



Artículo de revisión

Resonancia magnética nuclear funcional en estado de reposo en pacientes con trastorno bipolar: más allá de la eutimia



Jorge Guillermo Soto-Vega^a, Jenny García Valencia^a, Cristian Vargas^{b,*}
y Carlos López-Jaramillo^b

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de julio de 2020

Aceptado el 5 de octubre de 2020

On-line el 13 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Resonancia magnética nuclear funcional
Estado de reposo
Trastorno afectivo bipolar
Eutimia

R E S U M E N

Introducción: La resonancia magnética funcional en estado de reposo (RMf-ER) permite identificar redes de conectividad funcional completas y los posibles correlatos neuronales de trastornos psiquiátricos. Se revisa la literatura sobre RMf-ER y trastorno bipolar (TB) haciendo énfasis en los hallazgos en las fases de manía, hipomanía y depresión.

Métodos: Es una revisión narrativa de la literatura en la que se buscaron artículos en PubMed y EMBASE con las palabras clave en inglés “bipolar disorder” AND “resting state”, sin límite en la fecha de publicación.

Resultados: Los estudios de pacientes con TB en fases de manía e hipomanía sometidos a RMf-ER muestran resultados concordantes en cuanto a la disminución de la conectividad funcional cerebral entre la amígdala y algunas regiones corticales, lo cual indica que esta conexión funcional tendría alguna implicación en la regulación normal del afecto. Los pacientes en fase depresiva muestran disminución en la conectividad funcional cerebral, pero como son varias las estructuras anatómicas implicadas y las redes neuronales reportadas en los estudios, no es posible compararlas.

Conclusiones: Hay disminución en la conectividad funcional en los pacientes con TB, pero la evidencia actual no permite establecer cambios específicos en redes de conectividad funcional cerebral puntuales. Sin embargo, ya hay algunos hallazgos que muestran correlación con la clínica de los pacientes.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Docente del Departamento de Psiquiatría. Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia. Dirección: Calle 70 No. 52-21, Medellín, Colombia. Código Postal: 050010. Tel.: (+57 4) 219 2500 – (+57) 3117238705

Correo electrónico: vargasuegui@gmail.com (C. Vargas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.10.011>

0034-7450/© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Resting-state functional nuclear magnetic resonance imaging in patients with bipolar disorder: beyond euthymia

A B S T R A C T

Keywords:

Functional nuclear magnetic resonance
Resting state
Bipolar affective disorder
Euthymia

Introduction: Functional nuclear magnetic resonance imaging in the resting state (R-fMRI) allows the identification of complete functional connectivity networks and the possible neuronal correlations of psychiatric disorders. The literature on R-fMRI and bipolar disorder (BD) will be reviewed, emphasising the findings in the phases of mania, hypomania and depression.

Methods: It is a narrative review of the literature in which articles were searched in PubMed and Embase, with the key words in English “bipolar disorder” AND “resting state”, without limit on the date of publication.

Results: The studies of BD patients in the mania and hypomania phases who underwent R-fMRI show concordant results in terms of decreased functional cerebral connectivity between the amygdala and some cortical regions, which indicates that this functional connection would have some implication in the normal affect regulation. Patients in the depressive phase show a decrease in functional brain connectivity, but as there are several anatomical structures involved and neural networks reported in the studies, it is not possible to compare them.

Conclusions: There is a decrease in functional connectivity in patients with BD, but current evidence does not allow establishing specific changes in specific functional brain connectivity networks. However, there are already some findings that show correlation with the patients' symptoms.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una condición incapacitante que afecta principalmente al estado de ánimo y tiene un curso recurrente¹⁻³. En los últimos años se ha convertido en un problema de salud pública y genera altos costos para los sistemas de salud³. A pesar de sus características episódicas, con remisión parcial o total de los síntomas, generalmente hay manifestaciones residuales y crónicas que afectan francamente a la funcionalidad de los individuos que lo padecen¹⁻⁴.

La etiología del TB sigue siendo incierta, pero múltiples estudios centrados en neuroimágenes, marcadores periféricos y genética han proporcionado conocimientos sobre los procesos fisiopatológicos subyacentes al trastorno⁵. Algunos de los hallazgos en neuroimágenes han demostrado disminución de la materia gris y activación alterada de algunas regiones subcorticales en respuesta a estímulos emocionales⁵. Se ha señalado que estos hallazgos podrían ser biomarcadores del TB; específicamente en imágenes funcionales, son patrones de activación cerebral que podrían predecir una conversión a TB de individuos con alto riesgo, aclarar diagnósticos diferenciales o guiar la selección del tratamiento más adecuado⁶.

