

Université de Montréal

Étude de l'EEG quantifié en éveil et en sommeil chez des adolescents présentant un trouble anxieux

Par  
Anne-Karine Gauthier

Département de psychologie  
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph.D.)  
en psychologie recherche et intervention  
option neuropsychologie clinique

Septembre 2010

© Anne-Karine Gauthier, 2010

Université de Montréal

Faculté des arts et sciences

Cette thèse intitulée :  
Étude de l'EEG quantifié en éveil et en sommeil chez des adolescents présentant un  
trouble anxieux

Présentée par :  
Anne-Karine Gauthier

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Julie Carrier, Ph.D.  
Président rapporteur

Dr Roger Godbout, Ph.D.  
Directeur de recherche

Dr Kieron O'Connor, Ph.D.  
Membre du jury

Dre Célyne Bastien, Ph.D.  
Examineur externe

Dr Armando Bertone  
Représentant du doyen de la FES

## SOMMAIRE

Les troubles anxieux sont parmi les troubles psychiatriques les plus souvent diagnostiqués chez les adolescents. Ces troubles sont souvent accompagnés de nombreuses comorbidités, dont des difficultés de sommeil. L'objectif principal de cette thèse est de caractériser l'activité corticale à l'éveil et pendant le sommeil à l'aide de l'EEG quantifié chez une population d'adolescents présentant un trouble anxieux, et de la comparer à un groupe témoin d'adolescents. Dans un second temps, on cherche à savoir si l'activité EEG des patients anxieux corrèle avec différentes mesures cliniques.

Deux études permettent de répondre à ces objectifs, une première portant sur l'activité EEG au cours de l'éveil, et une seconde portant sur l'activité EEG au cours du sommeil (SL et SP). La première étude démontre que l'activité EEG des deux groupes ne présente pas de différence à l'EEG le soir. Par contre, le matin, les patients anxieux présentent une activité significativement supérieure à celle des contrôles aux électrodes centrales (0,75-10 Hz et 13-20 Hz) ainsi qu'aux électrodes occipitales (2,5-7,75 Hz). Dans la seconde étude, nous avons analysé l'activité EEG absolue et relative en SL et en SP. Nous avons trouvé une activité absolue significativement supérieure à l'EEG de la région centrale chez les participants du groupe anxieux : en SLP (stades 3 et 4) sur l'ensemble des bandes de fréquence, en stade 2 sur les bandes de fréquence thêta, alpha et beta seulement. Finalement, en SP, les différences sont trouvées en alpha et beta, et non en thêta et delta. Les résultats obtenus à ces deux études suggèrent la présence de mécanismes de synchronisation et

de filtrage inadéquats au niveau de la boucle thalamo-corticale, entraînant une hypervigilance du SNC.

Quant aux corrélations entre l'activité EEG et les mesures cliniques, les résultats obtenus dans les deux études révèlent que les fréquences lentes (thêta et delta) de l'activité d'éveil le matin corréleront à la fois avec l'anxiété de trait et d'état et les fréquences rapides (Alpha et Beta) de l'EEG du sommeil corréleront sélectivement avec l'anxiété d'état. Il semble donc exister un lien entre les mesures cliniques et l'activité EEG. Une hausse d'activité EEG pourrait être un indicateur de la sévérité accrue des symptômes anxieux.

**Mots-Clés :** Adolescents, troubles anxieux, électroencéphalographie, sommeil, hypervigilance du système nerveux central.

## ABSTRACT

Anxiety disorders are among the most diagnosed psychiatric disorders in the adolescent population. These disorders are often accompanied by different comorbidities, such as sleep problems. The main objective of this thesis is to characterize the cortical activity during wake and sleep, using quantified EEG, in a population of adolescents presenting an anxiety disorder, and to compare these results to those of a control group of adolescents. Secondly, we wish to verify if the EEG activity of the anxious participants correlates with different clinical measures.

