

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA

FERNANDO MITSUO SUMIYA

Correlatos eletrofisiológicos do transtorno do espectro autista em
crianças com o complexo esclerose tuberosa

São Paulo

2023

FERNANDO MITSUO SUMIYA

Correlatos eletrofisiológicos do transtorno do espectro autista em
crianças com o complexo esclerose tuberosa

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientadora: Dra. Helena Paula Brentani

Coorientadora: Dra. Elizabeth Shephard

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sumiya, Fernando Mitsuo
Correlatos eletrofisiológicos do transtorno do
espectro autista em crianças com o complexo
esclerose tuberosa / Fernando Mitsuo Sumiya. -- São
Paulo, 2023.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientadora: Helena Paula Brentani.
Coorientadora: Elizabeth Shephard.

Descritores: 1.Transtorno do espectro autista
2.Padrões oscilatórios 3.Eletroencefalografia
4.Ritmo alfa 5.Ritmo teta 6.Análise de potência

USP/FM/DBD-252/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

Adentrei no caminho do mestrado às vésperas da pandemia, enfrentando a jornada de balancear trabalho e estudos nesse período conturbado. Sou grato por não ter sofrido perdas próximas devido à COVID-19, ciente de que muitos não tiveram a mesma sorte. Agradeço por ter mantido meu sustento e, simultaneamente, sentido que pude ajudar outros seres humanos através do meu trabalho.

Diante dos dados coletados, fui envolto por uma insegurança imensa. Precisava completar as matérias, realizar treinamentos e aprender sobre coleta, estatística. Entretanto, Lizzie surgiu em minha vida, acordando cedo nas sextas-feiras para me ensinar estatística durante a pandemia. Sua presença foi essencial no meu aprendizado e domínio do Brain Vision Analyser, mesmo que à distância. Lizzie (Dra. Elizabeth Shephard), minha gratidão pelas oportunidades, aprendizados e paciência. Sua eficácia, clareza de ideias e gentileza são notáveis.

Um agradecimento especial à Dra. Helena, que me recebeu no PROTEA e me instruiu sobre autismo e psiquiatria. Sua presença é uma constante inspiração. Quisera eu ter um cérebro e um coração como o seu. Meu crescimento em São Paulo ao longo dos anos não teria sido o mesmo sem você.

Joana, agradeço por se tornar uma grande amiga e me incentivar no campo do neurodesenvolvimento, compartilhando comigo as aulas e os almoços de sexta-feira.

Eliete, minha gratidão por dividir comigo seu conhecimento sobre eletroencefalografia, neuropediatria, vida e por estar ao meu lado nos momentos felizes e difíceis.

Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, da Secretaria de Pós-Graduação, obrigado pelo suporte ao longo dessa caminhada. Vocês foram extraordinárias em lidar com minhas dúvidas e adversidades.

Aos participantes controle e pacientes, meu muito obrigado por dedicarem seu tempo e esforço à pesquisa. A cada acompanhante e familiar que compareceu ao laboratório/ambulatório, meu sincero agradecimento. A ciência se constrói graças a pessoas como vocês, que doam esse bem tão precioso que é o tempo. E tão pouco dele nos resta.

Agradeço também ao grupo TS2000 pela oportunidade de fazer parte dessa pesquisa fascinante. Essa vivência foi enriquecedora e inesquecível.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos que não mencionei nominalmente. Se estão lendo este agradecimento, saibam que são especiais para mim. Agradeço pela compreensão e peço perdão por não estar sempre presente. Estou me empenhado em melhorar nesse aspecto.

Muito obrigado!

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. O Complexo da Esclerose Tuberosa (TSC)	2
1.2. O Transtorno do Espectro autista (TEA)	3
1.3. O Estudo dos padrões eletroencefalográficos na psiquiatria	5
2. OBJETIVOS	15
2.2. Objetivo Principal e Hipótese	15
3. MÉTODOS	17
3.1. Descrição da Coorte TS2000	17
3.2. Testes Comportamentais e de Diagnóstico	19
3.3. Avaliação Clínica da Epilepsia	20
3.4. Genotipagem para TSC 1 e TSC 2	21
3.5 Registros de EEG em Resposta ao Contexto Social e Não Social	21
3.6 Processamento dos Dados do EEG	22
3.7 Análise Estatística	24
4. RESULTADOS	26
4.1 Características da Amostra	26
4.2 Testes Comportamentais	26
4.3 Caracterização Clínica da Epilepsia e Genotipagem do TSC	27
4.4 EEG	27
4.4.1. Banda Alfa	27
4.4.2. Banda Teta	31
4.4.3 Associações das características clínicas do TSC sobre os padrões oscilatórios alfa e teta em resposta ao Social e Não Social	33

5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÃO	45
7. REFERÊNCIAS	46

Lista de figuras

Figura 1: Sistema de registro de EEG de múltiplos eletrodos	5
Figura 2: Registro do potencial relacionado ao evento	8
Figura 3: Padrões oscilatórios registrados no EEG	9
Figura 4: Ilustração do disparo de três neurônios (Neu1, Neu2 e Neu3) e os disparos desses neurônios no tempo	10
Figura 5: Exemplos de imagens dos vídeos utilizados	12
Figura 6: Diagrama do total de participantes em cada fase do estudo	18
Figura 7: Mapa representativo dos posicionamentos dos eletrodos para análise	24
Figura 8: Representação gráfica dos valores de QI por grupo	27
Figura 9: Representação gráfica da potência da banda alfa entre os grupos considerando os contextos social e não social (NS)	29
Figura 10: Alterações na potência da oscilação alfa por paciente nos contextos social e não social para os indivíduos controles, TSC-TEA e TSC+TEA	30
Figura 11: Representação gráfica da potência da banda teta entre os grupos considerando os contextos social e não social (NS)	32
Figura 12: Alterações na potência da oscilação teta por paciente nos contextos social e não social para os indivíduos Controle, TSC-TEA e TSC+TEA	33
Figura 13: Ilustração da associação entre as potências da banda alfa e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto não social (NS)	35
Figura 14: Ilustração da associação entre as potências da banda alfa e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto social	36

Figura 15: Ilustração da associação entre as potências da banda teta e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto social 37

Figura 16: Ilustração da associação entre as potências da banda teta e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto social 38

Lista de tabelas

Tabela 1: Correlações entre potências das bandas oscilatórias alfa e teta em relação à E-Chess, SCQ, Número de túberes e QI

38

RESUMO

Sumiya FM. *Correlatos eletrofisiológicos do transtorno do espectro autista em crianças com o complexo esclerose tuberosa* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio neurodesenvolvimental complexo que impacta a comunicação e a interação social. O diagnóstico do TEA é predominantemente clínico e observa-se uma alta prevalência desse transtorno em certas síndromes genéticas como a Esclerose Tuberosa (TSC). Pesquisas recentes têm demonstrado possíveis relações entre padrões oscilatórios e funções cerebrais, com o eletroencefalograma (EEG) sendo um instrumento comum nesses estudos. Neste contexto, a presente investigação recorre ao estudo Tuberous Sclerosis 2000, uma investigação longitudinal que coletou dados prospectivos de uma coorte de indivíduos com TSC no Reino Unido desde 2005 em três fases. Esta fase do estudo focou nos padrões oscilatórios alfa (8-12 Hz) e teta (4-8 Hz) em contextos sociais e não sociais em três grupos distintos: 1. Indivíduos com TSC que também apresentavam TEA (TSC+TEA), 2. Indivíduos com TSC sem TEA (TSC-TEA) e 3. Indivíduos com desenvolvimento típico sem TSC ou TEA (grupo controle). Durante esta coleta a idade média dos indivíduos variou de 10-28 anos, com média de 15 anos. Foram registrados EEGs dos três grupos de participantes durante a exposição a vídeos com contextos sociais e não sociais. A amostra incluiu 48 indivíduos com TSC (17 TSC+TEA e 31 TSC-TEA) e 20 no grupo controle. O principal objetivo era analisar as diferenças nos padrões oscilatórios entre os grupos e verificar as possíveis associações entre as características clínicas do TSC e do TEA (gravidade das crises convulsivas, gravidade dos sintomas do TEA, quociente de inteligência - QI - e número total de túberes) e os padrões oscilatórios. A hipótese era que indivíduos TSC+TEA apresentariam padrões oscilatórios alfa e teta diferenciados em comparação aos indivíduos TSC-TEA e controle e semelhantes aos descritos para TEA idiopático. Os resultados não corroboraram a hipótese inicial de que pacientes com TSC+TEA apresentariam respostas eletroencefalográficas semelhantes aos pacientes com transtorno do TEA não sindrômico. A potência alfa não diferiu entre regiões cerebrais, condições (Social e Não Social) ou entre os grupos (TSC+TEA, TSC-TEA e Controle) enquanto a teta foi significativamente maior em pacientes do grupo TSC+TEA quando comparado ao grupo controle. No entanto, essa diferença não foi significativa entre regiões cerebrais ou entre condições. Com relação às características clínicas, observamos que pacientes com crises graves apresentam maior potência de teta em resposta a vídeos sociais e não sociais em comparação com pacientes com menor gravidade. Ainda, indivíduos com QI mais alto têm potências de teta mais baixas em resposta aos mesmos tipos de vídeos. Não foram encontradas correlações significativas entre outros parâmetros clínicos e potência de teta. A idade e a maturação cerebral dos indivíduos avaliados podem ter afetado os resultados do estudo. Este estudo destaca a necessidade de pesquisas longitudinais para determinar como as

frequências oscilatórias estão associadas ao desenvolvimento cognitivo e saúde mental de crianças e adolescentes. Os resultados contribuem para uma melhor compreensão da relação entre os padrões oscilatórios e cognição social, podendo esta ser mais sutil do que anteriormente compreendido, e reforçam a necessidade de uma análise mais personalizada para os padrões oscilatórios. O estudo atual fornece uma base importante para pesquisas futuras, principalmente em crianças e adolescentes. Através dessas pesquisas futuras, esperamos contribuir para intervenções mais eficazes e personalizadas para indivíduos com TSC e TEA.

Descritores: Transtorno do espectro autista; Complexo da esclerose tuberosa; Padrões Oscilatórios; Ritmo Alfa; Ritmo Teta; Eletroencefalografia; Análise de potência.

ABSTRACT

Sumiya FM. *Electrophysiological correlates of autism spectrum disorder in children with tuberous sclerosis complex* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder affecting social communication and interaction. The diagnosis of ASD is predominantly clinical, with a high prevalence of this disorder observed in certain genetic syndromes, such as Tuberous Sclerosis Complex (TSC). Electroencephalogram (EEG) is a tool widely used in neurophysiological studies. Research has demonstrated potential links between brain oscillatory patterns and its functioning. In this context, the present investigation leverages the Tuberous Sclerosis 2000 (TS2000) study, a longitudinal investigation that has collected prospective data from a cohort of 125 individuals with TSC in the United Kingdom since 2005 in three phases. This phase of the study focuses on the alpha (8-12 Hz) and theta (4-8 Hz) oscillatory patterns in social and non-social contexts among three distinct groups: 1. Individuals with TSC who also have ASD (TSC+ASD), 2. Individuals with TSC without ASD (TSC-ASD), and 3. Individuals with typical development without TSC or ASD (control group). The EEGs of the three groups of participants were recorded during exposure to videos with social and non-social contexts. The sample included 48 individuals with TSC (17 TSC+ASD and 31 TSC-ASD) and 20 individuals in the control group. The primary objective was to analyze the differences in oscillatory patterns among the groups and to examine the possible associations between the clinical features of TSC and ASD (severity of seizures, severity of ASD symptoms, intelligence quotient, and total number of tubers) and the oscillatory patterns. The hypothesis was that individuals with TSC+ASD would exhibit different alpha and theta oscillatory patterns compared to individuals with TSC-ASD and the control group, similar to those described for idiopathic ASD. However, the results did not corroborate our initial hypothesis, as alpha power did not differ between brain regions, conditions (social and non-social), or among groups (TSC+ASD, TSC-ASD, and control). Theta power, on the other hand, was significantly higher in patients from the TSC+ASD group when compared to the control group. However, this difference was not significant across brain regions or between conditions. Patients with severe seizures have higher theta power in response to both social and non-social videos compared to patients with mild symptoms. Individuals with a higher IQ have lower theta powers in response to the same types of videos. No significant correlations were found between other clinical parameters and theta power. The results do not corroborate the initial hypothesis that patients with tuberous sclerosis and autism spectrum disorder exhibit electroencephalographic responses similar to patients with non-syndromic ASD. The age and brain maturation of the evaluated individuals may have affected the study's results. This study underscores the need for longitudinal research to determine how oscillatory frequencies are associated with cognitive development and mental health in children and adolescents. Although the results did not confirm the initial hypothesis, they contribute to a better understanding of oscillatory patterns in line with already published studies with children, emphasizing that the relationship might be more subtle than previously understood and reinforce the need for more personalized analysis of these patterns. The current study provides an important foundation for future research,

as it highlights the need for longitudinal studies to understand how oscillatory frequencies are associated with cognitive development and mental health over time, primarily in children and adolescents. Through these future research endeavors, we hope to contribute to more effective and personalized interventions for individuals with TSC and ASD.

Descriptors: Autism spectrum disorder; Tuberous sclerosis complex; Oscillatory patterns; Electroencephalography; Alpha rhythm; Theta rhythm; Power analysis.

1. INTRODUÇÃO

1.1 O Complexo da Esclerose Tuberosa

O Complexo da Esclerose Tuberosa (TSC, do inglês, *tuberous sclerosis complex*) é uma síndrome genética sistêmica, autossômica dominante e rara, com uma incidência estimada de 1 em cada 10.000 nascimentos (Orphanet, 2023). Dois genes são responsáveis pelo TSC, os quais são localizados nos cromossomos 9q34 (TSC1) e 16p13.3 (TSC2) (Mayer et al., 2014; Northrup et al., 2021). Os genes TSC1 e TSC2, que são supressores tumorais, codificam, respectivamente, as proteínas hamartina e tuberina. As mutações que causam o TSC podem ser de diferentes tipos, incluindo deleções, duplicações, inserções ou substituições de nucleotídeos. Essas mutações podem ocorrer em diferentes pontos nos genes TSC1 ou TSC2 e podem afetar a expressão e a função das proteínas que eles codificam de diferentes maneiras. Algumas mutações podem impedir a produção das proteínas completamente, enquanto outras podem resultar em proteínas não funcionais. A hamartina e tuberina interagem fisicamente formando um complexo citosólico que inibe o mTOR (do inglês, *mammalian target of rapamycin*) que por sua vez, participa da transdução de proteínas e proliferação celular (Huang et al., 2008; Orlova & Crino, 2010; Lipton & Sahin, 2014; Mayer et al., 2014).

As anormalidades genéticas encontradas no TSC podem resultar em alterações na diferenciação, proliferação e migração celular por todo o corpo (Huang et al., 2008; Lipton e Sahin, 2014; Winden et al., 2018; DiCicco-Bloom & Millonig, 2020; Northrup et al., 2021). Trata-se de uma doença multifacetada, caracterizada por lesões que podem apresentar-se de formas variadas quanto ao número, tamanho e localização (Huang et al., 2008; Orlova & Crino, 2010; DiCicco-Bloom &

Millonig, 2020; Northrup et al., 2021). Em última instância, o TSC pode estar associado a manifestações clínicas variadas em diversos órgãos e sistemas como os rins (angiomiolipomas renais) e coração (rabdomiomas cardíacos) (Curatolo, et al., 2015). Essas alterações também ocorrem no sistema nervoso central (SNC) e foram observadas pela primeira vez pelo neurologista francês Bourneville em 1880. Ele notou que as lesões cresciam como batatas no SNC de pacientes com TSC, dando origem ao termo “túberes”. Ao examinar essas lesões escleróticas, Bourneville criou o termo “esclerose tuberosa”.

As lesões do TSC podem se manifestar como três tipos de formações nodulares: túberes corticais, nódulos heterotópicos subcorticais e astrocitomas subependimais de células gigantes. Os dois primeiros são estáticos (harmátia) e o último é progressivo (hamartoma) (Mizuguchi & Takashima, 2001). Essas lesões resultam de um crescimento celular desordenado (Au et al., 1999, Peters et al., 2012). No SNC além da formação dos túberes, no TSC podem ser observadas alterações no tamanho do corpo celular, arborização dendrítica, crescimento axonal, migração neuronal, laminação cortical e formação de espinhos dendríticos (Stafstrom et al., 2012; Tye & Bolton, 2013). Essas alterações são muito estudadas em modelos animais e em estudos de células tronco pluripotentes induzidas (DiCicco-Bloom & Millonig, 2020). Teoriza-se que as alterações observadas no TSC podem resultar em anormalidades no padrão de transmissão das sinapses, eventualmente levando a mudanças nos padrões eletroencefalográficos (Harrison & Bolton, 1997; Curatolo, Moavero & Vries, 2015).

O diagnóstico de TSC tem sido basicamente clínico, uma vez que os tumores característicos do TSC são raros na população geral e os hamartomas tem um baixo risco de progredirem para malignidade (Huang et al., 2008; Northrup et al.,

2021; Orpha, 2023). No entanto, a partir da revisão de seus critérios em 2012 durante a *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*, o achado de uma mutação em TSC1 ou TSC2 passou a ser considerado suficiente para o diagnóstico definitivo da doença (Northrup et al., 2013).

A fisiopatologia do TSC é bem estudada, e a doença pode ser diagnosticada antes do nascimento através de testes genéticos ou exames de imagem (Bolton et al., 2002; Orlova & Crino, 2010; Fernandez e Scherer, 2017; Muhle et al., 2018). A maioria dos pacientes com TSC apresenta epilepsia como comorbidade, e metade ou mais possui Deficiência Intelectual (DI) (Curatolo, Moavero & de Vries, 2015; Specchio et al., 2020). Além disso, o TSC é considerado uma das causas monogênicas raras mais bem estabelecidas do Transtorno do Espectro Autista (TEA), com uma prevalência de quase metade dos pacientes afetados apresentando TEA (Harrison et al., 1999; Bolton et al., 2002; Winden et al., 2018; Prohl et al., 2019). É possível que as modificações celulares decorrentes das mutações dos genes TSC1 e TSC2 possam exercer um papel importante na ocorrência da DI, epilepsia e TEA no TSC (Orlova & Crino, 2010; Davis et al., 2015; Jeste et al., 2014; Bolton et al., 2015; Curatolo, Moavero & Vries, 2015). Dessa forma, o TSC pode ser considerado um modelo clínico interessante para entender a fisiopatologia do TEA e de outras comorbidades (Moss & Howlin, 2009; Davis et al., 2015; Vignoli et al., 2015; Fernandez & Scherer, 2017; Prohl et al., 2019).

1.2 O Transtorno do Espectro autista (TEA)

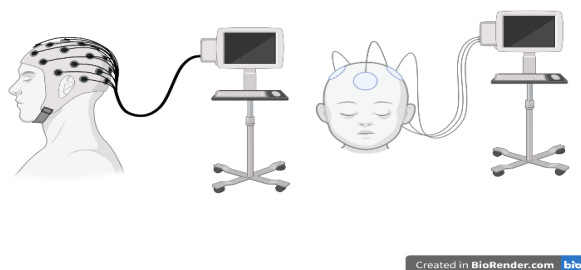
O TEA é um transtorno do neurodesenvolvimento poligênico e multifatorial. De acordo com a rede de monitoramento do *Centers for Disease Control* (CDC,

2010), ADDM (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring*), 1 em cada 36 crianças foi diagnosticada com TEA nos Estados Unidos em 2020 (Maenner et al., 2023). O diagnóstico do TEA ainda é eminentemente clínico e utilizam-se critérios do DSM-5 (APA - *American Psychiatric Association*, 2014) ou CID-11 (WHO - *World Health Organization*, 2018). Os principais prejuízos apresentados pelos pacientes são dois: (1) déficits de comunicação social juntamente com (2) comportamentos restritos e repetitivos. A fisiopatologia do TEA ainda não é completamente estabelecida, porém estudos sobre o espectro do autismo levaram a identificação de uma subpopulação de pacientes em que o fenótipo do TEA pode ser atribuído a uma causa específica. Esses casos são geralmente referidos como TEA secundário ou sindrômico, distinguindo-os do TEA idiopático. Nesse contexto, aproximadamente 85% dos portadores de TEA são classificados como idiopáticos e 15% são diagnosticados como TEA secundário sendo que esses últimos, apresentam uma etiologia diagnóstica variada (Casanova et al., 2020).

