

ESCOLA SUPERIOR DE AGRICULTURA LUIZ DE QUEIROZ
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Rede Neural 3D CNN para Classificação de TDAH em Imagens de Ressonância
Magnética fMRI**

Larissa Passine de Souza^{1*}; Sidney Ferreira Leite^{2**}

¹Escola Superior de Agricultura Luíz de Queiroz, Universidade de São Paulo (ESALQ/USP).
Especializanda em Data Science & Analytics. Rua Vitor Hugo,7 – Freguesia do Areeiro;
1000-294. Lisboa, Lisboa, Portugal.

²Escola Superior de Agricultura Luíz de Queiroz, Universidade de São Paulo (ESALQ/USP).
PhD. Rua Albina Barbosa, 346 – Aclimação; 01530-020. São Paulo, São Paulo, Brasil.

*lpassinesouza@gmail.com

**sidney.leite@yahoo.com

Rede Neural 3D CNN para classificação de TDAH em imagens de Ressonância Magnética fMRI

Resumo

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma condição neurobiológica com origens genéticas. A identificação desse transtorno é um processo complexo, uma vez que outros distúrbios neurobiológicos podem manifestar sintomas semelhantes aos observados em pacientes com TDAH. Diante desse desafio diagnóstico, a busca por abordagens inovadoras tem se intensificado nos últimos anos. Os avanços na área da neuroimagem, incluindo a Ressonância Magnética funcional (fMRI), têm desempenhado um papel fundamental no aprimoramento da tomada de decisões clínicas. A fMRI é uma técnica que permite a medição da atividade cerebral por meio de uma sequência de imagens tridimensionais coletadas em intervalos de tempo específicos, criando um arquivo 4D que inclui dimensões espaciais (x, y, z) e a dimensão temporal (t). Nesse contexto, este projeto propõe o desenvolvimento de um framework especializado para o processamento e manipulação dessas imagens, a fim de prepará-las para a arquitetura que a Rede Neural Convolucional 3D (3D CNN) requer. Essa abordagem visa à identificação do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, buscando contribuir para o avanço do processo de diagnóstico atual. A escolha do modelo de 3D CNN é fundamentada em sua capacidade de explorar as características tridimensionais dos dados de fMRI, permitindo uma análise mais profunda e precisa das complexas conexões cerebrais associadas às imagens. As métricas de avaliação utilizadas incluem "Binary Accuracy," que mede a precisão da classificação binária, "Precision" e "Recall" para avaliar a capacidade do modelo de identificar verdadeiros positivos e verdadeiros negativos.

Introdução

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é transtorno neurobiológico comum afetando 11 por cento das crianças (Visser,2014), os sintomas tendem a persistir na idade adulta em aproximadamente 75 por cento dos casos (Brown, 2013). Os sintomas mais populares são caracterizados por problemas no controle comportamental e cognitivo, com predominância de níveis inadequados de desatenção, impulsividade e hiperatividade; tem sido atribuída a uma sinalização dopaminérgica deficiente, embora ainda em estudo, pesquisas demonstraram que o TDAH possui base neurobiológica (CHADD, 2022).

A ciência não apoia a crença popular de que o tempo excessivo diante das telas, consumo de açúcar, entre outros fatores externos, podem causar o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Embora seja comum experimentar dificuldade em ficar quieto, manter o foco ou ter comportamentos impulsivos ocasionalmente, para aqueles com TDAH os problemas são tão abrangentes e persistentes que interferem em todos os aspectos da vida cotidiana: aspectos sociais, comportamentais e emocionais.

O diagnóstico precoce e o tratamento são extremamente importantes, pois os efeitos a longo prazo do TDAH não tratado têm um impacto negativo significativo para os indivíduos e suas famílias, isso se da ao fato de que pessoas com esse transtorno tem mais chances de sofrerem com resultados acadêmicos ruins, maior carga econômica, problemas de dependência, divórcio, questões de saúde mental e aumento da probabilidade de desenvolver transtornos comórbidos, como ansiedade elevada, depressão, transtornos de personalidade e comportamentos antissociais (Neuropsychiatr Dis Treat, 2018).