Two different studies are conducted in order to attain our objectives, the first one being on the EEG activity during wake, and the second being on the EEG activity during sleep (slow wave sleep and rapid eye movement sleep). The first study reveals that the EEG activity from both groups does not differ in the evening. However, in the morning, anxious participants display an increased activity on central electrodes (0.75-10 Hz and 13-20 Hz), and on occipital electrodes (2.5-7.75 Hz). In the second study, we demonstrate that anxious participants show an increased absolute EEG activity on central electrodes: in slow wave sleep (stages 3 and 4), it is found on all frequency bands, in stage 2, it is found on the theta, alpha and beta frequency bands. Finally, in rapid eye movement sleep, the differences are only in alpha and beta, and not in theta and delta. These data suggest the impairment of thalamo-cortical gating mechanisms in adolescents with anxiety disorders, leading to CNS hyperarousal.

As for the correlations between the EEG activity and the clinical measures, the results from our studies reveal that the slow frequencies (theta and delta) of morning wake

EEG correlate with both trait and state anxiety, while fast frequencies (alpha and beta) from the sleep EEG correlate specifically with state anxiety. Thus, there appears to be an association between EEG activity and clinical measures. An increased EEG activity could be an indicator of the severity of the anxious symptoms.

**Keywords:** Adolescents, anxiety disorders, electroencephalography, sleep, hyperarousal of central nervous system.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY .....</b>	<b>ii</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>xiv</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>xvi</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>xx</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Position du problème.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Troubles anxieux .....</b>	<b>2</b>
2.1. Définitions, prévalences et comorbidités .....	2
2.2. Neuroanatomie des troubles anxieux .....	10
2.2.1. Circuit neuronal de la peur .....	10
2.2.2. Neuroanatomie des différents troubles.....	12
2.3. Traitements pharmacologiques.....	20
2.3.1. Traitements pharmacologiques des troubles anxieux.....	20
2.3.2. Autres traitements pour comorbidités .....	22
<b>3. Electrophysiologie .....</b>	<b>22</b>

3.1. Genèse et régulation de l'EEG .....	22
3.2. Analyse de l'EEG .....	25
<b>4. L'organisation normale du sommeil.....</b>	<b>26</b>
<b>5. Sommeil et anxiété.....</b>	<b>28</b>
5.1. Généralités.....	28
5.2. Études par questionnaires .....	28
5.3. Études polysomnographiques.....	30
<b>6. Hypervigilance et EEG dans les troubles anxieux.....</b>	<b>31</b>
<b>OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Objectif général .....</b>	<b>38</b>
7.1. Étude de l'activité EEG le soir comparée au matin chez des adolescents présentant un trouble anxieux.....	38
7.2. Étude de l'activité EEG en sommeil SP et SL chez des adolescents présentant un trouble anxieux.....	39
<b>MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>40</b>
<b>8. Méthodologie générale .....</b>	<b>41</b>
8.1. Participants .....	41
8.2. Déroulement .....	41
8.3. Enregistrement polysomnographique.....	42
8.4. Déontologie .....	43
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>44</b>



<b>ARTICLE 1 EVENING VS. MORNING WAKE EEG ACTIVITY IN ADOLESCENTS WITH ANXIETY DISORDERS .....</b>	<b>45</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>48</b>
<b>2. Method.....</b>	<b>53</b>
2.1. Participants .....	53
2.2. Questionnaires .....	54
2.3. EEG recordings .....	55
2.4. EEG spectral analysis .....	56
2.5. Statistical analysis .....	56
<b>3. Results.....</b>	<b>57</b>
3.1. Questionnaires .....	57
3.2. EEG activity .....	57
3.3. Correlations between EEG activity and anxiety questionnaires .....	58
<b>4. Discussion .....</b>	<b>58</b>
<b>5. Reference list.....</b>	<b>68</b>
<b>6. Acknowledgements.....</b>	<b>73</b>
<b>ARTICLE 2 SLEEP EEG ACTIVITY IN ADOLESCENTS WITH ANXIETY DISORDERS.....</b>	<b>74</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>77</b>
<b>2. Method.....</b>	<b>79</b>
2.1. Participants .....	79
2.2. Sleep and EEG recordings.....	80

