



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



Alteraciones cerebrales funcionales en manía y sus cambios en remisión

Programa de Doctorado en Psiquiatría
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universidad Autónoma Barcelona

Noemí Moro García

2021

TUTOR:

Antoni Bulbena Vilarrasa

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona

DIRECTORES:

Edith Pomarol-Clotet

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation

CIBERSAM

Raymond Salvador Civil

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation

CIBERSAM

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de muchos compañeros, amigos y pacientes que han participado en los estudios que conforman esta tesis doctoral. Quiero agradecer a todos ellos su generosidad, dedicación y paciencia.

A mis directores de tesis, Edith y Raymond; a Edith por transmitirme su entusiasmo y sobre todo por hacerme creer que era posible y conseguir embarcarme en este proyecto casi de forma inconsciente. También quisiera agradecer de un modo especial la colaboración de Peter Mckenna, por la generosa y genial supervisión de estos trabajos.

A mis compañer@s y amig@s de Benito Menni, en especial a “las chicas de la H” (y al chico) con l@s que he tenido la suerte de compartir muchos años de trabajo y mucha vida. Me siento afortunada por haber formado parte de un gran equipo y haber aprendido tanto de ellos.

Gracias también a toda la unidad de investigación del FIDMAG Germanes Hospitalàries, por el soporte que me han proporcionado siempre que lo he necesitado sin importarles mi ignorancia.

A todos los que han me han aportado algo en la vida, desde mis amig@s del alma, profesores, adjuntos, enfermeros, resis..., hasta mis actuales compañeros en la UHPP.

Muy espacialmente quisiera agradecer a todos y cada uno de los pacientes que han participado en los estudios, sin ellos no hubiera sido posible ni tendría sentido este trabajo.

Y por último, gracias a mis padres, mis queridos abuelos, mis hermanos, Oscar, Selma, Nuck y Nala, por tanto con tanto amor.

A todos ellos va dedicado.

*La verdadera sabiduría es reconocer la propia
ignorancia.*

Sócrates (470 AC-399AC)

*He sido un hombre afortunado en la vida:
nada me resultó fácil.*

Sigmund Freud (1856-1939)

Índice

ABREVIATURAS.....	9
PRÓLOGO.....	11
PUBLICACIONES DE LA TESIS:	13
Otras publicaciones:	13
RESUMEN.....	15
1 INTRODUCCION.....	19
<i>Epidemiología</i>	20
<i>Fisiopatología</i>	21
<i>Clínica</i>	25
<i>Diagnóstico</i>	27
<i>Curso y pronóstico</i>	28
<i>Tratamiento</i>	31
<i>Coste económico</i>	35
2 NEUROIMAGEN EN EL TRASTORNO BIPOLAR.....	39
2.1 <i>Neuroimagen estructural</i>	39
2.2 <i>Neuroimagen funcional</i>	42
<i>Neuroimagen funcional en estado de reposo</i>	43
<i>Neuroimagen funcional durante la realización de tareas</i>	44
<i>Red neuronal por defecto (Default mode network, DMN)</i>	46
<i>Estudios longitudinales de RMN funcional en el trastorno bipolar</i>	51
3 OBJETIVOS E HIPOTESIS.....	55
3.1 OBJETIVOS.....	55
<i>Estudio 1: Manía vs control</i>	55
<i>Estudio 2: Manía vs remisión</i>	55
3.2 HIPOTESIS.....	57
<i>Estudio 1: Manía vs control</i>	57
<i>Estudio 2: Manía vs remisión</i>	57
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.1 <i>Participantes</i>	59
4.2 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	59
4.3 <i>Diseño del estudio</i>	60
4.4 <i>Reclutamiento</i>	61
4.5 <i>Evaluación psicopatológica</i>	62
4.6 <i>Evaluación cognitiva</i>	63
4.7 <i>Procedimiento de Neuroimagen</i>	64
4.8 <i>Análisis estadístico</i>	66
5 RESULTADOS.....	69
5.1 <i>Estudio 1:</i>	69
5.2 <i>Estudio 2:</i>	83
6 DISCUSIÓN.....	95
6.1 <i>Resumen de resultados</i>	95
6.2 <i>Discusión:</i>	95
7 CONCLUSIONES FINALES.....	105
8 LIMITACIONES Y LINEAS FUTURAS.....	107
REFERENCIAS:.....	109

ABREVIATURAS

APA = American Psychiatric Association

BMan= Bipolar maníaco

BEut= Bipolar eutímico

BA= Area de Broca

BDNF= Brain derived neurotrophic factor

BOLD = Blood-Oxygenation-Level-Dependent

CGI = Clinical Global Impression

CI = Coeficiente Intelectual

Cont= Control sano

DLPFC = Dorsolateral prefrontal cortex

d' = theory index of sensitivity

DMN = Default Mode Network

DTI = Diffusion tensor imaging

DSM = Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

EPI = Echo-planar imaging

FA= Fractional anisotropy

FEAT= fMRI Expert Analysis Tool software

fMRI = Functional Magnetic Resonance Imaging; RMNf= Resonancia magnética nuclear funcional

FSL = fMRI Software Library

GAF = Global Assessment of Functioning Scale

GE = General Electrics

GLM = General Linear Model

GWA= Estudios de asociación genética a nivel de todo el genoma

HDRS = Hamilton Rating Scale for Depression

HPA= Hipotálamo-pituitaria-adrenal

ICA = Independent Components Analysis

ICD = International Classification of Diseases

PET = Positron Emission Tomography

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

PFC= Prefrontal córtex (córtex prefrontal)

ROI = Region of Interest

SNP= Single Nucleotid Polymorphism,

TAP = Test de acentuación de palabras (Word Accentuation Test)

TB= Trastorno bipolar

TBD= Trastorno bipolar depresivo

TDU= Trastorno depresivo unipolar

TE = Echo Time

VBM = Voxel-based Morphometry

vmPFC= Córtex prefrontal ventro medial

vIPFC= Córtex prefrontal ventro lateral

YMRS = Young Mania Rating Scale

WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Ed.

WMS-III = Wechsler Memory Scale, 3rd Ed.

PRÓLOGO

Esta tesis, presentada para obtener el grado académico de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), es el resultado del trabajo realizado en el Hospital Benito Menni CASM y en la Unidad de investigación de FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation.

La doctoranda ha obtenido en el curso de la realización de la tesis el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) del doctorado de Psiquiatría del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Medicina de la UAB.

La tesis se presenta por compendio de publicaciones y está formada por dos artículos publicados en revistas internacionales indexadas, en el ámbito de las neurociencias. A continuación, se nombran otros artículos que han sido publicados y que están relacionados con el tema de la presente tesis. Los resultados de estos estudios han sido también difundidos en diversos congresos nacionales e internacionales, en forma de pósteres y/o comunicaciones orales.

Esta tesis ha sido financiada parcialmente por los siguientes proyectos:

- Becas de Fondos de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III: PI05/1874, CP07/00048, PS09/01893, CPII16/00018, PI14/01151.
- Govern de Catalunya: Agència de gestió d'ajuts universitaris i de recerca (AGAUR): 2009SGR211, 2009SGR1022, 2014SGR1573, 2014SGR398 y 2017-SGR-1271.
- Soporte adicional del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

PUBLICACIONES DE LA TESIS

1. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. Pomarol-Clotet E, **Moro N**, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, Fernandez-Corcuera P, Sans-Sansa B, Monté GC, Capdevila A, McKenna PJ, Salvador R. World J Biol Psychiatry. 2012 Dec;13(8):616-26. doi: 10.3109/15622975.2011.573808. Epub 2011 May 23. PMID: 21604958

Factor de impacto 2019: **4.164**

Cuartil Q1

2. Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder. Alonso-Lana S, **Moro N**, McKenna PJ, Sarró S, Romaguera A, Monté GC, Maristany T, Goikolea JM, Vieta E, Salvador R, Pomarol-Clotet E. Bipolar Disord. 2019;21 (5):449–457. <https://doi.org/10.1111/bdi.12767>. Epub 2019 Apr 25. PMID: 30848539

Silvia Alonso-Lana and Noemí Moro contributed equally to this work.

Factor de impacto 2019: **5.410**

Cuartil Q1

Otras publicaciones

1. Structural and Functional Brain Correlates of Cognitive Impairment in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. Alonso-Lana S, Goikolea JM, Bonnin CM, Sarró S, Segura B, Amann BL, Monté GC, **Moro N**, Fernandez-Corcuera P, Maristany T, Salvador R, Vieta E, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ. PLoS One. 2016 Jul 22;11(7):e0158867. doi: 10.1371/journal.pone.0158867. eCollection 2016. PMID: 27448153

2. **Brain structural changes in schizoaffective disorder compared to schizophrenia and bipolar disorder.** Amann BL, Canales-Rodríguez EJ, Madre M, Radua J, Monte G, Alonso-Lana S, Landin-Romero R, Moreno-Alcázar A, Bonnin CM, Sarró S, Ortiz-Gil J, Gomar JJ, **Moro N**, Fernandez-Corcuera P, Goikolea JM, Blanch J, Salvador R, Vieta E, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 Jan;133(1):23-33. doi: 10.1111/acps.12440. Epub 2015 May 13. PMID: 25968549

3. **Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder.** Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, **Moro N**, Sarró S, Bonnin MC, Goikolea JM, Fernández-Corcuera P, Amann BL, Romaguera A, Vieta E, Blanch J, McKenna PJ, Salvador R. *Br J Psychiatry.* 2015 Feb;206(2):136-44. doi: 10.1192/bjp.bp.114.152033. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25497296

4. **Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to deactivate during performance of a working memory task.** Fernández-Corcuera P, Salvador R, Monté GC, Salvador Sarró S, Goikolea JM, Amann B, **Moro N**, Sans-Sansa B, Ortiz-Gil J, Vieta E, Maristany T, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. *Journal of Affective Disorders.* 2013 Jun;148(2-3):170-8. PMID: 22854099

5. **Structural abnormality in schizophrenia versus bipolar disorder: A whole brain cortical thickness, surface area, volume and gyrification analyses.** Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Fuentes-Claramonte P, Alonso-Lana S, Salgado-Pineda P, Guerrero-Pedraza A, **Moro N**, Bosque C, Gomar J, Ortiz-Gil J, Goikolea JM, Bonnin CM, Vieta E, Sarró S, Maristany T, McKenna P J, Salvador R, Pomarol-Clotet E. *NeuroImage Clin [Internet].* 2020;25 (December 2019):102131. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102131>. PMID: 31911343

RESUMEN

El trastorno bipolar (TB) se ha asociado a cambios cerebrales funcionales en resonancia magnética, específicamente se ha observado una hipoactivación en el córtex prefrontal y de otras regiones corticales, y un aumento de actividad en estructuras subcorticales como la amígdala, hipocampo y ganglios de la base.

Más recientemente se ha descubierto que, además de esta serie de fallos a la hora de activar determinadas regiones, existe también un fracaso en desactivar el área prefrontal medial, específicamente en el nodo anterior de la llamada red neuronal por defecto (DMN: Default mode network).

La relación entre los cambios cerebrales funcionales y las diferentes fases de la enfermedad está menos examinada y presenta más controversia.

Esta tesis doctoral examina mediante RMN funcional (RMNf) durante la realización de una tarea de memoria de trabajo:

1. Las alteraciones cerebrales funcionales que subyacen en los pacientes que presentan un episodio maníaco de trastorno bipolar en comparación a controles sanos: Los hallazgos fueron que los pacientes maníacos presentaron un fracaso en activar o hipoactivación, comparados con los controles sanos, en las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y córtex parietal, entre otras) y un fracaso en desactivar en el córtex frontomedial y cíngulo (DMN).

2. Los cambios en neuroimagen funcional entre el episodio maníaco y la remisión (eutimia): Los hallazgos fueron que los pacientes maníacos, tras la recuperación (eutimia), presentaron un incremento en la hipoactivación de las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y córtex parietal) y mantuvieron el fracaso en desactivar en el córtex frontal ventromedial.

1 INTRODUCCION

El trastorno bipolar clásicamente se ha considerado una entidad episódica, marcada por períodos recurrentes de hipomanía, manía y depresión que alternan con periodos de remisión o eutimia. Sin embargo, la evidencia ha mostrado que una gran proporción de pacientes presentan síntomas prodrómicos, subsindrómicos y residuales, que persisten entre los episodios principales. Los estudios revelan que la mayoría de pacientes sufren síntomas aproximadamente el 50 % del tiempo, durante los periodos de seguimiento. En un estudio de seguimiento de 15 años, los pacientes con TB tipo I y tipo II presentaron eutimia aproximadamente la mitad del tiempo, siendo la depresión el estado más prevalente; el 31% del tiempo en el TB tipo I (Judd LL et al. 2002) y 52% en el TB tipo II (Judd LL et al. 2003). Los estados subsindrómicos fueron tres veces más frecuentes que los episodios síndrómicos.

Además, existe cierta evidencia de un aumento de número de episodios, y por tanto una disminución del tiempo de remisión clínica, conforme la enfermedad avanza en el tiempo (Kessing et al. 1998, Peters et al. 2014, Roy-Byrne et al. 1985). Esto ha llevado a que muchos autores se planteen el concepto de progresión y se hayan propuesto modelos de estadiaje según los cuales el trastorno evoluciona desde períodos asintomáticos y prodrómicos hasta la aparición del primer episodio afectivo, tras lo cual los individuos pueden alternar nuevos episodios y períodos de remisión clínica hasta etapas refractarias donde la remisión ya no es evidente (Berk et al. 2007, Kapczinski et al. 2009, Reinares et al. 2013).

A pesar de que los pacientes con TB tienen una capacidad cognitiva normal o incluso superior a la media poblacional antes del desarrollo de la enfermedad, posteriormente se encuentran déficits neurocognitivos sustanciales tanto en las descompensaciones

como en las fases de remisión lo cual ha sido confirmado y replicado por diversos meta-análisis publicados en los últimos años (Arts et al. 2008, Bourne et al. 2013, Mann-Wrobel et al. 2011, Robinson et al. 2006, Torres et al. 2007). Los pacientes con TB presentan típicamente alteraciones de las funciones ejecutivas y de la memoria verbal que se correlacionan con: mayor gravedad de la enfermedad, mayor duración de esta, mayor presencia de síntomas psicóticos y maníacos durante las fases de descompensación y con síntomas depresivos subsindrómicos a lo largo del curso de la enfermedad (Grande et al. 2016).

Actualmente se considera una enfermedad afectiva crónica y severa que produce un grado significativo de deterioro psicosocial y funcional (Fagiolini A et al. 2013).

Epidemiología

La prevalencia del trastorno bipolar se estima en el 1-2% de la población mundial, independientemente de la nacionalidad, etnia, género o estatus socioeconómico (Grande et al. 2016, Merikangas et al. 2011, Goodwin et al. 2008^a, Ferrari et al. 2011). No obstante, estos datos epidemiológicos aumentan considerablemente (hasta un 5%) cuando se considera el concepto de “espectro bipolar”, según el cual las manifestaciones del trastorno se producen en un continuo de gravedad, desde manifestaciones no completas del trastorno hasta los tipos incluidos en los manuales diagnósticos como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales en su 5^a edición (DSM-5) (Akiskal et al. 2000).

En un estudio mundial de salud mental la prevalencia del TB a lo largo de la vida se situó en el 0,6% para el TB tipo I, 0,4% para el TB tipo II, 1,4 % para TB subumbral, y 2,4% para el espectro bipolar (Merikangas KR et al. 2012, Vieta et al. 2018). A nivel

local, en un estudio reciente llevado a cabo en Cataluña con criterios de DSM-5 se estableció una prevalencia general del 3%, siendo el 0.3% para el TB tipo I, el 0.9% para el TB tipo II y el 1.8 % para otros tipos de trastorno bipolar (Calvo-Perxas et al. 2015).

Fisiopatología

Factores genéticos: Los estudios epidemiológicos genéticos realizados en familias, gemelos y, en menor medida, los estudios de adopción, han determinado una importante contribución de los factores genéticos en el TB. La heredabilidad (proporción de la varianza para el desarrollo de un trastorno que es debida a factores genéticos) del TB se estima entre el 60-93%. (Para revisión ver Craddock et al. 2013). Los estudios basados en genes candidatos han mostrado algún hallazgo consistente en cuanto a genes implicados en el riesgo para el TB o en la expresión de algunos rasgos clínicos o cognitivos más específicos (Seifuddin F et al. 2012, Szczepankiewicz A 2013). En los últimos años la tecnología ha permitido analizar variantes genéticas como los polimorfismos de nucleótido simple (SNP: Single Nucleotid Polymorphism) a gran escala, a través de los llamados estudios de asociación genética a nivel de todo el genoma (GWA). Los resultados han confirmado la naturaleza poligénica del TB (Chen DT et al. 2013). No obstante, son necesarios más estudios para establecer cuáles de las variantes genéticas son específicas para el TB o son compartidas por varios trastornos (Smoller JW et al. 2013).

Teniendo en cuenta que la genética no actúa de manera aislada, se debe ampliar su estudio a las interacciones genéticas y proteicas, y a la interacción con factores ambientales a través de mecanismos como la epigenética, entre otros. Aunque todavía con una evidencia escasa y limitada, algunos de los factores ambientales propuestos por su posible papel como factores de riesgo para el desarrollo del TB han

sido los factores del neurodesarrollo prenatales y perinatales, la exposición a estrés físico o psicológico, y el abuso de sustancias (Bortolato B et al. 2017) (para revisión ver también Rowland TA and Marwaha S 2018).

Hipótesis monoaminérgica: Un desequilibrio de la neurotransmisión monoaminérgica en el sistema nervioso central sería responsable de las características clínicas de la depresión y de la manía. Así mismo, numerosos genes candidatos asociados al TB codifican para componentes del sistema de neurotransmisión monoaminérgica (para revisión ver Sigitova E et al. 2017). En TB también se ha reportado una elevación de la actividad dopaminérgica en la manía y una disminución en la fase depresiva (Nikolaus S et al. 2017). La disponibilidad alterada del transportador de la dopamina se ha sugerido como biomarcador en el TB (Anand A et al. 2011).

Se ha propuesto la hipótesis que alteraciones en los transportadores de aminoácidos excitatorios, así como en los transportadores de la serotonina y la dopamina, contribuirían a alterar la función glutamatérgica y monoaminérgica en los pacientes con TB. También el sistema muscarínico de la acetilcolina parece mostrarse disfuncional y estar implicado en la fisiopatología del TB (para revisión ver Van Enkhuizen J et al. 2015). Así mismo, el balance entre la neurotransmisión excitatoria /inhibitoria parece ser clave. Se han encontrado niveles elevados de glutamato en cerebros post-mortem de pacientes con TB, y un meta-análisis ha confirmado niveles elevados de glutamato y de glutamina en pacientes bipolares (Gigante AD et al. 2012) (para revisión ver también Jun C et al. 2014).

Estrés psicosocial: Se ha implicado también como factor desencadenante sobre todo de los primeros episodios agudos de TB (Rowland TA and Marwaha S 2018).

Hipótesis neuroinflamatoria: El estrés psicosocial activaría en eje HPA y elevaría las citoquinas inflamatorias. Esta reacción inmunológica innata del cerebro se ha implicado en numerosos trastornos, entre los que se incluye el TB (Sigitova E 2017). La disregulación de citoquinas es mayor en TB tipo I que en TB tipo II u otros pacientes del espectro bipolar (Wang TY 2016). Esta hipótesis neuroinflamatoria se ha apoyado también en el mayor riesgo que confieren ciertas enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas a desarrollar un TB (Rowland TA and Marwaha S 2018). Tanto el TB como el trastorno depresivo unipolar, y la esquizofrenia, han sido asociados con una respuesta inflamatoria de bajo grado (Goldsmith DR 2016). Estas citoquinas activarían las células gliales del cerebro, que a su vez activarían las señales inflamatorias, el estrés oxidativo, la disminución de factores neurotróficos, el aumento del glutamato con su consiguiente excitotoxicidad, y disminuiría los niveles de monoaminas (Sigitova E 2017). Además, los altos niveles de citoquinas proinflamatorias se han relacionado con disfunciones en el patrón de sueño, cuya presencia se da en todas las fases del TB, con una relación causal bidireccional identificada (Rosenblat JD and McIntyre RS 2017).

Alteraciones del sistema neuroendocrino a través del eje HPA: Se ha hallado también en TB una elevación del cortisol y una menor sensibilidad de los receptores glucocorticoides (Belvederi Murri M 2016). Esta mayor resistencia de los receptores de los glucocorticoides ha sido asociada, por otra parte, a la elevación de citoquinas proinflamatorias y, por tanto, a las alteraciones del sistema inmunológico (Rosenblat JD and McIntyre RS 2017).

Disfunciones de las mitocondrias: Las mitocondrias son una importante fuente de estrés oxidativo, y podría ser que un incremento de la producción de los radicales libres oxidativos por las mitocondrias condujera a la activación de citoquinas y a alteraciones en la neurotransmisión. (Para revisión ver Kato T 2017).

Hipótesis neurotrófica: Enfatiza el papel de los factores neurotróficos, la neurogénesis y el estrés, en la fisiopatología del TB. Las neurotrofinas son clave para la regulación de la neurogénesis y la neuroplasticidad, y se ha hallado alteración de su actividad en el TB. Estos factores neurotróficos, actuando a través de cascadas de señales intracelulares, regulan la neuroplasticidad, neurogénesis, supervivencia, diferenciación, mantenimiento y regeneración de las células cerebrales (Sigitova E 2017). Una de las neurotrofinas más estudiadas en los últimos años en los trastornos afectivos ha sido el BDNF (Polyakova M 2015). En un meta-análisis y revisión sistemática se encontró que había una correlación entre niveles bajos periféricos de BDNF en TB durante la fase maniaca y depresiva, y que los niveles de BDNF en TB en fase de eutimia no eran distintos de los de los controles sanos, por lo que se propuso que el nivel de BDNF podría ser un marcador de episodios depresivos o maniacos agudos en TB (Polyakova M 2015, Rowland T 2018). La implicación del BDNF en la fisiopatología del TB ha sido apoyada también por hallazgos de un nivel disminuido de BDNF-mRNA en la corteza cingulada y temporal, y en el hipocampo de pacientes con TB (Ray M. T et al. 2014). Así mismo, los niveles séricos y cerebrales de BDNF se elevan con tratamiento con antidepresivos, pero también con estabilizadores del humor (Rybakowski JK 2014).

En conclusión, la hipótesis neurotrófica propone que la sintomatología sería consecuencia de un daño celular cerebral (por estrés crónico, hipercortisolemia crónica, isquemia, hipoglucemia, infecciones virales, acciones de neurotoxinas, sobre activación microglial) y que los efectos terapéuticos de diversos fármacos revertirían estos síntomas al aumentar la plasticidad y mejorar el funcionamiento neuronal mediante el incremento de la expresión de algunas neurotrofinas como el BDNF y de su receptor, a través de las vías de señales intracelulares ligadas a los sistemas monoaminérgicos. Este daño neuronal y glial se ha hallado en estudios de cerebros

post-mortem, en regiones frontolímbicas en forma de cambios en la densidad, el número y la morfología de las células gliales y en menos extensión de las neuronas, en TB. Justamente estas regiones frontolímbicas están implicadas directamente, pero a través de amplios mecanismos en la regulación del humor y en la respuesta al estrés, y su alteración es uno de los hallazgos más reportados en los estudios de neuroimagen estructural y funcional en los trastornos afectivos.

Clínica

Los episodios de manía o hipomanía se caracterizan por una exaltación del estado de ánimo, así como por un aumento de actividad y energía que se mantiene al menos una semana o 4 días respectivamente (American Psychiatric Association (APA) 2013).

Síntomas afectivos

- * Euforia patológica: sentimiento con una cualidad positiva y placentera persistente. *
- * Sensación de bienestar independiente, y desproporcionada a ojos del entrevistador, de estímulos ambientales.
- * Irritabilidad: hipersensibilidad patológica que se manifiesta con respuestas verbales o conductuales violentas no proporcionadas a los estímulos desencadenantes.
- * Labilidad emocional: hiperexpresividad emocional rápidamente fluctuante ante mínimos desencadenantes.
- * En ocasiones aumento de las sensaciones altruistas y espirituales.

Síntomas cognitivos

- * Curso rápido en sus pensamientos (taquipsiquia) y aumento de la producción de ideas y planes.

- * Ideas y planes cuyo contenido se caracteriza por un excesivo optimismo, el concepto elevado de uno mismo y de las propias capacidades, que a veces puede ser delirante.
- * El paciente suele presentar rapidez en la toma de decisiones, exceso de autoconfianza y desprecio de los riesgos.
- * Es frecuente un aumento de la distraibilidad debido a una tendencia a un cambio rápido del foco atencional.

Síntomas somáticos

- * Trastornos vegetativos: sensación global de vitalidad y energía persistentemente elevadas.
- * Trastornos de los ritmos vitales: es característica la disminución de horas de sueño.
- * Algunos pacientes pueden presentar un patrón estacional con mayor riesgo de episodios maníacos en primavera-verano.
- * Hipersexualidad.

Signos conductuales

- * Alteraciones psicomotoras: hipergestualidad, hiperactividad motora en ocasiones en forma de una verdadera agitación.
- * Verborrea con un discurso rápido (taquilalia), en tono habitualmente más elevado, difícil de interrumpir y con cambios rápidos en el contenido y objetivos de las ideas expresadas que puede llevar a que el discurso sea incomprensible (fuga de ideas).
- * Aumento en la búsqueda, iniciación e implicación en múltiples actividades, placenteras, de alto riesgo, y/o que suponen una ruptura biográfica con el hábito previo del sujeto. Puede implicar con frecuencia gastos excesivos, así como toda una variedad de conductas que suponen un riesgo vital, legal, y social para el sujeto y/o su entorno.
- * Desinhibición conductual.

* En ocasiones se pueden presentar conductas violentas en contexto de la aceleración psicomotora global, la exaltación acrítica del yo, y/o la presencia de ideas delirantes o de alteraciones sensoperceptivas.

Los episodios de depresión se caracterizan por un estado de ánimo decaído y/o por la pérdida de interés y placer mantenido durante al menos dos semanas. Se puede acompañar de aumento o disminución significativa de peso o de horas de sueño, alteraciones atencionales y de la concentración, así como por sentimientos o delirios de inutilidad, culpa o de muerte (APA 2013). La severidad de estos síntomas o la presencia de síntomas psicóticos pueden obligar a una hospitalización para lograr la estabilización clínica y minimizar o evitar posibles daños.

Intercalados entre episodios de manía y depresión, existen periodos de remisión clínica o eutimia, que a diferencia de lo que se pensaba con anterioridad, hoy día se ha evidenciado que no son sinónimo de recuperación total. Durante la eutimia pueden persistir síntomas afectivos subsindrómicos (Jofee et al. 2004), un funcionamiento psicosocial deteriorado (Coryell et al. 1993) y deterioro cognitivo (Bourne et al. 2013).

Diagnóstico

Las clasificaciones diagnósticas más ampliamente utilizadas son: la Revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-10) y la 5ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) (Figura 1). De todas formas, la fiabilidad de la base fenomenológica de estas clasificaciones diagnósticas sigue siendo controvertida. Concretamente, el DSM-5 ha sido muy cuestionado, específicamente el criterio de aumento de energía como imprescindible para diagnosticar un episodio maníaco, la determinación de la duración de las fases

hipomaníacas y, por último, la introducción del especificador “mixto” en cualquier trastorno afectivo, incluyendo la depresión unipolar, han sido altamente controvertidos (Grande et al. 2016).

