

Université de Montréal

**Modulation génétique de la dynamique cérébrale dans les troubles  
neurodéveloppementaux : impact des CNVs pathogéniques sur l'EEG  
de repos**

Par  
Elisabeth Audet-Duchesne

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise ès sciences (M. Sc.) en psychologie

Août 2022

© Elisabeth Audet-Duchesne, 2022

Université de Montréal

Unité académique : Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

---

*Ce mémoire intitulé*

**Modulation génétique de la dynamique cérébrale dans les troubles  
neurodéveloppementaux : impact des CNVs pathogéniques sur l'EEG de repos**

*Présenté par*

**Elisabeth Audet-Duchesne**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Pierre-Louis Bellec**  
Président-rapporteur

**Sarah Lippé**  
Directrice de recherche

**Guillaume Dumas**  
Codirecteur

**Simone Dalla Bella**  
Membre du jury

## Résumé

---

Bien que la majeure partie du génome humain soit présente en deux copies (une copie héritée de chaque parent), certains segments peuvent être délétés (une copie) ou dupliqués (trois copies). La recherche a montré que plusieurs variations du nombre de copies (CNVs) augmentent le risque de troubles neurodéveloppementaux (e.g. autisme, TDAH, schizophrénie). Or, on connaît peu les effets des CNVs sur le développement et le fonctionnement cérébral. L'électroencéphalographie (EEG) au repos s'avère être une méthode adaptée pour étudier les perturbations de l'activité neuronale chez les porteurs de CNVs. L'objectif de ce projet était de déterminer s'il existe des signatures EEG à l'état de repos qui sont caractéristiques des enfants porteurs de CNVs pathogéniques. L'activité cérébrale au repos de 109 porteurs de CNVs (66 délétions, 43 duplications) âgés de 3 à 17 ans a été enregistrée en EEG durant 4 minutes. Pour mieux prendre en compte les variations développementales, les indices EEG (puissance spectrale et connectivité fonctionnelle) ont été corrigés avec un modèle normatif estimé à partir de 256 contrôles du Healthy Brain Network. Les résultats ont montré une puissance bêta et gamma accrue dans les régions postérieures ainsi qu'une sous-connectivité globale à des échelles temporelles distinctes chez les porteurs de CNVs. Les porteurs d'une délétion et d'une duplication pouvaient être différenciés par leur connectivité dans les fréquences bas-alpha: la connectivité des porteurs d'une duplication était plus perturbée que celle des porteurs d'une délétion. Les perturbations distinctives en connectivité se sont avérées plus proéminentes à l'adolescence. Les résultats suggèrent que les porteurs de CNVs présentent des altérations électrophysiologiques par rapport aux témoins neurotypiques, indépendamment de la région génomique affectée.

**Mots-clés.** Variation du nombre de copies, état de repos, EEG, neurodéveloppement, dosage génique, délétion, duplication, âge, densité spectrale de puissance, connectivité fonctionnelle.

## Abstract

---

Although most of the human genome is present in two copies (one copy inherited from each parent), some segments can be deleted (one copy) or duplicated (three copies). Research has shown that many copy number variations (CNVs) increase the risk of neurodevelopmental disorders (e.g. autism, ADHD, schizophrenia). However, little is known about the effects of CNVs on brain development and function. Resting-state electroencephalography (EEG) is a suitable method to study the disturbances of neuronal functioning in CNVs. We aimed to determine whether there are resting-state EEG signatures that are characteristic of children with pathogenic CNVs. Resting-state brain activity of 109 CNVs carriers (66 deletions, 43 duplications) aged 3 to 17 years was recorded in EEG for 4 minutes. To better account for developmental variations, EEG indices (power spectral density and functional connectivity) were corrected with a normative model estimated from 256 Healthy Brain Network controls. Results showed increased beta and gamma power in posterior regions as well as a global under-connectivity at distinct frequency bands in CNVs carriers. Deletion and duplication carriers can be differentiated by their connectivity in low alpha frequencies: the connectivity of the duplication carriers was more disrupted than that of the deletion carriers. The distinctive connectivity perturbations were found to be most prominent during adolescence. The results suggest that CNVs carriers show electrophysiological alterations compared to neurotypical controls, regardless of the gene dosage effect and of their affected genomic region. Moreover, a specific signature of the molecular alterations associated with deletions was found.

**Keywords.** Copy number variation, resting-state, EEG, neurodevelopment, gene dosage, deletion, duplication, age, power spectral density, functional connectivity.

# Table des matières

---

<b>Résumé.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>6</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>7</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>8</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>9</b>
<i><b>Troubles neurodéveloppementaux.....</b></i>	<i><b>9</b></i>
Génétique des troubles neurodéveloppementaux.....	9
<i><b>Variation du nombre de copies.....</b></i>	<i><b>10</b></i>
CNV récurrent et non-récurrent .....	10
Dosage génique .....	12
Probabilité d'intolérance à la perte de fonction .....	12
<i><b>État de repos.....</b></i>	<i><b>13</b></i>
Électroencéphalographie .....	14
Analyses de fréquence .....	14
Analyses de connectivité fonctionnelle.....	16
État de repos dans les troubles neurodéveloppementaux.....	17
Tendances développementales de l'état de repos.....	19
<i><b>Cerveau des porteurs de CNVs récurrents.....</b></i>	<i><b>20</b></i>
Anomalies structurelles.....	20
Anomalies fonctionnelles de la réponse à un événement.....	21
Anomalies à l'état de repos .....	22
Effets du dosage génique sur le cerveau .....	23
Effets modérateurs de l'âge et du sexe.....	24
<b>Article scientifique.....</b>	<b>26</b>
<i><b>1. Introduction .....</b></i>	<i><b>30</b></i>
<i><b>2. Materials and Methods.....</b></i>	<i><b>33</b></i>
2.1 Participants.....	33
2.2 Genetic analysis and CNV annotations.....	34

2.3 Protocol and ethical approval.....	36
2.4 EEG acquisition .....	36
2.5 EEG signal preprocessing .....	36
2.6 EEG signal processing .....	38
2.7 Normative model.....	39
<b>3. Results .....</b>	<b>41</b>
3.1 Characteristics of the population.....	41
3.2 Spectral analysis.....	42
3.3 Connectivity analysis .....	44
<b>4. Discussion .....</b>	<b>51</b>
4.1 Spectral characteristics of CNV carriers .....	51
4.2 Connectivity characteristics of CNV carriers .....	52
4.3 Gene dosage effect .....	53
4.4 Resting-state EEG developmental trajectories in CNV carriers .....	54
4.5 Sex modulation .....	55
4.6 Limitations .....	55
4.7 Conclusion .....	56
<b>5. References .....</b>	<b>58</b>
<b>6. Supplementary Material .....</b>	<b>69</b>
<b>Discussion générale.....</b>	<b>78</b>
<i>Résumé des objectifs et de la méthodologie.....</i>	<i>78</i>
<i>Signatures en EEG de repos des porteurs de CNVs pathogéniques.....</i>	<i>80</i>
<i>Effet du dosage génique .....</i>	<i>81</i>
<i>Trajectoire développementale.....</i>	<i>82</i>
<i>Modulation du sexe.....</i>	<i>83</i>
<b>Perspectives .....</b>	<b>84</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>87</b>
<b>Références .....</b>	<b>88</b>

# Liste des tableaux

---

## Article scientifique

<b>Table 1.</b> Participant demographics.....	35
<b>Table 2.</b> Effect size of genetic status, gene dosage, sex and age on the cluster power normative score in CNV carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls.....	44
<b>Table 3.</b> ANOVA analyses of the averaged wPLI normative score between DEL, DUP and neurotypical controls across frequency bands.....	46
<b>Supplementary Table S1.</b> Participants' CNVs organized according to the chromosome affected.....	69
<b>Supplementary Table S2.</b> Effect size of genetic status, gene dosage, sex and age on the normative score of the wPLI (averaged over all connections) in CNV carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls.....	70

# Liste des figures

---

## Article scientifique

**Figure 1.** (A) Power spectra at rest from 2.5 to 45 Hz in DEL, DUP and control participants. (B) Average F-map of the cluster. (C) EEG power developmental trajectory in the detected cluster. (D) Normative score of the EEG power by sex in the detected cluster.....43

**Figure 2.** wPLI normative score distribution by frequency band in carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls .....45

**Figure 3.** wPLI developmental trajectory by frequency band in carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls .....48

**Figure 4.** Normative score of the wPLI by sex in DEL, DUP and neurotypical controls.....49

**Figure 5.** Normative score of the wPLI depending on pLI in DEL and DUP carriers.....50

**Supplementary Figure S1.** Electrode map and clusters of electrodes for comparison of MATLAB and Python preprocessing methods.....74

**Supplementary Figure S2.** Welch's periodograms for comparison of Matlab and python preprocessing pipelines on 8 regions of interest.....75

**Supplementary Figure S3.** (A) Normative score of the EEG power in CNV carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls in the detected cluster. (B) Normative score of the EEG power depending on age after applying a non-parametric normative model. (C) Normative score of the EEG power depending on pLI in DEL and DUP carriers.....76

**Supplementary Figure S4.** Fischer-transformed wPLI developmental trajectory by frequency band in carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls.....77



## Liste des abréviations

---

CNV	<i>Copy number variation</i>
DEL	Délétion
DMN	<i>Default mode network</i>
DUP	Duplication
EEG	Electroencéphalographie
FFT	<i>Fast Fourier transform</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MEG	Magnétoencéphalographie
pLI	Probabilité d'intolérance à la perte de fonction
QI	Quotient intellectuel
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSA	Troubles du spectre de l'autisme
wPLI	<i>Weighted Phase Lag Index</i>

## Remerciements

---

J'aimerais prendre un moment pour offrir mes sincères remerciements :

À mes directeurs de maîtrise, Sarah Lippé et Guillaume Dumas, pour le soutien, le dévouement et la bienveillance qu'ils m'ont témoignés à travers toutes les étapes de cet accomplissement. Merci d'avoir cru en mes capacités et de me pousser à m'améliorer. Je remercie également tous mes collègues qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet. Je me sens privilégiée d'avoir pu travailler à vos côtés.

À mes chers parents qui ont fait beaucoup de sacrifices pour que je puisse me rendre où je suis aujourd'hui. Merci pour votre confiance, votre patience et tout l'amour que vous me donnez. Vous êtes ma plus grande source d'inspiration.

À mes copines qui sont toujours là pour rigoler et me remonter le moral dans les moments difficiles. Un merci tout particulier à Sandrine et Éloïse pour vos encouragements, votre écoute et votre soutien. Vous êtes des amies incroyables et je n'y serais pas arrivée sans vous.

À mon copain qui a été mon pilier tout au long de mon cheminement, à travers tous les hauts et les bas. Merci de me reconforter dans les moments de doute et de toujours me pousser vers l'avant. Je suis chanceuse de t'avoir. Une mention spéciale pour Dr Désormeaux qui m'a relu et corrigé bon nombre de fois.

C'est ainsi que se termine ce chapitre de mon parcours académique. Bien que tout ne se soit pas déroulé tel que prévu, je suis fière de la persévérance dont j'ai fait preuve et de ce que j'ai réussi à accomplir au cours de ces deux dernières années.

C'est avec sérénité et confiance que j'entame la suite.

# Introduction générale

---

## Troubles neurodéveloppementaux

Les troubles neurodéveloppementaux regroupent des conditions hétérogènes caractérisées par des altérations ou retards du fonctionnement cognitif, affectif et/ou moteur qui se manifestent au cours du développement de l'enfant (United States Environmental Protection Agency, 2015). On y compte notamment les troubles du spectre de l'autisme (TSA), le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH), la déficience intellectuelle, les troubles développementaux du langage (dysphasie) et de la coordination (dyspraxie), les troubles d'apprentissage (dont la dyslexie) et les troubles moteurs (dont les tics). Ces troubles engendrent des difficultés à des degrés de sévérité très variables (e.g., au niveau du langage et de la parole, de la motricité, du comportement, de la mémoire et de l'apprentissage), et peuvent entraîner des répercussions importantes sur le fonctionnement adaptatif scolaire, social et familial de l'enfant. Leur évolution est relativement stable dans le temps sans rémission ni rechute marquée. Bien qu'ils tendent à s'atténuer avec l'âge, les déficits de développement ne sont généralement pas suivis d'un fonctionnement normal à l'âge adulte (United States Environmental Protection Agency, 2015). Des cooccurrences de plusieurs troubles neurodéveloppementaux ont été constatées en milieu clinique (e.g. TSA et TDAH). La cooccurrence pourrait en fait s'expliquer par l'altération de mécanismes cérébraux communs (Parenti et al., 2020).

### *Génétique des troubles neurodéveloppementaux*

Les troubles neurodéveloppementaux étant grandement héréditaires, des risques génétiques partagés pourraient particulièrement contribuer à leur cooccurrence (Parenti et al., 2020). Effectivement, la corrélation génétique (i.e. la part de la corrélation entre les traits qui est d'origine génétique) entre le TSA et le TDAH est estimée entre 0.54 et 0.87 (Ronald & Hoekstra, 2011). Des risques génétiques partagés ont également été proposés pour expliquer la covariance entre le quotient intellectuel (QI) et des phénotypes neurodéveloppementaux, tels le TDAH et le TSA (Hoekstra et al., 2010; Ronald & Hoekstra, 2011). De plus, certains gènes spécifiques ont été associés à des troubles

neurodéveloppementaux. Par exemple, il a été montré que le gène CNTNAP2 est impliqué dans le TSA, la déficience intellectuelle sévère et les difficultés de parole et de langage (Peñagarikano & Geschwind, 2012).

### **Variation du nombre de copies**

Un autre risque génétique qui suscite un intérêt grandissant dans l'étude des troubles neurodéveloppementaux est la variation du nombre de copies (CNV - *copy number variation*). Les CNVs sont des polymorphismes du nombre de copies d'un gène par rapport à un génome de référence. De manière générale, le génome humain est composé de deux copies de chaque gène : une copie héritée de chaque parent. Or, il arrive que des gènes soient délétés ou dupliqués, c'est-à-dire qu'ils soient présents en une ou trois copies respectivement. Il est connu que les CNVs sont largement représentés dans le génome d'individus sains (Redon et al., 2006), mais la sévérité de leurs conséquences sur la cognition et le développement varie de façon considérable selon les gènes affectés. La recherche en génétique a identifié des CNVs dits pathogéniques qui augmentent la susceptibilité d'un individu à une maladie ou un trouble quelconque (Rosenfeld et Patel, 2017). Ainsi, lorsque certaines parties spécifiques du génome sont touchées par les CNVs, les individus présentent plus fréquemment des troubles, des traits ou des maladies psychiatriques (Stein, 2015). En fait, les analyses génétiques détectent des CNVs pathogéniques chez 15% des enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux alors qu'ils sont présents chez seulement 0,5 à 2% de la population générale (Rosenfeld et Patel, 2017). C'est alors que les récents avancements en recherche de la génétique ont identifié plusieurs CNVs qui contribuent considérablement à l'augmentation du risque et de la gravité de troubles neurodéveloppementaux, tels que les TSA, la schizophrénie et la déficience intellectuelle (Glessner et al., 2012).

#### ***CNV récurrent et non-récurrent***

À ce jour, la majorité des études ont été menées sur des CNVs spécifiques. Les CNVs au locus 16p11.2 sont parmi les plus fréquents, et sont fortement associés aux troubles neurodéveloppementaux (Christian et al., 2008; McCarthy et al., 2009; Weiss et al., 2008 Zufferey et al., 2012). Effectivement, 80% des porteurs présentent des troubles

neurodéveloppementaux ou psychiatriques (Zufferey et al., 2012). Il a aussi été montré que les porteurs de la délétion (DEL) et de la duplication (DUP) ont un risque 10 fois plus élevé de développer un TSA, et que les porteurs de la DUP ont un risque 10 fois plus élevé de schizophrénie (Marshall et al., 2017; Moreno-de-Luca et al., 2013). La DEL 22q11.2 est le risque génétique connu le plus élevé de schizophrénie (1-2% des cas; Bassett et al., 2010; Michaelovsky et al., 2019), et la DUP est fortement associée au TSA ainsi qu'aux retards du développement psychomoteur et du langage (Lin et al., 2017; Wenger et al., 2016). Douze CNVs récurrents ont été associés individuellement au TSA, huit à la schizophrénie et huit au TDAH (Gudmundsson et al., 2019; Marshall et al., 2017; Sanders et al., 2015).

Ces CNVs sont caractérisés comme récurrents dans la mesure où ils affectent toujours la même région génomique, et ont ainsi un impact stable et connu sur le phénotype. Toutefois, la majorité des CNVs pathogéniques associés à ces conditions sont rares ou non-récurrents (Huguet et al., 2018; Marshall et al., 2017; Sanders et al., 2019). Étant donné qu'ils ne sont observés qu'une ou quelques fois au travers des populations de patients, il est difficile d'atteindre la puissance statistique requise pour les études d'association individuelle (Huguet et al., 2018). Selon Wang et al. (2013), le fait que seulement 10-20% des cas de TSA soient associées à des étiologies monogéniques (Abrahams & Geschwind, 2005) semble indiquer que la majorité des personnes atteintes présentent des anomalies génétiques plus complexes, impliquant des mutations rares à forte pénétration (i.e. probabilité de développer le phénotype lorsque la personne est porteuse de la mutation) mais non encore découvertes, ou des combinaisons de variantes moins pénétrantes et plus courantes. Ainsi, l'effet des CNVs non récurrents sur le phénotype n'ayant été quantifié, il s'avère complexe pour les cliniciens d'estimer la proportion à laquelle ceux-ci contribuent aux symptômes neurodéveloppementaux chez un patient donné. Ceci soulève des questionnements : dans quelle mesure les effets des CNVs sont-ils spécifiques, et existe-t-il des mécanismes généraux intermédiaires reliant le contenu génétique des CNVs aux phénotypes?

### ***Dosage génique***

Plusieurs études ont suggéré que les CNVs peuvent mener à des effets différents sur le phénotype comportemental selon le dosage génique, soit s'il s'agit de DEL ou de DUP (Arbogast et al., 2016; Hippolyte et al., 2016; Jacquemont et al., 2011; Shinawi et al., 2010; Steinman et al., 2016). Plus spécifiquement, le périmètre crânien et le poids corporel sont affectés de manière opposée par la DEL et la DUP au locus 16p11.2 : les porteurs de la DEL présentent un surpoids et une macrocéphalie tandis que les porteurs de la DUP présentent un sous-poids et une microcéphalie (Jacquemont et al., 2011; Shinawi et al., 2010). Certaines études suggèrent que les conséquences de la DEL 16p11.2 sont plus sévères que celles de la DUP (Al-Jawahiri et al., 2019; Horev et al. 2011; Jenkins III et al., 2016; Stefansson et al. 2014). De plus, une méta-analyse a démontré une association entre la DUP 16p11.2 et la schizophrénie, le TSA et d'autres troubles du développement neurologique, tandis que la DEL n'était associée qu'aux TSA et à d'autres troubles du développement neurologique, mais pas à la schizophrénie (McCarthy et al., 2009).

Ainsi, comprendre l'effet du dosage génique sur le phénotype apparaît important pour mieux comprendre le lien génotype-phénotype chez les porteurs de CNVs (Al-Jawahiri, 2019).

### ***Probabilité d'intolérance à la perte de fonction***

Une nouvelle façon d'étudier l'impact du dosage génique sur le phénotype se fait avec la probabilité d'intolérance à la perte de fonction (pLI) des gènes délétés ou dupliqués. Le score pLI réfère à la probabilité qu'un gène donné soit haploinsuffisant (i.e. une seule copie fonctionnelle du gène n'est pas suffisante pour produire le phénotype standard; Lek et al., 2016). En tant qu'indicateur de la gravité du CNV, le score pLI a été largement utilisé en génétique humaine pour aider à identifier les gènes pour lesquels une mutation perturbatrice est d'importance clinique (Lek et al., 2016). Une récente étude de Douard et al. (2021) propose un modèle estimant la taille d'effet du dosage génique sur le risque d'autisme. Les résultats montrent que, parmi 9 annotations fonctionnelles, le pLI est celle qui explique le mieux l'effet des CNVs sur le QI et le risque d'autisme : les DEL diminueraient le QI d'en moyenne 2,6 points par point de pLI. Cet effet est également

observé dans le groupe DUP avec une taille d'effet plus petite. Ainsi, le score pLI sert de pondération au dosage génique en prenant en compte le nombre de gènes délétés ou dupliqués dans le CNV et leurs effets perturbateurs respectifs sur le phénotype.

## **État de repos**

La recherche s'est beaucoup concentrée dans les dernières années sur l'élucidation des mécanismes neurologiques impliqués dans le fonctionnement intrinsèque du cerveau en l'absence de tâches ou de stimuli manifestes. Il s'agit d'un état neurophysiologique stable qui est fortement déterminé génétiquement (Smit et al., 2005). Les yeux peuvent être ouverts ou fermés, avec ou sans fixation visuelle. L'activité cérébrale au repos révèle des informations clés sur les perturbations de l'homéostasie cérébrale qui mène aux profils neuropsychologiques observés dans les troubles cliniques. Les approches à l'état de repos ne nécessitant pas de réponse de la part des participants, elles permettent l'étude des patients plus gravement atteints et/ou plus jeunes qui peuvent ne pas être en mesure d'effectuer des tâches avec précision en raison de difficultés cognitives, physiques ou de développement (Wang et al., 2013).

Le cerveau au repos a largement été étudié dans différentes modalités de neuroimagerie, particulièrement en imagerie par résonance magnétique (IRM). Les études ont identifié plusieurs réseaux cérébraux activés au repos dont le réseau du mode par défaut (DMN - *Default mode network*; Mantini & Vanduffel, 2013; Raichle, 2001). Il a été montré que le DMN, qui est associé à la plus forte augmentation d'activation lorsque le cerveau est au repos, présente des perturbations dans un large éventail de maladies neurologiques et psychiatriques, dont le TSA, le TDAH et la schizophrénie (Broyd et al., 2009; Sutubasi, 2020). Toutefois, l'IRMf possède une faible résolution temporelle en raison de la lenteur des réponses hémodynamiques (Logothetis et al 2001). Elle est donc limitée dans sa capacité à étudier avec une très grande précision la chronométrie du fonctionnement cérébral au repos (van Diessen, 2015).

## *Électroencéphalographie*

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'imagerie cérébrale non-invasive qui offre une mesure directe de l'activité électrique des neurones. L'EEG suscite un intérêt croissant pour mesurer l'activité fonctionnelle du cerveau en raison de sa capacité à fournir des informations précises sur la temporalité de l'activité cérébrale. L'activité neuronale est reflétée par des oscillations caractérisées par une fréquence (i.e. le nombre de cycles par seconde mesuré en Hertz) et une amplitude (i.e. la force du signal mesurée en microvolts) précises. De plus, l'activité oscillatoire du cerveau couvre un large spectre de fréquences couramment divisées en cinq bandes de fréquences qui partagent des propriétés physiologiques: Delta (0.5-4 Hz), Thêta (4-8 Hz), Alpha (8-12 Hz), Bêta (12-30 Hz) et Gamma (>30 Hz). Ces bandes seraient associées à des processus cognitifs distincts (Başar et al., 2001).

L'EEG s'est révélé être une méthode puissante pour caractériser l'activité cérébrale dans les troubles neurodéveloppementaux complexes en raison de plusieurs avantages pratiques. Comparativement à l'IRMf, l'EEG a une résolution temporelle supérieure (à l'échelle de la milliseconde), permettant ainsi de révéler des dynamiques spatio-spectrales du fonctionnement cérébral intrinsèque beaucoup plus riches. L'EEG est beaucoup plus tolérant aux artefacts de mouvement et les enregistrements sont possibles dans des environnements peu contraignants, ce qui permet l'étude d'une plus grande variété d'âges et de niveaux de développement (Jeste & Nelson, 2009; Jeste et al., 2015; Saby et Marshall, 2012; Wang et al., 2013). Cette faisabilité a permis de mieux comprendre les schémas EEG du développement cérébral, fournissant ainsi une base pour l'étude du développement atypique (Jeste et al., 2015).

## *Analyses de fréquence*

Le signal EEG consiste en une sommation d'activités oscillatoires de différentes fréquences. Ainsi, l'analyse spectrale capture la composition fréquentielle du signal EEG en estimant l'amplitude des oscillations neuronales à une fréquence donnée (i.e. la densité spectrale de puissance). Différentes fréquences étant causées par un ensemble distinct de mécanismes ou circuits neuronaux, les oscillations neuronales peuvent être des indices



descriptifs utiles pour faire le lien entre la dynamique neuronale et les fonctions cérébrales (Cellier et al., 2021).

L'approche la plus courante pour estimer la densité spectrale de puissance est celle basée sur les périodogrammes qui utilisent la transformation rapide de Fourier (FFT – *Fast Fourier Transform*), un algorithme qui décompose le signal en oscillations sinusoïdales uniques à des fréquences distinctes, chacune ayant sa propre amplitude et phase (Campagne & Vercueil, 2013). En vue d'optimiser l'estimation du spectre de puissance, la méthode de Welch permet de réduire les biais causés par le bruit par le calcul d'un périodogramme moyenné à travers le temps (Welch, 1967). Plus spécifiquement, elle divise les données en segments, calcule un périodogramme pour chaque segment et fait ensuite la moyenne de tous les périodogrammes.

La puissance spectrale peut être mesurée en tant que puissance relative (i.e. la quantité d'activité dans une bande de fréquences individuelle divisée par la quantité d'activité dans toutes les bandes de fréquences) ou puissance absolue (i.e. la quantité d'activité dans une bande de fréquences indépendamment de l'activité dans les autres bandes; Wang et al. 2013). La puissance relative reflète donc la relation entre les bandes de fréquences, mais ne donne pas d'indication sur le degré de présence d'une activité électrophysiologique anormale dans une bande de fréquences spécifique. Ainsi, la puissance absolue semble préférable pour l'étude des altérations électrophysiologiques dans les troubles neurodéveloppementaux (Pivik et al., 1993; Wang et al., 2013).

L'approche dominante dans la littérature se concentre sur l'analyse de bandes de fréquences dans le spectre de puissance de l'EEG (Newson & Thiagarajan, 2019). Cependant, cette approche entraîne une réduction de la richesse des informations temporelles disponibles et est reconnue comme sous-optimale (Newson & Thiagarajan, 2019; Walter, 1938). Le manque de standardisation dans la définition des bandes de fréquences nuit également à la comparaison des études. Une alternative intéressante consiste à analyser chaque intervalle fréquentiel (*frequency bin*) du spectre pour obtenir un

portrait précis du spectre de puissance, sans moyenniser sur une large bande (Dumas et al., 2014).

### *Analyses de connectivité fonctionnelle*

Le cerveau humain est organisé de manière fonctionnelle en divers réseaux, chacun d'entre eux s'étendant dans l'espace sur plusieurs régions distinctes servant de substrats pour des processus neuronaux spécifiques (Biswal et al 1995; Fox & Raichle, 2007; Shou et al., 2020). Ces réseaux, qui sont une caractéristique déterminante de l'organisation intrinsèque du cerveau, peuvent être étudiés en analysant les schémas de synchronisation temporelle de l'activité oscillatoire entre différentes régions cérébrales à l'état de repos (Sutubasi, 2020). Des aberrations spécifiques entre et au sein de ces réseaux suggèrent des altérations de l'organisation fonctionnelle et de l'intégrité du cerveau qui pourraient expliquer les déficits du fonctionnement cognitif, affectif et moteur que présentent les individus atteints de troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, les analyses de connectivité fonctionnelle peuvent nous aider à mieux comprendre les interactions déficientes entre les régions cérébrales chez les enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux (Wang et al., 2013).

Les mesures de connectivité sont basées sur l'interdépendance statistique entre les signaux (Aertsen et al., 1989). La connectivité entre les régions du cerveau est définie par la force ou la cohérence de cette interdépendance statistique, également appelée synchronisation (Varela et al., 2001). Ainsi, une forte synchronisation, souvent reflétée par un couplage ou une cohérence élevés des systèmes oscillants, révèle une forte connectivité. Différentes mesures de connectivité sont utilisées dans les études EEG et de magnétoencéphalographie (MEG) (van Diessen et al., 2015). Le *Phase Lag Index* est une méthode robuste qui mesure l'asymétrie de la distribution des différences de phase entre deux signaux (Stam et al., 2007). Comparativement aux mesures linéaires, le *Phase Lag Index* prend en compte la non-linéarité intrinsèque de l'activité neuronale. Étant une mesure basée sur la phase (vs. les mesures basées sur l'amplitude), le *Phase Lag Index* a également l'avantage d'être moins sensible à certains problèmes méthodologiques de l'EEG, tels le choix d'un montage de référence monopolaire (i.e. utilisation d'une électrode de référence

commune; l'électrode de référence n'est jamais totalement nulle; Nunez et al., 1991); la conduction volumique (i.e. estompement du signal capté au niveau des électrodes en raison des propriétés de conduction électrique de la tête; van den Broek et al., 1998) et le problème de la diffusion du champ (i.e. plusieurs électrodes captent l'activité d'une même source; *Field Spread Problem*; Sarvas, 1987), qui mènent à une estimation erronément élevées de la connectivité entre deux signaux (Nunez et al., 1997 ; Stam et al, 2007; Schoffelen & Gross, 2009; van Diessen, 2015). Effectivement, le *Phase Lag Index* ignore les interactions à phase nulle qui sont le résultat de ces problèmes (au détriment toutefois d'ignorer les véritables interactions à phase nulle). Comparativement aux mesures comme la cohérence, le PLI présente l'avantage supplémentaire de ne pas dépendre directement de l'amplitude du signal (Muthukumaraswamy & Singh, 2011). Or, il y a la possibilité que le *Phase Lag Index* ne détecte pas les légères différences de phase dans des conditions particulièrement bruitées. De cette limite a été développé le *Weighted Phase Lag Index* (wPLI) qui pondère les décalages de phase observés par la magnitude de la partie imaginaire de la cohérence (Vinck et al., 2011). Ainsi, comparativement au PLI, le wPLI est moins sensible au bruit et offre une meilleure détection des changements de synchronisation de phase. Il constitue donc une méthode robuste de la connectivité fonctionnelle au niveau des capteurs (van Diessen, 2015).

### ***État de repos dans les troubles neurodéveloppementaux***

Une grande variété de profils d'anomalies électrophysiologiques ont émergé des études en EEG de repos au sein de divers troubles neurodéveloppementaux (Clarke et al., 2020; Hull et al., 2017; Lau et al., 2019; Wang et al., 2013). En voici quelques exemples :

Barry et al. (2010) ont montré que des enfants TDAH présentaient une puissance absolue accrue dans les bandes delta et thêta, et réduite dans les bandes bêta et gamma, par rapport aux témoins. La puissance relative était accrue dans les bandes delta et thêta, et réduite dans les bandes alpha, bêta et gamma. Sohn et al. (2010) ont quant à eux montré que les adolescents TDAH avaient une puissance plus élevée uniquement dans la bande thêta et une puissance plus faible dans la bande alpha par rapport au groupe contrôle.

Une revue systématique de Wang et al. (2013) suggère un profil en forme de « U » des altérations de la puissance électrophysiologique chez les personnes présentant un TSA, avec une puissance excessive dans les hautes et basses fréquences à tous les stades de développement (Cantor et al., 1986; Chan et al., 2007; Coben et al., 2008; Orekhova et al. 2007; Pop-Jordanova et al., 2010; Stroganova et al., 2007), une connectivité fonctionnelle anormale particulièrement au niveau du lobe frontal (Coben et al., 2008; Duffy & Als, 2012) et une puissance accrue dans l'hémisphère gauche du cerveau par rapport à l'hémisphère droit dans toutes les bandes de fréquences (Burnette et al., 2011; Cantor et al., 1986; Stroganova et al., 2007; Sutton et al., 2005). Une revue systématique de la littérature sur la connectivité fonctionnelle réalisée par O'Reilly et al. (2017) conclut à une tendance à la diminution de la connectivité à longue portée chez les TSA (Carson et al., 2014; Catarino et al., 2013; Coben et al., 2008; Isler et al., 2010; Lazarev et al., 2015; Peters et al., 2013; Peiker et al., 2015).

De récentes études EEG au repos ont démontré des caractéristiques électrophysiologiques propres aux individus atteints du syndrome du X fragile, notamment une augmentation de la puissance gamma et une diminution de la puissance alpha (Jonak et al., 2020; Lovelace et al., 2018; Proteau-Lemieux et al., 2021; van der Molen & van der Molen, 2013; Wang et al., 2017; Wilkinson & Neslon, 2021). L'étude de Wang et al. (2017) montre également une connectivité fonctionnelle au repos réduite dans les bandes alpha et bêta et accrue dans la bande gamma.

Les résultats de Papagiannopoulou et Lagopoulos (2016) ont révélé des différences dans l'activité oscillatoire spontanée chez les adolescents dyslexiques, particulièrement une puissance thêta accrue dans les régions frontales du cerveau et une puissance thêta plus importante dans l'hémisphère gauche. Il a également été montré que les enfants dyslexiques présentent des différences globales de connectivité dans la bande bêta (Xue et al., 2020). Fraga González et al. (2018) ont quant à eux montré que les adultes dyslexiques ont une connectivité augmentée dans la bande alpha comparativement à des lecteurs typiques.