2.3. Questionnaires .....	80
2.4. EEG spectral analysis .....	81
2.5. Statistical analysis .....	81
<b>3. Results.....</b>	<b>82</b>
The sleep architecture of our participants will be presented in another article (Chevrette et al, in preparation). Briefly, we can report that the anxious participants exhibited longer sleep latency, longer REM latency, shorter REM duration, and longer periods of wake during the night.....	
3.1. Absolute EEG activity.....	82
3.2. Relative EEG activity.....	83
3.3. Correlations between EEG activity and anxiety questionnaires .....	83
<b>4. Discussion .....</b>	<b>83</b>
<b>5. References .....</b>	<b>88</b>
<b>6. Acknowledgements .....</b>	<b>91</b>
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>100</b>
<b>9. Retour sur les résultats .....</b>	<b>101</b>
9.1. Étude 1 : étude de l'activité EEG à l'éveil chez des adolescents présentant un trouble anxieux .....	
	101
9.2. Étude 2 : étude de l'activité EEG en sommeil SP et SL chez des adolescents présentant un trouble anxieux.....	
	102
<b>10. Conclusions sur les résultats EEG .....</b>	<b>103</b>
<b>11. Rappels neuroanatomiques .....</b>	<b>108</b>

<b>12. Conclusions sur les corrélations entre les mesures cliniques et l'activité EEG.....</b>	<b>110</b>
<b>13. Implication possible du traitement pharmacologique .....</b>	<b>111</b>
<b>14. Puissance statistique.....</b>	<b>115</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE (introduction et discussion générale) .....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>xx</b>
<b>Apport des auteurs .....</b>	<b>xxi</b>
<b>Article sur les analyses de stades de sommeil (Chevrette et al., en préparation) .....</b>	<b>xxii</b>

## LISTE DES TABLEAUX

### Article 1

Tableau 1. Diagnosis, comorbidity and medication in adolescent participants with anxiety disorders (number of participants)

Tableau 2. Questionnaire results in adolescents with anxiety disorders and control participants (mean  $\pm$  SEM).

Tableau 3: Absolute spectral amplitude (mean  $\pm$  SEM) of evening (top panel) and morning (bottom panel) waking EEG recordings in Ax and controls participants (Data expressed in  $\mu$ V<sup>2</sup>).

Tableau 4. Correlations between EEG activity and STAI-C results for frequencies found different in morning EEG in adolescents with anxiety disorders.

### Article 2

Tableau 1. Diagnosis, comorbidity and medication in the group of adolescent participants with anxiety disorders. From the 15 participants in this group, 12 received daytime medication.

Tableau 2. Absolute spectral sleep EEG amplitude (mean  $\pm$  SEM) in Central (left panels) and Occipital (right panels) electrodes in the group of patients with Anxiety

Disorders (top panels) and Controls participants (bottom panels). Data expressed in  $\mu\text{V}2 \pm \text{S.E.M.}$  \* = statistically significant.

Tableau 3. Relative spectral amplitude (mean % and SEM of total activity) of Central (left panel) and Occipital (right panel) sleep EEG recordings in anxious and controls participants (Data expressed in percentages) corrected with Bonferroni. \* = statistically significant.

Tableau 4. Correlations between EEG activity and STAI-C results for frequencies found different in absolute EEG activity, in adolescents with anxiety disorders.

## LISTE DES FIGURES

### Introduction

Figure 1. Genèse de l'EEG.

### Article 1

Figure 1. Comparison of morning EEG activity in adolescents with anxiety disorders and control participants. Shaded areas indicate a significantly higher EEG activity in adolescents with anxiety disorders. Exact EEG bands are defined in the methods section.

### Article 2

Figure 1. Comparison of central (pooled C3, C4 electrodes) sleep EEG activity in adolescents with anxiety disorders and control participants. Black areas indicate a significantly higher EEG activity and grey areas show a tendency higher activity ( $p < .09$ ,  $> .05$ ) in adolescents with anxiety disorders. Exact EEG bands are defined in the methods section.

Figure 2. Comparison of occipital (pooled O1, O2 electrodes) relative EEG activity during Stage 2 sleep in adolescents with anxiety disorders and control participants. Plus (+) signs indicate a significantly higher EEG activity and negative (-) signs show a significantly lower activity in adolescents with anxiety disorders. Exact EEG bands are defined in the methods section.