Un posible biomarcador de imagen funcional es la resonancia magnética funcional en estado de reposo (RMf-ER), que permite delimitar redes o circuitos de conectividad funcional completos y delinear los posibles correlatos neuronales en las enfermedades psiquiátricas⁷. Con esta modalidad se evalúa la actividad cerebral de fondo, es decir, aquella que no está relacionada con la ejecución de tareas cognitivas, también llamada actividad intrínseca o espontánea y que antes se

consideraba ruido aleatorio de bajas frecuencias, por lo que se la excluía de los estudios⁷.

Muchos estudios publicados sobre la RMf-ER y el TB han aportado valiosa información que permite identificar redes neuronales que pudieran estar asociadas con la fisiopatología del trastorno, su pronóstico o la respuesta al tratamiento⁷⁻⁹. De estos estudios, algunos reportan datos sobre los hallazgos en la RMf-ER durante las fases de manía o hipomanía y depresión, y en estos se centra esta revisión.

Métodos

Esta es una revisión narrativa de la literatura. Se realizó una búsqueda en PubMed y EMBASE con las palabras clave en inglés “bipolar disorder” AND “resting state”, sin límite en la fecha de publicación. En total, la búsqueda arrojó 309 resultados, de los que se descartaron los artículos que no estuvieran en inglés o español, que no tuvieran relación con el TB y la RMf-ER o que solo describieran los hallazgos en eutimia. Finalmente, se incluyeron 11 artículos que cumplían estos requisitos.

RMf-ER en el TB

La RMf-ER es un método de imagen cerebral emergente que ayuda en el estudio de la integración funcional de las redes neuronales en reposo, es decir, cuando no se le impone ninguna tarea cognitiva o sensomotora¹⁰. Existen 2 modelos de aproximación al estudio de la técnica de RMf-ER; el primero

de ellos es el basado en semillas o voxel (*region of interest* [ROI])^{7,10}, en el que ya hay una hipótesis previa fundamentada en la evidencia sobre las zonas cerebrales que pueden estar relacionadas con un fenómeno específico, y es precisamente en estas regiones y sus conexiones donde se concentra el análisis; el segundo modelo es el análisis de componentes independientes (*independent component analysis* [ICA]), que analiza, con métodos matemáticos y variables espaciotemporales, los diferentes hallazgos reportados en todas las conexiones cerebrales y es especialmente útil cuando no se conocen las regiones que están implicadas en una función determinada o la conectividad funcional^{7,10}.

Por medio de la señal producida por los cambios dependientes del grado de oxigenación sanguínea (*blood oxygenation level-dependent* [BOLD]), se ha logrado medir la actividad funcional del cerebro⁷. En los últimos años, el uso de la señal BOLD ha permitido obtener información valiosa en este campo de estudio⁹.

Muchos estudios publicados sobre la RMf-ER y el TB han aportado información que ha permitido identificar redes neuronales que podrían estar asociadas con la fisiopatología del trastorno, su pronóstico o la respuesta al tratamiento⁷⁻⁹. Entre ellos, el estudio de Vargas et al. de 2014, en el que describieron 8 redes de activación identificadas en pacientes eutímicos con TB I. De estas redes, seleccionaron 4 en las que, según la literatura, se ha encontrado mayor relación con el procesamiento afectivo de los pacientes: DMN (lóbulo temporal medial, corteza prefrontal medial, cíngulo posterior, precúneo y corteza parietal medial, lateral e inferior), temporolímbica (lóbulo temporal, giro parahipocampal, lóbulo límbico, hipocampo y amígdala), frontal y de prominencia (cíngulo anterior e ínsula anterior)⁸.

La actividad cerebral intrínseca ha permitido que los hallazgos tengan una mayor concordancia entre los estudios. En los estudios con RMf-ER, las áreas cerebrales más discutidas son la corteza prefrontal media, la corteza cingulada anterior pregenual, el tálamo dorso medial, la amígdala y la corteza parietal⁹.

Hallazgos en manía o hipomanía

En 2008 Wang et al.¹¹ compararon a 6 pacientes maníacos o hipomaniacos, 5 pacientes con depresión bipolar y 15 con depresión unipolar con 15 controles sanos. Encontraron que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con TB tenían una conectividad disminuida entre la corteza cingulada anterior pregenual, la amígdala, el tálamo y el estriado bilaterales. También encontraron que la conectividad funcional corticolímbica estaba disminuida en los pacientes maníacos e hipomaniacos comparados con los controles sanos.