Acredita-se que a interação entre fatores de risco genéticos e causas ambientais pode levar a alterações na conectividade e no desenvolvimento dos circuitos cerebrais, culminando no TEA (Tye & Bolton, 2013). Apesar de existirem diversas linhas de estudo para dar base a essa teoria, devido a grande heterogeneidade etiológica e clínica dessa população, além dos problemas metodológicos e achados inconsistentes, ainda não existe nenhum modelo da fisiopatologia do TEA bem estabelecido. Nesse contexto, o estudo de síndromes genéticas com alta prevalência de TEA e mecanismos de doença bem compreendida tem se mostrado promissor para o entendimento da relação entre gene, cérebro e comportamento que ocorre no TEA (Geschwind & State, 2015). Isto é, o estudo dessas síndromes pode ajudar a desvendar mecanismos de risco

genéticos e suas influências sobre o desenvolvimento e a função cerebral, contribuindo para uma melhor compreensão da fisiopatologia do TEA. Em complemento, métodos não invasivos de monitorização do cérebro (neuroimagem, neurofisiologia, neuropsicologia) têm sido utilizados para elucidar essas relações (Banaschewski & Brandeis, 2007; Cortese et al., 2023). Encontrar possíveis pontos em comum entre o TEA idiopático e TEA sindrômico pode contribuir para possíveis tratamentos farmacológicos e comportamentais (Tye et al., 2015; Devlin & Scherer, 2012).

Uma técnica promissora nesse sentido é o eletroencefalograma (EEG) amplamente utilizado na prática clínica para detectar crises epilépticas em pacientes neurológicos (Fig. 1).



Created in BioRender.com bio

Figura 1. Sistema de registro de EEG de múltiplos eletrodos. A ilustração mostra os componentes do sistema; toca, os transdutores de sinal e o computador que registra as alterações em tempo real. Figura do autor criada com o programa Biorender.

1.3 O estudo dos padrões eletroencefalográficos na psiquiatria

Hans Berger inventou o EEG e foi o primeiro a detectar a frequência de onda alfa (08-11,5 Hz), também denominada onda de Berger (Ince et al., 2021). Esse instrumento foi inicialmente utilizado na clínica psiquiátrica quando mudanças do

estado mental ou comportamento levantavam a possibilidade de uma causa orgânica. Em meados de 1980 foram realizadas as primeiras tentativas de organizar sistematicamente uma relação entre a atividade oscilatória e processos sensório-motores na procura de diagnósticos clínicos na psiquiatria, ou seja, analisando a forma como o cérebro processa as informações sensoriais e controla os movimentos do corpo. Porém não foram encontrados parâmetros ou grupos de parâmetros que permitiriam obter um diagnóstico de forma confiável.

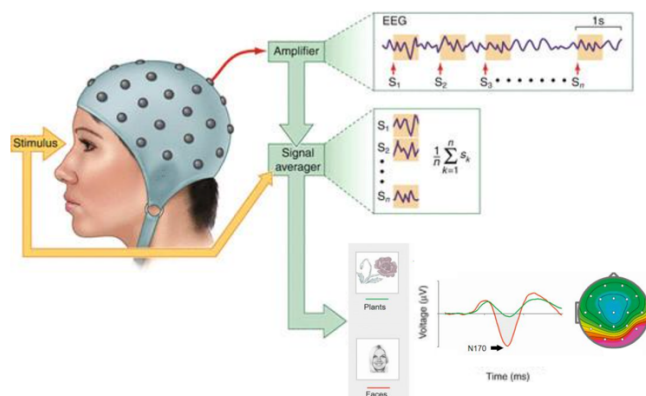
Enquanto no passado oscilações espontâneas eram registradas e somente descritas, atualmente existem diferentes métodos de análise dos dados obtidos, dando origem a uma plataforma interdisciplinar envolvendo as áreas de biomedicina, psicologia cognitiva, neurociências, biofísica, física, matemática e filosofia. O EEG pode indicar a função cerebral não somente em uma vasta gama de estados maturacionais e desenvolvimentais, mas também durante estados de alerta e sono. Nesse último caso, os registros são utilizados para classificar os estágios e ciclos do sono, bem como patologias associadas a ele (Nofzinger et al., 2004). Além disso, por registrar frequências que caracterizam desenvolvimento, vigília e atenção, sugere-se que estudos dos padrões eletroencefalográficos possam caracterizar transtornos do desenvolvimento (Banaschewski & Brandeis, 2007).

Progressos metodológicos levaram a uma nova onda de interesse nas oscilações cerebrais tanto em processos típicos do neurodesenvolvimento quanto em patologias. Neste contexto, muitos estudos têm demonstrado que determinados processos cognitivos são refletidos em padrões oscilatórios com características temporais, espaciais e com assinaturas espectrais típicas (Gross, 2014). Esses padrões oscilatórios podem ser estudados utilizando-se metodologias diversas.

Um estudo realizado por Peters et al., (2013) analisou dados de EEG utilizando a teoria dos grafos e ressonância magnética para modelar conectividade neuronal em indivíduos com TSC com TEA (TSC + TEA) e TSC sem TEA (TSC - TEA) além de casos idiopáticos de TEA. Os indivíduos com TSC exibiram um padrão global de hipo-conectividade e uma topologia neural anormal. Os indivíduos com TSC + TEA demonstraram um padrão de conectividade similar àquele visto nos pacientes com TEA idiopático com uma redução da coerência de longo alcance. As similaridades nos achados sugerem uma possível via em comum e possibilita uma margem de inconsistência nos dados na conectividade no TEA.

Experimentos analisando os potenciais relacionados a eventos (ERP do inglês *event related potential*) estudam alterações de potencial elétrico de campo no tempo, os quais são evocados por um estímulo específico (evento). Em síntese, os ERPs são pequenas alterações na voltagem registradas nos eletrodos em resposta a estímulos que nos casos mais simples, podem ter curta duração ou movimento simples, como pressionar um botão. O objetivo desses estudos é identificar alterações que possam indicar mudança no processamento da informação, tais como alterações na amplitude, na forma ou na latência dos ERPs (Capilla-Gonzalez et al., 2014; Cheyne, 2013; Gross, 2014). Existe um crescente número de estudos documentando as propriedades dos ERPs relacionados a percepção de reconhecimento de faces durante todo o neurodesenvolvimento. Por exemplo, o pico da onda do ERP 170 ms após o estímulo (N170), que se refere a forma de como o cérebro processa informações visuais específicas, e tem sido relacionado com a codificação estrutural da informação física em rostos em pessoas adultas com desenvolvimento típico (de Haan et al., 2003) (Fig. 2).

Tye e colaboradores (2015) compararam os ERPs em resposta à faces, registrados em adultos com TSC + TEA, TSC - TEA e adultos com desenvolvimento típico. De acordo com esses autores, adultos TSC + TEA apresentaram aumento na latência da N170 similares ao observado em pacientes com TEA idiopático (Kang et al., 2018).

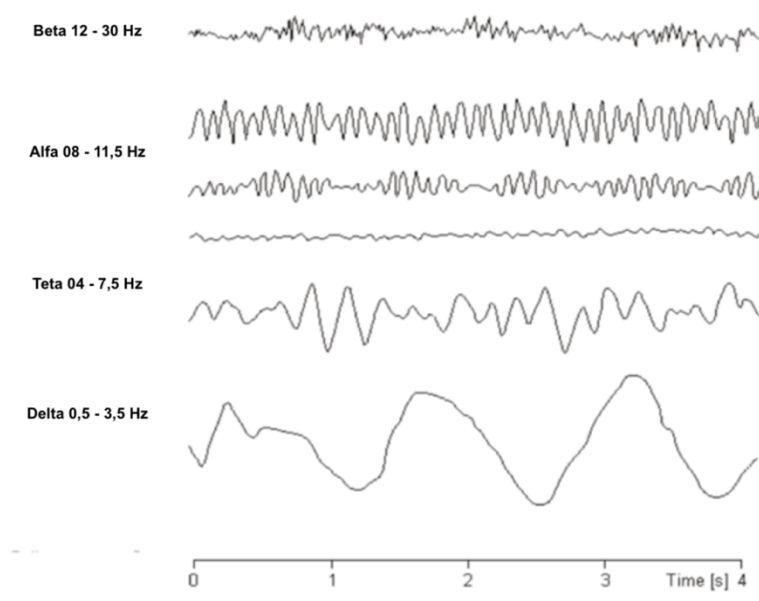


Fonte: Modificado de <http://www.eegget-it.nl/erp.html>

Figura 2. Registro do potencial relacionado ao evento (do inglês *event-related potential* - ERP). Exemplo de um estímulo marcado no tempo. Sempre que um rosto (traçado vermelho) ou uma planta (traçado verde) é apresentado na tela, o sistema registra uma alteração de voltagem em resposta ao estímulo. A resposta final é uma média das respostas individuais aos estímulos de eletrodos localizados sobre a cabeça.

Além dos ERPs, pode-se adquirir registros EEG com múltiplos eletrodos de forma contínua em resposta ou não a estímulos. Esses registros ou oscilações elétricas podem ser decompostos em diferentes bandas de frequência que por sua vez podem ser analisadas isoladamente ou em conjunto, permitindo correlações funcionais (Fig. 3). A atividade eletroencefalográfica de estruturas neurais responsáveis por habilidades de comunicação social também pode ser avaliada durante a exposição de indivíduos às interações sociais. Nesse sentido, há evidências preliminares de que tanto a frequência teta (04-7,5 Hz) quanto a

frequência alfa (08-11,5 Hz) podem ser sensíveis à aspectos sociais na infância (Jones et al., 2016).



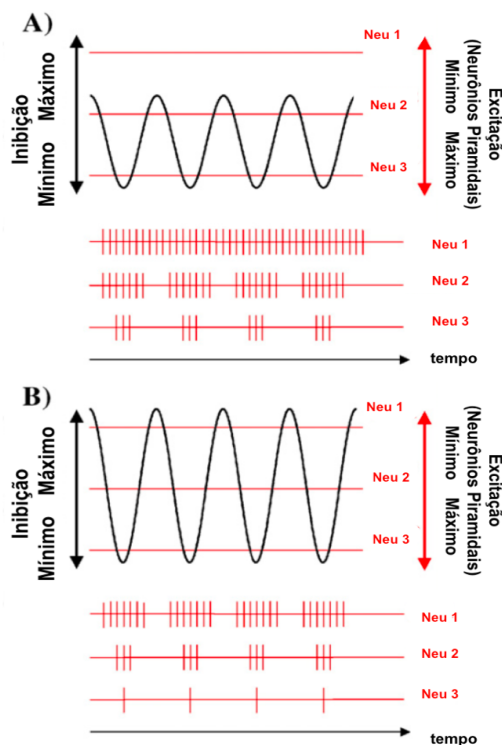
Fonte: Modificado de <https://trueimpact.ca/introduction-to-electroencephalogram-eeeg>

Figura 3. Alguns padrões oscilatórios registrados no EEG. A ilustração mostra alguns dos ritmos mais comumente analisados nos registros de EEG.

De fato, em indivíduos com desenvolvimento típico, a atividade cerebral oscilatória nas frequências teta e alfa pode ser observada em uma mesma área cortical em tempos diferentes, ou seja, uma mesma área pode ter diferentes potências oscilatórias. Durante a execução de tarefas associadas ao recrutamento de habilidades sociais, como por exemplo assistir vídeos com conteúdo de interação social (paradigmas sociais) na infância, crianças típicas apresentam aumento de potência oscilatória teta e uma redução da atividade alfa (Dawson et al., 2012, Jones et al., 2015).

Esses dados são justificados pela hipótese de inibição-temporização, cujos princípios básicos podem ser ilustrados considerando a fase da atividade oscilatória juntamente com o nível de excitação de neurônios individuais (Fig. 4). Supomos que

a atividade oscilatória é induzida por células inibitórias e reflete mudanças rítmicas entre fases de inibição máxima e mínima. Dependendo da amplitude da oscilação (e do nível de excitação das células individuais), dois padrões de disparo diferentes podem ser distinguíveis. (A) Se a amplitude da oscilação for pequena, as células com alto nível de excitação disparam de forma tônica, não sincronizadas com a fase da oscilação. (B) Se a amplitude for grande, até mesmo as células com alto nível de excitação disparam ritmicamente, sincronizadas com a fase da oscilação. Assim, um aumento da atividade rítmica permite uma sincronização mais precisa da atividade neural.



Fonte: Modificado de Klimesch et al., 2007.

Figura 4. A figura ilustra os princípios da hipótese de inibição-temporização na atividade neural. Mostra dois cenários distintos baseados na amplitude da atividade oscilatória e no nível de excitação dos neurônios. (A) Com amplitude baixa, neurônios altamente excitados disparam de forma tônica e não sincronizada. (B) Com amplitude alta, até neurônios altamente excitados disparam de forma sincronizada. A figura também apresenta como diferentes padrões de disparo (Neu1, Neu2, Neu3) influenciam a atividade neural, permitindo variações rítmicas entre fases de inibição máxima e mínima.

Em estudos prévios a potência oscilatória teta apresentou-se maior (sincronizada) durante a apresentação de estímulos sociais em córtex frontal em comparação aos não sociais e isso poderia estar de alguma forma relacionado ao controle voluntário. (Orekhova et al., 1999, 2006, Jones et al., 2015). A atividade teta pode estar associada a processos *bottom-up*, como a detecção de estímulos novos e a codificação de informações sensoriais. Por outro lado, a atividade teta também pode estar associada a processos *top-down*, como a regulação da atenção e o controle cognitivo. A atividade teta pode ser observada em áreas corticais quando um indivíduo está engajado em tarefas que exigem controle cognitivo, como na resolução de problemas e tomada de decisões. Uma maior potência teta também pode estar relacionada à regulação do comportamento (Orekhova et al., 1999, 2006; Larrain-Valenzuela et al., 2017; Jones et al., 2020). Esse modelo se baseia na ideia de que o córtex tem mais capacidade de controlar, influenciar ou regular as entidades de níveis sub corticais.

Já a potência oscilatória alfa é suprimida (dessincronizada) durante atenção ativa a estímulos e/ou durante tarefas cognitivas (Jones et al., 2020). Alfa é frequentemente associada a processos de supressão de estímulos, que podem refletir tanto uma entrada *bottom-up* quanto uma entrada *top-down*. Por exemplo, a redução alfa pode ocorrer quando um estímulo sensorial inesperado é apresentado (entrada *bottom-up*), bem como quando um indivíduo direciona sua atenção para uma tarefa específica (entrada *top-down*) memória de trabalho. Portanto, maiores supressões alfa estão associadas a maiores ativações corticais em outras potências oscilatórias e potencialmente aumento do engajamento da atenção (Klimesch et al., 2007, 2012).

Alguns estudos tentaram avaliar o estímulo social de forma explícita comparando EEG em diferentes condições mostrando que o ritmo teta é modulado por atenção a estímulos sociais, particularmente em regiões corticais posteriores (Orekhova et al., 2006). Jones e colegas (2015) comparam a potência da onda teta em indivíduos com desenvolvimento típico enquanto elas assistiam a um filme com conteúdo social e durante um filme com conteúdo não social (Jones et al., 2015). Segundo os autores, nas crianças com desenvolvimento típico, as oscilações teta foram associadas a uma medida de engajamento da atenção social. A Figura 5 mostra exemplos de capturas de tela dos vídeos com conteúdo social e não social utilizados neste estudo.

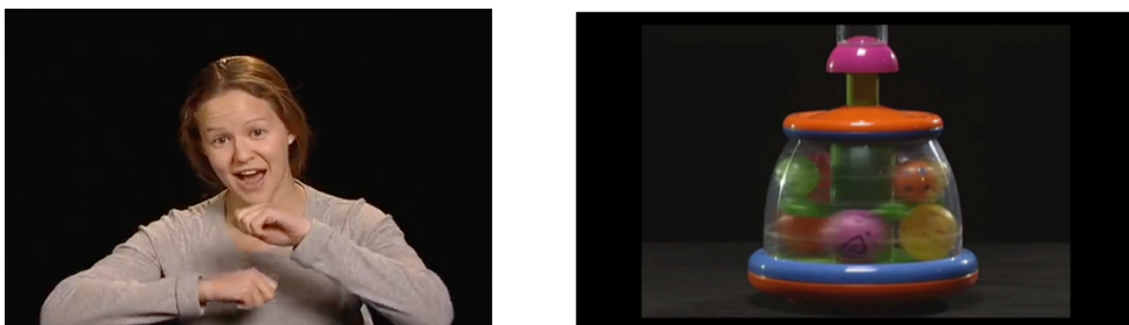


Figura 5. Exemplos de imagens dos vídeos utilizados. Nos vídeos de conteúdo social, uma pessoa está interagindo com quem está assistindo. Nos vídeos de conteúdo não social, um brinquedo funcionando é mostrado.

Em sintonia com recentes descobertas na literatura, observa-se que oscilações neurais em pacientes com TEA apresentam padrões complexos. Esses padrões envolvem tanto hipersincronia local na banda de frequência teta quanto hiposincronia de longo alcance na banda alfa, sendo esta última particularmente presente em circuitos neurais responsáveis pelo processamento social e correlacionada com a gravidade dos sintomas sociais. Além disso, foi detectada uma diminuição na frequência de pico alfa que está fortemente correlacionada com

a cognição não verbal em crianças com TEA. Diferenças marcantes na atividade cerebral também foram observadas durante a antecipação e o processamento de recompensas, especialmente em resposta a estímulos não sociais. Ademais, variações na conectividade das redes neurais de grande escala foram identificadas em pacientes com TEA, com padrões distintos de hipoconectividade e hiperconectividade observados respectivamente. Todas essas constatações sugerem que alterações nas oscilações neurais, especialmente nas bandas de frequência alfa e teta, podem ser um componente fundamental na neurobiologia do TEA (Ghuman et al., 2017; Dickinson et al., 2018; Stavropoulos & Carver, 2018; Shephard et al., 2019).

Em estudos envolvendo crianças diagnosticadas com TEA, após serem submetidas a intervenções, evidenciaram um incremento na atividade teta durante o processamento de rostos. Notavelmente, essa elevação na atividade teta foi correlacionada com um aprimoramento significativo nos níveis de comunicação expressiva e habilidades sociais das crianças (Dawson et al., 2012). Além disso, também foi observado que as ondas teta se tornam mais proeminentes em crianças TEA quando se observa uma melhora no seu comportamento social após intervenção (Dawson et al., 2012, Jones et al., 2015, 2017).

Levando em conta a importância do déficit na comunicação social no diagnóstico do TEA (APA, 2014), e a sua relação com os padrões oscilatórios alfa e teta, o estudo de achados eletroencefalográficos de crianças TSC+TEA e TSC-TEA apresenta-se como um caminho promissor para vislumbrar a sua fisiopatologia. Ao se utilizar como modelo o TEA sindrômico especialmente em síndromes com processos fisiopatológicos mais definidos como o TSC, em que podem ser investigados marcadores neurais comuns.

Encontrar elementos eletroencefalográficos comuns ao TEA sindrômico e não sindrômico pode ser importante para avançarmos no entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nesse transtorno, potencialmente proporcionando um diagnóstico mais precoce, e possivelmente um tratamento mais eficaz, o que pode mudar o prognóstico no TEA como um todo (Peters et al., 2013; Tye et al., 2015).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal e Hipótese

O propósito deste estudo foi analisar os padrões de atividade oscilatória nas frequências alfa e teta nas regiões frontais e parietais durante o processamento de informações sociais e não sociais em indivíduos com TSC, tanto TSC+TEA quanto TSC-TEA e grupo de controle constituído por indivíduos da mesma faixa etária com desenvolvimento típico. O foco foi discernir se haviam diferenças significativas na atividade oscilatória entre as crianças com TSC+TEA, TSC-TEA e o grupo de controle. Subsequentemente, pretendeu-se interpretar as diferenças observadas entre esses três grupos à luz das diferenças relatadas na literatura entre o autismo idiopático e crianças com desenvolvimento típico, embora não haja um grupo específico de autismo idiopático incluído nesta análise para uma comparação direta. A suposição preliminar deste estudo foi a de que poderiam existir diferenças notáveis na atividade oscilatória entre crianças com TSC+TEA, TSC-TEA e o grupo de controle, quando expostas a vídeos de conteúdo social e não social.