Infelizmente, determinar se uma pessoa possui TDAH é um processo complexo, pois os exames clínicos atuais não possuem um único teste para diagnosticá-lo. Uma avaliação abrangente é necessária para estabelecer um diagnóstico, considerando que muitos problemas biológicos e psicológicos podem contribuir para sintomas semelhantes aos apresentados por pessoas com TDAH. Portanto, durante o diagnóstico é necessário descartar outras causas e determinar a presença ou ausência de condições coexistentes, alguns exemplos como ansiedade, depressão e dificuldades de aprendizado podem causar sintomas semelhantes. Em alguns casos, essas outras condições podem ser o diagnóstico principal, mas em outros, elas podem coexistir com um ou mais transtornos mentais. Essa avaliação requer tempo, esforço, deve incluir um histórico cuidadoso e uma avaliação clínica.

Na maioria dos casos, os sintomas surgem na infância, de acordo com o sistema de classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2013), vários sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade, mas os sintomas do TDAH podem ser difíceis de distinguir da impulsividade, desatenção e comportamento ativo que são típicos dessa faixa etária. Para obter o diagnóstico, as crianças devem apresentar

seis ou mais sintomas do transtorno; os adultos devem ter pelo menos cinco dos sintomas presentes. Essa complexidade pode levar a diagnósticos ineficientes e propensos ao diagnóstico errado, sub tratamento ou diagnóstico e tratamento tardios (Paediatrics & Child Health, 2015).

O diagnóstico preciso e eficiente é fundamental para fornecer o tratamento adequado, infelizmente ambos, diagnóstico e tratamento, continuam sendo motivo de debate entre a comunidade médica, pais e autoridades educacionais. Especialistas médicos defendem que a falta de um mecanismo objetivo e eficaz para caracterizar o transtorno ainda é um problema. Além disso, pesquisas têm apontado que avaliações clínicas imprecisas podem levar a intervenções terapêuticas incorretas, como a administração incorreta de medicamentos estimulantes que têm efeitos colaterais em indivíduos saudáveis (Front. Psychiatry, 2015).

Nos últimos anos, um número crescente de estudos tem sido publicado com o objetivo de complementar e melhorar a tomada de decisões clínicas com base em medidas biológicas que nos levaram a importantes avanços e descobertas na neuroimagem. A abordagem promissora para "biomarcadores" pode ajudar os cientistas a comparar a função cerebral de pessoas neuro divergentes e neuro típicas, em paralelo estudos recentes mostraram distinções estruturais em várias regiões cerebrais, especialmente em crianças com TDAH (ENIGMA-ADHD, 2019). Entende-se que compreender a organização e a conectividade das redes cerebrais pode nos ajudar a conceituar melhor os transtornos neurobiológicos e avançar nosso conhecimento sobre saúde mental.

Essencialmente, uma imagem de ressonância magnética funcional mostra o cérebro em ação e facilita a coleta de medidas biológicas do cérebro, que podem ser usadas para desenvolver biomarcadores-chave com novas maneiras de caracterizar esse transtorno heterogêneo, fato que possibilita o desenvolvimento de técnicas de reconhecimento de padrões (Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015). Um volume cerebral 3D é formado por vários milhares de voxels, que são pequenas unidades de volumes com coordenadas no espaço x, y e z. Na fMRI, para cada voxel do cérebro, temos vários pontos de medição da atividade ao longo do tempo, formando o que é chamado de série temporal. A série temporal reflete as mudanças na atividade neuronal ao longo do tempo de forma indireta, através do fornecimento de sangue para ativar os neurônios, um mecanismo chamado de resposta hemodinâmica. Essa atividade cria um contraste entre o sangue oxigenado e o desoxigenado ao redor de uma população de neurônios detectável pelo campo magnético, chamado de sinal dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD, na sigla em inglês).