En 2010 Chepenik et al.¹² compararon a 5 pacientes maníacos o hipomaniacos, 2 pacientes con episodio depresivo con TB I y 8 pacientes eutímicos con 10 controles sanos para evaluar la conectividad funcional entre la amígdala y la corteza prefrontal ventral. Encontraron que había una relación inversa y significativa entre la corteza prefrontal ventral izquierda y la actividad de la amígdala en los controles sanos; esta relación disminuye en los pacientes con TB. También encontraron que había una correlación interhemisférica alta entre la actividad

de las cortezas prefrontales ventrales bilaterales y el estriado ventral derecho en los pacientes con TB.

En 2011 Chai et al.¹³ compararon a 39 pacientes maníacos y 20 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en crisis psicótica con 15 controles sanos. Encontraron que en el grupo de pacientes con TB había una correlación positiva entre la corteza prefrontal medial y la ínsula izquierda y entre la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal ventrolateral derecha, a diferencia del grupo de pacientes esquizofrénicos y controles sanos, que no mostraron ninguna correlación y una correlación negativa respectivamente.

En 2015 Li et al.¹⁴ compararon a 18 pacientes maníacos y 10 pacientes con depresión bipolar con 28 controles sanos. Encontraron que los pacientes con manía tenían una disminución de la conectividad funcional entre la amígdala bilateral y el caudado/putamen bilateral; también encontraron disminución en la conectividad funcional entre la amígdala derecha y el giro orbitofrontal inferior izquierdo y la amígdala izquierda y el giro orbitofrontal inferior derecho, el giro lingual derecho y la parte posterior del lóbulo derecho del cerebelo.

En 2016 Altinay et al.¹⁵ compararon a 30 pacientes con TB II en episodio depresivo, 30 pacientes con hipomanía y 30 controles sanos para evaluar similitudes y diferencias en la conectividad funcional del estriado. Encontraron que en el grupo de pacientes con hipomanía había un incremento en la conectividad funcional entre el caudado dorsal derecho y el cerebro medio alrededor de la sustancia nigra.

Spielberg et al.¹⁶ el mismo año compararon a 30 pacientes con TB en episodio maniaco o hipomaniaco y 30 pacientes con TB en episodio depresivo con 30 controles sanos. Encontraron que en los pacientes con TB había una mayor conectividad en una red en la que la amígdala derecha tenía el mayor número de enlaces diferenciales, lo que indica que la amígdala tiene gran influencia en el procesamiento de red generalizado.

En 2017 Wei et al.¹⁷ compararon a 16 pacientes con un primer episodio depresivo y 13 pacientes con un primer episodio maniaco, todos en el contexto de TB, con 30 controles sanos. En el estudio encontraron que los pacientes en episodio maniaco presentaban una menor conexión funcional entre la amígdala y la corteza orbitofrontal derecha, lo que lleva a pensar que la lateralización hemisférica tiene influencia en el primer episodio afectivo.

Hallazgos en depresión

En 2012 Liu et al.¹⁸ compararon a 26 pacientes con TB en fase depresiva con 26 controles sanos midiendo la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (AFBF) dependientes de BOLD en la RMf-ER. Encontraron que en los pacientes con TB había disminución de la AFBF en el giro poscentral izquierdo, el giro parahipocampal izquierdo y el cerebelo y había aumento de la AFBF en la ínsula izquierda, el caudado derecho, el giro temporal, el lóbulo posterior del cerebelo y el lóbulo frontal.

En un estudio similar, Xu K et al.¹⁹ encontraron que las zonas con incremento de la AFBF eran la corteza prefrontal, la corteza frontal medial, la ínsula y el putamen y la única área reportada con disminución de la AFBF era el giro lingual.

Li et al.¹⁴ compararon a 10 pacientes con TB en episodio depresivo con 28 controles sanos. Encontraron que en los pacientes con TB había una disminución en la conectividad

funcional entre la amígdala derecha y el caudado/putamen bilateral, también entre la amígdala derecha y el giro orbitofrontal inferior izquierdo, el lóbulo posterior del cerebelo y el hipocampo derecho comparados con controles sanos. Los hallazgos en la amígdala izquierda, aunque similares, también mostraron datos importantes; encontraron que, comparados con los controles sanos, los pacientes depresivos tenían una reducción en la conexión funcional entre la amígdala izquierda y el caudado/putamen bilateral, el giro orbitofrontal inferior derecho, el giro lingual derecho y la parte posterior del lóbulo derecho del cerebelo.