Figure 3. Schematic representation of central sleep EEG activity in adolescents with anxiety disorders, compared to controls.

## **LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS** **Texte français**

CPFm : cortex préfrontal médian

DSM-IV-TR : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*- 4<sup>e</sup> édition,  
texte révisé

EEG : Electroencéphalographie

EEGq : Electroencéphalographie quantifiée

EMG : électromyographie

EOG : Électro-oculographie

ESPT : État de stress post-traumatique

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

Hz : Hertz

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MAO : Monoamine oxydase

$\mu\text{V}^2$  : Microvolt carré

PSo : Phobie sociale

RCMAS : *Revised children's manifest anxiety scale*

SL : Sommeil lent

SLP : Sommeil lent profond

SP : Sommeil paradoxal

STAI : *state-trait anxiety inventory*



STAIC : *state-trait anxiety inventory for children*

SNC : système nerveux central

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TEP : Tomographie par émission de positons

TAS : Trouble d'anxiété de séparation

TAG : Trouble d'anxiété généralisée

Y-BOSC : Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

### Texte anglais

AD NOS : Anxiety disorder not otherwise specified

ADHD : Attention deficit and hyperactivity disorder

CNS : Central nervous system

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 4th edition,  
text revised.

EEG : Electroencephalography

EMG: electromyogram

EOG: Electro-oculogram

GAD : Generalized anxiety disorder

GTS : Gilles de la Tourette syndrome

Hz : Hertz

MD : Major Depression

$\mu V^2$ : Squared microvolt

OCD : Obsessive compulsive disorder

OCP : Obsessive Compulsive Personality

ODD : Oppositional Defiant Disorder

PD : Panic disorder

PD w/Ago : Panic disorder with agoraphobia

PSG : Polysomnography

PTSD : Post traumatic stress disorder

qEEG : Quantified electroencephalography

REM : Rapid Eye movement

RCMAS: Revised children's manifest anxiety scale

SAD: Separation anxiety Disorder

SD: Standard deviation

SpPh: Specific Phobia

SEM: Standard error of measure

SocPh: Social phobia

STAIC: State-Trait Anxiety Inventory for Children

STAIC-S: State-Trait Anxiety Inventory for Children- state anxiety

STAIC-T: State-Trait Anxiety Inventory for Children- trait anxiety

SWS: Slow wave sleep

W: Wake

## REMERCIEMENTS

Merci,

À mon directeur de thèse, Roger Godbout, pour son temps, ses connaissances quasi inépuisables et sa bonne humeur.

À Élyse Chevrier pour son expertise, ses précieux conseils et sa présence tout au long de mon projet de recherche.

À mon collègue, Tommy Chevrette, d'avoir partagé avec moi l'aventure qu'était ce projet de recherche.

À mes amis de labo! Travailler avec eux fut un grand bonheur, et je leur souhaite tous bonne chance dans leurs projets futurs.

À Geneviève Forest de m'avoir mis sur le chemin de la recherche en sommeil ET de la neuropsychologie.

Aux sujets qui ont participé à ce projet de recherche, rien n'aurait été possible sans eux.

À mes parents, Michel et Andrée, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue. Merci pour les nombreuses heures de correction et de révision que seule une mère enseignante de français aurait pu m'accorder.

À mes amies pour leur soutien et leur amitié qui a allégé toutes ces années de travail : Caroline, Annie, Émilie, Bénédicte et Andréane, je vous apprécie énormément!

À mon mari, Mike Lopes qui a su me soutenir et qui a cru en moi alors que moi-même j'en doutais. Merci d'être entré dans ma vie et d'y être resté malgré toutes ces nuits blanches en laboratoire. Sans toi, Dr G n'y serait pas arrivée.

## **INTRODUCTION**

## **1. Position du problème**

Les troubles anxieux sont parmi les troubles psychiatriques les plus souvent diagnostiqués chez les adolescents. Ces troubles sont souvent accompagnés de nombreuses comorbidités, dont des difficultés de sommeil. Malgré le fait que de nombreux patients anxieux rapportent de telles difficultés, principalement dans des études par questionnaires, très peu d'études se sont intéressées à décrire le sommeil de ces patients à l'aide de méthodes objectives, telle que par électroencéphalographie (EEG). Ce projet vise donc à caractériser l'activité EEG quantifiée (EEGq) de ces patients, dans un premier temps à l'éveil, et dans un second temps, au cours du sommeil. Dans l'analyse de l'activité EEG, une attention particulière sera portée sur la présence d'une hypervigilance du système nerveux central.