Um segundo objetivo foi conduzir uma análise exploratória, por ser uma técnica utilizada na estatística para explorar e resumir dados de forma visual e descritiva, a fim de identificar padrões, tendências e relações entre as variáveis; possibilitando a compreensão das características clínicas associadas ao TSC e como estas afetariam as medidas oscilatórias em contextos sociais e não sociais. Isso incluiu a gravidade das crises epiléticas, medido pelo E-Chess (Early Childhood Epilepsy Severity Scale), a severidade dos sintomas de autismo, avaliado

pelo SCQ (Questionário de Comunicação Social), a número de túberes e o Quociente de Inteligência (QI). A razão para esta análise foi melhor entender como as características que constituem parte da variabilidade clínica no TSC também poderiam estar relacionadas aos padrões oscilatórios observados. Portanto, o objetivo foi identificar se existiam correlações entre estas características clínicas e os padrões oscilatórios em pacientes com TSC, tanto em cenários sociais quanto não sociais.

3. MÉTODOS

3.1 Descrição da Coorte TS2000

O estudo TS2000 é um estudo longitudinal prospectivo que incluiu, no momento de recrutamento, crianças de 0 a 16 anos de idade com diagnóstico do TSC no Reino Unido. Os diagnósticos de TSC foram confirmados usando as últimas recomendações (Roach et al., 1998). O estudo foi conduzido em três fases.

Na **fase 01** (2001-2005), foram recrutados 125 participantes (N=125) e se fizeram as seguintes avaliações: genotipagem para identificação do tipo de mutação genética, TSC1 ou TSC2; informações detalhadas sobre as crises epiléticas (idade de início, frequência e tipo das crises, medicações); estimativa da habilidade intelectual e sinais neurológicos (número/localização dos túberes corticais) (Yates et al., 2011).

Na **fase 02** (2012-2015), se analisaram 96 participantes (N=96) e foram realizadas avaliações focadas em cognição e comportamento, incluindo avaliações clínicas completas de TEA e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) comórbidos, e avaliações do estado atual das habilidades intelectuais. Além dessas, foram registradas as informações atualizadas sobre a epilepsia e número de túberes corticais nos pacientes para os quais esses dados não estavam disponibilizados na **fase 01** (Tye et al., 2020).

Na **fase 03** (2015-2018), a análise dividiu-se em 48 participantes com TSC e 20 participantes controle (N=68), nesta fase o foco foi o uso do EEG e ressonância

magnética para investigar os mecanismos neurais associados a dificuldades cognitivas e comportamentais no TSC e sintomas comórbidos de TEA e TDAH. Informações atualizadas de habilidades intelectuais, epilepsia e sintomas de TEA e TDAH também foram coletados (Shephard et al., 2022).

Dos 125 participantes com TSC da coorte TS2000, 48 concordaram em participar da fase 3. Essa subamostra de 48 participantes com TSC é o foco do presente trabalho. Dos 48 participantes com TSC no presente projeto, 14 atingiram os critérios de TEA no ADOS-2 e no ADI-R. Além disso, 20 jovens com desenvolvimento típico foram recrutados da comunidade local (grande Londres) para participar como controles, assim como alguns dos irmãos dos pacientes TSC. Nenhum dos controles tinha problemas neurodesenvolvimentais ou neurológicos relatados pelos pais, e tinham a mesma faixa etária e sexo da subamostra dos participantes com TSC (Yates et al., 2011; Bolton et al., 2015; Tye et al., 2020; Shephard et al., 2022). Dos 48 participantes com TSC, 42 completaram a tarefa dos vídeos sociais e não sociais (que foi analisada no projeto atual); 19 dos controles conseguiram completar essa tarefa. Após processamento dos dados de EEG e exclusão dos participantes com artefatos excessivos, foram possíveis de analisar somente 36 dos 42 participantes com TSC e 15 dos 19 controles (Figura 6).

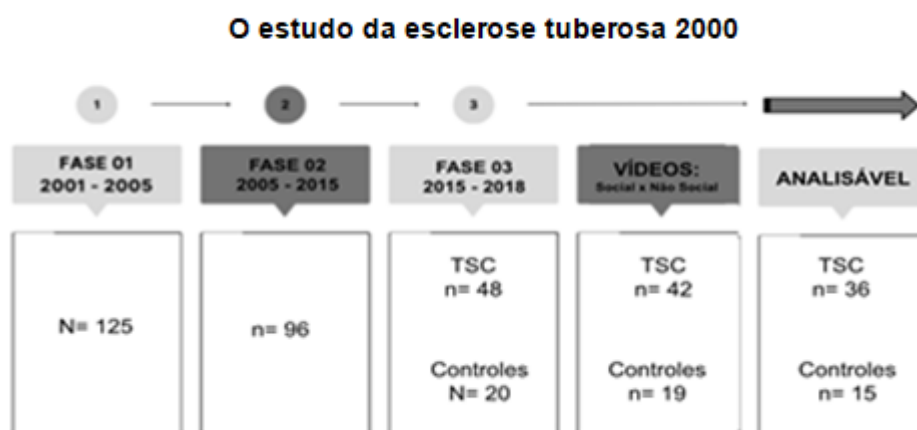


Figura 6. Diagrama do total de participantes em cada fase do estudo. Na **fase 01** (2001-2005), foram recrutados 125 participantes. Na **fase 02** (2012-2015), analisados 96 participantes. Na **fase 03** (2015-2018), foram 48 participantes e 20 controles. Dos 48, 42 completaram a tarefa dos vídeos sociais e não sociais, 19 dos controles conseguiram completar a tarefa. Após processamento dos dados de EEG, foram possíveis de analisar somente 36 dos 42 com TSC e 15 dos 19 controles.

3.2 Testes Comportamentais e de Diagnóstico

Para medir o nível intelectual dos participantes foi utilizado o *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - 2nd Edition* (WASI-II, 2011), versão de dois subtestes (Cubos e Vocabulário). O WASI-II fornece uma medida de habilidade intelectual padronizada por idade e sexo, conhecida como Quociente de Inteligência (QI), que é padronizado por idade e sexo (média populacional: 100, Desvio Padrão (DP): 15). Para os participantes com TSC que não conseguiram completar o WASI-II por conta de deficiência intelectual, o nível de desenvolvimento foi estimado usando o *Adaptive Behavior Composite* (ABC) do *Vineland Adaptive Behaviour Scales - 2nd Edition* (Sparrow et al., 2005). O ABC fornece uma medida de nível de desenvolvimento em participantes entre 0 e 90 anos de idade e pode ser usado como estimativa do desenvolvimento em participantes que não podem completar avaliações de habilidade intelectual (como o WASI-II) devido a uma deficiência intelectual (Yates et al., 2011; Bolton et al., 2015). A escala utiliza uma entrevista com a pessoa que conhece bem a pessoa avaliada, geralmente o cuidador principal ou um membro da família, e tem uma média padronizada de 100 e DP 15, padronizado por idade, exatamente como o WASI.

Foram utilizados três instrumentos para avaliar a presença e gravidade de TEA nos participantes com TSC, que representam o padrão-ouro na avaliação de

TEA (Lord et al., 2020). O ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) (Rutter et al., 2003a) é uma entrevista semiestruturada realizada com cuidadores sobre o desenvolvimento da criança com foco nas habilidades de comunicação social e de linguagem. Os itens são consistentes com os critérios de diagnóstico de TEA do CID-11 e do DSM-5. O Autism Diagnostic Observational Schedule - 2nd Edition (ADOS-2) (Lord et al., 2012) é um instrumento observacional estruturado em que um examinador aplica uma série de tarefas e interações sociais controladas, que permitem ao avaliador observar e avaliar comportamentos do espectro autista, como alterações de aspectos de comunicação social, a interação social e a rigidez comportamental. O ADOS é amplamente utilizado em todo o mundo como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico do espectro autista e é reconhecido como um padrão-ouro na avaliação do autismo, quando utilizado junto com o ADI-R. Os sintomas de TEA foram avaliados pelo Questionário de Comunicação Social (SCQ) (Rutter et al., 2003a) na versão Lifetime, preenchida pelos pais. O SCQ avalia sintomas atuais e entre as idades de 4 e 5 anos. As pontuações variam de 0 a 40, sendo que pontuações iguais ou superiores a 15 indicam sintomas clinicamente significativos de TEA. Todos os participantes do grupo controle obtiveram pontuações abaixo desse limite. A pontuação total do SCQ foi utilizada na análise.

3.3 Avaliação Clínica da Epilepsia

O histórico de crises foi obtido com uma entrevista parental projetada para o estudo (Yates et al., 2011). A entrevista consistiu em perguntas sobre manifestações de possíveis crises epiléticas. Além da entrevista, os cuidadores preencheram um diário de crises em que anotaram o tipo e a frequência de crises,

as medicações administradas e eventuais mudanças realizadas na posologia por um período de 2 semanas. Esses dados foram coletados em 3 períodos: durante o primeiro e segundo anos de vida e durante os 3 meses antecedentes ao último contato com a família descrito como: o período da epilepsia atual. No próximo passo, foi utilizado o *Early Childhood Epilepsy Scale* (E-Chess) para gerar um score de gravidade da epilepsia dos pacientes. Esta escala de seis itens leva em conta diferentes aspectos do histórico de epilepsia, incluindo: a frequência das crises, o tempo e período em que as crises ocorrem, o número e tipo de crise, a história do status epilepticus, o número de medicações anticrise utilizadas e a resposta ao tratamento (Humphrey et al., 2008), para determinar a gravidade da epilepsia. O E-Chess varia de 0 (sem sintomas) a 18 (sintomas mais graves), com números maiores refletindo crises epilépticas mais graves (ver Humphrey et al., 2008 para mais detalhes).

3.4 Genotipagem para TSC 1 e TSC 2

Foi realizada a genotipagem para determinação da mutação TSC nos participantes. Essa etapa foi realizada por dois laboratórios de diagnóstico que fornecem testagem da mutação genética no Reino Unido (*East Anglican Medical Genetics Service*, Addenbrooke's Hospital, *Cambridge* ou pelo *Institute of Medical Genetics, Cardiff*) (Yates et al., 2011).

3.5 Registros de EEG em Resposta ao Contexto Social e Não Social

A avaliação do EEG foi conduzida na fase 3 no centro de pesquisa no *King's College London* em Londres. O EEG foi coletado em uma sala blindada utilizando-se de uma rede *Hydrocel Geodesic Sensor Net* de 128 eletrodos e um *NetAmps 400* amplificador (*Electrical Geodesics Inc., Oregon, EUA*). Os dados foram referenciados online no eletrodo Cz e foram coletados usando uma taxa de aquisição de 500 Hz.

Foram apresentados 2 vídeos com duração total de 1 minuto; cada vídeo foi apresentado duas vezes (Jones et al., 2015). Os vídeos foram desenhados para captar atividade neurofisiológica em resposta ao processamento social e não social. No vídeo com contexto social, duas mulheres interagem com a câmera por 30 segundos cada, enquanto no vídeo não social, são apresentados brinquedos coloridos e mecânicos em movimento (Jones et al., 2015). A ordem que aparecem os vídeos foi alternada entre os participantes. Os vídeos foram apresentados em um monitor *widescreen* de 24" BenQ (1920x1080 pixels). Os participantes assistiram aos vídeos sentados em cadeiras confortáveis a uma distância de 60 cm, em sala com iluminação mediana.

3.6 Processamento dos Dados do EEG

Dados de EEG foram coletados por meio de 128 eletrodos referenciados em Cz, conforme a metodologia previamente estabelecida (Jones et al., 2020). Esses dados foram então importados para o software *Brain Vision Analyzer* (Brain Products, Munique, Alemanha). Após uma inspeção manual, canais com excesso de ruído foram identificados e removidos. Após esses canais serem eliminados eles foram interpolados e reorganizados manualmente. A fim de remover frequências

altas e baixas indesejáveis dos dados, aplicamos filtros passa-alta e passa-baixa, com cut-off de 0,1 Hz e 30 Hz respectivamente, ambos do tipo Butterworth com 24 decibéis por oitava. Realizamos uma nova inspeção manual após essa etapa, identificando e excluindo segmentos ruidosos. Empregamos a Análise de Componentes Independentes (ICA - Independent Components Analysis) para aprimorar ainda mais a qualidade dos dados, eliminando ruídos provenientes de oculares e piscar de olhos. Após a implementação do ICA, procedemos com uma nova detecção de artefatos nos dados de EEG utilizando a funcionalidade automática de detecção de artefatos do Brain Vision Analyzer, com o objetivo de remover artefatos com amplitudes de +/- 150 mV. Os dados foram então re-referenciados para a média. Uma vez com os dados limpos, segmentamos-os em trechos de 2 segundos, correspondentes aos momentos em que os participantes assistiam aos vídeos sociais e não sociais.

Finalmente, nosso foco se voltou para a atividade cerebral nas bandas de frequência teta (04-7,5 Hz) e alfa (08-11,5 Hz). Utilizamos a transformação de Fourier para identificar essas frequências e, baseados nessa técnica, realizamos comparações da atividade cerebral entre os participantes adolescentes e entre os diferentes tipos de vídeos (sociais e não sociais). A análise dos dados foi executada de acordo com os agrupamentos descritos subsequentemente e representados na figura 7. Baseou-se em estudos prévios e nos critérios usados pela Dra. Emily Jones. No qual esta fundamentado o presente estudo.

1. Frontal LH (um conjunto de 6 eletrodos no hemisfério esquerdo na região Frontal, especificamente os eletrodos 27, 28, 29, 33, 34, 35)
2. Frontal RH (um conjunto de 6 eletrodos no hemisfério direito na região Frontal, especificamente os eletrodos 110, 111, 116, 117, 122, 123)

3. Parietal (um conjunto de 6 eletrodos nas regiões Parietal, especificamente os eletrodos 62, 67, 71, 72, 76, 77).

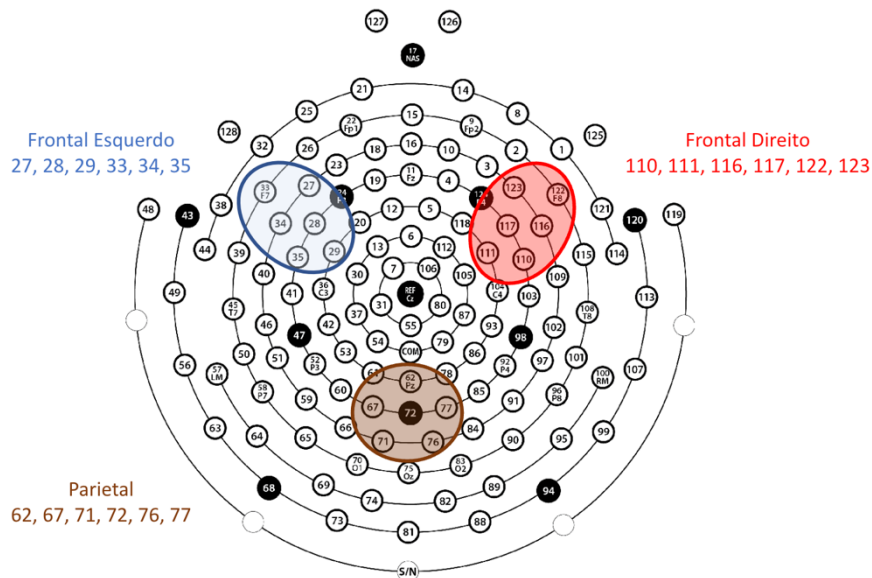


Figura 7. Mapa representativo dos posicionamentos dos eletrodos para análise.

3.7 Análise Estatística

As potências das oscilações alfa (08-11,5 Hz) e teta (04-7,5 Hz) foram estimadas através de transformada de Fourier e foram apresentadas em μV^2 . Para comparar os valores obtidos foi utilizado o modelo de ANOVA com medidas repetidas considerando as potências de ambas as oscilações registradas nas três regiões da cabeça (frontal direito, frontal esquerdo e parietal) em duas condições (vídeo social e não social) nos indivíduos dos três grupos experimentais (TSC-TEA, TSC+TEA e controles). As variáveis dependentes foram as potências oscilatórias das duas frequências alfa e teta de cada região dos eletrodos. O teste de Bonferroni foi utilizado como posthoc para avaliar as diferenças entre os grupos. Definimos um valor de p inferior a 0,05 como critério de significância estatística. Ao interpretar os resultados, os efeitos principais e os efeitos de interação foram considerados, bem

como seus respectivos valores médios, valores F, valores-p e tamanhos de efeito (η^2p). Uma vez que o QI pode ter impacto sobre as medidas eletroencefalográficas evocadas pelos estímulos nas diferentes condições, utilizamos um teste de ANOVA simples para verificar diferenças entre os grupos de indivíduos estudados. Neste caso, quando a ANOVA resultou em significância, foi utilizado um procedimento de correção para múltiplas comparações, com o teste de Bonferroni aplicado no pós-teste para comparar as médias dos grupos.

Para identificar o grau de associação entre a variabilidade clínica e as medidas das potências oscilatórias obtidas, foram utilizados modelos de correlação de Spearman com bi caudal e 95% de intervalo de confiança, dado que a maioria dos dados demonstrou distribuições não paramétricas, conforme confirmado pelo teste de Shapiro-Wilk. Finalmente, foi criado um modelo de regressão linear que melhor ajusta a relação entre essas variáveis. O software Jamovi (versão 2.3.24 – The jamovi project) foi utilizado para conduzir a ANOVA, e os gráficos foram gerados com o auxílio do programa GraphPad Prism (versão 9.0).

4. RESULTADOS

4.1 Características da Amostra

Conforme descrito na metodologia, após o processamento dos dados do EEG e a subsequente exclusão de participantes, foram incluídos no estudo 36 indivíduos do grupo TS2000, com as seguintes características descritas a seguir. A variação da idade (em meses) dos participantes com TSC foi 128-260 (média= 176,8 \pm 30,2) e nos **15 controles** foi 121-316 (média= 181 \pm 60,61). Dos 36 participantes com TSC, 10 atingiram os critérios de TEA no ADOS-2 e no ADI-R. Em relação aos controles, nenhum deles tinha TEA ou TSC.

4.2 Testes Comportamentais

A variação do QI nos **26 participantes com TSC-TEA** foi 37-108 (média=79,15 \pm 19,94), nos **10 participantes com TSC+TEA** foi de 35-106 (média= 66,02 \pm 28,02) e nos **15 controles** foi 94-129 (média= 116,07 \pm 10,37). O WASI-II não foi conduzido em 14 participantes com TSC e deficiência intelectual grave.

A comparação dos valores de QI mostrou que os pacientes com TSC-TEA e TSC+TEA apresentaram valores de QI mais baixos que indivíduos controle ($p < 0.0001$) (Figura 8).

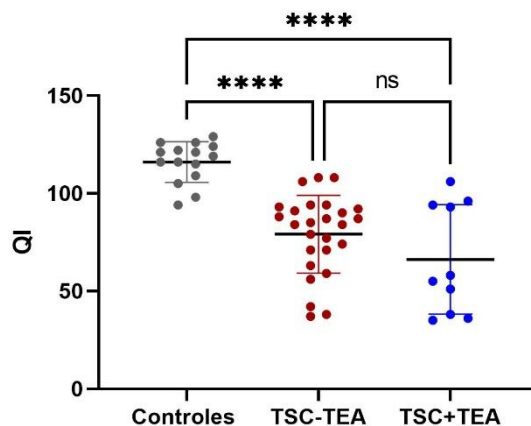


Figura 8. Representação gráfica dos valores de QI por grupo. Dados estão apresentados como média \pm desvio padrão. **** $p < 0,0001$. ns não significante.

4.3 Caracterização Clínica da Epilepsia e Genotipagem do TSC

Na amostra atual de 36 jovens com TSC, foram identificadas as seguintes mutações: 21 indivíduos possuíam mutações TSC2, 5 apresentavam mutação TSC1 e em 10 não foi possível identificar a mutação, mas eles fechavam os critérios para TSC com base na presença de hamartomas em múltiplos órgãos. O desvio padrão do número de indivíduos em cada grupo é igual a zero, indicando que não há variação no número de indivíduos em cada grupo. É importante destacar que a gravidade das crises epiléticas está diretamente relacionada à pontuação no E-Chess, ou seja, quanto maior a pontuação, mais grave é a crise epilética (Humphrey et al., 2008),

4.4 EEG

4.4.1. Banda Alfa

O efeito principal da condição não apresentou significância estatística [$F(1,46) = 0.82$; $p = 0,37$; $\eta^2 p = 0,02$], assim como a interação entre condição e

diagnóstico [$F(2,46) = 1,89$; $p = 0,163$; $\eta^2p = 0,08$]. A interação de três vias entre região, condição e diagnóstico [$F(4,92) = 1$; $p = 0,411$; $\eta^2p = 0,04$] igualmente não atingiu relevância estatística. O efeito principal da região também não se mostrou significativo [$F(2,92) = 0,28$; $p = 0,753$; $\eta^2p = 0,01$], da mesma forma que a interação entre região e diagnóstico [$F(4,92) = 0,91$; $p = 0,461$; $\eta^2p = 0,04$]. Ao avaliar o efeito entre os sujeitos, constatou-se que o efeito de TEA não foi significativo [$F(2,46) = 0,67$; $p = 0,515$; $\eta^2p = 0,03$], com um tamanho de efeito considerado pequeno. Apesar de a interação entre região e condição ter sido inicialmente significativa [$F(2,92) = 4,24$; $p = 0,017$; $\eta^2p = 0,08$], essa relevância estatística foi desconsiderada na análise Post Hoc. Resumindo, os dados analisados sugerem a ausência de diferenças significativas entre as regiões ou condições na variável de resultado. Além disso, não foram identificadas interações significativas entre os fatores.