Embora existam muitos desafios metodológicos e resultados mistos até o momento, estudos implicam a existência de uma hiper conectividade em redes cerebrais em pacientes

neuro divergentes. Essa abordagem aponta que os sintomas do TDAH podem resultar de conexões de rede disfuncionais, em vez de anormalidades estruturais ou funcionais discretas; por exemplo, diferenças individuais na conectividade cerebral também podem estar na base dos diferentes sintomas clínicos associados a cada subtipo de TDAH (Frontiers in Integrative Neuroscience, 2020). Em consequência disso, o aumento da nossa compreensão sobre as bases biológicas do TDAH possibilita um diagnóstico mais preciso, melhorando os resultados do tratamento para crianças e adultos (Front Psychiatry, 2021).

A Inteligência Artificial (IA) desempenha um papel fundamental na área da medicina e pesquisa clínica, capacitando o processamento eficiente de vastos conjuntos de dados e a detecção de relações intrincadas. Neste contexto, as Redes Neurais se destacam como modelos computacionais que se inspiram na organização cerebral, consistindo em camadas de neurônios artificiais interconectados, aptos a processar informações. Nesse aspecto, se destacam as Redes Neurais Convolucionais 3D, desenvolvidas para análise tridimensional de imagens, elevando a eficiência na interpretação de informações visuais.

O foco deste estudo reside na concepção e treinamento de um modelo de Rede Neural 3D CNN com o objetivo de identificar padrões cerebrais associados ao Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). O propósito central desse modelo é capacitá-lo para aprender a identificar características específicas nas imagens de modo a realizar a classificação.

Materiais e Métodos

Banco de dados

A base de dados utilizada neste projeto é parte da competição ADHD200, um desafio internacional de oito centros internacionais de imagem, que se propuseram a tornar dados de neuroimagem de crianças e adolescentes diagnosticados com TDAH e controles típicos acessível a um público mais amplo de pesquisadores. Os dados pré-processados e anonimizados estão disponíveis publicamente com a intenção de impulsionar a pesquisa e o desenvolvimento.

Atualmente disponibilizada pelo Nilearn, uma biblioteca de Python para análise de neuroimagem, os dados possuem as informações fenotípicas e imagens de ressonância magnética estrutural e funcional em repouso de 40 participantes, acessados pelas chaves:

'func'

São conjuntos de imagens cerebrais 4D (fMRI) que capturam a atividade cerebral ao longo do tempo.

'confounds'

Informações sobre a qualidade dos dados, como o movimento da cabeça durante as imagens (MeanFD e outros parâmetros de movimento), bem como medidas de conectividade funcional (por exemplo, MeanDVARs).

'phenotypic'

Informações relacionadas aos sujeitos do estudo, como idade, sexo status de medicação ao longo da vida e diagnóstico.

'description'

Descrição geral da base de dados e informações sobre a Competição ADHD200.

Análise de dados

É crucial mencionar que os dados referenciados na chave funcional consistem em imagens cerebrais de ressonância magnética funcional. O fMRI é uma técnica de neuroimagem que possibilita a observação da atividade cerebral por meio da medição de variações no fluxo sanguíneo. Uma imagem de fMRI é, portanto, uma representação tridimensional dos dados de atividade cerebral, coletados durante a ressonância magnética funcional. Essas imagens consistem em uma série de "volumes" que capturam a atividade cerebral em diferentes regiões e momentos no tempo, gerando informações vitais sobre a conectividade funcional entre distintas regiões cerebrais, tornando-se um componente fundamental das pesquisas em neurociência.

É importante ressaltar que o volume de dados associado a imagens de fMRI pode ser substancial. Cada imagem de ressonância magnética funcional consiste em vários volumes 3D, e a quantidade de dados depende da resolução espacial e temporal da aquisição. De maneira geral, esses conjuntos de dados podem ter volumes consideráveis, dependendo do número de sujeitos e sessões de aquisição.