## **2. Troubles anxieux**

### **2.1. Définitions, prévalences et comorbidités**

Être anxieux signifie avoir des inquiétudes plus ou moins définies et ressentir certains malaises ou désagréments physiques en relation plus ou moins claire avec ces inquiétudes (Fortin, 1999). L'anxiété en soi n'est pas pathologique, elle est utile à une bonne adaptation et peut même s'avérer essentielle à la survie car elle génère un signal d'alerte face aux situations qui nécessitent une réaction comme l'inhibition, l'évitement ou la défense. Lorsque ces stratégies d'adaptation changent de forme, deviennent chroniques et inadaptées, elles perdent leur valeur utile et on parle alors de troubles anxieux (Last et al, 1996).

Les troubles anxieux sont parmi les troubles les plus communs chez les enfants et les adolescents, touchant entre 5% et 18% d'entre eux (Arnold et al. 2003). Au Québec, l'Enquête québécoise sur la santé mentale des jeunes de 6 à 14 ans (EQSJM) a évalué la prévalence de trouble anxieux chez les adolescents à 12% (Bergeron et al. 2007). Le DSM-IV-TR (APA, 2000) répertorie douze troubles anxieux, dont les suivants, qui se retrouvent chez l'enfant: le trouble panique avec ou sans agoraphobie, la phobie spécifique, la phobie sociale, le trouble obsessionnel-compulsif, l'état de stress post-traumatique, le trouble d'anxiété généralisée, l'anxiété de séparation et le trouble anxieux non spécifique.

Il est important de se rappeler par contre que l'expression des troubles anxieux des enfants est souvent différente de celles des adultes. Entre autres, les symptômes sont souvent moins bien cristallisés, et les enfants ne sont pas toujours conscients de l'impact qu'ont ces symptômes sur leur fonctionnement. Dans les paragraphes suivants, nous définirons les différents troubles anxieux ainsi que leur prévalence. Bien que les définitions présentées soient généralement applicables à la population adulte, lorsqu'une différence des critères diagnostiques est présente chez les enfants, celle-ci sera présentée.

Une attaque de panique est une période bien délimitée d'anxiété ou de malaise très intense en dehors de tout danger réel et accompagnée par au moins 4 à 13 symptômes somatiques ou cognitifs. Les symptômes peuvent être de nature somatique ou cognitive et comprennent : palpitations, transpiration, tremblements ou secousses musculaires, sensations de souffle coupé ou impression d'étouffement, sensation

d'étranglement, douleur ou gêne thoracique, nausée ou gêne abdominale, sensation de vertiges ou de tête vide, déréalisation ou dépersonnalisation, peur de perdre le contrôle de soi ou de « devenir fou », peur de mourir, paresthésies et frissons ou bouffées de chaleur. L'attaque a un début soudain et atteint rapidement son acmé (habituellement en dix minutes ou moins) et est souvent accompagnée d'un sentiment de danger ou de catastrophe imminente et d'un besoin urgent de s'échapper.

L'agoraphobie est une anxiété liée à un évitement d'endroits ou de situations, d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquels aucun secours ne serait disponible en cas d'attaque de panique ou de symptômes à type de panique. Le trouble de panique sans agoraphobie est caractérisé par des attaques de panique récurrentes et inattendues à propos desquelles il existe une inquiétude persistante. Le trouble panique avec agoraphobie est caractérisé à la fois par des attaques de panique récurrentes et inattendues et par une agoraphobie. L'agoraphobie sans antécédent de trouble panique est caractérisée par la présence d'une agoraphobie et de symptômes de type panique sans antécédent d'attaques de panique inattendues.

