

## NEUROIMAGEM DO TDAH: ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL E FUNCIONAL

### ADHD NEUROIMAGING: FINDINGS FROM STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**Resumo:** Essa revisão descreve primeiramente o funcionamento das metodologias de ressonância magnética: morfometria baseada em voxels, morfometria baseada em superfície, imagem por tensor de difusão, ressonância magnética funcional com aplicação de tarefas neuropsicológicas e sem tarefas, historicamente conhecida como ressonância funcional em estado de repouso. Em seguida, traz os principais achados da aplicação dessas técnicas no estudo do TDAH.

**Descritores:** TDAH, ressonância magnética estrutural, ressonância magnética funcional, rede cerebral padrão, conectividade funcional intrínseca, conectividade funcional em estado de repouso.

**Abstract:** This review first describes the operation of the following MRI methodologies: Voxel-based morphometry, surface-based morphometry, diffusion tensor imaging, task-based fMRI and resting state fMRI. Then brings the key findings of these techniques in the study of ADHD.

**Keywords:** ADHD, structural MRI, functional MRI, default mode network, intrinsic functional connectivity, resting state functional connectivity.

#### 1. Introdução:

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) caracteriza-se por ser um transtorno prevalente, persistente e mais comumente diagnosticado na infância. Visando a segurança de crianças e adolescentes nos estudos de neuroimagem do TDAH, a aplicação de métodos que utilizam as imagens de ressonância magnética ganha um

maior destaque, já que é um método seguro, não invasivo e que fornece imagens de alta resolução espacial e temporal. Através do uso dessas imagens cerebrais, as bases neurais do TDAH vêm sendo gradativamente mais estudadas. Alterações em redes associadas com processamento sensorial e cognitivo vêm sendo analisadas através de técnicas de ressonância funcional e estrutural e associadas com os prejuízos cognitivo, afetivo e de comportamento motor presentes no TDAH.

A literatura científica de neuroimagem do TDAH vem crescendo rapidamente a cada ano e esse crescimento tem sido acompanhado por: 1) uma mudança de conceitualização do TDAH de um transtorno primariamente fronto-estriatal para uma condição caracterizada pelo inter jogo de diversas redes neurais funcionais e estruturais envolvendo diversas regiões cerebrais; 2) a introdução de novas técnicas de neuroimagem; e 3) a utilização de métodos de análise mais sofisticados<sup>2</sup>. Considerando a velocidade e o número progressivo de publicações nesse campo, o objetivo deste artigo de atualização é relatar os achados mais importantes do campo de estudo da neuroimagem do TDAH focando exclusivamente nos achados de ressonância magnética. Discutiremos os resultados desses estudos para o entendimento dos mecanismos patofisiológicos e da trajetória desenvolvimental observados no TDAH, descrevendo, também, as particularidades das técnicas de ressonância magnética utilizadas.

#### 2. Ressonância Magnética Estrutural

Dentro do contexto diário da utilização de imagens de ressonância magnética de crânio, a abordagem mais frequentemente utilizada é a estrutural, também chamada de ana-

<sup>1</sup> Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos – ProDAH-A – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento – INPD

<sup>3</sup> Grupo de Estudos sobre Adições Tecnológicas – GEAT

tômica ou volumétrica. No contexto de pesquisa sobre os transtornos psiquiátricos podemos subdividir essa categoria em pelo menos outros três subgrupos conforme a metodologia de processamento computacional aplicada às imagens. Assim, os estudos de ressonância magnética estrutural do cérebro utilizam predominantemente: <sup>2.1</sup>) Morfometria baseada em voxels (voxel-based morphometry – VBM); <sup>2.2</sup>) Morfometria baseada em superfície (surface based morphometry – SBM), mais utilizada para o cálculo da espessura cortical e <sup>2.3</sup>) imagem por tensor de difusão (diffusion tensor imaging – DTI).

### 2.1. Morfometria baseada em voxels

Morfometria baseada em voxels (VBM) é uma técnica de análise de imagens cerebrais que possibilita o estudo de diferenças focais na anatomia cerebral. Trata-se da comparação de cérebros de indivíduos ao nível de cada voxel (menor unidade do volume), geralmente medindo  $1\text{mm}^3$ . Todas as imagens coletadas de cada indivíduo são comparadas voxel-a-voxel, ao final, demonstrando as diferenças de volumes (em  $\text{mm}^3$ ) dentre os grupos comparados. Dessa forma, é possível comparar os volumes das diversas regiões cerebrais de todos os sujeitos de estudo ao mesmo tempo.