Os arquivos da amostra funcional possuem dimensões que variam de [61, 73, 61, 77] à [61, 73, 61, 261]. Isso significa que cada imagem consiste em uma grade de 3D com 61 voxels na dimensão x, 73 em y, 61 em z e de 77 a 261 volumes no tempo. A escala dos dados também é relevante, e, de acordo com o cabeçalho do arquivo, cada voxel tem dimensões de aproximadamente $3.0 \times 3.0 \times 3.0 \text{ mm}^3$ representados em 2 bytes (16 bits) por voxel e uma resolução temporal (TR) de 2.0 segundos.

Com base nesses números, podemos estimar o tamanho total do arquivo realizando uma multiplicação das dimensões espaciais, do número de volumes e da profundidade de bits, ajustando a unidade de medida para bytes, dividindo o resultado por 8, o resultado é de aproximadamente 1,06 gigabytes por arquivo funcional. Se considerarmos o volume total para os 40 participantes esse número ultrapassa 50 gigabytes.

Nesse contexto, o uso de bibliotecas para manipulação e orquestração dos dados, redução de dimensionalidade e o uso de poder computacional são indispensáveis.

Todo o projeto foi desenvolvido utilizando a linguagem Python, na IDE do Jupyter notebook no VertexAI (Google Cloud Plataform) utilizando GPU NVIDIA T4 x 1.

Tratamento dos dados

Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo com TDAH e um grupo de controle. Essa divisão foi baseada nas informações de diagnóstico presentes na chave 'phenotypic'. Os rótulos foram atribuídos como 1 para TDAH e 0 para controle.

A abordagem escolhida para lidar com a complexidade das imagens 4D de fMRI envolveu o redimensionamento das imagens para um formato mais gerenciável [77x31x42x31]. Para isso foi utilizado a biblioteca Nibabel, especializada em ler, escrever e manipular dados de neuroimagem em formatos como NIfTI e DICOM no ambiente Python.

Cada imagem foi transformada em um tensor tridimensional (3D) por meio de um procedimento de redimensionamento, com o intuito de reduzir a dimensão temporal e espacial. As imagens redimensionadas foram convertidas em registros TFRecord, biblioteca do Tensorflow para criação de pipelines, tensores e iteração em batches. A arquitetura segue o framework disponibilizado pela biblioteca, de acordo com a figura 1 a seguir:

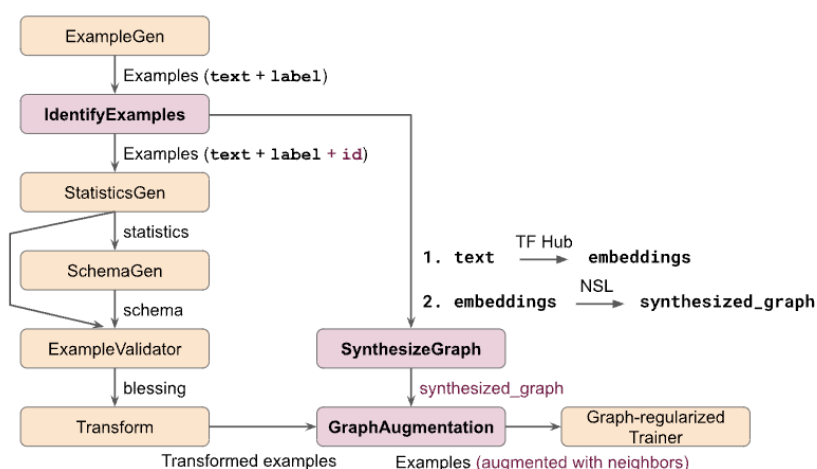


Figura 1. Framework do TFRecord com a utilização do ExampleGen.

Fonte: Documentação oficial do Tensorflow.

Os dados foram divididos em tensores de treinamento, validação e teste representando respectivamente 47,5%, 25% e 27,5% do volume total de dados. Os tensores de treinamento e validação foram usados para treinar e ajustar o modelo, enquanto o tensor de teste foi mantido para avaliar o desempenho final do modelo.