Aussi, plusieurs études en EEG de repos ont révélé des différences dans les oscillations des bandes bêta et gamma chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement aux contrôles sains (Bandyopadhyaya et al., 2011; Baradits et al., 2019; Venables et al., 2009; White & Siegel, 2016).

Or, la majorité des études sur l'EEG au repos se concentrent principalement sur un seul trouble clinique à la fois et n'offrent pas de perspective sur un éventail plus large de troubles neurodéveloppementaux. Par conséquent, Newson et Thiagarajan (2019) soulèvent que malgré qu'une étude peut signaler des changements dans l'activité EEG au repos chez un trouble, il est difficile de savoir si ces changements sont propres à ce trouble particulier ou s'ils pourraient se généraliser à d'autres troubles.

### ***Tendances développementales de l'état de repos***

La connaissance de la croissance normale et des trajectoires de développement des réseaux cérébraux est d'une grande importance pour la recherche de facteurs de risque et le traitement des troubles neurodéveloppementaux (Boersma et al., 2011). Les tendances développementales de l'activité EEG chez les participants neurotypiques ont été largement rapportées dans la littérature (Anderson et Perone, 2018).

Au fil du développement, une diminution de la puissance absolue est observée sur l'ensemble du spectre, avec la diminution la plus importante au niveau des basses fréquences (Barriga-Paulino et al. 2011; Gasser et al., 1988; Miskovic et al., 2015; Segalowitz et al., 2010; Tierney et al., 2013). Cette diminution de puissance a été observée globalement sur tout le scalp (Tierney et al., 2013; Whitford et al., 2007). Aussi, une signature EEG caractéristique de la maturation cérébrale est le passage des fréquences basses aux fréquences hautes (Barriga-Paulino et al. 2011). Effectivement, les études de maturation de la puissance relative suggèrent une diminution des oscillations lentes et une augmentation des oscillations rapides avec l'âge (Clarke et al., 2001; Gasser et al., 1988; Barriga-Paulino et al. 2011; Lippé et al., 2007, 2009; Lüchinger et al., 2011, 2012; Matousek & Petersen, 1973; Segalowitz et al., 2010; Somsen et al., 1997). Plus particulièrement, Clarke et al. (2001) ont observé, chez des enfants de 8 à 12 ans, une

diminution de la puissance de la bande thêta et une augmentation de la puissance de la bande alpha avec l'âge dans les régions frontales et postérieures. Aussi, Gasser et al. (1988) ont montré une diminution de la puissance absolue de toutes les bandes de fréquences de 6 à 17 ans, à l'exception de l'alpha, ainsi qu'une diminution de la puissance relative des basses fréquences et une augmentation des hautes fréquences.

Il existe également des preuves EEG que l'organisation des réseaux fonctionnels subit des changements durant le développement. Plusieurs études suggèrent une augmentation de la connectivité avec l'âge (Gasser et al., 1987; Marosi et al., 1992; Michels et al., 2013; Thatcher et al., 2008). Toutefois, Boersma et al. (2011) ont constaté que la connectivité fonctionnelle au repos diminuait de 5 à 7 ans dans les bandes thêta, alpha et bêta et une étude de Micheloyannis et al. (2009) a montré une diminution de la connectivité fonctionnelle globale avec l'âge. Les changements dans la connectivité fonctionnelle semblent se renforcer et s'affaiblir avec le temps et le développement des compétences (Boersma et al., 2011). D'autres études ont en fait montré une diminution de la cohérence entre les électrodes à courte distance et d'une augmentation de la cohérence entre les électrodes à longue distance avec le développement (Barry et al., 2004 ; Boersma et al., 2011; Marosi et al., 1997; Srinivasan, 1999; Thatcher, 1992).

## **Cerveau des porteurs de CNVs récurrents**

### *Anomalies structurelles*

Le lien mécaniste entre les CNVs et les symptômes comportementaux et diagnostiques reste difficile à établir. Des anomalies cérébrales ont été observées en IRM structurelle chez les porteurs d'un CNV 16p.11.2. Par exemple, comparativement aux contrôles, les porteurs de la DEL montrent une augmentation de la diffusivité axiale de la substance blanche (Owen et al., 2014). Aussi, la DEL au niveau du chromosome 7q11.23, connue sous le nom de syndrome de Williams, est associée à une microstructure aberrante de la substance blanche (Hoeft et al., 2007 ; Haas et al., 2014). Des altérations structurelles des réseaux cérébraux et de la substance blanche sont observées chez les porteurs de la DEL 22q11.2 (Jalbrzikowski et al., 2013; Zinkstok & van Amelsvoort, 2005).

Une revue systématique regroupant les études sur 20 CNVs couramment identifiés en clinique de génétique révèle que, bien qu'une grande diversité de modèles de morphométrie régionale entre les loci génomiques ait été démontrée, tous les CNVs ont été liés à une diminution du volume cérébral total et de la surface corticale (Modenato et al., 2021). Les régions qui semblent être plus fréquemment affectées sont l'insula, le cingulaire, le cortex préfrontal dorsolatéral, le gyrus frontal inférieur, le cortex orbitofrontal, le cortex moteur supplémentaire, le gyrus postcentral, l'aire pariétale supérieure, le gyrus fusiforme et l'aire temporale supérieure. Les CNVs associés aux plus grands effets sur la cognition présentaient la plus grande proportion de régions significativement modifiées.

L'hypothèse d'altérations structurelles partagées entre les porteurs de différents CNVs pathogéniques a récemment été étudiée chez les porteurs de CNVs sur les loci 22q11.2, 15q11.2, 1q21.1, 16p11.2 ou 17q12 (Drakesmith et al., 2019). Les analyses ont suggéré que les propriétés macro- et microstructurelles étaient associées au niveau de risque de troubles psychiatriques conféré par les CNVs. Également, Warland et al. (2020) ont montré que les volumes du thalamus, de l'hippocampe et du noyau accumbens étaient significativement réduits dans un groupe de porteurs de 4 CNVs associés à la schizophrénie (DUP 16p11.2, DEL 22q11.2, DEL 15q11.2 et DEL 1q21.1).

### ***Anomalies fonctionnelles de la réponse à un évènement***

On n'en sait que peu sur les effets des CNVs sur le fonctionnement cérébral. De récentes études en EEG et MEG, utilisant de petits échantillons d'individus, ont suggéré que des CNVs récurrents affectent le traitement sensoriel de base.

Les études EEG sur la DEL 22q11.2 montrent des altérations fonctionnelles des traitements visuels et auditifs chez les porteurs comparativement aux contrôles (Baker et al., 2005; Biria et al., 2017; Francisco et al.; 2022; Larsen et al., 2018a, 2018b; Magnée et al., 2011; Rihs et al., 2013; Scariati et al., 2014). Par exemple, une récente étude de Mancini et al. (2022) a retrouvé des réponses diminuées à des stimuli auditifs aux fréquences thêta et gamma chez les personnes porteur de la DEL 22q11.2. Les porteurs de la DEL 22q11.2

présentent également des réponses EEG atypiques du traitement inhibiteur et une sensibilité neuronale à l'expression faciale réduite (Francisco et al., 2020; Leleu et al., 2019).

Stern et al. (2021) ont également montré que les réponses évoquées représentant les fonctions cognitives supérieures d'allocation de l'attention et d'inhibition ont permis de différencier significativement les contrôles sains et des porteurs de la DEL 15q13.3. Quelques autres études avaient également montré des anomalies EEG chez ces porteurs (Kogan et al., 2015; Miller et al., 2009 ; Shinawi et al., 2009).

En lien avec le phénotype du TSA, l'étude de Hudac et al. (2015) a étudié l'atténuation mu, un marqueur EEG de la cognition sociale (i.e. changements de puissance dans la bande électrophysiologique du rythme mu [8-13 Hz] en réponse au mouvement observé; Bernier et al., 2007; Dumas et al., 2014), chez les porteurs de CNVs 16p11.2. Alors qu'une atténuation de la puissance mu est attendue en réponse à des stimuli sociaux, les porteurs ont montré une plus grande atténuation mu aux stimuli non sociaux qu'aux stimuli sociaux.

### *Anomalies à l'état de repos*

Seulement quelques études se sont penchées sur les caractéristiques distinctives de l'état de repos chez les porteurs de CNVs récurrents.

Dans une étude sur l'activité EEG spontanée d'enfants porteurs de la DEL 15q11.2-q13.1, Frohlich et al. (2016) ont montré que la puissance bêta (12-30 Hz) au repos était significativement plus élevée chez les enfants porteurs par rapport aux enfants TSA et neurotypiques, tandis que le delta (1-4 Hz) était significativement plus faible. Saravanapandian et al. (2020) affirment quant à eux que les oscillations bêta spontanées et de grande amplitude représentent un biomarqueur EEG des porteurs de cette DUP.

De plus, des altérations de la connectivité fonctionnelle au repos ont été montrées en IRMf chez les porteurs de la DEL 22q11.2 (Debbané et al., 2012; Scariati et al., 2014).



L'étude de Debbané et al. (2012) a montré des schémas de dysconnectivité chez les porteurs de la DEL 22q11.2 affectant quatre réseaux : le DMN, un réseau de traitement visuo-spatial, un réseau d'attention latéralisé à droite et un réseau latéral de traitement visuel de haut niveau. Dans l'étude de Scariati et al. (2014), les connexions discriminantes étaient répandues, mais principalement situées dans les lobes frontaux bilatéraux et temporaux droits. Aussi, des résultats chez l'humain et la souris suggèrent que la DEL 16p11.2 entraîne des troubles cognitifs et des symptômes de type TSA par le biais d'un dérèglement de la synchronisation fonctionnelle préfrontale à longue portée (Bertero et al., 2018; Horev et al., 2011).

À ce jour, seulement une étude en MEG s'est intéressée à l'hypothèse d'altérations au repos partagées par 14 CNVs sur 9 loci distincts (16p11.2, 22q11.2, 17q12, 15q13.1-13.3, 15q11.2, 15q11.2q12, 3q29, 2p16.3, 1q21.1; Dima et al., 2020). Les résultats ont montré une connectivité oscillatoire réduite dans les bandes de fréquences alpha et bêta au niveau des régions postérieures. Ceci suggère que la modification du dosage génique dans n'importe quel segment du génome peut affecter son efficacité et ainsi altérer le développement des fonctions cérébrales.

### ***Effets du dosage génique sur le cerveau***

Certaines études ont révélé des anomalies structurelles et fonctionnelles dépendantes du dosage génique. L'étude de Qureshi et al. (2014) montre que la DEL 16p11.2 est associée à un volume cérébral anormalement grand, tandis que la DUP est associée à un volume anormalement petit. Concernant les CNVs au locus 22q11.2, un effet positif du dosage génique a été observé sur le volume intracrânien, le volume de la matière grise et de la matière blanche, et la surface corticale. En revanche, il y avait un effet négatif du dosage génique sur l'épaisseur corticale moyenne (Lin et al., 2017). Aussi, une augmentation généralisée de l'anisotropie fractionnelle de la matière blanche a été montrée en IRM chez les porteurs des DEL 16p11.2 et 15q11.2 et une diminution chez les porteurs des DUP (Chang et al., 2016; Silva et al., 2019).

Des études sur les CNVs 16p11.2 se sont intéressées aux distinctions entre les DEL et DUP au niveau des patrons de réponses en EEG. Plus précisément, LeBlanc et Nelson (2016) ont démontré que des composantes de potentiels évoqués visuels ont une plus grande amplitude chez les porteurs de la DEL et une amplitude diminuée chez les porteurs de la DUP. Al-Jawahiri et al. (2019) ont, quant à eux, démontré une variabilité inter-essai accrue dans les réponses visuelles du cerveau chez les porteurs de la DEL, en comparaison à celles des porteurs de la DUP et des contrôles. Aussi, Jenkins III et al. (2016) ont constaté un retard significatif dans la réponse aux stimuli auditifs en MEG chez les porteurs de la DEL comparativement aux contrôles, et une réponse à tendance précoce (non-significative) chez les porteurs de la DUP.

En IRMf, les DEL et les DUP au loci 16p11.2 et 22q11.2 ont été associées à des effets miroirs sur la connectivité fonctionnelle globale au repos (Moreau et al., 2020). Les porteurs de la DEL 16p11.2 et de la DUP 22q11.2 montraient une surconnectivité globale tandis que les porteurs de la DUP 16p11.2 et de la DEL 22q11.2 montraient sous-connectivité globale. Une récente étude de Moreau et al. (2021) s'est intéressée aux patrons de connectivité fonctionnelle en IRMf des porteurs de plusieurs CNVs pathogéniques. Les DEL et les DUP de plusieurs loci génomiques ont montré des différences de connectivité globale. Il y avait une association positive entre le nombre de copies génomiques et la connectivité globale pour les CNVs 22q11.2 et 1q21.1, et un effet négatif du dosage génique pour les CNVs 16p11.2. Une diminution de la connectivité globale a été observée pour les DEL et DUP aux loci 15q11.2 et 2q13.

### ***Effets modérateurs de l'âge et du sexe***

Des études en génétique ont suggéré qu'il puisse y avoir des périodes critiques dans le développement du cerveau durant lesquelles l'impact perturbateur des CNVs est le plus important. Par exemple, sachant que les gènes inclus dans 16p11.2 sont exprimés tôt dans le développement du cerveau (Lin et al., 2015), on s'attendrait à ce que l'influence du CNV sur le phénotype varie en fonction de la période de développement.

Seulement quelques études sur les CNVs ont considéré l'effet de l'âge. Il a été démontré que les altérations anatomiques corticales et sous-corticales associées aux porteurs de la DEL 22q11.2 étaient stables de 5 à 65 ans (Sun et al., 2020). Pareillement, les différences cérébrales anatomiques liées aux CNVs 16p11.2 étaient déjà présentes à l'âge de 5 ans et stables jusqu'à 23 ans (Cardenas-de-la-Parra et al., 2019). Toutefois, une récente étude de Mancini et al. (2022) a montré une augmentation liée à l'âge de la réponse de la bande gamma à la transition entre l'adolescence (14-18 ans) et l'âge adulte (19-30 ans) chez les porteurs de la DEL 22q11.2. Ces résultats suggèrent que cette période développementale représente une fenêtre temporelle vulnérable, au cours de laquelle un développement inadapté peut entraîner des anomalies fonctionnelles durables de la réponse de la bande gamma chez les porteurs. Ainsi, ces résultats justifient l'intérêt de considérer l'effet de l'âge dans l'étude des CNVs dans un contexte de troubles neurodéveloppementaux.

Le sexe est un facteur important qui influence la façon dont les troubles neurodéveloppementaux se présentent et se développent, mais il reste sous-estimé en recherche (Nowak & Jacquemont, 2020). Plus précisément, les troubles neurodéveloppementaux sont presque deux fois plus susceptibles de survenir chez les hommes (Boyle et al., 2011; May et al., 2019). Comprendre les mécanismes qui sous-tendent les différences de prévalence et de présentation selon le sexe peut nous aider à comprendre les étiologies de ces troubles (Nowak & Jacquemont, 2020). Une étude de Jacquemont et al. (2014) a montré le cerveau masculin nécessite une charge mutationnelle plus légère pour présenter un trouble neurodéveloppemental. Or, les CNVs aux loci 16p11.2 et 22q11.2 sont associés au même impact sur la cognition, le langage et les altérations structurelles du cerveau dans les deux sexes (Martin-Brevet et al., 2018; Sun et al., 2020). Ainsi, les effets du sexe sur les CNVs nécessiteraient d'être explorés au niveau des caractéristiques électrophysiologiques du cerveau.

## Article scientifique

---

**Objectif.** L'article scientifique inclus dans ce mémoire de maîtrise avait pour objectif principal d'identifier s'il existe des différences au niveau des signatures EEG en puissance spectrale et connectivité fonctionnelle à l'état de repos chez les enfants vus en clinique porteurs de CNVs pathogéniques par rapport à des enfants neurotypiques. Les sous-objectifs étaient de : (1) déterminer l'effet du dosage génique (DEL vs. DUP) sur les signatures EEG identifiées; (2) déterminer si les porteurs de CNV dévient de la trajectoire maturationnelle des composantes EEG de l'état de repos; et (3) déterminer si les signatures EEG identifiées sont modulées par le sexe. Nous avons émis l'hypothèse d'un effet distinct entre les Del et les Dup sur ces signatures en EEG de repos, avec des tailles d'effet plus grandes pour les Del et l'hypothèse d'un effet de l'âge, avec des perturbations développementales plus sévères chez les Del.

**Contributions.** L'article scientifique inclus dans ce mémoire décrit le projet de recherche qui a été mené par Elisabeth Audet-Duchesne dans le cadre de sa maîtrise en psychologie sous la direction de Sarah Lippé et de la codirection de Guillaume Dumas. En tant que première autrice, Elisabeth Audet-Duchesne a conçu la problématique de recherche, effectué le prétraitement et l'analyse des données ainsi que rédigé l'article scientifique. Inga Sophia Knoth et Charles-Olivier Martin ont coordonné et participé à la collecte de données. Khadije Jizi a effectué le recrutement et la conceptualisation des sélections génétiques. Petra Tamer et Nadine Younis ont contribué à la collecte et au nettoyage des données. Guillaume Dumas a contribué à la conception analytique de l'étude. Sarah Lippé et Sébastien Jacquemont ont conçu l'étude. Sébastien Jacquemont est le chercheur principal des fonds reçus pour mener cette étude. L'article scientifique est actuellement en cours de révision finale par les coauteurs avant la soumission. Il devrait être soumis au journal *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* au cours du prochain mois.

***Genetic modulation of brain dynamics in neurodevelopmental disorders:  
the impact of pathogenic CNVs on resting-state EEG***

Elisabeth Audet-Duchesne<sup>1,2</sup>,

Inga Sophia Knoth<sup>1</sup>,

Charles-Olivier Martin<sup>1</sup>,

Khadije Jizi<sup>1</sup>,

Petra Tamer<sup>1</sup>,

Nadine Younis<sup>1</sup>,

Sébastien Jacquemont<sup>1,4</sup>,

Guillaume Dumas<sup>1,3\*</sup>,

Sarah Lippé<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Research Center of the Sainte-Justine Mother and Child University Hospital Center  
(CHU Sainte-Justine), Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup> Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Addictology, University of Montreal, Montreal, Quebec,  
Canada

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, University de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

## ***Abstract***

Although most of the human genome is present in two copies (one copy inherited from each parent), some segments can be deleted (one copy) or duplicated (three copies). Research has shown that many copy number variations (CNVs) increase the risk of neurodevelopmental disorders (e.g. autism, ADHD, schizophrenia). However, little is known about the effects of CNVs on brain development and function. Resting-state electroencephalography (EEG) is a suitable method to study the disturbances of neuronal functioning in CNVs. We aimed to determine whether there are resting-state EEG signatures that are characteristic of children with pathogenic CNVs. EEG resting-state brain activity of 109 CNVs carriers (66 deletion carriers, 43 duplication carriers) aged 3 to 17 years was recorded for 4 minutes. To better account for developmental variations, EEG indices (power spectral density and functional connectivity) were corrected with a normative model estimated from 256 Healthy Brain Network controls. Results showed increased beta and gamma power in posterior regions as well as a global under-connectivity at distinct frequency bands in CNVs carriers. Deletion and duplication carriers can be differentiated by their connectivity in low alpha frequencies: duplication carriers connectivity was more disrupted than deletion carriers. The distinctive connectivity perturbations were found to be most prominent during adolescence. The results suggest that CNVs carriers show electrophysiological alterations compared to neurotypical controls, regardless of the gene dosage effect and of their affected genomic region. Moreover, a specific signature of the brain alterations associated with duplications was found.

**Keywords:** Copy number variation, resting-state, EEG, neurodevelopment, gene dosage, deletion, duplication, age, power spectral density, functional connectivity

**Significance statement :** Neurodevelopmental disorders (NDDs) affect between 14-17% of the population in north western countries. Copy number variants (CNVs) have been associated with several NDDs. Since the majority of deleterious mutations are nonrecurrent, it appears important to identify signatures shared by several mutations, affecting different genomic regions. Our findings prompt the notion that CNVs should not

be studied in silos. We used an unprecedented well-powered study which revealed shared electrophysiological signatures despite different genomic regions of CNVs, as well as gene dosage effects (deletions vs. duplications) on a specific electrophysiological signature. Addressing the alterations of brain function in genetic mutation carriers can lead to a deeper understanding of the intermediate phenotypes on the path from genotype to disruption of neurodevelopment and diagnosis.

---

---

## 1. Introduction

An individual has two copies of most genes : one copy inherited from each parent. However, large DNA segments can be deleted (loss of a copy) or duplicated (gain of a copy). As copy number variations (CNVs) are known to be widely represented in the genome of healthy individuals and to play an important role in generating variations among the population at large, the severity of their impact on cognition and development varies considerably depending on the genes affected (Redon et al., 2006). When specific parts of the genome are affected by CNVs, individuals more frequently exhibit psychiatric disorders, traits, or diseases (Stein, 2015). Recent advances in genetics research have identified several pathogenic CNVs (as defined by the American College of Medical Genetics; Kearney et al., 2011) that significantly increase the risk and severity of neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders (ASD), schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette syndrome (Glessner et al., 2012). Thus, pathogenic CNVs are identified in 10-15% of children referred to genetic clinics for neurodevelopmental disorders (Miller et al., 2010).

To date, the vast majority of studies have been conducted on specific CNVs that are recurrent across patient populations. CNVs in the 16p11.2 chromosomal region are among the most prevalent (~3 in 10,000; Weiss et al., 2008) and are strongly associated with neurodevelopmental disorders (Niarchou et al., 2019). For instance, deletion (DEL) and duplication (DUP) carriers have a 10-fold increased risk of ASD, and DUP carriers have a 10-fold increased risk of schizophrenia (Marshall et al., 2017; Moreno-de-Luca et al., 2013). Twelve recurrent CNVs have been associated individually with ASD (Sanders et al., 2015), eight with schizophrenia (Marshall et al., 2017), and eight with ADHD (Gudmundsson et al., 2019). Recurrent CNVs have a stable and known impact on the phenotype. However, most pathogenic CNVs identified in patients are rare or nonrecurrent (Huguet et al., 2018; Marshall et al., 2017; Sanders et al., 2019). As they have only been identified once or a few times across patient populations, the statistical power required for individual association studies is difficult to achieve (Huguet et al., 2018). Studies have shown that rare CNVs are associated with lower IQ and models have been developed to



estimate the effect size of CNVs on IQ (Douard et al., 2021; Girirajan et al., 2011, 2013; Huguet et al., 2018).

How CNVs affect the brain in ways that lead to cognitive and behavioral dysfunctions is under investigation. While structural MRI studies identified a broad diversity of regional morphometry patterns across genomic loci, decreases in total brain volume and cortical surface area were observed in 20 recurrent CNVs commonly identified in genetic clinics (Modenato et al., 2021). CNVs associated with the greatest effects on cognition exhibited the most altered regions (Huguet et al., 2021; Modenato et al., 2021). Despite emerging evidence of structural alterations in carriers, very few studies have examined their functional correlates.

Thought to reflect the intrinsic baseline activity of the brain, the resting-state (i.e. without task performance) has gained considerable interest in recent years. Alterations in functional connectivity at rest measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) have been shown in 22q11.2 DEL carriers (Debbané et al., 2012; Scariati et al., 2014). For instance, widespread dysconnectivity patterns were demonstrated, especially located in the bilateral frontal and right temporal lobes (Scariati et al., 2014). Gene dosage (i.e. DEL vs. DUP) of recurrent CNVs was shown to be an important factor affecting the brain distinctively. For instance, DEL and DUP at the 16p11.2, 22q11.2, and 1q21.1 loci have been associated with mirror effects on global functional connectivity in fMRI (Moreau et al., 2020, 2021).

Electroencephalography (EEG) is well suited to capture the multiple time-scales of brain processing, as it records oscillations that reflect the synchronous electrical activity of neurons on the millisecond scale. Over the past decade, the study of resting-state in EEG has led to the discovery of deviant spectral compositions and functional organizations in several neurodevelopmental disorders (e.g. Clarke et al., 2020; Côté et al., 2021; Lau et al., 2019; Newson and Thiagarajan, 2019; Papagiannopoulou & Lagopoulos, 2016; Proteau-Lemieux et al., 202; Shephard et al., 2019; Sutclubasi et al., 2020). Resting-state EEG has

then proven to be an effective method to inform us about the delicate dynamics of neuronal functioning found in neuropsychiatric disorders.

EEG studies on specific CNVs have suggested that they affect basic sensory processing. Functional alterations in visual and auditory processing were shown in 22q11.2 DEL carriers compared to controls (Biria et al., 2017; Francisco et al.; 2022; Larsen et al., 2018a, 2018b; Rihs et al., 2013; Scariati et al., 2014). For instance, a recent study by Mancini et al. (2022) found diminished responses to auditory stimuli at theta and gamma frequencies in carriers. Few studies on 16p11.2 CNVs revealed distinct response patterns depending on gene dosage. LeBlanc and Nelson (2016) demonstrated that visual evoked potential components have greater amplitude in 16p11.2 DEL carriers and decreased amplitude in DUP carriers. Meanwhile, Al-Jawahiri et al. (2019) demonstrated increased inter-trials variability in visual brain responses in DEL carriers compared to DUP carriers and controls. Thus, this suggests that atypical neuronal activity is influenced by gene dosage in CNV carriers.

Only a few studies have investigated the distinctive EEG resting-state signatures in carriers of recurrent CNVs. It was demonstrated that beta power was significantly higher in 15q11.2-q13.1 DUP carriers compared to ASD and neurotypical children, while delta power was significantly lower (Frolich et al., 2016; Saravanapandian et al., 2020).

Genetic studies also suggest that CNVs may have critical periods in brain development when their disruptive impact on molecular pathways is greatest. For instance, it appears that genes included in 16p11.2 are expressed early in brain development (Lin et al., 2015). Thus, the influence of CNV on phenotype would be expected to vary across developmental periods. Sex is an important factor influencing how neurodevelopmental disorders present and develop, but it remains underappreciated in research (Nowak & Jacquemont, 2020). It is known that the prevalence of specific neurodevelopmental disorders varies between males and females (Boyle et al., 2011; May et al., 2019). A study by Jacquemont et al. (2014) suggests that the average male brain requires a milder mutational burden to exhibit neurodevelopmental disorders. Therefore, the effects of sex

on CNVs should be further explored with regard to electrophysiological brain characteristics.

To date, only one study in MEG investigated the hypothesis of shared connectivity alterations at rest between CNVs at 9 different loci (Dima et al., 2020). Their findings showed disturbed oscillatory connectivity in the alpha and beta frequency bands in the posterior regions. Thus, we believed that changing the dosage of genes on any segment of the genome may affect a common mechanism altering the development of brain function. A deeper understanding of the neural underpinnings within resting-state EEG networks in pathogenic CNV carriers may have strong implications for the evaluation of alterations in neurodevelopmental disorders.

In this study, we aimed to: (1) identify whether there are differences in resting-state EEG signatures in children with pathogenic CNVs compared to neurotypical children; (2) determine the effect of gene dosage (DEL vs. DUP) on the identified EEG signatures; (3) determine if CNV carriers deviate from the developmental trajectory of the resting-state components; and (4) explore if the identified EEG signatures are modulated by sex. We hypothesized a distinct effect between DEL and DUP carriers on EEG signatures at rest, with larger effect sizes for DEL carriers, and more perturbed resting-state EEG maturational signatures for DEL carriers.

## **2. Materials and Methods**

### ***2.1 Participants***

**CNV carriers cohort.** The data of 109 CNV (66 DEL and 43 DUP) carriers aged from 3 to 17 were obtained from a previously collected dataset from Sainte-Justine Mother and Child University Hospital Center (CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada). CNV carriers were either probands (N = 97), referred to the genetic clinic for the investigation of neurodevelopmental and psychiatric disorders, or siblings of probands (N = 12). In order to analyze the effect of gene dosage, participants carrying both a pathogenic DUP and a pathogenic DEL were excluded from this study. Carriers of sex chromosomes CNVs were also excluded from this study.

**Neurotypical cohorts.** The resting-state EEG raw data of 256 age-matched neurotypical controls were obtained from two datasets: the publicly available Healthy Brain Network (HBN) dataset (Alexander and al., 2017) for children aged from 5 to 17 years (N = 224) and NED laboratory dataset for children aged 4 years (N = 32). Among Healthy Brain Network's participants, only those (1) without a diagnostic, (2) under the age of 18 and (3) with eye-open resting-state EEG data were selected for this study. See Alexander et al. (2017) for recruitment, inclusion/exclusion criteria and quality checks.

**Table 1** displays the demographics of the study participants.

## ***2.2 Genetic analysis and CNV annotations.***

Pathogenic CNVs were detected using the Genome-wide chromosomal microarray analysis which is well established as a sensible diagnostic test for genomic identification of CNVs (Martin & Ledbetter, 2017; Miller et al., 2010), and is routinely used in several units of the CHU Sainte-Justine. Sixty-nine recurrent and nonrecurrent pathogenic CNVs (50-500 Kb) were identified in this study sample (36 DEL and 33 DUP; 48% and 40% de novo respectively; 59 loci in total). CNVs are detailed in *SI Appendix, Table S1*. Each CNV carrier had a categorical (DEL vs. DUP) and a continuous (pLI-DEL vs. pLI-DUP) variable associated with the gene dosage of his CNV. The pLI refers to the probability that a given gene is haploinsufficient (i.e. a single functional copy of the gene is not sufficient to produce the standard phenotype). It measures the intolerance to variation of a gene by comparing the proportion of variation observed to that expected from a control cohort (Douard et al., 2021). As an indicator of CNV severity, the pLI helped to identify genes for which a disruptive mutation is of clinical importance (Lek et al., 2016). It has been previously used to predict the effect size of gene dosage on IQ and MRI connectivity (Douard et al., 2021; Huguet et al., 2018; Moreau et al., 2020). The pLI is available for 18,224 genes and ranges from 0 and 1, where 1 means the gene is completely intolerant to the mutation (Lek et al., 2016). The pLI score of a DEL/DUP is the sum of the pLI of genes

with all isoforms contained in the CNV. These DEL and DUP pLI variables were used as two independent main effects in statistical analysis (Douard et al., 2021).

**Table 1.** Participant demographics

	CNV carriers		Controls	p
	Deletions	Duplications		
N	66	43	256	
<b>Age (years)</b>				
Mean (SD)	6.93 (3.37)	8.12 (3.81)	8.87 (3.41)	<b>0.000*</b>
Range (min-max)	3.02-17.4	3.03-17.0	3.92-17.3	
<b>Sex (M/F)</b>	40/26	25/18	140/116	0.662
<b>CNV inheritance (%)</b>				
De novo	47.0	41.9	N/A	
Inherited	36.4	41.9	N/A	
Unknown	16.7	16.3	N/A	
<b>pLI</b>				
Mean (SD)	3.24 (2.46)	5.71 (5.19)	0	<b>0.005*</b>
Range (min-max)	.944-12.6	.0365-25.8		
<b>IQ</b>				
Mean (SD)	77.3 (13.1)	77.5 (13.6)	105.5 (15.9)	<b>0.000*</b>
Range (min-max)	51-106	55-106	70-145	
<b>Diagnostics (N(%))</b>				
ASD	17 (25.8)	14 (35.0)	N/A	
ADHD	21 (31.8)	12 (27.9)	N/A	
Learning disorder	7 (10.6)	4 (9.3)	N/A	
ODD	2 (3.0)	0 (0.0)	N/A	
OCD	2 (3.0)	0 (0.0)	N/A	
Impulse-control and conduct disorders	8 (12.1)	1 (2.3)	N/A	
Developmental language disorder (dysphasia)	13 (19.7)	13 (30.2)	N/A	
Developmental coordination disorder (dyspraxia)	7 (10.6)	5 (11.6)	N/A	
Speech-sound disorder	3 (4.5)	4 (9.3)	N/A	
Social communication disorder	1 (1.5)	0 (0.0)	N/A	
Language delay	12 (18.2)	12 (27.9)	N/A	

Note. pLI, probability of loss-of-function; IQ, intelligence quotient; ASD, autism spectrum disorder; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ODD, oppositional defiant disorder; OCD, obsessive-compulsive disorder. \*p < 0.05

### ***2.3 Protocol and ethical approval***

The study protocol was reviewed and approved by the CHU Sainte-Justine Research Ethics Board. Before data acquisition, study procedures were explained to participants and their legal representatives, and signed informed consent was obtained. Eyes-open resting-state was recorded for 4 minutes while participants were watching a movie without sound and subtitles in order to improve collaboration and reduce motion artifacts through gaze fixation on the screen. To ensure confidentiality, participants' names were anonymized in the database so that their identities would not be associated with the data collected.

### ***2.4 EEG acquisition***

Testing took place in a dark soundproof experimental chamber in the CHU Sainte-Justine. Resting-state EEG was recorded using a high-density EEG system with 128 channels allocated following the international 10-20 system electrode placement (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA; Chatrian et al., 1985). Signals were acquired and processed by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (v. 4.5.4). Impedances were kept under 40 k $\Omega$  (Tucker, 1993). Vertex (Cz) was used as a reference. EEG data were digitized at a sampling rate of 1000 Hz and analog bandpass-filtered from 0.1 to 500 Hz. It should be noted that the same EEG system was used to record HBN cohort data.