A aplicação da morfometria baseada em voxels em TDAH já foi estudada em algumas meta-análises. A primeira evidenciou reduções de volumes cerebrais em crianças com TDAH quando comparadas a controles nas regiões de vermis cerebelar posterior inferior, esplênio do corpo caloso, caudado direito, volume cerebral total e volume cerebral direito. Contudo, como os estudos não possuíam registro do uso ou não de medicação para TDAH, não foi possível remover a possível interferência do uso de medicação nos volumes cerebrais<sup>3</sup>. Outra meta-análise de estudos que utilizaram VBM encontrou apenas que a redução de volume do putamen direito foi significativa. Contudo não dá para considerar essa meta-análise definitiva, pois incluiu apenas 7 estudos<sup>4</sup>. Uma meta-análise mais recente encontrou que indivíduos com TDAH tinham redução global de volumes de massa cinzenta, mais proeminentemente em núcleo lentiforme direito e se estendendo para núcleo caudado. O aumento da idade e o uso de medicação foram associados com volumes dessas regiões mais similares aos controles<sup>5</sup>.

### 2.2. Morfometria baseada em superfície

Morfometria baseada em superfície (SBM) é uma técnica

que utiliza superfícies para estabelecer limites/fronteiras estruturais no cérebro a fim de medir distâncias entre regiões do cérebro. Uma dessas delimitações cerebrais é a superfície entre a substância cinzenta e a substância branca. A partir dessa delimitação torna-se possível calcular a distância entre a fronteira do início da substância cinzenta até o seu limite junto ao espaço liquorico. Assim, calcula-se a espessura do córtex cerebral que vem sendo muito utilizada no estudo de diversos transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas. Além disso, SBM permite medir a profundidade de sulcos, curvatura de giros, área e volume de diversas regiões cerebrais.

Sua aplicação no estudo do TDAH possibilitou o estudo da espessura cortical, área de superfície e do grau de curvatura dos giros corticais. Num dos primeiros estudos com essa abordagem, em crianças e adolescentes com TDAH, observou-se uma redução da densidade em córtex dorso lateral pré-frontal, junto com aumento de densidade em córtex temporal posterior e parietal inferior em crianças e adolescentes com TDAH<sup>6</sup>. Em outro estudo também com crianças e adolescentes evidenciou-se uma redução global da espessura do córtex cerebral e mais proeminentemente em córtex pré-frontal superior, córtex pré-frontal medial e regiões pré-centrais<sup>7</sup>. A partir de outro estudo apenas com crianças, os autores sugeriram que a redução do grau de curvatura dos giros do córtex seria responsável pela redução global do volume cortical previamente relatada no TDAH<sup>8</sup>.

Preocupados com os achados conflitantes dos estudos de espessura cortical, devido as diferenças metodológicas dos mesmos, Narr e colaboradores empregaram análises matemáticas sofisticadas que consideraram o achado da redução global da espessura cortical como significativamente robusto<sup>9</sup>. A afinamento do córtex é um processo que também ocorre naturalmente no desenvolvimento cerebral normal durante os estágios tardios do desenvolvimento cortical. Contudo, foi observada uma diferença nesse processo em crianças e adolescentes com TDAH. Shaw e colaboradores encontraram similaridade entre TDAH e controles saudáveis na sequência ordenada de desenvolvimento regional do córtex cerebral (com 223 sujeitos em cada grupo). Contudo, evidenciaram, que a idade média na qual 50% dos pontos corticais atingiam pico de espessura nas crianças com TDAH foi de 10.5 anos enquanto que nos controles foi de 7.5 anos. O atraso foi mais proeminente em regiões frontais importantes para o controle de processos cognitivos, incluindo atenção e planejamento

motor<sup>10</sup>. Esse achado deixou mais clara a noção do TDAH ser um transtorno do atraso desenvolvimento neural, já que a imaturidade que é vista clinicamente nos pacientes pode ser demonstrada pelas imagens de ressonância magnética estrutural. Em outros estudos relacionados, o mesmo grupo de pesquisa reportou que TDAH persistente foi caracterizado por uma trajetória de desenvolvimento desviante, enquanto que aqueles que obtinham remissão tendiam a estarem associados com a normalização dos déficits anatômicos<sup>11</sup>.

A aplicação da morfometria baseada em superfícies em outras regiões cerebrais que não o córtex cerebral, resultou em achados interessantes. Dois estudos relatam anormalidades no formato de estruturas subcorticais como a amígdala e tálamo de sujeitos com TDAH. Esses achados podem fornecer evidências neurobiológicas que dão suporte às alterações sensoriais e emocionais frequentemente descritas clinicamente no TDAH<sup>12</sup>.