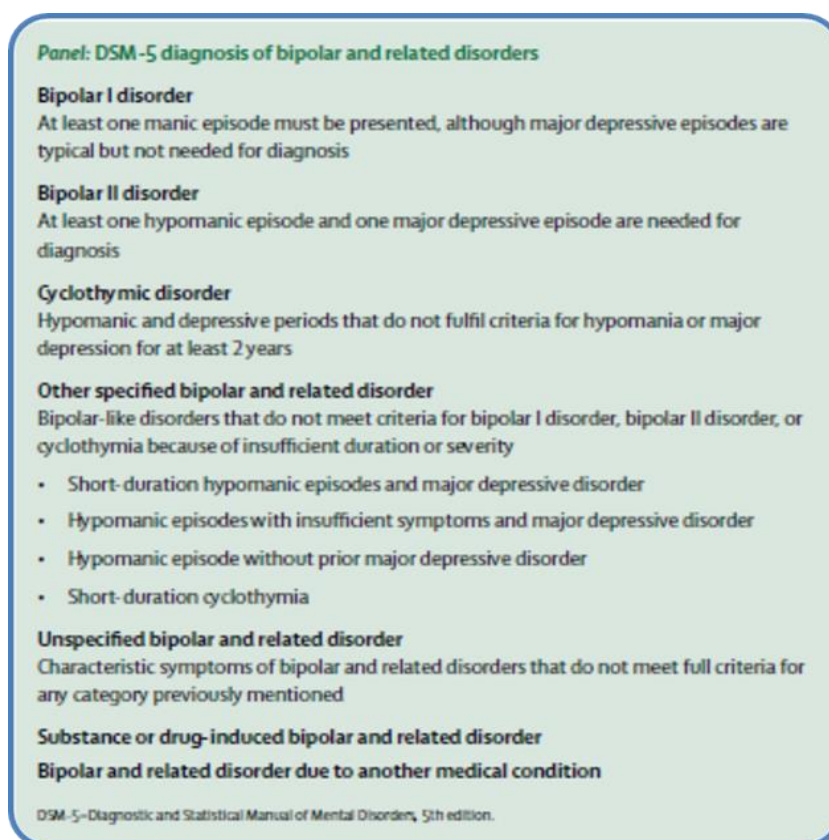


Figura 1. Criterios diagnósticos de Trastorno Bipolar (DSM-5)

Curso y pronóstico

La edad de inicio del TB es muy difícil de determinar, ya que con relativa frecuencia episodios afectivos tempranos no inducen a los sujetos que los padecen a buscar ayuda especializada (Rowland TA and Marwaha S 2018). Habitualmente se sitúa alrededor de la veintena, aunque se ha sugerido una distribución bimodal con dos picos de edad de inicio situados entre 15-24 años y los 45-54 años (Kroon JS et al. 2013).

El TB es un trastorno episódico con un curso variable. La historia natural del TB a menudo incluye periodos de remisión, pero las recurrencias suelen ser habituales, particularmente si el seguimiento del tratamiento no es correcto. Un reciente estudio muestra unas tasas de recurrencia tras un único episodio maniaco o mixto en adultos, de hasta el 65% a los cuatro años (Kessing LV et al. 2018). Los subtipos del TB son definidos por el curso longitudinal. Así, el TB tipo I se caracteriza por al menos la presencia de un episodio de manía y el TB tipo II por al menos la presencia de un episodio de hipomanía (American Psychiatric Association 2018). Los episodios de manía y/o los episodios depresivos se pueden manifestar, o no, acompañados de síntomas psicóticos. También pueden manifestar algunos síntomas del polo afectivo opuesto (episodios mixtos) (Vieta E and Valentí M 2013) cuya presencia se ha asociado a más episodios, mayor duración de los mismos, mayor tasa de intentos de suicidio y mayor comorbilidad con sustancias de abuso (para revisión ver Sole et al. 2017). A los dos subtipos de TB comúnmente aceptados se añaden diversas categorías que constituyen presentaciones más leves (ciclotimia y TB sin especificar) y/o relacionadas con supuestas etiologías (condiciones médicas, fármacos, etc.) (American Psychiatric Association 2018). En este sentido, volviendo al concepto kraepeliniano en el que la enfermedad maniaco-depresiva englobaba formas unipolares y formas atenuadas de inestabilidad afectiva, en las últimas décadas algunos autores han defendido la existencia de un “espectro bipolar” en el que la dicotomía unipolar-bipolar se reconvierte en un continuum entre las manifestaciones no completas del trastorno afectivo hasta los tipos incluidos en los manuales diagnósticos actuales (Akiskal HS 2000). La duración de los episodios es variable y pueden durar desde días hasta meses.

Aunque sus puntos de corte son materia de debate, en el DSM-5 se ha establecido que el episodio de manía debe persistir al menos durante una semana, el episodio de hipomanía al menos cuatro días consecutivos, y el episodio depresivo al menos dos

semanas (American Psychiatric Association 2018). Basándose en unos pocos estudios longitudinales realizados con tratamiento farmacológico, Tondo y cols. sugieren que la duración de un episodio depresivo sería entre 1,5-6 meses, de un episodio mixto de unos 3,5 meses, y de los episodios maníacos-hipomaniacos entre los 0-7 meses. En su propio estudio señala que los pacientes diagnosticados de TB tipo II y los pacientes con episodios mixtos, que además tienden a mostrar un curso de depresión-hipo/manía-eutimia, pasan una mayor proporción del tiempo del trastorno en estado depresivo, no sólo por la duración de los episodios sino por la mayor recurrencia de estos; en contraste, los sujetos diagnosticados de TB tipo I y los pacientes con, al menos, un episodio con síntomas psicóticos, tienden a mostrar un patrón de manía-depresión-eutimia y a presentar más tiempo y más recurrencias maníacas (Tondo L et al. 2017). Aquellos sujetos que manifiestan cuatro o más episodios de manía /hipomanía y depresión durante un año se consideran cicladores rápidos (American Psychiatric Association, 2018). La ciclación rápida se ha asociado con la tendencia a manifestar síntomas crónicamente (intervalos cada vez más cortos de eutimia), con un peor pronóstico, más intentos de suicidio, más síntomas depresivos atípicos, una edad de inicio precoz con un retraso en el inicio del tratamiento, y posiblemente con el uso de fármacos antidepresivos, especialmente en monoterapia (Valentí M et al. 2015).

Numerosos factores de riesgo para el TB se han propuesto, tanto genéticos como ambientales, pero no hay todavía hallazgos suficientes ni específicos que permitan asignar un riesgo determinado a un individuo concreto. Los factores de riesgo relacionados con presentar un TB han sido: tener un familiar de primer grado afecto (aunque los familiares de afectados por TB tienen todavía mayor riesgo de desarrollar un trastorno depresivo unipolar), exposición prenatal a *Toxoplasma gondii*, haber sufrido maltrato emocional en la infancia, el abuso de sustancias psicótropas, (particularmente cannabis), la pérdida parental temprana, el postparto, y la presencia

de enfermedades inflamatorias como el intestino irritable o el asma (para revisión ver Rowland y cols. 2018).

Entre los sujetos con TB los episodios depresivos son más prevalentes (Judd LL et al. 2002) y tienen mayores efectos sobre la mortalidad y la discapacidad psicosocial que la manía o la hipomanía (Rosa AR et al. 2009). Por otro lado, los sujetos con TB respecto a la población tienen casi el doble de posibilidades de morir de manera natural, sobre todo de enfermedades circulatorias y respiratorias, tienen 4 veces más riesgo de morir de muertes violentas (accidentes, homicidios, etc.) y tienen hasta 14 veces más riesgo de morir por suicidio (Hayes JF et al. 2015). En un meta-análisis de 141 estudios representando 35 años de investigación, se encontró que entre un 3,4 a un 14% de todas las muertes por suicidio lo fueron en sujetos diagnosticados con TB (Schaffer A et al. 2015). En general, los estudios apoyan que la prevalencia de intentos de suicidio y de suicidios consumados es mayor en los sujetos con TB que en los sujetos con trastorno depresivo unipolar. (Para revisión ver Michaels MS et al. 2018).

Tratamiento

A día de hoy, el tratamiento del trastorno bipolar es principalmente farmacológico. Dada la naturaleza episódica y crónica de la enfermedad, el objetivo es tanto tratar los episodios específicos como prevenir la aparición de nuevos episodios o recaídas. De manera profiláctica se hace uso de estabilizadores del ánimo como el litio y los anticonvulsivos, y durante los episodios de manía o depresión se utilizan antipsicóticos atípicos o antidepresivos, para tratar de resolver lo más rápido posible estos episodios (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014). A pesar de un tratamiento continuo farmacológico, el 75% de los pacientes recaen durante los primeros cinco años, y dos terceras partes de estos presentan varios episodios durante este intervalo (Gitlin et al. 1995).

En el tratamiento del TB habría que diferenciar entre el tratamiento de los episodios maniacos/hipomaníacos, depresivos o mixtos agudos, y el tratamiento de mantenimiento con objetivo de prevenir nuevos episodios de descompensación afectiva. En las guías actuales suele existir un suficiente consenso en los tratamientos de primera línea recomendados sobre todo en los episodios agudos, pero mayor divergencia en las recomendaciones de segunda y tercera línea. La elección del tipo de tratamiento y su ruta de administración estará condicionada por su disponibilidad, el grado de cooperación del paciente, la necesidad de controlar rápidamente algunos síntomas, y la previsión del tratamiento de mantenimiento posterior más adecuado (Cipriani A et al. 2011), así como también por los antecedentes de respuesta en episodios previos y circunstancias específicas del paciente (p.e. riesgo embarazo o embarazo) (Yatham L N et al. 2018). A pesar de su eficacia, el mecanismo de acción subyacente al efecto de los tratamientos disponibles para el TB no ha podido todavía ser elucidado (Joshi A et al. 2019).

Episodio agudo hipomaníaco/ maníaco: Los pacientes que padecen un episodio de manía deben ser tratados en un ambiente con estímulos reducidos y con supervisión de personal sanitario especializado. Se debe retirar el tratamiento antidepresivo y/o estimulante en caso que el paciente lo esté tomando (Malhi GS et al. 2015). Los tratamientos de elección son un antipsicótico y/o carbonato de litio y/o ácido valproico en monoterapia o en distintas combinaciones de los mismos, sobre todo si la monoterapia está siendo inefectiva (para revisión ver Hammett S and Youssef NA 2017). Aproximadamente la mitad de los pacientes mejorará con monoterapia en un plazo de 3-4 semanas (Ketter TA 2008). Hay ciertas evidencias de una leve superioridad de algunos antipsicóticos atípicos (p.e. olanzapina) en monoterapia sobre el uso aislado de litio o ácido valproico (McKnight RF et al. 2019, Jochim J et al. 2019).

En todo caso, la terapia combinada con antipsicóticos atípicos más litio o ácido valproico parece tener una mayor eficacia sobre todo en los casos más severos, especialmente si hay síntomas mixtos y/o psicóticos sobre todo incongruentes con el estado de ánimo. En general, el litio se prefiere por delante del ácido valproico en el tratamiento de pacientes con manías típicas, que cursan con síntomas de grandiosidad y euforia, pocos episodios afectivos previos, curso de manía-depresión-eutimia y/o aquellos con historia familiar de TB, especialmente aquellos con familiares que han respondido a litio. El ácido valproico se prefiere por delante del carbonato de litio en casos de manía con síntomas predominantes de disforia e irritabilidad, con abuso comórbido de sustancias, múltiples episodios previos y en pacientes con historia de traumatismo craneoencefálico (Yatham LN et al. 2018). La carbamazepina suele estar situada en recomendaciones de segunda o tercera línea (Hammett S and Youssef NA 2017, Parker GB et al. 2017) y podría ser efectiva en pacientes con factores específicos como historia de traumatismo craneoencefálico, ansiedad y/o abuso comórbido de sustancias, presentaciones con delirios incongruentes con el estado de ánimo, y/o falta de familiares de primer grado con historia de TB (Yatham LN et al. 2018).

En casos de resistencia al primer ensayo terapéutico se recomienda optimizar las dosis, pasar a una terapia combinada si la primera opción fue monoterapia, y si esto no funciona pasar a estrategias de cambio entre los fármacos considerados de primera y segunda línea (Malhi GS et al. 2015, Yatham LN et al. 2018). En casos de manía aguda resistente y severa, también está indicada la TEC (terapia electroconvulsiva) (Malhi GS et al. 2015, Hammett S and Youssef NA 2017, Yatham LN et al. 2018).

Generalmente, para los episodios de hipomanía se siguen los mismos principios que para el manejo de la manía, aunque a menudo se resuelve con un uso modesto de los fármacos y con intervenciones psicosociales (Yatham LN et al. 2018).

Mantenimiento: Casi todas las personas diagnosticadas de TB requerirán tratamiento de mantenimiento para prevenir nuevos episodios, reducir síntomas residuales y mejorar la calidad de vida, con datos a favor de la terapia de mantenimiento temprana para preservar la plasticidad cerebral y prevenir el trastorno cognitivo progresivo (Yatham LN et al. 2018). Se sugiere que se continúen los tratamientos que han sido efectivos en el episodio agudo al menos durante seis meses, periodo tras el que se continuará o no con un tratamiento de mantenimiento dependiendo de diversos factores clínicos como la severidad del episodio o la existencia de dos o más episodios previos. La mayoría de los tratamientos recomendados para el tratamiento de los episodios agudos tienen una eficacia preventiva, a excepción de los antidepresivos, que pueden empeorar el riesgo de viraje y/o de inestabilidad afectiva a largo plazo (Baldessarini RJ et al. 2019).

El carbonato de litio sigue siendo el tratamiento de mantenimiento sobre el que existe mayor consenso, entre otros factores por su demostrado potencial de disminuir el riesgo de suicidio (Smith KA and Cipriani A. 2017). En su reciente revisión sistemática, Plans y cols. señalan que el carbonato de litio es el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado un potencial de prevención de los suicidios consumados (Plans et al. 2019).

En general, se considera que el litio y el ácido valproico, antipsicóticos de segunda generación como la quetiapina, la olanzapina, el aripiprazol, la asenapina, la risperidona, la paliperidona y otros anticonvulsivantes como la lamotrigina y la carbamazepina, son tratamientos que han demostrado, a veces en monoterapia y a veces en combinación, algún efecto en la prevención de los episodios agudos (para revisión ver Jauhar y Young 2019). Parece que los estudios señalan que el litio en primer lugar (Malhi GS et al. 2015), el ácido valproico, la lamotrigina, la quetiapina sola

o en combinación con litio o valproico, y la olanzapina, serían los fármacos que mayor eficacia tienen en la prevención de recaídas depresivas (Yatham LN et al. 2018).

Como tratamientos coadyuvantes al farmacológico se han desarrollado psicoterapias complementarias que actualmente se están estudiando, como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual, la terapia familiar o la terapia interpersonal y del ritmo social (para una revisión ver Yatham et al. 2005 y Yatham et al. 2006) o, más recientemente, la remediación funcional (Torrent et al. 2013). Añadir intervenciones psicosociales a la farmacoterapia y disminuir los niveles de estrés se ha demostrado eficaz en reducir las recurrencias (Yatham LN et al. 2018). Un reciente meta-análisis de estudios randomizados y controlados de la eficacia de la terapia cognitivo-conductual en pacientes con TB mostró que podría disminuir la frecuencia de recaídas, mejorar síntomas depresivos y maníacos, sobre todo en pacientes con TB tipo I y con sesiones largas de psicoterapia (Chiang KJ et al. 2017).

El tratamiento de mantenimiento con TEC o con estimulación magnética transcraneal podría reducir las recurrencias, aunque no hay por el momento suficiente evidencia (Baldessarini RJ et al. 2019).

Con tratamiento se considera que entre un 20-25% de pacientes experimentará una recaída cada año comparado con 23-40% de los pacientes con placebo (Vázquez G H et al. 2015).

Coste económico

A pesar de los avances en el tratamiento, el TB continúa asociándose con gran deterioro psicosocial y funcional. Más del 80 % del gasto que supone esta enfermedad, se debe a costes indirectos, por disminución de la productividad laboral

o aumento de mortalidad. Respecto a los costes directos, gran carga del gasto se atribuye a síntomas mal controlados por tratamiento diferido o inadecuado y a los recursos utilizados para las hospitalizaciones. La Organización Mundial de la Salud la sitúa como la 6ª causa de discapacidad mental y la 2ª enfermedad que provoca mayor absentismo laboral (Merikangas KR et al. 2011).

2 NEUROIMAGEN EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Los estudios de neuroimagen en el trastorno bipolar han puesto de manifiesto alteraciones en los circuitos neuronales como son el córtex prefrontal (CPF), el hipocampo, la amígdala, el córtex orbitofrontal y el cíngulo anterior (Pomarol-Clotet et al. 2012, Philips ML et al. 2014, Pomarol-Clotet et al. 2015).

2.1 Neuroimagen estructural

Los primeros estudios de neuroimagen en el trastorno bipolar se centraron en hallazgos estructurales, se objetivaron hiperintensidades en sustancia blanca (Soares JC, Mann JJ 1997), aumento del tamaño de la amígdala (Altshuler LL et al.1998), disminución de volumen de sustancia gris en córtex prefrontal, córtex temporal anterior, cíngulo anterior dorsal e ínsula (Phillips ML et al. 2008, Strakowski SM et al. 2012), así como disminución difusa del grosor del córtex prefrontal bilateral (sobre todo en el área ventro lateral derecha), del córtex temporal y parietal bilaterales (Foland-Ross LC et al. 2011). Además, se observó que la reducción de volumen del córtex prefrontal se relacionaba con la duración de la enfermedad (Kalmar JH et al. 2009).

En los estudios más recientes se han empleado técnicas de análisis de todo el cerebro, tales como la morfometría basada en voxel (VBM: Voxel based morphometry), capaces de detectar cambios sutiles y que no se ajustan a límites anatómicos (Ashburner & Friston 2000). Estos estudios han encontrado principalmente evidencia de reducción de sustancia gris en la corteza cingulada

anterior, la ínsula y la corteza frontal inferior (Bora et al. 2010a, Ellison-Wright & Bullmore 2010, Houenou et al. 2011, Selvaraj et al. 2012, Wise et al. 2016b).

Recientemente se ha publicado un amplio meta-análisis en el que se han examinado los cambios volumétricos en estructuras subcorticales y del volumen ventricular e intracraneal en una muestra de 1710 pacientes con trastorno bipolar en comparación con 2594 controles que mostró disminución del volumen de la amígdala (sólo en TB I), tálamo e hipocampo, junto con un aumento de volumen de los ventrículos laterales (Hibar et al. 2016). No hubo cambios en el núcleo accumbens, caudado, globo pálido o putamen ni en el volumen intracraneal. Wise, en otro meta-análisis de 2407 pacientes con trastorno bipolar, encontró disminución de sustancia gris en el córtex prefrontal dorsomedial, ventromedial, incluyendo cíngulo anterior e ínsula (Wise et al. 2016). Estos análisis han sido posibles gracias a la creación de un consorcio internacional llamado ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis) que ha permitido analizar datos a gran escala, aumentando así sustancialmente la posibilidad de detectar cambios sutiles o evitar falsos positivos.

Más recientemente Madre y cols. han observado reducción significativa del volumen cortical en 128 pacientes con trastorno bipolar en comparación con controles sanos evidenciando que hay diferencias significativas en el volumen cortical entre pacientes con TB en comparación con controles, concretamente en el córtex frontal derecho (área superior y orbitofrontal), lóbulos temporales y córtex parietal bilateral (gyrus supramarginal y áreas adyacentes) (Madre et al. 2020).

Junto con las alteraciones de la sustancia gris, existen también cambios en la sustancia blanca cerebral, principalmente caracterizados por un incremento en la presencia de hiperintensidades, pequeñas alteraciones en la sustancia blanca detectadas en imágenes ponderadas en T2 y que, probablemente, reflejan

alteraciones vasculares y desmielinización (Beyer et al. 2009, Kempton et al. 2008), o la reducción de volumen de la sustancia blanca en regiones prefrontales usando técnicas de morfometría basada en voxel (VBM) (Mahon et al. 2010).

A partir de los años 90, los estudios de RMN mediante DTI (Diffusion Tensor Imaging) han permitido efectuar la reconstrucción de los tractos de sustancia blanca del cerebro humano (Van den Heuvel MP et al. 2010). Han proporcionado una nueva manera de evaluar la estructura cerebral cuantificando la coherencia de la dirección de las fibras de la sustancia blanca in vivo y su posible conectividad. La anisotropía fraccional (FA: Fractional anisotropy) es un índice cuantitativo de la coherencia de la sustancia blanca; normalmente la disminución de la FA refleja pérdida axonal y/o desmielinización. En el trastorno bipolar, se han observado alteraciones en la mielinización y la orientación axonal predominantemente en sustancia blanca frontal, temporal y parietal, que incluían tractos neuronales que conectan el córtex prefrontal con estructuras límbicas anteriores, concretamente se han reportado reducciones de la FA en regiones temporo-parietales derechas y de la corteza cingulada (Nortje G et al. 2013, Wise T et al. 2016a). En el caso del meta-análisis de Nortje y cols., estos autores encontraron reducción de FA en comparación con los controles sanos en la región temporo-parietal derecha, el cíngulo medio-posterior izquierdo y el cíngulo anterior izquierdo (Nortje et al. 2013). Así mismo, en el último meta-análisis realizado hasta la fecha, Wise y cols. encontraron afectación del genu del cuerpo calloso, también presente en pacientes con trastorno depresivo mayor, afectándose tractos que conectan ambos hemisferios de la corteza prefrontal y de esta corteza con regiones mediales temporales que incluyen el hipocampo y la amígdala. Además de estos cambios, los pacientes con trastorno bipolar mostraron una mayor disminución de FA en regiones posteriores del cíngulo en comparación con los pacientes con trastorno depresivo mayor (Wise et al. 2016a).

Usando técnicas más avanzadas de tractografía, Emsell y cols. exploraron la FA y la difusividad media en pacientes con trastorno bipolar, encontrando afectación del cuerpo calloso, del fórnix izquierdo y de la región subgenual del cíngulo (Emsell et al. 2013). De la misma forma, en un reciente estudio multimodal a partir de imágenes de difusión de alta resolución angular y modelos más avanzados de difusión, se exploraron estos índices junto con otros adicionales y los resultados revelaron un patrón más amplio de afectación axonal. En concreto, se observaron alteraciones en varios tractos de la sustancia blanca incluyendo el cuerpo calloso, el cíngulo, la corona radiata y el fascículo fronto-occipital superior (Canales-Rodríguez E et al. 2014).

2.2 Neuroimagen funcional

En general, estudios de neuroimagen funcional en el trastorno bipolar han mostrado resultados heterogéneos y, en ocasiones incluso contradictorios, aunque la evidencia parece indicar que el trastorno bipolar se caracteriza por alteraciones en estructuras subcorticales como la amígdala, el hipocampo y los ganglios basales, y en regiones prefrontales y otras regiones corticales (Green et al. 2007, Savitz & Drevets 2009, Strakowski et al. 2012, Strakowski et al. 2005).

Dada la implicación de estas regiones mencionadas en el procesamiento y regulación emocional (Öngür & Price 2000), diversos autores han determinado que la capacidad para regular la propia emoción es uno de los problemas fundamentales presentes en este trastorno (Ochsner & Gross 2008, Phillips 2006, Phillips et al. 2003, Phillips et al. 2008, Strakowski et al. 2012, Townsend & Altshuler 2012). Según estos autores, estructuras como la amígdala, el estriado ventral y el tálamo participan en la percepción inicial emocional, mientras que la regulación depende de activaciones concurrentes de sistemas implicados en procesos de regulación emocional

automáticos (sistema medial prefrontal: corteza orbitofrontal, corteza dorsomedial prefrontal, región subgenual y rostral del cíngulo anterior e hipocampo/parahipocampo) o voluntarios (sistema lateral prefrontal: corteza dorsolateral (DLPFC) y ventrolateral prefrontal (vIPFC)) (Phillips et al. 2003, Phillips et al. 2008).

Neuroimagen funcional en estado de reposo

Los primeros estudios de neuroimagen funcional se desarrollaron mediante PET (Tomografía por emisión de positrones) y SPECT (Tomografía por emisión de fotón simple); son métodos directos de estudio in vivo del funcionalismo cerebral y pueden emplearse para identificar patrones anómalos de flujo sanguíneo cerebral, del metabolismo de la glucosa o del consumo de oxígeno. Se encontró como hallazgo predominante, y más replicado, hipometabolismo frontal en pacientes con trastorno bipolar (Buchsbaum MS 1986).

Los primeros estudios de pacientes maníacos con RMNf (Resonancia Magnética Nuclear funcional) encontraron evidencia tanto de actividad disminuida como aumentada en los lóbulos frontales y temporales en reposo (para una revisión ver Blumberg y cols. 2000).

Más recientemente, la investigación funcional del cerebro se está llevando a cabo con estudios de conectividad mediante RMNf. La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de los patrones de actividad neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas, medida mediante parámetros neurofisiológicos (oscilaciones espontáneas de amplitud y homogeneidad de las ondas, que reflejan el nivel de oxígeno en sangre). Se examina el nivel de coactivación entre series temporales funcionales de las diferentes regiones cerebrales, utilizando la RMNf en

estado de reposo. Los métodos basados en ICA (Análisis de componentes independientes) son los más utilizados y han mostrado un alto nivel de consistencia. En sujetos sanos, los estudios han respaldado, al menos en parte, que existe una actividad neuronal espontánea reflejada por el nivel de conectividad funcional continuada entre varias regiones cerebrales durante el reposo, y diversos estudios han sugerido una asociación directa entre la conectividad funcional y la estructural en el cerebro humano al combinar la RMNf en estado de reposo con determinaciones basadas en la técnica de imagen de DTI (Van den Heuvel MP et al. 2010). El hallazgo más constante en pacientes con trastorno bipolar respecto a controles sanos es el incremento de conectividad de reposo en las redes fronto-temporal/paralímbica (Meda SA et al. 2012), disminución en el córtex prefrontal medial (Öngür D et al. 2010), y desacoplamiento en los circuitos neuronales del córtex prefrontal (Xai XJ et al. 2009).

Neuroimagen funcional durante la realización de tareas

Los hallazgos de RMNf durante la ejecución de tareas en pacientes bipolares presentan ciertas discrepancias; hay estudios que muestran hipoactivación del córtex prefrontal e hiperactivación del sistema límbico y regiones subcorticales (amígdala, hipocampo y ganglios basales), áreas responsables del control ejecutivo, atencional y emocional (Kupferschmidt DA et al. 2011, Chen CH et al. 2011, Strakowski SM et al. 2012, Hajek T et al. 2013, Wegbreit E et al. 2014), mientras que otros estudios muestran disminución de la activación en subregiones del córtex prefrontal (PFC) (Blumberg et al. 1999, 2003, Rubinsztein et al. 2001, Elliott et al. 2004, Altshuler et al. 2005, Mazzola-Pomietto et al. 2009; Townsend et al. 2010) y el córtex cingulado anterior (Strakowski et al. 2008) durante el desempeño de diferentes tareas cognitivas.

Los estudios que utilizan tareas emocionales también muestran evidencia de activación reducida en estas áreas (Lennox et al. 2004; Malhi et al. 2004, Altshuler et

al. 2005), aunque hay excepciones (Elliott et al. 2004, Chen et al. 2006). El meta-análisis de Wegbreit y cols. incluyó 73 estudios de bipolares adultos (n=1495) en diferentes fases de la enfermedad que mostraron hipoactivación en amígdala bilateral, giro frontal medio, putamen y giro frontal inferior derecho, e hiperactivación en el giro frontal inferior izquierdo, parahipocampo y caudado, durante la ejecución de tareas con paradigma emocional. Cuando los pacientes realizaron tareas no emocionales mostraron hipoactivación en giro frontal inferior, putamen y corteza visual posterior, así como hiperactivación en cíngulo anterior izquierdo, precuneus y putamen derecho (Wegbreit et al. 2014). En el meta-análisis de Tian y cols. se incluyeron 20 estudios que comparaban 463 bipolares con 484 controles sanos durante la realización de tareas ejecutivas; los pacientes (en diferentes fases de la enfermedad) mostraron hipoactivación del estriado izquierdo, área motora suplementaria, giro precentral y cerebelo, así como menor desactivación en gyrus rectus izquierdo (BA 11) y giro temporal medio derecho (Tian F et al. 2019).