A figura 9 mostra a representação gráfica dos valores de potência da banda alfa em diferentes grupos e diferentes condições.

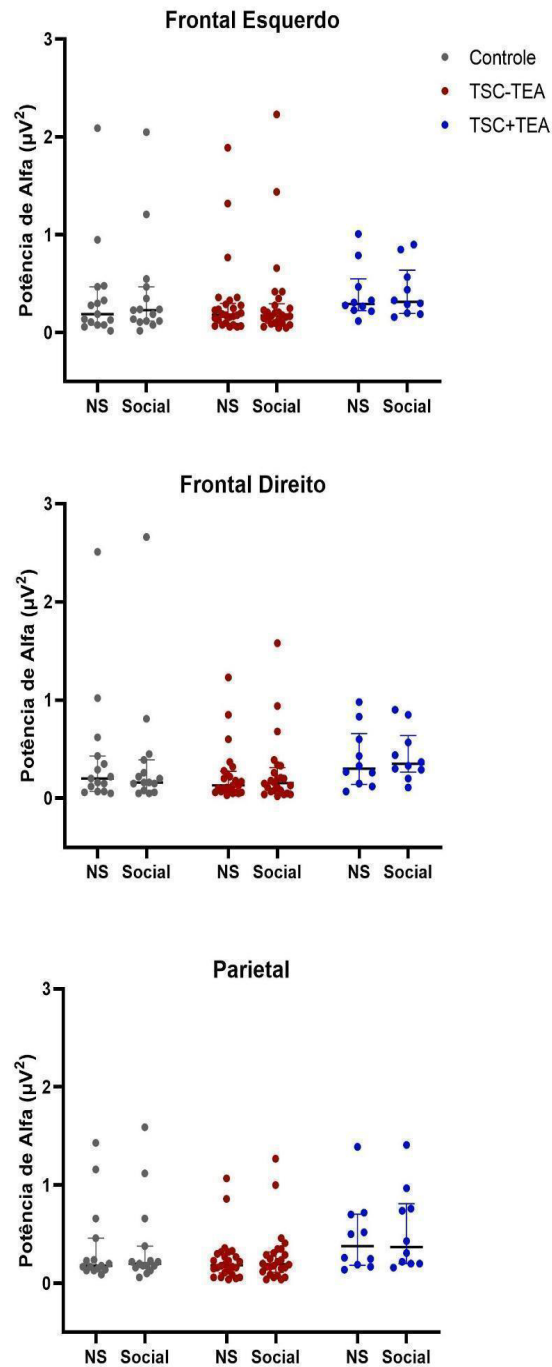


Figura 9. Representação gráfica da potência da banda alfa entre os grupos considerando os contextos social e não social (NS). Dados são apresentados com os valores da potência alfa (08-11,5 Hz) com média e desvio padrão. Cada ponto representa os valores de um paciente dos grupos Controles (N = 15), TSC-TEA (N = 26) e TSC+TEA (N = 10).

A figura 10 mostra os pares de valores das potências da banda alfa nos contextos social e não social para cada paciente. Pode-se observar a variabilidade de resposta nos grupos de pacientes e nos regiões analisadas.

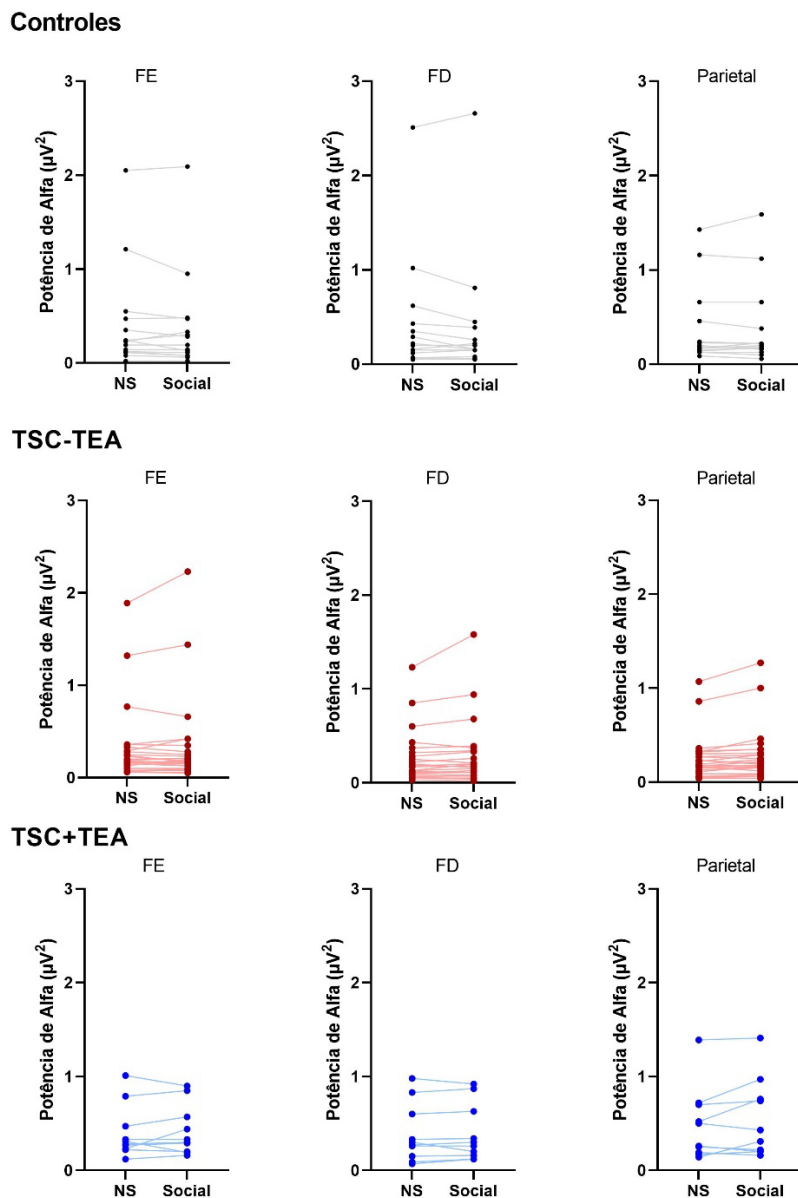


Figura 10. Alterações na potência da oscilação alfa por paciente nos contextos social e não social para os indivíduos controles, TSC-TEA e TSC+TEA.

4.4.2. Banda Teta

Os resultados mostraram que o efeito principal da **condição** não foi significativo [$F(1,46) = 0,00$; $p = 0,957$; $\eta^2p = 0$]. Além disso, a interação entre **condição e diagnóstico** também não foi significativa [$F(2,46) = 0,5$; $p = 0,611$; $\eta^2p = 0,02$]. Da mesma forma, a interação entre **região e condição** [$F(2,4) = 0,68$; $p = 0,509$; $\eta^2p = 0,01$] e a **interação de três vias entre região, condição e diagnóstico** [$F(4,92) = 0,12$; $p = 0,974$; $\eta^2p = 0,01$] não foram significativas. Ao analisar os efeitos entre os sujeitos, foi observado que o **efeito de diagnóstico** foi significativo [$F(2,46) = 3,93$, $p = 0,027$, $\eta^2p = 0,15$]. Nos testes Post Hoc, foram realizadas comparações diretas entre os grupos TSC+TEA, TSC-TEA e Controle. A análise revelou uma diferença significativa entre o grupo TSC+TEA e o grupo Controle (Média= 0,53, Erro Padrão= 0,20, graus de liberdade= 46, $t = 2,61$, $p = 0,036$). No entanto, não houve diferenças estatísticas entre o grupo TSC+TEA e o grupo TSC-TEA (Média= -0,46, Erro padrão= 0,19, graus de liberdade= 46, $t = -2,47$, $p = 0,051$). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o grupo com Esclerose Tuberosa sem Transtorno do Espectro Autista e o grupo Controle (Média= 0,07, Erro padrão= 0,16, graus de liberdade= 46, $t = 0,41$, $p = 1,00$). Em suma, os resultados sugerem que não houve diferenças significativas entre as condições na variável de resultado e não foram encontradas interações significativas entre os fatores. No entanto, foram observadas diferenças nos valores de potências entre o grupo com TSC+TEA e o grupo Controle. A figura 11 traz a representação gráfica dos valores de potência da banda teta em diferentes grupos e diferentes contextos.

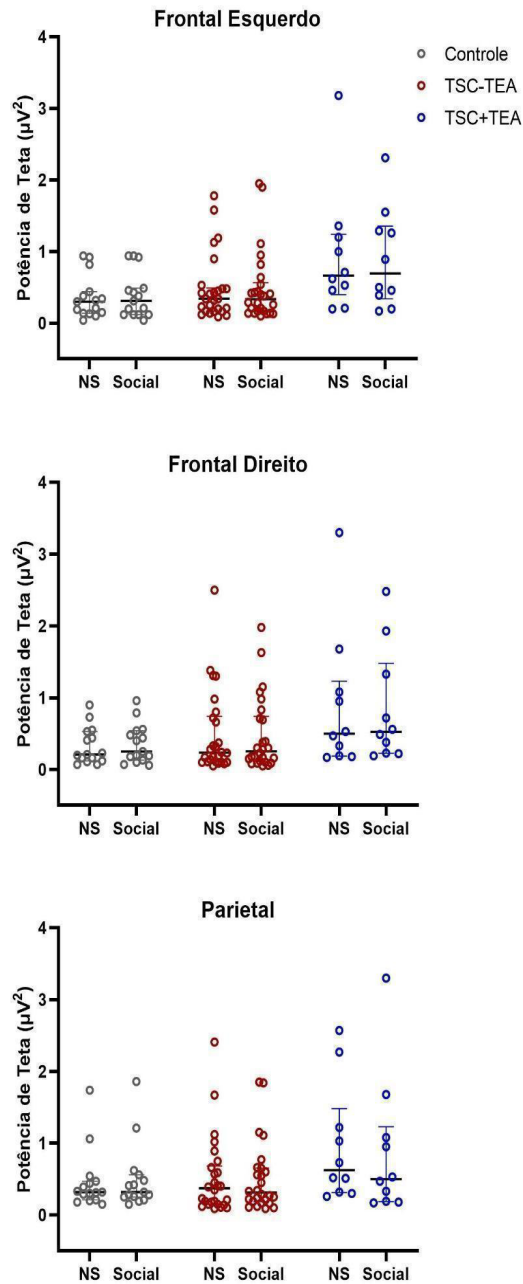


Figura 11. Representação gráfica da potência da banda teta entre os grupos considerando os contextos social e não social (NS). Dados são apresentados com os valores da potência calculada em épocas de 2 s com média e desvio padrão. Cada ponto representa os valores de um paciente dos grupos Controle (N= 15), TSC-TEA (N = 26) e TSC+TEA (N = 10).

A figura 12 mostra os pares de valores das potências da banda teta nos contextos social e não social para cada paciente. Pode-se observar a variabilidade de resposta nos grupos de pacientes e nas eletrodos analisados.

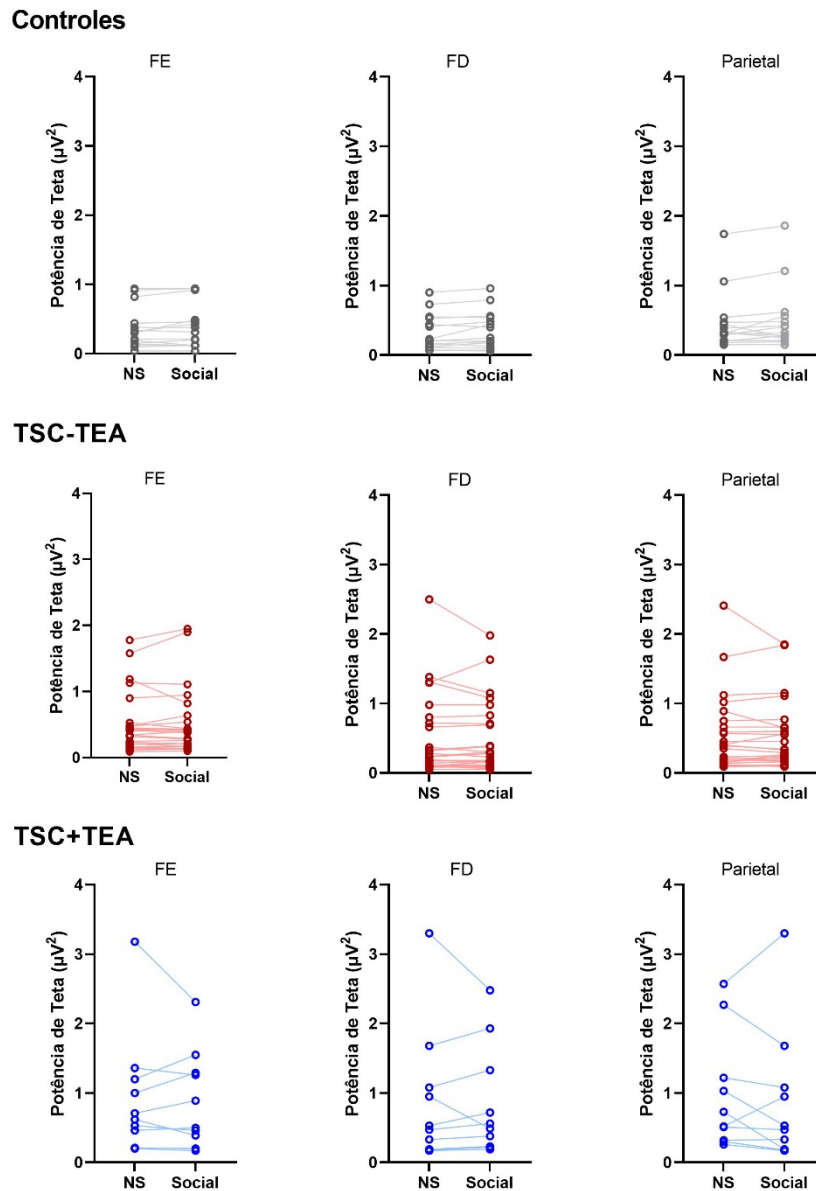


Figura 12. Alterações na potência da oscilação teta por paciente nos contextos social e não social para os indivíduos Controle, TSC-TEA e TSC+TEA. Valores estão pareados para cada estrutura Frontal Esquerda (FE), Frontal Direito (FD) e Parietal.

4.4.3 Associações das características clínicas do TSC sobre os padrões oscilatórios alfa e teta em resposta ao Social e Não Social

A análise foi direcionada para a investigação de como as características do TSC, especificamente a gravidade das crises (E-Chess), a gravidade dos sintomas

do TEA (SCQ), o número total de Túberes e o QI (Quociente de Inteligência), estariam relacionadas às atividades oscilatórias nas condições sociais e não sociais entre os pacientes com TSC. Para essa análise foi utilizada a média dos valores das potências de teta e alfa entre os eletrodos analisados em resposta à exposição às diferentes condições. Os valores de rho e p para todas as correlações encontram-se descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Correlações entre potências das bandas oscilatórias alfa e teta em relação à E-Chess, SCQ, Número de túberes e QI.

Característica Clínica	Padrão Oscilatório	
	rho	P
	Alfa Não Social	
	rho	P
E-Chess	0.27	0.10
SCQ	-0.07	0.683
Núm. Total de Túberes	0.2	0.271
QI	-0.19	0.254
	Alfa Social	
	rho	P
E-Chess	0.26	0.131
SCQ	0.04	0.818
Núm. Total de Túberes	0.32	0.072
QI	-0.24	0.161
	Teta Não Social	
	rho	P
E-Chess	0.38	0,02*
SCQ	0.22	0.212
Núm. Total de Túberes	0.24	0.183
QI	-0.35	0.034*
	Teta Social	
	rho	P
E-Chess	0,33	0,04*
SCQ	0.15	0.403
Núm. Total de Túberes	0.3	0.084
QI	-0.41	0.013*

Correlação de Spearman assumindo distribuição não-paramétricas para todas as amostras; rho – coeficiente de correlação de Spearman; p<0.05*; p<0.01**

Quando analisamos a potência oscilatória alfa em resposta à exposição ao contexto não social, nossos resultados mostram que nenhuma das características clínicas se correlaciona com os valores de alfa encontrados. Resultados semelhantes foram encontrados para as análises das potências de alfa em resposta ao contexto social.

Na Figura 13, a relação entre variáveis distintas é ilustrada através de gráficos de dispersão. Essas variáveis incluem o escore de gravidade das crises (E-Chess), o escore de gravidade dos sintomas do TEA (SCQ), o número total de Túberes e o QI (Quociente de Inteligência).

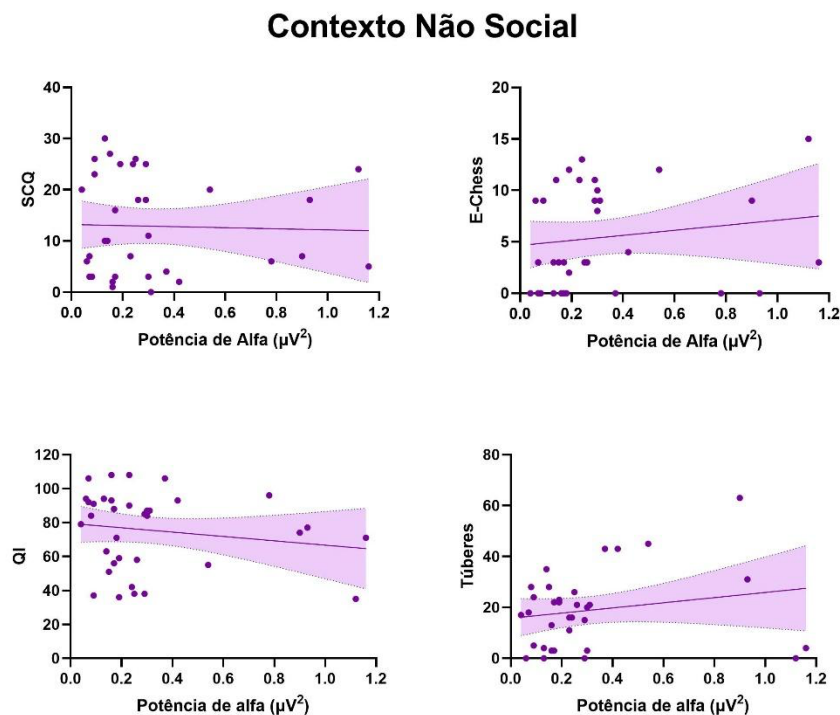


Figura 13. Ilustração da associação entre as potências da banda alfa e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto não social. Os dados são mostrados como médias dos valores de potência alfa (μV^2) obtidos das três regiões analisadas, associadas ao SCQ, E-Chess, QI e o número de túberes. Cada ponto individual nos gráficos de dispersão representa um único paciente do grupo TSC ($n = 36$).

Na figura 14 podem ser observados os valores do escore de gravidade das crises (E-Chess), escore de gravidade dos sintomas do TEA (SCQ), número total de Túberes e QI (Quociente de Inteligência), em função da potência **oscilatória alfa** evocada pela exposição ao vídeo de **contexto social**.

