., Huang, R., Zhang, R., 2022. A Comparative Multimodal Meta-analysis of Anisotropy and Volume Abnormalities in White Matter in People Suffering from Bipolar Disorder or Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 48, 69-79. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab093>
- Zhu, Y., Gao, H., Tong, L., Li, Z.L., Wang, L., Zhang, C., Yang, Q., Yan, B., 2019. Emotion regulation of hippocampus using real-time fMRI neurofeedback in healthy human. *Front. Hum. Neurosci.* 13, 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00242>
- Zovetti, N., Rossetti, M.G., Perlini, C., Brambilla, P., Bellani, M., 2023. Brain ageing and neurodegeneration in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 323, 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.066>