Los cambios de la función cerebral en relación a las diferentes fases de la enfermedad han sido menos estudiados y han dado resultados divergentes. En el meta-análisis de Kupferschmidt y Zakzanis que analizaba 55 estudios de PET y RMNf utilizando diferentes paradigmas se encontraron cambios tanto en las fases agudas de la enfermedad como en la eutimia; los pacientes en manía presentaron menor actividad cortical y mayor activación límbica que los eutímicos. Los depresivos mostraron menor actividad frontal que los eutímicos, pero estos presentaron mayor actividad límbica que los depresivos (Kupferschmidt DA y Zakzanis KK 2011). En el meta-análisis de Chen y cols. los pacientes en manía presentaron hipoactivación del giro frontal inferior, pero no en eutimia ni en depresión; y la hiperactivación límbica no cambiaba significativamente en las diferentes fases de la enfermedad (Chen et al. 2011).

En el meta-análisis de Hajek la hipoactivación del giro frontal inferior se observó en manía y en eutimia (Hajek et al. 2013). Townsend y cols., utilizando la tarea de memoria de trabajo n-back durante la RMNf en 13 pacientes en manía, 14 en depresión, 15 en eutimia y 14 controles, encontraron disminución de actividad en el DLPFC y el córtex parietal, sin diferencias entre los distintos grupos de pacientes (Townsend J et al. 2010). Pomarol-Clotet y cols. examinaron las tres fases de la enfermedad utilizando también el paradigma n-back y objetivaron que los pacientes en fase maníaca y depresiva comparados con controles presentaban activación reducida en DLPFC, córtex parietal y otras áreas que no se encontraron en la fase de eutimia. Así mismo, encontraron hipoactivación del córtex parietal en las fases depresiva y maníaca en comparación con la eutimia y fallo de desactivación del vmPFC en las 3 fases de la enfermedad (Pomarol-Clotet et al. 2015).

Cremaschi y cols. revisaron ocho trabajos que investigaban los cambios en la RNMf de pacientes con TB I en fase de eutimia respecto a controles durante la ejecución de tareas de n-back. Encontraron que los resultados eran muy heterogéneos, particularmente en relación con el nivel de ejecución de la tarea, pero casi todos los estudios reportaban alteraciones en la activación en el DLPFC y vIPFC, otras áreas prefrontales, y en la corteza temporal y parietal. Los autores sugirieron que el hallazgo de cambios en áreas cerebrales, que clásicamente no se han involucrado en la memoria de trabajo, podría ser un intento de compensar las anomalías en la integridad del circuito de memoria de trabajo en TB (Cremaschi et al. 2013).

Red neuronal por defecto (Default mode network, DMN)

Los estudios anteriores se han centrado en las diferencias en activaciones cerebrales, mientras que las desactivaciones se han examinado con menor frecuencia. Sin embargo, desde 2001 se conoce la existencia de un conjunto de regiones cerebrales

que están activas en reposo pero que se desactivan cuando los sujetos realizan tareas cognitivas que requieren demandas atencionales externas (ver Figura 2) (Gusnard y Raichle 2001, Raichle et al. 2001).

La red neuronal por defecto (DMN: default mode network), como se conoce a esta red, incluye principalmente dos regiones de la línea media, una anterior en la corteza frontal medial y la otra posterior en el giro cingulado posterior/precuneus. Otras regiones consideradas actualmente como parte de esta red son el córtex parietal inferior, el hipocampo y el córtex temporal lateral (Buckner et al. 2008).

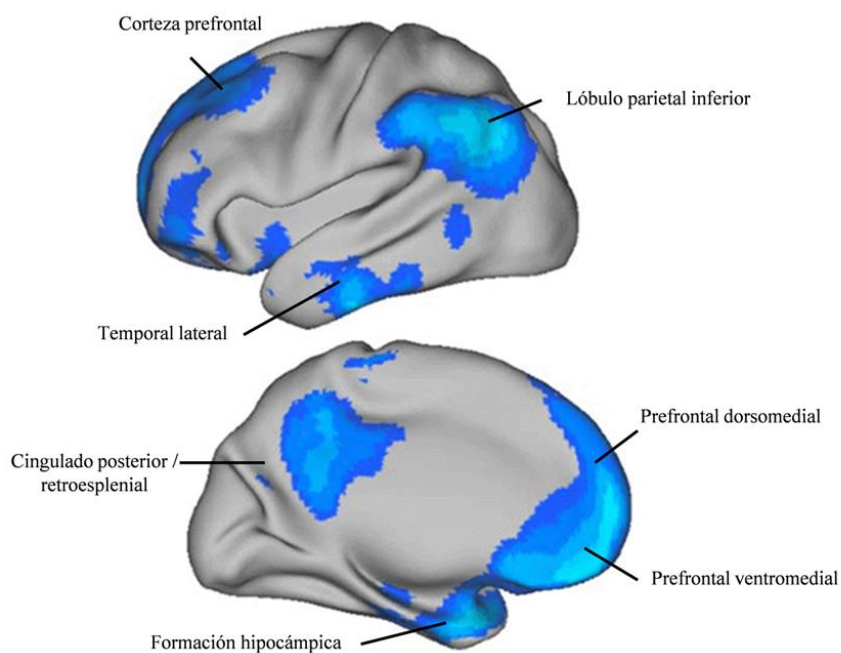


Figura 2. Superficie lateral y medial del hemisferio izquierdo y las regiones correspondientes a la DMN. Imagen adaptada de Buckner et al. (2008).

Esta red fue descrita por primera vez por Shulman en 1997 mediante un meta-análisis de 9 estudios con PET, cuando se percató que una serie de áreas cerebrales reducían su actividad cuando las personas llevaban a cabo tareas con atención dirigida

respecto a cuando el cerebro estaba en reposo (Shulman GL et al. 1997). En 2001 Raichle puso nombre a la red: Default Mode Network (Raichle ME et al. 2001), y posteriormente los hallazgos se han ido replicando con más estudios de PET y de RMNf (Raichle ME, Snyder AZ 2007) . Las claves de la función de la red neuronal por defecto provienen de un pequeño número de estudios utilizando tareas que, en lugar de producir desactivación, aumentan la actividad de la DMN. Dichas tareas comparten un componente del pensamiento introspectivo: recordar experiencias personales, hacer juicios sociales y emocionales, imaginar el futuro y realizar tareas de la teoría de la mente (Gusnard 2005).

Los registros de RMNf en estado de reposo y los datos de DTI, han identificado un papel importante del tracto del cíngulo en interconexión con las otras regiones claves (Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE 2010). El cíngulo anterior se considera el lugar de integración entre las funciones cognitivas (cíngulo dorsal) y emocionales (cíngulo ventral), por lo que juega un importante papel en la modulación de ambas funciones (Gusnard DA y Raichle ME 2001). Las regiones que forman la red neuronal por defecto muestran un nivel elevado de actividad neuronal durante el reposo, en comparación con lo que sucede cuando se realizan tareas (cognitivas), lo cual sugiere que la actividad de esta red refleja un estado de actividad neuronal por defecto en el cerebro humano (Raichle ME et al.2001, Raichle y Snyder 2007, Raichle ME 2015). Estos niveles de actividad neuronal elevados tienden a estar intensamente correlacionados durante el reposo, formando una red integrada y funcionalmente interconectada. La actividad y la conectividad de la red del modo por defecto se ha relacionado con el proceso central de la función cognitiva humana, incluyendo la integración del procesamiento cognitivo y emocional, la vigilancia del mundo que nos rodea y el pensamiento errante. Esto hace que la activación y la desactivación de esta

red sean de especial interés para examinar la disfunción cerebral en los trastornos neurológicos y psiquiátricos (Van den Heuvel MP y Hulshoff Pol HE 2010).

Actualmente existe notable evidencia sobre alteraciones en esta red presentes en trastornos psiquiátricos, especialmente en esquizofrenia y en el trastorno depresivo mayor (para una revisión ver Broyd et al. 2009 y Whitfield-Gabrieli & Ford 2012).

En cuanto a la esquizofrenia, los estudios de conectividad funcional en reposo han reportado aumento de conectividad funcional entre la DMN y redes que se activan durante la realización de tareas cognitivas atencionales (Jafri et al. 2008), o ausencia de desactivación durante la realización de tareas cognitivas (Anticevic et al. 2013, Pomarol-Clotet et al. 2008). Estos resultados han sido investigados por su posible relación con síntomas clínicos del trastorno como las alucinaciones, delirios o ideas paranoides, y también han sido considerados como posibles mediadores del deterioro cognitivo característico de este trastorno (para una revisión ver Anticevic et al. 2012 y Whitfield-Gabrieli & Ford 2012).

En cuanto al trastorno depresivo mayor, numerosos estudios han encontrado igualmente cambios en la activación y en la conectividad funcional de la DMN (Rodríguez-Cano et al. 2014, Rodríguez-Cano et al. 2017, Sheline et al. 2009, Sheline et al. 2010) y se han relacionado con algunos de los síntomas característicos de este trastorno, especialmente con la rumiación (Berman et al. 2011). La evidencia de la alteración de la DMN en los trastornos del estado de ánimo, y en depresión concretamente, ha hecho que junto con las regiones clásicamente incluidas en los modelos neurobiológicos de estos trastornos (circuitos que engloban la corteza prefrontal y límbica principalmente), recientemente las regiones de la DMN hayan sido incorporadas en los nuevos modelos propuestos (Price & Drevets 2012).

Centrándonos en el trastorno bipolar, se ha observado un patrón alterado de conectividad funcional en reposo en áreas del DMN durante la fase maníaca (Öngür D et al.2010, Martino M et al.2016, Brady RO et al.2017), la fase depresiva (Martino M et al. 2016, Wang Y et al. 2016), y también en la eutimia (Brady RO et al 2017, Syan SK et al. 2018), con respecto a controles sanos; los síntomas psicóticos se han relacionado con hipoconectividad en áreas del DMN durante la fase de eutimia (Syan SK et al. 2018).

Sin embargo, de los estudios sobre la implicación de esta red en el trastorno bipolar, la mayoría se caracterizan por hallar cambios en la desactivación que acompaña a la ejecución de tareas cognitivas. Así, estudios recientes realizados por nuestro grupo de RMNf durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo (n-back) en pacientes con trastorno bipolar han encontrado un fallo de desactivación en el córtex frontal ventromedial (uno de los dos nodos corticales prominentes de la línea media de la red), tanto en pacientes maníacos en comparación con controles (Pomarol-Clotet et al. 2012), como en pacientes con depresión bipolar (Fernández Corcuera et al. 2013), y también durante la eutimia (Pomarol-Clotet et al. 2015).

Allin y Costafreda encontraron fallos de desactivación en el otro nodo de la línea media de la red (nodo posterior), la circunvolución cingulada posterior/precuneus, en pacientes bipolares eutímicos durante la ejecución de una tarea de fluidez verbal (Allin MP et al. 2010, Costafreda et al. 2011). Otros estudios han encontrado evidencia de una mayor desactivación durante la ejecución de tareas en pacientes con un primer episodio maníaco en comparación con sujetos sanos en la corteza cingulada posterior bilateral, correspondiente al nodo posterior de la DMN (Strakowski et al. 2008, Rey et al. 2014) y en eutimia (Kronhaus et al. 2006).

Estudios longitudinales de RMN funcional en el trastorno bipolar

En la actualidad no existe un consenso claro de si los cambios funcionales cerebrales de los pacientes bipolares se relacionan con las descompensaciones afectivas (cambios funcionales de estado) o bien persisten también en eutimia (cambios funcionales de rasgo). La mejor manera de abordar esta cuestión es a través de investigaciones con metodología longitudinal en las que se comparan los mismos pacientes en diferentes fases de la enfermedad, evitando las diferencias de activación cerebral debidas a la variabilidad interindividual. Aunque la complejidad de llevar a cabo el seguimiento clínico hasta la eutimia conlleva una dificultad añadida que ha provocado que dichos estudios sean escasos y con muestras pequeñas.

Respecto a la evolución de la fase de manía a eutimia se han publicado 3 estudios longitudinales anteriores al que forma parte de esta tesis: Chen y cols. evaluaron la actividad cerebral de 12 pacientes maníacos y 9 de ellos cuando estaban eutímicos, mediante RMN funcional durante una tarea emocional de reconocimiento facial, y tras 4 semanas de haber conseguido alcanzar la fase eutímica; un número similar de controles también fueron escaneados dos veces. El VBM restringido a las regiones de procesamiento emocional (incluida la amígdala, el hipocampo, los ganglios basales y tálamo, la ínsula, la corteza orbito frontal, y la corteza cingulada anterior y posterior) reveló una interacción significativa grupo por tiempo en un grupo que incluye amígdala derecha e hipocampo; esto refleja una mayor activación en amígdala e hipocampo relacionada con la tarea en la eutimia que en la manía (Chen CH et al. 2010). Strakowski y cols. reclutaron 42 pacientes en un primer episodio maníaco y les realizaron una RMN funcional durante una prueba de ejecución continua con distractores emocionales, en el episodio índice y tras 8 semanas de tratamiento con litio o quetiapina en un estudio abierto pseudo-randomizado; los pacientes bipolares presentaron hiperactivación en áreas subcorticales en fase maníaca, que tras

tratamiento se redujo significativamente (Strakowski SM et al. 2016). Kaladjian y cols. escanearon a 10 pacientes bipolares en fase maníaca durante una tarea Go/no Go y tras 4 semanas de eutimia encontraron una interacción grupo por tiempo en la amígdala izquierda, que se debió a una menor activación de la amígdala en la eutimia respecto a la fase maníaca (Kaladjian A et al. 2009).

Hay 4 investigaciones longitudinales de pacientes bipolares desde la fase depresiva a la eutimia. Marchand y cols., mediante un paradigma de activación motora utilizando una tarea similar a Stroop, encontraron que cuando los 10 pacientes bipolares depresivos alcanzaban la eutimia persistía la hiperactivación en cíngulo anterior (Marchand WR et al. 2007). Diler y cols. reclutaron 10 pacientes bipolares adolescentes en depresión, les realizaron RMNf durante una prueba Go/no-Go en descompensación y tras 6 semanas de tratamiento naturalístico los pacientes mostraron hiperactivación del hipocampo derecho y del tálamo izquierdo con respecto al estado inicial (Diler RS et al. 2013). Recientemente Chang realizó una RMNf a 16 pacientes adolescentes bipolares en fase depresiva, durante una prueba de discriminación cuantitativa de expresiones faciales, y la repitió a las 8 semanas tras tratamiento randomizado con quetiapina (n=10) vs placebo (n=6); los pacientes con menor activación basal en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y mayor activación basal en el córtex ventrolateral izquierdo presentaron mayor mejoría de los síntomas depresivos (Chang K et al. 2018). Por último, Rey y cols. realizaron seguimiento clínico a 12 pacientes bipolares en fase maniaca, depresiva y eutímica durante 14±3 meses, que completaron sesiones de RMNf durante una prueba de interferencia emocional de caras y palabras que mostraba incongruencia entre una cara que reflejaba una emoción particular y una palabra que describe la emoción y se muestra simultáneamente; de ellos 11 pacientes fueron escaneados en eutimia, 9 en fase hipomaníaca y 9 en fase depresiva. En comparación con la eutimia, la hipomanía se asoció con una disminución de la activación relacionada con el conflicto en regiones

que incluyen el tálamo, el área motora pre-suplementaria, la corteza cingulada anterior y media, y partes de la corteza prefrontal y parietal lateral. En relación con los controles sanos, los pacientes mostraron una disminución de la activación más severamente durante la hipomanía que durante la depresión, pero independientemente del nivel de exigencia de la tarea en ambos casos. Además, a diferencia de los controles sanos, los pacientes mostraron desactivación en varias áreas incluida la corteza cingulada anterior rostral durante la eutimia, el hipocampo durante la depresión y desactivación en la corteza frontal medial, la corteza cingulada posterior, precuneus y varias otras regiones durante la hipomanía (Rey G et al. 2014). El estudio de Rey y cols. es también, hasta donde sabemos, el único estudio que examina las desactivaciones longitudinalmente en pacientes bipolares utilizando una tarea de interferencia emocional.

Hasta el momento, las investigaciones con metodología longitudinal que analizan los cambios de la función cerebral en los pacientes con trastorno bipolar a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, apuntan que existen diferencias de activación y desactivación dependiendo de si se encuentran en descompensación afectiva o en eutimia. Además, en la fase de eutimia se ha evidenciado que persisten cambios del patrón funcional con respecto a los controles sanos.

Esta tesis pretende caracterizar los cambios de función cerebral que se producen en los pacientes en la fase maníaca respecto a los controles sanos. Y por otro lado examinar, tras un seguimiento clínico, los cambios que se producen con la remisión de la enfermedad (eutimia).

3 OBJETIVOS E HIPOTESIS

3.1 OBJETIVOS

Los objetivos de la tesis doctoral son los siguientes:

Estudio 1: Manía vs. control.

- 1) Examinar las diferencias cerebrales en los patrones de activación y de desactivación entre los pacientes bipolares en fase maníaca y los controles sanos.
- 2) Examinar la relación entre las alteraciones cerebrales y la sintomatología clínica, el desempeño de tareas y el tratamiento farmacológico.

Estudio 2: Manía vs. remisión.

- 1) Determinar hasta qué punto persisten los patrones de activación y desactivación de la fase maníaca del trastorno bipolar en la remisión clínica (fase de eutimia).
- 2) Investigar las diferencias de los patrones de activación y desactivación entre los pacientes con trastorno bipolar en fase de remisión y los controles sanos.

3.2 HIPOTESIS

Las principales hipótesis formuladas de la tesis doctoral son las siguientes:

Estudio 1: Manía vs. control.

Los pacientes maníacos presentarán un fracaso en activar o hipoactivación comparados con los controles sanos en las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) y parietal entre otras) y un fracaso en desactivar en el córtex frontomedial y cingulado.

Estudio 2: Manía vs. remisión.

La remisión de la manía (eutimia) se asociará a la normalización en la hipoactivación del DLPFC y córtex parietal, pero no se normalizará el fallo en desactivación del área prefrontal medial, lo que podría significar una alteración de rasgo del trastorno bipolar

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Participantes

La muestra de pacientes con trastorno bipolar ha sido reclutada en 3 unidades de agudos de psiquiatría de la provincia de Barcelona: Hospital Benito Menni de Sant Boi de Llobregat, unidad de agudos de Benito Menni CASM del Hospital General de Granollers y Hospital Clínico Provincial de Barcelona. Los pacientes debían cumplir criterios DSM-IV para Trastorno bipolar, episodio actual maniaco con una puntuación en Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young RC et al. 1978) ≥ 15 , basado en la entrevista y revisión de historia clínica por parte de 2 psiquiatras.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- 18-65 años de edad.
- Criterios DMS-IV de Trastorno bipolar, episodio actual en fase maníaca.
- Coeficiente intelectual (CI) en el rango normal (≥ 70), estimado mediante el Test de acentuación de palabras (TAP) (Del Ser T et al 1997).
- Diestros, para conseguir homogeneidad en la valoración funcional cerebral del estudio.

Criterios de exclusión:

- Historia de traumatismo craneoencefálico o enfermedad neurológica.
- Abuso de alcohol u otras sustancias durante los 12 meses previos al estudio.
- Tratamiento con terapia electroconvulsiva durante los 12 meses previos al estudio.

La muestra de controles sanos se compuso de individuos que fueron reclutados por medio de anuncios puestos en internet, y posters colgados en la comunidad local. Se seleccionó una muestra que estuviera apareada por sexo, edad y TAP con la muestra de pacientes que cumplían los mismos criterios de exclusión que los pacientes. Se les realizó una entrevista diagnóstica detallada y eran excluidos si tenían, ellos o sus familiares de primer grado, un diagnóstico de trastorno psiquiátrico y/o tomaban tratamiento psicotropo.

La investigación fue llevada a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki; el diseño del estudio fue revisado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de las Hermanas Hospitalarias (Barcelona). Los participantes firmaron un consentimiento informado, previa explicación completa de los procedimientos de investigación que se iban a llevar a cabo.

4.3 *Diseño del estudio*

Se realizó una entrevista clínica a la muestra de pacientes con trastorno bipolar durante una fase maníaca con una valoración diagnóstica, recopilación de datos sociodemográficos y clínicos, y se llevó a cabo RMNf con un paradigma de memoria de trabajo: n-back. Posteriormente fueron evaluados clínicamente cada dos semanas y se les iba pautando el tratamiento que se consideraba adecuado. Una vez alcanzaron la eutimia, se realizó un seguimiento durante 2 meses más para asegurar que se mantenían eutímicos, y entonces volvió a realizarse una segunda RMNf. Los controles sanos fueron también evaluados mediante RMNf en dos ocasiones.

El diseño del estudio se desarrolló de la siguiente forma (ver Figura 3):

- Primera evaluación: los pacientes con trastorno bipolar cumplían criterios de fase maniaca moderada o grave: Young Mania Rating Scale (YMRS) ≥ 15 (Young RC et al. 1978). Realizamos la valoración clínica y la RMNf.
- Seguimiento: realizamos seguimiento clínico de los pacientes con evaluaciones cada 2 semanas, incluyendo Hamilton Depressed Rating Scale (HDRS-21) (Hamilton M, 1960), Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young RC et al. 1978) y Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (Kay SR et al. 1984), hasta conseguir la remisión clínica.
- Segunda evaluación: en los pacientes en que se consiguió la remisión clínica, esta debía mantenerse durante dos meses, definida como puntuación de YMRS y HDRS-21 ≤ 8 durante 2 meses. Realizamos la valoración clínica y la segunda RMNf, que se realizó con un intervalo de 12,10 meses de media.

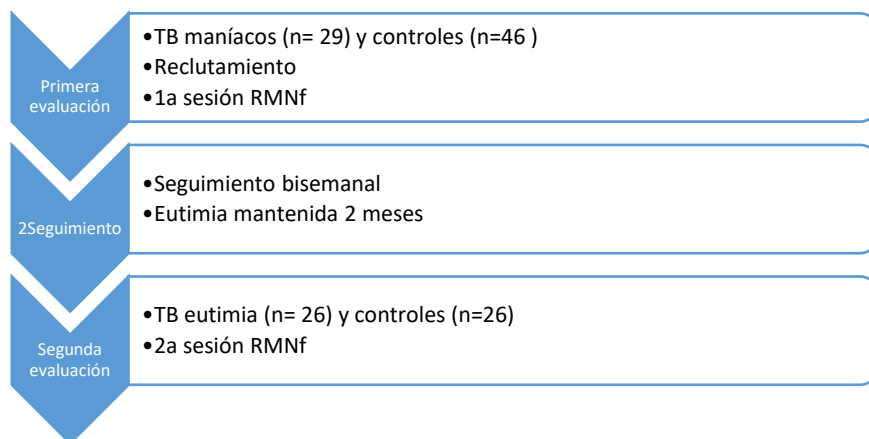


Figura 3: Diagrama del estudio

4.4 Reclutamiento

Un total de 29 pacientes con trastorno bipolar en fase maniaca fueron reclutados para la primera evaluación (primer estudio). Durante el seguimiento consiguieron llegar a la fase de eutimia mantenida durante dos meses 26 pacientes, a los que realizamos

la segunda evaluación (segundo estudio). El resto fueron excluidos por no llegar a la eutimia, abandonar el estudio, movimiento en la RMN o mala ejecución de la tarea.

Se registró el tratamiento psiquiátrico que estaban tomando todos los pacientes en las dos evaluaciones. Todos los pacientes tomaban medicación en el momento de las 2 RMNf. Estas incluyeron: estabilizadores del ánimo (19), antipsicóticos (22) y antidepresivos (2). Cuando estaban eutímicos estaban tomando estabilizadores del ánimo (23), antipsicóticos (17) y antidepresivos (3).

A los 46 controles sanos se les realizó la primera RMNf y a 26 de ellos se les realizó la segunda RMNf, con un intervalo medio de tiempo entre ambas exploraciones similar al del grupo de los pacientes, de 13.33 meses.

4.5 Evaluación psicopatológica

Evaluación de síntomas afectivos: Los síntomas maníacos han sido evaluados mediante la Young Manic Rating Scale (Young RC et al. 1978). Como hemos comentado antes, los pacientes en fase maníaca presentaron un YMRS \geq 15 y en eutimia \leq 8. A lo largo del seguimiento utilizamos la HDRS-21 para evaluar posibles síntomas depresivos y durante la fase de eutimia mantenida durante 2 meses fue \leq 8.

Evaluación de síntomas psicóticos: Los síntomas psicóticos fueron evaluados con la versión en español de la escala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) para la esquizofrenia (Peralta y Cuesta 1994) mediante la suma de las puntuaciones de los ítems que evalúan los síntomas psicóticos positivos. La remisión de los síntomas psicóticos se ha definido como P1, P3, P5, P6 y PG9 \leq 2.

- Severidad de la enfermedad: La severidad global de la enfermedad fue evaluada mediante la versión española de la Clinical Global Impression (CGI) (Garcia-Portilla et al. 2011, NIMH 1976.) El funcionamiento psicosocial se evaluó con la General Assessment of Functioning (GAF) (Hall 1995), que considera el funcionamiento psicológico, social y laboral en un hipotético continuum de la enfermedad mental.

4.6 Evaluación cognitiva

El CI premórbido fue calculado utilizando la versión en español del Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras), que requiere la acentuación correcta de palabras, cuyo acento se ha borrado previamente (Del Ser T et al. 1997). Este test mide la capacidad del individuo de pronunciar palabras que no siguen las reglas de la pronunciación; la habilidad al pronunciar una palabra indica que la persona sabe el significado de la misma, y es sabido que la pronunciación tiende a estar preservada incluso cuando el conocimiento del significado de la palabra se ha perdido debido a la enfermedad. Como la pronunciación de todas las palabras del español se deriva de la manera en que se deletrean, el TAP utiliza palabras poco utilizadas cuyos acentos se han borrado. Un estudio reciente mostró que el TAP consigue estimar el CI de una manera fiable en sujetos sanos y posee sensibilidad para diferenciar el CI premórbido del actual en pacientes con esquizofrenia (Gomar et al. 2011).

El CI actual fue evaluado utilizando 4 subtest del Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) (Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos) (Wechsler D 2001), 2 test verbales (vocabulario y semejanzas) y 2 test de función ejecutiva (bloque de dibujo y razonamiento matrix). Éstos son los mismos test utilizados en el WAIS-I Scale, que es una versión abreviada del WAIS-III validada para la población de habla inglesa.

4.7 Procedimiento de Neuroimagen

A todos los sujetos (pacientes y controles sanos) se les realizó la RMNf dos veces, utilizando un 1.5 Tesla GE Signa Scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wis) del Hospital Sant Joan de Dèu de Esplugues, Barcelona.

El paradigma utilizado fue el de la secuencia de cartas de n-back.

Tarea n-back:

Este paradigma evalúa la capacidad de mantener en la memoria el ítem previo, mientras se atiende al ítem actual, por lo que es una tarea de memoria de trabajo. La exigencia cognitiva de la memoria de trabajo puede variar, modificando el número de ítems que deben permanecer en la memoria del sujeto.