Modelo

A arquitetura do modelo consiste em uma rede neural tridimensional (3D) profunda, projetada para processar as imagens fMRI. O modelo é composto por uma sequência de camadas 3D que desempenham funções específicas, ilustrado na figura 2 a seguir:

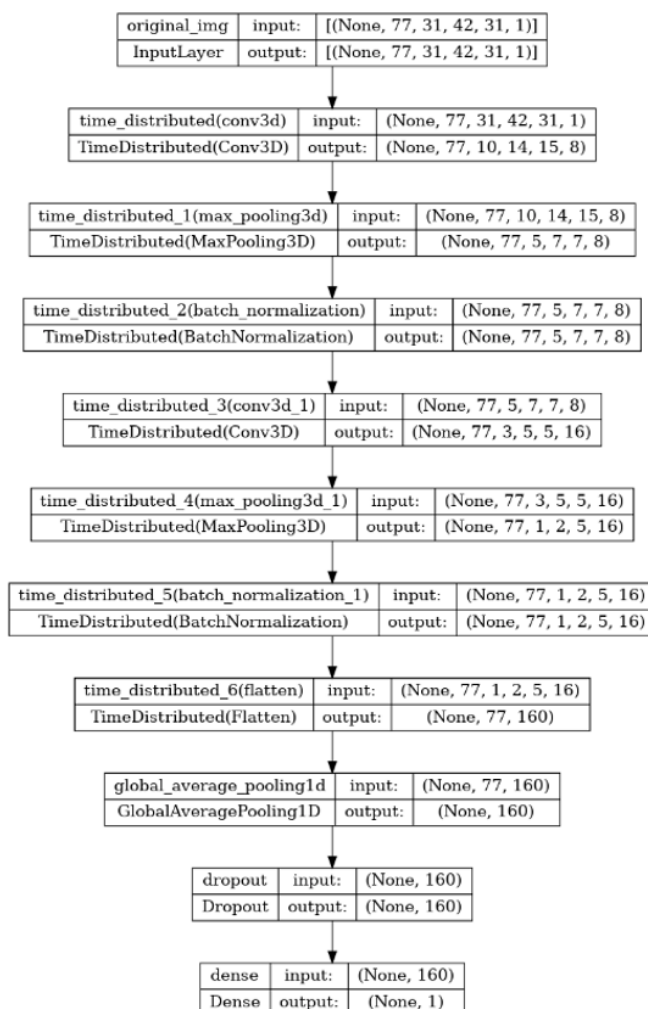


Figura 2. Arquitetura do modelo de Rede Neural 3D-CNN.

Fonte: Resultados originais da pesquisa.

Inicialmente, as camadas de convolução tridimensional (Conv3D) são utilizadas para aprender características espaciais e temporais das imagens. Essas camadas aplicam filtros tridimensionais para capturar informações em três dimensões (profundidade, largura e altura) ao longo do tempo.

Em seguida, as camadas de Max Pooling tridimensional (MaxPooling3D) são aplicadas para reduzir a dimensionalidade das características extraídas, mantendo as informações mais relevantes. A normalização em lote (BatchNormalization) é aplicada para melhorar a estabilidade do treinamento.

As camadas Conv3D, MaxPooling3D e BatchNormalization estão envoltas por camadas TimeDistributed. Isso significa que essas camadas são aplicadas a cada etapa de tempo do volume 5D, permitindo que a rede processe cada quadro ou etapa da sequência de forma independente frame a frame.

A sequência de convoluções e camadas de Pooling é seguida por camadas totalmente conectadas (Dense) e uma camada de saída que produz uma única saída contínua. A função de ativação ReLU é escolhida devido à sua capacidade de introduzir não-linearidade, resolver problemas de gradiente e ser computacionalmente eficiente.

Os kernels 3D nas camadas convolucionais têm dimensões de 3x3x3 e 3x3x3, respectivamente, com 8 filtros na primeira camada e 16 filtros na segunda camada. Na primeira camada, o passo é definido como (3, 3, 2), enquanto na segunda camada e nas demais camadas é aplicado um passo padrão de (1, 1, 1).