### ***2.5 EEG signal preprocessing***

**CNV and NED cohorts.** Off-line preprocessing of CNV carriers and NED controls raw data was carried out in MATLAB (v. 2018b) using EEGLAB interactive toolbox (v. 14.1). Twenty-eight electrodes placed around the neck and face prone to muscular artifacts were removed for all participants (see *SI Appendix*, **Fig. S1** for locations). A bandpass filter of 0.5-150 Hz and a 60 Hz (line frequency noise) notch filter were applied. Channels with SD lower than 2 $\mu$ V and higher than 200 $\mu$ V were automatically rejected. Data scrolling interface was then used to manually exclude noisy channels. Data were re-referenced to an average reference. Biological artifacts (eye blinking, saccades, electrocardiogram signals) were removed using a semi-automatic independent component analysis (ICA). Continuous

EEG signal was segmented into 2-s epochs with a 50% overlap. Epochs with voltage exceeding  $\pm 200\mu\text{V}$  were algorithmically rejected and the remaining epochs with significant artifacts were manually rejected by visual inspection. Noisy channels were then reconstructed by interpolating their signal based on the signals of the good sensors around them using the spherical spline method (i.e. projects the sensor locations onto a unit sphere; Perrin et al., 1989).

**HBN cohort.** We developed a Python script using the MNE package (v. 0.23.0) (81) for automatic preprocessing of HBN raw data following these steps: (1) Remove flat channels with a -3 SD threshold; (2) Apply a high-pass filter at 0.1 Hz and a comb filter at 60 Hz (line frequency noise) and its harmonics (120, 180 and 240 Hz); (3) Create a bipolar reference using E8 and E9 that is associated with eye artifacts; (4) Segment continuous EEG signal into 2-s non-overlapping epochs; (5) Remove bad epochs with an adaptive threshold (Jas et al., 2017); (6) Re-reference to an average reference; (7) Remove the ICA component associated with eye movements using the bipolar reference; (8) Within each epoch, reject and interpolate channels with remaining artifacts using the Autoreject python library (v. 0.3.1; <https://autoreject.github.io>; Jas et al., 2017).

Preprocessing pipelines using MATLAB and Python differences (Lefebvre et al., 2018) were assessed in power spectra analysis across both methods (T-Tests conducted on 8 electrode clusters from 2.5-45 Hz;  $N = 24$ ; p-value correction for false discovery rate). Analysis showed no difference in results from MATLAB and Python preprocessing pipelines ( $p > 0.05$ ; see *SI Appendix, Fig. S1* for electrode clusters, *SI Appendix, Fig. S2* for test results and *Spectral analysis* section for method). Thus, these results assess the robustness and reproducibility of the quantified biomarkers across different analytic approaches.

An average of 92/100 (92%) good channels and 168/309 (54%) seconds of clean signals were kept for DEL carriers, 91/100 (91%) channels and 155/325 (48%) seconds for DUP carriers and 98/100 (98%) channels and 111/180 (62%) seconds for controls.

## ***2.6 EEG signal processing***

Further processing was performed in Python using the MNE package (v. 0.23.0) (Gramfort et al., 2013).

**Current source density.** Current source density (CSD) epochs based on spherical spline surface Laplacian were computed with 50 iterations ( $m=4$ ;  $\lambda=10^{-5}$ ; Kayser & Tenke, 2015a). CSD is a simple and proven mathematical transformation applied to EEG surface potentials that offers critical advantages: (1) it gives a more precise topography by reducing the impact of volume conduction, thus enhancing spatial resolution; (2) its estimates are not influenced by the arbitrary choice of the EEG reference recording site (Kayser & Tenke, 2015a, 2015b).

**Spectral analysis.** Spectral analysis allows the decomposition of a complex EEG signal into its frequency content by calculating oscillations' amplitude at a given frequency. Power spectral density (i.e. power estimation among frequency components; PSD) was estimated using the Welch method (Welch, 1967). The Welch method splits the data into segments, computes a periodogram for each segment and then averages all periodograms. It is a well-known method that allows to reduce the estimation bias in the power spectrum. The Welch method was applied on 2-s sliding windows, smoothed by a Hamming weighting function and half-overlapping across epochs (50%). PSD was also log-transformed for normalization and based on median averaging in order to correct for bias relative to the mean and therefore, get a more robust measure (Gramfort et al., 2013). Instead of using arbitrary frequency bands, the whole spectrum was covered (2.5-45Hz) with 0.5 Hz frequency bins in order to better account for inter-subject variability in frequency distribution (Dumas et al., 2014). The initial fit of the aperiodic slope (1/f-like) was then estimated at each frequency using the FOOOF algorithm (v. 1.0.0) and subtracted from the power spectrum, leaving the power in periodic components (<https://fooof-tools.github.io/fooof/>; Donoghue et al., 2020).

**Functional connectivity analysis.** Functional connectivity measures the statistical dependence between neuronal activities. It allows the exploration of the interaction of



different brain regions integrated in a complex network (van Diessen et al., 2015). Functional connectivity was estimated using a time-averaged weighted phase lag index (wPLI), a robust method that measures the asymmetry of the distribution of phase differences between two signals (Vinck et al., 2011). As opposed to measures such as coherence and phase locking value, this metric takes into account the intrinsic nonlinearity of neural activity and is less sensitive to volume conduction, common sources and montage (van Diessen et al., 2015). The wPLI ranges from 0 to 1, indicating no connection and maximum connection between a given pair of signals, respectively. It was computed across the whole spectrum (2.5-45Hz) and separately for each frequency band of interest: delta (2.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), low alpha (8-10 Hz), high alpha (10-12), low beta (12-20 Hz), high beta (20-30 Hz), gamma (30-45 Hz). The wPLI was estimated for each epoch across all channels, and then averaged over epochs. A Fisher transform was applied to the wPLI values.

### ***2.7 Normative model***

Considering the broad age range of the sample and the fact that brain measures show non-linear changes across childhood and adolescence, spectral and connectivity metrics were corrected from a normative model estimated on the controls using the PyNM package (v. 1.0.0b8; <https://github.com/ppsp-team/PyNM>). Introduced as an alternative to traditional case-control studies, normative modeling is an emerging approach that allows for better accounting of developmental variations by adjusting the distribution of a measure relative to that in a neurotypical population. (Lefebvre et al., 2018; Marquand et al., 2019). Several studies have shown this method to be highly efficient in detecting and mapping distinct patterns of abnormalities in neurodevelopmental disorders (e.g. schizophrenia, ADHD and TSA; Bethlehem et al., 2018; Gur et al., 2014; Kessler et al., 2018; Lefebvre et al., 2018; Wolfers et al., 2018, 2019; Zabihi et al., 2018). Normative modeling addresses the challenges of group average analysis by providing statistical inferences that quantify and characterize the degree to which each individual deviates from the expected pattern (Marquand et al., 2019). The normative model therefore provided metrics similar to a Z-score, by taking into account the underlying heterogeneity of the population, and allowed

for a normalized quantification of the classical developmental trajectory (non-linear correction for age-related variability).

## **2.8 Statistics**

Significant differences were established for all contrasts using a nonparametric spatio-spectral clustering permutation test on a one-way ANOVA in order to correct for simultaneous comparisons and increase statistical power (Dumas et al., 2014; Maris et Oostenveld, 2007). Cluster-permutation is based on the assumption that when a cortical source becomes active, adjacent sensors show similar patterns and correlated activity on similar frequencies. It therefore serves as a less conservative statistic than Bonferroni correction or false discovery rate since it can exploit the spatial structure in the data. Indeed, this method identified clusters defined as neighboring quantities across space (adjacent electrodes) and frequencies (side-by-side frequency bins) that exceeded the threshold critical value of  $|2\sigma|$ . The cluster-statistic was taken as the sum of t-values in a given cluster. Family-wise error rate was controlled by evaluating the cluster-statistic distribution calculated using 1000 Monte-Carlo permutations (Pantazis et al., 2005). For each permutation, the cluster-statistics was computed using the cluster with the maximum sum of t-values. Clusters containing less than three different electrodes or frequency bins were excluded (Dumas et al., 2014). Due to the genomic and phenotypic heterogeneity of this study population, we assessed global connectivity differences between groups by performing one-way ANOVAs on the wPLI averaged on all electrodes separately for each frequency band (p-value correction for false discovery rate). Significant univariate results were followed up with Tukey post-hoc tests.

For further analyses, the average values of the significant clusters of between-group differences were used. The aperiodic signal (for spectral analysis) and outliers were removed. The normative model was then applied. In order to describe the variances of EEG metrics at rest, regression models were generated. In *Model 1*, the genetic status (Carriers vs. Non carriers), sex, age and interaction terms genetic status \* sex and age \* genetic status were integrated into a general linear model to predict PSD/wPLI ( $Y$ ):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 Status + \beta_2 Sex + \beta_3 Age + \beta_4 Status * Sex + \beta_5 Age * Status + \epsilon$$

In order to study gene dosage effect, *Model 2* integrated the gene dosage (DUP vs. DEL vs. Controls), sex, age and interaction terms gene dosage \* sex and age \* gene dosage to predict PSD/wPLI (*Y*):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 Dosage + \beta_2 Sex + \beta_3 Age + \beta_4 Dosage * Sex + \beta_5 Age * Dosage + \epsilon$$

To improve gene dosage comparison, *Model 3* integrated DEL and DUP pLI scores, sex and age as predictors of PSD/wPLI (*Y*):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 Sex + \beta_2 Age + \beta_3 PLI_{Del} + \beta_4 PLI_{Dup} + \epsilon$$

### 3. Results

#### 3.1 Characteristics of the population

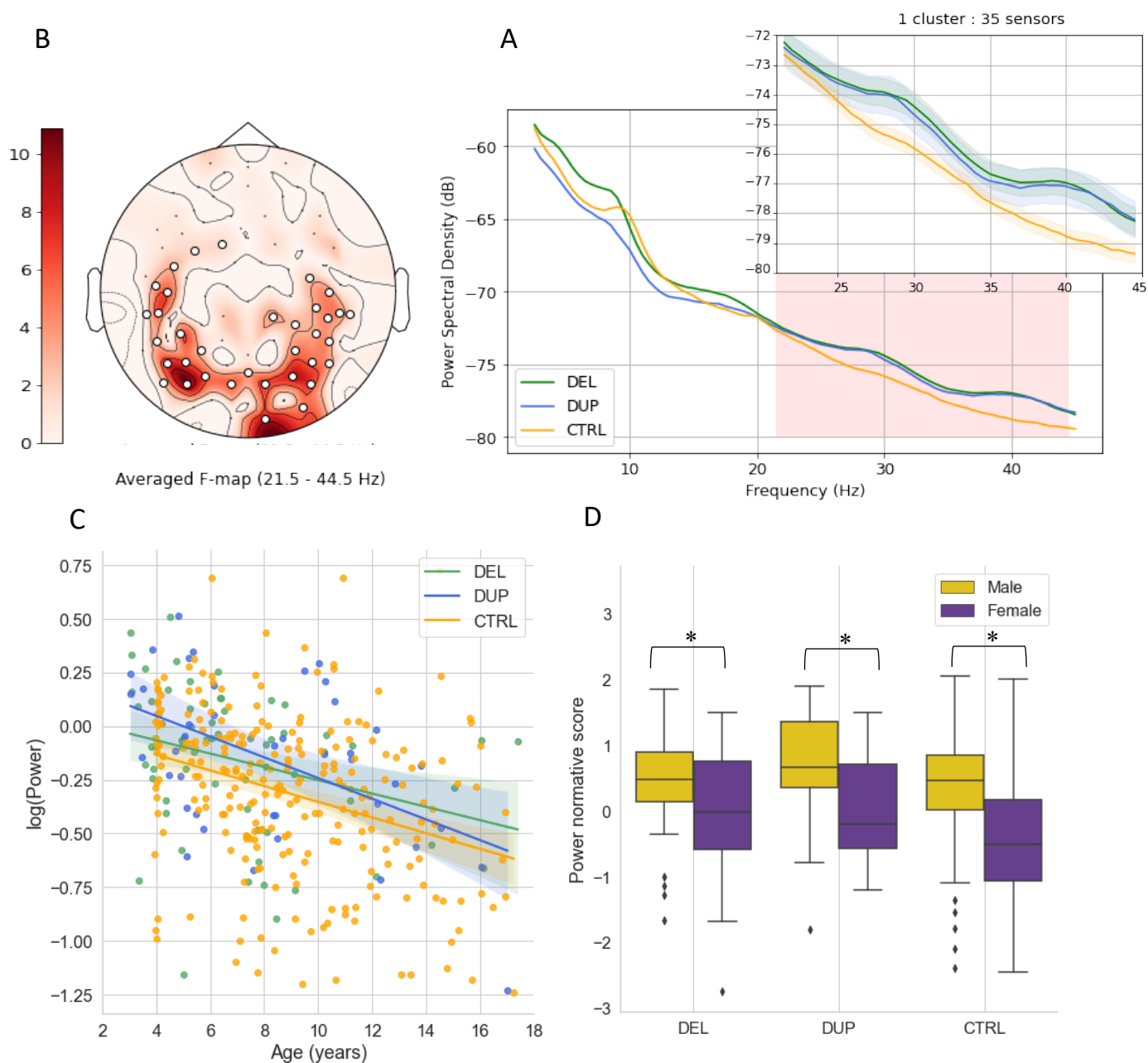
DEL carriers ( $6.93 \pm 3.37$ ) were significantly younger than DUP carriers ( $8.12 \pm 3.81$ ) and controls ( $8.87 \pm 3.41$ ) ( $F(2, 362) = 8.46, p = 0.000, \eta^2_p = 0.04$ ). In each group, there were more male participants than female participants but the male/female ratio did not significantly differ between DEL, DUP and controls ( $X^2(2) = 0.82, p = 0.662$ ). DUP pLI ( $5.71 \pm 5.19$ ) was significantly higher than DEL pLI ( $3.24 \pm 2.46$ ) ( $t(54.5) = -2.91, p = 0.005, d = 0.65$ ). DEL were reported in the literature as more deleterious than DUP (Al-Jawahiri et al., 2019; Horev et al. 2011; Jenkins III et al., 2016; Stefansson et al. 2014). However, since our sample is from a clinical setting, DUP were expected to have higher pLI as they must be more severe in order to lead to a pathology that would lead a patient to seek treatment. DEL and DUP carriers had significantly lower IQs than controls which is expected since they are clinical populations ( $F(2, 193) = 74.4, p = 0.000, \eta^2_p = 0.435$ ). ASD (28%), TDAH (30%), developmental language disorder (24%) and language delay (22%) were the most prevalent diagnoses among carrier participants. Diagnoses description can be found in **Table 1**.

### 3.2 Spectral analysis

Our fine-grained spectral analysis revealed differences between DEL, DUP and controls during rest from 21.5 Hz to 44.5 Hz on 35 electrodes located mainly in the parietal and occipital regions ( $p = 0.015$ , see **Fig. 1 A** and **B**). The post-hoc analysis showed that DEL and DUP had significantly higher amplitudes than controls on this spatio-spectral cluster (DEL-CTRL,  $p = 0.007$ ,  $\eta^2_p = 0.029$ ; DUP-CTRL,  $p = 0.026$ ,  $\eta^2_p = 0.022$ ). There was no difference in amplitude between DEL and DUP.

Following the cluster-based permutation test, the initial fit of the aperiodic slope (1/f-like) was subtracted from the power spectrum, and the average cluster power amplitude was computed to exclude outliers ( $N = 9$ ). A normative model was then applied for a non-linear correction of age (see **Fig. 1 C** and *SI Appendix*, **Fig. S3 B**). See *SI Appendix*, **Fig. 1 A** for the cluster power distribution of each group after normative modeling.

**Table 2** summarizes results from the regression models predicting the cluster power normative score with (1) the genetic status (carriers vs. controls), sex and age; (2) the gene dosage (DEL vs. DUP vs. control), sex and age; and (3) the pLI, sex and age (see *Materials and Methods* section for models' description). The genetic status, DUP gene dosage and sex were significant predictors of the power normative score in the cluster. Carriers showed significantly higher power than controls (*Model 1*). In *Model 2*, the gene dosage effect was significant for DUP but not for DEL. Male participants showed higher power amplitude than females. The principal effect of age was corrected by the normative model (see **Fig. 1 C** and *SI Appendix*, **Fig. S3 B**). Also, interaction terms with sex and age did not predict the cluster power (see **Fig. 1 D** and *SI Appendix*, **Fig. S3 B**). Finally, the DEL and DUP pLIs were not significant predictors of the cluster power (*Model 3*, see *SI Appendix*, **Fig. S3 C**).



**Figure 1.** (A) Power spectra (in dB) at rest from 2.5 to 45 Hz. The pink shaded region represents the significant spatio-spectral cluster of differences between carriers (DEL and DUP) and neurotypical participants (CTRL), 21.5-44.5 Hz,  $p < 0.05$ . (B) Average F-map of the cluster. Sensors from the significant cluster are displayed in white ( $N = 35$ ). (C) EEG power developmental trajectory in DEL, DUP and CTRL in the detected cluster. Note that the power is now associated with oscillatory activity since we removed the aperiodic component from the spectra. The figure shows the log-transformed power depending on age (in years). Age is a significant predictor of the power ( $\beta = -0.035$ ,  $p = 0.000$ , CI [-0.045, -0.025]). Shaded regions represent the standard error. (D) Normative score of the EEG power by sex in DEL, DUP and CTRL in the detected cluster. Male participants had a greater power on the significant cluster than female participants regardless of the group ( $\beta = 0.794$ ,  $p = 0.000$ , CI [0.568, 1.020]).

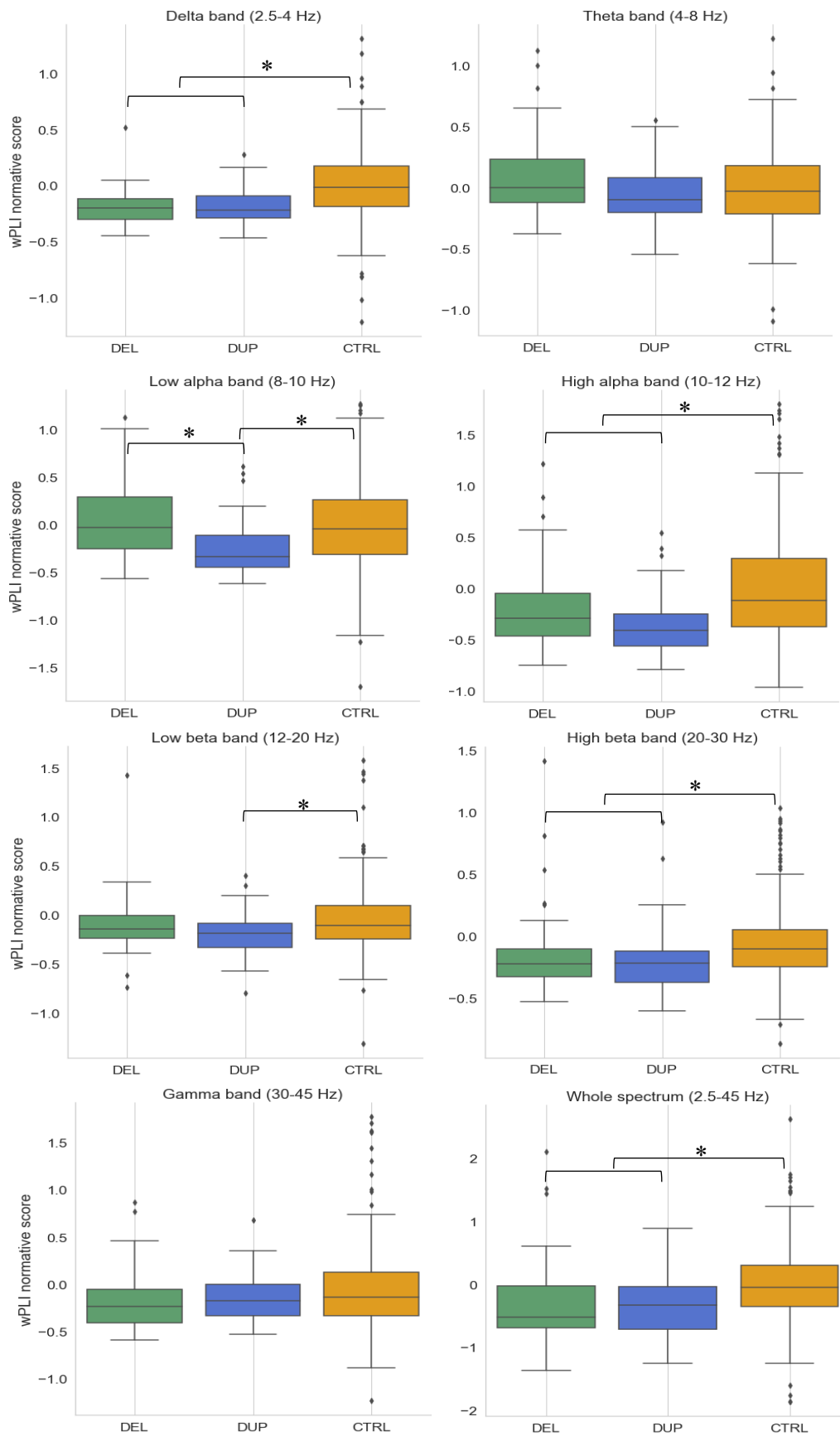
**Table 2.** Effect size of genetic status, gene dosage, sex and age on the normative score of the EEG power in CNV carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls in the detected cluster.

Model	Controls vs.	B	Std. Error	Z	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
1	(Constant)	-0.500	0.177	-2.818	<b>0.005*</b>	-0.847	-0.152	
	Genetic status	Carriers	0.559	0.284	1.968	<b>0.049*</b>	0.002	1.115
	Sex		0.794	0.115	6.893	<b>0.000*</b>	0.568	1.020
	Age		0.007	0.017	0.407	0.684	-0.026	0.040
	Age * genetic status	Carriers	-0.017	0.029	-0.588	0.556	-0.075	0.040
	Sex * genetic status	Carriers	-0.283	0.211	-1.340	0.180	-0.696	0.131
	R <sup>2</sup>		<b>0.065</b>					
BIC		<b>962.4</b>						
2	(Constant)	-0.500	0.177	-2.819	<b>0.005*</b>	-0.847	-0.152	
	Genetic status	DEL	0.379	0.346	1.095	0.274	-0.299	1.057
	Genetic status	DUP	0.882	0.388	2.271	<b>0.023*</b>	0.121	1.643
	Sex		0.794	0.115	6.896	<b>0.000*</b>	0.569	1.020
	Age		0.000	0.000	0.407	0.684	-0.000	0.000
	Age * genetic status	DEL	0.000	0.000	0.207	0.836	-0.000	0.000
	Age * genetic status	DUP	0.000	0.000	-1.522	0.128	-0.000	0.000
	Sex * genetic status	DEL	-0.367	0.254	-1.445	0.148	-0.866	0.131
	Sex * genetic status	DUP	-0.060	0.310	-0.194	0.846	-0.667	0.547
	R <sup>2</sup>		<b>0.068</b>					
BIC		<b>976.7</b>						
3	(Constant)	-0.338	0.144	-2.350	<b>0.019*</b>	-0.620	-0.056	
	Sex		0.725	0.097	7.489	<b>0.000*</b>	0.535	0.914
	Age		-0.000	0.000	-0.282	0.778	-0.000	0.000
	pLI-DEL		0.044	0.030	1.496	0.135	-0.014	0.102
	pLI-DUP		0.030	0.019	1.611	0.107	-0.007	0.067
	R <sup>2</sup>		<b>0.061</b>					
BIC		<b>954.3</b>						

Note. DEL, deletion carriers; DUP, duplication carriers; pLI, probability of loss-of-function; \*p<0.05

### 3.3 Connectivity analysis

The cluster-based permutation test over all frequencies and pairs of electrodes revealed no differences between DEL, DUP and controls wPLI at rest. The average wPLI on pairs of electrodes was then computed by band to exclude participant outliers (delta band, N = 5; theta band, N = 7; low alpha band, N = 1; high alpha band, N = 3; low beta band, N = 10; high beta band, N = 7; gamma band, N = 11; whole spectrum, N = 2) and the normative model was applied (see *SI Appendix*, **Fig. S4** for developmental trajectories of wPLI before applying the normative model). Our comparison of the wPLI normative score averaged on all connections showed group differences in the whole spectrum (2.5-45 Hz) and separately for each frequency band except theta and gamma bands (see **Table 3** and **Fig. 2**).



**Figure 2.** wPLI normative score distribution (averaged over all connections) by frequency band in carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls (CTRL). \* $p < 0.05$

**Table 3.** ANOVA analyses of the averaged wPLI normative score between DEL, DUP and neurotypical controls across frequency bands.

Frequency band	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	$\eta^2_p$
Delta (2.5-4 Hz)	2.43	2	1.22	17.9	<b>0.000*</b>	0.092
Theta (4-8 Hz)	0.43	2	0.21	2.47	0.086	0.014
Low Alpha (8-10 Hz)	1.98	2	0.99	5.92	<b>0.004*</b>	0.032
High Alpha (10-12 Hz)	5.07	2	2.53	12.3	<b>0.000*</b>	0.065
Low Beta (12-20 Hz)	0.87	2	0.44	6.60	<b>0.003*</b>	0.036
High Beta (20-30 Hz)	1.13	2	0.56	6.58	<b>0.003*</b>	0.036
Gamma (30-45 Hz)	0.63	2	0.31	2.83	0.070	0.016
Total Spectrum (2.5-45 Hz)	8.39	2	4.20	16.6	<b>0.000*</b>	0.087

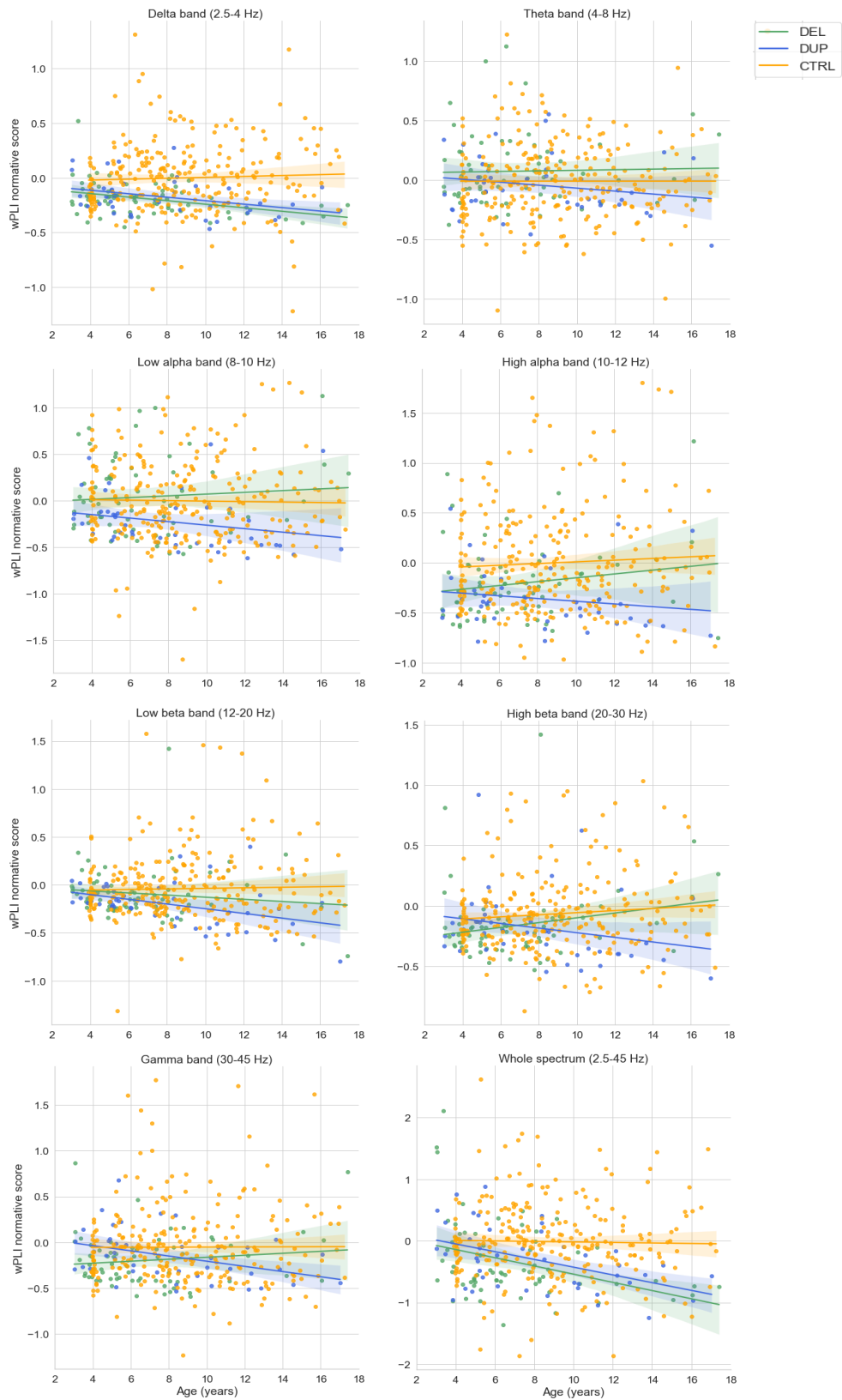
Note. \* $p < 0.05$

The post-hoc analyses revealed that DEL and DUP had lower wPLI normative scores in the whole spectrum (2.5-45 Hz; DEL-CTRL,  $p = 0.001$ ,  $\eta^2_p = 0.041$ ; DUP-CTRL,  $p = 0.026$ ,  $\eta^2_p = 0.023$ ), and more specifically in delta (2.5-4 Hz; DEL-CTRL,  $p = 0.000$ ,  $\eta^2_p = 0.073$ ; DUP-CTRL,  $p = 0.000$ ,  $\eta^2_p = 0.043$ ), high alpha (10-12 Hz; DEL-CTRL,  $p = 0.008$ ,  $\eta^2_p = 0.026$ ; DUP-CTRL,  $p = 0.000$ ,  $\eta^2_p = 0.059$ ) and high beta bands (20-30 Hz; DEL-CTRL,  $p = 0.016$ ,  $\eta^2_p = 0.024$ ; DUP-CTRL,  $p = 0.016$ ,  $\eta^2_p = 0.024$ ). DEL and DUP did not significantly differ at these frequencies. DUP had lower wPLI normative scores than DEL and controls in the low alpha band (8-10 Hz; DEL-DUP,  $p = 0.005$ ,  $\eta^2_p = 0.106$ ; DUP-CTRL,  $p = 0.004$ ,  $\eta^2_p = 0.034$ ) and than controls in the low beta band (12-20 Hz;  $p = 0.001$ ,  $\eta^2_p = 0.038$ ). There were no significant differences between groups in the theta (4-8 Hz) and gamma (30-45 Hz) bands.