### 2.3. Imagem por tensor de difusão

Imagem por Tensor de Difusão (DTI) determina a morfologia dos feixes axonais na substância branca valendo-se das características de restrição de movimento da molécula de água dentro da bainha de mielina. Os axônios, com sua conformação em feixes restringem o movimento das moléculas de água num determinado sentido e, assim, é possível estabelecer o trajeto de determinado feixe de axônios (tractografia) ou se calcular sua anisotropia (como em estudos de Fractional Anisotropy - FA). Essas são medidas de conectividade estrutural entre regiões cerebrais, sendo de grande interesse para o estudo de transtornos psiquiátricos.

As aplicações de DTI em TDAH, até o momento, têm evidenciado alterações de conectividade estrutural em tratos previamente implicados por outras metodologias na gênese desse transtorno. Diversos estudos utilizaram essa metodologia e evidenciaram alterações em tratos axoniais nas regiões pré-motoras direita, regiões estriatais direitas, pedúnculo cerebral direito, pedúnculo cerebelar médio esquerdo, áreas cerebelares esquerda e áreas parieto-occipitais esquerda<sup>13</sup>, tratos de fibras prefrontais direitas<sup>14</sup>, fascículo longitudinal superior e trato cortiço-espinal<sup>15</sup>, radiata corona anterior, istmo do corpo caloso<sup>16</sup>, pedúnculo cerebelar médio direito<sup>17</sup>, fórnix posterior esquerdo, fórnix posterior esquerdo<sup>18</sup>, região superior e membro anterior direito da capsula interna<sup>19</sup>.

No presente momento, questões de divergências metodológicas entre os referidos estudos prejudicam uma interpre-

tação mais homogênea entre os resultados. Estudos futuros, nos quais devem ser aplicadas metodologias mais refinadas prometem fornecer achados mais consistentes para a melhor elucidação da contribuição da conectividade estrutural para o TDAH.

### 3. Ressonância Magnética Funcional (fMRI)

Utilizando mudanças de fluxo sanguíneo no cérebro, a ressonância magnética funcional possibilita o estudo da atividade cerebral in vivo desde 1990<sup>20</sup> e, atualmente, em tempo real. O componente Heme das hemácias causa uma distorção do campo eletromagnético que serve como contraste para a formação da imagem funcional. Quando o oxigênio está ligado a hemácia (antes da função cerebral consumi-lo), a hemácia tem um comportamento eletromagnético diferente em relação a quando a hemácia está sem oxigênio (após ter sido utilizado pela função cerebral). Essa diferença de comportamento eletromagnético, devido a mudança de estado oxidativo da hemácia, faz com que o aparelho de ressonância consiga detectar onde houve utilização de oxigênio e, por sua vez, podendo calcular e codificar, em mapas cerebrais (colorindo as regiões cerebrais em destaque), uma maior ou menor ativação nas regiões cerebrais envolvidas em algum processo mental. Esse é o efeito *BOLD* (Blood Oxygenated Level Dependent) no qual a ressonância funcional se baseia para formar a imagem funcional.

Tradicionalmente, desde o início da aplicação de fMRI na década de 90, os estudos utilizando esse método obtinham seus resultados através da comparação de momentos de fluxo sanguíneo cerebral durante e após da realização de uma tarefa neuropsicológica específica. Nessa abordagem imagens são coletadas enquanto a pessoa realiza uma dessas tarefas dentro do aparelho de ressonância e posteriormente se realiza a comparação com imagens enquanto a pessoa não estava realizando a tarefa. Trata-se de uma subtração de sinais, obtendo-se um sinal resultante da função de determinadas regiões do cérebro. A essa modalidade chama-se ressonância magnética funcional baseada em tarefas, no inglês *task-based fMRI*.

#### 3.1. Ressonância magnética funcional baseada em tarefas neuropsicológicas

O número de estudos com ressonância funcional baseada em tarefas cresce continuamente, utilizando diversas tarefas neuropsicológicas em seu desenho (*Winsconsin Card Sorting*

<sup>1</sup> Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos – ProDAH-A – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento – INPD

<sup>3</sup> Grupo de Estudos sobre Adições Tecnológicas – GEAT

Test, No/No-Go test, Stroop Test entre outras). Uma meta-Análise desses estudos utilizando a abordagem de activation likelihood estimation encontrou hipoatividade significativa em indivíduos com TDAH comparado com controles nas regiões frontais, incluindo córtex do cíngulo anterior; córtex pré-frontal dorsolateral, pré-frontal inferior; orbitofrontal, assim como em regiões relacionadas: porções dos núcleos da base, tálamo e córtex parietal<sup>21</sup>. É interessante ressaltar que esses achados são muito parecidos com os encontrados utilizando-se as abordagens estruturais. Também foram evidenciadas regiões com hiperativação em relação aos controles: regiões frontais e parietais. Essas hiperativações nessas regiões podem refletir mecanismos compensatórios, contudo também podem ser a expressão da “interferência” do funcionamento de regiões onde a ativação iria normalmente diminuir durante uma atividade cognitiva, como as regiões pertencentes a rede cerebral padrão (default mode network - DMN).