La tarea n-back se caracteriza por la presentación secuencial de imágenes con letras (Gevins A y Cutillo B 1993). En la versión utilizada en esta tesis se contemplaban dos niveles de complejidad (1-back y 2-back) presentados con un diseño de bloques (véase explicación en la Figura 4). Cada uno de los bloques consistía en 24 letras que eran mostradas cada 2 segundos (1 s on, 1 s off) y contenía cinco repeticiones de letras (1-back o 2-back dependiendo del bloque) localizadas de manera aleatoria. Los sujetos debían indicar las repeticiones de las letras presionando un botón. Se presentaban de manera intercalada cuatro bloques 1-back y cuatro bloques 2-back, y entre ellos se les presentaba durante 16 segundos un estímulo neutro o basal (un asterisco parpadeando con la misma frecuencia que las letras). Para poder identificar qué tipo de complejidad de la tarea estaban desarrollando, las letras se presentaban en color verde para los bloques 1-back y en rojo para los bloques 2-back. Todos los participantes recibieron una sesión de entrenamiento en la tarea previamente a la sesión de RMNf.

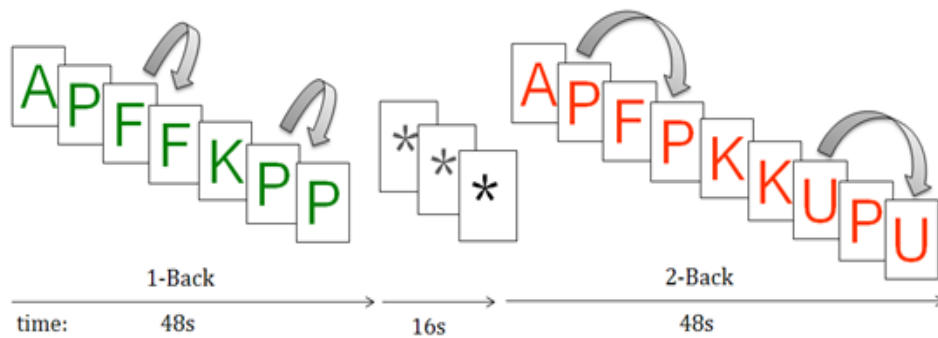


Figura 4. Versión de secuenciación de letras de la tarea n-back con dos niveles de carga de memoria: 1-back (verdes) y 2-back (rojas). En el nivel 1-back (verdes), el sujeto debía identificar (mediante la presión de un botón) cuando una letra era idéntica a la anterior, en tanto que en el nivel 2-back (rojas) esta identificación tenía que realizarse cuando la letra era idéntica a la aparecida en la imagen previa a la imagen anterior, es decir, dos imágenes atrás. Los bloques se separaban entre sí mediante un estímulo neutro (asterisco).

Análisis de los niveles de acierto en la ejecución de la tarea (behavioral analysis):

La medición del grado de acierto en la ejecución de la tarea n-back se realizó a través del índice de sensibilidad o índice d' , que está basado en la teoría de la detección de la señal (Beckmann CF et al. 2006). Valores elevados del índice d' indican mejor capacidad de discriminar entre el objetivo de la tarea y las distracciones (es decir, mayor número de letras acertadas y menor número de omisiones o de falsos positivos). Valores negativos en el d' en uno o ambos niveles de la tarea (1-back o 2-back) indicaban que el sujeto no estaba realizando correctamente la tarea (las respuestas eran aleatorias); en estos casos el sujeto era excluido del estudio.

Adquisición de los datos de RMNf:

En cada sesión individual de RMN se adquirieron 266 volúmenes con 1.5-T GE Signa scanner. Se utilizó una comparación de un gradiente de secuencia de imágenes eco-planares (Echo-planar imaging, EPI) que representa el nivel dependiente de oxigenación BOLD (blood oxygenation level dependent). Cada volumen del scanner contiene 16 planos axiales con los siguientes parámetros: TR=2000 ms, TE= 40 ms, ángulo de inclinación=70°, espesor de la sección=7 mm, salto de la sección= 0.7 mm,

resolución en el plano=3x3 mm. Los 10 primeros volúmenes fueron descartados para evitar efectos de saturación de T1.

Análisis de activaciones y desactivaciones de RMNf:

Las imágenes de RMNf fueron realizadas mediante el FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) Versión 5.98, incluida en fMRI Software Library (FSL) (Smith SM et al. 2004). En un primer plano las imágenes fueron corregidas por movimiento y después coregistradas en un espacio común estereotáctico (Montreal Neurological Institute Template). Para minimizar los efectos no deseados relacionados con el movimiento, los participantes cuyas RMN tuvieron una estimación de movimiento con un máximo absoluto > 3.0 mm, o una media de movimiento > 3.0 mm, fueron excluidos del estudio.

4.8 Análisis estadístico

Datos clínicos: Los datos basales sociodemográficos, psicopatológicos y cognitivos han sido comparados utilizando los test estadísticos apropiados a cada caso (t-test para variables continuas y test χ^2 para variables categoriales) con el software estadístico de Windows SPSS.

Datos de neuroimagen: Utilizamos GLM (General Linear Models) (Beckmann CF et al. 2006) ajustados para generar mapas de activación individuales para las comparaciones basal vs 1-back y basal vs 2-back. Las comparaciones de grupos entre pacientes y controles, y entre los pacientes en fase aguda y en remisión, se realizaron ejecutando el módulo FEAT con modelos GLM de efectos mixtos. Se determinó un umbral de las imágenes estadísticas Z (Gaussianizados t/F) utilizando grupos determinados por $Z > 2.3$ y un umbral significativo de grupo de $p = 0.05$, corregido para múltiples comparaciones (Worsley K 2001). Además, examinamos el efecto de

incremento de esfuerzo cognitivo de memoria y la diferencia entre pacientes y controles sanos. Para ello ajustamos modelos que suponían una relación lineal respecto al rendimiento basal; los niveles 1-back y 2-back de la tarea presentaron diferencias significativas en la pendiente de la regresión entre los dos grupos. Las diferencias de activación cerebral entre controles sanos y pacientes en diferentes fases afectivas fueron examinadas utilizando dos muestras de t-test: la primera sesión de RMNf (Sesión 1) de los controles sanos (Cont1) vs. el grupo de pacientes bipolares maniacos (BMan), y la segunda sesión de RMNf (Sesión 2) de los controles sanos (Cont2) vs. los pacientes bipolares en eutimia (BEut). El análisis longitudinal entre las fases afectivas (manía y eutimia) y entre los controles en las dos RMNs (Sesión 1 y Sesión 2 de RMNf) fueron realizadas utilizando t-test para 2 muestras pareadas para cada comparación. Además, utilizamos una ANOVA de 2 factores con efectos mixtos en todas las imágenes (en los 2 grupos, en 2 puntos en el tiempo) para evaluar el efecto medio del tiempo y los efectos de interacción por tiempo en los grupos.

5 RESULTADOS

5.1 Estudio 1:

Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder.

Pomarol-Clotet E, **Moro N**, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, Fernandez-Corcuera P, Sans-Sansa B, Monté GC, Capdevila A, McKenna PJ, Salvador R. World J Biol Psychiatry. 2012 Dec;13(8):616-26. doi: 10.3109/15622975.2011.573808. Epub 2011 May 23. PMID: 21604958



Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder

Edith Pomarol-Clotet, Noemi Moro, Salvador Sarró, José M. Goikolea, Eduard Vieta, Benedikt Amann, Paloma Fernandez-Corcuera, Bibiana Sans-Sansa, Gemma C. Monté, Antoni Capdevila, Peter J. Mckenna & Raymond Salvador

To cite this article: Edith Pomarol-Clotet, Noemi Moro, Salvador Sarró, José M. Goikolea, Eduard Vieta, Benedikt Amann, Paloma Fernandez-Corcuera, Bibiana Sans-Sansa, Gemma C. Monté, Antoni Capdevila, Peter J. Mckenna & Raymond Salvador (2012) Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13:8, 616-626, DOI: [10.3109/15622975.2011.573808](https://doi.org/10.3109/15622975.2011.573808)

To link to this article: <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.573808>



Published online: 23 May 2011.



Submit your article to this journal ↗



Article views: 354



View related articles ↗



Citing articles: 31 View citing articles ↗

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iwbp20>



ORIGINAL INVESTIGATION

Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder

EDITH POMAROL-CLOTET^{1,2,3}, NOEMI MORO^{1,2}, SALVADOR SARRÓ^{1,2,3},
JOSÉ M. GOIKOLEA^{3,4}, EDUARD VIETA^{3,4}, BENEDIKT AMANN^{1,2,3},
PALOMA FERNANDEZ-CORCUERA^{1,2}, BIBIANA SANS-SANSA^{1,2,3},
GEMMA C. MONTÉ^{1,2,3}, ANTONI CAPDEVILA^{5,6,7}, PETER J. MCKENNA^{1,2,3}
& RAYMOND SALVADOR^{1,2,3}

¹FIDMAG, Germanes Hospitalàries, Barcelona, Spain, ²Benito Menni Complex Assistencial en Salut Mental, Barcelona, Spain, ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain, ⁴Bipolar Disorder Program, Institute of Neuroscience, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain, ⁵Hospital Sant Joan de Déu Infantil, Barcelona, Spain, ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER BBN), Spain, and ⁷Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

Abstract

Objectives. Manic patients have been found to show reduced activation in the prefrontal cortex and other regions during performance of cognitive tasks. However, little is known about de-activations associated with the disorder. This study aimed to examine, at the whole-brain level, abnormal patterns of task-related activation and de-activation during performance of a working memory task. **Methods.** Twenty-nine DSM-IV bipolar patients and 46 healthy controls underwent fMRI during performance of the n-back task. The patients were scanned while they were in a manic episode. Linear models were used to obtain maps of within-group activations and areas of differential activation between the groups. **Results.** The manic patients showed reduced activation compared to the controls in the bilateral dorsolateral prefrontal cortex and the right parietal cortex. They also showed failure of de-activation in the medial frontal cortex, extending to the temporal poles and parts of the limbic system bilaterally. The failure of activation in the dorsolateral prefrontal cortex disappeared when differences in task performance were controlled for in the analysis. However, the medial frontal failure of de-activation survived controlling for this. **Conclusions.** This study suggests that, in addition to reduced prefrontal activation, failure of de-activation is an important functional imaging abnormality in mania. This, together with its location in the medial prefrontal cortex, implies default mode network dysfunction in the disorder.

Key words: Mania, bipolar disorder I, brain connectivity, fMRI, imaging, default mode network, dysfunction

Introduction

Functional imaging findings in bipolar affective disorder have been complex, partly due to the fact that there are two poles of illness and partly because some changes appear to be present only during episodes whereas others persist into remission (Friedman et al. 2006). Early studies of manic patients found evidence of both decreased and increased activity in the frontal and temporal lobes at rest (for a review see Blumberg et al. 2000). Activation studies, on the other hand, have been more consistent, finding

decreased activation in subregions of the prefrontal cortex (PFC) (Blumberg et al. 1999, 2003; Rubinsztein et al. 2001; Elliott et al. 2004; Altshuler et al. 2005; Mazzola-Pomietto et al. 2009; Townsend et al. 2010) and the anterior cingulate cortex (Strakowski et al. 2008) during performance of different cognitive tasks. Studies using emotional tasks have also found evidence of reduced activation in these areas (Lennox et al. 2004; Malhi et al. 2004; Altshuler et al. 2005), although there have been exceptions (Elliott, et al. 2004; Chen et al. 2006).

Correspondence: Dr Edith Pomarol-Clotet, FIDMAG, Germanes Hospitalàries del Sagrat Cor de Jesús, C/Dr Antoni Pujadas 38-C, 08830 - Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain. E-mail: edith.pomarol@gmail.com

(Received 13 July 2010; accepted 16 March 2011)

ISSN 1562-2975 print/ISSN 1814-1412 online © 2012 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/15622975.2011.573808

The above studies have focused on differences in brain activations. However, since 2001 it has been appreciated that there exists a set of brain regions which are active at rest but which de-activate when subjects perform a wide range of cognitive tasks (Gusnard and Raichle 2001; Raichle et al. 2001). The default mode network, as this network is known, includes prominently two midline regions, one anteriorly in the medial frontal cortex and the other posteriorly in the posterior cingulate gyrus/precuneus. Other regions currently considered to form part of this network are the inferior parietal cortex, the hippocampus and the lateral temporal cortex (Buckner et al. 2008). Clues to the function of the default mode network come from a small number of studies using tasks which, rather than producing de-activation, increase activity in parts of it. Such tasks often share a component of introspective or self-related thought: recall of personal experiences, making social and emotional judgements, envisioning the future and performing theory of mind tasks (Gusnard 2005; Buckner et al. 2008).

Default mode network dysfunction is currently implicated in several psychiatric disorders, including schizophrenia, autism and major depression, as well as in dementia and mild cognitive impairment (for a review see Broyd et al. 2009). Studies have found both increased (Garrity et al. 2007; Harrison et al. 2007) and decreased (Pomarol-Clotet et al. 2008; Kim et al. 2009; Whitfield-Gabrieli et al. 2009; Schneider et al. 2010) task-related de-activation in schizophrenia, whereas in major depression (Sheline et al. 2009) and autism (Kennedy et al. 2006) only failure of de-activation has been reported. Altered connectivity within the network has also been a common finding in these disorders (Cherkassky et al. 2006; Kennedy et al. 2006; Liang et al. 2006; Bluhm et al. 2007; Greicius et al. 2007; Zhou et al. 2007; Salvador et al. 2010). In bipolar disorder, however, studies have been few: one study found evidence of failure of de-activation

in euthymic patients (Allin et al. 2010), another found more complex changes in activation and de-activation in unselected bipolar outpatients (Calhoun et al. 2008), and a third found reduced connectivity in manic patients (Ongur et al. 2010).

In this study we further investigated the finding of reduced prefrontal activation in manic bipolar patients, using a well-known working memory task, the n-back task. We also examined whether manic patients show deviations from the normal pattern of de-activation in the default mode network during cognitive task performance, as has been found in other major psychiatric disorders.

Method

Subjects

Manic patients were recruited from the in-patient services of two psychiatric hospitals in Barcelona, Benito Menni CASM and Hospital Clinic. They were required to meet DSM-IV criteria for bipolar disorder, to be currently in a manic episode, to be right handed and to have a Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al. 1978) total score ≥ 18 . Clinical evaluation also included the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. 1987). Patients were excluded if: (a) they were younger than 18 or older than 65 years, (b) they had a history of brain trauma or neurological disease, or (c) they had shown alcohol/substance abuse within the 12 months prior to participation.

Premorbid IQ was estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP (Del Ser et al. 1997), a test requiring pronunciation of low frequency Spanish words whose accents have been removed. Patients were also required to have a current IQ in the normal range (i.e. 70+), as measured using four subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) (vocabulary, similarities, block design, and matrix reasoning).

Table I. Demographic characteristics of the manic patients and controls.

	Manic patients (n = 29)	Controls (n = 46)	P value
Age (years)	40.79 SD 12.08 (20–62)	36.28 SD 13.62 (20–62)	0.15
Sex (male/female)	18/11	27/19	0.77
TAP score ^a	22.92 SD 4.41 (15–28) ^a	22.39 SD 5.32 (9–30) ^a	0.68
Current IQ (WAIS-III) ^b	97.07 SD 11.18 (71–112) ^b	103.02 SD 10.82 (72–120) ^a	0.03
Duration of illness (years)	13.82 SD 12.19 (0–42) ^b		
GAF score	51.80 SD 12.50 (25–75) ^a		
Young total score	21.76 SD 3.29 (18–30)		
PANSS positive symptoms	16.59 SD 4.96 (9–27)		
PANSS negative symptoms	8.41 SD 1.74 (7–12)		
PANSS general psychopathology	24.79 SD 7.40 (16–42)		

TAP, Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras); GAF, Global Assessment of Functioning.

^aMissing data for two subjects.

^bMissing data for one subject

Table II. Clusters of significant activation/de-activation in the healthy subjects and manic patients, and in the comparison between the two, in the 2-back vs. baseline contrast.

	Cluster			Local peaks	
	Brodman areas	Voxels	P value	Z value	MNI x,y,z
Healthy subjects					
Activations					
Bilateral DLPFC/ventrolateral PFC/frontal superior medial/bilateral basal ganglia/ parietal/cerebellum	9/8/46/6/45/44/32/40/7/37/19	56110	<0.001	9.07	2,20,44
Middle frontal left	46	182	0.00544	5.17	-38,60,18
De-activations					
Frontal medial orbital/anterior cingulate/frontal pole/temporal pole	11/10/24/32/20/28/38	14026	<0.001	7.96	0,50,-10
Precuneus/posterior cingulate	7/23	4302	<0.001	8.1	4,-52,26
Postcentral right/parietal superior right	1/2/3/4	1512	<0.001	7.1	24,-42,74
Postcentral left/parietal superior left	1/2/3/4	604	<0.001	5.46	-32,-32,72
Angular left/occipital middle	39	464	<0.001	5.81	-48,-76,30
Manic patients					
Activations					
DFPFC/ventrolateral PFC left	46/6/45/44	4602	<0.001	6.09	-42,16,26
DLPPC/ventrolateral PFC right	46/6/45/44	2163	<0.001	5.37	44,-2,36
Parietal inferior right	40/7	1793	<0.001	5.76	-26,-62,38
Parietal inferior left	40/7	1227	<0.001	5.77	34,-58,38
Temporal inferior left	37/19	798	<0.001	5.18	-46,-76,-8
Left pallidum/putamen/thalamus		552	<0.001	4.76	-24,-6,4
Right pallidum/thalamus		138	0.00811	4.56	16,-2,6
De-activations					
Precuneus/posterior cingulate	23	3948	<0.001	5.96	-8,-52,26
Frontal superior medial/anterior cingulate	10/32	1155	<0.001	6.15	-2,62,4
Manic patients vs. healthy controls					
Controls > patients					
DLPPC left	8/6	1349	0.00141	4.21	-32,-2,54
Superior parietal right	7	912	0.0152	4.67	12,-72,56
DLPPC right	8/6	869	0.0195	3.43	22,-6,58
Patients > controls					
Frontomedial/anterior cingulate	10/11/32	3061	<0.001	4.8	-2,42,-2
Right temporal pole/parahippocampus/amygdala/hippocampus	20/28/38	962	0.0114	4.34	34,18,-36
Left temporal pole/parahippocampus/amygdala/hippocampus	20/28/38	855	0.0212	3.7	-28,12,-24

Controls were healthy individuals selected to be age- and sex-matched to the patients. They also met the same exclusion criteria. Subjects were recruited from non-medical staff working in the hospital, their relatives and acquaintances, plus independent sources in the community. They were questioned and excluded if they reported a history of mental illness and/or treatment with psychotropic medication.

All participants gave written informed consent. The study was approved by the local research ethics committees.

Procedure

Subjects were scanned in the same 1.5-T GE Signa scanner. The patients were scanned while they were in a manic episode, in most cases on the same day they were rated on the YMRS and the PANSS, and in all cases within a few days of the clinical evaluation. They performed a sequential-letter version of

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

The behavioural measure used was the signal detection theory index of sensitivity, d' (Green and Swets 1966). Higher values of d' indicate better ability to discriminate between targets and distractors.

Subjects who had negative d' values in either or both of the 1-back and 2-back versions of the task, which suggests that they were not performing it, were a priori excluded from the study.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) data acquisition

In each individual scanning session 266 volumes were acquired. A gradient echo echo-planar imaging (EPI) sequence depicting the blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast was used. Each volume contained 16 axial planes acquired with the following parameters: TR = 2000 ms, TE = 20 ms, flip angle = 70°, section thickness = 7 mm, section skip = 0.7 mm, in-plane resolution = 3 × 3 mm. The first 10 volumes were discarded to avoid T1 saturation effects.

Analysis of task related fMRI activations and deactivations

fMRI image analyses were performed with the FEAT module, included in FSL software (Smith et al. 2004). At a first level, images were corrected for movement and eventually co-registered and normalised to a common stereotaxic space (Montreal Neurologic Institute template). Before the group analyses, normalised images were spatially filtered with a Gaussian filter (FWHM = 5 mm). To minimize unwanted movement-related effects, individuals with an estimated maximum absolute movement >3.0 mm or an average absolute movement >0.3 mm were excluded from the study. General linear models were fitted to generate individual activation maps for two different contrasts: baseline versus 1-back and baseline versus 2-back. Group comparisons between patients and controls were performed within the FEAT module, with mixed-effects models (Beckmann et al. 2006).

Statistical tests were carried out at the cluster level with a corrected P value of 0.05 using Gaussian random field methods. The default threshold of $z = 2.3$ was used to define the initial set of clusters.

Functional connectivity analysis

Clusters showing significant differences in the previous analysis were used as Regions of Interest (ROIs) in a complementary functional connectivity analysis. Maps portraying the connectivity between these ROIs and all remaining voxels in the brain were generated through a recently proposed method (Salvador et al. 2010) based on partial coherences (Brillinger 1981).

Results

Forty-five manic patients were recruited. Of these, 11 were excluded because of excessive movement in the scanner and five because of poor compliance on the n-back task (i.e. negative d' scores). We compared these with 46 healthy controls. Demographic data on the patients and controls are shown in Table I. The groups were well matched for sex and TAP-estimated premorbid IQ; there was a noticeable difference in mean age (40.79 vs. 36.28) but this was not significant. The patients showed a slightly but significantly lower current IQ than the controls.

All patients were receiving medication including mood stabilizers [$N = 23$: lithium (16), valproate (3), carbamazepine (1), lamotrigine (1), lithium and lamotrigine (2)], and antipsychotics [$N = 24$: atypical neuroleptics (14), typical neuroleptics (4), combined typical and atypical treatment (6)]. The mean daily dose (in chlorpromazine equivalents) was 565.59 mg, SD = 395.84 mg. Fourteen patients were taking regular benzodiazepines and 15 were not (three further patients were taking this class of medication on as required basis).

Behavioural performance

The patients were significantly impaired compared to the controls on both the 1-back (mean $d' = 3.20$, SD = 0.97 vs. mean $d' = 4.29$, SD = 0.76, $P < 0.0001$) and 2-back (mean $d' = 1.97$, SD = 0.98 vs. mean $d' = 3.22$, SD = 0.98, $P < 0.0001$) versions of the task.

fMRI findings

Findings were generally more marked in the 2-back vs. baseline than in the 1-back vs. baseline contrast. Therefore, only results concerning the 2-back vs. baseline contrast are reported below.

Average (within-group) task-related activations and deactivations. The healthy subjects showed activation in a network of frontal and other regions. As shown in Figure 1a, these included the anterior insula bilaterally, neighbouring regions of the frontal operculum extending dorsally to the precentral gyrus, and reaching both the left and right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the supplementary motor area. Another cluster of activation was seen in the cerebellum, extending bilaterally to temporal and occipital regions, parietal areas, the basal ganglia and the thalamus.

The controls also showed areas of task-related deactivation in the medial frontal cortex, and the posterior cingulate cortex/precuneus. De-activation was

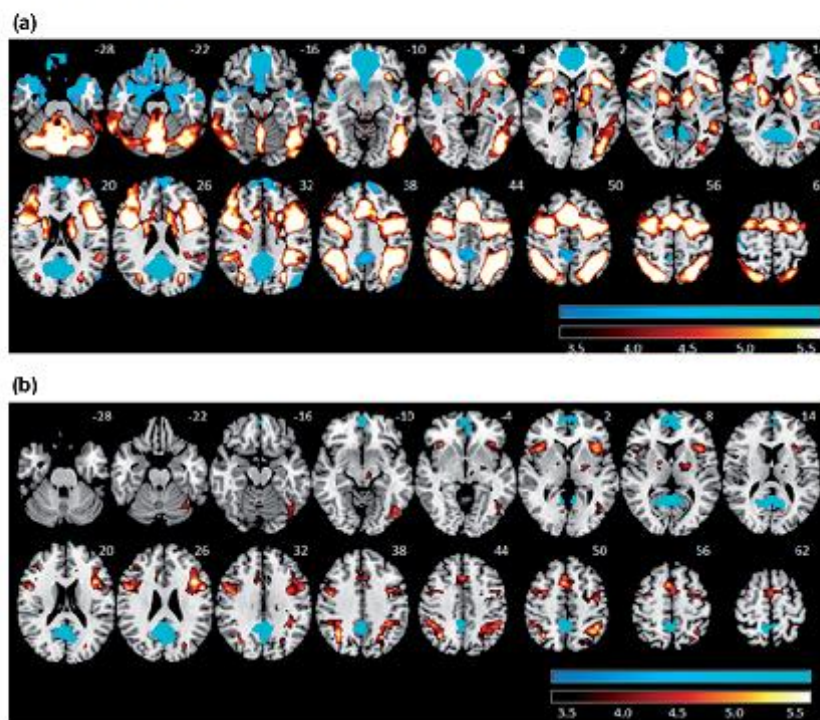


Figure 1. Brain regions showing a significant effect in the 2-back vs baseline contrast in controls (a) and in manic patients (b). Red/yellow indicates a positive association (activation) with the task. Blue indicates areas where the task led to a decrease in the blood oxygenation level-dependent (BOLD) response (de-activation). Numbers refer to MNI z coordinates of the slice shown. The right side of each image represents the left side of the brain. Colour bars indicate z scores from the group-level analysis.

also seen in the temporal pole bilaterally, extending to the amygdala, parahippocampus and marginally to the hippocampus. Additionally, the middle and superior temporal cortex/posterior insula bilaterally were affected, as well as the left angular gyrus and the pre-post central cortex bilaterally.

As shown in Figure 1b, the manic patients showed a similar but less marked pattern of activation than the healthy controls. They also showed less de-activation in the medial frontal cortex and posterior cingulate cortex/precuneus. No de-activation was seen in the temporal poles, amygdala, parahippocampal gyrus or hippocampus.

Controls vs. manic patients. In the 2-back versus baseline contrast, the manic patients showed significantly less activation than the controls in the DLPFC bilaterally. On the left, this DLPFC cluster extended to the left precentral and supplementary motor area, [1349 voxels, peak activation in Brodmann area 6, MNI (-32,-2,54), z score = 4.21, $P = 0.0014$]; on

the right, the DLPFC cluster extended to the right precentral gyrus [869 voxels, peak activation in Brodmann area 6, MNI (22,-6,58), z score = 3.43, $P = 0.019$]. There was another cluster of significant difference in the right superior parietal cortex extending to precuneus [912 voxels, peak activation in Brodmann area 7, MNI (12,-72,56), z score = 4.67, $P = 0.015$]. The findings are shown in Figure 2a.