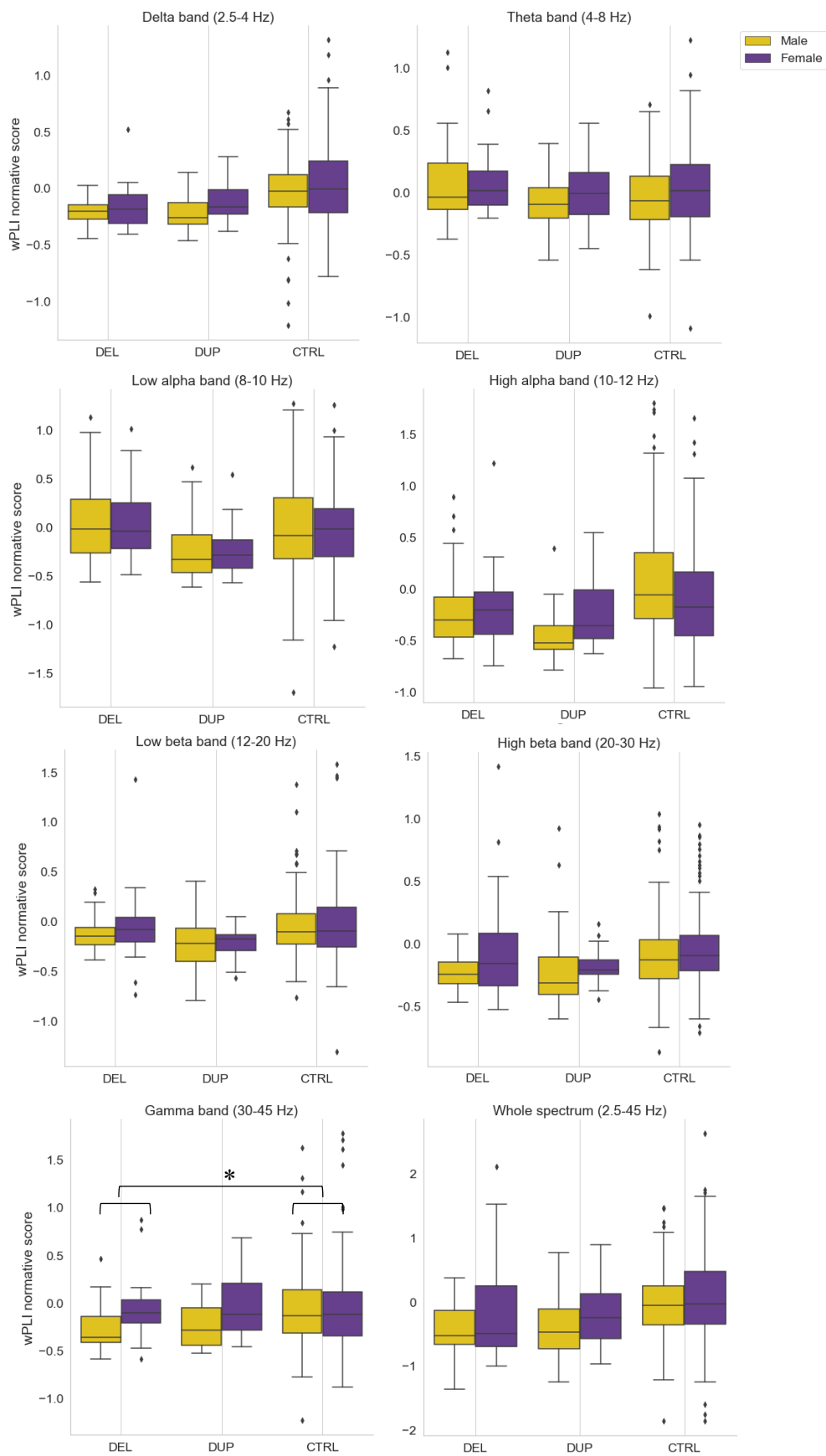
**Supplementary Table S2** summarizes results from the regression models predicting the wPLI normative score at each frequency band with (1) the genetic status (carriers vs. controls), sex and age; (2) the gene dosage (DEL vs. DUP vs. control), sex and age; and (3) the pLI, sex and age (see *Materials and Methods* for models' description). The interaction term *Age \* Genetic status* was a significant predictor of the wPLI normative score in the whole spectrum, and more specifically in delta and low beta bands (*Model 1*). Older CNV carriers showed significantly lower connectivity than controls and this effect is mostly driven by DEL at delta frequencies and by DUP at low beta frequencies (*Model*



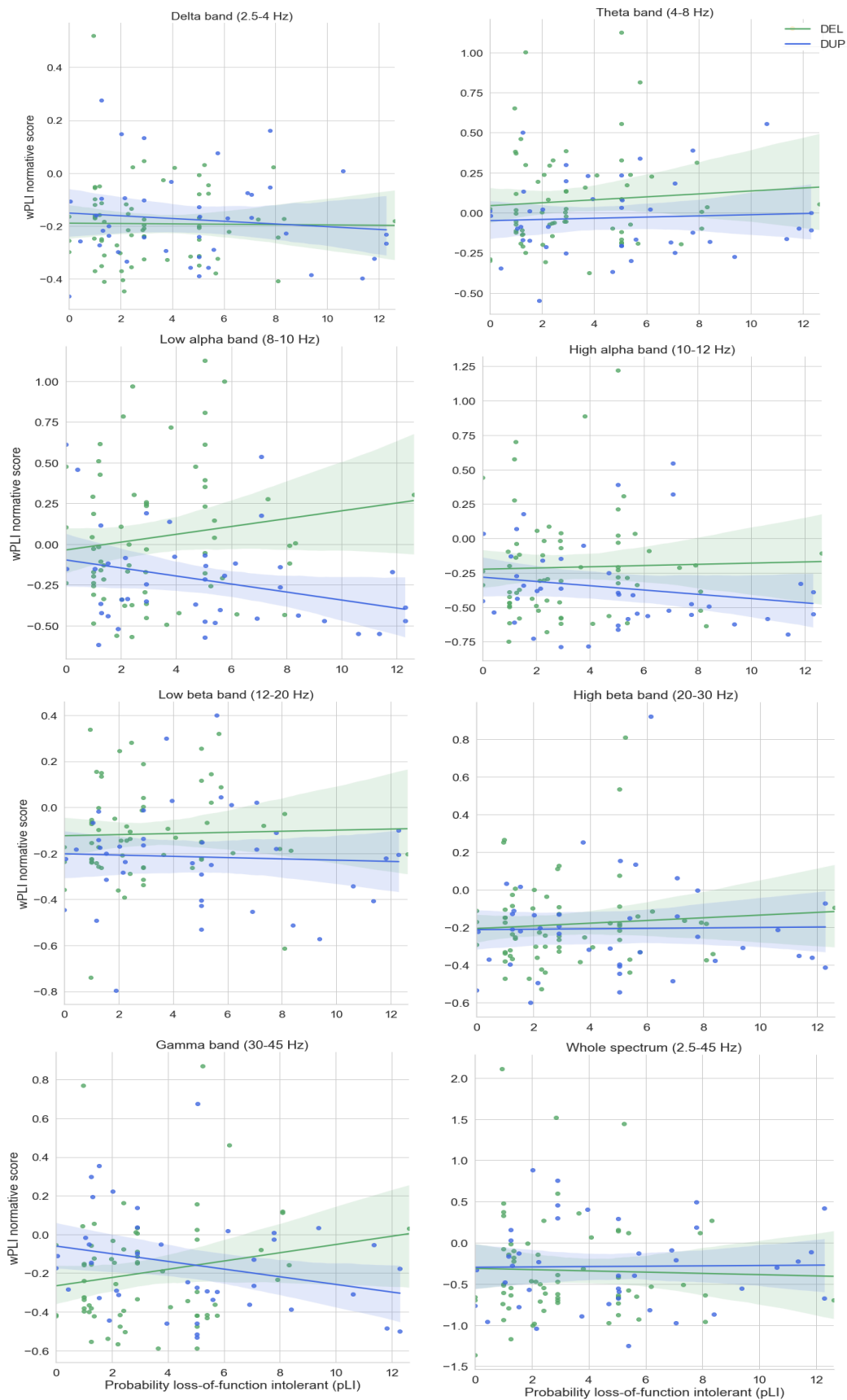
2, see **Fig. 3**). Younger CNV carriers had scores similar to those of controls. A similar tendency ( $p = 0.054$ ) was also observable at high beta frequencies for DUP carriers. The interaction term *Sex \* Genetic status* is a significant predictor of the wPLI normative score in the gamma band (*Model 1*). Male CNV carriers showed significantly lower connectivity than female CNV carriers while controls' connectivity did not differ by sex. This effect is mostly driven by DEL carriers (*Model 2*, see **Fig. 4**). A similar tendency ( $p = 0.057$ ) was also observable in high alpha frequencies for DUP carriers. Finally, only the pLI-DUP was a significant predictor of the wPLI normative score in the low alpha band (*Model 3*). The wPLI normative score decreased as the pLI-DUP increased (see **Fig. 5**).



**Figure 3.** wPLI developmental trajectory by frequency band in carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls (CTRL). The figure shows the wPLI normative score (averaged over all connections) depending on age (in years). Carriers in the whole spectrum ( $\beta = -0.060$ ,  $p = 0.002$ , CI [-0.098, -0.022]), DEL in delta band ( $\beta = -0.022$ ,  $p = 0.042$ , CI [-0.043, -0.001]) and DUP in low beta band ( $\beta = -0.023$ ,  $p = 0.044$ , CI [-0.046, -0.001]) differentiate from controls as age increase. Shaded regions represent the standard error.



**Figure 4.** Normative score of the wPLI (averaged over all connections) by sex in DEL, DUP and controls (CTRL). Male DUP carriers have a reduced wPLI normative score than female DUP carriers and CTRL ( $\beta = -0.240$ ,  $p = 0.011$ , CI [-0.423, -0.056]).



**Figure 5.** Normative score of the wPLI (averaged over all connections) depending on pLI in DEL and DUP carriers. The wPLI normative score in the low alpha band decreases as the pLI-DUP increases ( $\beta = -0.028$ ,  $p = 0.029$ , CI  $[-0.053, -0.003]$ ) Shaded regions represent the standard error. The pLI score of a DEL/DUP is the sum of the pLI of genes with all isoforms contained in the CNV.

## 4. Discussion

Our goal was to determine resting-state EEG signatures in a well powered cohort of children carriers of pathogenic CNVs, to examine the effect of gene dosage (DEL vs. DUP) on functional brain anomalies. Furthermore, we investigated how brain signal of individuals with pathogenic CNVs evolve through development and how they are modulated by sex.

Increased beta and gamma power in posterior regions and global patterns of under-connectivity at distinct temporal scales were found in DEL and DUP carriers compared to neurotypical controls. The distinctive connectivity perturbations were found to be most prominent at older ages. Taken together, our findings demonstrate resting-state EEG alterations shared between different recurrent and rare pathogenic CNVs associated with neurodevelopmental disorders. These are in line with emerging literature proposing common neurobiological substrates for mental disorders (Goodkind et al., 2015; Moreau et al., 2020). Convergent neural alterations may help clarify what mechanisms link CNVs at different loci to a shared disorder.

### *4.1 Spectral characteristics of CNV carriers*

Increased beta and gamma power in posterior regions was found as a common signature of CNVs carriers for both DEL and DUP carriers. The general linear model may have failed to detect the difference between DEL and controls due to its complexity, which limits its robustness. Indeed, in a model without sex and age covariables, both DUP ( $\beta = 0.160, p = 0.009$ ) and DEL ( $\beta = 0.155, p = 0.002$ ) are significant predictors.

Our results are consistent with those of Frohlich et al. (2016) and Dangles et al. (2022) showing higher beta power at rest in children carriers of the 15q11.2-q13.1 DUP. Saravanapandian et al (2020) stated that spontaneous and large amplitude beta oscillations are an EEG biomarker for carriers of this DUP. Similar results were also shown in 16p11.2 DEL carriers (Hinkley et al., 2019). Atypical beta and gamma power was found in several neurodevelopmental diagnoses including ASD (Coben et al., 2008; Orekhova et al. 2007; Wang et al., 2013) and fragile X syndrome (Lovelace et al., 2018; Proteau-Lemieux et al.,

2021; Smith et al., 2021; Wilkinson & Nelson, 2021). Moreover, the increase in beta and gamma power has become a generally accepted marker of schizophrenia (Baradits et al., 2019; Venables et al., 2009; White & Siegel, 2016). SYNGAP1 mutations, a rare condition causing intellectual disability and ASD, have also been associated with increased beta and gamma power (Carreño-Muños et al., 2022; Côté et al., 2021)

Pathogenic CNVs appear to affect the sensorimotor-association gradient, a macroscopic structure that is robust across different modalities and types of analyses (Burt et al., 2018; Sydnor et al., 2021). Our findings in EEG power in the occipital and parietal regions are thus in line with current literature.

#### ***4.2 Connectivity characteristics of CNV carriers***

The cluster-based permutation analysis did not identify specific atypical architectures in the strength of the connections between electrode pairs. However, an overall reduced connectivity at rest was observed in CNV carriers in the whole spectrum and at delta, alpha and beta frequencies. It seems coherent that atypical connectivity signatures were general as they are convergent across multiple CNVs and heterogeneous clinical phenotypes. Our findings replicate those of Dima et al. (2020) on 14 recurrent and rare CNVs (16p11.2, 22q11.2, 17q12, 15q13.1-13.3, 15q11.2, 15q11.2q12, 3q29, 2p16.3, 1q21.1 loci) which found alpha- and beta-band oscillatory dysconnectivity in carriers. The deficits in information integration at the neural and cognitive levels found in neurodevelopmental disorders may be the results of under-functioning neural circuitry caused by the CNVs (under-connectivity theory; Just et al., 2004, 2007). Our results are also in agreement with Moreau et al. (2020, 2021) studies on 16p11.2, 22q11.2, 1q21.1, 15q11.2 and 2q13 CNVs in that we found a reorganization of global connectivity irrespective of where CNVs occur in the genome with additional precision in the spectral scale. Previous studies also demonstrated various resting-state architectures of under-connectivity in several neurodevelopmental disorders (Coben et al., 2008; Friston et al., 2016; O'Reilly et al., 2017; Wang et al., 2017).

### ***4.3 Gene dosage effect***

We aimed to determine whether DEL and DUP carriers show different atypical resting-state EEG signals, which would indicate gene-dosage effects play a differential role in neurodevelopment. It is documented that DEL and DUP have opposite effects on body weight, head circumference, brain volume, and basic sensorial processing (Jacquemont et al., 2011; Jenkins III et al., 2016; Leblanc & Nelson, 2016; Qureshi et al., 2014; Shinawi et al., 2010).

Although both DEL and DUP differ from controls, our analyses did not indicate an effect of gene dosage on the power spectral density of brain activity at rest. Nevertheless, our analyses revealed patterns of global connectivity at rest dependent on gene dosage at low alpha (8-10 Hz) and beta (12-20 Hz) frequencies. Emerging evidence in the literature suggests that the consequences of pathogenic DEL on phenotype and brain function are more severe than those of DUP (Horev et al. 2011; Jenkins III et al., 2016; Stefansson et al. 2014). However, our results showed a connectivity at rest more perturbed in DUP. As mentioned above, since our sample is from a clinical setting, DUP were expected to be more severe in order to lead to a pathology that would lead a patient to seek treatment. This hypothesis is supported by DUP pLI, indicating the mutation's severity, being significantly higher than DEL. Interestingly, DEL and DUP carriers connectivity can only be differentiated from each other in low alpha frequencies with DUP showing lower connectivity than DEL. The discrepancy of DUP from controls being more marked than that between DEL and controls in low beta frequencies also suggests that DUP lead to greater connectivity alterations. The distinct patterns of DEL and DUP connectivity may offer insight into the brain organization differences between the two genetic conditions and the potential for EEG to differentiate between the neurophysiological processes affected by the two genetic conditions.

To study the effect of gene dosage, we tested some models which were initially developed to estimate the effect size of gene dosage on IQ and MRI connectivity (Douard et al., 2021; Huguet et al., 2018; Moreau et al., 2020). Our results did not demonstrate that DEL and DUP pLI are able to better predict the effect of gene dosage on EEG spectral and connectivity metrics at rest. It is therefore possible that the intolerance to

haploinsufficiency (measured by pLI) approach is not adapted to EEG activity, but additional evidence would be necessary to confirm this hypothesis.

#### ***4.4 Resting-state EEG developmental trajectories in CNV carriers***

Our study provided an investigation of the age-related effects of pathogenic DEL and DUP on brain function between the ages of 3 and 17 years. Results from the literature differ: while Mancini et al. (2022) showed an age-related decrease in the gamma auditory steady-state response at the transition from adolescence to adulthood in carriers of the 22q11.2 DEL, Cárdenas-de-la-Parra et al. (2019) showed that brain anatomical differences related to 16p11.2 CNVs were already present at 5 years of age and stable for up to 23 years. Similarly, it was demonstrated that anatomical alterations in subcortical and surface area in 22q11.2 DEL carriers were stable from 5 to 65 years (Sun et al., 2018).

After a rigorous correction of the neurotypical developmental trajectory of EEG power, our findings do not indicate a critical period during which the impact of CNVs is most significant. Our results instead showed an early onset of brain changes that remain stable across childhood and adolescence. However, significant developmental brain changes occur before the age of 3 years. It would therefore be interesting to see if there is an earlier stage of development during which mutation-induced effects would be most detrimental to beta and gamma power. Nonetheless, consistent with Mancini et al. (2022), our analyses revealed a reduction of global connectivity with age in the whole spectrum in CNV carriers, suggesting a divergent developmental trajectory of resting-state, particularly in delta and low beta frequencies. It has been proposed that disturbances in adolescent brain maturation may be significantly involved in the pathophysiology of schizophrenia (Uhlhaas and Singer, 2011). In our sample, the descending trend was most prominent at older ages which corresponds to the onset period of schizophrenia's symptomatology. Several CNVs have been found to potentially contribute to the onset of schizophrenia including several loci that were included in our sample (i.e., 1q21.1, 16p11.2, 22q11.2) (Marshall et al., 2017). However, in this study, no relative contribution from a specific CNV can account for the results and no participant presented with a schizophrenia diagnosis. All in all, this study's results point to potential developmental impairments in



the circuitry underlying the maturation of neural oscillations in CNV carriers during adolescence. Furthermore, it would be relevant to investigate if these age-related changes in resting-state connectivity persist into adulthood.

#### ***4.5 Sex modulation***

We aimed to explore the modulation effect of sex on the EEG signatures at rest. We did not find any interaction with sex in our spectral analysis. However, our connectivity results suggest that male carriers (particularly DEL) had a reduced connectivity compared to female carriers and controls in gamma frequencies. An increased prevalence in males has been observed across different neurodevelopmental disorders (Fombonne, 2009). Existing literature also showed that males are more likely to be referred for genetic testing than females carrying the same CNV. Studies on the 16p11.2 CNVs have reported a 2-fold increase in the frequency of males for both DEL and DUP (Jacquemont et al., 2011; Zufferey et al., 2012). Our findings thus raise the hypothesis that a disruption of the neural circuitry at gamma frequencies in male CNV carriers may contribute to the overrepresentation of males in neurodevelopmental disorders. However, additional evidence would be necessary to confirm this hypothesis.

#### ***4.6 Limitations***

We must acknowledge some limitations of our study. We have decided to perform eyes-open resting-state, since many individuals with neurodevelopmental disorders are not able to perform the eyes-closed condition. However, it has been brought up that the eyes-open resting state condition is highly variable as visual input and attention are likely to vary across subjects during recording, suggesting eyes-closed as a more uniform condition (Newson and Thiagarajan, 2019). Therefore, it would be interesting to compare the two resting-state conditions in further research. Moreover, the EEG paradigm differed between the CNV/NED and HBN cohorts (i.e. static fixation cross vs. silent movie). Therefore we cannot rule out the possibility of methodological biases. A semi-automatic MATLAB pipeline for the CNV/NED cohorts and a purely automatic pipeline in Python for the HBN cohort were used to preprocess the EEG data. Since no difference between the results obtained from Python and MATLAB preprocessing pipelines has been demonstrated, our

results assess the robustness and reproducibility of the quantified biomarkers across different analytic approaches. We are also reporting cross-sectional data, so it would be pertinent to confirm our results on developmental trajectories by longitudinal studies. Although variability within CNV carriers may have obscured specific effects, the detection of group effects indicates robust EEG alterations across distinct genotypes and phenotypes.

#### ***4.7 Conclusion***

In this study, we demonstrated that CNV carriers present resting-state EEG alterations at the spectral and connectivity levels. First, pathogenic CNVs lead to long-lasting posterior oscillatory abnormalities in the beta and gamma frequencies, independent of their gene dosage. Second, we found gene-dosage driven under-connectivity patterns at distinctive spectral scales. Functional connectivity at low alpha frequencies can potentially help us better understand brain organization differences between DEL and DUP carriers. Adolescence appears to be a critical stage of development during which mutation-induced effects would be most detrimental to brain connectivity. This is the first EEG study that offers generalizable spectral and connectivity signatures for multiple pathogenic CNVs, both rare and recurrent. Our study adds to a growing understanding of how pathogenic CNVs disrupt brain homeostasis in ways that lead to the neuropsychological profiles observed in clinical disorders. It also opens the possibility of electrophysiological biomarkers shared across multiple pathogenic CNVs. It would be interesting for future research to investigate the relationship between resting-state EEG signatures and genetic burden scores other than pLI (e.g. the loss-of-function observed/expected upper bound fraction, LOEUF; Karczewski et al., 2020) in carriers of pathogenic CNVs.

#### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

#### **Funding Source**

This research was supported by a grant from Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (Grant DCO150GP, NPI SL) and a grant from Brain Canada Multi-Investigator initiative (NPI SJ, co-INV SL). GD is funded by the Institute for Data Valorization (Grant CF00137433), Montreal, and the Fonds de Recherche du Québec (Grant 285289).

Computations were made on the supercomputers Beluga and Narval managed by Calcul Quebec and the Digital Research Alliance of Canada.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the funding sources and the participating families. We thank Valérie Côté, Aubrée Boulet-Craig, Fanny Thebault-Dagher and Elise Douard for their contribution to data collection. We also thank Kristian Agbogba, Harshit Bokadia, Adrien Carrel, Thomas Segré and Ugo Muhieddine for their contribution to data preprocessing.

## 5. References

- Al-Jawahiri, R., Jones, M. et Milne, E. (2019). Atypical neural variability in carriers of 16p11.2 copy number variants. *Autism Research*, 12(9), 1322-33. [10.1002/aur.2166](https://doi.org/10.1002/aur.2166)
- Alexander, L. M., Escalera, J., Ai, L., Andreotti, C., Febre, K., Mangone, A., Vega-Potler, N., Langer, N., Alexander, A., Kovacs, M., Litke, S., O'Hagan, B., Andersen, J., Bronstein, B., Bui, A., Bushey, M., Butler, H., Castagna, V., Camacho, N., Chan, E., ... Milham, M. P. (2017). An open resource for transdiagnostic research in pediatric mental health and learning disorders. *Scientific data*, 4, 170181. [10.1038/sdata.2017.181](https://doi.org/10.1038/sdata.2017.181)
- Baradits, M., Kakuszi, B., Bálint, S., Fullajtár, M., Mód, L., Bitter, I., & Czobor, P. (2019). Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 269(4), 429–37. [10.1007/s00406-018-0889-z](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0889-z)
- Bethlehem, R., Seidlitz, J., Romero-Garcia, R. & Lombardo, M. (2018). Using normative age modelling to isolate subsets of individuals with autism expressing highly age-atypical cortical thickness features. *BioRxiv*, 1–23. [10.1101/252593](https://doi.org/10.1101/252593)
- Biria, M., Tomescu, M. I., Custo, A., Cantonas, L. M., Song, K. W., Schneider, M., Murray, M. M., Eliez, S., Michel, C. M., & Rihs, T. A. (2017). Visual processing deficits in 22q11.2 Deletion Syndrome. *NeuroImage : Clinical*, 17, 976–86. [10.1016/j.nicl.2017.12.028](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.028)
- Boyle, C. A., Boulet, S., Schieve, L. A., Cohen, R. A., Blumberg, S. J., Yeargin-Allsopp, M., Visser, S., & Kogan, M. D. (2011). Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*, 127(6), 1034–42. [10.1542/peds.2010-2989](https://doi.org/10.1542/peds.2010-2989)
- Burt, J. B., Demirtaş, M., Eckner, W. J., Navejar, N. M., Ji, J. L., Martin, W. J., Bernacchia, A., Anticevic, A., & Murray, J. D. (2018). Hierarchy of transcriptomic specialization across human cortex captured by structural neuroimaging topography. *Nature neuroscience*, 21(9), 1251–9. [10.1038/s41593-018-0195-0](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0195-0)
- Cárdenas-de-la-Parra, A., Martin-Brevet, S., Moreau, C., Rodriguez-Herreros, B., Fonov, V. S., Maillard, A. M., Zürcher, N. R., 16p11.2 European Consortium, Hadjikhani, N., Beckmann, J. S., Reymond, A., Draganski, B., Jacquemont, S., & Collins, D. L. (2019). Developmental trajectories of neuroanatomical alterations associated with the 16p11.2 Copy Number Variations. *NeuroImage*, 203, 116155. [10.1016/j.neuroimage.2019.116155](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116155)
- Carreño-Muñoz, M. I., Chattopadhyaya, B., Agbogba, K., Côté, V., Wang, S., Lévesque, M., Avoli, M., Michaud, J. L., Lippé, S., & Di Cristo, G. (2022). Sensory processing dysregulations as reliable translational biomarkers in SYNGAP1 haploinsufficiency. *Brain*, 145(2), 754–69. [10.1093/brain/awab329](https://doi.org/10.1093/brain/awab329)
- Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1988). Modified nomenclature for the "10%" electrode system. *Journal of clinical neurophysiology*, 5(2), 183–6.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., & Johnstone, S. (2020). Resting state EEG power research in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A review update. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(7), 1463–1479. [10.1016/j.clinph.2020.03.029](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.029)

- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clinical neurophysiology*, *119*(5), 1002–9. [10.1016/j.clinph.2008.01.013](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.013)
- Côté, V., Knoth, I. S., Agbogba, K., Vannasing, P., Côté, L., Major, P., Michaud, J. L., Barlaam, F., & Lippé, S. (2021). Differential auditory brain response abnormalities in two intellectual disability conditions: SYNGAP1 mutations and Down syndrome. *Clinical Neurophysiology*, *132*(8), 1802–12. [10.1016/j.clinph.2021.03.054](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.054)
- Debbané, M., Lazouret, M., Lagioia, A., Schneider, M., Van De Ville, D., & Eliez, S. (2012). Resting-state networks in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: associations with prodromal symptoms and executive functions. *Schizophrenia research*, *139*(1-3), 33–39. [10.1016/j.schres.2012.05.021](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.021)
- Dima, D. C., Adams, R., Linden, S. C., Baird, A., Smith, J., Foley, S., Perry, G., Routley, B. C., Magazzini, L., Drakesmith, M., Williams, N., Doherty, J., van den Bree, M., Owen, M. J., Hall, J., Linden, D., & Singh, K. D. (2020). Electrophysiological network alterations in adults with copy number variants associated with high neurodevelopmental risk. *Translational psychiatry*, *10*(1), 324. [10.1038/s41398-020-00998-w](https://doi.org/10.1038/s41398-020-00998-w)
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A. H., Wallis, J. D., Knight, R. T., Shestyuk, A., & Voytek, B. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature neuroscience*, *23*(12), 1655–65. [10.1038/s41593-020-00744-x](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x)
- Douard, E., Zeribi, A., Schramm, C., Tamer, P., Loum, M. A., Nowak, S., Saci, Z., Lord, M. P., Rodríguez-Herreros, B., Jean-Louis, M., Moreau, C., Loth, E., Schumann, G., Pausova, Z., Elsabbagh, M., Almasy, L., Glahn, D. C., Bourgeron, T., Labbe, A., Paus, T., ... Jacquemont, S. (2021). Effect Sizes of Deletions and Duplications on Autism Risk Across the Genome. *The American journal of psychiatry*, *178*(1), 87–98. [10.1176/appi.ajp.2020.19080834](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080834)
- Dumas, G., Soussignan, R., Hugueville, L., Martinerie, J., & Nadel, J. (2014). Revisiting mu suppression in autism spectrum disorder. *Brain research*, *1585*, 108–119. [10.1016/j.brainres.2014.08.035](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.035)
- Francisco, A. A., Foxe, J. J., Horsthuis, D. J., & Molholm, S. (2022). Early visual processing and adaptation as markers of disease, not vulnerability: EEG evidence from 22q11.2 deletion syndrome, a population at high risk for schizophrenia. *Schizophrenia*, *8*(1), 28. [10.1038/s41537-022-00240-0](https://doi.org/10.1038/s41537-022-00240-0)
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, *65*(6), 591–8. [10.1203/PDR.0b013e31819e7203](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203)
- Friston, K., Brown, H. R., Siemerkus, J., & Stephan, K. E. (2016). The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophrenia research*, *176*(2-3), 83–94. [10.1016/j.schres.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.014)
- Frohlich, J., Senturk, D., Saravanapandian, V., Golshani, P., Reiter, L. T., Sankar, R., Thibert, R. L., DiStefano, C., Huberty, S., Cook, E. H., & Jeste, S. S. (2016). A Quantitative Electrophysiological Biomarker of Duplication 15q11.2-q13.1 Syndrome. *PLoS one*, *11*(12), e0167179. [10.1371/journal.pone.0167179](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167179)

- Furlong, S., Cohen, J. R., Hopfinger, J., Snyder, J., Robertson, M. M., & Sheridan, M. A. (2021). Resting-state EEG Connectivity in Young Children with ADHD. *Journal of clinical child and adolescent psychology*, 50(6), 746–62. [10.1080/15374416.2020.1796680](https://doi.org/10.1080/15374416.2020.1796680)
- Girirajan, S., Brkanac, Z., Coe, B. P., Baker, C., Vives, L., Vu, T. H., Shafer, N., Bernier, R., Ferrero, G. B., Silengo, M., Warren, S. T., Moreno, C. S., Fichera, M., Romano, C., Raskind, W. H., & Eichler, E. E. (2011). Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS genetics*, 7(11), e1002334. [10.1371/journal.pgen.1002334](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002334)
- Girirajan, S., Dennis, M. Y., Baker, C., Malig, M., Coe, B. P., Campbell, C. D., Mark, K., Vu, T. H., Alkan, C., Cheng, Z., Biesecker, L. G., Bernier, R., & Eichler, E. E. (2013). Refinement and discovery of new hotspots of copy-number variation associated with autism spectrum disorder. *American journal of human genetics*, 92(2), 221–37. [10.1016/j.ajhg.2012.12.016](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.12.016)
- Glessner, J. T., Connolly, J. J., & Hakonarson, H. (2012). Rare genomic deletions and duplications and their role in neurodevelopmental disorders. *Current topics in behavioral neurosciences*, 12, 345–60. [10.1007/7854\\_2011\\_179](https://doi.org/10.1007/7854_2011_179)
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. V., Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA psychiatry*, 72(4), 305–315. [10.1001/jamapsychiatry.2014.2206](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206)
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Goj, R., Jas, M., Brooks, T., Parkkonen, L., & Hämäläinen, M. (2013). MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in neuroscience*, 7, 267. [10.3389/fnins.2013.00267](https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267)
- Gudmundsson, O. O., Walters, G. B., Ingason, A., Johansson, S., Zayats, T., Athanasiu, L., Sonderby, I. E., Gustafsson, O., Nawaz, M. S., Jonsson, G. F., Jonsson, L., Knappskog, P. M., Ingvarsdottir, E., Davidsdottir, K., Djurovic, S., Knudsen, G., Askeland, R. B., Haraldsdottir, G. S., Baldursson, G., Magnusson, P., ... Stefansson, K. (2019). Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translational psychiatry*, 9(1), 258. [10.1038/s41398-019-0599-y](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0599-y)
- Gur, R. C., Calkins, M. E., Satterthwaite, T. D., Ruparel, K., Bilker, W. B., Moore, T. M., Savitt, A. P., Hakonarson, H., & Gur, R. E. (2014). Neurocognitive growth charting in psychosis spectrum youths. *JAMA Psychiatry*, 71, 366–74. [10.1001/jamapsychiatry.2013.4190](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4190)
- Hinkley, L., Dale, C. L., Luks, T. L., Findlay, A. M., Bukshpun, P., Pojman, N., Thieu, T., Chung, W. K., Berman, J., Roberts, T., Mukherjee, P., Sherr, E. H., & Nagarajan, S. S. (2019). Sensorimotor Cortical Oscillations during Movement Preparation in 16p11.2 Deletion Carriers. *The Journal of neuroscience*, 39(37), 7321–31. [10.1523/JNEUROSCI.3001-17.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3001-17.2019)
- Horev, G., Ellegood, J., Lerch, J. P., Son, Y. E., Muthuswamy, L., Vogel, H., Krieger, A. M., Buja, A., Henkelman, R. M., Wigler, M., & Mills, A. A. (2011). Dosage-dependent phenotypes in models of 16p11.2 lesions found in autism. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(41), 17076–81. [10.1073/pnas.1114042108](https://doi.org/10.1073/pnas.1114042108)
- Huguet, G., Schramm, C., Douard, E., Jiang, L., Labbe, A., Tihy, F., Mathonnet, G., Nizard, S., Lemyre, E., Mathieu, A., Poline, J. B., Loth, E., Toro, R., Schumann, G., Conrod, P., Pausova, Z., Greenwood, C., Paus, T., Bourgeron, T., Jacquemont, S., ... IMAGEN Consortium (2018). Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples. *JAMA psychiatry*, 75(5), 447–57. [10.1001/jamapsychiatry.2018.0039](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0039)
- Huguet, G., Schramm, C., Douard, E., Tamer, P., Main, A., Monin, P., England, J., Jizi, K., Renne, T., Poirier, M., Nowak, S., Martin, C. O., Younis, N., Knoth, I. S., Jean-Louis, M., Saci, Z., Auger, M., Tihy, F., Mathonnet, G., Maftai, C., ... Jacquemont, S. (2021). Genome-wide analysis of gene dosage in 24,092 individuals estimates that 10,000 genes modulate cognitive ability. *Molecular psychiatry*, 26(6), 2663–76. [10.1038/s41380-020-00985-z](https://doi.org/10.1038/s41380-020-00985-z)
- Jacquemont, S., Reymond, A., Zufferey, F., Harewood, L., Walters, R. G., Kutalik, Z., Martinet, D., Shen, Y., Valsesia, A., Beckmann, N. D., Thorleifsson, G., Belfiore, M., Bouquillon, S., Champion, D., de Leeuw, N., de Vries, B. B. A., Esko, T., Fernandez, B. A., Fernández-Aranda, F., Fernández-Real, J. M., Gratacòs, M., Guilmatre, A., Hoyer, J., Jarvelin, M.-R., Frank Kooy, R., Kurg, A., Le Caignec, C., Männik, K., Platt, O. S., Sanlaville, D., et al. (2011). Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*, 478, 97–102. [10.1038/nature10406](https://doi.org/10.1038/nature10406)
- Jacquemont, S., Coe, B. P., Hersch, M., Duyzend, M. H., Krumm, N., Bergmann, S., Beckmann, J. S., Rosenfeld, J. A., & Eichler, E. E. (2014). A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders. *American journal of human genetics*, 94(3), 415–25. [10.1016/j.ajhg.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.02.001)
- Jas, M., Engemann, D. A., Bekhti, Y., Raimondo, F., & Gramfort, A. (2017). Autoreject: Automated artifact rejection for MEG and EEG data. *NeuroImage*, 159, 417–29. [10.1016/j.neuroimage.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.030)
- Jenkins III, J., Chow, V., Blaskey, L., Kuschner, E., Qasmieh, S., Gaetz, L., Edgar, J. C., Mukherjee, P., Buckner, R., Nagarajan, S. S., Chung, W. K., Spiro, J. E., Sherr, E. H., Berman, J. I. & Roberts, T. P. L. (2016). Auditory evoked M100 response latency is delayed in children with 16p11.2 deletion but not 16p11.2 duplication. *Cerebral Cortex*, 26(5), 1957–64. [10.1093/cercor/bhv008](https://doi.org/10.1093/cercor/bhv008)
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain : a journal of neurology*, 127, 1811–21. [10.1093/brain/awh199](https://doi.org/10.1093/brain/awh199)
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral cortex*, 17(4), 951–961. [10.1093/cercor/bhl006](https://doi.org/10.1093/cercor/bhl006)
- Karczewski, K. J., Francioli, L. C., Tiao, G., Cummings, B. B., Alfoldi, J., Wang, Q., Collins, R. L., Laricchia, K. M., Ganna, A., Birnbaum, D. P., Gauthier, L. D., Brand, H., Solomonson, M., Watts, N. A., Rhodes, D., Singer-Berk, M., England,