O modelo foi treinado por 50 épocas com 14 pesos, e o progresso do treinamento foi acompanhado usando o registro do histórico de treinamento e um agendamento de taxa de aprendizado exponencialmente decaído para otimizar a convergência durante o treinamento.

Layer (type)	Output Shape	Param #
original_img (InputLayer)	[(None, 77, 31, 42, 31, 1)]	0
time_distributed (TimeDistributed)	(None, 77, 10, 14, 15, 8)	224
time_distributed_1 (TimeDistributed)	(None, 77, 5, 7, 7, 8)	0
time_distributed_2 (TimeDistributed)	(None, 77, 5, 7, 7, 8)	32
time_distributed_3 (TimeDistributed)	(None, 77, 3, 5, 5, 16)	3472
time_distributed_4 (TimeDistributed)	(None, 77, 1, 2, 5, 16)	0
time_distributed_5 (TimeDistributed)	(None, 77, 1, 2, 5, 16)	64
time_distributed_6 (TimeDistributed)	(None, 77, 160)	0
global_average_pooling1d (GlobalAveragePooling1D)	(None, 160)	0
dropout (Dropout)	(None, 160)	0
dense (Dense)	(None, 1)	161
Total params: 3953 (15.44 KB)		
Trainable params: 3905 (15.25 KB)		
Non-trainable params: 48 (192.00 Byte)		

Figura 3. Parâmetros do modelo.

Fonte: Resultados originais da pesquisa.

Resultados

As métricas utilizadas para medir o desempenho do modelo incluem: Precision, essa métrica mede a proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de previsões positivas. Recall, métrica que mede a proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de casos positivos reais. Binary Accuracy, métrica que mede a proporção de previsões corretas em relação ao total de previsões. Ela fornece uma visão geral do desempenho global do modelo. Os resultados indicam que o modelo atingiu 77% de Binary Accuracy, com uma Precision perfeita (1) e um Recall de 25%. Essas métricas sugerem que o modelo é capaz de fazer previsões precisas, mas pode haver margem para melhorar a capacidade de recall, ou seja, identificar mais casos positivos verdadeiros.

Tabela 1. Resultados do Modelo 3DCNN

Binary Accuracy	0,77
Precision	1
Recall	0,25

Fonte: Resultados originais da pesquisa

Utilizando como baseline os resultados oficiais disponibilizados pelo ADHD200 na figura 4, podemos afirmar que os resultados obtidos pelo modelo se destacam em relação a outras abordagens, indicando eficácia do modelo 3D-CNN na tarefa de classificação de pacientes com TDAH.

Table 3: Prediction Accuracy

	Chance ¹	Prediction Accuracy ²	Performance Increase ³
Overall	38.75	49.52	10.77
NYU	32.33	35.19	2.86
Brown	37.50	39.74	2.24
Pittsburgh	38.89	40.74	1.85
Peking-1	38.50	51.05	12.55
NeuroImage	39.00	56.95	17.95
KKI	43.18	61.90	18.72
OHSU	46.21	65.37	19.16

Figura 4. Resultados oficiais da competição.

Fonte: Site oficial ADHD200

Conclusão

Este estudo explorou a aplicação da Inteligência Artificial para a identificação e classificação de pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) usando redes neurais 3D CNN em imagens de ressonância magnética funcional (fMRI). Os resultados obtidos demonstram um desempenho superior em relação ao baseline dos

resultados oficiais de outras abordagens utilizadas na competição ADHD200 para classificação de TDAH, reforçando o potencial de Redes Neurais na análise de dados de neuroimagem como uma ferramenta complementar a avaliação clínica, oferecendo informações mais precisas.

Além disso, destacou-se a importância de um processo eficiente de tratamento de dados, incluindo o redimensionamento de imagens e a conversão para o formato TFRecord, tornando os dados gerenciáveis e prontos para treinamento. A utilização de GPU NVIDIA T4 se mostrou crucial para lidar com o volume considerável de dados.