A rede cerebral padrão (RCP) consiste num conjunto de regiões cerebrais, incluindo estruturas corticais da linha média como córtex pré-frontal ventromedial e giro do cíngulo posterior e áreas de córtex parietal lateral e giro temporal superior bilateralmente, que estão mais ativadas quando se está pensando no futuro, lembrando o passado ou sonhando acordado<sup>22</sup>. Historicamente, o descobrimento da RCP foi feito a partir do estudo do estado de “repouso” que ocorriam em estudos funcionais baseados em tarefas (momentos nos quais o sujeito não estava realizando a tarefa cognitiva). Como sabe-se que o cérebro vivo nunca está, de fato, em repouso faz-se essa ressalva quanto ao sentido da palavra repouso na descrição da técnica.

A importância do estado de “repouso” e da Rede Cerebral Padrão vem aumentando progressivamente na literatura de estudos funcionais do TDAH, principalmente pela hipótese sugerida por Sonuga-Barke e Castellanos de que em indivíduos com TDAH a atividade da RCP poderia persistir ou emergir durante períodos nos quais o sujeito estaria executando uma tarefa, assim, prejudicando o desempenho da mesma, pela competição com o processamento neural específico da tarefa que é diferente do funcionamento da Rede Cerebral Padrão. Essa hipótese vem sendo exaustivamente testada através da aplicação da ressonância magnética funcional sem utilização de tarefas neuropsicológicas ou, como era chamada anteriormente, ressonância magnética em estado de repouso<sup>23</sup>.

3.2. Ressonância magnética funcional sem utilização de tarefas neuropsicológicas

O fato de não serem realizadas quaisquer atividades cognitivas dentro do aparelho de ressonância enquanto se realiza o exame é um fato que traz algumas facilidades tanto para o pesquisador quanto para o sujeito de pesquisa, assim como algumas desvantagens também. Essa técnica pode ser mais facilmente utilizada em populações de crianças, idosos ou pessoas com dificuldades cognitivas diversas, permitindo também seu uso em situações como coma, sono ou sedação anestésica. Além disso, diminui a chance de o sujeito movimentar-se dentro da máquina o que, por sua vez, é algo que prejudica imensamente a análise dos dados adquiridos. A desvantagem é que os métodos utilizados para analisar o sinal adquirido dessa forma são altamente sofisticados e demandam uma metodologia diferente daquela utilizada em pesquisas funcionais com tarefas, já que não há um parâmetro de comparação explícito, como o período de “repouso” versus o período de “atividade” da outra técnica.

Um exemplo dessa diferença de metodologia é que essa abordagem estuda a conectividade funcional entre regiões cerebrais. Dessa forma, o que é possível evidenciar com essa abordagem são as regiões que estão se “comunicando” no momento do exame, não tratando-se de uma área mais ativada do que outra, como acontece na ressonância funcional baseada em tarefas. Essa característica, talvez, seja um dos motivos pelos quais essa metodologia vem sendo mais empregada no estudo do TDAH e também nos mais diversos transtornos psiquiátricos, já que é possível elucidar os circuitos funcionais que estão envolvidos nos processos cognitivos e afetivos do transtorno em estudo.

As alterações anatômicas descritas nos estudos citados estão envolvidas na funcionalidade dessas diversas redes neurais, sabidamente relacionadas ao TDAH, como os circuitos fronto-striatal, fronto-parietal e fronto-temporo-parietal<sup>24</sup>. O envolvimento da RCP no TDAH dentro da hipótese de sua interferência no funcionamento de outras redes responsáveis pela execução de uma tarefa cognitiva, por exemplo, vem sendo embasada com evidências em estudos com crianças<sup>25</sup> e adultos<sup>26</sup>. A partir dessa hipótese, realizaram-se estudos com o uso de metilfenidato que, por sua vez, ocasionou a diminuição da interferência da RCP normalizando o desempenho cognitivo dos sujeitos com TDAH ao mesmo nível dos controles<sup>27</sup>.