- E. M., Seaby, E. G., Kosmicki, J. A., Walters, R. K., ... MacArthur, D. G. (2020). The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*, *581*(7809), 434–43. [10.1038/s41586-020-2308-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7)
- Kayser, J. & Tenke, C. (2015). Issues and considerations for using the scalp surface Laplacian in EEG/ERP research: *A tutorial review*. *International Journal of Psychophysiology*, *97*(3), 189–209. [10.1016/j.ijpsycho.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.04.012)
- Kayser, J. & Tenke, C. (2015). On the benefits of using surface Laplacian (Current Source Density) methodology in electrophysiology. *International Journal of Psychophysiology*, *97*(3), 171–3. [10.1016/j.ijpsycho.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.06.001)
- Kearney, H. M., Thorland, E. C., Brown, K. K., Quintero-Rivera, F., South, S. T., & Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee (2011). American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *13*(7), 680–5. [10.1097/GIM.0b013e3182217a3a](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a)
- Kessler, D., Angstadt, M. & Sripada, C. (2018). Growth charting of brain connectivity networks and the identification of attention impairment in youth. *JAMA Psychiatry*, *73*, 481–9. [10.1001/jamapsychiatry.2016.0088](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0088)
- Larsen, K. M., Mørup, M., Birknow, M. R., Fischer, E., Hulme, O., Vangkilde, A., Schmock, H., Baaré, W., Didriksen, M., Olsen, L., Werge, T., Siebner, H. R., & Garrido, M. I. (2018). Altered auditory processing and effective connectivity in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophrenia research*, *197*, 328–36. [10.1016/j.schres.2018.01.026](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.026)
- Larsen, K. M., Pellegrino, G., Birknow, M. R., Kjær, T. N., Baaré, W., Didriksen, M., Olsen, L., Werge, T., Mørup, M., & Siebner, H. R. (2018). 22q11.2 Deletion Syndrome Is Associated With Impaired Auditory Steady-State Gamma Response. *Schizophrenia bulletin*, *44*(2), 388–97. [10.1093/schbul/sbx058](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx058)
- Lau, W., Leung, M. K., & Lau, B. (2019). Resting-state abnormalities in Autism Spectrum Disorders: A meta-analysis. *Scientific reports*, *9*(1), 3892. [10.1038/s41598-019-40427-7](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40427-7)
- LeBlanc, J. J. & Nelson, C. A. (2016). Deletion and duplication of 16p11. 2 are associated with opposing effects on visual evoked potential amplitude. *Molecular autism*, *7*(1), 30. [10.1186/s13229-016-0095-7](https://doi.org/10.1186/s13229-016-0095-7)
- Lefebvre, A., Delorme, R., Delanoë, C., Amsellem, F., Beggato, A., Germanaud, D., Bourgeron, T., Toro, R., & Dumas, G. (2018). Alpha Waves as a Neuromarker of Autism Spectrum Disorder: The Challenge of Reproducibility and Heterogeneity. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 662. [10.3389/fnins.2018.00662](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00662)
- Lek, M., Karczewski, K. J., Minikel, E. V., Samocha, K. E., Banks, E., Fennell, T., O'Donnell-Luria, A. H., Ware, J. S., Hill, A. J., Cummings, B. B., Tukiainen, T., Birnbaum, D. P., Kosmicki, J. A., Duncan, L. E., Estrada, K., Zhao, F., Zou, J., Pierce-Hoffman, E., Berghout, J., Cooper, D. N., ... Exome Aggregation Consortium (2016). Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*, *536*(7616), 285–91. [10.1038/nature19057](https://doi.org/10.1038/nature19057)
- Lin, G. N., Corominas, R., Lemmens, I., Yang, X., Tavernier, J., Hill, D. E., Vidal, M., Sebat, J., & Iakoucheva, L. M. (2015). Spatiotemporal 16p11.2 protein network implicates cortical late mid-fetal brain development and KCTD13-Cul3-RhoA



- pathway in psychiatric diseases. *Neuron*, 85(4), 742–54. [10.1016/j.neuron.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.010)
- Lovelace, J. W., Ethell, I. M., Binder, D. K., & Razak, K. A. (2018). Translation-relevant EEG phenotypes in a mouse model of Fragile X Syndrome. *Neurobiology of disease*, 115, 39–48. [10.1016/j.nbd.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.03.012)
- Mancini, V., Rochas, V., Seeber, M., Roehri, N., Rihs, T. A., Ferat, V., Schneider, M., Uhlhaas, P. J., Eliez, S., & Michel, C. M. (2022). Aberrant Developmental Patterns of Gamma-Band Response and Long-Range Communication Disruption in Youths With 22q11.2 Deletion Syndrome. *The American journal of psychiatry*, 179(3), 204–15. [10.1176/appi.ajp.2021.21020190](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21020190)
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 164(1), 177–90. [10.1016/j.jneumeth.2007.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024)
- Marquand, A. F., Kia, S. M., Zabihi, M., Wolfers, T., Buitelaar, J. K., & Beckmann, C. F. (2019). Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Molecular psychiatry*, 24(10), 1415–24. [10.1038/s41380-019-0441-1](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0441-1)
- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S., Antaki, D., Shetty, A., Holmans, P. A., Pinto, D., Gujral, M., Brandler, W. M., Malhotra, D., Wang, Z., Fajardo, K., Maile, M. S., Ripke, S., Agartz, I., Albus, M., Alexander, M., ... CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature genetics*, 49(1), 27–35. [10.1038/ng.3725](https://doi.org/10.1038/ng.3725)
- Martin, C. L., & Ledbetter, D. H. (2017). Chromosomal Microarray Testing for Children With Unexplained Neurodevelopmental Disorders. *JAMA*, 317(24), 2545–6. [10.1001/jama.2017.7272](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7272)
- May, T., Adesina, I., McGillivray, J., & Rinehart, N. J. (2019). Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, 32(4), 622–6. [10.1097/WCO.0000000000000714](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000714)
- Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., Lee, C., ... Ledbetter, D. H. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American journal of human genetics*, 86(5), 749–64. [10.1016/j.ajhg.2010.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006)
- Modenato, C., Martin-Brevet, S., Moreau, C. A., Rodriguez-Herreros, B., Kumar, K., Draganski, B., Sønderby, I. E., & Jacquemont, S. (2021). Lessons Learned From Neuroimaging Studies of Copy Number Variants: A Systematic Review. *Biological psychiatry*, 90(9), 596–610. [10.1016/j.biopsych.2021.05.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.028)
- Moreau, C. A., Urchs, S., Kuldeep, K., Orban, P., Schramm, C., Dumas, G., Labbe, A., Huguet, G., Douard, E., Quirion, P. O., Lin, A., Kushan, L., Grot, S., Luck, D., Mendrek, A., Potvin, S., Stip, E., Bourgeron, T., Evans, A. C., Bearden, C. E., ... Jacquemont, S. (2020). Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and

- schizophrenia. *Nature communications*, 11(1), 5272. [10.1038/s41467-020-18997-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18997-2)
- Moreau, C., Huguet, G., Urchs, S., Kumar, K., Douard, E., Sharmarke, H., Orban, P., Linden, D., Maillard, A., Lippé, S., Bearden, C., Thompson, P. M., Bellec, P., Jacquemont, S. (2021). The General Impact of Haploinsufficiency on Brain Connectivity Underlies the Pleiotropic Effect of Neuropsychiatric CNVS. *Biological Psychiatry*, 89(9), [10.1016/j.biopsych.2021.02.115](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.115)
- Moreno-De-Luca, D., Sanders, S. J., Willsey, A. J., Mulle, J. G., Lowe, J. K., Geschwind, D. H., State, M. W., Martin, C. L., & Ledbetter, D. H. (2013). Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Molecular psychiatry*, 18(10), 1090–5. [10.1038/mp.2012.138](https://doi.org/10.1038/mp.2012.138)
- Newson, J. J. et Thiagarajan, T. C. (2019). EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(521). [10.3389/fnhum.2018.00521](https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00521)
- Niarchou, M., Chawner, S., Doherty, J. L., Maillard, A. M., Jacquemont, S., Chung, W. K., Green-Snyder, L., Bernier, R. A., Goin-Kochel, R. P., Hanson, E., Linden, D., Linden, S. C., Raymond, F. L., Skuse, D., Hall, J., Owen, M. J., & Bree, M. (2019). Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Translational psychiatry*, 9(1), 8. [10.1038/s41398-018-0339-8](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0339-8)
- Nowak, S., & Jacquemont, S. (2020). The effects of sex on prevalence and mechanisms underlying neurodevelopmental disorders. *Handbook of clinical neurology*, 173, 327–39. [10.1016/B978-0-444-64150-2.00025-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00025-3)
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS one*, 12(5), e0175870. [10.1371/journal.pone.0175870](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870)
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Nygren, G., Tsetlin, M. M., Posikera, I. N., Gillberg, C., & Elam, M. (2007). Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biological psychiatry*, 62(9), 1022–9. [10.1016/j.biopsych.2006.12.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.029)
- Pantazis, D., Nichols, T. E., Baillet, S., & Leahy, R. M. (2005). A comparison of random field theory and permutation methods for the statistical analysis of MEG data. *NeuroImage*, 25(2), 383–94. [10.1016/j.neuroimage.2004.09.040](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.040)
- Papagiannopoulou, E. A., & Lagopoulos, J. (2016). Resting State EEG Hemispheric Power Asymmetry in Children with Dyslexia. *Frontiers in pediatrics*, 4, 11. [10.3389/fped.2016.00011](https://doi.org/10.3389/fped.2016.00011)
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 72(2), 184–7. [10.1016/0013-4694\(89\)90180-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90180-6)
- Proteau-Lemieux, M., Knoth, I. S., Agbogba, K., Côté, V., Barlahan Biag, H. M., Thurman, A. J., Martin, C. O., Bélanger, A. M., Rosenfelt, C., Tassone, F., Abbeduto, L. J., Jacquemont, S., Hagerman, R., Bolduc, F., Hessel, D., Schneider, A., & Lippé, S. (2021). EEG Signal Complexity Is Reduced During Resting-State in Fragile X Syndrome. *Frontiers in psychiatry*, 12, 716707. [10.3389/fpsyt.2021.716707](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.716707)
- Qureshi, A. Y., Mueller, S., Snyder, A. Z., Mukherjee, P., Berman, J. I., Roberts, T. P., Nagarajan, S. S., Spiro, J. E., Chung, W. K., Sherr, E. H., Buckner, R. L., & Simons VIP Consortium. (2014). Opposing brain differences in 16p11.2 deletion and

- duplication carriers. *The Journal of neuroscience*, 34(34), 11199–211. [10.1523/JNEUROSCI.1366-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1366-14.2014)
- Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., Andrews, T. D., Fiegler, H., Shapero, M. H., Carson, A. R., Chen, W., Cho, E. K., Dallaire, S., Freeman, J. L., González, J. R., Gratacòs, M., Huang, J., Kalaitzopoulos, D., Komura, D., MacDonald, J. R., Marshall, C. R., ... Hurles, M. E. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444(7118), 444–54. [10.1038/nature05329](https://doi.org/10.1038/nature05329)
- Rihs, T. A., Tomescu, M. I., Britz, J., Rochas, V., Custo, A., Schneider, M., Debbané, M., Eliez, S., & Michel, C. M. (2013). Altered auditory processing in frontal and left temporal cortex in 22q11.2 deletion syndrome: a group at high genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry research*, 212(2), 141–9. [10.1016/j.psychres.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.002)
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., Murtha, M. T., Bal, V. H., Bishop, S. L., Dong, S., Goldberg, A. P., Jinlu, C., Keaney, J. F., 3rd, Klei, L., Mandell, J. D., Moreno-De-Luca, D., Poultney, C. S., Robinson, E. B., Smith, L., Solli-Nowlan, T., ... State, M. W. (2015). Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*, 87(6), 1215–33. [10.1016/j.neuron.2015.09.016](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.016)
- Sanders, S. J., Sahin, M., Hostyk, J., Thurm, A., Jacquemont, S., Avillach, P., Douard, E., Martin, C. L., Modi, M. E., Moreno-De-Luca, A., Raznahan, A., Anticevic, A., Dolmetsch, R., Feng, G., Geschwind, D. H., Glahn, D. C., Goldstein, D. B., Ledbetter, D. H., Mulle, J. G., Pasca, S. P., ... Bearden, C. E. (2019). A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nature medicine*, 25(10), 1477–87. [10.1038/s41591-019-0581-5](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0581-5)
- Saravanapandian, V., Frohlich, J., Hipp, J. F., Hyde, C., Scheffler, A. W., Golshani, P., Cook, E. H., Reiter, L. T., Senturk, D., & Jeste, S. S. (2020). Properties of beta oscillations in Dup15q syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 12(1), 22. [10.1186/s11689-020-09326-1](https://doi.org/10.1186/s11689-020-09326-1)
- Scariati, E., Schaer, M., Richiardi, J., Schneider, M., Debbané, M., Van De Ville, D., & Eliez, S. (2014). Identifying 22q11.2 deletion syndrome and psychosis using resting-state connectivity patterns. *Brain topography*, 27(6), 808–21. [10.1007/s10548-014-0356-8](https://doi.org/10.1007/s10548-014-0356-8)
- Shephard, E., Tye, C., Ashwood, K. L., Azadi, B., Johnson, M. H., Charman, T., Asherson, P., McLoughlin, G., & Bolton, P. F. (2019). Oscillatory neural networks underlying resting-state, attentional control and social cognition task conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. *Cortex*, 117, 96–110. [10.1016/j.cortex.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.005)
- Shinawi, M., Liu, P., Kang, S. H., Shen, J., Belmont, J. W., Scott, D. A., Probst, F. J., Craigen, W. J., Graham, B. H., Pursley, A., Clark, G., Lee, J., Proud, M., Stocco, A., Rodriguez, D. L., Kozel, B. A., Sparagana, S., Roeder, E. R., McGrew, S. G., Kurczynski, T. W., ... Lupski, J. R. (2010). Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *Journal of medical genetics*, 47(5), 332–41. [10.1136/jmg.2009.073015](https://doi.org/10.1136/jmg.2009.073015)

- Smith, E. G., Pedapati, E. V., Liu, R., Schmitt, L. M., Dominick, K. C., Shaffer, R. C., Sweeney, J. A., & Erickson, C. A. (2021). Sex differences in resting EEG power in Fragile X Syndrome. *Journal of psychiatric research*, *138*, 89–95. [10.1016/j.jpsychires.2021.03.057](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.057)
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., Bjornsdottir, G., Walters, G. B., Jonsdottir, G. A., Doyle, O. M., Tost, H., Grimm, O., Kristjansdottir, S., Snorrason, H., Davidsdottir, S. R., Gudmundsson, L. J., Jonsson, G. F., Stefansdottir, B., Helgadottir, I., Haraldsson, M., ... Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, *505*(7483), 361-6. [10.1038/nature12818](https://doi.org/10.1038/nature12818)
- Stein J. L. (2015). Copy number variation and brain structure: lessons learned from chromosome 16p11.2. *Genome medicine*, *7*(1), 13. [10.1186/s13073-015-0140-8](https://doi.org/10.1186/s13073-015-0140-8)
- Sun, D., Ching, C., Lin, A., Forsyth, J. K., Kushan, L., Vajdi, A., Jalbrzikowski, M., Hansen, L., Villalon-Reina, J. E., Qu, X., Jonas, R. K., van Amelsvoort, T., Bakker, G., Kates, W. R., Antshel, K. M., Fremont, W., Campbell, L. E., McCabe, K. L., Daly, E., Gudbrandsen, M., ... Bearden, C. E. (2020). Large-scale mapping of cortical alterations in 22q11.2 deletion syndrome: Convergence with idiopathic psychosis and effects of deletion size. *Molecular psychiatry*, *25*(8), 1822–34. [10.1038/s41380-018-0078-5](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0078-5)
- Sutclubasi, B., Metin, B., Kurban, M. K., Metin, Z. E., Beser, B., & Sonuga-Barke, E. (2020). Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry*, *21*(9), 662–72. [10.1080/15622975.2020.1775889](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1775889)
- Sydnor, V. J., Larsen, B., Bassett, D. S., Alexander-Bloch, A., Fair, D. A., Liston, C., Mackey, A. P., Milham, M. P., Pines, A., Roalf, D. R., Seidlitz, J., Xu, T., Raznahan, A., & Satterthwaite, T. D. (2021). Neurodevelopment of the association cortices: Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron*, *109*(18), 2820–46. [10.1016/j.neuron.2021.06.016](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.016)
- Tucker D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *87*(3), 154–63. [10.1016/0013-4694\(93\)90121-b](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90121-b)
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2011). The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophrenia bulletin*, *37*(3), 514–23. [10.1093/schbul/sbr034](https://doi.org/10.1093/schbul/sbr034)
- van Diessen, E., Numan, T., van Dellen, E., van der Kooi, A. W., Boersma, M., Hofman, D., van Lutterveld, R., van Dijk, B. W., van Straaten, E. C., Hillebrand, A., & Stam, C. J. (2015). Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clinical neurophysiology*, *126*(8), 1468–81. [10.1016/j.clinph.2014.11.018](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.018)
- Venables, N. C., Bernat, E. M., & Sponheim, S. R. (2009). Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *35*(4), 826–39. [10.1093/schbul/sbn021](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn021)
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the

- presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–65. [10.1016/j.neuroimage.2011.01.055](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055)
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(1), 24. [10.1186/1866-1955-5-24](https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-24)
- Wang, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., White, S. P., Binder, D. K., Pedapati, E. V., Erickson, C. A., Byerly, M. J., & Sweeney, J. A. (2017). A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9, 11. [10.1186/s11689-017-9191-z](https://doi.org/10.1186/s11689-017-9191-z)
- Weiss, L. A., Shen, Y., Korn, J. M., Arking, D. E., Miller, D. T., Fossdal, R., Saemundsen, E., Stefansson, H., Ferreira, M. A. R., Green, T., Platt, O. S., Ruderfer, D. M., Walsh, C. A., Altshuler, D., Chakravarti, A., Tanzi, R. E., Stefansson, K., Santangelo, S. L., Gusella, J. F., Sklar, P., Wu, B.-L. et Daly, M. J. (2008). Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism. *The New England Journal of Medicine*, 358(7), 667-675. [10.1056/NEJMoa075974](https://doi.org/10.1056/NEJMoa075974)
- Welch, P. D. (1967). The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, 15(2), 70–3, [10.1109/TAU.1967.1161901](https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901)
- White, R. S., & Siegel, S. J. (2016). Cellular and circuit models of increased resting-state network gamma activity in schizophrenia. *Neuroscience*, 321, 66–76. [10.1016/j.neuroscience.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.011)
- Wilkinson, C. L., & Nelson, C. A. (2021). Increased aperiodic gamma power in young boys with Fragile X Syndrome is associated with better language ability. *Molecular autism*, 12(1), 17. [10.1186/s13229-021-00425-x](https://doi.org/10.1186/s13229-021-00425-x)
- Wolfers T., Doan, N.T., Kaufmann, T., Alnæs, D., Moberget, T., Agartz, I., Buitelaar, J. K., Ueland, T., Melle, I., Franke, B., Andreassen, O. A., Beckmaan, C. F., Westlve, L. T. & Marquand, A. F. (2018). Mapping the heterogeneous phenotype of schizophrenia and bipolar disorder using normative models. *JAMA Psychiatry*, 75, 1146–55. [10.1001/jamapsychiatry.2018.2467](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2467)
- Wolfers, T., Beckman, C. F., Hoogman, M., Buitelaar, J. K., Franke, B. & Marquand, A. (2019). Individual differences v. the average patient: mapping the heterogeneity in ADHD using normative models. *Psychological Medicine*, 311, 1727–8. [10.1017/s0033291719000084](https://doi.org/10.1017/s0033291719000084)
- Zabihi, M., Oldehinkel, M., Wolfers, T., Frouin, V., Goyard, D., Loth, E., Charman, T., Tillmann, J., Banaschewski, T., Dumas, G., Holt, R., Baron-Cohen, S., Durston, S., Bölte, S., Murphy, D., Ecker, C., Buitelaar, J. K., Beckmann, C. F. & Marquand, A. F. (2018). Dissecting the heterogeneous cortical anatomy of autism spectrum disorder using normative models. *Biological Psychiatry*, 4(6), 567-78. [10.1016/j.bpsc.2018.11.013](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.11.013)
- Zufferey, F., Sherr, E. H., Beckmann, N. D., Hanson, E., Maillard, A. M., Hippolyte, L., Mace, A., Ferrari, C., Kutalik, Z., Andrieux, J., Aylward, E., Barker, M., Bernier, R., Bouquillon, S., Conus, P., Delobel, B., Faucett, W. A., Goin-Kochel, R. P., Grant, E., Harewood, L., et al. (2012). A 600 kb deletion syndrome at 16p11.2 leads

to energy imbalance and neuropsychiatric disorders. *Journal of Medical Genetics*, 49, 660-8. [10.1136/jmedgenet-2012-101203](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101203)

## 6. Supplementary Material

*Supplementary Table S1. Participants' CNVs organized according to the chromosome affected. (A) is for deletions and (B) is for duplications.*

**A**

Chromosome affected	Deletions	Nb of carriers
1	1q21.1	5
2	2p12.3-q13	1
	2q13	2
	2p14-p13.3	1
	2p16.3	3
	2q23.1	1
3	3q22.2	1
	3q29	1
4	4q31.23	1
5	5p15.2	1
	5p15.33-p15.31	1
	5q35.3	1
6	6p12.3	1
	6p22.3	1
	6p25.1-p24.3	1
	6p25.30-p24.3	1
	6q27	1
7	7q11.22	1
	7q31.1	1
8	8p23.3-p23.2	1
9	9p22.3	1
10	10q26	2
12	12p13	1
	12p13.32	1
	12q24.31	1
	12q24.33	1
14	14q12	1
15	15q13.3	5
16	16p11.2	16
	16p13.11	1
17	17q12	1
	17p13.3	1
	17q22	1
22	22q13.2-q13.31	1
	22q13.33	1
	22q14.3-q21.1	1
<b>Total</b>	<b>36 deletions</b>	<b>66 carriers</b>

**B**

Chromosome affected	Duplications	Nb of carriers
1	1q21.1	2
	1p36.33	1
3	3q29	1
5	5q34-q35.3	1
6	6p21.23	1
7	7q11.21	1
	7q11.23	2
	7q22.3-q31.32	1
8	8p23.1	1
9	9p24.3-p23	1
11	11q12.2	1
12	12q12.3-q13	1
	12p13.31	1
13	13q21.32-q32.3	1
14	14q11.2	1
15	15q11.2	1
	15q11.2-q13.3	1
	15q25	1
16	16p11.2	5
	16p13.11	2
	16p13.11-12.3	2
17	17p11.2	2
	17q11.2	1
	17p11.2-q11.2	1
	17p13.2	1
	17q25.1-q25.3	1
19	19p13.3	2
	19q13.3	1
21	21q11.2-q21.3	1
	21q22.3	1
22	22q11.2	2
	22q11.21	2
	22q13.31	1
<b>Total</b>	<b>33 duplications</b>	<b>43 carriers</b>

**Supplementary Table S2.** Effect size of genetic status, gene dosage, sex and age on the normative score of the wpLI (averaged over all connections) in CNV carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls.

Model	Controls vs.	B	Std. Error	Z	Sig.	95% Confidence Interval				
						Lower Bound	Upper Bound			
Delta (2.5-4 Hz)	1	(Constant)	-0.030	0.051	-0.581	0.561	-0.129	0.070		
		Genetic status	Carriers	-0.004	0.081	-0.046	0.963	-0.163	0.155	
		Sex		-0.036	0.033	-1.106	0.269	-0.101	0.028	
		Age		0.005	0.005	1.027	0.304	-0.004	0.014	
		Age * genetic status	Carriers	-0.020	0.008	-2.365	<b>0.018*</b>	-0.036	-0.003	
		Sex * genetic status	Carriers	-0.035	0.060	-0.576	0.564	-0.152	0.083	
		R <sup>2</sup>		<b>0.552</b>						
		BIC		<b>73.5</b>						
		2	(Constant)	-0.030	0.051	-0.579	0.563	-0.129	0.070	
			Genetic status	DEL	-0.014	0.100	-0.138	0.890	-0.209	0.181
			Genetic status	DUP	0.017	0.111	0.151	0.880	-0.200	0.234
			Sex		-0.036	0.033	-1.102	0.270	-0.101	0.028
			Age		0.005	0.005	1.023	0.306	-0.005	0.014
		Age * gene dosage	DEL	-0.022	0.011	-2.034	<b>0.042*</b>	-0.043	-0.001	
		Age * gene dosage	DUP	-0.018	0.012	-1.555	0.120	-0.041	0.005	
		Sex * gene dosage	DEL	-0.016	0.073	-0.222	0.825	-0.159	0.127	
		Sex * gene dosage	DUP	-0.065	0.088	-0.735	0.462	-0.237	0.108	
		R <sup>2</sup>		<b>0.557</b>						
		BIC		<b>90.6</b>						
	3	(Constant)	-0.017	0.041	-0.425	0.671	-0.098	0.063		
		Sex		-0.077	0.029	-2.618	<b>0.009*</b>	-0.134	-0.019	
		Age		-0.015	0.004	-3.774	<b>0.000*</b>	-0.023	-0.007	
		pLI-DEL		-0.006	0.007	-0.834	0.404	-0.018	0.007	
		pLI-DUP		-0.000	0.005	-0.004	0.997	-0.010	0.010	
		R <sup>2</sup>		<b>-0.240</b>						
		BIC		<b>-91.0</b>						
	Theta (4-8 Hz)	1	(Constant)	0.035	0.059	0.598	0.550	-0.080	0.150	
			Genetic status	Carriers	0.061	0.094	0.647	0.518	-0.123	0.244
			Sex		-0.065	0.038	-1.709	0.087	-0.139	0.010
		Age		-0.001	0.006	-0.214	0.830	-0.012	0.010	
		Age * genetic status	Carriers	-0.006	0.010	-0.571	0.568	-0.024	0.013	
		Sex * genetic status	Carriers	0.032	0.069	0.467	0.640	-0.103	0.168	
		R <sup>2</sup>		<b>0.037</b>						
		BIC		<b>172.6</b>						
		2	(Constant)	0.035	0.059	0.599	0.549	-0.080	0.150	
			Genetic status	DEL	0.026	0.114	0.230	0.818	-0.197	0.249
			Genetic status	DUP	0.045	0.127	0.358	0.721	-0.203	0.294
			Sex		-0.065	0.038	-1.714	0.087	-0.139	0.009
			Age		-0.001	0.006	-0.215	0.830	-0.012	0.010
			Age * gene dosage	DEL	0.004	0.012	0.292	0.771	-0.020	0.027
			Age * gene dosage	DUP	-0.010	0.013	-0.722	0.470	-0.036	0.017
		Sex * gene dosage	DEL	0.058	0.084	0.696	0.486	-0.106	0.222	
		Sex * gene dosage	DUP	-0.001	0.100	-0.005	0.996	-0.197	0.196	
		R <sup>2</sup>		<b>0.072</b>						
		BIC		<b>185.3</b>						
	3	(Constant)	0.067	0.079	0.843	0.399	-0.088	0.222		
		Sex		-0.031	0.057	-0.544	0.586	-0.142	0.080	
		Age		-0.005	0.008	-0.664	0.507	-0.020	0.010	
		pLI-DEL		0.015	0.013	1.187	0.235	-0.010	0.040	
		pLI-DUP		-0.004	0.010	-0.382	0.703	-0.023	0.016	
		R <sup>2</sup>		<b>0.129</b>						
		BIC		<b>50.1</b>						

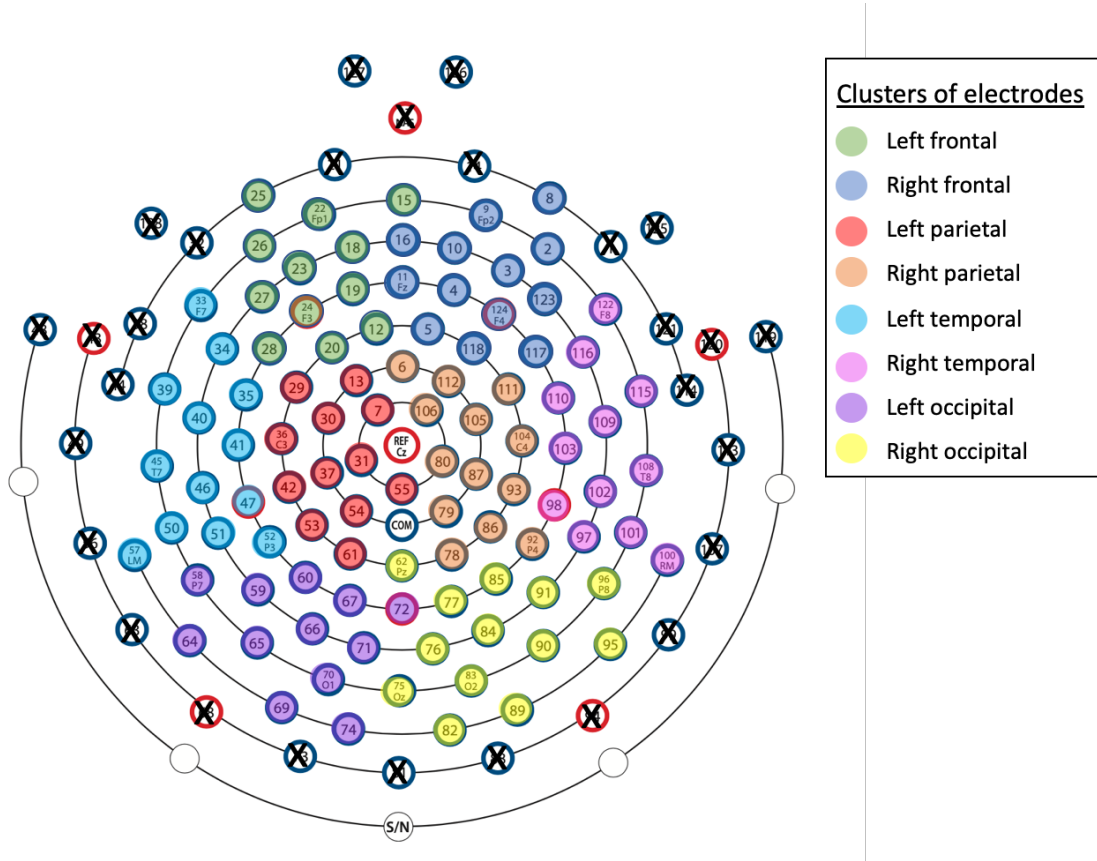


Low alpha (8-10 Hz)	1	(Constant)		0.008	0.081	0.094	0.925	-0.151	0.166
		Genetic status	Carriers	-0.017	0.130	-0.131	0.896	-0.273	0.239
		Sex		0.032	0.053	0.611	0.541	-0.071	0.135
		Age		-0.022	0.008	-0.289	0.773	-0.017	0.013
		Age * genetic status	Carriers	-0.007	0.014	-0.536	0.592	-0.034	0.019
		Sex * genetic status	Carriers	-0.005	0.097	-0.055	0.956	-0.195	0.184
		R <sup>2</sup>		<b>0.009</b>					
		BIC		<b>423.3</b>					
		2	(Constant)		0.008	0.080	0.095	0.924	-0.149
	Genetic status		DEL	-0.053	0.158	-0.334	0.739	-0.361	0.256
Genetic status	DUP		-0.092	0.176	-0.524	0.600	-0.436	0.252	
Sex			0.032	0.052	0.619	0.536	-0.070	0.134	
Age			-0.002	0.008	-0.293	0.770	-0.017	0.013	
Age * gene dosage	DEL		0.012	0.017	0.704	0.481	-0.021	0.045	
Age * gene dosage	DUP		-0.018	0.019	-0.942	0.346	-0.054	0.019	
Sex * gene dosage	DEL		0.001	0.116	0.010	0.992	-0.226	0.228	
Sex * gene dosage	DUP		-0.001	0.139	-0.009	0.993	-0.275	0.272	
R <sup>2</sup>			<b>0.040</b>						
BIC		<b>428.7</b>							
3	(Constant)		-0.065	0.104	-0.628	0.530	-0.268	0.138	
	Sex		0.038	0.074	0.513	0.608	-0.107	0.183	
	Age		-0.003	0.010	-0.301	0.763	-0.023	0.017	
	pLI-DEL		0.030	0.017	1.836	0.066	-0.002	0.063	
	pLI-DUP		-0.028	0.013	-2.182	<b>0.029*</b>	-0.053	-0.003	
	R <sup>2</sup>		<b>0.165</b>						
	BIC		<b>107.8</b>						
High alpha (10-12 Hz)	1	(Constant)		-0.085	0.089	-0.954	0.340	-0.260	0.090
		Genetic status	Carriers	-0.140	0.143	-0.982	0.326	-0.420	0.140
		Sex		0.106	0.058	1.844	0.065	0.007	0.219
		Age		0.007	0.009	0.087	0.931	-0.016	0.017
		Age * genetic status	Carriers	0.006	0.015	0.043	0.966	-0.028	0.030
		Sex * genetic status	Carriers	-0.195	0.106	-1.852	0.064	-0.402	0.011
		R <sup>2</sup>		<b>0.057</b>					
		BIC		<b>482.9</b>					
		2	(Constant)		-0.085	0.089	-0.957	0.339	-0.259
	Genetic status		DEL	-0.249	0.174	-1.432	0.152	-0.590	0.092
	Genetic status		DUP	-0.094	0.194	-0.484	0.628	-0.473	0.286
	Sex			0.106	0.057	1.850	0.064	0.006	0.219
	Age			0.001	0.008	0.087	0.930	-0.016	0.017
Age * gene dosage	DEL		0.018	0.019	0.982	0.326	-0.018	0.055	
Age * gene dosage	DUP		-0.010	0.020	-0.468	0.640	-0.050	0.031	
Sex * gene dosage	DEL	-0.119	0.128	-0.930	0.353	-0.369	0.131		
Sex * gene dosage	DUP	-0.292	0.153	-1.903	0.057	-0.592	0.009		
R <sup>2</sup>		<b>0.069</b>							
BIC		<b>495.1</b>							
3	(Constant)		-0.218	0.100	-2.177	<b>0.029*</b>	-0.415	-0.022	
	Sex		-0.093	0.072	-1.290	0.197	-0.233	0.048	
	Age		0.006	0.010	0.622	0.534	-0.013	0.025	
	pLI-DEL		0.004	0.016	0.246	0.806	-0.027	0.035	
	pLI-DUP		-0.024	0.012	-1.937	0.053	-0.049	0.000	
	R <sup>2</sup>		<b>0.086</b>						
BIC		<b>100.6</b>							