Le trouble panique avec ou sans agoraphobie semble être le trouble anxieux le moins souvent retrouvé chez les adolescents, avec une prévalence variant entre 0,2% et 0,6%; l'âge moyen d'apparition chez ces jeunes se situe entre 11,6 et 15,6 ans (Arnold et al. 2003). Il n'existe pas de différence entre les critères diagnostiques chez les adultes et chez les enfants.



La phobie spécifique est caractérisée par une anxiété cliniquement significative, provoquée par l'exposition à un objet ou une situation spécifique redoutés, conduisant souvent à un comportement d'évitement. La prévalence de ce trouble chez les enfants et les adolescents varie entre 0,3% et 5,1%, et l'âge d'apparition moyen chez les jeunes atteints varie entre 5,0 et 8,4 ans. Chez les enfants, l'anxiété peut s'exprimer par les pleurs, les crises de colère, la rigidité tonique ou l'attachement excessif. Il n'est pas nécessaire que l'enfant perçoive sa peur comme étant excessive ou déraisonnable, et la durée de ce trouble doit être supérieure à six mois (Arnold et al, 2003).

La phobie sociale (ou trouble d'anxiété sociale, TASo) est caractérisée par une anxiété cliniquement significative provoquée par l'exposition à un certain type de situations sociales ou de situations de performance, conduisant souvent à un comportement d'évitement. Chez les enfants, le mutisme sélectif est aussi reconnu comme étant une forme sévère de phobie sociale. La prévalence chez les enfants et adolescents se situe entre 0,6% et 3,7%, avec un âge d'apparition moyen entre 10,8 et 12,8 ans (Arnold et al. 2003). Afin que ce trouble anxieux soit diagnostiqué chez l'enfant, il est d'abord nécessaire que celui-ci démontre la capacité d'avoir des relations interpersonnelles appropriées à son âge avec des personnes familières. L'anxiété doit être présente lorsque le jeune se retrouve dans une situation avec ses pairs. Cette anxiété peut s'exprimer par les pleurs, les crises, l'évitement ou la timidité excessive lors de situations sociales avec des personnes inconnues. Il n'est pas nécessaire que l'enfant perçoive sa peur comme étant excessive ou déraisonnable, et la durée des symptômes doit être supérieure à six mois.

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est caractérisé par des obsessions (entraînant une anxiété ou une souffrance marquée) et/ou par des compulsions (qui servent à neutraliser l'anxiété). La prévalence avant l'âge de 18 ans se situe entre 2% et 3%. Il semblerait exister une différence entre les patients qui ont vu leur TOC apparaître à l'enfance (moyenne d'âge d'apparition de 10 ans), et ceux qui l'ont vu apparaître à l'âge adulte (moyenne d'âge d'apparition de 20 ans). En effet, ceux dont les symptômes ont commencé à l'enfance présenteraient une prédominance masculine supérieure, aurait une plus importante prévalence de troubles de tics en comorbidité, et un nombre supérieur de membres de la famille au premier degré présenterait un diagnostic de TOC ou trouble de tics. Ils auraient aussi davantage d'obsessions « agressives » (particulièrement des catastrophes familiales), ils présenteraient plus d'amasement, un insight plutôt pauvre et seraient plus à risque d'avoir de multiples obsessions et compulsions (Arnold et al., 2003). Contrairement aux adultes, au niveau des critères diagnostiques, il n'est pas nécessaire que l'enfant perçoive ses symptômes comme étant excessifs ou déraisonnables.

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est caractérisé par la reviviscence d'un événement extrêmement traumatique, accompagné de symptômes d'activation neurovégétative et par l'évitement des stimuli associés au traumatisme. Quant aux particularités du diagnostic chez les enfants, notons que la réponse au traumatisme peut s'exprimer par un comportement agité ou désorganisé, la reviviscence de l'événement peut inclure le jeu répétitif, des rêves qui éveillent sans contenu reconnaissable, ainsi que la reconstitution de l'événement traumatique. Peu d'études

se sont intéressées à la prévalence de l'état de stress post-traumatique auprès de la population pédiatrique; par contre, il semblerait qu'environ un tiers des enfants et adolescents ayant été exposés à un traumatisme développent ce trouble (Arnold et al., 2003).