En 2015 Wang et al.²⁰ compararon a 40 pacientes con TB II en episodio depresivo y 37 pacientes en episodio depresivo sin historia de TB con 40 controles sanos para evaluar las diferencias funcionales interhemisféricas. Encontraron que en el grupo de pacientes con TB II los valores en la *voxel-mirrored homotopic connectivity* (VMHC) en el giro lingual y los lóbulos anterior y posterior del cerebelo eran menores. El mismo año Wang et al.¹¹ compararon a 30 pacientes con TB II en episodio depresivo y sin tratamiento en los últimos 5 meses con 41 controles sanos. Encontraron que en el grupo de pacientes con TB II los valores de VMHC en la corteza prefrontal medial y el giro temporal inferior eran menores que en el grupo de control.

En 2016 Wang et al.²¹ compararon a 37 pacientes con TB II en episodio depresivo sin tratamiento con 37 controles sanos. Encontraron que, comparados con los controles sanos, los pacientes con TB II en episodio depresivo mostraban una disminución significativa en los valores de la fuerza de conectividad funcional en la DMN y los giros supramarginal derecho, angular, frontal superior derecho y parietal superior derecho. Además, encontraron que en estos pacientes había un aumento de los valores de la fuerza de conectividad funcional en el polo temporal bilateral, la corteza cingulada anterior izquierda, el giro temporal superior izquierdo, el giro lingual derecho y el lóbulo anterior izquierdo del cerebelo.

Altinay et al.¹⁵ compararon a 30 pacientes con TB II en episodio depresivo y 30 pacientes con criterios de hipomanía con 30 controles sanos para evaluar la conectividad funcional del estriado. Encontraron que en el grupo de pacientes con episodio depresivo había un incremento en la conectividad funcional entre el putamen rostral ventral izquierdo y el giro frontal precentral y poscentral, igualmente entre el putamen rostral ventral izquierdo y el giro temporal superior izquierdo.

En 2017 Wei et al.¹⁷ compararon a 16 pacientes con un primer episodio depresivo y diagnóstico de TB y 30 controles sanos. Encontraron que los pacientes en episodio depresivo presentaban una menor conexión funcional en estado de reposo entre la amígdala y la corteza orbitofrontal izquierda.

Discusión

Son pocos los estudios que se han realizado con RMf-ER en pacientes con TB, ya que es un método de imagen cerebral de reciente introducción, pero en poco tiempo ha abierto el panorama de la investigación funcional en las neurociencias en general y en la psiquiatría en particular⁷. En esta revisión narrativa, la búsqueda bibliográfica mostró que la mayoría de

los estudios en este campo se han realizado en pacientes en fase de eutimia, mientras que en fases de manía/hipomanía o depresión son más escasos. Esto puede explicarse por las limitaciones técnicas y metodológicas que implica llevar a un paciente descompensado a un resonador⁹. También es necesario aclarar que los trabajos incluidos en esta revisión tienen tamaños muestrales pequeños, lo cual se explica por la complejidad de la RMf-ER, que requiere una interpretación especializada, y su alto costo^{4,7}.

Es llamativo que en los estudios que incluyen a pacientes en fases de manía e hipomanía^{11,12,14,17}, los hallazgos concuerdan en que hay disminución de la conectividad funcional cerebral entre la amígdala y algunas regiones corticales, como la corteza prefrontal ventral y las cortezas orbitofrontales, lo cual indica que esta conexión tendría alguna implicación en la regulación normal o a la baja del afecto. Estos mismos estudios mencionan otras estructuras asociadas con esta disminución de la conectividad funcional, como el estriado y el tálamo. Solamente Wang et al.¹¹ reportan disminución de la conectividad funcional en la red corticolímbica. En contraste, solo 3 estudios reportan aumento de la conectividad funcional cerebral en estos pacientes^{13,15,16}, pero ninguno de ellos concuerda en sus hallazgos.

En cuanto a los hallazgos en pacientes en fase depresiva, en general la disminución de la conectividad funcional cerebral es la regla, pero son múltiples las estructuras anatómicas y las redes reportadas en los estudios, por lo que no es posible comparar los hallazgos. Es importante resaltar que en el trabajo de Wang et al.²¹ se reporta disminución en la conectividad funcional en la DMN, ya previamente mencionada en el estudio de Vargas et al.⁸ como una de las redes con relación en el procesamiento afectivo de los pacientes con TB.