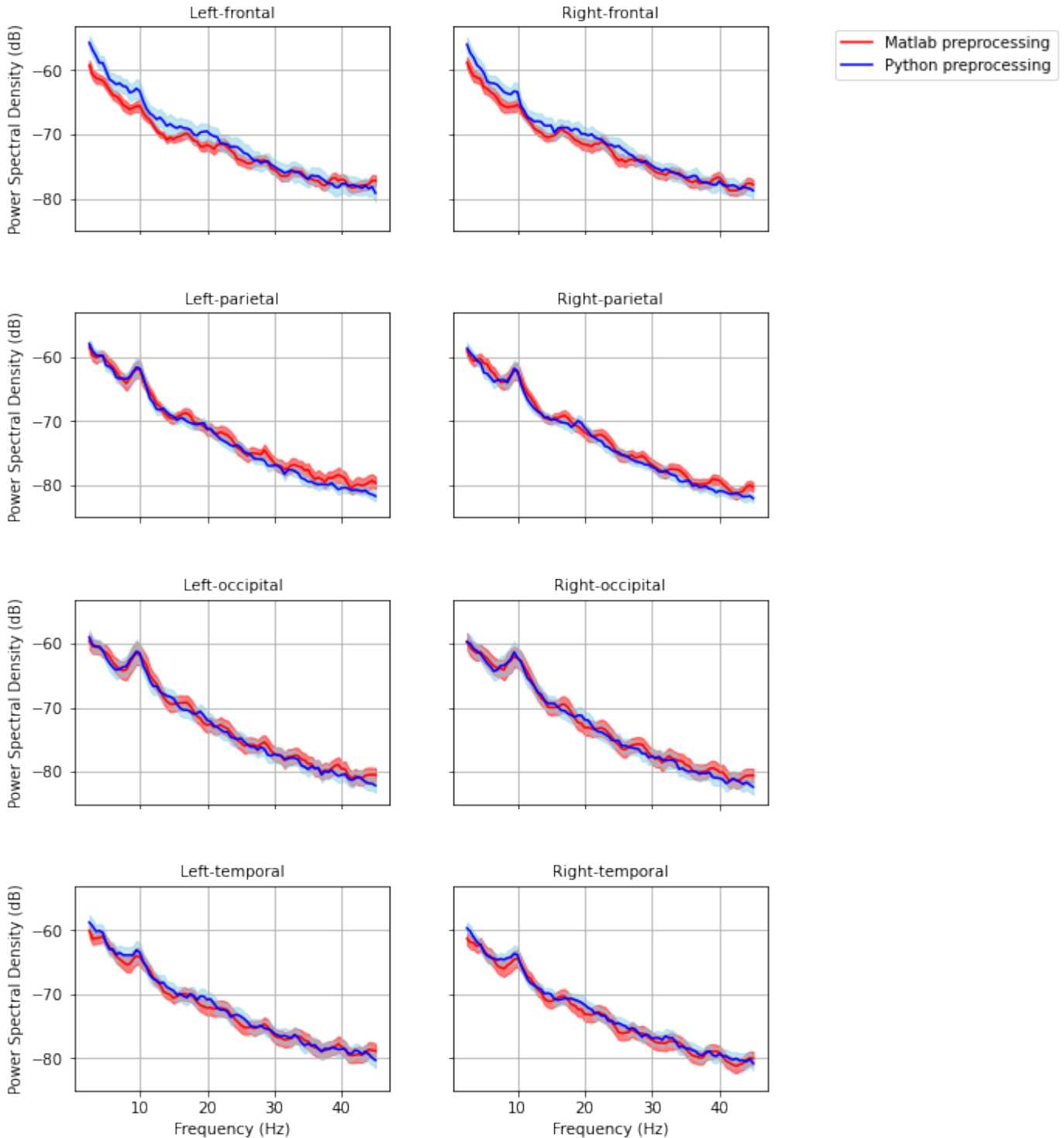
Low beta (12-20 Hz)	1	(Constant)		-0.041	0.051	-0.807	0.420	-0.141	0.059	
		Genetic status	Carriers	0.037	0.081	0.452	0.651	-0.123	0.197	
		Sex		-0.002	0.033	-0.069	0.945	-0.067	0.062	
		Age		-0.002	0.005	-0.482	0.630	-0.012	0.007	
		Age * genetic status	Carriers	-0.019	0.009	-2.163	<b>0.031*</b>	-0.035	-0.002	
		Sex * genetic status	Carriers	0.013	0.061	0.216	0.829	-0.106	0.132	
	R <sup>2</sup>			<b>0.332</b>						
	BIC			<b>70.7</b>						
	2	(Constant)		-0.041	0.051	-0.806	0.420	-0.141	0.059	
		Genetic status	DEL	0.030	0.100	0.298	0.766	-0.167	0.226	
Genetic status		DUP	0.207	0.110	0.187	0.852	-0.196	0.237		
Sex			-0.002	0.033	-0.069	0.945	-0.067	0.062		
Age			-0.002	0.005	-0.481	0.630	-0.012	0.007		
Age * gene dosage		DEL	-0.012	0.011	-1.069	0.285	-0.034	0.010		
Age * gene dosage		DUP	-0.023	0.012	-2.009	<b>0.044*</b>	-0.046	-0.001		
Sex * gene dosage		DEL	-0.011	0.074	-0.149	0.882	-0.156	0.134		
Sex * gene dosage		DUP	0.050	0.087	0.568	0.570	-0.122	0.221		
R <sup>2</sup>				<b>0.374</b>						
BIC			<b>86.1</b>							
3	(Constant)		-0.023	0.058	-0.393	0.694	-0.136	0.091		
	Sex		0.012	0.042	0.284	0.777	-0.070	0.094		
	Age		-0.021	0.006	-3.538	<b>0.000*</b>	-0.032	-0.009		
	pLI-DEL		0.010	0.009	1.024	0.306	-0.009	0.028		
	pLI-DUP		-0.004	0.007	-0.579	0.563	-0.018	0.010		
	R <sup>2</sup>			<b>-0.742</b>						
BIC			<b>-17.7</b>							
High beta (20-30 Hz)	1	(Constant)		-0.091	0.058	-1.576	0.115	-0.205	0.022	
		Genetic status	Carriers	-0.049	0.093	-0.532	0.595	-0.231	0.133	
		Sex		-0.058	0.038	-1.543	0.123	-0.132	0.016	
		Age		0.006	0.005	1.104	0.270	-0.005	0.017	
		Age * genetic status	Carriers	-0.005	0.010	-0.502	0.616	-0.024	0.014	
		Sex * genetic status	Carriers	-0.029	0.069	-0.416	0.678	-0.164	0.107	
	R <sup>2</sup>			<b>0.117</b>						
	BIC			<b>169.0</b>						
	2	(Constant)		-0.091	0.058	-1.582	0.114	-0.204	0.022	
		Genetic status	DEL	-0.125	0.113	-1.102	0.270	-0.347	0.097	
Genetic status		DUP	0.057	0.126	0.453	0.651	-0.189	0.303		
Sex			-0.058	0.037	-1.549	0.121	-0.132	0.015		
Age			0.006	0.005	1.108	0.268	-0.005	0.017		
Age * gene dosage		DEL	0.010	0.012	0.831	0.406	-0.014	0.034		
Age * gene dosage		DUP	-0.026	0.013	-1.927	0.054	-0.052	0.000		
Sex * gene dosage		DEL	-0.069	0.084	-1.549	0.407	-0.233	0.095		
Sex * gene dosage		DUP	0.072	0.100	-0.828	0.472	-0.124	0.267		
R <sup>2</sup>				<b>0.157</b>						
BIC			<b>180.7</b>							
3	(Constant)		-0.103	0.047	-2.176	<b>0.030*</b>	-0.214	-0.073		
	Sex		-0.074	0.032	-2.315	<b>0.021*</b>	-0.075	0.019		
	Age		0.006	0.004	1.351	0.177	-0.004	0.009		
	pLI-DEL		-0.014	0.010	-1.451	0.147	-0.029	-0.000		
	pLI-DUP		-0.004	0.006	-0.614	0.539	-0.019	0.000		
	R <sup>2</sup>			<b>0.068</b>						
BIC			<b>170.3</b>							

Gamma (30-45 Hz)	1	(Constant)		-0.106	0.066	-1.615	0.106	-0.235	0.023		
		Genetic status	Carriers	0.090	0.105	0.859	0.390	-0.115	0.295		
		Sex		0.022	0.043	0.523	0.601	-0.061	0.106		
		Age		0.000	0.006	0.024	0.981	-0.012	0.012		
		Age * genetic status	Carriers	-0.005	0.011	-0.441	0.659	-0.026	0.016		
		Sex * genetic status	Carriers	-0.239	0.077	-3.085	<b>0.002*</b>	-0.391	-0.087		
		R <sup>2</sup>		<b>0.074</b>							
		BIC		<b>249.5</b>							
		<hr/>									
			2	(Constant)		-0.106	0.066	-1.616	0.106	-0.235	0.023
Genetic status	DEL			-0.018	0.128	-0.140	0.889	-0.268	0.232		
Genetic status	DUP			0.248	0.142	1.746	0.081	-0.030	0.526		
Sex				0.022	0.043	0.523	0.601	-0.061	0.106		
Age				0.000	0.006	0.024	0.981	-0.012	0.012		
Age * gene dosage	DEL			0.008	0.014	0.612	0.540	-0.018	0.035		
Age * gene dosage	DUP			-0.024	0.015	-1.605	0.109	-0.053	0.005		
Sex * gene dosage	DEL			-0.240	0.094	-2.558	<b>0.011*</b>	-0.423	-0.056		
Sex * gene dosage	DUP			-0.196	0.015	-1.747	0.081	-0.417	0.024		
R <sup>2</sup>				<b>0.091</b>							
BIC		<b>263.4</b>									
<hr/>											
	3	(Constant)		-0.015	0.074	-0.205	0.838	-0.159	0.129		
		Sex		-0.209	0.053	-3.979	0.000	-0.313	-0.106		
		Age		-0.003	0.007	-0.458	0.647	-0.017	0.011		
		pLI-DEL		-0.003	0.012	-0.215	0.829	-0.026	0.020		
		pLI-DUP		-0.006	0.009	-0.704	0.481	-0.024	0.011		
		R <sup>2</sup>		<b>0.611</b>							
		BIC		<b>34.2</b>							
<hr/>											
Whole spectrum (2.5-45 Hz)	1	(Constant)		0.013	0.115	0.113	0.910	-0.213	0.239		
		Genetic status	Carriers	0.256	0.185	1.382	0.167	-0.107	0.619		
		Sex		-0.040	0.075	-0.529	0.597	-0.186	0.107		
		Age		-0.002	0.011	-0.146	0.884	-0.023	0.020		
		Age * genetic status	Carriers	-0.060	0.019	-3.108	<b>0.002*</b>	-0.098	-0.022		
		Sex * genetic status	Carriers	-0.195	0.137	-1.419	0.156	-0.464	0.074		
		R <sup>2</sup>		<b>0.059</b>							
		BIC		<b>675.9</b>							
		<hr/>									
			2	(Constant)		0.013	0.115	0.112	0.910	-0.213	0.239
Genetic status	DEL			0.343	0.227	1.509	0.131	-0.102	0.787		
Genetic status	DUP			0.219	0.253	0.866	0.387	-0.277	0.715		
Sex				-0.040	0.075	-0.529	0.597	-0.186	0.107		
Age				-0.002	0.011	-0.146	0.886	-0.023	0.020		
Age * gene dosage	DEL			-0.069	0.024	-2.817	<b>0.005*</b>	-0.116	-0.021		
Age * gene dosage	DUP			-0.059	0.027	-2.216	<b>0.027*</b>	-0.112	-0.007		
Sex * gene dosage	DEL			-0.300	0.167	-1.787	0.074	-0.625	0.029		
Sex * gene dosage	DUP			-0.041	0.201	-0.203	0.839	-0.434	0.352		
R <sup>2</sup>				<b>0.062</b>							
BIC		<b>691.5</b>									
<hr/>											
	3	(Constant)		0.307	0.149	2.061	<b>0.039*</b>	0.015	0.598		
		Sex		-0.253	0.107	-2.373	<b>0.018*</b>	-0.462	-0.044		
		Age		-0.064	0.015	-4.376	<b>0.000*</b>	-0.092	-0.035		
		pLI-DEL		-0.014	0.024	-0.588	0.557	-0.061	0.033		
		pLI-DUP		0.013	0.019	0.692	0.489	-0.023	-0.025		
		R <sup>2</sup>		<b>0.140</b>							
		BIC		<b>185.2</b>							

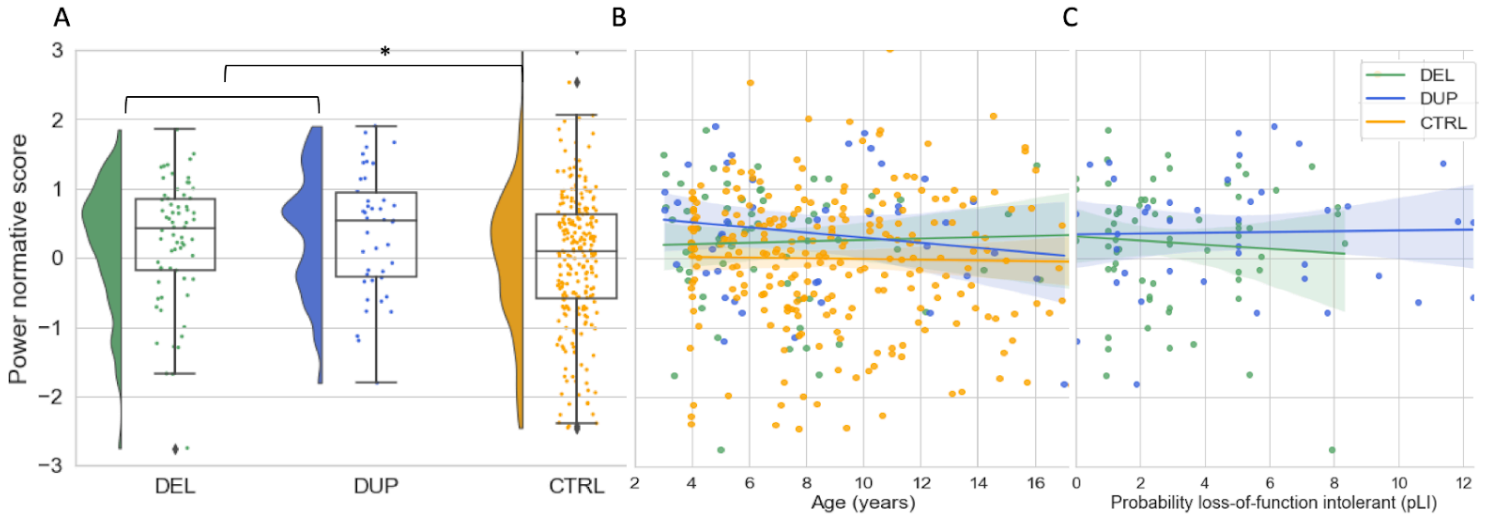
**Supplementary Figure S1.** *Electrode map. Colors represent the clusters of electrodes for comparison of MATLAB and Python preprocessing methods. Electrodes marked with an X (E1, E14, E17, E21, E32, E38, E43, E44, E48, E49, E56, E63, E68, E73, E81, E88, E94, E99, E107, E113, E114, E119, E120, E121, E125, E126, E127, E128) were excluded as they are sensible to muscular artifacts.*



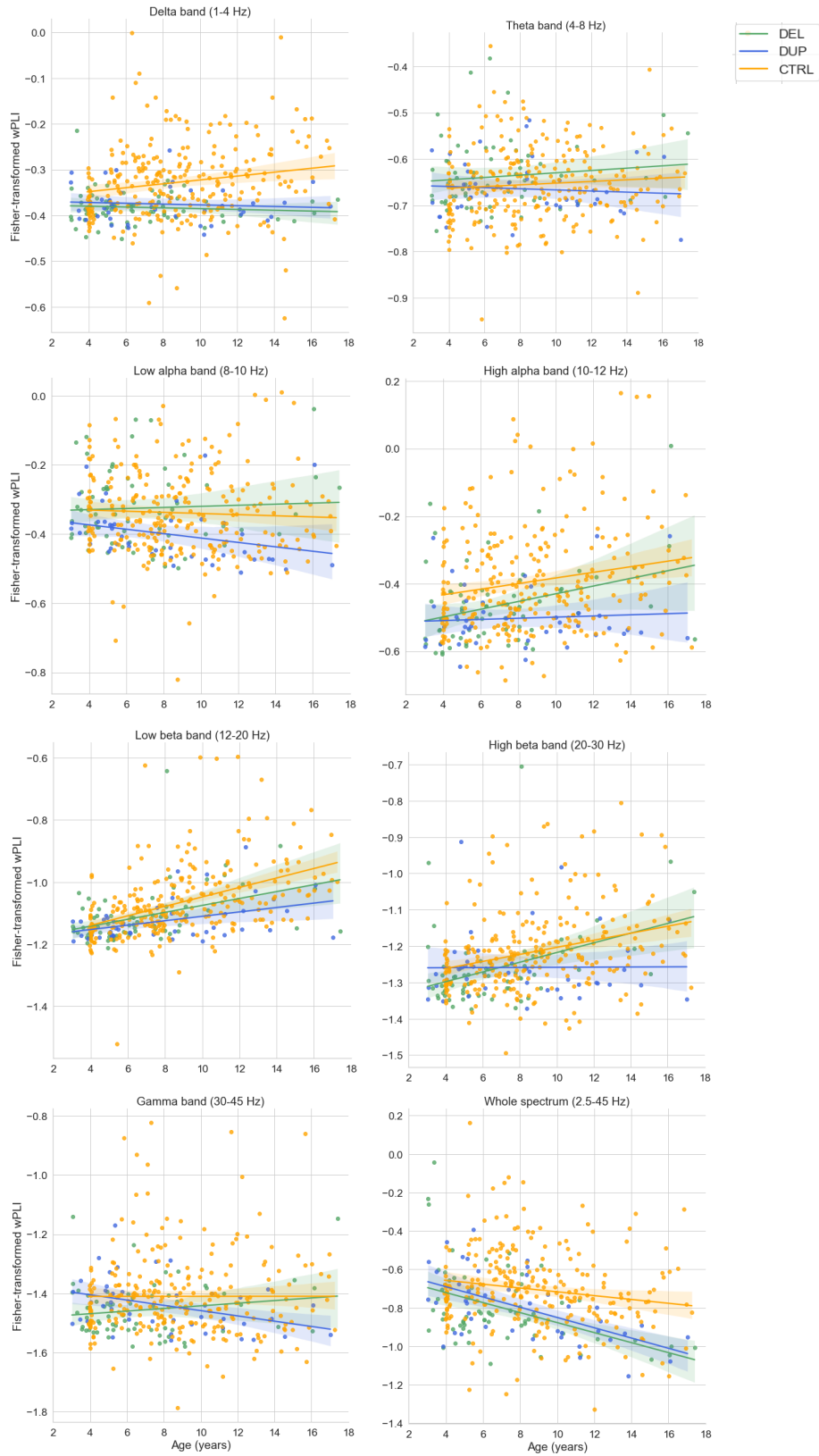
**Supplementary Figure S2.** Welch's periodograms for comparison of Matlab and python preprocessing pipelines on 8 regions of interest (left and right frontal, parietal, temporal and occipital). In red is the power spectrum from preprocessing in MATLAB and in blue from preprocessing in Python. Shaded regions represent the standard error.  $N = 24, 12$  for each pipeline. Analyses showed no difference between the power spectrum from both pipelines ( $t_{[min, max]} = [-2.77, 1.86]$ ;  $p = 1.0$ )



**Supplementary Figure S3.** (A) Normative score of the EEG power in CNV carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls (CTRL) in the detected cluster (35 sensors, 21.5-44.5 Hz). (B) Normative score of the EEG power depending on age (in years) after applying a non-parametric normative model: non-linear correction for age-related variability. Shaded regions represent the standard error. Carriers do not significantly differ from the normal neurodevelopmental trajectory ( $\beta = -0.017$ ,  $p = 0.556$ ). (C) Normative score of the EEG power depending on pLI in DEL and DUP carriers. DEL and DUP pLI are not significant predictors of the power (pLI-DEL:  $\beta = 0.045$ ,  $p = 0.121$ ; pLI-DUP:  $\beta = 0.030$ ,  $p = 0.107$ ). Shaded regions represent the standard error. The pLI score of a DEL/DUP is the sum of the pLI of genes with all isoforms contained in the CNV. Note that the power is associated with oscillatory activity since we removed the aperiodic component from the spectra.



**Supplementary Figure S4.** *w*PLI developmental trajectory by frequency band in carriers (DEL and DUP) and neurotypical controls (CTRL). The figure shows the Fisher-transformed *w*PLI (averaged over all connections) depending on age (in years). Shaded regions represent the standard error.



# Discussion générale

---

## Résumé des objectifs et de la méthodologie

Le projet de recherche de ce mémoire de maîtrise avait pour objectif principal d'identifier s'il existe des différences de signatures EEG à l'état de repos chez les enfants vus en clinique porteurs de CNVs pathogéniques par rapport à des enfants neurotypiques. De surcroît, il avait pour sous-objectifs de : (1) déterminer l'effet du dosage génique (DEL vs. DUP) sur les signatures EEG identifiées; (2) déterminer si les porteurs de CNV dévient de la trajectoire maturationnelle des composantes EEG de l'état de repos; et (3) déterminer si les signatures EEG identifiées sont modulées par le sexe. Nous nous attendions à ce que qu'il y ait un effet distinct entre les DEL et les DUP sur les signatures en EEG de repos, avec des tailles d'effet plus grandes pour les DEL et à un effet de l'âge, avec des perturbations développementales plus sévères chez les DEL.

Nous avons recueilli les enregistrements EEG à l'état de repos de 109 porteurs de CNVs pathogéniques (âgés entre 3 et 17 ans), soit les porteurs de 36 délétions et de 33 duplications distinctes situées sur 59 loci au total. À notre connaissance, il s'agit de la première étude en neuroimagerie fonctionnelle qui regroupe les porteurs d'un aussi grand nombre de CNVs rares et récurrents. Il a été montré que bien que certains CNVs sont observés de manière récurrente dans les populations de patients, la majorité des CNVs pathogéniques sont non récurrents. L'étude des CNVs non récurrents représente un défi en recherche de la génétique puisque leur rareté dans les populations de patients rend difficile l'atteinte de la puissance statistique requise (Huguet et al., 2018). Or, il s'avère important de quantifier l'effet des CNVs rares sur le cerveau pour estimer la proportion à laquelle ils contribuent aux symptômes neurodéveloppementaux d'un patient en contexte clinique (Huguet et al., 2018). De là vient l'intérêt d'identifier des signatures électrophysiologiques partagées par des CNVs pathogéniques affectant différentes régions génomiques.



La majorité des études sur les CNVs se sont intéressées au fonctionnement cérébral en réponse à des tâches ou des stimuli manifestes. Plus spécifiquement, plusieurs études portent sur le traitement sensoriel visuel ou auditif (Al-Jawahiri et al., 2019; Biria et al., 2017; Francisco et al., 2022; Hudac et al., 2015; Jenkins III et al., 2016; Larsen et al., 2018a, 2018b; Magnée et al., 2011; Mancini et al., 2022; Rihs et al., 2013; Scariati et al., 2014). Or, l'activité cérébrale au repos s'avère être une condition expérimentale permettant de révéler des informations clés sur les perturbations de l'homéostasie cérébrale que l'on retrouve chez les porteurs de CNVs. Les approches à l'état de repos permettent également l'étude des patients plus gravement atteints et/ou plus jeunes qui peuvent ne pas être en mesure d'effectuer des tâches (Wang et al., 2013). Aussi, l'EEG est une modalité de neuroimagerie particulièrement adaptée pour étudier l'activité cérébrale intrinsèque des porteurs de CNVs puisque qu'il permet, comparativement à l'IRM, de capter les dynamiques spectrales fines du fonctionnement neuronal. L'EEG pourrait facilement être implanté en clinique auprès de populations présentant différents niveaux de fonctionnement et de développement dans la mesure où il est non-invasif, tolérant aux artefacts de mouvement et performant même en milieu d'acquisition peu contraignant (Jeste et al., 2009, 2015; Saby & Marshall, 2012; Wang et al., 2013).

De plus, notre étude comportait plusieurs méthodes robustes pour l'analyse des données EEG. D'abord, compte tenu de la large tranche d'âge de l'échantillon et du fait que les mesures cérébrales présentent des changements non linéaires au cours de l'enfance et de l'adolescence, la variabilité liée à l'âge a été corrigée au moyen d'un modèle normatif, une approche puissante qui permet d'obtenir une quantification normalisée de la trajectoire développementale. Ensuite, nous avons utilisé un test non-paramétrique de permutation par *clusters* qui a permis de corriger pour les comparaisons multiples tout en conservant la puissance de l'analyse (comparativement à la correction de Bonferroni et le *false discovery rate*) et la richesse des informations temporelles disponibles (comparativement à l'approche des bandes de fréquences; Dumas et al., 2014; Newson & Thiagarajan, 2019; Walter, 1938).

L'étude des altérations neurales convergentes entre différents génotypes peut contribuer à élucider les mécanismes liant les CNVs à une psychopathologie commune. L'identification de biomarqueurs est essentielle pour le diagnostic, la prédiction de l'issue du développement et le suivi de la réponse au traitement (Jeste et al., 2015). Ainsi, notre étude a le potentiel de permettre une identification précoce des troubles neurodéveloppementaux, en intervenant auprès des enfants lors d'une période de plasticité importante dans le développement cérébral.

### **Signatures en EEG de repos des porteurs de CNVs pathogéniques**

Nous avons démontré une puissance bêta et gamma accrue dans les régions postérieures, ainsi que des architectures de sous-connectivité globale dans le spectre total et les fréquences delta, alpha et bêta chez les porteurs de CNVs pathogéniques par rapport aux témoins neurotypiques. Les CNVs pathogéniques semblent affecter le gradient sensorimoteur-associatif, une structure macroscopique qui a été montrée robuste à travers différentes modalités et types d'analyses (Burt et al., 2018 ; Sydnor et al., 2021). Puisque le neurodéveloppement suit cette hiérarchie et que les CNVs pathogéniques sont fortement associés aux troubles du neurodéveloppement, il semble cohérent que ce soit principalement ces régions qu'ils affectent. Une seule étude en MEG s'est intéressée aux perturbations de la connectivité fonctionnelle au repos partagées par les porteurs de plusieurs CNVs rares et récurrents (Sima et al., 2020). Nos résultats ont répliqué la sous-connectivité des bandes alpha et beta trouvée dans leur étude. Ces résultats concordent avec la théorie de la sous-connectivité selon laquelle les déficits cognitifs d'intégration de l'information observés dans les troubles neurodéveloppementaux sont le résultat d'un dysfonctionnement des circuits neuronaux (Just et al., 2004, 2007).

Ainsi, dans l'ensemble, nos résultats démontrent des altérations électrophysiologiques à l'état de repos partagées entre différents CNV pathogéniques rares et récurrents associés aux troubles neurodéveloppementaux. Bien que la variabilité chez les porteurs de CNVs ait pu masquer des effets spécifiques, la détection d'effets de groupes confirme la robustesse des altérations EEG détectées malgré les génotypes et phénotypes variés. Nous proposons ainsi que ces altérations de la composition spectrale et de la

connectivité fonctionnelle constituent un phénotype intermédiaire sur la voie qui mène du génotype à la perturbation de la fonction cognitive et du neurodéveloppement. Les troubles neurodéveloppementaux sont caractérisés par une importante hétérogénéité clinique et étiologique ce qui nuit à la reproductibilité des résultats en recherche. L'utilisation de biomarqueurs partagés par différentes étiologies génétiques dans les populations cliniques permettrait d'étudier un risque développemental partagé, indépendamment du diagnostic psychiatrique.

Cela dit, d'autres recherches utilisant des échantillons différents de CNVs récurrents et rares seront nécessaires pour valider ces résultats.

### **Effet du dosage génique**

Contrairement à ce qui était attendu, les DEL et les DUP ne se distinguaient pas quant à leur densité spectrale. Par contre, des effets du dosage génique ont été observés au niveau de la connectivité globale au niveau du spectre total, et plus précisément dans les fréquences bas-alpha et bas-beta. Les DUP montraient un niveau de connectivité moins élevé que les contrôles dans la bande bas-beta, alors que les DEL ne différaient pas des contrôles. Néanmoins, uniquement la connectivité en bas-alpha permettait de distinguer les DEL et DUP : les DUP montraient un niveau de connectivité moins élevé que les DEL. Or, il était attendu que ce soit les DEL qui diffèrent davantage des contrôles puisque les DEL avaient préalablement été associés à des conséquences plus sévères que celles des DUP (Al-Jawahiri et al., 2019; Horev et al. 2011; Jenkins III et al., 2016; Stefansson et al. 2014). Nous expliquons ces résultats par le fait que notre échantillon provient d'un milieu clinique : les duplications doivent donc être plus sévères pour donner lieu à une pathologie qui nécessiterait une consultation.

Des effets du dosage génique sur le poids corporel, la circonférence de tête, le volume cérébral, la structure de la matière blanche et l'activité neuronale dans le traitement sensoriel ont été rapportés dans la littérature (Chang et al., 2016; Jacquemont et al., 2011; Jenkins III et al., 2016; Leblanc & Nelson, 2016; Qureshi et al., 2014; Shinawi et al.,

2010). Ainsi, la surcroissance de la tête et du cerveau ayant un impact sur le signal électrophysiologique (López-Arango et al., 2022), les signatures que nous avons observées à l'état de repos pourraient être liées aux changements de volume de la tête et du cerveau causés par les modifications du dosage génique.

Cela dit, les schémas distincts de connectivité DEL et DUP, particulièrement dans les fréquences bas-alpha, suggèrent des différences d'organisation cérébrale entre les deux conditions génétiques et montrent le potentiel de l'EEG à l'état de repos pour différencier les processus neurophysiologiques affectés par celles-ci.