Estudos de conectividade funcional em sujeitos com TDAH

estão também elucidando aspectos desenvolvimentais desse transtorno. Fair e colaboradores estudaram crianças com TDAH com conectividade funcional aberrante em partes da RCP conhecidas por serem dinâmicas durante o desenvolvimento, sugerindo que a maturação incorreta ou incompleta dessa rede contribui para a patofisiologia do TDAH<sup>25</sup>.

#### 4. Conclusão

A abrangência dos métodos aqui apresentados faz da neuroimagem do TDAH um campo com inúmeras possibilidades de estudos e crescentes oportunidades de descobertas. As diferenças entre as metodologias utilizadas ainda são uma característica que dificulta a compilação dos resultados, mas achados convergentes nas diversas técnicas já existem e vêm aumentando seu número, tendo como exemplo regiões que demonstraram tanto alterações estruturais como alterações de redes cerebrais. Os achados em crianças e adultos também colaboram para o entendimento de como se dá o desenvolvimento cerebral durante o curso do TDAH. Esse aspecto ainda será melhor explorado na medida que estudos de seguimento populacionais começarem a ser publicados, possivelmente mostrando como transcorre essa trajetória em crianças que foram acompanhadas antes de apresentarem TDAH em comparação com quando já com o transtorno em curso. Possivelmente, então, permitindo uma melhor abordagem terapêutica durante esse processo.

Insights a partir de novas técnicas de neuroimagem ou novos modelos de análises dos resultados serão de alto valor para acrescentarem informações às lacunas do conhecimento da neurobiologia dos circuitos funcionais do TDAH. A mudança de foco do estudo dessas redes de um modelo baseado em diferenças entre regiões cerebrais para um modelo focado em desvendar as alterações de conectividade funcionais entre diversas regiões por todo cérebro poderá ser beneficiada com a aplicação de múltiplas técnicas de neuroimagem num único estudo (ressonância estrutural, funcional, EEG, SPECT-CT e outras).

A compreensão da neuroimagem do TDAH, assim como o estudo por imagem do funcionamento cerebral como é um todo, é uma tarefa de extrema complexidade. Para tal, se fazem necessários estudos de seguimento populacionais com grandes tamanhos amostrais e diversas equipes dedicadas às inúmeras análises de dados possíveis, os quais serão atingidos apenas com colaboração internacional. Estudos como esse já vem sendo feitos dentro da comunidade que estuda TDAH

e esperamos que possam dar frutos num futuro próximo<sup>28</sup>.

#### Correspondência:

Felipe Almeida Picon  
Rua 24 de Outubro, 850 sala 207  
90510-000 - Porto Alegre – RS  
e-mail: felipepicon@gmail.com

Fonte de Financiamento e Conflito de Interesse: Inexistentes

#### Referências

1. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;11.Epub ahead of print.
2. Cortese S, Castellanos FX. Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:568–78.
3. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61:1361–9.
4. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in ADHD identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008;8:1–8.
5. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1154–63.
6. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362:1699–707.
7. Shaw P, Clasen L, Giedd J, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:540–9.
8. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB, Mostofsky SH. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:175–84.
9. Narr KL, Woods RP, Lin J, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:1014–22.
10. Shaw P, Eckstrand K, Lerch JP, Greenstein D, Clasen

<sup>1</sup> Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Adultos – ProDAH-A – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento – INPD

<sup>3</sup> Grupo de Estudos sobre Adições Tecnológicas – GEAT

L. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *PNAS*. 2007;1–6.

11. Shaw P, Gornick M, Lerch J, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:921–31.

12. Ivanov I, Bansal R, Hao X, et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167:397–408.

13. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:448–55.

14. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, et al. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1729–36.

15. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, et al. Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*. 2008;19:1705–8.

16. Cao Q, Sun L, Gong G, et al. The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: A combined morphometric and diffusion tensor MRI study. *Brain Res*. 2010;1310:172–180.

17. Kobel M, Bechtel N, Specht K, et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? *Psychiatry Res*. 2010;183:230–6.

18. Davenport ND, Karatekin C, White T, Lim KO. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;181:193–8.

19. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:904–16.

20. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9868–72.

21. Dickstein SG, Bannon K, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:1051–62.

22. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38.

23. Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological

conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31:977–86.

24. Lin P, Sun J, Yu G, et al. Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;11.Epub ahead of print.

25. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68:1084–91.

26. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63:332–7.

27. Rubia K, Halari R, Mohammad A-M, Taylor E, Brammer M. Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70:255–62.

28. Nooner KB, Colcombe SJ, Tobe RH, et al. The NKI-Rockland Sample: A Model for Accelerating the Pace of Discovery Science in Psychiatry. *Front Neurosci*. 2012;6:152.