Le trouble d'anxiété généralisée (TAG) est caractérisé par une période d'au moins six mois d'anxiété et de soucis persistants et excessifs. L'individu doit aussi présenter des symptômes somatiques associés à son anxiété (agitation, grande fatigabilité, difficulté de concentration, irritabilité, tension musculaire ou trouble du sommeil), soit au moins trois chez les adultes, et au moins un chez les enfants. La prévalence chez les enfants et adolescents varie entre 1,7% et 5,9%, avec un âge moyen d'apparition de 6,7 à 10 ans. À l'adolescence, deux fois plus de filles que de garçons présenteront le trouble (Arnold et al., 2003).

Le trouble d'anxiété de séparation (TAS) est une anxiété excessive concernant la séparation d'avec la maison ou les personnes auxquelles le sujet est attaché. Cette anxiété dépasse en sévérité celle que l'on pourrait attendre compte tenu du niveau de développement du sujet. Il faut que le trouble persiste pendant une période d'au moins quatre semaines, qu'il ait débuté avant l'âge de 18 ans, et qu'il entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, scolaire (professionnel), ou dans d'autres domaines importants. La prévalence chez les enfants varie entre 3,5% et 5,1%, avec une apparition moyenne à l'âge de 5,0 à 8,4 ans (Arnold et al. 2003).

Le trouble anxieux non spécifié permet de coter des troubles avec anxiété ou évitement phobique prononcés qui ne répondent pas aux critères d'aucun des troubles anxieux spécifiques définis, ou des symptômes anxieux vis-à-vis desquels il existe des informations inadéquates ou contradictoires.

### **Comorbidités**

La comorbidité est la survenue ou la coexistence d'au moins deux troubles mentaux distincts chez un même individu. Ici, il s'agit de la présence d'un trouble anxieux et d'au moins un autre trouble. Last et al. (1992) ont évalué 188 enfants présentant un trouble anxieux, selon les critères du DSM-III. La moyenne d'âge de consultation en clinique de ces enfants était entre 10,3 et 15,2. Les comorbidités qu'ils ont trouvées sont les suivantes :

Trouble anxieux	Au moins un autre trouble anxieux	Trouble dépressif	Trouble de comportement
Trouble évitant	90%	35%	15%
Trouble panique	75%	41,7%	25%
Trouble obsess. comp.	75%	25%	17,9%
trouble anxiété génér.	96,1%	49%	19,6%
Phobie spécifique	75%	32,5%	22,5%
Phobie sociale	86,9%	55,7%	8,2%
Anxiété de séparation	65,5%	29,8%	27,4%

Plusieurs études se sont intéressés à l'analyse quantitative de la comorbidité chez des enfants et adolescents (rapportées par Bergeron et al., 2007). Ces études utilisent la méthode de rapport de cotes (*odd ratio*), la cote étant la probabilité qu'un événement se produise, divisée par la probabilité qu'il ne se produise pas. La plus importante

association est avec les troubles dépressifs, avec un rapport de cotes (RC) de 28,9. Le RC avec le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité est quant à lui de 6. L'attaque de panique est associée significativement à tous les troubles anxieux, les plus importants étant avec le TAG (RC= 4,8), le TOC (RC= 3,8), le trouble d'anxiété généralisée (hyperanxiété; 3,7), les phobies spécifiques (RC=3,4) et le TAS (RC= 3,1). L'attaque de panique est aussi associée à la dépression majeure (RC= 3,6) et la dysthymie (RC= 6,7).

Selon Arnold et al. (2003), le niveau de comorbidité est très important chez les jeunes présentant un TOC, jusqu'à 90% des individus présentant un ou plusieurs troubles comorbides. Le trouble des tics se retrouve chez 20% à 38% des enfants qui présentent un TOC, particulièrement des garçons.

Chez les jeunes présentant un TAG, il existe un haut niveau de comorbidité de dépression. Le chevauchement clinique entre le TAG et la dépression a donc des implications lors de l'étude de la neurobiologie des deux troubles, et serait possiblement le reflet d'une susceptibilité génétique partagée (Axelson et Birmaher, 2001).