### **Trajectoire développementale**

Contrairement à ce qui était attendu, après avoir rigoureusement contrôlé pour l'effet de l'âge sur les mesures électrophysiologiques, nos résultats n'ont pas montré que l'effet des CNVs sur la puissance spectrale différait au cours du développement, et ce autant pour les porteurs d'une DEL que ceux d'une DUP. Or, ces résultats concordent avec ceux de Cardenas-de-la-Parra et al. (2019) et de Sun et al. (2020) qui n'avaient pas montré d'effet de l'âge sur les différences anatomiques cérébrales liées aux CNV 16p11.2 ainsi sur les altérations sous-corticales et de surface chez les porteurs de DEL 22q11.2, respectivement. Les perturbations spectrales de l'état de repos que nous avons identifiées chez les porteurs de CNVs pathogéniques sont déjà présentes à l'âge de 3 ans et restent stables de l'enfance à l'adolescence. Ainsi, il ne semble pas exister une fenêtre temporelle vulnérable entre 3 et 17 ans où les effets induits par la mutation seraient les plus préjudiciables à la puissance bêta et gamma. Par contre, d'importantes modifications cérébrales développementales se produisent avant l'âge de 3 ans. Il serait donc intéressant d'étudier la trajectoire développementale de la puissance bêta et gamma des porteurs de CNVs de moins de 3 ans.

Néanmoins, nos analyses ont révélé une réduction de la connectivité globale avec l'âge dans l'ensemble du spectre chez les porteurs du CNV, ce qui suggère une trajectoire de développement divergente de l'état de repos, et ce en particulier dans les fréquences

delta et bas-bêta. Dans notre échantillon, la tendance descendante était plus marquée aux âges élevés qui correspondent à la période d'apparition de la symptomatologie de la schizophrénie. Plusieurs CNV ont été trouvés pour contribuer potentiellement à l'apparition de la schizophrénie, y compris plusieurs loci qui étaient inclus dans notre échantillon (c'est-à-dire, 1q21.1, 16p11.2, 22q11.2) (Marshall et al., 2017). Ces résultats concordent avec ceux d'une récente étude qui a montré une augmentation liée à l'âge de la réponse auditive gamma au repos lors de la transition entre l'adolescence et l'âge adulte chez les porteurs de la DEL 22q11.2 (Mancini et al., 2022). Dans l'ensemble, l'adolescence semble être une étape critique du développement au cours de laquelle les effets induits par la mutation seraient les plus préjudiciables à la connectivité du cerveau. En outre, il serait pertinent d'étudier si ces changements liés à l'âge dans la connectivité de l'état de repos persistent à l'âge adulte.

### **Modulation du sexe**

Nous n'avons pas décelé d'effet modulateur du sexe sur les signatures de puissance spectrale à l'état de repos des porteurs de CNVs : les garçons et les filles différaient de manière similaire chez les porteurs et les contrôles. Pareillement, les études sur les CNVs aux loci 16p11.2 et 22q11.2 n'avaient pas trouvés de différences associées au sexe au niveau de la cognition, du langage et des altérations cérébrales structurelles (Martin-Brevet et al., 2018; Modenato et al., 2021; Sun et al., 2020). Or, nos résultats de connectivité ont montré que les porteurs de sexe masculin (en particulier les DEL) avaient une connectivité réduite par rapport aux porteurs féminins et aux contrôles dans les fréquences gamma. Une prévalence accrue chez les hommes a été observée dans différents troubles neurodéveloppementaux et chez les porteurs d'un CNV 16p11.2 (Fombonne, 2009; Jacquemont et al., 2011 ; Zufferey et al., 2012). Ceci suggère que le biais sexuel observé en clinique des troubles du développement et chez les porteurs de CNVs (Jacquemont et al., 2014; May et al., 2019) est potentiellement lié à des différences de connectivité fonctionnelle dans les fréquences gamma telle que mesurée par l'EEG. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## Perspectives

---

L'article scientifique inclus dans ce mémoire de maîtrise montre que les porteurs de différents CNVs pathogéniques présentent des altérations du fonctionnement cérébral à l'état de repos partagées qui sont mesurables en EEG au moyen d'analyses de puissance spectrale et de connectivité fonctionnelle. Nos résultats ont le potentiel de fournir des signatures de composition spectrale et connectivité fonctionnelle généralisables à diverses conditions génétiques et phénotypes. Cela dit, ce mémoire de maîtrise soulève plusieurs questions pour des recherches futures.

Tel que mentionné dans la revue de la littérature, les études se sont principalement intéressées à associer les CNVs à des diagnostics et mesures phénotypiques dont certaines études en neuroimagerie (e.g. Drakesmith et al., 2019; Moreau et al., 2020, 2021; Scariati et al., 2014; Warland et al., 2020). Par exemple, une corrélation positive entre le QI et la connectivité globale à l'état de repos a été montrée chez les porteurs de la DEL 22q11.2 (Scariati et al., 2014). Les CNVs ont préalablement été liés à une baisse du QI et à des phénotypes associés à la déficience intellectuelle (Girirajan et al., 2011). Ainsi, intégrer des mesures diagnostiques, cognitives et/ou comportementales contribuerait à mettre en lumière la relation génétique-cerveau-symptomatologie chez les porteurs de CNVs pathogéniques qui reste difficile à établir. Il serait ainsi possible de déterminer les profils phénotypiques associés aux perturbations électrophysiologiques à l'état de repos des porteurs de CNVs.

Dans la présente étude, l'activité neuronale a directement été déduite des signaux mesurés au niveau de l'électrodes EEG (*signal space*). Toutefois, les analyses au niveau des sources sont de plus en plus recommandées en EEG puisqu'elles permettent de contrer les biais méthodologiques des analyses de surface (i.e. la conduction volumique et le problème de la diffusion des champs; Sarvas, 1987; van den Broek et al., 1998) et ainsi d'acquérir une résolution spatiale similaire à celle de l'IRM (van Diessen et al., 2015). Donc, maintenant que nous avons identifié des signatures à partir du signal mesuré au

niveau des capteurs, il serait possible, grâce aux analyses de sources, d'acquies un portrait plus précis et fiable des dynamiques spatio-spectrales de l'activité neuronale à l'état de repos chez les porteurs de CNVs pathogéniques.

Une limite de cette étude réside dans la différence de paradigmes d'acquisition des données EEG entre les bases de données (i.e., croix de fixation statique vs. film silencieux). Il est probable que les caractéristiques de la condition de repos aient des implications différentes sur les fonctions cérébrales et donc sur l'activité EEG. Par exemple, Webster et Ro (2020) ont démontré que l'utilisation de stimuli visuels en condition de repos est associée à une diminution de la puissance en alpha. Ainsi, ne pouvant exclure la possibilité de biais méthodologiques, il serait important de valider les résultats en utilisant le même paradigme d'acquisition pour les porteurs de CNVs et les enfants neurotypiques.

Nous avons utilisé le pLI pour mesurer l'effet du dosage génique sur les signatures électrophysiologiques à l'état de repos, un score génétique qui avait préalablement utilisé pour estimer l'effet des CNVs sur le QI et la connectivité fonctionnelle en IRMf (Douard et al., 2021; Huguet et al., 2018; Moreau et al., 2020). Or, il existe plusieurs autres scores génétiques mesurant le *genetic burden* des CNVs sur le phénotype. Par exemple, LOEUF (*Loss-of-function observed/expected upper bound fraction*) a été développé pour classer tous les gènes le long d'un spectre continu de tolérance à l'inactivation (Karczewski 2020). Il serait ainsi pertinent d'intégrer ces scores dans les prochaines études s'intéressant aux signatures électrophysiologiques des porteurs de CNVs.

Finalement, nous avons été en mesure d'étudier la trajectoire développementale des métriques EEG au repos chez les porteurs de CNVs pathologiques par l'utilisation d'un échantillon de 3 à 17 ans. Tel que mentionné précédemment, une seule étude a montré un effet de l'âge sur les signatures électrophysiologiques des porteurs de la DEL 22q11.2 de l'adolescence à l'âge adulte (Mancini et al., 2022). Puisque notre échantillon ne comportait pas suffisamment de participants âgés de 18 à 25 ans, nous n'étions pas en mesure de valider ces résultats. Aussi, il est connu que beaucoup de changements neurodéveloppementaux se produisent à un très jeune âge et que les gènes inclus dans les

CNVs 16p11.2 s'expriment tôt dans le développement (Lin et al., 2015). Ainsi, il serait intéressant de déterminer si des variations développementales en EEG de repos peuvent être détectées chez des porteurs dans la petite enfance et/ou d'âge adulte.



## Conclusion

---

Ce mémoire de maîtrise a démontré qu'il existe des signatures EEG à l'état de repos qui sont caractéristiques des porteurs de CNVs pathogéniques associés aux troubles neurodéveloppementaux, et ce peu importe la région génomique touchée. Ainsi, notre étude a contribué à combler les lacunes des recherches disponibles qui se sont principalement concentrées sur le fonctionnement cérébral de CNVs récurrents en réponse à une tâche.

Les CNVs pathogéniques étant grandement associés à des troubles neurodéveloppementaux, les recherches futures en EEG de repos devraient se pencher sur la relation génétique-cerveau-comportement chez les porteurs en intégrant des mesures comportementales et/ou diagnostiques. Il serait également pertinent d'obtenir un portrait plus approfondi de la courbe développementale des signatures EEG identifiées en s'intéressant à un plus large éventail d'âges (i.e. de la petite enfance à l'âge adulte). De plus, l'analyse des données EEG devrait intégrer des analyses de sources afin d'acquérir un portrait plus précis et fiable des dynamiques spatio-spectrales de l'activité neuronale à l'état de repos. Il serait finalement pertinent d'étudier le lien entre les signatures en EEG de repos et différents scores mesurant la sévérité des CNVs (e.g. LOEUF).

Une meilleure compréhension des fondements neuronaux au sein des réseaux d'état au repos en EEG chez les porteurs de CNVs pathogéniques représente une première étape essentielle vers une meilleure évaluation des altérations chez les patients atteints de troubles neurodéveloppementaux.

## Références

---

- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature reviews. Genetics*, *9*(5), 341–55. [10.1038/nrg2346](https://doi.org/10.1038/nrg2346)
- Aertsen, A. M., Gerstein, G. L., Habib, M. K., & Palm, G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *Journal of neurophysiology*, *61*(5), 900–17. [10.1152/jn.1989.61.5.900](https://doi.org/10.1152/jn.1989.61.5.900)
- Anderson, A. J., & Perone, S. (2018). Developmental change in the resting state electroencephalogram: Insights into cognition and the brain. *Brain and cognition*, *126*, 40–52. [10.1016/j.bandc.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.08.001)
- Al-Jawahiri, R., Jones, M. et Milne, E. (2019). Atypical neural variability in carriers of 16p11. 2 copy number variants. *Autism Research*, *12*(9), 1322-1333. [10.1002/aur.2166](https://doi.org/10.1002/aur.2166)
- Arbogast, T., Ouagazzal, A. M., Chevalier, C., Kopanitsa, M., Afinowi, N., Migliavacca, E., Cowling, B. S., Birling, M. C., Champy, M. F., Reymond, A., & Hérault, Y. (2016). Reciprocal Effects on Neurocognitive and Metabolic Phenotypes in Mouse Models of 16p11.2 Deletion and Duplication Syndromes. *PLoS genetics*, *12*(2), e1005709. [10.1371/journal.pgen.1005709](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005709)
- Baker, K., Baldeweg, T., Sivagnanasundaram, S., Scambler, P., & Skuse, D. (2005). COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biological psychiatry*, *58*(1), 23–31. [10.1016/j.biopsych.2005.03.020](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.020)
- Bandyopadhyaya, D., Nizamie, S. H., Pradhan, N., & Bandyopadhyaya, A. (2011). Spontaneous gamma coherence as a possible trait marker of schizophrenia-An explorative study. *Asian journal of psychiatry*, *4*(3), 172–7. [10.1016/j.ajp.2011.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2011.06.006)
- Baradits, M., Kakuszi, B., Bálint, S., Fullajtár, M., Mód, L., Bitter, I., & Czobor, P. (2019). Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *269*(4), 429–37. [10.1007/s00406-018-0889-z](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0889-z)
- Barriga-Paulino, C. I., Flores, A. B., & Gómez, C. M. (2011). Developmental changes in the EEG rhythms of children and young adults: Analyzed by means of correlational, brain topography and principal component analysis. *Journal of Psychophysiology*, *25*(3), 143–58. [10.1027/0269-8803/a000052](https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000052)
- Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., Johnstone, S. J., & Rushby, J. A. (2004). Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2252–8. [10.1016/j.clinph.2004.05.004](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.004)
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Hajos, M., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Dupuy, F. E. (2010). Resting-state EEG gamma activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical neurophysiology : official journal of the*

- International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(11), 1871–7. [10.1016/j.clinph.2010.04.022](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.022)
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S., & Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 39(2-3), 241–8. [10.1016/s0167-8760\(00\)00145-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(00)00145-8)
- Bassett, A. S., Scherer, S. W., & Brzustowicz, L. M. (2010). Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *The American journal of psychiatry*, 167(8), 899–914. [10.1176/appi.ajp.2009.09071016](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09071016)
- Bernier, R., Dawson, G., Webb, S., & Murias, M. (2007). EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain and cognition*, 64(3), 228–237. [10.1016/j.bandc.2007.03.004](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.03.004)
- Bertero, A., Liska, A., Pagani, M., Parolisi, R., Masferrer, M. E., Gritti, M., Pedrazzoli, M., Galbusera, A., Sarica, A., Cerasa, A., Buffelli, M., Tonini, R., Buffo, A., Gross, C., Pasqualetti, M., & Gozzi, A. (2018). Autism-associated 16p11.2 microdeletion impairs prefrontal functional connectivity in mouse and human. *Brain : a journal of neurology*, 141(7), 2055–65. [10.1093/brain/awy111](https://doi.org/10.1093/brain/awy111)
- Biria, M., Tomescu, M. I., Custo, A., Cantonas, L. M., Song, K. W., Schneider, M., Murray, M. M., Eliez, S., Michel, C. M., & Rihs, T. A. (2017). Visual processing deficits in 22q11.2 Deletion Syndrome. *NeuroImage : Clinical*, 17, 976–86. [10.1016/j.nicl.2017.12.028](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.028)
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 537–41. [10.1002/mrm.1910340409](https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409)
- Boersma, M., Smit, D. J., de Bie, H. M., Van Baal, G. C., Boomsma, D. I., de Geus, E. J., Delemarre-van de Waal, H. A., & Stam, C. J. (2011). Network analysis of resting state EEG in the developing young brain: structure comes with maturation. *Human brain mapping*, 32(3), 413–25. [10.1002/hbm.21030](https://doi.org/10.1002/hbm.21030)
- Boyle, C. A., Boulet, S., Schieve, L. A., Cohen, R. A., Blumberg, S. J., Yeargin-Allsopp, M., Visser, S., & Kogan, M. D. (2011). Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*, 127(6), 1034–42. [10.1542/peds.2010-2989](https://doi.org/10.1542/peds.2010-2989)
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33(3), 279–96. [10.1016/j.neubiorev.2008.09.002](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002)
- Burnette, C. P., Henderson, H. A., Inge, A. P., Zahka, N. E., Schwartz, C. B., & Mundy, P. C. (2011). Anterior EEG asymmetry and the Modifier Model of Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(8), 1113–24. [10.1007/s10803-010-1138-0](https://doi.org/10.1007/s10803-010-1138-0)
- Burt, J. B., Demirtaş, M., Eckner, W. J., Navejar, N. M., Ji, J. L., Martin, W. J., Bernacchia, A., Anticevic, A., & Murray, J. D. (2018). Hierarchy of transcriptomic specialization across human cortex captured by structural neuroimaging topography. *Nature neuroscience*, 21(9), 1251–9. [10.1038/s41593-018-0195-0](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0195-0)

- Campagne, A. & Vercueil, L. (2013). Chapitre 1. Électroencéphalographie. Dans : Pascal Hot éd., *Electrophysiology de la cognition* (pp. 17-55). Paris: Dunod. [10.3917/dunod.hot.2013.01.0017](https://doi.org/10.3917/dunod.hot.2013.01.0017)
- Cantor, D. S., Thatcher, R. W., Hrybyk, M., & Kaye, H. (1986). Computerized EEG analyses of autistic children. *Journal of autism and developmental disorders*, 16(2), 169–187. [10.1007/BF01531728](https://doi.org/10.1007/BF01531728)
- Cárdenas-de-la-Parra, A., Martin-Brevet, S., Moreau, C., Rodriguez-Herreros, B., Fonov, V. S., Maillard, A. M., Zürcher, N. R., 16p11.2 European Consortium, Hadjikhani, N., Beckmann, J. S., Reymond, A., Draganski, B., Jacquemont, S., & Collins, D. L. (2019). Developmental trajectories of neuroanatomical alterations associated with the 16p11.2 Copy Number Variations. *NeuroImage*, 203, 116155. [10.1016/j.neuroimage.2019.116155](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116155)
- Carson, A. M., Salowitz, N. M., Scheidt, R. A., Dolan, B. K., & Van Hecke, A. V. (2014). Electroencephalogram coherence in children with and without autism spectrum disorders: decreased interhemispheric connectivity in autism. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 7(3), 334–343. [10.1002/aur.1367](https://doi.org/10.1002/aur.1367)
- Catarino, A., Andrade, A., Churches, O., Wagner, A. P., Baron-Cohen, S., & Ring, H. (2013). Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence. *Molecular autism*, 4(1), 1. [10.1186/2040-2392-4-1](https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-1)
- Cellier, D., Riddle, J., Petersen, I., & Hwang, K. (2021). The development of theta and alpha neural oscillations from ages 3 to 24 years. *Developmental cognitive neuroscience*, 50, 100969. [10.1016/j.dcn.2021.100969](https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100969)
- Chan, A. S., Sze, S. L., & Cheung, M. C. (2007). Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder. *Neuropsychology*, 21(1), 74–81. [10.1037/0894-4105.21.1.74](https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.1.74)
- Chang, Y. S., Owen, J. P., Pojman, N. J., Thieu, T., Bukshpun, P., Wakahiro, M. L., Marco, E. J., Berman, J. I., Spiro, J. E., Chung, W. K., Buckner, R. L., Roberts, T. P., Nagarajan, S. S., Sherr, E. H., & Mukherjee, P. (2016). Reciprocal white matter alterations due to 16p11.2 chromosomal deletions versus duplications. *Human brain mapping*, 37(8), 2833–48. [10.1002/hbm.23211](https://doi.org/10.1002/hbm.23211)
- Christian, S. L., Brune, C. W., Sudi, J., Kumar, R. A., Liu, S., Karamohamed, S., Badner, J. A., Matsui, S., Conroy, J., McQuaid, D., Gergel, J., Hatchwell, E., Gilliam, T. C., Gershon, E. S., Nowak, N. J., Dobyns, W. B., & Cook, E. H. (2008). Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 63(12), 1111–17. [10.1016/j.biopsych.2008.01.009](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.009)
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clinical neurophysiology*, 112(5), 806–14. [10.1016/s1388-2457\(01\)00488-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00488-6)
- Clarke, A. R., Barry, R. J., & Johnstone, S. (2020). Resting state EEG power research in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A review update. *Clinical neurophysiology*, 131(7), 1463–1479. [10.1016/j.clinph.2020.03.029](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.029)
- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clinical neurophysiology*, 119(5), 1002–9. [10.1016/j.clinph.2008.01.013](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.013)

- Debbané, M., Lazouret, M., Lagioia, A., Schneider, M., Van De Ville, D., & Eliez, S. (2012). Resting-state networks in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: associations with prodromal symptoms and executive functions. *Schizophrenia research*, 139(1-3), 33–39. [10.1016/j.schres.2012.05.021](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.021)
- Dima, D. C., Adams, R., Linden, S. C., Baird, A., Smith, J., Foley, S., Perry, G., Routley, B. C., Magazzini, L., Drakesmith, M., Williams, N., Doherty, J., van den Bree, M., Owen, M. J., Hall, J., Linden, D., & Singh, K. D. (2020). Electrophysiological network alterations in adults with copy number variants associated with high neurodevelopmental risk. *Translational psychiatry*, 10(1), 324. [10.1038/s41398-020-00998-w](https://doi.org/10.1038/s41398-020-00998-w)
- Douard, E., Zeribi, A., Schramm, C., Tamer, P., Loum, M. A., Nowak, S., Saci, Z., Lord, M. P., Rodríguez-Herrerros, B., Jean-Louis, M., Moreau, C., Loth, E., Schumann, G., Pausova, Z., Elsabbagh, M., Almasy, L., Glahn, D. C., Bourgeron, T., Labbe, A., Paus, T., ... Jacquemont, S. (2021). Effect Sizes of Deletions and Duplications on Autism Risk Across the Genome. *The American journal of psychiatry*, 178(1), 87–98. [10.1176/appi.ajp.2020.19080834](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080834)
- Drakesmith, M., Parker, G. D., Smith, J., Linden, S. C., Rees, E., Williams, N., Owen, M. J., van den Bree, M., Hall, J., Jones, D. K., & Linden, D. (2019). Genetic risk for schizophrenia and developmental delay is associated with shape and microstructure of midline white-matter structures. *Translational psychiatry*, 9(1), 102. [10.1038/s41398-019-0440-7](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0440-7)
- Duffy, F. H., & Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC medicine*, 10, 64. [10.1186/1741-7015-10-64](https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-64)
- Dumas, G., Soussignan, R., Hugueville, L., Martinerie, J., & Nadel, J. (2014). Revisiting mu suppression in autism spectrum disorder. *Brain research*, 1585, 108–119. [10.1016/j.brainres.2014.08.035](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.035)
- Fombonne E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, 65(6), 591–8. [10.1203/PDR.0b013e31819e7203](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203)
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(9), 700–11. [10.1038/nrn2201](https://doi.org/10.1038/nrn2201)
- Fraga González, G., Smit, D., van der Molen, M., Tijms, J., Stam, C. J., de Geus, E., & van der Molen, M. W. (2018). EEG Resting State Functional Connectivity in Adult Dyslexics Using Phase Lag Index and Graph Analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 341. [10.3389/fnhum.2018.00341](https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00341)
- Francisco, A. A., Horsthuis, D. J., Popiel, M., Foxe, J. J., & Molholm, S. (2020). Atypical response inhibition and error processing in 22q11.2 Deletion Syndrome and schizophrenia: Towards neuromarkers of disease progression and risk. *NeuroImage : Clinical*, 27, 102351. [10.1016/j.nicl.2020.102351](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102351)
- Francisco, A. A., Foxe, J. J., Horsthuis, D. J., & Molholm, S. (2022). Early visual processing and adaptation as markers of disease, not vulnerability: EEG evidence from 22q11.2 deletion syndrome, a population at high risk for schizophrenia. *Schizophrenia*, 8(1), 28. [10.1038/s41537-022-00240-0](https://doi.org/10.1038/s41537-022-00240-0)
- Frohlich, J., Senturk, D., Saravanapandian, V., Golshani, P., Reiter, L. T., Sankar, R., Thibert, R. L., DiStefano, C., Huberty, S., Cook, E. H., & Jeste, S. S. (2016). A

- Quantitative Electrophysiological Biomarker of Duplication 15q11.2-q13.1 Syndrome. *PLoS one*, 11(12), e0167179. [10.1371/journal.pone.0167179](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167179)
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., & Verleger, R. (1987). EEG coherence at rest and during a visual task in two groups of children. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 67(2), 151–8. [10.1016/0013-4694\(87\)90038-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90038-1)
- Gasser, T., Verleger, R., Bächer, P., & Sroka, L. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 69(2), 91–9. [10.1016/0013-4694\(88\)90204-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90204-0)
- Girirajan, S., Brkanac, Z., Coe, B. P., Baker, C., Vives, L., Vu, T. H., Shafer, N., Bernier, R., Ferrero, G. B., Silengo, M., Warren, S. T., Moreno, C. S., Fichera, M., Romano, C., Raskind, W. H., & Eichler, E. E. (2011). Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS genetics*, 7(11), e1002334. [10.1371/journal.pgen.1002334](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002334)
- Glessner, J. T., Connolly, J. J., & Hakonarson, H. (2012). Rare genomic deletions and duplications and their role in neurodevelopmental disorders. *Current topics in behavioral neurosciences*, 12, 345–60. [10.1007/7854\\_2011\\_179](https://doi.org/10.1007/7854_2011_179)
- Gudmundsson, O. O., Walters, G. B., Ingason, A., Johansson, S., Zayats, T., Athanasiu, L., Sonderby, I. E., Gustafsson, O., Nawaz, M. S., Jonsson, G. F., Jonsson, L., Knappskog, P. M., Ingvarsdottir, E., Davidsdottir, K., Djurovic, S., Knudsen, G., Askeland, R. B., Haraldsdottir, G. S., Baldursson, G., Magnusson, P., ... Stefansson, K. (2019). Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translational psychiatry*, 9(1), 258. [10.1038/s41398-019-0599-y](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0599-y)
- Haas, B. W., Barnea-Goraly, N., Sheau, K. E., Yamagata, B., Ullas, S., & Reiss, A. L. (2014). Altered microstructure within social-cognitive brain networks during childhood in Williams syndrome. *Cerebral cortex*, 24(10), 2796–2806. [10.1093/cercor/bht135](https://doi.org/10.1093/cercor/bht135)
- Hippolyte, L., Maillard, A. M., Rodriguez-Herreros, B., Pain, A., Martin-Brevet, S., Ferrari, C., Conus, P., Macé, A., Hadjikhani, N., Metspalu, A., Reigo, A., Kolk, A., Männik, K., Barker, M., Isidor, B., Le Caignec, C., Mignot, C., Schneider, L., Mottron, L., Keren, B., ... Jacquemont, S. (2016). The Number of Genomic Copies at the 16p11.2 Locus Modulates Language, Verbal Memory, and Inhibition. *Biological psychiatry*, 80(2), 129–39. [10.1016/j.biopsych.2015.10.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.021)
- Hoefl, F., Barnea-Goraly, N., Haas, B. W., Golarai, G., Ng, D., Mills, D., Korenberg, J., Bellugi, U., Galaburda, A., & Reiss, A. L. (2007). More is not always better: increased fractional anisotropy of superior longitudinal fasciculus associated with poor visuospatial abilities in Williams syndrome. *The Journal of neuroscience*, 27(44), 11960–11965. [10.1523/JNEUROSCI.3591-07.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3591-07.2007)
- Hoekstra, R. A., Happé, F., Baron-Cohen, S., & Ronald, A. (2010). Limited genetic covariance between autistic traits and intelligence: findings from a longitudinal twin study. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 153B(5), 994–1007. [10.1002/ajmg.b.31066](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31066)
- Horev, G., Ellegood, J., Lerch, J. P., Son, Y. E., Muthuswamy, L., Vogel, H., Krieger, A. M., Buja, A., Henkelman, R. M., Wigler, M., & Mills, A. A. (2011). Dosage-dependent phenotypes in models of 16p11.2 lesions found in autism. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(41), 17076–81. [10.1073/pnas.1114042108](https://doi.org/10.1073/pnas.1114042108)
- Hudac, C. M., Kresse, A., Aaronson, B., DesChamps, T. D., Webb, S. J., & Bernier, R. A. (2015). Modulation of mu attenuation to social stimuli in children and adults with 16p11.2 deletions and duplications. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 7(1), 25. [10.1186/s11689-015-9118-5](https://doi.org/10.1186/s11689-015-9118-5)
- Huguet, G., Schramm, C., Douard, E., Jiang, L., Labbe, A., Tihy, F., Mathonnet, G., Nizard, S., Lemyre, E., Mathieu, A., Poline, J. B., Loth, E., Toro, R., Schumann, G., Conrod, P., Pausova, Z., Greenwood, C., Paus, T., Bourgeron, T., Jacquemont, S., ... IMAGEN Consortium (2018). Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples. *JAMA psychiatry*, 75(5), 447–57. [10.1001/jamapsychiatry.2018.0039](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0039)
- Hull, J. V., Dokovna, L. B., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., & Van Horn, J. D. (2017). Resting-State Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Review. *Frontiers in psychiatry*, 7, 205. [10.3389/fpsyt.2016.00205](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00205)
- Isler, J. R., Martien, K. M., Grieve, P. G., Stark, R. I., & Herbert, M. R. (2010). Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clinical neurophysiology*, 121(12), 2035–43. [10.1016/j.clinph.2010.05.004](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.004)
- Jacquemont, S., Reymond, A., Zufferey, F., Harewood, L., Walters, R. G., Kutalik, Z., Martinet, D., Shen, Y., Valsesia, A., Beckmann, N. D., Thorleifsson, G., Belfiore, M., Bouquillon, S., Campion, D., de Leeuw, N., de Vries, B. B. A., Esko, T., Fernandez, B. A., Fernández-Aranda, F., Fernández-Real, J. M., Gratacòs, M., Guilmatre, A., Hoyer, J., Jarvelin, M.-R., Frank Kooy, R., Kurg, A., Le Caignec, C., Männik, K., Platt, O. S., Sanlaville, D., et al. (2011). Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*, 478, 97–102. [10.1038/nature10406](https://doi.org/10.1038/nature10406)
- Jacquemont, S., Coe, B. P., Hersch, M., Duyzend, M. H., Krumm, N., Bergmann, S., Beckmann, J. S., Rosenfeld, J. A., & Eichler, E. E. (2014). A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders. *American journal of human genetics*, 94(3), 415–25. [10.1016/j.ajhg.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.02.001)
- Jalbrzikowski, M., Jonas, R., Senturk, D., Patel, A., Chow, C., Green, M. F., & Bearden, C. E. (2013). Structural abnormalities in cortical volume, thickness, and surface area in 22q11.2 microdeletion syndrome: Relationship with psychotic symptoms. *NeuroImage. Clinical*, 3, 405–15. [10.1016/j.nicl.2013.09.013](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.013)
- Jenkins III, J., Chow, V., Blaskey, L., Kuschner, E., Qasmieh, S., Gaetz, L., Edgar, J. C., Mukherjee, P., Buckner, R., Nagarajan, S. S., Chung, W. K., Spiro, J. E., Sherr, E. H., Berman, J. I. & Roberts, T. P. L. (2016). Auditory evoked M100 response latency is delayed in children with 16p11.2 deletion but not 16p11.2 duplication. *Cerebral Cortex*, 26(5), 1957–64. [10.1093/cercor/bhv008](https://doi.org/10.1093/cercor/bhv008)
- Jeste, S. S., & Nelson, C. A., 3rd (2009). Event related potentials in the understanding of autism spectrum disorders: an analytical review. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(3), 495–510. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0652-9>

- Jeste, S. S., Frohlich, J., & Loo, S. K. (2015). Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, 28(2), 110–6. [10.1097/WCO.0000000000000181](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000181)
- Jonak, C. R., Lovelace, J. W., Ethell, I. M., Razak, K. A., & Binder, D. K. (2020). Multielectrode array analysis of EEG biomarkers in a mouse model of Fragile X Syndrome. *Neurobiology of disease*, 138, 104794. [10.1016/j.nbd.2020.104794](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104794)
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain : a journal of neurology*, 127, 1811–21. [10.1093/brain/awh199](https://doi.org/10.1093/brain/awh199)
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral cortex*, 17(4), 951–961. [10.1093/cercor/bhl006](https://doi.org/10.1093/cercor/bhl006)
- Karczewski, K. J., Francioli, L. C., Tiao, G., Cummings, B. B., Alföldi, J., Wang, Q., Collins, R. L., Laricchia, K. M., Ganna, A., Birnbaum, D. P., Gauthier, L. D., Brand, H., Solomonson, M., Watts, N. A., Rhodes, D., Singer-Berk, M., England, E. M., Seaby, E. G., Kosmicki, J. A., Walters, R. K., ... MacArthur, D. G. (2020). The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*, 581(7809), 434–43. [10.1038/s41586-020-2308-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7)
- Kogan, J. H., Gross, A. K., Featherstone, R. E., Shin, R., Chen, Q., Heusner, C. L., Adachi, M., Lin, A., Walton, N. M., Miyoshi, S., Miyake, S., Tajinda, K., Ito, H., Siegel, S. J., & Matsumoto, M. (2015). Mouse Model of Chromosome 15q13.3 Microdeletion Syndrome Demonstrates Features Related to Autism Spectrum Disorder. *The Journal of neuroscience*, 35(49), 16282–94. [10.1523/JNEUROSCI.3967-14.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3967-14.2015)
- Larsen, K. M., Mørup, M., Birknow, M. R., Fischer, E., Hulme, O., Vangkilde, A., Schmock, H., Baaré, W., Didriksen, M., Olsen, L., Werge, T., Siebner, H. R., & Garrido, M. I. (2018). Altered auditory processing and effective connectivity in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophrenia research*, 197, 328–36. [10.1016/j.schres.2018.01.026](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.026)
- Larsen, K. M., Pellegrino, G., Birknow, M. R., Kjær, T. N., Baaré, W., Didriksen, M., Olsen, L., Werge, T., Mørup, M., & Siebner, H. R. (2018). 22q11.2 Deletion Syndrome Is Associated With Impaired Auditory Steady-State Gamma Response. *Schizophrenia bulletin*, 44(2), 388–97. [10.1093/schbul/sbx058](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx058)
- Lau, W., Leung, M. K., & Lau, B. (2019). Resting-state abnormalities in Autism Spectrum Disorders: A meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 3892. [10.1038/s41598-019-40427-7](https://doi.org/10.1038/s41598-019-40427-7)
- Lazarev, V. V., Pontes, A., Mitrofanov, A. A., & deAzevedo, L. C. (2015). Reduced interhemispheric connectivity in childhood autism detected by electroencephalographic photic driving coherence. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(2), 537–47. [10.1007/s10803-013-1959-8](https://doi.org/10.1007/s10803-013-1959-8)
- LeBlanc, J. J. & Nelson, C. A. (2016). Deletion and duplication of 16p11.2 are associated with opposing effects on visual evoked potential amplitude. *Molecular autism*, 7(1), 30. [10.1186/s13229-016-0095-7](https://doi.org/10.1186/s13229-016-0095-7)
- Lek, M., Karczewski, K. J., Minikel, E. V., Samocha, K. E., Banks, E., Fennell, T., O'Donnell-Luria, A. H., Ware, J. S., Hill, A. J., Cummings, B. B., Tukiainen, T.,