As shown in Figure 2a, there was also a large area where the manic patients showed significantly less de-activation than the controls. This area was made up of three contiguous clusters: one extended over the gyrus rectus bilaterally, related frontomedial structures and the anterior cingulate gyrus [3061 voxels, peak activation in Brodmann area 10, MNI (-2,42,-2) z score = 4.8, $P < 0.001$], and the other two were in the right and left temporal poles. The right temporal pole cluster included the parahippocampal region, the amygdala and marginally the hippocampus [962 voxels, peak activation in Brodmann area 20, MNI (34,18,-36), z score = 4.34,

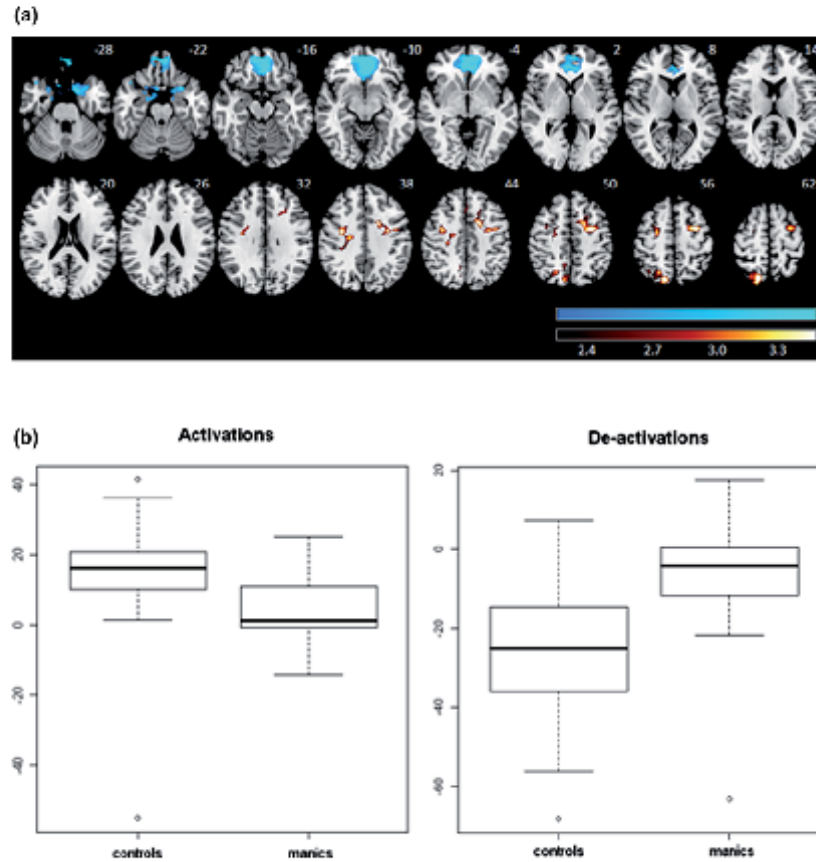


Figure 2. (a) Brain regions showing significant differences between manic patients and controls for the 2-back vs baseline contrast. Areas where the patients showed reduced activation compared to the controls are shown in blue; areas where they showed failure of de-activation are shown in red/yellow. The right side of each image represents the left side of the brain. (b) Boxplots showing the levels of activation in patients and controls averaged across the clusters where there were significant activation (left) and de-activation (right) differences in the comparison between groups.

$P = 0.0104$]. The cluster in the left temporal pole included the parahippocampal region and the amygdala [855 voxels, peak activation in Brodmann area 38, MNI $(-28, 12, -24)$, z score = 3.7, $P = 0.0104$].

Because of the (nonsignificant) differences in age between the patient and control groups, we repeated the above analysis entering age as a covariate. This resulted in no noticeable changes in the pattern of differences found. Similarly, when we compared the 29 manic patients with a subset of 29 controls closely matched for age (40.8 vs. 39.4), sex (both 18m/11f) and TAP score (22.9 vs. 22.8), once again the findings were essentially unchanged (data not shown).

Boxplots of the averaged levels of activation in two regions of interest (ROIs) across all areas where differences between the patients and controls were found for (a) activation and (b) de-activation are shown in Figure 2b. These confirm that the between-group differences in the three contiguous clusters in the medial frontal cortex and temporal poles represented failure of de-activation in the manic patients.

Connectivity analysis. For this, we examined the connectivity of a ROI based on the medial frontal cluster where differences in de-activation were found between the manic patients and controls. Figure 3 shows the average connectivity maps for the sample

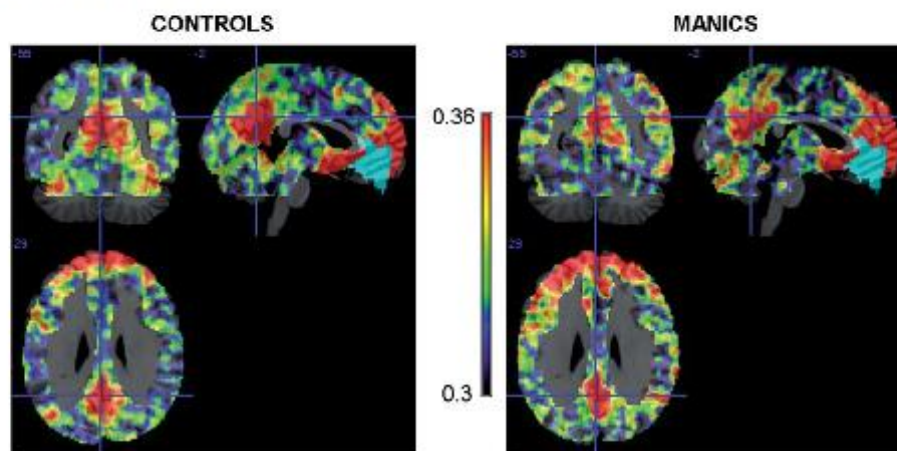


Figure 3. Average maps of functional connectivity between the medial prefrontal cluster of failure of de-activation (shown in cyan) and the remaining cortical and sub-cortical gray matter, for the sample of controls (left) and the sample of manic patients (right). Maps were generated using the method of Salvador et al. (2010), based on partial coherences in a low frequency interval (0.02–0.1 Hz). A clear maximum is observed in the posterior medial cortex in both groups. The left side of the image represents the left side of the brain.

of controls and for the sample of manic patients, using this de-activation cluster. In both maps there is a main peak of connectivity in an area located in the posterior cingulate gyrus/precuneus, clearly overlapping the posterior midline node of the default mode network.

When a group analysis was performed on these maps there were no significant differences in connectivity between patients and controls at a threshold of $P = 0.05$, corrected.

Relationship to task performance. In order to examine this, we entered each subject's d' score as a covariate in the 2-back vs. baseline contrast. This caused the clusters of reduced activation in the DLPFC and precuneus/parietal cortex found in the manic patients to disappear. The medial frontal area of failure of de-activation in the 2-back vs. baseline contrast remained evident, although it became smaller (falling from 3061 voxels to 715 voxels, $t = 4.26$, $P = 0.048$). The clusters of failure of de-activation in the temporal poles disappeared.

Relationship to symptomatology. In order to examine this we used two masks restricting the analysis to the areas where there were significant differences in (a) activation and (b) de-activation between the manic patients and controls. Correlations with manic symptoms (Young score) and psychotic symptoms (summed scores on PANSS positive symptom items) within the two regions were then examined using a

voxel-based analysis, thresholded at a $z = 2.3$ and $P = 0.05$ corrected. This revealed no clusters of significant correlation with either activation or de-activation for either class of symptom.

Relationship to drug treatment. Using the same masks, there were no clusters showing a significant correlation with antipsychotic dose in chlorpromazine equivalents. No clusters of significant difference emerged when patients taking lithium were compared to those not taking this drug, or when those taking and not taking benzodiazepines were compared.

Discussion

This study found that manic patients showed reduced activation in the DLPFC and other brain areas during performance of a working memory task. We also document a novel finding, failure of de-activation during task performance in a region that appears to correspond to the anterior midline node of the default mode network.

With respect to the first finding, previous studies of manic patients have, as noted in the introduction, typically found evidence of reduced prefrontal activation during the performance of cognitive tasks. However, the location of this has been quite variable, ranging from the orbitofrontal cortex (Blumberg et al. 2003; Elliott et al. 2004; Altshuler et al. 2005) to the ventrolateral PFC (Mazzola-Pomietto et al. 2009) to the frontal pole (Blumberg et al. 1999;

Rubinsztein et al. 2001); one study also found reduced activation in the anterior cingulate cortex (Strakowski et al. 2008). Some of these differences in localization might plausibly be attributed to the different tasks used. Thus, several studies utilized tasks requiring inhibition of responses, such as the go/no-go task (Elliott et al. 2004; Altschuler et al. 2005; Strakowski et al. 2008; Mazzola-Pomietto et al. 2009) or the Stroop task (Blumberg et al. 2003), and all but two of these (Strakowski et al. 2008; Mazzola-Pomietto et al. 2009) found reduced activation in the orbitofrontal PFC, in keeping with the known inhibitory functions of this brain region. In our study we used the n-back task and found reduced activation in the prefrontal area typically associated with performance of this task, namely the DLPFC, as well as in the right parietal cortex, another part of the 'working memory network' (Glahn et al. 2005; Owen et al. 2005). In the only other study to date using the n-back task in manic patients, Townsend et al. (2010) also found reduced activation in ROIs placed in the DLPFC and the parietal cortex.

Controlling for task performance caused the differences in activation in the DLPFC between the manic patients and the controls to disappear. Other functional imaging studies of mania have not examined the effect of performance, chiefly because the tasks used were often easy and/or did not produce significant behavioural differences between the patients and controls. However, this issue had received significant attention in the schizophrenia literature, where it remains a not fully resolved question whether prefrontal hypoactivation reflects intrinsic brain functional abnormality or merely indexes the fact that patients perform cognitive tasks used more poorly than controls and so activate the PFC to a correspondingly lesser degree (see Fletcher et al. (1998) for a discussion). Nevertheless, two meta-analyses (Hill et al. 2004; Van Snellenberg et al. 2006) suggest that the moderating effects of performance on prefrontal activation in schizophrenia are at most weak. Our findings raise the possibility that the relationship may be different in mania.

As well as failure of activation, we found failure of de-activation in manic patients. Specifically, while the controls showed task-related de-activations in the medial frontal cortex and the posterior cingulate cortex/precuneus, this was less marked in the manic patients, particularly in the medial frontal cortex. Only two previous studies of manic patients have reported de-activations. One of these (Strakowski et al. 2008) found no significant differences between patients and controls. The other, however, had results that could be interpreted as consistent with ours: Rubinsztein et al. (2001) compared six manic patients to 10 healthy controls during performance

of a gambling task. The controls showed de-activation in the rostral anterior cingulate gyrus, the superior temporal gyrus and the middle temporal gyrus. In contrast, the manic patients showed de-activation in the left superior frontal gyrus (frontal pole), the inferior temporal gyrus and the superior temporal gyrus, but not in the anterior cingulate cortex. When the patients and controls were compared, a significant difference appeared in the anterior cingulate cortex, which the authors interpreted as increased activation in the patients, although it seems more likely that it actually represented failure of de-activation (see Gusnard and Raichle (2001) for an explanation of how differences in de-activation can be misinterpreted as differences in activation).

The failure of task-related de-activation we found, together with its location in the medial frontal cortex implies default mode network dysfunction in mania. Adding further support to this conclusion are the findings of the connectivity analysis we performed, which demonstrated, in both the controls and manic patients, strong connectivity between this area and a region identifiable with the posterior midline node of the network (see Figure 3). We did not find evidence of differences in connectivity between the patients and controls in this area. However, other evidence suggests that there may be connectivity abnormalities in the default mode network in bipolar disorder, if not specifically in mania. Thus, Öngür et al. (2010) carried out independent component analysis (ICA) during rest and found reduced connectivity within the default mode network in 17 manic patients compared to 15 controls. Once again, as in our study, this was most marked in the medial frontal cortex.

The failure of de-activation we found in manic patients affected not only the medial prefrontal cortex, but extended to both temporal poles, the hippocampus, the parahippocampal gyrus and the amygdala. Parts of the temporal lobe neocortex and the hippocampus are considered to form part of the default mode network (Buckner et al. 2008). However, no evidence currently links the amygdala to the network. On the one hand, this finding could be considered to raise questions about our identification of failure of de-activation in mania with default mode network dysfunction. On the other, however, a finding that manic patients fail to suppress activity in the amygdala when they have to turn their attention to outwardly-directed tasks might be relevant to the conflicting findings of increased and decreased activation in this structure reported in bipolar patients (Lennox, et al. 2004; Altschuler, et al. 2005; Altschuler et al. 2008).

Interestingly, failure of de-activation in the default mode network has been found to characterise not only mania but also depression. Sheline et al. (2009)

examined 24 patients with unipolar major depressive disorder and 21 healthy controls while they performed a task where they viewed neutral or emotionally negative pictures and had to try to consciously reframe the negative pictures as more emotionally positive. Compared to a baseline task where they simply passively viewed the pictures, the patients showed reduced de-activation compared to the controls in 11 of 14 predefined subregions of the default mode network. Similarly, Grimm et al (2009) examined 19 patients with major depression and 29 controls using a task where they had to judge the emotional valence of pictures from the International Affective Pictures System (IAPS). Compared to a baseline task, the depressed patients showed less de-activation than the controls in the right pregenual anterior cingulate cortex and the dorsal part of the right posterior cingulate cortex, both areas within the territory of the two midline nodes of the default mode network, and also in the superior/middle temporal cortex bilaterally.

If failure of de-activation in the default mode network characterises both depression and mania, it follows that this brain abnormality cannot be related in any very direct way to the symptoms of these disorders, which are by definition polar opposites. In support of this view, there was no correlation between manic symptom scores and de-activation in our study. Nor does it seem likely failure of de-activation could be related to presence of psychotic symptoms in bipolar patients, since we also failed to find a correlation with psychosis scores. A third potential clinical association is cognitive impairment, which is found to varying degrees in both depression and mania, as well as other disorders in which default mode dysfunction has been found, such as schizophrenia and autism. In normal subjects, too, there is evidence that lapses of attention during performance of cognitive tasks is associated with failure to suppress activation in the default mode network (Weissman et al. 2006). The fact that the failure of de-activation we found in manic patients reduced substantially when task performance was introduced as a covariate in the analysis might be consistent with such an interpretation.

Although we did not find that drug treatment influenced our findings, the fact that we examined only drug-treated patients has to be considered as a limitation of the study. Phillips et al (2008) have recently reviewed the effects of various classes of medication on functional imaging findings in bipolar disorder. They noted that only a minority of studies compared groups of treated and drug-free patients. These tended to find either no effect on the brain functional changes reported, or that the changes were less marked in treated patients. This applied to

both hypoactivations and hyperactivations. However, as they pointed out, the numbers not taking medication these studies was typically small.

Taken together, the findings of our study and those of Calhoun et al. (2008), Allin et al. (2010) and Öngür et al. (2010) provide an evidence base for the view that the default mode network is dysfunctional in bipolar disorder. Further studies comparing manic and depressed bipolar patients, and perhaps continuing the examination into euthymia could help clarify the role of the network in major affective disorder, further. Examination of drug-free patients would also be desirable.

Acknowledgements

This work was supported by several grants from the Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM, CIBERBBN, PI05/1874, CP07/00048 and PS09/01893) and by the Catalan Government (2009SGR211) and (2009SGR1022).

Statement of Interest

None to declare.

References

- Allin MP, Marshall N, Schulze K, Walshe M, Hall MH, Picchioni M, et al. 2010. A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med* 40:2025–2035.
- Althuler I, Bookheimer S, Proenza MA, Townsend J, Sabb F, Firestone A, et al. 2005. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 162:1211–1213.
- Althuler I, Bookheimer S, Townsend J, Proenza MA, Sabb F, Mintz J, et al. 2008. Regional brain changes in bipolar I depression: a functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord* 10:708–717.
- Althuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, Proenza MA, Eisenberger N, Sabb F, et al. 2005. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 58:763–769.
- Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TE, Flitney DE, Devlin JT, et al. 2006. Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Hum Brain Mapp* 27:380–391.
- Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RW, et al. 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 33:1004–1012.
- Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, et al. 1999. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 156:1986–1988.
- Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. 2003. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 60:601–609.

- Brillinger DR. Time series: data analysis and theory. San Francisco, CA: Holden Day; 1981.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. 2009. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 33:279–296.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 1124:1–38.
- Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearson GD, Kiehl KA. 2008. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp* 29:1265–1275.
- Chen CH, Lennox B, Jacob R, Calder A, Lupson V, Bisbrown-Chippendale R, et al. 2006. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed States of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 59:31–39.
- Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. 2006. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 17:1687–1690.
- Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JL, Martinez-Espinosa S, Delgado-Villalpuso C, Bermejo F. 1997. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn* 33:343–356.
- Elliott R, Ogilvie A, Rubinsztein JS, Calderon G, Dolan RJ, Sahakian BJ. 2004. Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. *Biol Psychiatry* 55:1163–1170.
- Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. 1998. Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 55:1001–1008.
- Friedman JN, Hurlley RA, Taber KH. 2006. Bipolar disorder: imaging state versus trait. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:296–301.
- Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. 2007. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164:450–457.
- Gevins A, Cutillo B. 1993. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87:128–143.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, et al. 2005. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25:60–69.
- Green DM, Swets JA. Signal detection theory and psychophysics. New York: Krieger; 1966.
- Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62:429–437.
- Grimm S, Bösiger P, Beck J, Schuepbach D, Birmohl F, Walter M, et al. 2009. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34:932–943.
- Gusnard DA. 2005. Being a self: considerations from functional imaging. *Conscious Cogn* 14:679–697.
- Gusnard DA, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2:685–694.
- Harrison BJ, Yucel M, Pujol J, Pantelis C. 2007. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res* 91:82–86.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 110:243–256.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276.
- Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. 2006. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:8275–8280.
- Kim DI, Manoach DS, Mathalon DH, Turner JA, Mannell M, Brown GG, et al. 2009. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp*.
- Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore ET. 2004. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. *Psychol Med* 34:795–802.
- Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, et al. 2006. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 17:209–213.
- Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev P, Mitchell PB, Ivanovski B, Parker GB. 2004. Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disord* 6:271–285.
- Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. 2009. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatry Res* 43:432–441.
- Ongur D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. 2010. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 183:59–68.
- Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 25:46–59.
- Phillips ML, Travis MJ, Fagioli A, Kupfer DJ. 2008. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 165:313–320.
- Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martinez A, et al. 2008. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 38:1185–1193.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676–682.
- Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho LW, Aigbirhio FI, Paykel ES, et al. 2001. Decision-making in mania: a PET study. *Brain* 124:2550–2563.
- Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, et al. 2010. Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 31:2003–2014.
- Schneider FC, Royer A, Grosselet A, Pellet J, Barral FG, Laurent B, et al. 2011. Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophr Res* 125:110–117.
- Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, et al. 2009. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:1942–1947.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23(Suppl 1):S208–219.
- Strakowski SM, Adler CM, Cerullo MA, Eliassen JC, Lamy M, Fleck DE, et al. 2008. MRI brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Interv Psychiatry* 2:225–233.

- Townsend J, Bookheimer SY, Folland-Ross LC, Sugar CA, Altshuler LL. 2010. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res* 182:22-29.
- Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. 2006. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 20: 497-510.
- Weissman DH, Roberts KC, Vischer KM, Woldorff MG. 2006. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 9:971-978.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:1279-1284.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-435.
- Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. 2007. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 97:194-205.

5.2 Estudio 2:

Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder.

Alonso-Lana S, **Moro N**, McKenna PJ, Sarró S, Romaguera A, Monté GC, Maristany T, Goikolea JM, Vieta E, Salvador R, Pomarol-Clotet E .Bipolar Disord. 2019;21 (5):449–457.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12767>. Epub 2019 Apr 25. PMID: 30848539

Silvia Alonso-Lana and Noemí Moro contributed equally to this work.



Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder

Silvia Alonso-Lana^{1,2} | Noemí Moro^{3,4} | Peter J. McKenna^{1,2} | Salvador Sarró^{1,2} | Anna Romaguera^{1,5} | Gemma C. Monté^{1,6} | Teresa Maristany⁷ | José M. Goikolea^{2,8} | Eduard Vieta^{2,8} | Raymond Salvador^{1,2} | Edith Pomarol-Clotet^{1,2}

¹FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain

³Benito Menni Complex Asistencial en Salut Mental, Barcelona, Spain

⁴Department of Psychiatry and Forensic medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

⁵CSMIA Gràcia La Mercè Hermanas Hospitalarias, Barcelona, Spain

⁶Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades, Barcelona, Spain

⁷Hospital Sant Joan de Déu Infantil, Barcelona, Spain

⁸Bipolar Disorder Program, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain

Correspondence

Raymond Salvador and Edith Pomarol-Clotet, FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain. Email: rsalvador@fidmag.com; epomarol-clotet@fidmag.com

Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: CPII16/00018, PI10/01058, PI14/01148 and PI14/01151; Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, Grant/Award Number: 2014SGR1573 and 2014SGR398

Abstract

Objectives: While widespread cortical and subcortical brain functional abnormalities have been found in bipolar disorder, the changes that take place between illness phases and recovery are less clearly documented. Only a small number of longitudinal studies of manic patients, in particular, have been carried out.

Methods: Twenty-six bipolar patients underwent fMRI during performance of the n-back working memory task when manic and again after recovery. Twenty-six matched healthy controls were also scanned on two occasions. Task-related activations and de-activations were examined.

Results: When manic, the patients showed clusters of significantly reduced activation in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)/precentral cortex and the parietal cortex/superior precuneus bilaterally. They also showed failure of de-activation in the ventromedial frontal cortex (vmPFC). After recovery, activation in the left DLPFC/precentral cortex and in the bilateral parietal cortex/superior precuneus clusters increased significantly. However, failure of de-activation remained present in the vmPFC.

Conclusions: Recovery from mania is associated with normalization of DLPFC and parietal hypoactivation, but not with vmPFC failure of de-activation, which accordingly appears to represent a trait abnormality in the disorder.

KEYWORDS

bipolar disorder, default-mode network, fMRI, follow-up, working memory

1 | INTRODUCTION

Functional imaging findings in bipolar disorder have been heterogeneous, but there is an emerging consensus for the presence of reduced activation in parts of the lateral prefrontal cortex and other cortical areas, coupled with overactivation of subcortical regions

such as the amygdala, the basal ganglia and hippocampus, and also the parahippocampal gyrus.^{1,2} Recent evidence additionally suggests that bipolar disorder may also be characterized by abnormality in parts of the default mode network (DMN),^{3,4} a set of brain regions that are normally active at rest but de-activate during performance of a wide range of attention-demanding tasks. Thus, failure of de-activation has been found in the medial frontal cortex, one of two prominent midline cortical "nodes" of the network, in both manic⁵ and

Silvia Alonso-Lana and Noemí Moro contributed equally to this work.

bipolar depressed patients,⁶ and also during euthymia.⁷ Allin et al⁸ and Costafreda et al⁹ found failure of de-activation in the other mid-line node of the network, the posterior cingulate gyrus/precuneus, in euthymic bipolar patients. Some studies have alternatively found evidence of increased DMN de-activation in mania^{10,11} and euthymia.¹²

The question of the relationship between brain functional changes and phase of illness in bipolar disorder is less clear. Meta-analyses of fMRI studies carried out during performance of cognitive,¹³ emotional¹⁴, and both kinds of task¹⁵ have generally found more evidence of abnormality in depression and mania than in euthymia, although all these meta-analyses found some evidence of abnormality in euthymia as well: reduced activation in right inferior frontal gyrus and the basal ganglia,¹³ increased activation in the parahippocampal gyrus and amygdala,¹⁴ and reduced activation in the lingual gyrus.¹⁵ It has not been examined whether some of these changes may actually represent failure of de-activation, since hyper-activation can result either from greater activation or reduced de-activation in the condition of interest.¹⁶ However, Pomarol-Clotet et al⁷ compared groups of depressed, manic and euthymic patients (N = 38 in each case), and healthy controls (N = 38) and found that ventromedial frontal failure of de-activation was present in all 3 phases to a statistically indistinguishable degree.

The ideal way to investigate functional brain changes across the different phases of illness in bipolar disorder would be to examine the same patients in the manic or depressive phase and again when they have recovered. So far, studies using this approach have been few. Chen et al¹⁷ scanned 12 patients when they were manic and 9 of them again when they were euthymic, during performance of a facial emotion recognition task; similar numbers of healthy controls were also scanned twice. Voxel-based analysis restricted to emotional processing regions (including the amygdala, hippocampus, the basal ganglia and thalamus, the insula, orbitofrontal cortex, and also the anterior and posterior cingulate cortex) revealed a significant group \times time interaction in a cluster including the right amygdala and hippocampus; this reflected greater task-related activation in euthymia than in mania. In a study using whole brain analysis Kaladjian et al¹⁸ compared 10 patients when they were manic and euthymic and 10 healthy controls during performance of the go/no-go task, and found a group \times time interaction in the left amygdala, which was due to lower activation in euthymia in the patients. In contrast Marchand et al¹⁹ found no activation differences between 10 bipolar patients in the depressed and euthymic phases during performance of the Stroop task. Finally, Rey et al¹¹ examined 12 bipolar patients across manic, depressed, and euthymic phases using a Stroop-like task where there was incongruity between a face showing a particular emotion and a simultaneously shown word describing the emotion. Compared to euthymia, hypomania was associated with decreased conflict-related activation in regions including the thalamus, the pre-supplementary motor area, the anterior and mid-cingulate cortex and parts of the lateral prefrontal and parietal cortex.

The study of Rey et al¹¹ is also, to our knowledge, the only study to examine de-activations longitudinally in bipolar patients. In their main contrasts, between incongruent and congruent trials,

they found that, when hypomanic, the patients showed relatively increased activation in the congruent condition, which they considered to represent de-activation, in the medial frontal cortex, the posterior cingulate cortex, the precuneus and several other regions. In contrast, de-activations were less extensive in euthymia, being seen only in the rostral anterior cingulate cortex bilaterally. No areas of de-activation were seen in depression.

The aim of this study was to examine the changes in task-related activations and de-activations that took place between mania and euthymia, using a somewhat larger sample of patients than in previous longitudinal studies. We used a cognitive task, the n-back working memory task, which has been found to be associated with functional imaging changes in both illness phases in bipolar disorder²⁰⁻²² and also in euthymia,^{7,23} and which also produces robust de-activation in the territory of the DMN in healthy controls.^{24,25}

2 | METHODS

2.1 | Participants

The patient sample consisted of 26 adults meeting DSM-IV criteria for bipolar disorder type I, recruited from three hospitals in Barcelona: Benito Menni CASM, Hospital Clinic and Hospital General de Granollers. Patients were excluded (a) if they were younger than 18 or older than 65; (b) if they were left-handed; (c) if they had a history of brain trauma or neurological disease, (d) if they had shown alcohol/substance abuse within 12 months prior to participation; and (e) if they had undergone electroconvulsive therapy in the previous 12 months. They also had to have a premorbid IQ in the normal range, as estimated using the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP),^{26,27} a pronunciation test that is conceptually similar to the National Adult Reading Test (NART)²⁸ in the UK and the Wide Range Achievement Test (WRAT) in the USA²⁹; subjects have to pronounce low-frequency Spanish words whose accents have been removed.

The patients were examined twice, first when in a manic episode, where they were required to have a total score on the Young Mania Rating Scale (YMRS) ≥ 15 , and then again when they were euthymic, defined as having a score on YMRS and on Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-21) of ≤ 8 , maintained during at least 2 months. The second scan was carried out on average 12.10 months (median 5.13 months; range 2.73-56.87 months) after the first.

All patients were taking medication at both scanning times. This included: mood stabilizers (n = 19), antipsychotics (n = 22), and 2 were taking antidepressants. When euthymic, they were taking mood stabilizers (n = 23), antipsychotics (n = 17), and 3 patients were taking antidepressants.

Healthy controls (N = 26) were recruited to be age, sex and estimated IQ matched to the patients. They were recruited via poster and web-based advertisement in the hospital and local community, plus word-of-mouth requests from staff in the research unit. The controls met the same exclusion criteria as the patients. They were also excluded if they reported a history of mental illness or

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the bipolar patients and healthy controls

	Bipolar patients (n = 26)	Healthy controls (n = 26)	Statistics
Gender: male/female, N	15/11	15/11	$\chi^2 = 0.00, P = 1.00$
Session1_Mania			
Age: y, mean (SD)	39.19 (12.33)	40.21 (10.97)	$t = -0.32, P = 0.75$
TAP_FSIQ, mean(SD)	102.16 (8.35) ^a	105.96 (18.11)	$t = -0.96, P = 0.34$
YMRS, mean (SD)	21.73 (3.81)	—	—
HRS-21, mean(SD)	3.92 (3.15) ^b	—	—
Session2_Euthymia			
YMRS, mean (SD)	0.75 (1.39) ^b	—	—
HRS-21, mean (SD)	2.71 (2.18) ^b	—	—

HRS-21, Hamilton Depression Rating Scale; TAP_FSIQ, Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras) estimated Full-Scale Intelligence Quotient; YMRS, Young Mania Rating Scale.