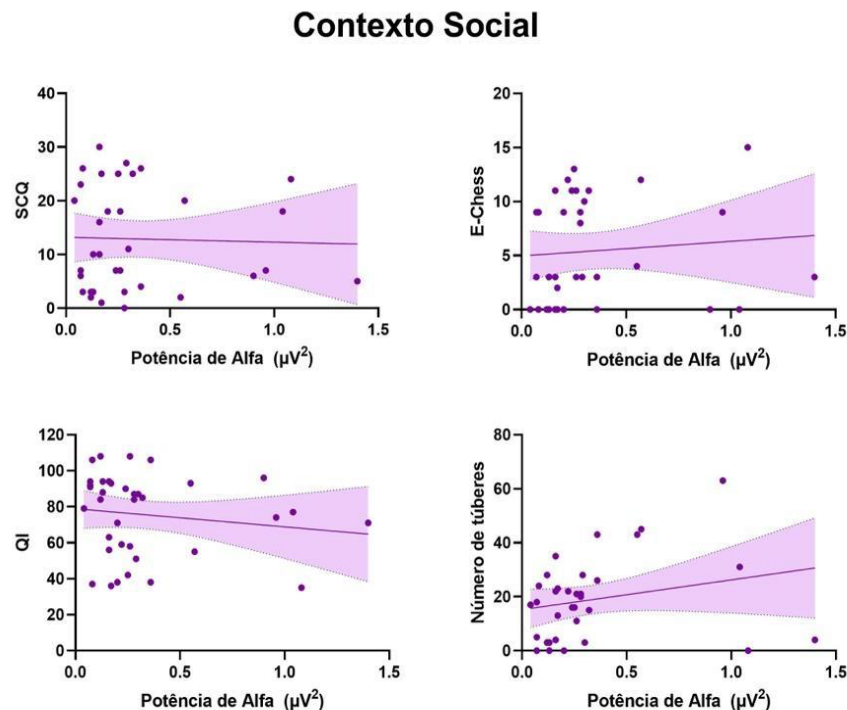


Figura 14. Ilustração da associação entre as potências da banda alfa e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto social. Os dados são mostrados como médias dos valores de potência alfa (μV^2) obtidos das três regiões analisadas, associadas ao SCQ, E-Chess, QI e o número de túberes. Cada ponto individual nos gráficos de dispersão representa um único paciente do grupo TSC ($n = 36$).

Quando analisamos a potência oscilatória **teta** em resposta à exposição ao contexto **não social**, nossos resultados mostram uma correlação positiva entre E-Chess e a potência da banda teta ($\rho: 0,38$, $p= 0,02$), o que significa que pacientes com valores de E-Chess mais altos tendem a apresentar maiores valores das potências de oscilação teta em resposta aos **vídeos não sociais**. Por outro lado, foi

encontrada uma correlação negativa entre o QI e a potência de banda teta (rho: -0,35, $p=0,03$). Isso significa que pacientes com QIs mais altos tendem a apresentar **potências teta** mais baixa em resposta aos vídeos de **contextos não social**.

Na figura 15 podem ser observados os valores do escore de gravidade das crises (E-Chess), escore de gravidade dos sintomas do TEA (SCQ), número total de Túberes e QI (Quociente de Inteligência), em função da potência **oscilatória teta** evocada pela exposição ao vídeo de **contexto não social**.

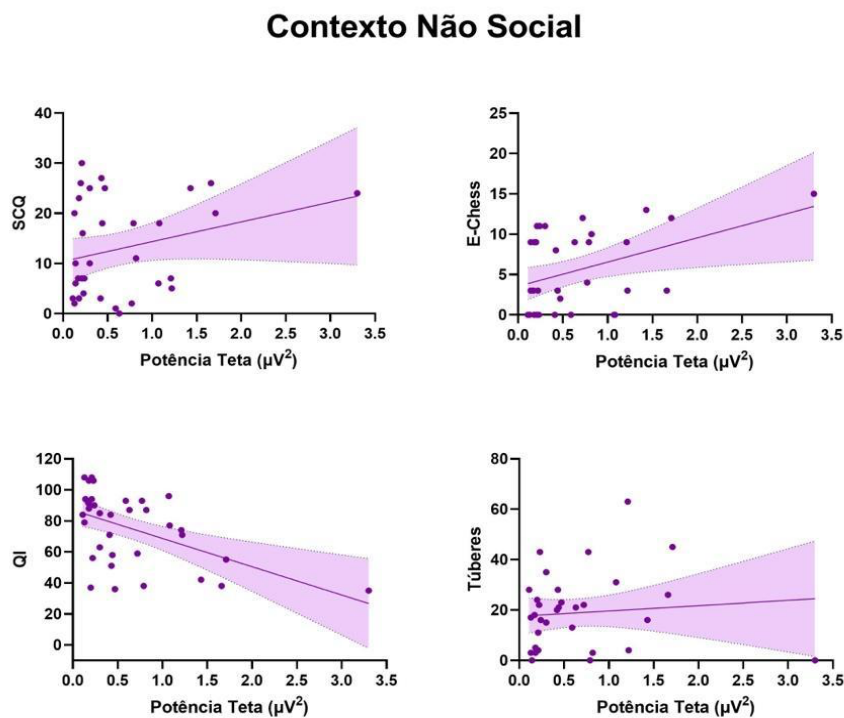


Figura 15. Ilustração da associação entre as potências da banda teta e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto social. Os dados são mostrados como médias dos valores de potência teta (μV^2) obtidos das três regiões analisadas, associadas ao SCQ, E-Chess, QI e o número de túberes. Cada ponto individual nos gráficos de dispersão representa um único paciente do grupo TSC ($n = 36$).

Quando analisamos a potência oscilatória **teta** em resposta à exposição ao contexto **social**, nossos resultados mostram uma correlação positiva entre E-Chess

e a potência da banda teta (ρ : 0,33, p = 0,04), o que significa que pacientes com valores de E-Chess mais altos tendem a apresentar maiores valores das potências de oscilação teta em resposta aos **vídeos sociais**. Por outro lado, foi encontrada uma correlação negativa entre o QI e a potência de banda teta (ρ : -0,41, p = 0,013). Isso significa que pacientes com QIs mais altos tendem a apresentar **potências teta** mais baixa em resposta aos vídeos de **contextos social**.

Na figura 16 podem ser observados os valores do escore das crises (E-Chess), escore de gravidade dos sintomas do TEA (SCQ), número total de Túberes e QI (Quociente de Inteligência), em função da potência **oscilatória teta** evocada pela exposição ao vídeo de **contexto social**.

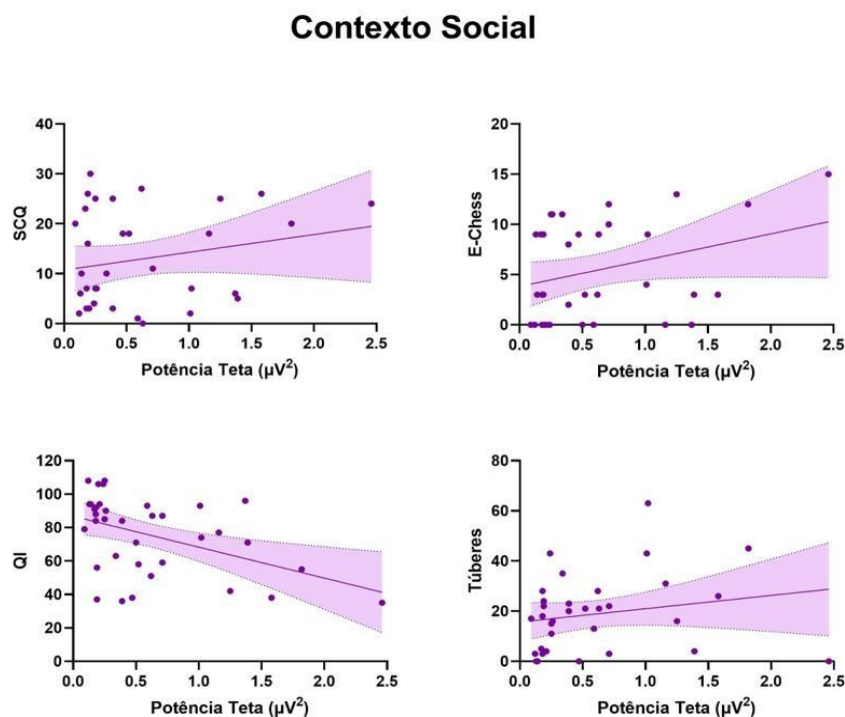


Figura 16. Ilustração da associação entre as potências da banda teta e as características clínicas de pacientes com diagnóstico de TSC em um contexto social. Os dados são mostrados como médias dos valores de potência teta (μV^2) obtidos das três regiões analisadas, associadas ao SCQ, E-Chess, QI e o número de túberes. Cada ponto individual nos gráficos de dispersão representa um único paciente do grupo TSC ($n = 36$).

5. DISCUSSÃO

A hipótese original do presente trabalho sugeria que os sujeitos TSC+TEA apresentariam um aumento na atividade alfa e uma diminuição na atividade teta quando comparados aos sujeitos TSC-TEA e controles, especialmente durante a exposição a estímulos sociais em comparação a estímulos não sociais. No entanto, nossos achados não corroboraram estas expectativas. Não foram encontradas diferenças significativas nas frequências alfa em nenhuma das condições ou grupos avaliados. Além disso, não foram identificadas interações significativas entre os fatores investigados. No entanto, foi detectada uma diferença significativa no efeito de diagnóstico, com o grupo TSC+TEA demonstrando diferenças nos valores de potência em comparação ao grupo controle. De fato, nossos resultados mostram que as potências alfa e teta não foram diferentes entre as regiões dos eletrodos ou as condições entre os grupos, o que sugere que o diagnóstico de TEA e a exposição a vídeos com contextos sociais ou não sociais não influenciaram as potências oscilatórias alfa e teta.

Estudos prévios relataram diferenças na atividade alfa e teta relacionada à tarefa em indivíduos com TEA em comparação a indivíduos com desenvolvimento típico (O'Reilly et al., 2017; Lau-Zhu et al., 2019.) As diferenças nos resultados dos estudos prévios e do nosso podem ser atribuídas às características na amostra, a escolha da localização dos eletrodos, metodologia e paradigma experimental. Além dessas, a diversidade de dados pode estar relacionada a mudanças de potência oscilatória devido a intervenção terapêutica (Dawson et al., 2012; Jones et al., 2017a).

Especificamente considerando a frequência alfa, nossos resultados podem refletir uma falta de engajamento por parte dos participantes (Angelini et al., 2023), que pode ser atribuída a diversos fatores. A modulação de alfa atualmente está associada à múltiplos processos cognitivos incluindo atenção e sua significância funcional pode variar dependendo da tarefa nos diferentes estágios de processamento (Xie et al., 2018). A visão predominante na literatura atual é que a modulação *top-down* da atividade alfa em regiões corticais pode facilitar o processamento de um fluxo de entrada de estímulos sensoriais específico, por meio da inibição funcional da entrada irrelevante e um aumento na excitabilidade de regiões relevantes para a tarefa dedicadas ao processamento de estímulo antecipado (VanDiepen et al., 2019). Isso significa que o ritmo alfa poderia estar associado à supressão da atividade de determinadas regiões possibilitando o processamento da informação (Jensen & Mazaheri, 2010).

A idade e a maturação cerebral dos indivíduos avaliados podem ter afetado os achados do estudo. A maioria dos pacientes em nossa amostra são adolescentes (15 anos), o que torna relevante considerar a possibilidade de concomitância de outros transtornos mentais, frequentes nessa faixa etária. As diferenças identificadas no presente estudo também poderiam ser atribuídas a outros aspectos, tais como maturação cerebral, processos cognitivos, regulação emocional e outras comorbidades. Nesse contexto, há uma escassez de investigações longitudinais abordando as frequências oscilatórias no decorrer do neurodesenvolvimento (Sacks et al., 2021).

No presente experimento, os vídeos utilizados para representar contextos sociais foram os mesmos aplicados a crianças com menos de dois anos utilizados por Jones et al. (2020). Uma vez que os adolescentes geralmente demonstram

pouco engajamento com propostas voltadas ao público infantil, cabe a reflexão sobre a eficácia em captar a atenção tanto dos participantes neurotípicos quanto dos atípicos. Estudos de Eyetracking mostram diferenças nas crianças TEA em relação à atenção aos paradigmas até mesmo por gênero (Putnam et al., 2023). No contexto do paradigma social, abordamos a seleção atencional e a relevância dos estímulos em questão. Quanto à expectativa, faz-se referência à modulação do processamento de informações sensoriais, levando em consideração o contexto probabilístico (Jensen & Mazaheri, 2010). O aumento da potência teta em regiões como o córtex frontal pode ser explicado entre outros pelo mecanismo de violação de expectativa (Köster et al., 2019; Angelini et al., 2023), que nessa amostra ocorre apenas nos pacientes TSC+TEA. Isso acontece tanto no contexto social e não social, talvez pela dificuldade do córtex em dar relevância à informação. Em suma, as oscilações alfa e teta desempenham um papel crucial no processamento, ao sincronizar ou dessincronizar áreas cerebrais específicas. Embora certamente haja muitas evidências que suportam essa visão, o campo ainda tem um longo caminho a percorrer para determinar precisamente como a atividade alfa exerce a inibição e o papel que essa inibição desempenha na atenção, que entendemos como a priorização do processamento do estímulo sensorial relevante para a tarefa em detrimento do estímulo irrelevante (Angelini et al., 2023).

No nosso trabalho foram incluídos indivíduos com diagnóstico de TSC que foram acompanhados por 15 anos e apresentaram características demográficas publicadas previamente (McEwen et al., 2021). Os resultados do presente trabalho são consistentes com estudos anteriores que relataram comprometimento cognitivo em pacientes com TSC (Humphrey et al., 2004; Curatolo et al., 2015b; de Vries et al., 2018). No entanto, não foram constatadas diferenças significativas entre TSC-

TEA e TSC+TEA. Apesar de outros estudos que comparam o Transtorno do Espectro Autista sintomático, como aqueles relacionados à Síndrome do X Frágil, e o TEA idiopático (Liang & Mody, 2022), este se destaca por ser o único, que temos conhecimento, a utilizar vídeos de paradigmas sociais e não sociais em portadores de TSC na sua abordagem metodológica.

Uma das principais comorbidades associadas ao TSC são as epilepsias as quais produzem um profundo impacto em vários aspectos da qualidade de vida dos pacientes (Humphrey et al., 2004; Curatolo et al., 2015b; de Vries et al., 2018). Na avaliação clínica da epilepsia, as variáveis receberam uma pontuação, geralmente de 0 a 3, sendo uma pontuação mais alta indicativa de maior gravidade. Na nossa amostra, os participantes com TSC2 apresentaram pontuações médias mais altas no E-Chess, indicando uma maior gravidade das crises epiléticas nesse subgrupo de pacientes. De fato, mutações nos genes TSC2 que codificam a proteína tuberina, estão mais prevalentes em associação com epilepsia e autismo em pacientes com diagnóstico de TSC (para revisão veja, Specchio et al., 2020).

Os nossos dados mostram uma correlação positiva entre a gravidade das crises e os valores globais da potência teta em resposta aos vídeos com contexto social e não social enquanto o QI está negativamente associado a essas variáveis. Apesar da correlação não apresentar necessariamente relação de causa e efeito, de acordo com a literatura valores mais altos de E-Chess tendem a ter valores menores de QI (Bolton et al., 2015; Wang et al., 2017). O aumento de teta em indivíduos com uma predição de um QI mais elevado ao explorar objetos é similar aos resultados obtidos por Jones e colegas (2020).

O presente estudo apresenta algumas limitações que precisam ser discutidas, como por exemplo, as diferenças nas características demográficas entre os grupos, no que se refere à ampla faixa etária, que podem ter exercido influência sobre os resultados obtidos. Além disso, indivíduos com diagnósticos de TEA possuem uma gama de peculiaridades sensoriais que variam desde a iluminação do ambiente até a utilização do equipamento de EEG (ex.: touca) (Tomchek et al., 2014; van den Boogert et al., 2022). Outro aspecto relevante é a natureza de coorte do estudo; o engajamento das famílias, por si só, poderia ser considerado um fator confundidor, uma vez que famílias envolvidas em estudos tendem a receber mais informação em relação às patologias (Harth et al., 1992). É essencial considerar tais diferenças ao interpretar os resultados e ao generalizá-los para outras populações. Visto que Dawson et al., (2012) demonstrou que crianças TEA ao receberem intervenção apresentam mudanças em respostas neurofisiológicas parecidas com pacientes típicos.

A coleta de EEG em idades mais precoces e a adaptação dos paradigmas sociais para o interesse e nível de compreensão dos participantes representam desafios para um estudo com uma população tão heterogênea e talvez não seja totalmente viável.

Recentemente, temos testemunhado um crescente interesse no estudo das oscilações cerebrais. Essa abordagem investigativa possui metodologia de coleta relativamente simples e econômica (Biasucci et al., 2019), embora apresente limitações no que diz respeito à variabilidade entre indivíduos (sensibilidades, limitações intelectuais e comportamentais). No passado, a análise de tais dados era dificultada pela capacidade limitada de processamento de informações. No entanto, com o advento de técnicas avançadas de inteligência artificial/aprendizagem de

máquina, capacidade aumentada de processamento e a possibilidade de intercâmbio global de dados, tornou-se viável unir esforços de diferentes centros de pesquisa. As descobertas recentes têm demonstrado que as oscilações cerebrais não são meros epifenômenos, mas desempenham um papel importante na compreensão dos processos subjacentes à saúde mental e ao neurodesenvolvimento (Buzsáki, 2010; Uhlhaas, & Singer, 2012; Fries, 2015). Portanto, a análise das oscilações cerebrais tem o potencial de revelar informações valiosas sobre a dinâmica funcional e a comunicação entre diferentes regiões cerebrais, bem como contribuir para a identificação de marcadores específicos de diversas condições neuropsiquiátricas.

A colaboração global entre pesquisadores e a integração de abordagens multidisciplinares são essenciais para o avanço do conhecimento nessa área. A compreensão das oscilações cerebrais e sua relação com a saúde mental e o neurodesenvolvimento pode levar ao desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes, melhorando a qualidade de vida de indivíduos afetados por esses transtornos.

Apesar de avanços significativos na neuroimagem funcional, como por exemplo a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), as medidas de EEG/ERP ainda representam uma ferramenta importante para a pesquisa cerebral em psiquiatria, já que muitas doenças psiquiátricas estão correlacionadas com certos padrões alterados de respostas do EEG.

Finalmente é importante ressaltar que dado a raridade deste distúrbio, o TSC, o número de sujeitos a partir dos quais os autores coletaram dados de alta qualidade é sem precedentes.

6. CONCLUSÃO

Este estudo constatou que os grupos TSC-TEA e Controle não apresentaram diferenças significativas entre as potências das oscilações alfa e teta evocadas pelo contexto, sendo que apenas o TSC+TEA demonstrou uma pequena relevância estatística. Não foram observadas diferenças entre os grupos TSC+TEA, TSC-TEA e Controles em nenhuma condição, tampouco ocorreram modulações das potências poder alfa e teta em qualquer grupo.

Mais que conclusões, nosso estudo leva a reflexões acerca da necessidade de pesquisas longitudinais para determinar como as frequências oscilatórias estão associadas ao desenvolvimento cognitivo e à saúde mental de crianças e adolescentes, sendo fundamentais para uma melhor compreensão da saúde mental como um todo.

7. REFERÊNCIAS:

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatísticos de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5. Nascimento MIC, tradutor; Cordio AV, revisor técnico. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 31.

Angelini L, Tamburro G, Lionetti F, Spinelli M, Comani S, Zappasodi F, Fasolo M, Aureli T. Alpha and theta brain activity in 9-month-old infants during a live referential gaze paradigm. *Psychophysiology*. 2023;60(3). doi:10.1111/psyp.14198

Au KS, Hebert AA, Roach ES, Northrup H. Complete Inactivation of the TSC2 Gene Leads to Formation of Hamartomas. *Am J Hum Genet*. 1999;65(6):1790-4. doi:10.1086/302648

Banaschewski T, Brandeis D. Annotation: What electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us ? a child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(5):415-35. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01681.x

Biasiucci A, Franceschiello B, Murray MM. Electroencephalography. *Curr Biol*. 2019;29(3):R80-5. doi:10.1016/j.cub.2018.11.052

Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, le Maréchal K, Higgins JNP, Neville BGR, Rijdsdijk F, The Tuberous Sclerosis 2000 Study Group, Yates JRW. Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: Risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychol Med*. 2015;45(11):2321-31. doi:10.1017/S0033291715000264

Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*. 2002;125(6):1247-55. doi:10.1093/brain/awf124

Buzsáki, G. (2010). Neural syntax: cell assemblies, synapsembles, and readers. *Neuron*, 68(3), 362-385.