- Birnbaum, D. P., Kosmicki, J. A., Duncan, L. E., Estrada, K., Zhao, F., Zou, J., Pierce-Hoffman, E., Berghout, J., Cooper, D. N., ... Exome Aggregation Consortium (2016). Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*, *536*(7616), 285–91. [10.1038/nature19057](https://doi.org/10.1038/nature19057)
- Leleu, A., Favre, E., Yailian, A., Fumat, H., Klamm, J., Amado, I., Baudouin, J. Y., Franck, N., & Demily, C. (2019). An implicit and reliable neural measure quantifying impaired visual coding of facial expression: evidence from the 22q11.2 deletion syndrome. *Translational psychiatry*, *9*(1), 67. [10.1038/s41398-019-0411-z](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0411-z)
- Lin, G. N., Corominas, R., Lemmens, I., Yang, X., Tavernier, J., Hill, D. E., Vidal, M., Sebat, J., & Iakoucheva, L. M. (2015). Spatiotemporal 16p11.2 protein network implicates cortical late mid-fetal brain development and KCTD13-Cul3-RhoA pathway in psychiatric diseases. *Neuron*, *85*(4), 742–54. [10.1016/j.neuron.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.010)
- Lin, A., Ching, C., Vajdi, A., Sun, D., Jonas, R. K., Jalbrzikowski, M., Kushan-Wells, L., Pacheco Hansen, L., Krikorian, E., Gutman, B., Dokoru, D., Helleman, G., Thompson, P. M., & Bearden, C. E. (2017). Mapping 22q11.2 Gene Dosage Effects on Brain Morphometry. *The Journal of neuroscience*, *37*(26), 6183–99. [10.1523/JNEUROSCI.3759-16.2017](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3759-16.2017)
- Lippé, S., Roy, M. S., Perchet, C., & Lassonde, M. (2007). Electrophysiological markers of visuocortical development. *Cerebral cortex*, *17*(1), 100–7. [10.1093/cercor/bhj130](https://doi.org/10.1093/cercor/bhj130)
- Lippé, S., Martinez-Montes, E., Arcand, C., & Lassonde, M. (2009). Electrophysiological study of auditory development. *Neuroscience*, *164*(3), 1108–18. [10.1016/j.neuroscience.2009.07.066](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.066)
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150–7. [10.1038/35084005](https://doi.org/10.1038/35084005)
- López-Arango, G., Deguire, F., Agbogba, K., Boucher, M. A., Knoth, I. S., El-Jalbout, R., Côté, V., Damphousse, A., Kadoury, S., & Lippé, S. (2022). Impact of brain overgrowth on sensorial learning processing during the first year of life. *Frontiers in human neuroscience*, *16*, 928543. [10.3389/fnhum.2022.928543](https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.928543)
- Lovelace, J. W., Ethell, I. M., Binder, D. K., & Razak, K. A. (2018). Translation-relevant EEG phenotypes in a mouse model of Fragile X Syndrome. *Neurobiology of disease*, *115*, 39–48. [10.1016/j.nbd.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.03.012)
- Lüchinger, R., Michels, L., Martin, E., & Brandeis, D. (2011). EEG-BOLD correlations during (post-)adolescent brain maturation. *NeuroImage*, *56*(3), 1493–1505. [10.1016/j.neuroimage.2011.02.050](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.050)
- Lüchinger, R., Michels, L., Martin, E., & Brandeis, D. (2012). Brain state regulation during normal development: Intrinsic activity fluctuations in simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*, *60*(2), 1426–1439. [10.1016/j.neuroimage.2012.01.031](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.031)
- Magnée, M. J., Lamme, V. A., de Sain-van der Velden, M. G., Vorstman, J. A., & Kemner, C. (2011). Proline and COMT status affect visual connectivity in children with 22q11.2 deletion syndrome. *PloS one*, *6*(10), e25882. [10.1371/journal.pone.0025882](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025882)
- Mancini, V., Rochas, V., Seeber, M., Roehri, N., Rihs, T. A., Ferat, V., Schneider, M., Uhlhaas, P. J., Eliez, S., & Michel, C. M. (2022). Aberrant Developmental Patterns

- of Gamma-Band Response and Long-Range Communication Disruption in Youths With 22q11.2 Deletion Syndrome. *The American journal of psychiatry*, 179(3), 204–15. [10.1176/appi.ajp.2021.21020190](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21020190)
- Mantini, D., & Vanduffel, W. (2013). Emerging roles of the brain's default network. *The Neuroscientist*, 19(1), 76–87. [10.1177/10738584124446202](https://doi.org/10.1177/10738584124446202)
- Marosi, E., Harmony, T., Sánchez, L., Becker, J., Bernal, J., Reyes, A., Díaz de León, A. E., Rodríguez, M., & Fernández, T. (1992). Maturation of the coherence of EEG activity in normal and learning-disabled children. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 83(6), 350–7. [10.1016/0013-4694\(92\)90070-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90070-x)
- Marosi, E., Harmony, T., Reyes, A., Bernal, J., Fernández, T., Guerrero, V., Rodríguez, M., Silva, J., Yáñez, G., & Rodríguez, H. (1997). A follow-up study of EEG coherences in children with different pedagogical evaluations. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 25(3), 227–35. [10.1016/s0167-8760\(96\)00745-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(96)00745-3)
- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S., Antaki, D., Shetty, A., Holmans, P. A., Pinto, D., Gujral, M., Brandler, W. M., Malhotra, D., Wang, Z., Fajardo, K., Maile, M. S., Ripke, S., Agartz, I., Albus, M., Alexander, M., ... CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature genetics*, 49(1), 27–35. [10.1038/ng.3725](https://doi.org/10.1038/ng.3725)
- Martin-Brevet, S., Rodríguez-Herreros, B., Nielsen, J. A., Moreau, C., Modenato, C., Maillard, A. M., Pain, A., Richetin, S., Jønch, A. E., Qureshi, A. Y., Zürcher, N. R., Conus, P., 16p11.2 European Consortium, Simons Variation in Individuals Project (VIP) Consortium, Chung, W. K., Sherr, E. H., Spiro, J. E., Kherif, F., Beckmann, J. S., Hadjikhani, N., ... Jacquemont, S. (2018). Quantifying the Effects of 16p11.2 Copy Number Variants on Brain Structure: A Multisite Genetic-First Study. *Biological psychiatry*, 84(4), 253–64. [10.1016/j.biopsych.2018.02.1176](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.1176)
- Matousek, M. and Petersén, I. (1973). Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. In: Kellaway, P. and Petersén, I., Eds., *Automation of Clinical Electroencephalography*. Raven Press, New York, 75102
- May, T., Adesina, I., McGillivray, J., & Rinehart, N. J. (2019). Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, 32(4), 622–6. [10.1097/WCO.0000000000000714](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000714)
- McCarthy, S. E., Makarov, V., Kirov, G., Addington, A. M., McClellan, J., Yoon, S., Perkins, D. O., Dickel, D. E., Kusenda, M., Krastoshevsky, O., Krause, V., Kumar, R. A., Grozeva, D., Malhotra, D., Walsh, T., Zackai, E. H., Kaplan, P., Ganesh, J., Krantz, I. D., Spinner, N. B., ... Sebat, J. (2009). Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nature genetics*, 41(11), 1223–27. [10.1038/ng.474](https://doi.org/10.1038/ng.474)
- Michaelovsky, E., Carmel, M., Frisch, A., Salmon-Divon, M., Pasmanik-Chor, M., Weizman, A., & Gothelf, D. (2019). Risk gene-set and pathways in 22q11.2 deletion-related schizophrenia: a genealogical molecular approach. *Translational psychiatry*, 9(1), 15. [10.1038/s41398-018-0354-9](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0354-9)
- Micheloyannis, S., Vourkas, M., Tsirka, V., Karakonstantaki, E., Kanatsouli, K., & Stam, C. J. (2009). The influence of ageing on complex brain networks: a graph

- theoretical analysis. *Human brain mapping*, 30(1), 200–8. <https://doi.org/10.1002/hbm.20492>
- Michels, L., Muthuraman, M., Lüchinger, R., Martin, E., Anwar, A. R., Raethjen, J., Brandeis, D., & Siniatchkin, M. (2013). Developmental changes of functional and directed resting-state connectivities associated with neuronal oscillations in EEG. *NeuroImage*, 81, 231–42. [10.1016/j.neuroimage.2013.04.030](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.030)
- Miller, D. T., Shen, Y., Weiss, L. A., Korn, J., Anselm, I., Bridgemohan, C., Cox, G. F., Dickinson, H., Gentile, J., Harris, D. J., Hegde, V., Hundley, R., Khwaja, O., Kothare, S., Luedke, C., Nasir, R., Poduri, A., Prasad, K., Raffalli, P., Reinhard, A., ... Wu, B. L. (2009). Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *Journal of medical genetics*, 46(4), 242–8. [10.1136/jmg.2008.059907](https://doi.org/10.1136/jmg.2008.059907)
- Miskovic, V., Ma, X., Chou, C. A., Fan, M., Owens, M., Sayama, H., & Gibb, B. E. (2015). Developmental changes in spontaneous electrocortical activity and network organization from early to late childhood. *NeuroImage*, 118, 237–47. [10.1016/j.neuroimage.2015.06.013](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.013)
- Modenato, C., Martin-Brevet, S., Moreau, C. A., Rodriguez-Herreros, B., Kumar, K., Draganski, B., Sønderby, I. E., & Jacquemont, S. (2021). Lessons Learned From Neuroimaging Studies of Copy Number Variants: A Systematic Review. *Biological psychiatry*, 90(9), 596–610. [10.1016/j.biopsych.2021.05.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.028)
- Moreau, C., Huguet, G., Urchs, S., Kumar, K., Douard, E., Sharmarke, H., Orban, P., Linden, D., Maillard, A., Lippé, S., Bearden, C., Thompson, P. M., Bellec, P., Jacquemont, S. (2021). The General Impact of Haploinsufficiency on Brain Connectivity Underlies the Pleiotropic Effect of Neuropsychiatric CNVs. *Biological Psychiatry*, 89(9), [10.1016/j.biopsych.2021.02.115](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.115)
- Moreau, C. A., Urchs, S., Kuldeep, K., Orban, P., Schramm, C., Dumas, G., Labbe, A., Huguet, G., Douard, E., Quirion, P. O., Lin, A., Kushan, L., Grot, S., Luck, D., Mendrek, A., Potvin, S., Stip, E., Bourgeron, T., Evans, A. C., Bearden, C. E., ... Jacquemont, S. (2020). Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia. *Nature communications*, 11(1), 5272. [10.1038/s41467-020-18997-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18997-2)
- Moreno-De-Luca, D., Sanders, S. J., Willsey, A. J., Mulle, J. G., Lowe, J. K., Geschwind, D. H., State, M. W., Martin, C. L., & Ledbetter, D. H. (2013). Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Molecular psychiatry*, 18(10), 1090–5. [10.1038/mp.2012.138](https://doi.org/10.1038/mp.2012.138)
- Muthukumaraswamy, S. D., & Singh, K. D. (2011). A cautionary note on the interpretation of phase-locking estimates with concurrent changes in power. *Clinical neurophysiology*, 122(11), 2324–5. [10.1016/j.clinph.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.003)
- Newson, J. J. & Thiagarajan, T. C. (2019). EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(521). [10.3389/fnhum.2018.00521](https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00521)
- Nowak, S., & Jacquemont, S. (2020). The effects of sex on prevalence and mechanisms underlying neurodevelopmental disorders. *Handbook of clinical neurology*, 173, 327–39. [10.1016/B978-0-444-64150-2.00025-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00025-3)

- Nunez, P. L., Pilgreen, K. L., Westdorp, A. F., Law, S. K., & Nelson, A. V. (1991). A visual study of surface potentials and Laplacians due to distributed neocortical sources: computer simulations and evoked potentials. *Brain topography*, 4(2), 151–68. [10.1007/BF01132772](https://doi.org/10.1007/BF01132772)
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 103(5), 499–515. [10.1016/s0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00066-7)
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS one*, 12(5), e0175870. [10.1371/journal.pone.0175870](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870)
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Nygren, G., Tsetlin, M. M., Posikera, I. N., Gillberg, C., & Elam, M. (2007). Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biological psychiatry*, 62(9), 1022–9. [10.1016/j.biopsych.2006.12.029](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.029)
- Owen, J. P., Chang, Y. S., Pojman, N. J., Bukshpun, P., Wakahiro, M. L., Marco, E. J., Berman, J. I., Spiro, J. E., Chung, W. K., Buckner, R. L., Roberts, T. P., Nagarajan, S. S., Sherr, E. H., Mukherjee, P., & Simons VIP Consortium. (2014). Aberrant white matter microstructure in children with 16p11.2 deletions. *The Journal of neuroscience*, 34(18), 6214–23. [10.1523/JNEUROSCI.4495-13.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4495-13.2014)
- Papagiannopoulou, E. A., & Lagopoulos, J. (2016). Resting State EEG Hemispheric Power Asymmetry in Children with Dyslexia. *Frontiers in pediatrics*, 4, 11. [10.3389/fped.2016.00011](https://doi.org/10.3389/fped.2016.00011)
- Parenti, I., Rabaneda, L. G., Schoen, H., & Novarino, G. (2020). Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends in neurosciences*, 43(8), 608–21. [10.1016/j.tins.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.05.004)
- Peiker, I., David, N., Schneider, T. R., Nolte, G., Schöttle, D., & Engel, A. K. (2015). Perceptual Integration Deficits in Autism Spectrum Disorders Are Associated with Reduced Interhemispheric Gamma-Band Coherence. *The Journal of neuroscience*, 35(50), 16352–61. [10.1523/JNEUROSCI.1442-15.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1442-15.2015)
- Peñagarikano, O., & Geschwind, D. H. (2012). What does CNTNAP2 reveal about autism spectrum disorder?. *Trends in molecular medicine*, 18(3), 156–63. [10.1016/j.molmed.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.01.003)
- Peters, J. M., Taquet, M., Vega, C., Jeste, S. S., Fernández, I. S., Tan, J., Nelson, C. A., 3rd, Sahin, M., & Warfield, S. K. (2013). Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC medicine*, 11, 54. [10.1186/1741-7015-11-54](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-54)
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6), 547–558. [10.1111/j.1469-8986.1993.tb02081.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb02081.x)
- Pop-Jordanova, N., Zorcec, T., Demerdzieva, A., & Gucev, Z. (2010). QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder. *Nonlinear biomedical physics*, 4(1), 4. [10.1186/1753-4631-4-4](https://doi.org/10.1186/1753-4631-4-4)

- Proteau-Lemieux, M., Knoth, I. S., Agbogba, K., Côté, V., Barlahan Biag, H. M., Thurman, A. J., Martin, C. O., Bélanger, A. M., Rosenfelt, C., Tassone, F., Abbeduto, L. J., Jacquemont, S., Hagerman, R., Bolduc, F., Hessler, D., Schneider, A., & Lippé, S. (2021). EEG Signal Complexity Is Reduced During Resting-State in Fragile X Syndrome. *Frontiers in psychiatry*, *12*, 716707. [10.3389/fpsy.2021.716707](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.716707)
- Qureshi, A. Y., Mueller, S., Snyder, A. Z., Mukherjee, P., Berman, J. I., Roberts, T. P., Nagarajan, S. S., Spiro, J. E., Chung, W. K., Sherr, E. H., Buckner, R. L., & Simons VIP Consortium. (2014). Opposing brain differences in 16p11.2 deletion and duplication carriers. *The Journal of neuroscience*, *34*(34), 11199–211. [10.1523/JNEUROSCI.1366-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1366-14.2014)
- Raichle, M. E. (2001). Cognitive neuroscience. Bold insights. *Nature*, *412*(6843), 128–30. [10.1038/35084300](https://doi.org/10.1038/35084300)
- Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., Andrews, T. D., Fiegler, H., Shapero, M. H., Carson, A. R., Chen, W., Cho, E. K., Dallaire, S., Freeman, J. L., González, J. R., Gratacòs, M., Huang, J., Kalaitzopoulos, D., Komura, D., MacDonald, J. R., Marshall, C. R., ... Hurles, M. E. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, *444*(7118), 444–54. [10.1038/nature05329](https://doi.org/10.1038/nature05329)
- Rihs, T. A., Tomescu, M. I., Britz, J., Rochas, V., Custo, A., Schneider, M., Debbané, M., Eliez, S., & Michel, C. M. (2013). Altered auditory processing in frontal and left temporal cortex in 22q11.2 deletion syndrome: a group at high genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry research*, *212*(2), 141–9. [10.1016/j.psychres.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.002)
- Ronald, A., & Hoekstra, R. A. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *156B*(3), 255–74. [10.1002/ajmg.b.31159](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31159)
- Rosenfeld, J. A., & Patel, A. (2017). Chromosomal Microarrays: Understanding Genetics of Neurodevelopmental Disorders and Congenital Anomalies. *Journal of pediatric genetics*, *6*(1), 42–50. [10.1055/s-0036-1584306](https://doi.org/10.1055/s-0036-1584306)
- Saby, J. N., & Marshall, P. J. (2012). The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Developmental neuropsychology*, *37*(3), 253–73. [10.1080/87565641.2011.614663](https://doi.org/10.1080/87565641.2011.614663)
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., Murtha, M. T., Bal, V. H., Bishop, S. L., Dong, S., Goldberg, A. P., Jinlu, C., Keaney, J. F., 3rd, Klei, L., Mandell, J. D., Moreno-De-Luca, D., Poultney, C. S., Robinson, E. B., Smith, L., Solli-Nowlan, T., ... State, M. W. (2015). Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*, *87*(6), 1215–33. [10.1016/j.neuron.2015.09.016](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.016)
- Sanders, S. J., Sahin, M., Hostyk, J., Thurm, A., Jacquemont, S., Avillach, P., Douard, E., Martin, C. L., Modi, M. E., Moreno-De-Luca, A., Raznahan, A., Anticevic, A., Dolmetsch, R., Feng, G., Geschwind, D. H., Glahn, D. C., Goldstein, D. B., Ledbetter, D. H., Mulle, J. G., Pasca, S. P., ... Bearden, C. E. (2019). A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nature medicine*, *25*(10), 1477–87. [10.1038/s41591-019-0581-5](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0581-5)

- Saravanapandian, V., Frohlich, J., Hipp, J. F., Hyde, C., Scheffler, A. W., Golshani, P., Cook, E. H., Reiter, L. T., Senturk, D., & Jeste, S. S. (2020). Properties of beta oscillations in Dup15q syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 12(1), 22. [10.1186/s11689-020-09326-1](https://doi.org/10.1186/s11689-020-09326-1)
- Sarvas J. (1987). Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Physics in medicine and biology*, 32(1), 11–22. [10.1088/0031-9155/32/1/004](https://doi.org/10.1088/0031-9155/32/1/004)
- Scariati, E., Schaer, M., Richiardi, J., Schneider, M., Debbané, M., Van De Ville, D., & Eliez, S. (2014). Identifying 22q11.2 deletion syndrome and psychosis using resting-state connectivity patterns. *Brain topography*, 27(6), 808–21. [10.1007/s10548-014-0356-8](https://doi.org/10.1007/s10548-014-0356-8)
- Schoffelen, J. M., & Gross, J. (2009). Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Human brain mapping*, 30(6), 1857–65. [10.1002/hbm.20745](https://doi.org/10.1002/hbm.20745)
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L., & Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain and cognition*, 72(1), 86–100. [10.1016/j.bandc.2009.10.003](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.003)
- Shinawi, M., Schaaf, C. P., Bhatt, S. S., Xia, Z., Patel, A., Cheung, S. W., Lanpher, B., Nagl, S., Herding, H. S., Nevinny-Stickel, C., Immken, L. L., Patel, G. S., German, J. R., Beaudet, A. L., & Stankiewicz, P. (2009). A small recurrent deletion within 15q13.3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes. *Nature genetics*, 41(12), 1269–71. [10.1038/ng.481](https://doi.org/10.1038/ng.481)
- Shinawi, M., Liu, P., Kang, S. H., Shen, J., Belmont, J. W., Scott, D. A., Probst, F. J., Craigen, W. J., Graham, B. H., Pursley, A., Clark, G., Lee, J., Proud, M., Stocco, A., Rodriguez, D. L., Kozel, B. A., Sparagana, S., Roeder, E. R., McGrew, S. G., Kurczynski, T. W., ... Lupski, J. R. (2010). Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *Journal of medical genetics*, 47(5), 332–41. [10.1136/jmg.2009.073015](https://doi.org/10.1136/jmg.2009.073015)
- Shou, G., Yuan, H., Li, C., Chen, Y., Chen, Y., & Ding, L. (2020). Whole-brain electrophysiological functional connectivity dynamics in resting-state EEG. *Journal of neural engineering*, 17(2), 026016. [10.1088/1741-2552/ab7ad3](https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab7ad3)
- Silva, A. I., Ulfarsson, M. O., Stefansson, H., Gustafsson, O., Walters, G. B., Linden, D., Wilkinson, L. S., Drakesmith, M., Owen, M. J., Hall, J., & Stefansson, K. (2019). Reciprocal White Matter Changes Associated With Copy Number Variation at 15q11.2 BP1-BP2: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biological psychiatry*, 85(7), 563–72. [10.1016/j.biopsych.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.004)
- Smit, D. J., Posthuma, D., Boomsma, D. I., & Geus, E. J. (2005). Heritability of background EEG across the power spectrum. *Psychophysiology*, 42(6), 691–7. [10.1111/j.1469-8986.2005.00352.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00352.x)
- Smith, E. G., Pedapati, E. V., Liu, R., Schmitt, L. M., Dominick, K. C., Shaffer, R. C., Sweeney, J. A., & Erickson, C. A. (2021). Sex differences in resting EEG power in Fragile X Syndrome. *Journal of psychiatric research*, 138, 89–95. [10.1016/j.jpsychires.2021.03.057](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.057)
- Sohn, H., Kim, I., Lee, W., Peterson, B. S., Hong, H., Chae, J. H., Hong, S., & Jeong, J. (2010). Linear and non-linear EEG analysis of adolescents with attention-

- deficit/hyperactivity disorder during a cognitive task. *Clinical neurophysiology*, 121(11), 1863–70. [10.1016/j.clinph.2010.04.007](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.007)
- Somsen, R. J., van't Klooster, B. J., van der Molen, M. W., van Leeuwen, H. M., & Licht, R. (1997). Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra. *Biological psychology*, 44(3), 187–209. [10.1016/s0301-0511\(96\)05218-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(96)05218-0)
- Srinivasan R. (1999). Spatial structure of the human alpha rhythm: global correlation in adults and local correlation in children. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(8), 1351–62. [10.1016/s1388-2457\(99\)00080-2](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00080-2)
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11), 1178–93. [10.1002/hbm.20346](https://doi.org/10.1002/hbm.20346)
- Stam, C. J., Tewarie, P., Van Dellen, E., van Straaten, E. C., Hillebrand, A., & Van Mieghem, P. (2014). The trees and the forest: Characterization of complex brain networks with minimum spanning trees. *International journal of psychophysiology*, 92(3), 129–38. [10.1016/j.ijpsycho.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.04.001)
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., Bjornsdottir, G., Walters, G. B., Jonsdottir, G. A., Doyle, O. M., Tost, H., Grimm, O., Kristjansdottir, S., Snorrason, H., Davidsdottir, S. R., Gudmundsson, L. J., Jonsson, G. F., Stefansdottir, B., Helgadottir, I., Haraldsson, M., ... Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505(7483), 361–6. [10.1038/nature12818](https://doi.org/10.1038/nature12818)
- Stein J. L. (2015). Copy number variation and brain structure: lessons learned from chromosome 16p11.2. *Genome medicine*, 7(1), 13. [10.1186/s13073-015-0140-8](https://doi.org/10.1186/s13073-015-0140-8)
- Steinman, K. J., Spence, S. J., Ramocki, M. B., Proud, M. B., Kessler, S. K., Marco, E. J., Green Snyder, L., D'Angelo, D., Chen, Q., Chung, W. K., Sherr, E. H., & Simons VIP Consortium (2016). 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *American journal of medical genetics. Part A*, 170(11), 2943–55. [10.1002/ajmg.a.37820](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37820)
- Stern, T., Crutcher, E. H., McCarthy, J. M., Ali, M. A., Issachar, G., Geva, A. B., Peremen, Z., & Schaaf, C. P. (2021). Brain Network Analysis of EEG Recordings Can Be Used to Assess Cognitive Function in Teenagers With 15q13.3 Microdeletion Syndrome. *Frontiers in neuroscience*, 15, 622329. [10.3389/fnins.2021.622329](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.622329)
- Stroganova, T. A., Nygren, G., Tsetlin, M. M., Posikera, I. N., Gillberg, C., Elam, M., & Orekhova, E. V. (2007). Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1842–54. [10.1016/j.clinph.2007.05.005](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.005)
- Sun, D., Ching, C., Lin, A., Forsyth, J. K., Kushan, L., Vajdi, A., Jalbrzikowski, M., Hansen, L., Villalon-Reina, J. E., Qu, X., Jonas, R. K., van Amelsvoort, T., Bakker, G., Kates, W. R., Antshel, K. M., Fremont, W., Campbell, L. E., McCabe, K. L., Daly, E., Gudbrandsen, M., ... Bearden, C. E. (2020). Large-scale mapping of cortical alterations in 22q11.2 deletion syndrome: Convergence with idiopathic psychosis and effects of deletion size. *Molecular psychiatry*, 25(8), 1822–34. [10.1038/s41380-018-0078-5](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0078-5)

- Sutclubasi, B., Metin, B., Kurban, M. K., Metin, Z. E., Beser, B., & Sonuga-Barke, E. (2020). Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry*, *21*(9), 662–72. [10.1080/15622975.2020.1775889](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1775889)
- Sutton, S. K., Burnette, C. P., Mundy, P. C., Meyer, J., Vaughan, A., Sanders, C., & Yale, M. (2005). Resting cortical brain activity and social behavior in higher functioning children with autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *46*(2), 211–222. [10.1111/j.1469-7610.2004.00341.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00341.x)
- Sydnor, V. J., Larsen, B., Bassett, D. S., Alexander-Bloch, A., Fair, D. A., Liston, C., Mackey, A. P., Milham, M. P., Pines, A., Roalf, D. R., Seidlitz, J., Xu, T., Raznahan, A., & Satterthwaite, T. D. (2021). Neurodevelopment of the association cortices: Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron*, *109*(18), 2820–46. [10.1016/j.neuron.2021.06.016](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.016)
- Thatcher R. W. (1992). Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain and cognition*, *20*(1), 24–50. [10.1016/0278-2626\(92\)90060-y](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90060-y)
- Thatcher, R. W., North, D. M., & Biver, C. J. (2008). Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Human brain mapping*, *29*(12), 1400–15. [10.1002/hbm.20474](https://doi.org/10.1002/hbm.20474)
- Tierney, A., Strait, D. L., O'Connell, S., & Kraus, N. (2013). Developmental changes in resting gamma power from age three to adulthood. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *124*(5), 1040–2. [10.1016/j.clinph.2012.09.023](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.09.023)
- United States Environmental Protection Agency. (2015). America's children and the environment: Neurodevelopmental disorders (Excerpt from the third edition). In C. Croft (Ed.), *Environmental hazards and neurodevelopment: Where ecology and well-being connect* (pp. 3–39). CRC Press/Routledge/Taylor & Francis Group. [10.1201/b18030-3](https://doi.org/10.1201/b18030-3)
- van den Broek, S. P., Reinders, F., Donderwinkel, M., & Peters, M. J. (1998). Volume conduction effects in EEG and MEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *106*(6), 522–34. [10.1016/s0013-4694\(97\)00147-8](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00147-8)
- van der Molen, M. J., & van der Molen, M. W. (2013). Reduced alpha and exaggerated theta power during the resting-state EEG in fragile X syndrome. *Biological psychology*, *92*(2), 216–9. [10.1016/j.biopsycho.2012.11.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.11.013)
- van Diessen, E., Numan, T., van Dellen, E., van der Kooi, A. W., Boersma, M., Hofman, D., van Lutterveld, R., van Dijk, B. W., van Straaten, E. C., Hillebrand, A., & Stam, C. J. (2015). Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clinical neurophysiology*, *126*(8), 1468–81. [10.1016/j.clinph.2014.11.018](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.018)
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews. Neuroscience*, *2*(4), 229–39. [10.1038/35067550](https://doi.org/10.1038/35067550)
- Venables, N. C., Bernat, E. M., & Sponheim, S. R. (2009). Genetic and disorder-specific aspects of resting state EEG abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *35*(4), 826–39. [10.1093/schbul/sbn021](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn021)
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the



- presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–65. [10.1016/j.neuroimage.2011.01.055](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055)
- Walter W. G. (1938). CRITICAL REVIEW: THE TECHNIQUE AND APPLICATION OF ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHY. *Journal of neurology and psychiatry*, 1(4), 359–85. [10.1136/jnnp.1.4.359](https://doi.org/10.1136/jnnp.1.4.359)
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(1), 24. [10.1186/1866-1955-5-24](https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-24)
- Wang, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., White, S. P., Binder, D. K., Pedapati, E. V., Erickson, C. A., Byerly, M. J., & Sweeney, J. A. (2017). A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9, 11. [10.1186/s11689-017-9191-z](https://doi.org/10.1186/s11689-017-9191-z)
- Warland, A., Kendall, K. M., Rees, E., Kirov, G., & Caseras, X. (2020). Schizophrenia-associated genomic copy number variants and subcortical brain volumes in the UK Biobank. *Molecular psychiatry*, 25(4), 854–62. [10.1038/s41380-019-0355-y](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0355-y)
- Webster, K., & Ro, T. (2020). Visual Modulation of Resting State  $\alpha$  Oscillations. *eNeuro*, 7(1), [10.1523/ENEURO.0268-19.2019](https://doi.org/10.1523/ENEURO.0268-19.2019)
- Weiss, L. A., Shen, Y., Korn, J. M., Arking, D. E., Miller, D. T., Fossdal, R., Saemundsen, E., Stefansson, H., Ferreira, M. A. R., Green, T., Platt, O. S., Ruderfer, D. M., Walsh, C. A., Altshuler, D., Chakravarti, A., Tanzi, R. E., Stefansson, K., Santangelo, S. L., Gusella, J. F., Sklar, P., Wu, B.-L. et Daly, M. J. (2008). Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism. *The New England Journal of Medicine*, 358(7), 667–675. [10.1056/NEJMoa075974](https://doi.org/10.1056/NEJMoa075974)
- Welch, P. D. (1967). The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, AU-15 (2), 70–73, [10.1109/TAU.1967.1161901](https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901)
- Wenger, T. L., Miller, J. S., DePolo, L. M., de Marchena, A. B., Clements, C. C., Emanuel, B. S., Zackai, E. H., McDonald-McGinn, D. M., & Schultz, R. T. (2016). 22q11.2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. *Molecular autism*, 7, 27. [10.1186/s13229-016-0090-z](https://doi.org/10.1186/s13229-016-0090-z)
- White, R. S., & Siegel, S. J. (2016). Cellular and circuit models of increased resting-state network gamma activity in schizophrenia. *Neuroscience*, 321, 66–76. [10.1016/j.neuroscience.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.011)
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Human brain mapping*, 28(3), 228–37. [10.1002/hbm.20273](https://doi.org/10.1002/hbm.20273)
- Wilkinson, C. L., & Nelson, C. A. (2021). Increased aperiodic gamma power in young boys with Fragile X Syndrome is associated with better language ability. *Molecular autism*, 12(1), 17. [10.1186/s13229-021-00425-x](https://doi.org/10.1186/s13229-021-00425-x)
- Xue, H., Wang, Z., Tan, Y., Yang, H., Fu, W., Xue, L., & Zhao, J. (2020). Resting-state EEG reveals global network deficiency in dyslexic children. *Neuropsychologia*, 138. [10.1016/j.neuropsychologia.2020.107343](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107343)
- Zinkstok, J., & van Amelsvoort, T. (2005). Neuropsychological profile and neuroimaging in patients with 22Q11.2 Deletion Syndrome: a review. *Child neuropsychology : a*

*journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 11(1), 21–37. [10.1080/09297040590911194](https://doi.org/10.1080/09297040590911194)

Zufferey, F., Sherr, E. H., Beckmann, N. D., Hanson, E., Maillard, A. M., Hippolyte, L., Mace, A., Ferrari, C., Kutalik, Z., Andrieux, J., Aylward, E., Barker, M., Bernier, R., Bouquillon, S., Conus, P., Delobel, B., Faucett, W. A., Goin-Kochel, R. P., Grant, E., Harewood, L., et al. (2012). A 600 kb deletion syndrome at 16p11.2 leads to energy imbalance and neuropsychiatric disorders. *Journal of Medical Genetics*, 49, 660-8. [10.1136/jmedgenet-2012-101203](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101203)