^aData missing for one participant.

^bData missing for two participants.

treatment with psychotropic medication, and/or had a first-degree relative with a psychiatric illness. Healthy controls were also rescanned with an interval between the two sessions of 13.33 months (median 10.75 months; range 3.5–26.27 months).

The Clinical Research Ethics Committee of the Sisters Hospitaliers (Comité de Investigación en Investigación Clínica de Hermanas Hospitalarias) approved the research protocol, which was in accordance to the Declaration of Helsinki. All subjects included in the study gave written informed consent prior to participation.

2.2 | Scanning procedure

All subjects underwent fMRI scanning using a 1.5 Tesla GE Signa scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wis) located at the Sant Joan de Déu Hospital in Barcelona (Spain). The paradigm used was a sequential letter version of the n-back task.³⁰ Two levels of memory load (1-back and 2-back) were presented in a blocked design manner, in the 1-back task participants had to detect when one letter was repeated twice consecutively, whereas in the 2-back task there was one letter between the model and the goal letter. Each block consisted of 24 letters that were shown every 2 seconds (1 second on, 1 second off) and all blocks contained five repetitions (1-back and 2-back depending on the block) located randomly within the blocks. Individuals had to indicate repetitions by pressing a button. Four 1-back and four 2-back blocks were presented in an interleaved way, and between them a baseline stimulus (an asterisk flashing with the same frequency as the letters) was presented for 16 seconds. To identify which task had to be performed, characters were shown in green in 1-back blocks and in red in 2-back blocks. All participants first went through a training session outside the scanner.

Performance was measured using the signal detection theory index of sensitivity (d') of ability to discriminate targets from non-targets.³¹ Higher values of d' indicate better ability to discriminate between targets and distractors. Subjects who had negative d' values in either or both of the 1-back and 2-back versions of the task,

which suggests that they were not performing it, were a priori excluded from the analysis.

In each scanning session, 266 volumes were acquired. A gradient echo-planar imaging (EPI) sequence depicting the blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast was used. Each volume contained 16 axial planes acquired with the following parameters: repetition time (TR) = 2000 ms, echo time (TE) = 20 ms, flip angle = 70°, section thickness = 7 mm, section skip = 0.7 mm, in-plane resolution = 3 × 3 mm. The first 10 volumes were discarded to avoid T1 saturation effects.

2.3 | Analysis of task-related fMRI activations and de-activations

Individual fMRI analyses were performed with the FEAT module, included in FSL software (version 4.1 for Linux).³² In the preprocessing phase, images were corrected for movement,³³ co-registered and spatially filtered with a Gaussian filter (full-width at half maximum [FWHM] = 5 mm). To minimize unwanted movement-related effects, individuals with an estimated maximum absolute movement >3.0 mm or an average absolute movement >0.3 mm were excluded from the study. General linear models were fitted to generate individual activation maps for the contrast comparing blocks of baseline with blocks of the 2-back level of the task. To further reduce the potential effect of movement, values of movement parameters were included as nuisance covariates in the fitting of individual linear models. Before the group analyses, images were normalized to a common stereotaxic space (Montreal Neurologic Institute [MNI] template).

The FEAT module was used to fit a linear mixed-effects model to generate the individual activation and de-activations maps for the 1-back vs baseline and 2-back vs baseline contrasts. Group comparisons were performed at the cluster level with a family-wise corrected P value of 0.05 using Gaussian random field methods. The default threshold of $z = 2.3$ was used to define the initial set of clusters. Brain activation differences were examined between healthy

controls and patients in each mood state (healthy controls session 1 vs bipolar patients in mania and healthy controls session 2 vs bipolar patients in euthymia) using two-sample *t* tests. Longitudinal analysis between mood states (mania vs euthymia) and between healthy controls in both sessions (healthy controls session 1 vs healthy controls session 2) was performed using a two-sample paired *t* test for each comparison. Additionally, a 2-way mixed effect ANOVA was performed on all images (from both groups and time points) to test for the main effect of time and for group by time interaction effects.

3 | RESULTS

3.1 | Demographic and clinical data

Demographic characteristics and clinical scores for the patients and healthy controls are shown in Table 1. It can be seen that the groups were well matched for age, gender, and TAP-estimated IQ.

3.2 | Task performance

The manic patients performed significantly more poorly than the controls on the 1-back ($d' = 3.33 \pm 0.98$ vs 4.16 ± 0.71 , $t = -3.47$, $P = 0.001$) and on the 2-back ($d' = 2.08 \pm 0.93$ vs 3.16 ± 0.98 , $t = -4.10$, $P < 0.001$) versions of the task. These differences remained numerically lower in the patients at testing in euthymia, but were no longer significant (1-back: $d' = 3.95 \pm 0.88$ vs 4.23 ± 0.98 , $t = -1.11$, $P = 0.27$; 2-back: $d' = 2.92 \pm 0.80$ vs 3.25 ± 0.75 , $t = -1.57$, $P = 0.12$). The patients' performance improved significantly on both the 1-back ($t = -2.53$, $P = 0.02$) and 2-back ($t = -4.18$, $P < 0.001$) versions of the task from mania to euthymia. There were no differences in the performance of the healthy controls between Session 1 and 2 (1-back: $t = -0.29$, $P = 0.77$; 2-back: $t = -0.41$, $P = 0.69$).

3.3 | fMRI findings

Within-group activations and de-activations were generally more marked in the 2-back vs baseline than in the 1-back vs baseline contrast, and so only the former of these 2 contrasts is reported (see Supporting information Table S1-S3 for the 1-back vs baseline and 2-back vs 1-back results).

3.3.1 | Within-group activations and de-activations

During session 1, the healthy controls showed clusters of significant activation in the bilateral DLPFC, the anterior insula, both precentral gyri and the supplementary motor areas, the cerebellum, the thalamus, the basal ganglia, and parts of the superior parietal cortex. They also

showed de-activations in the ventromedial frontal cortex (vmPFC), the parahippocampal and adjacent cortical regions, and the primary visual areas extending to the cuneus and the inferior part of the precuneus. Activations and de-activations in the bipolar patients during session 1 (mania) followed a broadly similar pattern to those seen in the healthy controls. However, the clusters were noticeably smaller in the basal ganglia; the inferior frontal cortex and cerebellum (see Figure 1).

Findings at the second scanning session are also shown in Figure 1. The pattern of activations in the healthy controls was broadly similar to that at session 1. In the patients, who were now euthymic, visual impression suggested a more extensive pattern of activation than when they were manic. De-activation, particularly in the vmPFC, appeared similar, however.

3.3.2 | Mania vs healthy controls: Session 1

Compared to the healthy controls, the manic patients showed significantly reduced activation in clusters involving the left DLPFC and precentral cortex (752 voxels, peak activation in BA6, MNI [-32, -4, 58], z score = 3.77, $P = 0.02$) and the superior parietal cortex extending medially to include the superior part of the precuneus (2491 voxels, peak activation in BA17, MNI [-24, -60, 14], z score = 3.86, $P = 3.1 \times 10^{-6}$). They also showed failure of de-activation in the vmPFC affecting the gyrus rectus and extending to the medial orbitofrontal and anterior cingulate cortex (4401 voxels, peak activation in BA11, MNI [-4, 34, -16], z -score = 4.58, $P = 1.45 \times 10^{-9}$). The findings are shown in Figure 2.

3.3.3 | Euthymic patients vs healthy controls: session 2

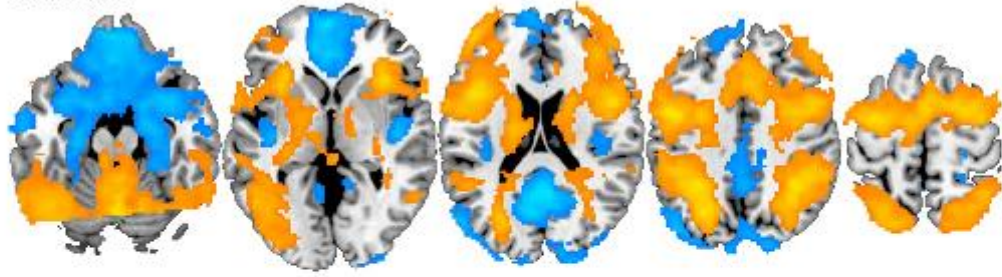
There were no clusters of significantly different activation between the 2 groups at this time point. However, the euthymic patients showed a cluster of significant failure of de-activation in the vmPFC compared to the healthy controls (2705 voxels, peak activation in BA11, MNI [24, 28, -16], z -score = 4.1, $P = 1.49 \times 10^{-9}$). The findings are also shown in Figure 2.

3.3.4 | Longitudinal comparison mania vs euthymia

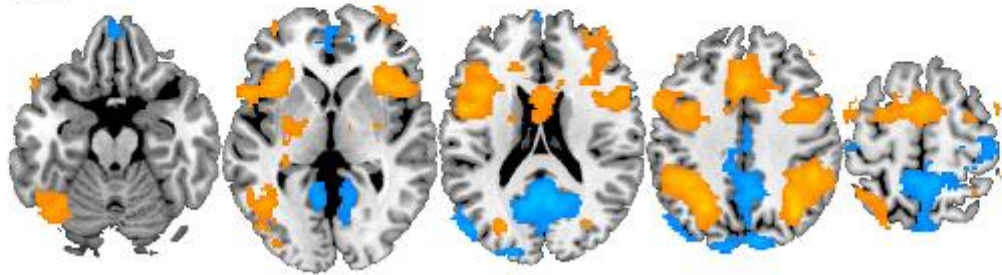
The patients showed significantly less activation when they were manic than when they were euthymic in a cluster in the left DLPFC/precentral cortex (2044 voxels, peak activation in BA6, MNI [-32, -6, 54], z -score = 4.03, $P = 2.86 \times 10^{-6}$) and in the superior parietal cortex, extending to the superior part of the precuneus bilaterally (3156 voxels, peak activation in BA7, MNI [10, -70, 52], z -score = 4.45, $P = 9.61 \times 10^{-9}$). There were no clusters of significant difference in de-activation. The findings are shown in Figure 3.

FIGURE 1 Brain clusters showing statistically significant differences in the 2-back v. baseline contrast in the patient group and the healthy controls at the two scanning sessions. Color bars indicate Z scores from the group-level analysis. Orange colors indicate a positive association (activation) with the task. Blue indicates areas where the task led to a decrease in the BOLD response (de-activation). Numbers refer to Montreal Neurological Institute (MNI) z coordinates of the slice shown. The right side of each image represents the right side of the brain [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

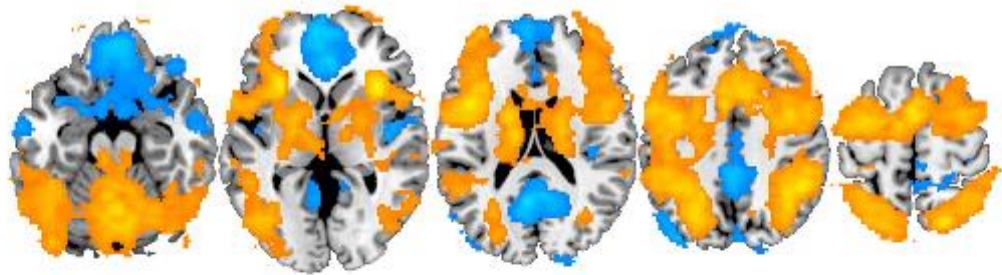
HC Session 1



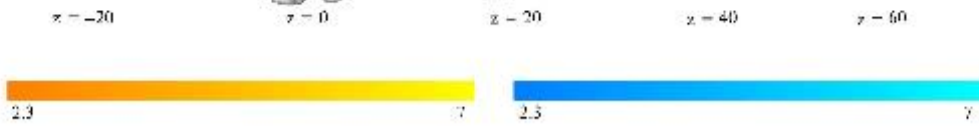
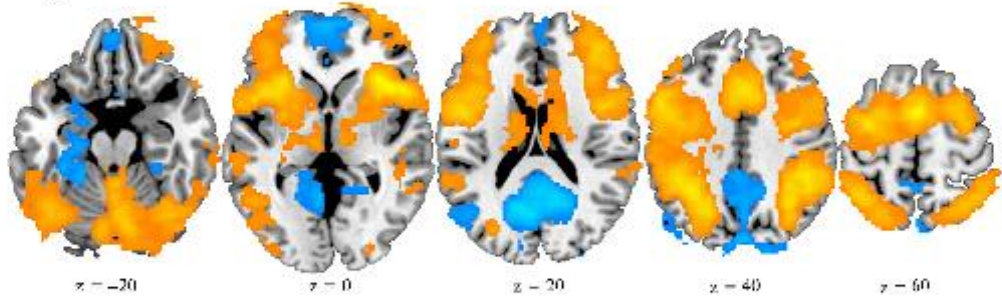
Mania



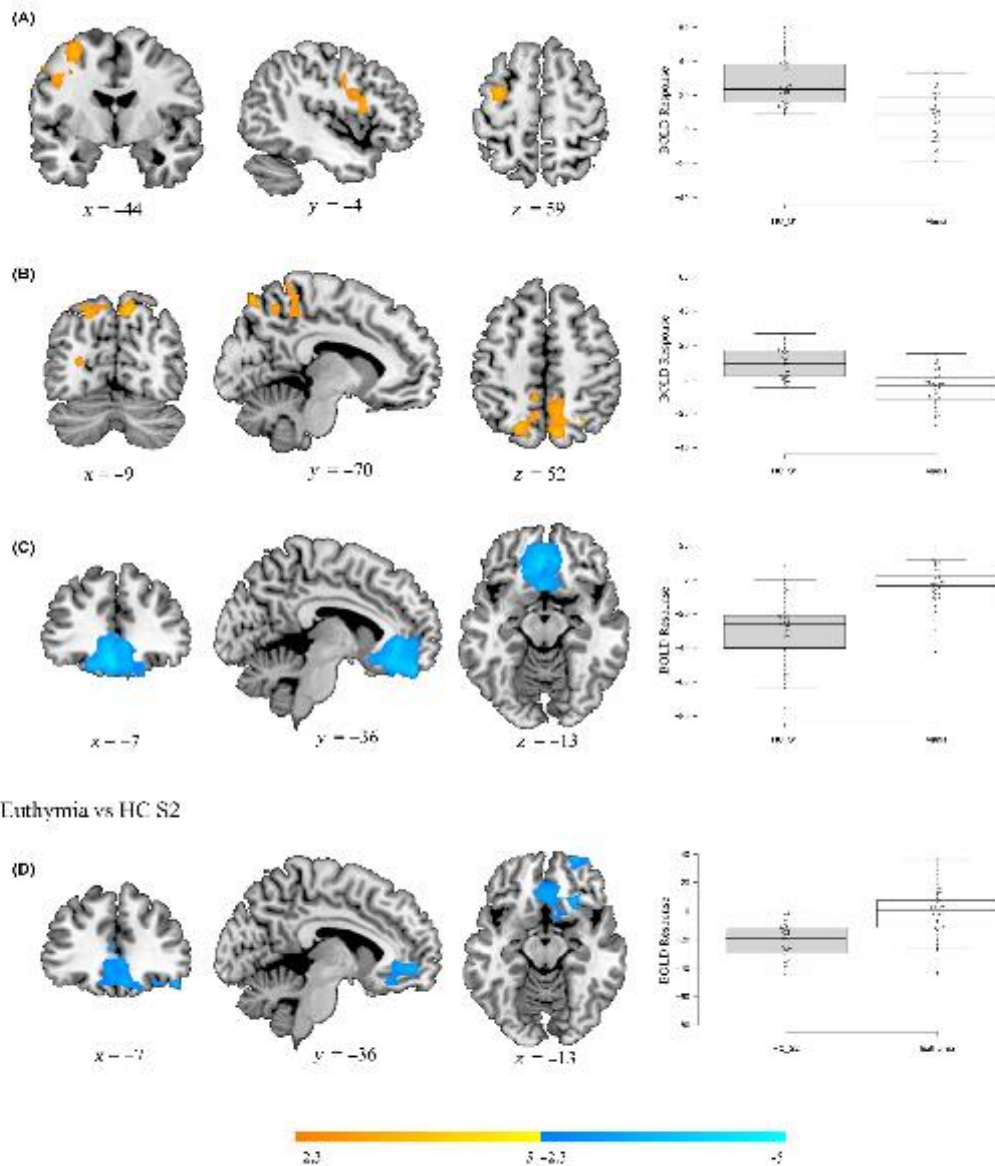
HC Session 2



Lithymia



Mania vs HC S1



Euthymia vs HC S2

FIGURE 2 Comparison between bipolar patients and healthy controls at session 1 (mania) and between euthymia and healthy controls at session 2. Left: clusters found on whole-brain comparison, (A) reduced activation in the left DLPFC/precentral cortex in mania; (B) reduced activation in the parietal cortex/superior part of precuneus bilaterally in mania; (C) failure of de-activation in the ventromedial frontal cortex in mania and (D) in euthymia. Right: boxplots of mean activations in the patients and controls in the clusters. Color bars indicate Z scores from the group-level analysis. Orange/yellow colors indicate a positive association (activation) with the task. Blue indicates areas where the task led to a decrease in the BOLD response (de-activation). Numbers refer to MNI coordinates of the slice shown. The right side of each image represents the right side of the brain. HC S1, healthy controls at session 1; HC S2, healthy controls at session 2 [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

3.3.5 | Longitudinal comparison healthy controls session 1 vs session 2

No clusters of significant difference in activation or de-activation were seen in this comparison.

3.3.6 | 2-way mixed effect ANOVA

A significant time effect was found in 3 clusters located in the left precentral cortex (622 voxels, peak activation in BA4, MNI [-44, -18, 60], z -score = 4.25, P = 0.0118) and in the parietal cortex bilaterally (right: 493 voxels, peak activation in BA7, MNI [10, -68, 50], z -score = 3.92, P = 0.0409; left: 758 voxels, peak activation in BA7, MNI [-6, -78, 52], z -score = 3.78, P = 0.00345). The interaction F -test was not significant but a one-tailed test revealed that there was a significant positive interaction in a cluster located medially in the superior parietal cortex (548 voxels, peak activation in BA4, MNI [6, -32, 62], z -score = 3.8, P = 0.0238) similar to the significant cluster found in the mania v. euthymia analysis.

4 | DISCUSSION

In this study, moving from mania to euthymia in a group of bipolar patients was associated with an increase in activation in the left DLPFC/precentral cortex and the bilateral parietal cortex during performance of the n -back task. The DLPFC and the superior parietal cortex are both parts of the so-called working memory network that activates during the performance of the n -back task²⁴ and the improvement in brain functional activity that was seen was paralleled by an improvement in task performance. In contrast, failure of de-activation was seen in the vmPFC the patients when they were manic which did not show changes associated with clinical improvement.

The frontal and parietal changes that we found are different from those documented in most other longitudinal studies of manic patients. As noted in the introduction, these have found evidence for normalization of decreased activation in the amygdala and hippocampus²⁷ using a facial emotion task, decreases in activation in the amygdala²⁸ using the go/no-go task, or no changes in any region²⁹ during performance of the Stroop task. Only one other study¹¹ found increased activation, in the lateral frontal cortex (among other regions), in euthymia compared to mania, and this was during performance of a different task than the one we used, involving conflict between facial emotions and written words describing them. Clearly, a potential reason for the variation among the findings might have been the different tasks used. Another might be the small numbers of patients (Ns of 10-12) in the studies to date, although the within-subjects design might be expected to mitigate this problem.

Our finding of lack of change in failure of de-activation when moving from mania to euthymia is in agreement with existing evidence. In particular, Pomarol-Clotet et al⁷ found that ventromedial

frontal failure of de-activation was present in all 3 phases of bipolar disorder, as examined cross-sectionally, ie in different patient groups. Also, Allin et al⁸ and Costafreda et al⁹ found failure of de-activation in euthymic patients in the posterior cingulate cortex/precuneus. One further study is also of interest in this context. Strakowski et al³⁵ examined 42 patients with a first episode of mania and 41 healthy controls using a visual oddball paradigm task including both neutral and negatively valenced emotional stimuli. The patients were examined at study entry when they were drug-free and then again after 1 and 8 weeks of treatment, at which point approximately half had achieved remission. Imaging analysis was carried out in 20 ROIs with putative involvement in emotional modulation, including the ventrolateral PFC, various regions of the medial frontal cortex, the striatum, the globus pallidus, the thalamus, and the amygdala. Using factor analysis, the authors found that one of two factors that included parts of the medial frontal cortex (the dorsal and superior anterior cingulate cortex) showed no differential change over time in those who remitted over the 8-week period and those who did not, although both patient groups showed a decrease in hyperactivation relative to the controls over time. It seems likely that this relative hyperactivation actually represented failure of de-activation, given its location in a region of the default mode network, and since both hyperactivation and failure of de-activation can give similar findings when subtractive analysis is carried out (see Gusnard and Raichle²⁶ for a detailed explanation). The other factor encompassing parts of the medial frontal cortex (the subgenual ACC) showed no main effects of time or group and no interactions. According to this study, therefore, any medial frontal changes over time in manic patients may take place, but are subtle and complex.

Our longitudinal findings, together with other cross-sectional findings^{7,8} clearly suggest that default mode network dysfunction in bipolar disorder is a trait rather than state variable. Why this might be the case in the disorder, however, is uncertain. Findings in healthy subjects have related default mode network activity to cognition, in particular memory lapses.³⁶ However, the fact that there was no change in ventromedial frontal failure of de-activation between mania and euthymia despite improvement in n -back performance goes against such an interpretation. Alternatively, the default mode network, in particular its medial frontal node, may play a role in emotion regulation. Price and Drevets³⁷ have noted that this area, together with the adjacent medial part of the orbitofrontal cortex, is strongly connected with the amygdala, the rostral part of the insula, the hypothalamus and the periaqueductal gray substance, as well as other cortical and subcortical areas, such as the striatum and thalamus. Data from animals suggest that this extended system is involved in forebrain modulation of visceral function in response to sensory or emotive stimuli. Phillips and Swartz³⁸ have made a closely similar proposal.

In conclusion, this study suggests that functional brain changes in bipolar disorder can be divided into those that are state-related and those that are present across phases. The former might include hypoactivation in the DLPFC and superior parietal cortex, regions that are part of the working memory network and where increased

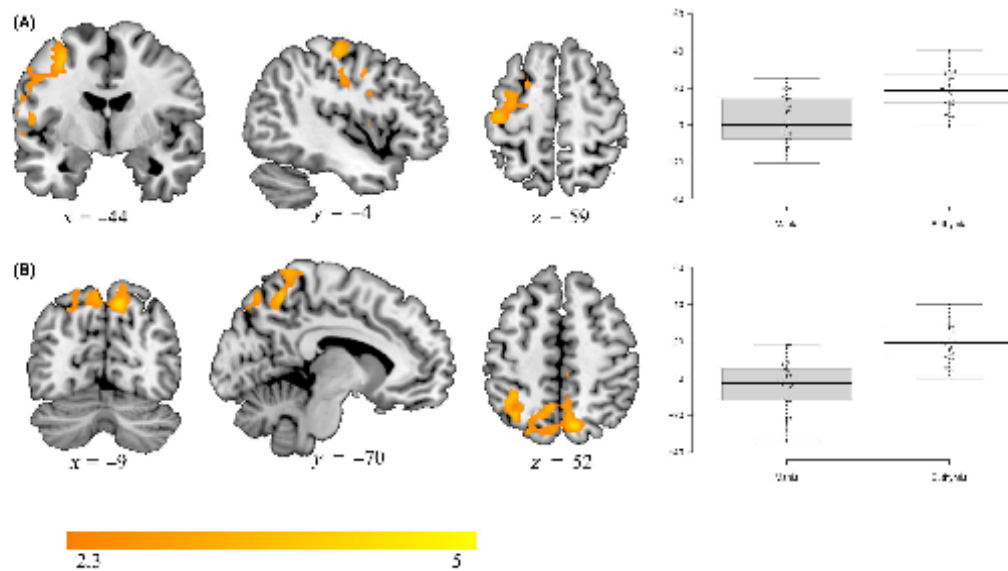


FIGURE 3 Comparisons between the bipolar patients in mania and euthymia. Left: clusters found in the whole-brain comparison, (A) left DLPCF/precentral cortex and (B) parietal cortex/superior part of precuneus bilaterally. Right: boxplots showing mean activations within these clusters in the patients when manic and euthymic. Color bars indicate Z scores from the group-level analysis. Orange/yellow colors indicate a positive association (activation) with the task. Numbers refer to MNI coordinates of the slice shown. The right side of each image represents the right side of the brain [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

activity was found to go hand in hand with improvement in n-back task performance. Conversely, failure of de-activation in the vmPFC emerged as showing trait like characteristics and was unrelated to changes in cognitive performance.

Our study has some limitations that should be acknowledged. The study had a relatively small sample size for patients and controls, so it is possible that a larger sample would have revealed further subtle changes and would have more power to detect significant group by time interaction effects in the ANOVA. Bipolar patients were on medication, which differed in dosage and type in the different phases of illness. However, current evidence suggests that the confounding effects of this are relatively limited.³⁹ Comorbidities other than alcohol and substance abuse within the prior year were examined, so results may have been influenced by potential confounds prevalent in bipolar disorder such as anxiety and attention-deficit/hyperactivity disorders, along with medical conditions such as the metabolic syndrome.⁴⁰

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Generalitat de Catalunya (2014SGR1573 to FIDMAG and 2014SGR398 to the Bipolar Disorders Group) and several grants funded by Instituto de Salud Carlos III (Co-funded by the European Regional Development Fund/European Social Fund) "Investing in your future": Miguel Servet Research Contract (CPII16/00018 to EP-C) and Research Projects

(PI14/01151 to RS and PI10/01058 and PI14/01148 to EP-C). The funding organizations played no role in the study design, data collection and analysis, or manuscript approval.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interest.

ORCID

Silvia Alonso-Lana <https://orcid.org/0000-0002-3063-6929>

Gemma C. Monte <https://orcid.org/0000-0002-3532-2224>

Eduard Vieta <https://orcid.org/0000-0002-0548-0053>

REFERENCES

1. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(9):829-833-857.
2. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):313-325.
3. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1124:1-38.

4. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-682.
5. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarro S, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(8):616-626.
6. Fernandez-Corcuera P, Salvador R, Monte GC, et al. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to deactivate during performance of a working memory task. *J Affect Disord*. 2013;148(2-3):170-178.
7. Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206(2):136-144.
8. Allin M, Marshall N, Schulze K, et al. A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med*. 2010;40(12):2025-2035.
9. Costafreda SG, Fu C, Picchioni M, et al. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2011;11:18.
10. Strakowski SM, Adler CM, Cerullo MA, et al. Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Interv Psychiatry*. 2008;2(4):225-233.
11. Rey G, Deseilles M, Favre S, et al. Modulation of brain response to emotional conflict as a function of current mood in bipolar disorder: preliminary findings from a follow-up state-based fMRI study. *Psychiatry Res*. 2014;223(2):84-93.
12. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord*. 2006;8(1):28-39.
13. Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders-combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):1955-1966.
14. Houenou J, Frommberger J, Carde S, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*. 2011;132(3):344-355.
15. Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(1):1-15.
16. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):685-694.
17. Chen C-H, Suckling J, Ooi C, et al. A longitudinal fMRI study of the manic and euthymic states of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):344-347.
18. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin J-M, et al. Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):530-538.
19. Marchand WR, Lee JN, Thatcher J, Thatcher GW, Jensen C, Starr J. A preliminary longitudinal fMRI study of frontal-subcortical circuits in bipolar disorder using a paced motor activation paradigm. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):237-241.
20. Bertocci Ma, Bebko Gm, Mullin Bc, et al. Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females. *Psychol Med*. 2012;42(7):1417-1428.
21. Brooks JO 3rd, Vizueta N, Penfold C, Townsend JD, Bookheimer SY, Althuler LL. Prefrontal hypoactivation during working memory in bipolar II depression. *Psychol Med*. 2015;45(8):1731-1740.
22. Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Sugar CA, Althuler LL. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res*. 2010;182(1):22-29.
23. Cremaschi L, Perzo B, Palazzo M, et al. Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*. 2013;68(2):63-70.
24. Gordon EM, Stollstorff M, Vaidya CJ. Using spatial multiple regression to identify intrinsic connectivity networks involved in working memory performance. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(7):1536-1552.
25. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med*. 2008;38(8):1185-1193.
26. Del Ser T, Gonzalez-Montalvo JI, Martinez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997;33(3):343-356.
27. Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res*. 2011;128(1-3):175-176.
28. Nelson HE, Willison J. *National Adult Reading Test (NART)*. London: NFER-Nelson; 1991.
29. Jastak SR, Wilkinson G-R. *Wide Range Achievement Test-Revised Administration Manual*. Wilmington, DE: Jastak Associates; 1984.
30. Gevins A, Cuttill B. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;87(3):128-143.
31. Green DM, Swets JA. *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York, NY: Krieger; 1966.
32. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23(Suppl 1):S208-219.
33. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17(2):825-841.
34. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):46-59.
35. Strakowski SM, Fleck DE, Welge J, et al. fMRI brain activation changes following treatment of a first bipolar manic episode. *Bipolar Disord*. 2016;18(6):490-501.
36. Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang XJ, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(12):584-592.
37. Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):61-71.
38. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*. 2014;171(8):829-843.
39. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):375-410.
40. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Alonso-Lana S, Moro N, McKenna PJ, et al. Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2019;21:449-457. <https://doi.org/10.1111/bdi.12767>

6 DISCUSIÓN

6.1 Resumen de resultados

Esta tesis ha abordado principalmente los cambios en el nivel de activación y desactivación cerebral en la fase maníaca y en la fase de eutimia del trastorno bipolar durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo.

En nuestro primer estudio comparamos 29 pacientes bipolares maníacos con 46 controles y mostró que los pacientes maníacos presentaron un fracaso en activar o hipoactivación, comparados con los controles sanos, en las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y parietal, entre otras) y un fracaso en desactivar en el córtex frontomedial y cingulado (DMN).

En nuestro segundo estudio comparamos 26 pacientes en fase de manía con ellos mismos en la fase de eutimia. Los pacientes maníacos tras la recuperación (eutimia), presentaron un incremento en la hipoactivación de las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y córtex parietal) y mantuvieron el fracaso en desactivar en el córtex frontal ventromedial (vmPFC).

6.2 Discusión:

La mayoría de los estudios previos de neuroimagen funcional de pacientes maníacos han encontrado evidencia de activación prefrontal reducida. Sin embargo, la ubicación de esta ha sido bastante variable, desde la corteza orbitofrontal (Altshuler et al. 2005, Blumberg et al. 2003, Elliott et al. 2004) hasta el córtex prefrontal ventrolateral (vlPFC) (Mazzola-Pomietto et al. 2009) y el polo frontal (Blumberg et al. 1999, Rubinsztein et

al. 2001). Un estudio también encontró reducción de activación relacionada con la tarea en la corteza cingulada anterior (Strakowski et al. 2008). Algunas de estas diferencias podrían atribuirse a las diferentes tareas utilizadas en los estudios. Por ejemplo, varios estudios utilizaron tareas que requerían inhibición de las respuestas, como la tarea Go / no Go (Altshuler et al. 2005, Elliott et al. 2004, Mazzola-Pomietto et al. 2009, Strakowski et al. 2008) o la tarea de Stroop (Blumberg et al. 2003) y todos, menos dos de ellos (Mazzola-Pomietto et al. 2009, Strakowski et al. 2008), encontraron una activación reducida en el CPF orbitofrontal, de acuerdo con las funciones inhibitoras conocidas de esta región del cerebro. En nuestro estudio utilizamos la tarea n-back y encontramos una activación reducida en el área prefrontal típicamente asociada con el desempeño de esta tarea, el DLPFC (Owen et al. 2005, Glahn et al. 2005). En uno de los pocos estudios hasta la fecha que ha utilizado la tarea n-back en pacientes maníacos, Townsend y cols. también encontraron una activación reducida en el DLPFC, así como en la corteza parietal (Townsend et al. 2010).

En nuestro primer estudio, además del fallo de activación, encontramos fallo de desactivación en pacientes maníacos. Mientras que los controles mostraron desactivaciones relacionadas con la tarea en el CPF medial y la corteza cingulada posterior/precuneus, entre otras áreas, en los pacientes maníacos esta desactivación fue significativamente más reducida en la región medial anterior. En dos estudios previos de pacientes maníacos sobre desactivaciones, uno de ellos no encontró diferencias significativas entre pacientes y controles (Strakowski et al. 2008), el otro, sin embargo, tuvo resultados que podrían interpretarse como consistentes con los nuestros (Rubinszstein et al. 2001). Rubinszstein y cols. compararon 6 pacientes maníacos con 10 controles sanos durante la realización de una tarea de juego. Los controles mostraron desactivación en la circunvolución del cíngulo anterior rostral, la circunvolución temporal superior y la circunvolución temporal media. Por el contrario,

los pacientes maníacos mostraron desactivación en la circunvolución frontal superior izquierda (polo frontal), la circunvolución temporal inferior y la circunvolución temporal superior, pero no en la corteza cingulada anterior. Cuando se compararon los pacientes y los controles apareció una diferencia significativa en la corteza cingulada anterior, que los autores interpretaron como un aumento de la activación en los pacientes, aunque parece más probable que en realidad representara un fracaso de la desactivación (ver Gusnard y Raichle 2001 para una explicación de cómo las diferencias en la desactivación pueden malinterpretarse como diferencias en la activación).

El fracaso de la desactivación durante el desempeño de la tarea, junto con la ubicación de esta en el CPF medial, implica claramente que la red neuronal por defecto es disfuncional en la manía. Apoyando esta conclusión están los hallazgos del análisis de conectividad (redes cerebrales que están conectadas funcionalmente en reposo o durante la ejecución de la tarea) que realizamos y que demostraron una fuerte conectividad entre esta área y una región identificada en el nodo posterior de la red tanto en controles como en maníacos.

Öngür y cols. realizaron ICA durante el reposo y encontraron una conectividad reducida dentro de la red neuronal por defecto en 17 pacientes maníacos en comparación con 15 controles que fue más marcada en el CPF medial (Öngür et al.2010). También son de interés los hallazgos de un estudio de Allin y cols. que examinaron los patrones de desactivación en pacientes bipolares cuando estaban eutímicos en lugar de maníacos; compararon a 18 pacientes bipolares en remisión con 19 controles sanos mientras realizaban versiones fáciles y difíciles de una tarea de fluidez verbal. Los pacientes eutímicos mostraron un fallo de desactivación que estaba dentro del territorio de la red neuronal por defecto, sin embargo, afectó a la

corteza cingulada posterior / retrosplenial de la línea media, más que al área frontal medial que encontramos en pacientes maníacos (Allin et al. 2010).

El fallo de desactivación que encontramos en pacientes maníacos afectaba no sólo al CPF medial, también al hipocampo y la circunvolución parahipocampal, que también forman parte de la red neuronal por defecto (Buckner et al. 2008), así como a la amígdala de forma bilateral, que actualmente no se considera parte de esta red. La amígdala tiene funciones importantes en la regulación normal del estado de ánimo y es una región de considerable interés actual en el trastorno bipolar (Garrett y Chang 2008). El hallazgo de que los pacientes maníacos no logran suprimir la actividad en esta estructura cerebral cuando tienen que centrar su atención en tareas dirigidas hacia el exterior podría tener implicaciones para comprender la disfunción límbica que se cree que subyace en el trastorno bipolar. Posiblemente, también podría ayudar a explicar los hallazgos contradictorios de activación amigdalar aumentada y disminuida en ambas fases del trastorno (Altshuler et al. 2005, Lennox et al. 2004, Altshuler et al. 2008, Malhi et al. 2004).

En el reciente estudio de Goikolea y cols. que compara 31 primeros episodios maníacos con 31 controles durante la realización de la tarea n-back se halla menor desactivación en el área vmPFC en los pacientes con un primer episodio maníaco. El fallo de desactivación del nodo anterior de la DMN estaría pues presente desde el inicio de la enfermedad, y podría representar la principal característica fisiopatológica del TB (Goikolea et al.2019).

Es interesante señalar que el hallazgo del fallo de desactivación en la red neuronal por defecto caracteriza no sólo la manía sino también la depresión bipolar y unipolar. Así, Fernández-Corcuera y cols. estudiaron mediante RMNf con paradigma n-back una muestra de 41 pacientes bipolares en fase depresiva con 41 controles sanos y

observaron que los pacientes bipolares en fase depresiva con respecto a los controles sanos mostraron un fallo de desactivación en el área anterior del DMN (Fernandez-Cocuera et al. 2013). Rodríguez-Cano y cols. encontraron un fallo en la desactivación de este nodo anterior de la DMN durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo, tanto en pacientes con TDU como en pacientes con TBD (Rodríguez-Cano et al. 2017). Sheline y cols. examinaron a 24 pacientes con trastorno depresivo mayor unipolar y 21 controles sanos mientras realizaban una tarea en la que veían imágenes neutrales o emocionalmente negativas y tenían que tratar de replantear conscientemente las imágenes negativas como más emocionalmente positivas. En comparación con una tarea de referencia en la que simplemente vieron las imágenes de forma pasiva, los pacientes mostraron un fallo de desactivación en comparación con los controles en 11 de 14 subregiones predefinidas de la red neuronal por defecto (Sheline et al. 2009). Aunque el patrón Sheline y cols. mostraba algunas diferencias con lo que encontramos en pacientes maníacos, es de destacar que tanto en su estudio como en el nuestro, el fallo en la desactivación involucró al nodo anterior pero no al posterior de la línea media de la red.

Si el fracaso de la desactivación en la red neuronal por defecto caracteriza tanto la depresión como la manía, se deduce que esta anomalía cerebral no puede relacionarse de manera muy directa con los síntomas de los dos trastornos que son, por definición, polos opuestos. Esta interpretación está respaldada por nuestro hallazgo de una falta de correlación entre las puntuaciones de los síntomas maníacos y la desactivación en cualquier región del cerebro. Tampoco parece posible argumentar que podría estar relacionado con la presencia de síntomas psicóticos en la manía, como se ha encontrado en algunos estudios en esquizofrenia (Garrity et al. 2007, Whitfield-Gabrieli et al. 2009), ya que tampoco logramos encontrar una correlación con las puntuaciones de psicosis. Un tercer factor clínico potencial es el deterioro cognitivo, que se encuentra en diversos grados tanto en la depresión como

en la manía, así como en otros trastornos en los que se ha encontrado una disfunción de la red neuronal por defecto, como la esquizofrenia y el autismo. En sujetos normales, también hay evidencia de que los lapsus de atención durante la ejecución de tareas cognitivas se asocian con fallos en la supresión de la activación en la red neuronal por defecto (Weissman et al. 2006). El hecho de que el fracaso de la desactivación que encontramos en los pacientes maníacos se redujese sustancialmente cuando se introdujo la ejecución de la tarea cognitiva como una covariable en el análisis, también podría ser consistente con tal interpretación.

En conjunto, los hallazgos de nuestro primer estudio y los de Allin et al. (2010) y Öngür et al. (2010), proporcionan evidencia convergente de disfunción de la red neuronal por defecto en manía.

En nuestro segundo estudio (longitudinal), la evolución de manía a eutimia en un grupo de pacientes bipolares se asoció con un aumento en la activación en la corteza precentral / DLPFC izquierdo y la corteza parietal bilateral durante la realización de la tarea n-back. El DLPFC y la corteza parietal superior son partes de la llamada red de memoria de trabajo que se activa durante el desempeño de la tarea n-back (Owen et al. 2005), y la mejoría en la actividad funcional cerebral que se observó fue acompañada por una mejora en el desempeño de la tarea. Por el contrario, se observó un fallo de desactivación en el vmPFC de los pacientes cuando estaban maníacos, sin hallar cambios asociados con la mejoría clínica.

Los cambios frontales y parietales, que encontramos en nuestro segundo estudio, son diferentes de los documentados en la mayoría de los estudios longitudinales de pacientes maníacos que habían hallado evidencia de normalización de la activación disminuida en la amígdala e hipocampo usando una tarea de emoción facial (Chen et al. 2010), disminución en la activación en la amígdala usando la tarea Go / no Go

(Kaladjian et al. 2009) , o no habían hallado cambios en ninguna región durante la ejecución de la tarea de Stroop (Marchand et al. 2007). Sólo otro estudio había encontrado una mayor activación en la corteza frontal lateral (entre otras regiones) en la eutimia en comparación con la manía, y esto fue durante la realización de una tarea diferente a la que usamos, que implica conflicto entre las emociones faciales y las palabras escritas que las describen (Rey et al. 2014). Una posible razón para la variación entre los hallazgos podría haber sido las diferentes tareas utilizadas y otra podría ser el pequeño número de pacientes (Ns de 10-12) en los estudios, aunque cabría esperar que el diseño intra-sujetos mitigase este problema.

Nuestro hallazgo de falta de cambio en el fracaso de la desactivación cuando se pasa de la manía a la eutimia está de acuerdo con la evidencia existente. En particular, en otro estudio de nuestro grupo encontraron que el fallo de desactivación frontal ventromedial estaba presente en las tres fases del trastorno bipolar, examinados de forma transversal, es decir, en diferentes grupos de pacientes (Pomarol-Clotet et al. 2015). Además, otros dos estudios encontraron fallo de desactivación en pacientes eutímicos en la corteza cingulada posterior / precuneus (Allin et al.2010 y Costafreda et al.2011). Otro estudio de interés es el de Strakowski y cols. en el que se examinaron a 42 pacientes con un primer episodio de manía y 41 controles sanos usando una tarea de paradigma visual (visual oddball paradigm task) que incluía estímulos emocionales neutrales o con valencia negativa. Los pacientes fueron examinados al ser incluidos en el estudio cuando estaban libres de tratamiento farmacológico, y nuevamente después de 1 y 8 semanas de tratamiento, momento en el cual aproximadamente la mitad había logrado la remisión. El análisis de imágenes se llevó a cabo en 20 ROI con supuesta participación en la modulación emocional, incluido el VIPF, varias regiones de la corteza frontal medial, el cuerpo estriado, el globo pálido, el tálamo y la amígdala. Utilizando el análisis factorial, los autores encontraron que uno de los dos factores que incluían partes de la corteza frontal medial (la corteza

cingulada anterior dorsal y superior) no mostró cambios diferenciales entre los que remitieron durante el período de 8 semanas y los que no lo hicieron, aunque ambos grupos de pacientes mostraron una disminución de la hiperactivación en relación con los controles a lo largo del tiempo (Strakowski et al. 2016). Parece probable que esta hiperactivación relativa representara en realidad un fallo de desactivación, dada su ubicación en una región de la red neuronal por defecto, y dado que tanto la hiperactivación como el fallo de desactivación pueden dar resultados similares cuando se lleva a cabo un análisis sustractivo (ver Gusnard DA et al. 2005, Raichle ME, Snyder AZ 2007 para una explicación detallada).

En nuestro segundo estudio los pacientes maníacos tras la recuperación (eutimia) presentaron un incremento en la hipoactivación de las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y córtex parietal) y mantuvieron el fracaso en desactivar en el córtex frontal ventromedial. Por tanto, la recuperación de la manía (eutimia) se asociaría a la normalización en la hipoactivación del DLPFC y córtex parietal, pero no se normalizaría el fallo en desactivación del córtex frontomedial, lo que podría significar una alteración de rasgo del trastorno bipolar.

Nuestros hallazgos longitudinales, junto con los hallazgos transversales previos (Allin et al. 2010, Costafreda et al. 2011, Pomarol-Clotet 2015) sugieren claramente que la disfunción de la red neuronal por defecto en el trastorno bipolar es un rasgo más que una variable de estado. El motivo por el que aparece, sin embargo, es incierto. Los hallazgos en sujetos sanos han relacionado la actividad de la red neuronal por defecto con la cognición, en particular con lapsus de memoria (Anticevic et al. 2012). Sin embargo, el hecho de que no se hallaran cambios en el fallo de desactivación frontal ventromedial entre manía y eutimia a pesar de la mejora en el rendimiento de n-back va en contra de tal interpretación. Alternativamente, la red neuronal por defecto, en particular su nodo frontal medial, puede desempeñar un papel en la regulación de las

emociones. Price y Drevets han observado que esta área, junto con la parte medial adyacente de la corteza orbitofrontal, está fuertemente conectada con la amígdala, la parte rostral de la ínsula, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, así como con otras sustancias corticales y subcorticales, y áreas como el cuerpo estriado y el tálamo (Price JL y Devets WC 2012). Los datos de animales sugieren que este sistema extendido está involucrado en la modulación del prosencéfalo de la función visceral en respuesta a estímulos sensoriales o emotivos. Phillips y Swartz han hecho una propuesta muy similar (Philips ML, Swartz HA 2014).

7 CONCLUSIONES FINALES

La presente tesis muestra, por una parte, que los pacientes en fase maníaca de la enfermedad presentan, en comparación con los sujetos sanos, un fracaso en activar o hipoactivación en las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y parietal entre otras) y un fracaso en desactivar en el córtex frontomedial y cingulado (DMN).

Por otra parte, el estudio longitudinal de estos pacientes maníacos hasta la fase de remisión de la enfermedad, muestra que los pacientes maníacos, tras la recuperación (eutimia), presentan una normalización de la actividad en las áreas responsables de la realización de la tarea de memoria de trabajo (DLPFC y córtex parietal) pero mantienen el fracaso en desactivar en el córtex frontal ventromedial.

En conclusión, los cambios funcionales del cerebro en el trastorno bipolar se podrían dividir en aquellos que están relacionados con la fase de la enfermedad (cambios de estado) y los que están presentes en todas las fases de la enfermedad bipolar (cambios de rasgo). Los cambios de estado en la fase maníaca podrían incluir hipoactivación en el DLPFC y la corteza parietal superior, regiones que forman parte de la red de memoria de trabajo y donde se encontró una relación entre el rendimiento de la tarea y la actividad cerebral (con un mejor rendimiento de la tarea n-back había mayor actividad en estas áreas). Los cambios de rasgo incluirían el fracaso en la desactivación en el vmPFC y cingulado que no estarían tan relacionados con los cambios en el rendimiento cognitivo.

La presente tesis es el estudio de neuroimagen funcional más amplio desarrollado hasta el momento con metodología longitudinal en TB desde la fase maníaca hasta la

fase de eutimia utilizando el paradigma n-back, y muestra cambios en los patrones de activación y desactivación cerebral, determinando cuáles de estos cambios son de estado y cuáles de rasgo, en el trastorno bipolar.

8 LIMITACIONES Y LINEAS FUTURAS

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser reconocidas.

El tamaño de la muestra: es posible que una muestra más grande tuviera más poder para revelar más cambios sutiles.

Debido a que a los pacientes con manía grave es difícil poder realizarles una RMN y/o realizar una tarea durante la resonancia, sólo reclutamos pacientes moderadamente enfermos.

Los pacientes bipolares estaban tomando medicación, y esta difiere en dosis y tipo en las diferentes fases de la enfermedad.

Se examinó el abuso de alcohol y abuso de sustancias durante el año anterior, pero los resultados pueden haber sido influenciados por otros posibles factores de confusión frecuentes en el trastorno bipolar, tales como la ansiedad y déficit de atención/hiperactividad, junto con condiciones médicas tales como el síndrome metabólico.

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

Estudios futuros podrían beneficiarse de una muestra de sujetos naïve que no tuvieran la influencia de los fármacos.

También sería interesante realizar estudios longitudinales con diferentes paradigmas funcionales, tanto los que examinan la función ejecutiva como durante la realización de tareas emocionales e incluso tareas de recompensa.

Finalmente también sería interesante observar el comportamiento de la red neuronal por defecto en las diferentes fases de la enfermedad en tareas que activen dicha red, como por ejemplo memoria autobiográfica o teoría de la mente, entre otras.

REFERENCIAS:

- * Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000 Sep;59 Suppl 1:S5-S30. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00203-2. PMID: 11121824.
- * Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Jul;55(7):663-4. doi: 10.1001/archpsyc.55.7.663. PMID: 9672058.
- * Altshuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, Proenza MA, Eisenberger N, Sabb F, Mintz J, Cohen MS. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2005 Nov 15;58(10):763-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.012. PMID: 16310510.
- * Allin MP, Marshall N, Schulze K, Walshe M, Hall MH, Picchioni M, Murray RM, McDonald C. A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med.* 2010 Dec;40(12):2025-35. doi: 10.1017/S0033291710000127. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20146832.
- * American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Washington DC, 2013.
- * American Psychiatric Association. *DSM-5, manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* (American Psychiatric Association, 2018).
- * Anand A, Barkay G, Dziedzic M, Albrecht D, Karne H, Zheng QH, Hutchins GD, Normandin MD, Yoder KK. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):406-13. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00936.x. PMID: 21843280.

- * Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang XJ, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci*. 2012 Dec;16(12):584-92. doi: 10.1016/j.tics.2012.10.008. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23142417; PMCID: PMC3501603.
- * Anticevic A, Repovs G, Barch DM. Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophr Bull*. 2013 Jan;39(1):168-78. doi: 10.1093/schbul/sbr107. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21914644; PMCID: PMC3523909.
- * Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008 Jun;38(6):771-85. doi: 10.1017/S0033291707001675. Epub 2007 Oct 9. Erratum in: *Psychol Med*. 2009 Mar;39(3):525. PMID: 17922938.
- * Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21. doi: 10.1006/nimg.2000.0582. PMID: 10860804.
- * Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Feb;24(2):198-217. doi: 10.1038/s41380-018-0044-2. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29679069.
- * Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TE, Flitney DE, Devlin JT, Smith SM. Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Hum Brain Mapp*. 2006 May;27(5):380-91. doi: 10.1002/hbm.20246. PMID: 16565953; PMCID: PMC2653076.
- * Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, Arzani C, Masotti M, Respino M, Antonioli M, Vassallo L, Serafini G, Perna G, Pompili M, Amore M. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jan;63:327-42. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.014. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26547798.
- * Benedetti F, Yeh PH, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, Falini A, Dallaspezia S, Colombo C, Scotti G, Smeraldi E, Soares JC, Brambilla P. Disruption

of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biol Psychiatry*. 2011 Feb 15;69(4):309-17. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.028. PMID: 20926068.

* Benabarre A, Vieta E, Martín F, Lomeña F. Neuroimagen funcional en pacientes con depresión bipolar de ciclación rápida [Functional neuroimaging in patients with rapid cycling bipolar depression]. *Rev Esp Med Nucl*. 2001 Aug;20(5):386-90. Spanish. doi: 10.1016/s0212-6982(01)71979-9. PMID: 11470074.

* Beckmann CF, Jenkinson M, Woolrich MW, Behrens TEJ, Flitney DE, Devlin JT, et al. Applying FSL to the FIAC data: model-based and model-free analysis of voice and sentence repetition priming. *Hum Brain Mapp*. 2006 May;27(5):380–91.

* Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord*. 2007 Jun;100(1-3):279-81. doi: 10.1016/j.jad.2007.03.007. Epub 2007 Apr 11. PMID: 17433450.

* Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011 Oct;6(5):548-55. doi: 10.1093/scan/nsq080. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20855296; PMCID: PMC3190207.

* Bertocci MA, Bebko GM, Mullin BC, Langenecker SA, Ladouceur CD, Almeida JR, Phillips ML. Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females. *Psychol Med*. 2012 Jul;42(7):1417-28. doi: 10.1017/S003329171100242X. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22099606; PMCID: PMC3601380.

* Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Feb;30(2):401-4. doi: 10.1038/sj.npp.1300608. PMID: 15536492.

* Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, Epstein J, Isenberg N, McBride PA, Kemperman I, Emmerich S, Dhawan V, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of

bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Dec;156(12):1986-8. doi: 10.1176/ajp.156.12.1986. PMID: 10588416.

* Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000 Dec 1;48(11):1045-52. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00962-8. PMID: 11094137.

* Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):601-9. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.601. PMID: 12796223.

* Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jun 1;67(11):1097-105. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.020. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20303066.

* Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, Belbasis L, Pacchiarotti I, Kessing LV, Berk M, Vieta E, Carvalho AF. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord*. 2017 Mar;19(2):84-96. doi: 10.1111/bdi.12490. Epub 2017 May 3. PMID: 28470927.

* Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martínez-Aran A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Sep;128(3):149-62. doi: 10.1111/acps.12133. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23617548.

- * Brady RO Jr, Tandon N, Masters GA, Margolis A, Cohen BM, Keshavan M, Öngür D. Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:367-376. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.041. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27744225; PMCID: PMC5107137.
- * Brooks JO 3rd, Vizueta N, Penfold C, Townsend JD, Bookheimer SY, Altshuler LL. Prefrontal hypoactivation during working memory in bipolar II depression. *Psychol Med.* 2015 Jun;45(8):1731-40. doi: 10.1017/S0033291714002852. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25752642; PMCID: PMC5110929.
- * Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 Mar;33(3):279-96. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.09.002. Epub 2008 Sep 9. PMID: 18824195.
- * Buchsbaum MS. Brain imaging in the search for biological markers in affective disorder. *J Clin Psychiatry.* 1986 Oct;47 Suppl:7-12. PMID: 3489711.
- * Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Mar;1124:1-38. doi: 10.1196/annals.1440.011. PMID: 18400922.
- * Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J. Prevalence and sociodemographic correlates of depressive and bipolar disorders in Catalonia (Spain) using DSM-5 criteria. *J Affect Disord.* 2015 Sep 15;184:97-103. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.048. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26074018.
- * Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, Sarró S, Alonso-Lana S, Del Mar Bonnín C, Goikolea JM, Maristany T, García-Álvarez R, Vieta E, McKenna P, Salvador R. Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biol Psychiatry.* 2014 Aug 1;76(3):239-48. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.027. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24199669.
- * Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic

drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1306-15. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21851976.

* Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M, Touloupoulou T, McDonald C, Kravariti E, Walshe M, Prata D, Murray RM, McGuire PK. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2011 Jan 28;11:18. doi: 10.1186/1471-244X-11-18. PMID: 21276242; PMCID: PMC3042380.

* Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013 May 11;381(9878):1654-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7. PMID: 23663951.

* Cremaschi L, Penzo B, Palazzo M, Dobra C, Cristoffanini M, Dell'Osso B, Altamura AC. Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*. 2013;68(2):63-70. doi: 10.1159/000352011. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23881005.

* Chai XJ, Whitfield-Gabrieli S, Shinn AK, Gabrieli JD, Nieto Castañón A, McCarthy JM, Cohen BM, Ongür D. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Sep;36(10):2009-17. doi: 10.1038/npp.2011.88. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21654735; PMCID: PMC3158318.

* Chang K, DeBello M, Garrett A, Kelley R, Howe M, Adler C, Welge J, Strakowski SM, Singh M. Neurofunctional Correlates of Response to Quetiapine in Adolescents with Bipolar Depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Jul/Aug;28(6):379-386. doi: 10.1089/cap.2017.0030. Epub 2018 May 30. PMID: 29847157; PMCID: PMC6065525.

* Chen CH, Lennox B, Jacob R, Calder A, Lupson V, Bisbrown-Chippendale R, Suckling J, Bullmore E. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed States of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study.

Biol Psychiatry. 2006 Jan 1;59(1):31-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.008. Epub 2005 Aug 22. PMID: 16112653.

* Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011 Feb;13(1):1-15. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00893.x. PMID: 21320248.

* Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJ, Kassem L, Park JH, Chatterjee N, Jamain S, Cheng A, Leboyer M, Muglia P, Schulze TG, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M; BiGS, McMahon FJ, Farmer A, McGuffin P, Craig I, Lewis C, Hosang G, Cohen-Woods S, Vincent JB, Kennedy JL, Strauss J. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2013 Feb;18(2):195-205. doi: 10.1038/mp.2011.157. Epub 2011 Dec 20. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2013 Feb;18(2):264-6. Farmer, A [added]; McGuffin, P [added]; Craig, I [added]; Lewis, C [added]; Hosang, G [added]; Cohen-Woods, S [added]; Vincent, J B [added]; Kennedy, J L [added]; Strauss, J [added]. PMID: 22182935.

* Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 May 4;12(5):e0176849. doi: 10.1371/journal.pone.0176849. PMID: 28472082; PMCID: PMC5417606.

* Del Ser T, González-Montalvo JI, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997 Apr;33(3):343-56. doi: 10.1006/brcg.1997.0877. PMID: 9126399.

* Diler RS, Segreti AM, Ladouceur CD, Almeida JR, Birmaher B, Axelson DA, Phillips ML, Pan L. Neural correlates of treatment in adolescents with bipolar depression during response inhibition. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Apr;23(3):214-21. doi: 10.1089/cap.2012.0054. PMID: 23607410; PMCID: PMC3678567.

* Elliott R, Ogilvie A, Rubinsztein JS, Calderon G, Dolan RJ, Sahakian BJ. Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. *Biol Psychiatry*. 2004 Jun 15;55(12):1163-70. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.03.007. PMID: 15184035.

* Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010 Mar;117(1):1-12. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.022. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20071149.

* Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, Pellegrini F, Rossi A. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2-3):161-9. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.001. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23477848.

* Favre P, Baciú M, Pichat C, De Pourtalès MA, Fredembach B, Garçon S, Bougerol T, Polosan M. Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 30;214(3):285-95. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.007. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24156926.

- Favre P, Polosan M, Pichat C, Bougerol T, Baciú M. Cerebral Correlates of Abnormal Emotion Conflict Processing in Euthymic Bipolar Patients : A Functional MRI Study. *PLoS One*. 2015;1–16.

* Fernández-Corcuera P, Salvador R, Monté GC, Salvador Sarró S, Goikolea JM, Amann B, Moro N, Sans-Sansa B, Ortiz-Gil J, Vieta E, Maristany T, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2-3):170-8. doi: 10.1016/j.jad.2012.04.009. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22854099.

* Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1-3):1-13. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.007. Epub 2010 Dec 4. PMID: 21131055.

* Foland-Ross LC, Thompson PM, Sugar CA, Madsen SK, Shen JK, Penfold C, Ahlf K, Rasser PE, Fischer J, Yang Y, Townsend J, Bookheimer SY, Altshuler LL. Investigation of cortical thickness abnormalities in lithium-free adults with bipolar I disorder using cortical pattern matching. *Am J Psychiatry*. 2011 May;168(5):530-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060896. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285139; PMCID: PMC3640313.

* Friedman JN, Hurley RA, Taber KH. Bipolar disorder: imaging state versus trait. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006 Summer;18(3):296-301. doi: 10.1176/jnp.2006.18.3.296. PMID: 16963579.

*, Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bascaran MT, Guzmán-Quilo C, Bobes J; en nombre del grupo de validación de la versión española de la escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011 Jan;4(1):9-18. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2010.11.003. Epub 2011 Mar 10. PMID: 23446097.

* Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):450-7. doi: 10.1176/ajp.2007.164.3.450. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1123. PMID: 17329470.

* Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012 Aug;14(5):478-87. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x. PMID: 22834460.

* Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Nov;152(11):1635-40. doi: 10.1176/ajp.152.11.1635. PMID: 7485627.

* Goikolea JM, Dima D, Landín-Romero R, Torres I, DelVecchio G, Valentí M, Amann BL, Bonnín CM, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Frangou S, Vieta E. Multimodal Brain

Changes in First-Episode Mania: A Voxel-Based Morphometry, Functional Magnetic Resonance Imaging, and Connectivity Study. *Schizophr Bull.* 2019 Mar 7;45(2):464-473. doi: 10.1093/schbul/sby047. PMID: 29672741; PMCID: PMC6403052.

* Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016 Dec;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26903267; PMCID: PMC6056174.

* Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, Salvador R, Sans-Sansa B, Sarró S, Guerrero A, Pomarol-Clotet E. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res.* 2011 May;128(1-3):175-6. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.016. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21144711.

* Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Jul;18(7):535-49. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.03.003. Epub 2008 May 23. PMID: 18501566.

* Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1561-1572. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26388529.

* Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007 Nov;103(1-3):29-42. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.024. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17328959.

* Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Oct;2(10):685-94. doi: 10.1038/35094500. PMID: 11584306.

* Gusnard DA. Being a self: considerations from functional imaging. *Conscious Cogn.* 2005 Dec;14(4):679-97. doi: 10.1016/j.concog.2005.04.004. Epub 2005 Oct 26. PMID: 16256372.

* Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012 Jun;14(4):375-410. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x. PMID: 22631621.

-Hajek T, Kopecek M, Höschl C, Alda M. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: A meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(5):333–43.

* Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders--combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013 Dec;47(12):1955-66. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.08.015. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24070910.

* Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 1995 May-Jun;36(3):267-75. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71666-8. PMID: 7638314.

* HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.

* Hammett S, Youssef NA. Systematic review of recent guidelines for pharmacological treatments of bipolar disorders in adults. *Ann Clin Psychiatry*. 2017 Nov;29(4):266-282. PMID: 29069112.

* Harrison BJ, Yücel M, Pujol J, Pantelis C. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res*. 2007 Mar;91(1-3):82-6. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.027. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17307337.

* Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jun;131(6):417-25. doi: 10.1111/acps.12408. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25735195; PMCID: PMC4939858.

* Health National Institute of M. Clinical Global Impressions (NIMH). In: In ECDEU Assesment for Psychopharmacology, Rev (ed Guy) Rockville. 1976.

* Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, Haukvik UK, Hartberg CB, Doan NT, Agartz I, Dale AM, Gruber O, Krämer B, Trost S,

Liberg B, Abé C, Ekman CJ, Ingvar M, Landén M, Fears SC, Freimer NB, Bearden CE; Costa Rica/Colombia Consortium for Genetic Investigation of Bipolar Endophenotypes, Sprooten E, Glahn DC, Pearlson GD, Emsell L, Kenney J, Scanlon C, McDonald C, Cannon DM, Almeida J, Versace A, Caseras X, Lawrence NS, Phillips ML, Dima D, Delvecchio G, Frangou S, Satterthwaite TD, Wolf D, Houenou J, Henry C, Malt UF, Bøen E, Elvsåshagen T, Young AH, Lloyd AJ, Goodwin GM, Mackay CE, Bourne C, Bilderbeck A, Abramovic L, Boks MP, van Haren NE, Ophoff RA, Kahn RS, Bauer M, Pfennig A, Alda M, Hajek T, Mwangi B, Soares JC, Nickson T, Dimitrova R, Sussmann JE, Hageaars S, Whalley HC, McIntosh AM, Thompson PM, Andreassen OA. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec;21(12):1710-1716. doi: 10.1038/mp.2015.227. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26857596; PMCID: PMC5116479.

* Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*. 2011 Aug;132(3):344-55. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.016. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21470688.

* Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*. 2008 Feb 15;39(4):1666-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.001. Epub 2007 Nov 13. PMID: 18082428; PMCID: PMC3164840.

* Jauhar S, Young AH. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy. *Int J Bipolar Disord*. 2019 Mar 27;7(1):10. doi: 10.1186/s40345-019-0145-0. PMID: 30915592; PMCID: PMC6435763.

* Jochim J, Rifkin-Zybutz RP, Geddes J, Cipriani A. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 7;10(10):CD004052. doi: 10.1002/14651858.CD004052.pub2. Epub ahead of print. PMID: 31621892; PMCID: PMC6953329.

- * Joshi A, Bow A, Agius M. Pharmacological Therapies in Bipolar Disorder: a Review of Current Treatment Options. *Psychiatr Danub*. 2019 Sep;31(Suppl 3):595-603. PMID: 31488797.
- * Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):530-7. doi: 10.1001/archpsyc.59.6.530. PMID: 12044195.
- * Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):261-9. doi: 10.1001/archpsyc.60.3.261. PMID: 12622659.
- * Jun C, Choi Y, Lim SM, Bae S, Hong YS, Kim JE, Lyoo IK. Disturbance of the glutamatergic system in mood disorders. *Exp Neurobiol*. 2014 Mar;23(1):28-35. doi: 10.5607/en.2014.23.1.28. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24737937; PMCID: PMC3984954.
- * Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Nazarian B, Roth M, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. Remission from mania is associated with a decrease in amygdala activation during motor response inhibition. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):530-8. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00722.x. PMID: 19624392.
- * Kalmar JH, Wang F, Spencer L, Edmiston E, Lacadie CM, Martin A, Constable RT, Duncan JS, Staib LH, Papademetris X, Blumberg HP. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 May;15(3):476-81. doi: 10.1017/S1355617709090584. PMID: 19402934; PMCID: PMC2852397.
- * Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009 Jul;9(7):957-66. doi: 10.1586/ern.09.31. PMID: 19589046.

- * Kato T. Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Schizophr Res.* 2017 Sep;187:62-66. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.037. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27839913.
- * Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.
- * Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Sep;65(9):1017-32. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1017. PMID: 18762588.
- * Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 23;103(21):8275-80. doi: 10.1073/pnas.0600674103. Epub 2006 May 15. PMID: 16702548; PMCID: PMC1472462.
- * Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 Suppl 5:9-15. PMID: 19265635.
- * Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB. Predictors of recurrence in affective disorder. A case register study. *J Affect Disord.* 1998 May;49(2):101-8. doi: 10.1016/s0165-0327(97)00163-8. PMID: 9609673.
- * Kessing LV, Andersen PK, Vinberg M. Risk of recurrence after a single manic or mixed episode - a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2018 Feb;20(1):9-17. doi: 10.1111/bdi.12593. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29239075.
- * Kim DI, Manoach DS, Mathalon DH, Turner JA, Mannell M, Brown GG, Ford JM, Gollub RL, White T, Wible C, Belger A, Bockholt HJ, Clark VP, Lauriello J, O'Leary D, Mueller BA, Lim KO, Andreasen N, Potkin SG, Calhoun VD. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component

analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp.* 2009 Nov;30(11):3795-811. doi: 10.1002/hbm.20807. PMID: 19434601; PMCID: PMC3058491.

* Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Z Gesamte Neurol Psychiatry.* 1920;62:1–29.

* Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005 Jan-Feb;67(1):1-8. doi: 10.1097/01.psy.0000151489.36347.18. PMID: 15673617.

* Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SC, Andrew CM, Phillips ML. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord.* 2006 Feb;8(1):28-39. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00282.x. PMID: 16411978.

* Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storosum JG, Denys D, de Haan L, Sturkenboom MC. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord.* 2013 May;15(3):306-13. doi: 10.1111/bdi.12058. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23531096.

* Kupferschmidt DA, Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 30;193(2):71-9. doi: 10.1016/j.psychres.2011.02.011. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21676596.

* Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore ET. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. *Psychol Med.* 2004 Jul;34(5):795-802. doi: 10.1017/s0033291704002557. PMID: 15500300.

* Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Fuentes-Claramonte P, Alonso-Lana S, Salgado-Pineda P, Guerrero-Pedraza A, Moro N, Bosque C, Gomar JJ, Ortíz-Gil J, Goikolea JM, Bonnín CM, Vieta E, Sarró S, Maristany T, McKenna PJ, Salvador R, Pomarol-Clotet E. Structural abnormality in schizophrenia versus bipolar disorder: A whole brain cortical thickness, surface area, volume and gyrification analyses. *Neuroimage Clin.*

2020;25:102131. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102131. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31911343; PMCID: PMC6948361.

* Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Mar;34(4):533-54. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.012. Epub 2009 Nov 6. PMID: 19896972; PMCID: PMC2847441.

* Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev P, Mitchell PB, Ivanovski B, Parker GB. Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disord.* 2004 Aug;6(4):271-85. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00123.x. PMID: 15225144.

* Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Dec;49(12):1087-206. doi: 10.1177/0004867415617657. PMID: 26643054.

* Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):334-42. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x. PMID: 21843273.

* Marchand WR, Lee JN, Thatcher J, Thatcher GW, Jensen C, Starr J. A preliminary longitudinal fMRI study of frontal-subcortical circuits in bipolar disorder using a paced motor activation paradigm. *J Affect Disord.* 2007 Nov;103(1-3):237-41. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.008. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17316821.

* Martino M, Magioncalda P, Huang Z, Conio B, Piaggio N, Duncan NW, Rocchi G, Escelsior A, Marozzi V, Wolff A, Inglese M, Amore M, Northoff G. Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and mania. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Apr 26;113(17):4824-9. doi: 10.1073/pnas.1517558113. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27071087; PMCID: PMC4855585.

- * Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res.* 2009 Jan;43(4):432-41. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.004. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18586275.
- * McKnight RF, de La Motte de Broöns de Vauvert SJGN, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 1;6(6):CD004048. doi: 10.1002/14651858.CD004048.pub4. PMID: 31152444; PMCID: PMC6544558.
- * Meda SA, Gill A, Stevens MC, Lorenzoni RP, Glahn DC, Calhoun VD, Sweeney JA, Tamminga CA, Keshavan MS, Thaker G, Pearlson GD. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry.* 2012 May 15;71(10):881-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.025. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22401986; PMCID: PMC3968680.
- * Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12. PMID: 21383262; PMCID: PMC3486639.
- * Michaels MS, Balthrop T, Pulido A, Rudd MD, Joiner TE. Is the Higher Number of Suicide Attempts in Bipolar Disorder vs. Major Depressive Disorder Attributable to Illness Severity? *Arch Suicide Res.* 2018 Jan-Mar;22(1):46-56. doi: 10.1080/13811118.2017.1319308. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28422579.
- * National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline, 2014. Bipolar disorder: assessment and management.
- * Nikolaus S, Müller HW, Hautzel H. Different patterns of dopaminergic and serotonergic dysfunction in manic, depressive and euthymic phases of bipolar

disorder. *Nuklearmedizin*. 2017;56(5):191-200. English. doi: 10.3413/Nukmed-0893-17-04. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29533425.

* Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):192-200. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.034. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23810479.

* Ochsner KN, Gross JJ. Cognitive Emotion Regulation: Insights from Social Cognitive and Affective Neuroscience. *Curr Dir Psychol Sci*. 2008 Apr;17(2):153-158. doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00566.x. PMID: 25425765; PMCID: PMC4241349.

* Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):206-19. doi: 10.1093/cercor/10.3.206. PMID: 10731217.

* Ongür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30;183(1):59-68. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.04.008. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20553873; PMCID: PMC2902695.

* Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005 May;25(1):46-59. doi: 10.1002/hbm.20131. PMID: 15846822; PMCID: PMC6871745.

* Parker GB, Graham RK, Tavella G. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the management of bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jun;135(6):515-526. doi: 10.1111/acps.12717. Epub 2017 Mar 5. PMID: 28260229.

* Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994 Jul;53(1):31-40. doi: 10.1016/0165-1781(94)90093-0. PMID: 7991730.

* Peters A, Sylvia LG, Magalhães PV, Miklowitz DJ, Frank E, Otto MW, Hansen NS, Dougherty DD, Berk M, Nierenberg AA, Deckersbach T. Age at onset, course of illness and response to psychotherapy in bipolar disorder: results from the Systematic

Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Psychol Med*. 2014 Dec;44(16):3455-67. doi: 10.1017/S0033291714000804. Epub 2014 Apr 10. PMID: 25066366; PMCID: PMC4620042.

* Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):515-28. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00171-9. PMID: 12946880.

* Phillips ML. The neural basis of mood dysregulation in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006 May;11(3):233-49. doi: 10.1080/13546800444000290. PMID: 17354070.

* Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008 Sep;13(9):829, 833-57. doi: 10.1038/mp.2008.65. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18574483; PMCID: PMC2745893.

* Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry*. 2014 Aug;171(8):829-43. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13081008. PMID: 24626773; PMCID: PMC4119497.

* Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, Mitjans M, Vieta E, Benabarre A. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1;242:111-122. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.054. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30173059.

* Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:432-40. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25553404.

* Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, Gomar J, Vila F, Martínez A, Guerrero A, Ortiz-Gil J, Sans-Sansa B, Capdevila A, Cebamanos JM, McKenna PJ. Failure to

deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med.* 2008 Aug;38(8):1185-93. doi: 10.1017/S0033291708003565. Epub 2008 May 29. PMID: 18507885.

* Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, Sarró S, Bonnín MC, Goikolea JM, Fernández-Corcuera P, Amann BL, Romaguera A, Vieta E, Blanch J, McKenna PJ, Salvador R. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2015 Feb;206(2):136-44. doi: 10.1192/bjp.bp.114.152033. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25497296.

* Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci.* 2012 Jan;16(1):61-71. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.011. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22197477.

* Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan 16;98(2):676-82. doi: 10.1073/pnas.98.2.676. PMID: 11209064; PMCID: PMC14647.

* Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage.* 2007 Oct 1;37(4):1083-90; discussion 1097-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.041. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17719799.

* Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci.* 2015 Jul 8;38:433-47. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030. Epub 2015 May 4. PMID: 25938726.

* Ray MT, Shannon Weickert C, Webster MJ. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Transl Psychiatry.* 2014 May 6;4(5):e389. doi: 10.1038/tp.2014.26. PMID: 24802307; PMCID: PMC4035720.

* Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Ayuso-Mateos JL, Ploubidis GB, Vieta E, Frangou S. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect*

Disord. 2013 Jan 10;144(1-2):65-71. doi: 10.1016/j.jad.2012.06.005. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22862890.

* Rey G, Desseilles M, Favre S, Dayer A, Piguet C, Aubry JM, Vuilleumier P. Modulation of brain response to emotional conflict as a function of current mood in bipolar disorder: preliminary findings from a follow-up state-based fMRI study. *Psychiatry Res.* 2014 Aug 30;223(2):84-93. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.016. Epub 2014 May 9. PMID: 24862389.

* Rodríguez-Cano E, Sarró S, Monté GC, Maristany T, Salvador R, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Evidence for structural and functional abnormality in the subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychol Med.* 2014 Nov;44(15):3263-73. doi: 10.1017/S0033291714000841. Epub 2014 Apr 7. PMID: 25066663.

* Rodríguez-Cano E, Alonso-Lana S, Sarró S, Fernández-Corcuera P, Goikolea JM, Vieta E, Maristany T, Salvador R, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Differential failure to deactivate the default mode network in unipolar and bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2017 Aug;19(5):386-395. doi: 10.1111/bdi.12517. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28714580.

* Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006 Jul;93(1-3):105-15. doi: 10.1016/j.jad.2006.02.016. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16677713.

* Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11(4):401-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x. PMID: 19500093.

* Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain*

Sci. 2017 Oct 30;7(11):144. doi: 10.3390/brainsci7110144. PMID: 29084144; PMCID: PMC5704151.

* Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Apr 26;8(9):251-269. doi: 10.1177/2045125318769235. PMID: 30181867; PMCID: PMC6116765.

* Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985;317:1-34. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb10510.x. PMID: 3861072.

* Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho LW, Aigbirhio FI, Paykel ES, Robbins TW, Sahakian BJ. Decision-making in mania: a PET study. *Brain*. 2001 Dec;124(Pt 12):2550-63. doi: 10.1093/brain/124.12.2550. PMID: 11701607.

* Rybakowski JK. Response to lithium in bipolar disorder: clinical and genetic findings. *ACS Chem Neurosci*. 2014 Jun 18;5(6):413-21. doi: 10.1021/cn5000277. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24625017; PMCID: PMC4063501.

* Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 May;33(5):699-771. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.01.004. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19428491; PMCID: PMC2858318.

* Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 Jul;159B(5):508-18. doi: 10.1002/ajmg.b.32057. Epub 2012 May 9. PMID: 22573399; PMCID: PMC3582382.

* Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TF, Nugent AC, Scherk H, Gruber O, Chen X, Sachdev PS, Dickstein DP, Malhi GS, Ha TH, Ha K, Phillips ML, McIntosh AM. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord*. 2012 Mar;14(2):135-45. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x. PMID: 22420589.

* Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, Turecki G, Weizman A, Azorin JM, Ha K, Reis C, Cassidy F, Goldstein T, Rihmer Z, Beautrais A, Chou YH, Diazgranados N, Levitt AJ, Zarate CA Jr, Yatham L. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Sep;49(9):785-802. doi: 10.1177/0004867415594427. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26185269; PMCID: PMC5116383.

* Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):1942-7. doi: 10.1073/pnas.0812686106. Epub 2009 Jan 26. PMID: 19171889; PMCID: PMC2631078.

* Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 15;107(24):11020-5. doi: 10.1073/pnas.1000446107. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20534464; PMCID: PMC2890754.

* Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*. 1997 Fall;9(5):648-63. doi: 10.1162/jocn.1997.9.5.648. PMID: 23965122.

* Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Feb;71(2):77-103. doi: 10.1111/pcn.12476. Epub 2017 Jan 6. PMID: 27800654.

* Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord*. 2017 Nov;19(7):575-586. doi: 10.1111/bdi.12543. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28895269.

- * Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051. PMID: 15501092.
- * Smoller JW et al. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1371-1379. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1. Epub 2013 Feb 28. Erratum in: *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1360. Erratum in: *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1360. PMID: 23453885; PMCID: PMC3714010.
- * Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 1;41(1):86-106. doi: 10.1016/s0006-3223(96)00006-6. PMID: 8988799.
- * Solé E, Garriga M, Valentí M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2017 Apr;22(2):134-140. doi: 10.1017/S1092852916000869. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28031070.
- * Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):105-16. doi: 10.1038/sj.mp.4001585. PMID: 15340357.
- * Strakowski SM, Adler CM, Cerullo M, Eliassen JC, Lamy M, Fleck DE, Lee JH, DelBello MP. Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task. *Early Interv Psychiatry*. 2008 Nov;2(4):225-33. doi: 10.1111/j.1751-7893.2008.00082.x. PMID: 19190727; PMCID: PMC2613305.
- * Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP, Frangou S, McIntosh A, Phillips ML, Sussman JE, Townsend JD. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*. 2012

Jun;14(4):313-25. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x. PMID: 22631617; PMCID: PMC3874804.

* Strakowski SM, Fleck DE, Welge J, Eliassen JC, Norris M, Durling M, Komoroski RA, Chu WJ, Weber W, Dudley JA, Blom TJ, Stover A, Klein C, Strawn JR, DelBello MP, Lee JH, Adler CM. fMRI brain activation changes following treatment of a first bipolar manic episode. *Bipolar Disord*. 2016 Sep;18(6):490-501. doi: 10.1111/bdi.12426. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27647671; PMCID: PMC5951160.

* Syan SK, Smith M, Frey BN, Remtulla R, Kapczynski F, Hall GBC, Minuzzi L. Resting-state functional connectivity in individuals with bipolar disorder during clinical remission: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci*. 2018 Aug;43(5):298-316. doi: 10.1503/jpn.170175. PMID: 30125243; PMCID: PMC6158027.

* Szczepankiewicz A. Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1573-82. doi: 10.2147/NDT.S28117. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24143106; PMCID: PMC3798233.

* Tian F, Diao W, Yang X, Wang X, Roberts N, Feng C, Jia Z. Failure of activation of striatum during the performance of executive function tasks in adult patients with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2020 Mar;50(4):653-665. doi: 10.1017/S0033291719000473. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30935439.

* Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):353-358. doi: 10.2174/1570159X14666160606210811. PMID: 28503106; PMCID: PMC5405618.

* Torrent C, Bonnin Cdel M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibáñez Á, Garcia-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landín-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegría A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro

M, Salamero M, Vieta E. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug;170(8):852-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070971. PMID: 23511717.

* Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):17-26. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x. PMID: 17688459.

* Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Sugar CA, Altshuler LL. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res*. 2010 Apr 30;182(1):22-9. doi: 10.1016/j.psychres.2009.11.010. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227857; PMCID: PMC2918407.

* Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord*. 2012 Jun;14(4):326-39. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01021.x. PMID: 22631618.

* van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Aug;20(8):519-34. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008. Epub 2010 May 14. PMID: 20471808.

* van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW, Geyer MA. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol*. 2015 Apr 15;753:114-26. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.05.063. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25107282; PMCID: PMC4318788.

* Valentí M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnín CM, Popovic D, Goikolea JM, Torrent C, Hidalgo-Mazzei D, Colom F, Vieta E. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015 Aug;17(5):549-59. doi: 10.1111/bdi.12288. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25682854.

- * Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1501-12. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.013. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26238969.
- * Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):28-36. doi: 10.1016/j.jad.2013.03.007. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23561484.
- * Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8. PMID: 29516993.
- * Wang Y, Zhong S, Jia Y, Sun Y, Wang B, Liu T, Pan J, Huang L. Disrupted Resting-State Functional Connectivity in Nonmedicated Bipolar Disorder. *Radiology*. 2016 Aug;280(2):529-36. doi: 10.1148/radiol.2016151641. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26909649.
- * Wang TY, Lee SY, Chen SL, Chung YL, Li CL, Chang YH, Wang LJ, Chen PS, Chen SH, Chu CH, Huang SY, Tzeng NS, Hsieh TH, Chiu YC, Lee IH, Chen KC, Yang YK, Hong JS, Lu RB. The Differential Levels of Inflammatory Cytokines and BDNF among Bipolar Spectrum Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Aug 12;19(8):pyw012. doi: 10.1093/ijnp/pyw012. PMID: 26865313; PMCID: PMC5006191.
- * Wegbreit E, Cushman GK, Puzia ME, Weissman AB, Kim KL, Laird AR, Dickstein DP. Developmental meta-analyses of the functional neural correlates of bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014 Aug;71(8):926-35. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.660. PMID: 25100166; PMCID: PMC4545589.
- * Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). In: Sant Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1999.

* Wechler D. Escala de inteligencia Wechler para adultos. WAIS III. In: Madrid:TEA. 2001.

* Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, Shenton ME, Green AI, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J, Gabrieli JD, Seidman LJ. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 27;106(4):1279-84. doi: 10.1073/pnas.0809141106. Epub 2009 Jan 21. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4572. PMID: 19164577; PMCID: PMC2633557.

* Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012;8:49-76. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22224834.

* Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, Amico F, Cheng Y, Cole JH, de Azevedo Marques Périco C, Dickstein DP, Farrow TFD, Frodl T, Wagner G, Gotlib IH, Gruber O, Ham BJ, Job DE, Kempton MJ, Kim MJ, Koolschijn PCMP, Malhi GS, Mataix-Cols D, McIntosh AM, Nugent AC, O'Brien JT, Pezzoli S, Phillips ML, Sachdev PS, Salvatore G, Selvaraj S, Stanfield AC, Thomas AJ, van Tol MJ, van der Wee NJA, Veltman DJ, Young AH, Fu CH, Cleare AJ, Arnone D. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2017 Oct;22(10):1455-1463. doi: 10.1038/mp.2016.72. Epub 2016 May 24. PMID: 27217146; PMCID: PMC5622121.

* Wise T, Radua J, Nortje G, Cleare AJ, Young AH, Arnone D. Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016 Feb 15;79(4):293-302. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.004. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25891219.

* World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. (World Health Organization, 1992).

* Worsley Keith. Statistical analysis of activation images. In: Functional MRI: An Introduction to Methods Oxford University Press, 2001.

* Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:5-69. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00219.x. PMID: 15952957.

* Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Beaulieu S; Guidelines Group, CANMAT. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord.* 2006 Dec;8(6):721-39. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00432.x. PMID: 17156158.

* Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. 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. *Bipolar Disord.* 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.

* Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978 Nov;133:429-35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429. PMID: 728692.