Capilla-Gonzalez V, Cebrian-Silla A, Guerrero-Cazares H, Garcia-Verdugo JM, Quiñones-Hinojosa A. Age-related changes in astrocytic and ependymal cells of the subventricular zone: Astrocytic and Ependymal Cells in the Aged SVZ. *Glia*. 2014;62(5):790-803. doi:10.1002/glia.22642

Casanova MF, Casanova EL, Frye RE, Baeza-Velasco C, LaSalle JM, Hagerman RJ, Scherer SW, Natowicz MR. Editorial: Secondary vs. Idiopathic Autism. *Front Psychiatry*. 2020;11:297. doi:10.3389/fpsy.2020.00297

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Identified prevalence of autism spectrum disorder [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 30]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

Cheyne DO. MEG studies of sensorimotor rhythms: A review. *Exp Neurol*. 2013;245:27-39. doi:10.1016/j.expneurol.2012.08.030

Cortese S, Solmi M, Michelini G, Bellato A, Blanner C, Canozzi A, Eudave L, Farhat LC, Højlund M, Köhler-Forsberg O, Leffa DT, Rohde C, de Pablo GS, Vita G, Wesselhoeft R, Martin J, Baumeister S, Bozhilova NS, Carlisi CO, et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: A systematic review. *World Psychiatry*. 2023;22(1):129-49. doi:10.1002/wps.21037

Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015a;14(7):733-45. doi:10.1016/S1474-4422(15)00069-1

Curatolo P, Moavero R, Roberto D, Graziola F. Genotype/Phenotype Correlations in Tuberous Sclerosis Complex. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2015b Dec; 22(4): 259–73.

Davis PE, Peters JM, Krueger DA, Sahin M. Tuberous Sclerosis: A New Frontier in Targeted Treatment of Autism. *Neurotherapeutics*. 2015;12(3):572-83. doi:10.1007/s13311-015-0359-5

Dawson G, Jones EJM, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, Kamara D, Murias M, Greenson J, Winter J, Smith M, Rogers SJ, Webb SJ. Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(11):1150-9. doi:10.1016/j.jaac.2012.08.018

de Haan M, Johnson MH, Halit H. Development of face-sensitive event-related potentials during infancy: A review. *Int J Psychophysiol*. 2003;51(1):45-58. doi:10.1016/S0167-8760(03)00152-1

de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Dec;13(1):157.

Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev*. 2012;22(3):229-37. doi:10.1016/j.gde.2012.03.002

DiCicco-Bloom E, Millonig JH, editors. *Neurodevelopmental Disorders: Employing iPSC Technologies to Define and Treat Childhood Brain Diseases*. Vol. 25. Springer International Publishing; 2020. doi:10.1007/978-3-030-45493-7

Dickinson A, DiStefano C, Senturk D, Jeste SS. Peak alpha frequency is a neural marker of cognitive function across the autism spectrum. *Eur J Neurosci*. 2018;47(6):643-51. doi:10.1111/ejn.13645

Fernandez BA, Scherer SW. Syndromic autism spectrum disorders: Moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(4):353-371. doi:10.31887/DCNS.2017.19.4/sscherer

Geschwind DH, State MW. Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*. 2015 Nov;14(11):1109–20

Ghuman AS, van den Honert RN, Huppert TJ, Wallace GL, Martin A. Aberrant Oscillatory Synchrony Is Biased Toward Specific Frequencies and Processing Domains in the Autistic Brain. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(3):245-52. doi:10.1016/j.bpsc.2016.07.006

Gross J. Analytical methods and experimental approaches for electrophysiological studies of brain oscillations. *J Neurosci Methods*. 2014;228:57-66. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.03.007

Harrison JE, Bolton PF. Annotation: Tuberous Sclerosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(6):603-614. doi:10.1111/j.1469-7610.1997.tb01687.x

Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, Osborne JP, Bolton PF. Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. *Am J Med Genet*. 1999 Dec 15;88(6):642–6.

Harth SC, Johnstone RR, Thong YH. The psychological profile of parents who volunteer their children for clinical research: a controlled study. *Journal of Medical Ethics*. 1992 Jun 1;18(2):86–93.

Hoehl S, Michel C, Reid VM, Parise E, Striano T. Eye contact during live social interaction modulates infants' oscillatory brain activity. *Soc Neurosci*. 2014;9(3):300-308. doi:10.1080/17470919.2014.884982

Huang J, Dibble CC, Matsuzaki M, Manning BD. The TSC1-TSC2 Complex Is Required for Proper Activation of mTOR Complex 2. *Mol Cell Biol*. 2008;28(12):4104-4115. doi:10.1128/MCB.00289-08

Humphrey A, Ploubidis GB, Yates JRW, Steinberg T, Bolton PF. The Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess). *Epilepsy Res*. 2008;79(2-3):139-145. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.01.007

İnce R, Adanır SS, Sevmez F. The inventor of electroencephalography (EEG): Hans Berger (1873–1941). *Childs Nerv Syst*. 2021;37(9):2723-2724. doi:10.1007/s00381-020-04564-z

Jensen O, Mazaheri A. Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Front Hum Neurosci*. 2010;4. doi:10.3389/fnhum.2010.00186

Jeste SS, Wu JY, Senturk D, Varcin K, Ko J, McCarthy B, Shimizu C, Dies K, Vogel-Farley V, Sahin M, Nelson CA. Early developmental trajectories associated with ASD in infants with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2014;83(2):160-8. doi:10.1212/WNL.0000000000000568

Jones EJH, Dawson G, Kelly J, Estes A, Webb SJ. Parent-delivered early intervention in infants at risk for ASD: Effects on electrophysiological and habituation measures of social attention: Intervention in infants at risk for ASD. *Autism Res.* 2017;10(5):961-72. doi:10.1002/aur.1754

Jones EJH, Goodwin A, Orekhova E, Charman T, Dawson G, Webb SJ, Johnson MH. Infant EEG theta modulation predicts childhood intelligence. *Sci Rep.* 2020;10(1):11232. doi:10.1038/s41598-020-67687-y

Jones EJH, Venema K, Earl R, Lowy R, Barnes K, Estes A, Dawson G, Webb SJ. Reduced engagement with social stimuli in 6-month-old infants with later autism spectrum disorder: A longitudinal prospective study of infants at high familial risk. *J Neurodevelopmental Disord.* 2016;8(1):7. doi:10.1186/s11689-016-9139-8

Jones EJH, Venema K, Lowy R, Earl RK, Webb SJ. Developmental changes in infant brain activity during naturalistic social experiences: Infant Brain Activity During Social Events. *Dev Psychobiol.* 2015;57(7):842-53. doi:10.1002/dev.21336

K. Population-Based Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13:856208. doi:10.3389/fpsy.2022.856208

Kang E, Keifer CM, Levy EJ, Foss-Feig JH, McPartland JC, Lerner MD. Atypicality of the N170 Event-Related Potential in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.* 2018 Aug;3(8):657–66.

Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Res Rev.* 2007;53(1):63-88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(12):606-17. doi:10.1016/j.tics.2012.10.007

Köster M, Langeloh M, Hoehl S. Visually Entrained Theta Oscillations Increase for Unexpected Events in the Infant Brain. *Psychol Sci.* 2019;30(11):1656-63. doi:10.1177/0956797619876260

Larrain-Valenzuela J, Zamorano F, Soto-Icaza P, Carrasco X, Herrera C, Daiber F, Aboitiz F, Billeke P. Theta and Alpha Oscillation Impairments in Autistic Spectrum Disorder Reflect Working Memory Deficit. *Sci Rep.* 2017;7(1):14328. doi:10.1038/s41598-017-14744-8

Lau-Zhu A, Fritz A, McLoughlin G. Overlaps and distinctions between attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in young adulthood: Systematic review and guiding framework for EEG-imaging research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;96:93-115. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.10.009

Liang S, Mody M. Abnormal Brain Oscillations in Developmental Disorders: Application of Resting State EEG and MEG in Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome. *Front Neuroimaging.* 2022 May 27;1:903191.

Lipton JO, Sahin M. The Neurology of mTOR. *Neuron*. 2014;84(2):275-91. doi:10.1016/j.neuron.2014.09.034

Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, Jones EJM, Jones RM, Pickles A, State MW, Taylor JL, Veenstra-VanderWeele J. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):5. doi:10.1038/s41572-019-0138-4

Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S, Gotham K, Bishop SL. Autism diagnostic observation schedule: ADOS-2. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2012.

Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2023 Mar 24;72(2):114.

Mayer K, Fonatsch C, Wimmer K, van den Ouweland AM, Maat-Kievit AJ. Clinical utility gene card for: Tuberous sclerosis complex (TSC1, TSC2). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):293–293. doi:10.1038/ejhg.2013.129

Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev*. 2001;23(7):508–515. doi:10.1016/S0387-7604(01)00304-7

Moss J, Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: Implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res*. 2009;53(10):852–873. doi:10.1111/j.1365-2788.2009.01197.x

Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(5):514. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4685

Mutluer T, Aslan Genç H, Özcan Morey A, Yapici Eser H, Ertinmaz B, Can M, Munir Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Carter C, Luna B, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Reynolds CF, Kupfer DJ. Increased Activation of Anterior Paralimbic and Executive Cortex From Waking to Rapid Eye Movement Sleep in Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):695. doi:10.1001/archpsyc.61.7.695

Northrup H, Koenig MK, Pearson DA. Tuberous Sclerosis Complex. 2021.
Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, Kwiatkowski DJ, Mowat D, Nellist M, Povey S, de Vries P, Byars A, Dunn D, Ess K, Hook D, Jansen A, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001

O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0175870. doi:10.1371/journal.pone.0175870

Orekhova E, Stroganova T, Posikera I, Elam M. EEG theta rhythm in infants and preschool children. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(5):1047–1062. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.027

Orekhova E. Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *Int J Psychophysiol.* 1999;32(2):151–172. doi:10.1016/S0167-8760(99)00011-2

Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex: Tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184(1):87–105. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05117.x

Orphanet: Tuberous sclerosis complex. [cited 2023 Mar 23]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805

Peters JM, Sahin M, Vogel-Farley VK, Jeste SS, Nelson CA, Gregas MC, Prabhu SP, Scherrer B, Warfield SK. Loss of White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Adverse Neurological Outcome in Tuberous Sclerosis Complex. *Acad Radiol.* 2012;19(1):17–25. doi:10.1016/j.acra.2011.08.016

Peters JM, Taquet M, Vega C, Jeste SS, Fernández IS, Tan J, Nelson CA, Sahin M, Warfield SK. Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: A graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Med.* 2013;11(1):54. doi:10.1186/1741-7015-11-54

Prohl AK, Scherrer B, Tomas-Fernandez X, Davis PE, Filip-Dhima R, Prabhu SP, Peters JM, Bebin EM, Krueger DA, Northrup H, Wu JY, Sahin M, Warfield SK, on behalf of the TACERN Study Group. Early white matter development is abnormal in tuberous sclerosis complex patients who develop autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord.* 2019;11(1):36. doi:10.1186/s11689-019-9293-x

Putnam OC, Sasson N, Parish-Morris J, Harrop C. Effects of social complexity and gender on social and non-social attention in male and female autistic children: A comparison of four eye-tracking paradigms. *Autism Research.* 2023 Feb;16(2):315–26.

Roach, E. S., Gomez, M. R., & Northrup, H. (1998). Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria. *Journal of Child Neurology*, 13(12), 624–628. <https://doi.org/10.1177/088307389801301206>

Rothenberger A. Brain oscillations forever—Neurophysiology in future research of child psychiatric problems. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50(1–2):79–86. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01994.x

Rutter M, Le Couteur A, Lord C. ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003b.

Rutter, M, Bailey, A, & Lord, C. The social communication questionnaire: Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003a.

Sacks DD, Schwenn PE, McLoughlin LT, Lagopoulos J, Hermens DF. Phase–Amplitude Coupling, Mental Health and Cognition: Implications for Adolescence. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:622313. doi:10.3389/fnhum.2021.622313

Shephard E, McEwen FS, Earnest T, Friedrich N, Mörtl I, Liang H, et al. Oscillatory neural network alterations in young people with tuberous sclerosis complex and associations with co-occurring symptoms of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cortex.* 2022;146:50–65. doi:10.1016/j.cortex.2021.10.007

Shephard E, Tye C, Ashwood KL, Azadi B, Johnson MH, Charman T, et al. Oscillatory neural networks underlying resting-state, attentional control and social cognition task conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. *Cortex.* 2019;117:96–110. doi:10.1016/j.cortex.2019.03.005

Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: Large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):281–295. doi:10.1038/s41380-021-01161-7

Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. *Vineland Adaptive Behavior Scales (2nd ed.)*. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 2005.

Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M, Moavero R, De Palma L, Ferretti A, et al. Autism and Epilepsy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol.* 2020;11:639. doi:10.3389/fneur.2020.00639

Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of Epilepsy in Autism Spectrum Disorders. In: Noebels J, Avoli M, Rogawski M, Olsen R, Delgado-Escueta A, editors. *Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Oxford University Press; 2012. p. 900–914. doi:10.1093/med/9780199746545.003.0071

Stavropoulos KK-M, Carver LJ. Oscillatory rhythm of reward: Anticipation and processing of rewards in children with and without autism. *Mol Autism.* 2018;9(1):4. doi:10.1186/s13229-018-0189-5

Tomchek SD, Huebner RA, Dunn W. Patterns of sensory processing in children with an autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2014 Sep;8(9):1214–24.

Tye C, Bolton P. Neural connectivity abnormalities in autism: Insights from the Tuberous Sclerosis model. *BMC Med.* 2013;11(1):55. doi:10.1186/1741-7015-11-55

Tye C, Farroni T, Volein Á, Mercure E, Tucker L, Johnson MH, et al. Autism diagnosis differentiates neurophysiological responses to faces in adults with tuberous sclerosis complex. *J Neurodevel Disord.* 2015;7(1):33. doi:10.1186/s11689-015-9129-2

Tye C, McEwen FS, Liang H, Underwood L, Woodhouse E, Barker ED, et al. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(3):322–329. doi:10.1111/dmcn.14356

van den Boogert F, Klein K, Spaan P, Sizoo B, Bouman YHA, Hoogendijk WJG, et al. Sensory processing difficulties in psychiatric disorders: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2022 Jul;151:173–80.

Van Diepen RM, Foxe JJ, Mazaheri A. The functional role of alpha-band activity in attentional processing: The current zeitgeist and future outlook. *Curr Opin Psychol*. 2019;29:229–238. doi:10.1016/j.copsy.2019.03.015

Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Vannicola C, Sacconi M, et al. Autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: Searching for risk markers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):154. doi:10.1186/s13023-015-0371-1

Wang YY, Pang LY, Ma SF, Zhang MN, Liu LY, Zou LP. Epilepsy may be the major risk factor of mental retardation in children with tuberous sclerosis: A retrospective cohort study. *Epilepsy & Behavior*. 2017 Dec;77:13–8.

Wechsler D, Zhou X, Psychological Corporation, Assessment Library Materials (University of Lethbridge. Faculty of Education. Curriculum Laboratory). WASI-II: Wechsler abbreviated scale of intelligence. 2011.

Winden KD, Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Abnormal mTOR Activation in Autism. *Annu Rev Neurosci*. 2018;41(1):1–23. doi:10.1146/annurev-neuro-080317-061747

World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). Geneva: World Health Organization; 2018.

Xie W, Mallin BM, Richards JE. Development of infant sustained attention and its relation to EEG oscillations: An EEG and cortical source analysis study. *Dev Sci*. 2018;21(3):e12562. doi:10.1111/desc.12562

Yang HH, Savostyanov AN, Tsai AC, Liou M. Face recognition in Asperger syndrome: A study on EEG spectral power changes. *Neuroscience Letters*. 2011 Apr;492(2):84–8.

Yates JR, MacLean C, Higgins JNP, Humphrey A, le Marechal K, Clifford M, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood*. 2011 Nov 1;96(11):1020–5.

ANEXO 1

Artigo submetido à revista Journal of Autism and Developmental Disorders

ANEXO 1

Artigo submetido à revista Journal of Autism and Developmental Disorders

Journal of Autism and Developmental Disorders

Electrophysiological Correlates of Autism Spectrum Disorder in Children with Tuberous Sclerosis Complex 1Fernando Mitsuo Sumiya, M.D., 1Helena Paula Bretani, M.D., Ph.D., 1,2Elizabeth Shephard, Ph.D.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JADD-D-23-00590
Full Title:	Electrophysiological Correlates of Autism Spectrum Disorder in Children with Tuberous Sclerosis Complex 1Fernando Mitsuo Sumiya, M.D., 1Helena Paula Bretani, M.D., Ph.D., 1,2Elizabeth Shephard, Ph.D.
Article Type:	Brief Report
Keywords:	Keywords: Autism spectrum disorder, Tuberous Sclerosis complex, EEG, Brain waves, Alpha, Theta
Corresponding Author:	Fernando Mitsuo Sumiya University of Sao Paulo: Universidade de Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University of Sao Paulo: Universidade de Sao Paulo
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Fernando Mitsuo Sumiya
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Fernando Mitsuo Sumiya Helena Paula Bretani, M.D., PhD Elizabeth Shephard, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Abstract</p> <p>Purpose: This study aimed to analyze alpha and theta oscillatory patterns in adolescents with tuberous sclerosis (TSC) and compare them to a control group to determine if individuals with TSC and autism spectrum disorder (ASD) exhibit similar electroencephalographic (EEG) alterations as those with idiopathic ASD.</p> <p>Methods: EEGs were recorded for 48 adolescents with TSC and 20 controls during exposure to social and non-social videos, focusing on three brain regions (left and right frontal and parietal).</p> <p>Results: No differences in alpha power were found among brain regions, conditions, or groups. Theta power was significantly higher in the TSC+ASD group compared to controls but did not differ significantly among regions or conditions. Positive correlations were found between seizure severity and both non-social theta ($\rho=0.38$, $p=0.02$) and social theta ($\rho=0.33$, $p=0.04$). Negative correlations were observed between IQ values and both non-social theta ($\rho=-0.35$, $p=0.034$) and social theta ($\rho=-0.41$, $p=0.013$).</p> <p>Conclusion: Our findings do not support the hypothesis that TSC+ASD patients exhibit EEG responses similar to idiopathic ASD patients. The discrepancy may be due to an unsuitable experimental paradigm for this population. The study highlights the need for longitudinal research to explore oscillatory frequencies' association with cognitive development and mental health in children and adolescents.</p>

Type of manuscript: Brief Report

Title: Electrophysiological Correlates of Autism Spectrum Disorder in Children with Tuberous Sclerosis Complex

¹Fernando Mitsuo Sumiya, M.D., ¹Helena Paula Bretani, M.D., Ph.D., ^{1,2}Elizabeth Shephard, Ph.D.

¹Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

²Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), King's College London, London, United Kingdom

Corresponding Address:

Departamento de Psiquiatria

Faculdade de Medicina FMUSP

Universidade de São Paulo

Rua Doutor Ovídio Pires de Campos

05403010 - São Paulo, SP - Brasil

Phone: (11) 987522924

Email: helena.brentani@gmail.com

Acknowledgements:

The authors thank the participants.

Electrophysiological correlates of ASD in children with TSC

Abstract

Purpose: This study aimed to analyze alpha and theta oscillatory patterns in adolescents with tuberous sclerosis (TSC) and compare them to a control group to determine if individuals with TSC and autism spectrum disorder (ASD) exhibit similar electroencephalographic (EEG) alterations as those with idiopathic ASD.

Methods: EEGs were recorded for 48 adolescents with TSC and 20 controls during exposure to social and non-social videos, focusing on three brain regions (left and right frontal and parietal).

Results: No differences in alpha power were found among brain regions, conditions, or groups. Theta power was significantly higher in the TSC+ASD group compared to controls but did not differ significantly among regions or conditions. Positive correlations were found between seizure severity and both non-social theta ($\rho=0.38$, $p=0.02$) and social theta ($\rho=0.33$, $p=0.04$). Negative correlations were observed between IQ values and both non-social theta ($\rho=-0.35$, $p=0.034$) and social theta ($\rho=-0.41$, $p=0.013$).

Conclusion: Our findings do not support the hypothesis that TSC+ASD patients exhibit EEG responses similar to idiopathic ASD patients. The discrepancy may be due to an unsuitable experimental paradigm for this population. The study highlights the need for longitudinal research to explore oscillatory frequencies' association with cognitive development and mental health in children and adolescents.

Keywords: Autism spectrum disorder, Tuberous Sclerosis complex, EEG, Brain waves, Alpha, Theta

Statements and Declarations

Competing Interests: Authors declare no conflicts of interest.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a rare genetic syndrome affecting 1 in 10,000 births, caused by mutations in TSC1 or TSC2 genes (Orpha, 2023; Northrup et al., 2021). TSC is linked to epilepsy, intellectual disability (ID), and autism spectrum disorder (ASD), with the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway playing a crucial role in their occurrence (Curatolo, Moavero & de Vries, 2015).