É importante ressaltar que este estudo é um passo na direção de aprimorar a compreensão do TDAH e das práticas diagnósticas. A colaboração entre a medicina e a ciência de dados é essencial para desenvolver métodos mais eficazes de diagnóstico e tratamento. À medida que novas técnicas de neuroimagem e IA evoluem, a capacidade de identificar transtornos mentais de maneira mais precisa e eficaz pode ter um impacto significativo na vida das pessoas afetadas por este transtorno. Em última análise, este estudo demonstra o potencial da IA na área da saúde, destacando como a combinação de dados clínicos e avanços tecnológicos pode levar a melhorias substanciais na identificação e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, como o TDAH.

Referências

- BARBARA FRANKE, PH.D., HUGH GARAVAN, PH.D., TOR WAGER, PH.D. et al. 2022. Neuroimaging and ADHD: Findings, Limitations, and Promise. ADDitude Magazine.
- BEHZAD IRAVANI, ARTIN ARSHAMIAN, PETER FRANSSON, NEDA KABOODVAND. et al. 2021. Whole-brain modelling of resting state fMRI differentiates ADHD subtypes and facilitates stratified neuro-stimulation therapy, *NeuroImage*, Volume 231, 117844.
- BROWNLEE, JASON. et al. 2019. A gentle introduction to dropout for regularizing deep neural networks. *Machine Learning Mastery*.
- CHADD. et al. 2022. About ADHD – Overview / The science of ADHD/ Diagnosing ADHD/ General Prevalence of ADHD. Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.
- CHRISTOPHER SIMS. et al. 2022. Highly accurate fMRI ADHD classification using time distributed multi modal 3D CNNs. arXiv:2205.11993.
- CORTESE S, KELLY C, CHABERNAUD C, PROAL E, DI MARTINO A, MILHAM MP, CASTELLANOS FX. et al. 2022. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*;169(10):1038-55.
- DANKA JANDRIC, JEANETTE MUMFORD, ILONA LIPP. et al. 2018. OHBM OnDemand how-to: resting state fMRI analysis. Organization For Human Brain Mapping (OHBM).
- DAS, W., KHANNA, S. et al. 2021. A robust machine learning based framework for the automated detection of ADHD using pupillometric biomarkers and time series analysis. *Sci Rep* 11, 16370.
- DSM-5. et al 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- DUDA, M., MA, R., HABER, N. et al. 2016. Use of machine learning for behavioral distinction of autism and ADHD. *Transl Psychiatry* 6, e732.
- ENIGMA-ADHD STUDY. et al. 2019. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *American Journal of Psychiatry*, ISSN: 0002-953X.
- HAMED AM, KAUER AJ AND STEVENS HE. et al. 2015. Why the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder matters. *Front. Psychiatry* 6:168.
- HAN DH, BAE S, HONG J, KIM SM, SON YD, RENSHAW P. et al. 2021. Resting-State fMRI Study of ADHD and Internet Gaming Disorder. *J Atten Disord*.1080-1095.
- HOEKZEMA E, CARMONA S, RAMOS-QUIROGA JA, RICHARTE FERNÁNDEZ V, BOSCH R, SOLIVA JC, ROVIRA M, BULBENA A, TOBEÑA A, CASAS M, VILARROYA O. et al. 2012. An independent components and functional connectivity analysis of resting state fMRI data points to neural network dysregulation in adult ADHD. *Hum Brain Mapp*. 35(4):1261-72.