La evidencia disponible hasta el momento no permite establecer cambios específicos en la conectividad funcional cerebral en todos los pacientes con TB en fases maniaca/hipomaniaca o depresiva. Es posible que los hallazgos de los estudios representen un marcador de rasgo, es decir, que sean invariables en todos los pacientes con el trastorno e independientes del estado de agudización. Por eso es importante continuar con los esfuerzos en este campo de investigación, ya que pueden estar relacionados con la etiopatología y podrían ser más útiles para el estudio de la fisiopatología, la detección temprana y la etiología. También es posible que las alteraciones en la RMf-ER sean consecuencia de la cronicidad del trastorno o un efecto de los episodios, por cambios compensatorios, adaptativos o directamente fisiopatogénicos.

Conclusiones

Aunque reciente, la introducción en investigación de la RMf-ER como método de imagen cerebral ha dado luz a posibles cambios que pueden presentarse en los pacientes con TB en la conectividad funcional cerebral. La evidencia actual no permite establecer estos cambios específicos en redes puntuales, pero ya hay algunos hallazgos que muestran correlación con la clínica de los pacientes. Las neuroimágenes funcionales son un campo de investigación en desarrollo que, sin duda, traerá muchos beneficios a la psiquiatría.

Financiación

La presente revisión no recibió financiación por parte de ninguna entidad.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses relacionado con este proyecto.

Agradecimientos

Los autores no refieren agradecimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. 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;20:97-170.
2. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119 Suppl 439:27-46.
3. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:1087-206.
4. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387(10027):1561-72.
5. Organización Panamericana de la Salud. Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe [Internet]. Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe. 2009. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/740/9789275316320.pdf?sequence>.
6. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47:321-32.
7. Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX. Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks. *Rev Neurol.* 2011;52 Suppl 1:S3-10.
8. Vargas C, Pineda J, Calvo V, López-Jaramillo C. Activación cerebral en estado de reposo en Default Mode Network de pacientes eutímicos con trastorno bipolar tipo I. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2014;43:154-61.
9. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150:727-35.
10. Takamura T, Hanakawa T. Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders. *J Neural Transm.* 2017;124:821-39.
11. Wang Y, Zhong S, Jia Y, Zhou Z, Zhou Q, Huang L. Reduced interhemispheric resting-state functional connectivity in unmedicated bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132:400-7.
12. Chepenik LG, Raffo M, Hampson M, Lacadie C, Wang F, Jones MM, et al. Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2010;182:207-10.
13. Chai XJ, Whitfield-Gabrieli S, Shinn AK, Gabrieli JDE, Nieto Castañón A, McCarthy JM, et al. Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:2009-17.
14. Li M, Huang C, Deng W, Ma X, Han Y, Wang Q, et al. Contrasting and convergent patterns of amygdala connectivity in mania and depression: A resting-state study. *J Affect Disord.* 2015;173:53-8.
15. Altınay MI, Hulvershorn LA, Karne H, Beall EB, Anand A. Differential resting-state functional connectivity of striatal subregions in bipolar depression and hypomania. *Brain Connect.* 2016;6:255-65.
16. Spielberg JM, Beall EB, Hulvershorn LA, Altınay M, Karne H, Anand A. Resting state brain network disturbances related to hypomania and depression in medication-free bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:3016-24.
17. Wei S, Geng H, Jiang X, Zhou Q, Chang M, Zhou Y, et al. Amygdala-prefrontal cortex resting-state functional connectivity varies with first depressive or manic episode in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2017;641:51-5.
18. Liu CH, Li F, Li SF, Wang YJ, Tie CL, Wu HY, et al. Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2012;203:175-9.
19. Xu K, Liu H, Li H, Tang Y, Womer F, Jiang X, et al. Amplitude of low-frequency fluctuations in bipolar disorder: A resting state fMRI study. *J Affect Disord.* 2014;152-4, 237-242.
20. Wang Y, Zhong S, Jia Y, Zhou Z, Wang B, Pan J, et al. Interhemispheric resting state functional connectivity abnormalities in unipolar depression and bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2015;17:486-95.
21. Wang Y, Zhong S, Jia Y, Sun Y, Wang B, Liu T, et al. Disrupted resting-state functional connectivity in nonmedicated bipolar disorder. *Radiology.* 2016;000:151641 (0).