ASD is a neurodevelopmental disorder characterized by challenges in social communication, interaction, and repetitive or restricted behaviors. Around 85% of individuals with ASD are classified as idiopathic, and 15% have secondary ASD, which can be attributed to specific causes (Casanova et al., 2020). Identifying commonalities between idiopathic and secondary ASD could contribute to potential treatments.

Tye and colleagues (2015) investigated electroencephalographic (EEG) alterations in adults with TSC+ASD, TSC-ASD, and typically development showing similarities in terms of event related potentials. Preliminary evidence suggests that theta (4-8 Hz) and alpha (8-12 Hz) frequencies may be sensitive to social aspects in childhood (Jones et al., 2016). Typically developing children show increased theta power and reduced alpha activity during tasks associated with social skills (Dawson et al., 2012; Jones et al., 2015).

Therefore, this study aims to investigate alpha and theta frequency patterns during social and non-social information processing in children with TSC (TSC-ASD) or both TSC and ASD (TSC+TEA), compared to typically developing children. Our hypothesis suggests that children with TSC+ASD may exhibit increased alpha activity and decreased theta activity when watching social content videos compared to children with TSC-ASD and the control group.

Methods

Participants

The TS2000 study was a prospective longitudinal investigation of children aged 0 to 16 years with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) in the UK, conducted in three phases (Yates et al., 2011; Tye et al., 2020; Shephard et al., 2022). *Phase 01* (2001-2005) included detailed information on epileptic seizures, intellectual ability, and the number/location of cortical tubers. *Phase 02* (2012-2015) focused on cognition and behavior, with comprehensive evaluations of neurodevelopmental comorbidities like ASD. *Phase 03* (2015-2018) updated information on intellectual ability and other missing neurological signs and utilized EEG and functional magnetic resonance imaging (fMRI) to examine neural mechanisms associated with cognitive and behavioral difficulties in TSC, and comorbid ASD and ADHD symptoms.

Behavioral and Diagnostic Assessments

The present study focused on 48 TSC participants (181 ±38 months) from the TS2000 cohort and 20 typically developing controls (180 ±62 months) (Yates et al., 2011; Bolton et al., 2015; Tye et al., 2020; Shephard et al., 2022). Intellectual ability was assessed using the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - 2nd Edition (WASI-II, 2011) or the Adaptive Behavior Composite (ABC) from the Vineland Adaptive Behavior Scales - 2nd Edition (Sparrow et al., 2005) for those unable to complete the WASI-II. The diagnoses of TSC were confirmed using the latest recommendations (Northrup et al., 2021).

ASD evaluations included the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (Rutter et al., 2003b), the Autism Diagnostic Observational Schedule - 2nd Edition (ADOS-2) (Lord et al., 2012), and the Social Communication Questionnaire (SCQ) (Rutter et al., 2003a). The SCQ evaluates current symptoms and those between the ages of 4 and 5. Scores range from 0

1 to 40, with scores of 15 or higher indicating clinically significant ASD symptoms. All
2 participants in the control group scored below this threshold. The total SCQ score was used in
3 the analysis. Seizure history was obtained via a parent interview and a seizure diary ([Yates et
4 al., 2011](#)). The Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess) was used to determine
5 epilepsy severity scores. The E-Chess ranges from 0 to 18, with higher numbers reflecting more
6 severe seizures ([see Humphrey et al., 2008 for more details](#)).

14 *EEG recordings*

17 The EEG recordings were collected at King's College London using a 128-electrode
18 Hydrocel Geodesic Sensor Net and a NetAmps 400 amplifier (Electrical Geodesics Inc.,
19 Oregon, USA) in an electrically shielded room utilizing a 128-electrode Hydrocel Geodesic
20 Sensor Net and a NetAmps 400 amplifier ([Electrical Geodesics Inc., Oregon, USA](#)). Data were
21 referenced online to the Cz electrode and collected at a sampling rate of 500 Hz. Participants
22 viewed social and non-social videos. The experiment consisted of two videos, with a combined
23 duration of 1 minute, presented to the participants; each video was displayed twice ([Jones et
24 al., 2015](#)), with a concomitant EEG recording. The videos were designed to elicit
25 neurophysiological activity in response to social and non-social stimuli. The social context
26 video featured two women interacting with the camera for 30 seconds each, while the non-
27 social video showcased colorful, mechanical toys in motion ([Jones et al., 2015](#)). The
28 presentation order of the videos was alternated among participants. Participants viewed the
29 videos displayed on a 24-inch BenQ widescreen monitor (1920x1080 pixels) while seated in
30 comfortable chairs at a distance of 60 cm in a room with moderate lighting. Data were re-
31 ferenced to the average.

53 *EEG data analysis*

56 We applied a high-pass filter (cutoff at 0.1 Hz) and a low-pass filter (cutoff at 30 Hz),
57 with 24 decibels per octave of the Butterworth type, to remove low or high frequencies from
58

1 the data, respectively. To process and analyse these data, we used the Brain Vision Analyzer
2 software ([Brain Products, Munich, Germany](#)). Artifact detection was done using the automated
3 artifact detection software (Brain Vision) and manual editing. Compromised channels were
4 interpolated using an intrinsic algorithm in the Brain Vision Analyzer and manually
5 reorganized.
6
7
8
9
10

11 To enhance data quality, we removed noise caused by muscle movements and artifacts
12 unrelated to the eyes. Additionally, we applied the Independent Components Analysis (ICA)
13 technique to identify and remove ocular artifacts originating from eye movements. After data
14 cleaning, we segmented the data into 2-second epochs corresponding to the moment
15 participants watched social and non-social videos. We excluded segments with remaining noise
16 to ensure the quality of the analysed data. Analyses focused on theta and alpha frequency bands,
17 with Fourier transform used to examine these frequencies. Data analysis involved the clustering
18 of electrodes in three regions, as described in [Fig 1](#).
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

31 Statistical Analysis

32 We compared brain activity among the participating adolescents and between the
33 different types of videos (social and non-social). Repeated measures ANOVA, with Bonferroni
34 as a post-test, and Spearman's correlation were employed for statistical analyses, with a p-value
35 <0.05 considered significant. Main effects and interaction effects were considered, along with
36 their respective mean values, F-values, p-values, and effect sizes (η^2p). The Jamovi program
37 ([open-source version 2.3.24 – The Jamovi project](#)) was utilized, and graphs were created using
38 the GraphPad Prism software ([version 9.0](#)).
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

51 Results

52 *Population Characteristics*

53 In this study, 36 participants from the TS2000 group were included, with their
54 characterization described below. The age range (in months) of the participants with TSC was
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

10 - 21 (mean= 14 ±2), while the 15 control participants had an age range of 10 - 26 (mean= 13 ±4). Of the TSC participants, 22 were female, and among them, four had a diagnosis of ASD (18%). The remaining 14 TSC participants were male, and of these, six had a diagnosis of ASD (42%). Regarding the control participants, six were male, nine were female, and none had ASD or TSC. Out of the 36 TSC participants, 10 met the criteria for ASD according to the ADOS-2 and ADI-R assessments. A comparison of IQ values revealed that patients with TSC-ASD (mean= 79.15 ±19.94) and TSC+ASD (mean= 66.20 ±28.02) exhibited lower IQ values than control (mean= 116.07 ±10.37) individuals ($p < 0.0001$). The WASI-II was not conducted in 14 participants with TSC and severe intellectual disability.

It is important to note that the higher the E-Chess score, the greater the severity of seizures. In this case, the highest E-Chess scores were among male autistic individuals with TSC2, whereas there was no score for individuals with autism and TSC1.

Alpha band

The following presents the results of the ANOVA tests on oscillatory power in the alpha frequency band for **51 participants**. The dependent variable was the alpha oscillatory power in each brain region. The main effect of condition was not significant [$F(1,46) = 0$; $p = 0.82$; $\eta^2 p = 0.02$]. The interaction between condition and diagnosis was also non-significant [$F(2,46) = 1.89$; $p = 0.163$; $\eta^2 p = 0.08$]. The three-way interaction between region, condition, and diagnosis [$F(4,92) = 1$; $p = 0.411$; $\eta^2 p = 0.04$] was non-significant. The main effect of region was not significant [$F(2,92) = 0.28$; $p = 0.753$; $\eta^2 p = 0.01$]. Similarly, the interaction between region and diagnosis was non-significant [$F(4,92) = 0.91$; $p = 0.461$; $\eta^2 p = 0.04$]. In the between-subjects effect, the results show that the effect of ASD is not significant ($p = 0.155$), with a small effect size ($\eta^2 = 0.03$). The interaction between region and condition was significant [$F(2,92) = 4.24$; $p = 0.017$; $\eta^2 p = 0.08$].

1 [Figure 2](#) displays the alpha band power values in different groups and different
2 contexts.
3

4 *Theta Band*

5
6
7
8
9
10 The following presents the results of repeated measures ANOVA tests on oscillatory
11 power in the theta frequency band for 51 participants. The dependent variable was theta
12 oscillatory power in each electrode region.
13
14

15
16
17 The main effect of condition was not significant [$F(1,2)= 0$; $p= 0.957$; $\eta^2p= 0$]. The
18 interaction between condition and diagnosis was also non-significant [$F(2,46)= 0.5$; $p= 0.611$;
19 $\eta^2p = 0.02$]. The interaction between region and condition was non-significant [$F(2,4)= 0.68$;
20 $p= 0.509$; $\eta^2p= 0.01$], nor was the three-way interaction between region, condition, and
21 diagnosis [$F(4, 92)= 0.12$; $p=0.974$; $\eta^2p= 0.01$]. The main effect of region was non-significant
22 [$F(2,4)= 1.24$, $p= 0.294$, $\eta^2p= 0.03$]. Similarly, the interaction between region and diagnosis
23 was non-significant [$F(4,92)= 0.56$, $p = 0.693$, $\eta^2p = 0.02$]. The between-subjects effect means
24 that the sum of squares scores was influenced by the ASD diagnosis assigned to each subject.
25
26 The η^2p value indicates that TSC with ASD (TSC+ASD) explains 15% of the observed
27 variability in the sum of squares scores.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 The post hoc test showed that the only significant comparison was between the
42 TSC+ASD group and the Control group ($p = 0.036$), with a mean difference of 0.53 and a
43 moderate effect size. The other two comparisons were not significant. The mean difference
44 between the TSC without ASD (TSC-ASD) group and the TSC+ASD group was -0.46, which
45 suggests that the TSC+ASD group has lower theta powers, but this difference was not
46 statistically significant. The mean difference between the TSC-ASD group and the Control
47 group was 0.07, which may suggest that these two groups are similar in the outcome of interest.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 In summary, our results suggest that there are no significant differences between groups
2 or conditions in the outcome variable, and there are no significant interactions between the
3 factors. [Figure 3](#) presents theta band power values in different groups and different contexts.
4
5
6

7
8
9
10 *Effects of Clinical Characteristics of TSC on Alpha and Theta Oscillatory Patterns in*
11 *Response to Context*
12
13

14 We conducted an exploratory analysis to investigate how TSC characteristics,
15 specifically E-Chess, SCQ, the total number of tubers, and IQ, would be related to oscillatory
16 activities in social and non-social conditions among patients with TSC. For this analysis, the
17 mean values of theta and alpha power across the analysed brain structures in response to
18 exposure to different conditions were used. The rho and p values for all correlations are
19 described in [Table 1](#).
20
21
22
23
24
25
26
27

28 Our results show that none of the clinical characteristics interfere with the **alpha values**
29 in response to the non-social (supplementary 1) or **social context** (supplementary 2).
30
31
32

33 When we analysed theta oscillatory power in response to exposure to a **non-social**
34 **context**, our results demonstrate a positive correlation between E-Chess and theta band power
35 ($p = 0.02$), indicating that patients with higher E-Chess values tend to exhibit greater theta
36 oscillation power values in response to non-social videos. Conversely, a negative correlation
37 was found between IQ and theta band power ($p = 0.03$). This implies that patients with higher
38 IQs tend to exhibit lower theta power in response to non-social context videos.
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48 In [Figure 4](#) E-Chess, SCQ the total number of tubers, and IQ can be observed in relation
49 to the evoked theta oscillatory power during exposure to a non-social context video.
50
51
52

53 Upon analysing the theta oscillatory power in response to exposure to a social context,
54 our results demonstrate a positive correlation between E-Chess and theta band power ($p =$
55 0.04), indicating that patients with higher E-Chess values tend to exhibit greater theta
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 oscillation power values in response to social videos. Conversely, a negative correlation was
2 found between IQ and theta band power ($p = 0.013$). This implies that patients with higher IQs
3
4 tend to exhibit lower theta power in response to social context videos (Figure 5).
5
6

7 Discussion

8
9
10 This study investigated oscillatory activity patterns in alpha and theta frequencies in
11 children with TSC with ASD (TSC+ASD) and without ASD (TSC-ASD), compared to a
12 control group. Our findings did not show significant changes in alpha and theta frequencies
13 across conditions or groups.
14
15
16
17

18
19 We also observed a positive correlation between seizure severity and global theta power
20 values in response to social and non-social context videos in TSC patients. IQ was negatively
21 associated with social and non-social theta. While correlation does not imply causation,
22 previous studies have associated higher seizure severity with lower IQ values ([Bolton et al.,](#)
23 [2015](#); [Wang et al., 2017](#)).
24
25
26
27
28
29
30

31 Previous studies of alpha and theta power analyses among ASD patients and typical
32 controls observed differences in task-related alpha and theta activity in individuals with ASD
33 ([O'Reilly et al., 2017](#); [Lau-Zhu et al., 2019](#)). Differences in the results of previous studies and
34 ours may be attributed to sample characteristics, methodology, and experimental paradigm. In
35 addition, data diversity may be related to changes in oscillatory power due to intervention
36 ([Dawson et al., 2012](#); [Jones et al., 2017](#)).
37
38
39
40
41
42
43
44
45

46 Our study has limitations, including differences in demographic characteristics between
47 groups and the range of sensory peculiarities in individuals with ASD diagnoses. The cohort
48 nature of the study could also introduce confounding factors, such as family engagement.
49 Future studies could collect EEG data at earlier ages and adapt social paradigms to participants'
50 interests and comprehension levels.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Understanding brain oscillations and their relationship with mental health and
2 neurodevelopment can contribute to identifying specific markers for various neuropsychiatric
3 conditions and inform the development of more effective therapeutic interventions. Global
4 collaboration among researchers and the integration of multidisciplinary approaches are
5 essential for advancing knowledge in this area.
6
7
8
9
10

11 In conclusion, our findings did not show significant changes in alpha and theta
12 frequencies in children with ASD and TSC. However, the study provides insight into the
13 relationship between epilepsy, ASD, and cognitive impairment in TSC patients. Further
14 research is needed to elucidate the role of brain oscillations in mental health and
15 neurodevelopment.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

- 1
2
3 1. Bolton, P. F., Clifford, M., Tye, C., Maclean, C., Humphrey, A., le Maréchal, K.,
4
5 Higgins, J. N. P., Neville, B. G. R., Rijdsdijk, F., The Tuberous Sclerosis 2000 Study
6
7 Group, & Yates, J. R. W. (2015). Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex:
8
9 Risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychological*
10
11 *Medicine*, 45(11), 2321–2331. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000264>
12
13
- 14 2. Casanova, M. F., Casanova, E. L., Frye, R. E., Baeza-Velasco, C., LaSalle, J. M.,
15
16 Hagerman, R. J., Scherer, S. W., & Natowicz, M. R. (2020). Editorial: Secondary vs.
17
18 Idiopathic Autism. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 297.
19
20 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00297>
21
22
- 23 3. Curatolo, P., Moavero, R., & de Vries, P. J. (2015). Neurological and
24
25 neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, 14(7),
26
27 733–745. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00069-1)
28
29
- 30 4. Dawson, G., Jones, E. J. H., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., Kamara, D.,
31
32 Murias, M., Greenson, J., Winter, J., Smith, M., Rogers, S. J., & Webb, S. J. (2012).
33
34 Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in
35
36 Young Children With Autism. *Journal of the American Academy of Child &*
37
38 *Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.018>
39
40
41
- 42 5. de Vries, P. J., Whittemore, V. H., Leclezio, L., Byars, A. W., Dunn, D., Ess, K. C.,
43
44 Hook, D., King, B. H., Sahin, M., & Jansen, A. (2015). Tuberous Sclerosis Associated
45
46 Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric Neurology*,
47
48 52(1), 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>
49
50
51
- 52 6. Humphrey A, Williams J, Pinto E, Bolton PatrickF. A prospective longitudinal study
53
54 of early cognitive development in tuberous sclerosis: A clinic based study. *European*
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Child & Adolescent Psychiatry [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Mar 30];13(3).

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00787-004-0383-1>

7. Humphrey, A., Ploubidis, G. B., Yates, J. R. W., Steinberg, T., & Bolton, P. F. (2008). The Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess). *Epilepsy Research*, 79(2–3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.01.007>
8. Jones, E. J. H., Venema, K., Lowy, R., Earl, R. K., & Webb, S. J. (2015). Developmental changes in infant brain activity during naturalistic social experiences: Infant Brain Activity During Social Events. *Developmental Psychobiology*, 57(7), 842–853. <https://doi.org/10.1002/dev.21336>
9. Jones, E. J. H., Venema, K., Earl, R., Lowy, R., Barnes, K., Estes, A., Dawson, G., & Webb, S. J. (2016). Reduced engagement with social stimuli in 6-month-old infants with later autism spectrum disorder: A longitudinal prospective study of infants at high familial risk. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 8(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9139-8>
10. Jones EJH, Dawson G, Kelly J, Estes A, Webb SJ. Parent-delivered early intervention in infants at risk for ASD: Effects on electrophysiological and habituation measures of social attention: Intervention in infants at risk for ASD. *Autism Res*. 2017;10(5):961-72. doi:10.1002/aur.1754
11. Lau-Zhu A, Fritz A, McLoughlin G. Overlaps and distinctions between attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in young adulthood: Systematic review and guiding framework for EEG-imaging research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96:93-115. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.10.009
12. Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S.L. (2012). *Autism diagnostic observation schedule: ADOS- 2*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
13. Northrup, H., Koenig, M. K., & Pearson, D. A. (2021). Tuberous Sclerosis Complex. Tuberous Sclerosis Complex.
 14. O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. PLoS ONE. 2017;12(5):e0175870. doi:10.1371/journal.pone.0175870
 15. Orphanet: Tuberous sclerosis complex. [cited 2023 Mar 23]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805
 16. Rutter, M, Bailey, A, & Lord, C. The social communication questionnaire: Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003a.
 17. Rutter M, Le Couteur A, Lord C. ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2003b.
 18. Shephard E, McEwen FS, Earnest T, Friedrich N, Mörtl I, Liang H, et al. Oscillatory neural network alterations in young people with tuberous sclerosis complex and associations with co-occurring symptoms of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. Cortex. 2022;146:50–65. doi:10.1016/j.cortex.2021.10.007
 19. Sparrow, SS, Cicchetti, DV, & Balla, DA (2005). Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland (2ª ed.). Circle Pines, MN: American Guidance Service.
 20. Tye C, McEwen FS, Liang H, Underwood L, Woodhouse E, Barker ED, et al. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. Dev Med Child Neurol. 2020;62(3):322–329. doi:10.1111/dmcn.14356
 21. Wang YY, Pang LY, Ma SF, Zhang MN, Liu LY, Zou LP. Epilepsy may be the major risk factor of mental retardation in children with tuberous sclerosis: A retrospective cohort study. Epilepsy & Behavior. 2017 Dec;77:13–8.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
22. Yates, J. R., MacLean, C., Higgins, J. N. P., Humphrey, A., le Marechal, K., Clifford, M., Carcani-Rathwell, I., Sampson, J. R., Bolton, P. F., & The Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. (2011). The Tuberous Sclerosis 2000 Study: Presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood*, 96(11), 1020–1025. <https://doi.org/10.1136/adc.2011.211995>

Table 1 Correlations between Alpha and Theta Oscillatory Band Powers and E-Chess, SCQ, Number of Tubers, and IQ.