- HONG S-B AND HWANG S. et al. 2022. Resting-State brain variability in youth with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Front. Psychiatry* 13:918700.
- HONGMING LI, YONG FAN, ET AL. 2018. Brain decoding from functional MRI using long short-term memory recurrent neural networks. Center for Biomedical Image Computing and Analytics, Department of Radiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania. arXiv:1809.05561.
- J. LI, A. A. JOSHI AND R. M. LEAHY. et al 2020. A network-based approach to study of ADHD using tensor decomposition of resting state fMRI data. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*:544-548.
- LI AN, QING-JIU CAO, MAN-QIU SUI, LI SUN, QI-HONG ZOU, YU-FENG ZANG, YU-FENG WANG. et al 2013. Local synchronization and amplitude of the fluctuation of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state fMRI study. *Neurosci Bull* 29(5): 603–613.
- MCCARTHY H, SKOKAUSKAS N, FRODL T. et al. 2014. Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*;44(4):869-80.
- PEREIRA-SANCHEZ V, FRANCO AR, DE CASTRO-MANGLANO P, FERNANDEZ-SEARA MA, VALLEJO-VALDIVIELSO M, DÍEZ-SUÁREZ A, FERNANDEZ-MARTINEZ M, GARCIA DE EULATE MR, MILHAM M, SOUTULLO CA AND CASTELLANOS FX. et al. 2021. Resting-State fMRI to identify the brain correlates of treatment response to medications in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: lessons from the CUNMET study. *Front. Psychiatry* 12:759696.
- PIERRE BELLEC, CARLTON CHU, FRANÇOIS CHOUINARD-DECORTE, YASSINE BENHAJALI, DANIEL S. MARGULIES, R. CAMERON CRADDOCK. et al. 2017. The Neuro Bureau ADHD-200 Preprocessed repository. *NeuroImage*, 144, Part B, pp. 275 - 286.
- POLLY CHRISTINE FORD-JONES, MA AEMCA PHD. et al. 2015. Misdiagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: ‘Normal behaviour’ and relative maturity. *Paediatrics & Child Health*, Volume 20.
- RACHEL G. KLEIN PH.D., JOSEPH BIEDERMAN, M.D. et al. 1999. ADHD long-term outcomes: comorbidity, secondary conditions, and health risk behaviors. Centers for Disease Control and Prevention.
- SAAD JF, GRIFFITHS KR AND KORGAONKAR MS. et al. 2020. A systematic review of imaging studies in the combined and inattentive subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front. Integr. Neurosci.* 14:31.

- SANDRA VIEIRA, WALTER H.L. PINAYA, ANDREA MECHELLI. et al. 2017. Using deep learning to investigate the neuroimaging correlates of psychiatric and neurological disorders: Methods and applications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 74.
- SLOBODIN O, YAHAV AND BERGER. et al. 2020. A Machine-Based Prediction Model of ADHD Using CPT Data. *Front. Hum. Neurosci.* 14:560021.
- STEPHANIE WATSON. ET AL. 2017. CAN A BRAIN WITH ADHD LOOK DIFFERENT? HEALTHLINE MEDIA LLC.
- STERNAT T, FOTINOS K, FINE A, EPSTEIN I, KATZMAN MA. et al. 2018. Low hedonic tone and attention-deficit hyperactivity disorder: risk factors for treatment resistance in depressed adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14:2379-2387.
- THOMAS E. BROWN. et al 2013. A new understanding of ADHD in children and adults. 1st Edition, New York.
- THOMAS WOLFERS, JAN K. BUITELAAR, CHRISTIAN F. BECKMANN, BARBARA FRANKE, ANDRE F. MARQUAND. et al. 2015. From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*; Volume 57.
- TOM M. MITCHELL. et al. 2005. Machine learning for analyzing human brain function. Center for Automated Learning and Discovery Carnegie Mellon University;PAKDD.
- VISSER SN, DANIELSON ML, BITSKO RH, HOLBROOK JR, KOGAN MD, GHANDOUR RM, PEROU R, BLUMBERG SJ. et al. 2014. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (1):34-46.e2.
- WAINSTEIN, G., ROJAS-LÍBANO, D., CROSSLEY, N.A. et al. 2017. Pupil size tracks attentional performance in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Sci Rep* 7, 8228.
- ZHENYU MAO, YI SU, GUANGQUAN XU, XUEPING WANG, YU HUANG, WEIHUA YUE, LI SUN, NAIXUE XIONG. et al. 2019. *Information Sciences*; Volume 499.