Clinical Characteristics		Oscillatory Pattern	
		Non-Social Alpha	
		rho	P
E-Chess		0.27	0.10
SCQ		-0.07	0.683
Total num of Tubers		0.2	0.271
QI		-0.19	0.254
		Social Alpha	
		rho	P
E-Chess		0.26	0.131
SCQ		0.04	0.818
Total num of Tubers		0.32	0.072
QI		-0.24	0.161
		Non-Social Theta	
		rho	P
E-Chess		0.38	0,02*
SCQ		0.22	0.212
Total num of Tubers		0.24	0.183
QI		-0.35	0.034*
		Social Theta	
		rho	P
E-Chess		0,33	0,04*
SCQ		0.15	0.403
Total num of Tubers		0.3	0.084
QI		-0.41	0.013*

Spearman correlation assuming non-parametric distribution for all samples; rho – Spearman correlation coefficient; p<0.05*; p<0.01**

Figure Legends

Figure 1. Electrodes' placement and clustering. Frontal LH (a set of 6 electrodes in the left hemisphere in the frontal region, specifically electrodes 27, 28, 29, 33, 34, 35). Frontal RH (a set of 6 electrodes in the right hemisphere in the frontal region, specifically electrodes 110, 111, 116, 117, 122, 123). Parietal (a set of 6 electrodes in the parietal regions, specifically electrodes 62, 67, 71, 72, 76, 77).

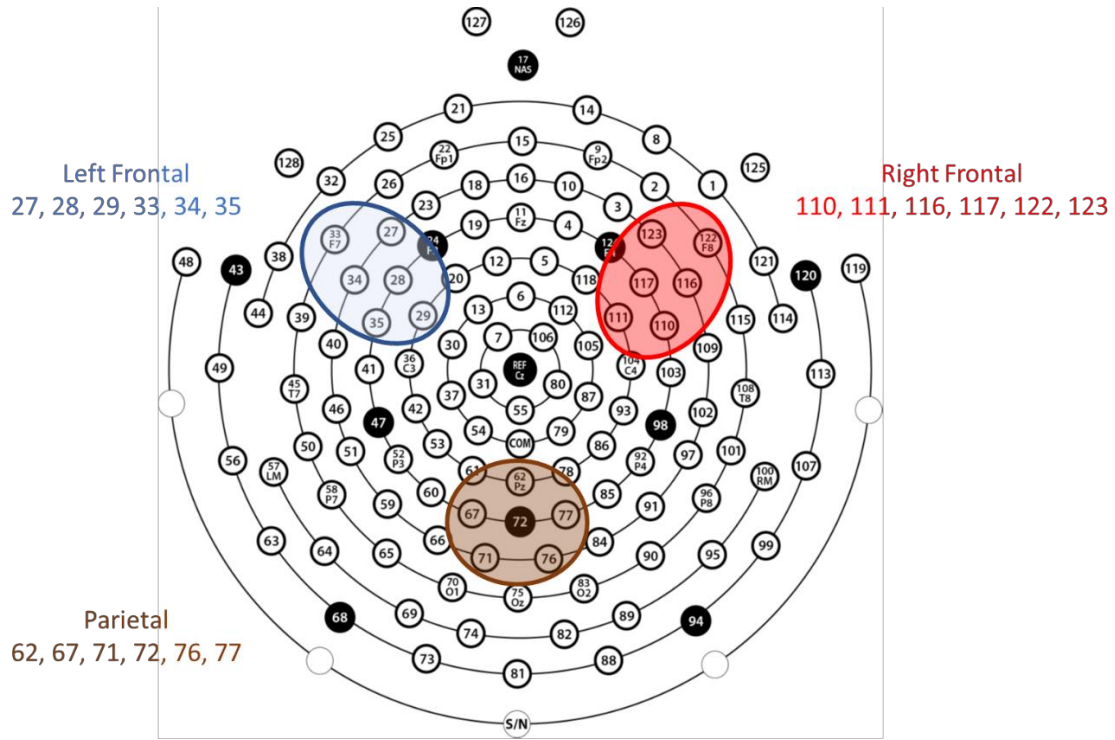
Figure 2. Graphical representation of alpha band power among groups considering social and non-social (NS) contexts. Data are presented with power values (μV^2) calculated in 2-second epochs with mean and standard deviation. Each point represents the values of one patient from the Control (N= 15), TSC without ASD (TSC-ASD; N= 26), and TSC with ASD (TSC+ASD; N= 10).

Figure 3. Graphical representation of theta band power among groups considering social and non-social (NS) contexts. Data are presented with power values (μV^2) calculated in 2-second epochs with mean and standard deviation. Each point represents the values of one patient from the Control (N=15), TSC without ASD (TSC-ASD; N=26), and TSC with ASD (TSC+ASD; N=10).

Figure 4. Variation of theta band power as a function of clinical characteristics of patients diagnosed with TSC in response to a non-social context. Data are presented as the mean values of theta power (μV^2) found for the 3 analysed brain regions in relation to SCQ, E-Chess, IQ, and the number of tubers. Each point represents a patient from the TSC group (n = 36).

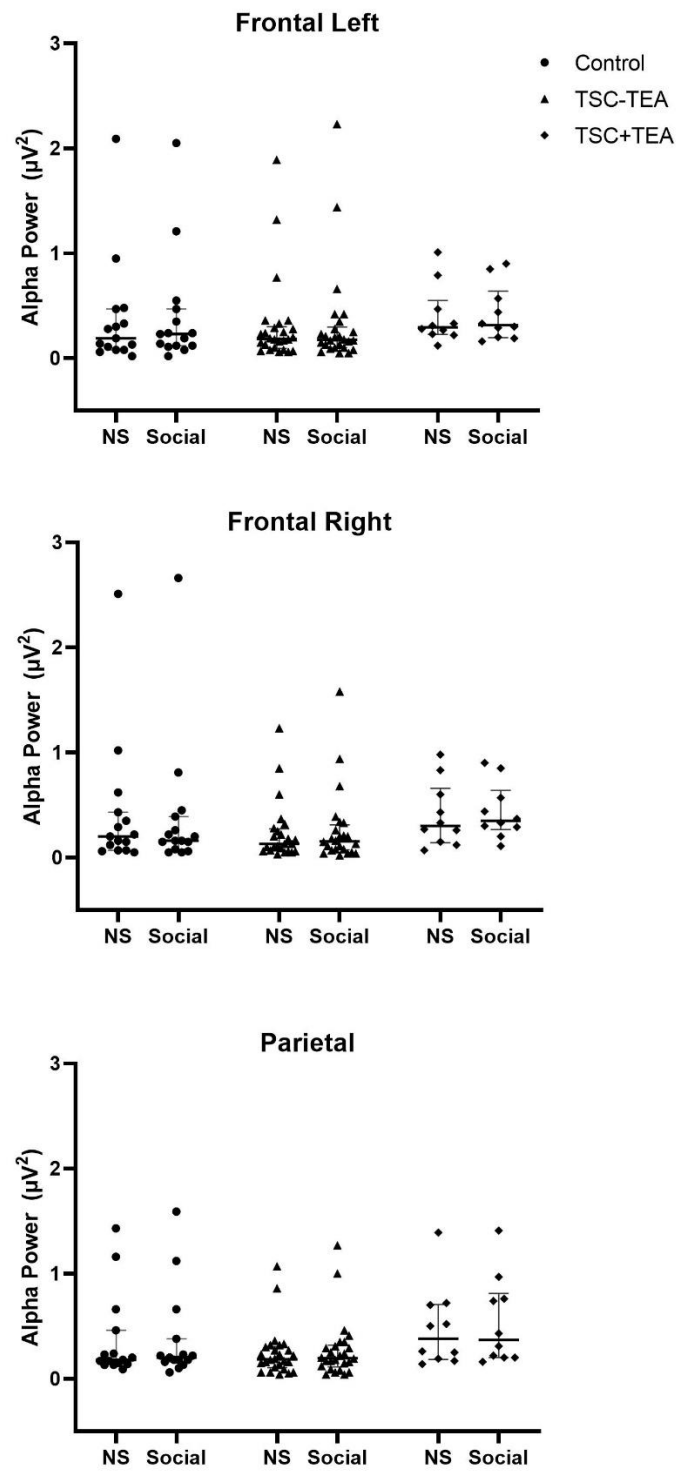
Figure 5. Variation of theta band power as a function of clinical characteristics of patients diagnosed with TSC in response to a social context. Data are presented as the mean values of theta power (μV^2) found for the 3 analysed brain regions in relation to SCQ, E-Chess, IQ, and the number of tubers. Each point represents a patient from the TSC group (n = 36).

Figure 1



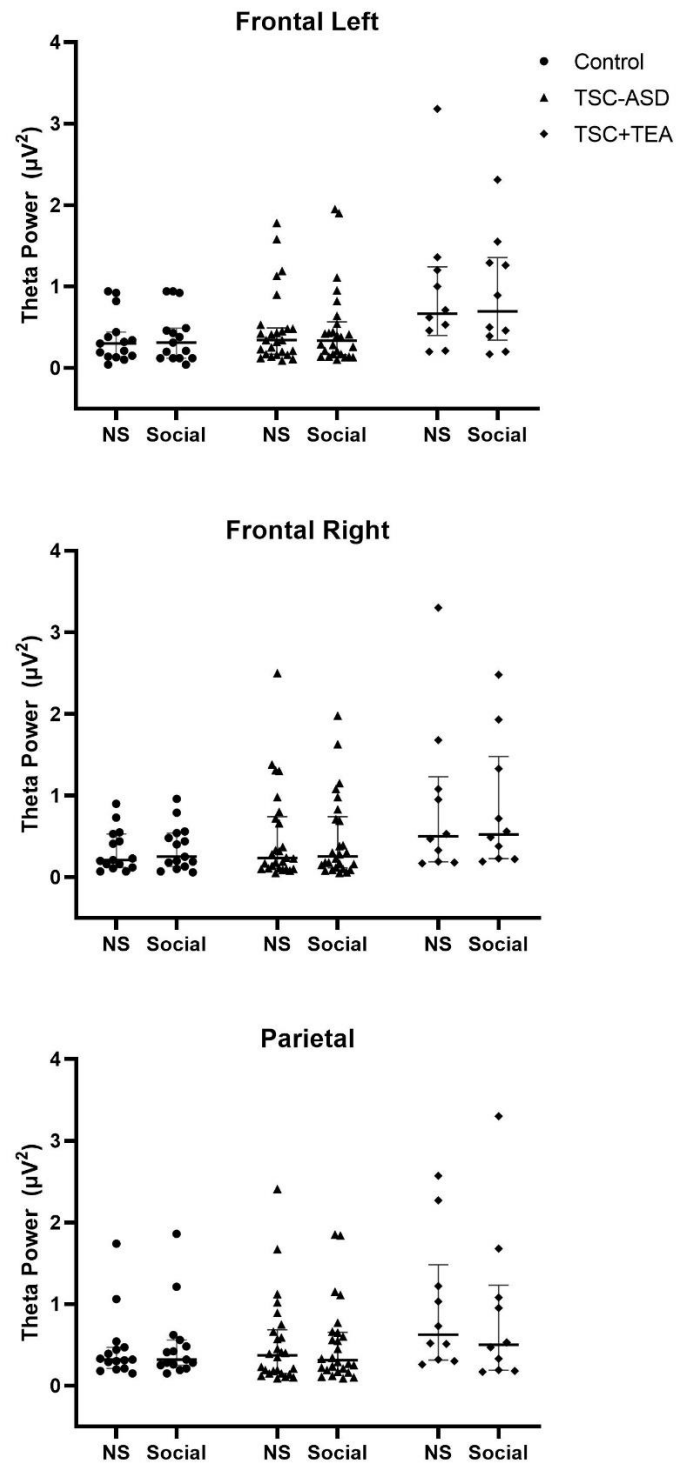
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 2



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

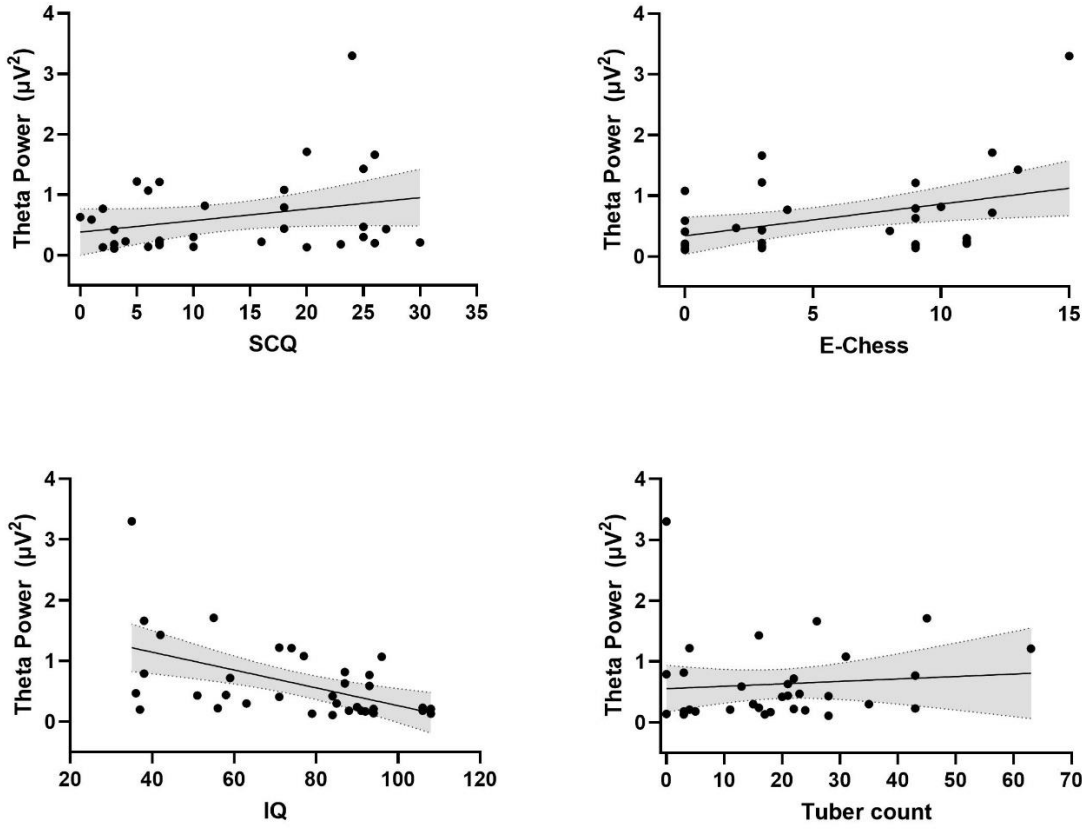
Figure 3



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 4

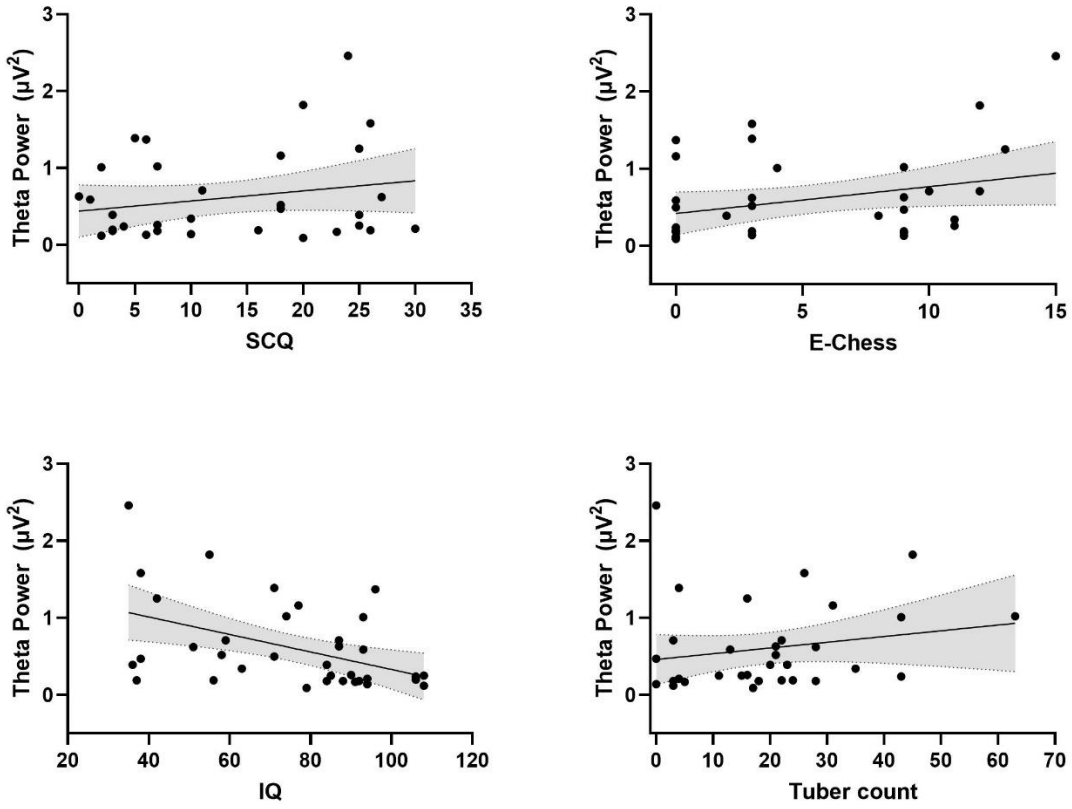
Non-social Content



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

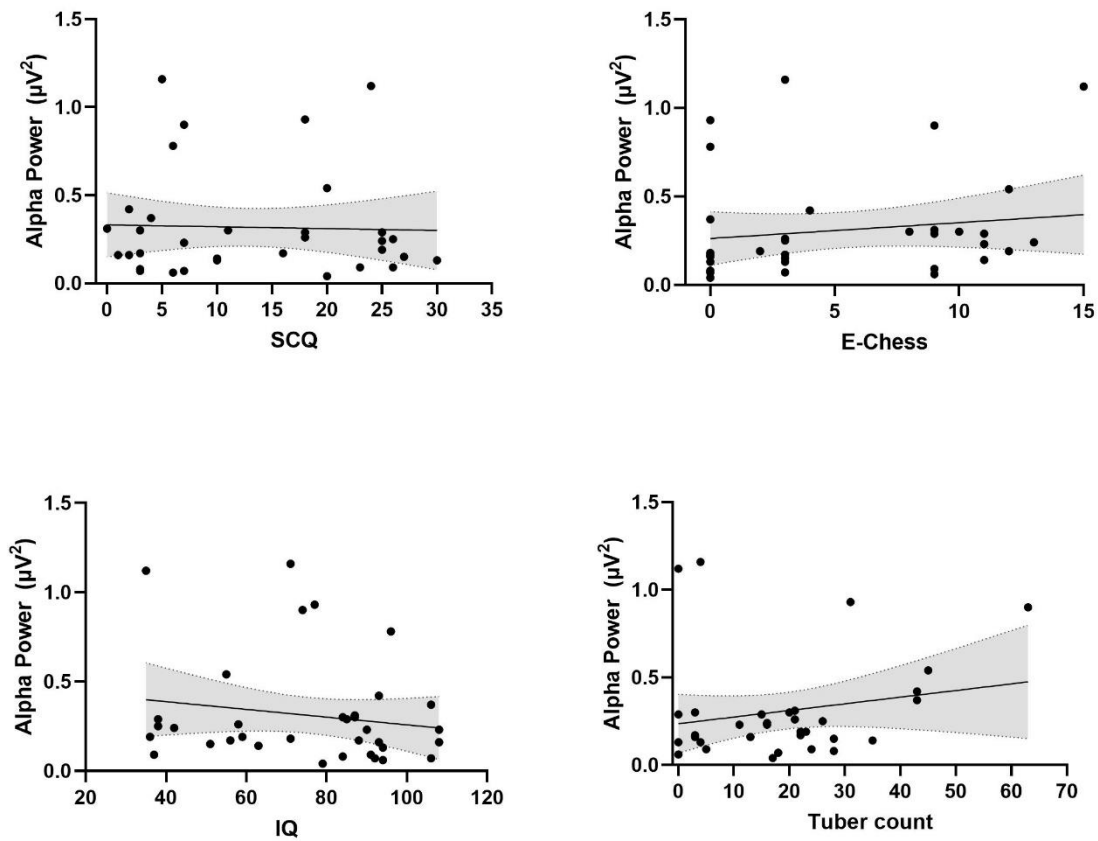
Figure 5

Social Content



Legend: Variation of alpha band power as a function of clinical characteristics of patients diagnosed with TSC in response to a non-social context. Data are presented as the mean values of alpha power (μV^2) found for the 3 analysed brain regions in relation to SCQ, E-Chess, IQ, and the number of tubers. Each point represents a patient from the TSC group ($n = 36$).

Non-social Content



Legend: Variation of alpha band power as a function of clinical characteristics of patients diagnosed with TSC in response to a social context. Data are presented as the mean values of alpha power (μV^2) found for the 3 analysed brain regions in relation to SCQ, E-Chess, IQ, and the number of tubers. Each point represents a patient from the TSC group ($n = 36$).

Social Content