De plus, il semble exister un lien potentiel entre le TAS à l'enfance et le TP chez l'adulte. En effet, Pine et al. (1998) ont démontré que les enfants présentant un TAS présentaient des changements respiratoires lors d'une inhalation de dioxyde de carbone semblables aux changements vécus par les adultes qui présentent un TP. Les enfants présentant une PSo ne présentaient pas ces changements au niveau de leur

respiration. De plus, Slattery et al. (2002) ont démontré que les enfants présentant un TAS dont les parents ont un TP présentaient un niveau élevé de troubles atopiques, incluant de l'asthme et des allergies. Ainsi, cette étude démontre la possibilité accrue de comorbidité entre le TAS et les troubles atopiques, et pourrait suggérer la présence d'une susceptibilité génétique partagée ou des mécanismes pathophysiologiques communs.

Une comorbidité souvent rapportée par les enfants souffrant d'un trouble anxieux est la présence de difficulté de sommeil. Cette comorbidité sera traitée plus en détail plus loin dans cette thèse, dans la section 5.

## **2.2. Neuroanatomie des troubles anxieux**

### **2.2.1. Circuit neuronal de la peur**

Avant d'aborder la neuroanatomie des troubles anxieux spécifiquement, il est nécessaire de réviser le circuit neuronal de la peur, puisqu'il est à la base des modèles neuronaux des troubles anxieux. Les premières indications proviennent des travaux effectués chez l'animal. Typiquement, un rat va être exposé à un stimulus, comme un son ou un flash de lumière (le stimulus conditionnel) en même temps qu'un petit choc électrique (le stimulus inconditionnel). L'animal va exhiber divers comportements comparables à ceux de l'anxiété, soit une rigidité tonique (*freezing*) lorsqu'il perçoit la lumière ou le son, il peut avoir des réactions de sursauts exagérés si le choc est remplacé par du stimulus sonore, etc. Après plusieurs pairages de ces deux stimuli, le rat apprend à répondre au stimulus conditionné (avec les mêmes réactions autonomiques et comportementales), malgré le fait que le stimulus inconditionné ne

soit pas présenté. Grâce à cette méthodologie, il fut possible de cartographier les circuits neuronaux associés à la peur conditionnée.

Le rôle de l'amygdale, qui est composé de 13 noyaux distincts et se trouve dans la partie antérieure du lobe temporal médial, a été précisé à l'aide des études qui ont été basées sur le paradigme de la peur conditionnée, provenant des travaux de Pavlov (Gorman et al. 2000). Ainsi, l'amygdale est le point central responsable de la coordination des réponses de peur autonome et comportementale. L'information sensorielle critique à l'évaluation de la menace potentielle est traitée via des voies passant du thalamus antérieur vers l'amygdale. L'amygdale active des projections ascendantes vers les aires motrices et descendantes vers les noyaux du tronc cérébral qui contrôle les réponses autonomiques et de vigilance. Le noyau central de l'amygdale a plusieurs efférents: le noyau parabrachial, qui produit une augmentation du rythme respiratoire; le noyau latéral de l'hypothalamus, qui active le système nerveux sympathique et cause ainsi une vigilance (*arousal*) autonome et une décharge sympathique; le locus ceruleus, qui entraîne une augmentation de sécrétion de norépinephrine, contribuant à la hausse de tension artérielle, du rythme cardiaque et de la réponse comportementale de peur; et finalement, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, qui cause une augmentation de libération d'adrénocorticoïdes. Une projection du noyau central de l'amygdale vers la région périaqueducale grise est responsable des réponses comportementales additionnelles, incluant les comportements défensifs, la rigidité tonique, qui serait l'équivalent animal de l'évitement phobique. L'amygdale facilite aussi l'acquisition d'information additionnelle au sujet de la menace potentielle via des projections réciproques vers les

régions sous-corticales et corticales limbiques. Une rétroaction importante à l'amygdale est fournie par différentes régions cérébrales spécifiques, incluant : le cortex frontal médian, l'hippocampe et le circuit striato-thalamique qui agissent en tant que barrière au niveau du thalamus pour régulariser le flux d'information entrant vers l'amygdale. Le cortex frontal médian, incluant le cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal, aurait un rôle de gouvernance critique sur l'amygdale, limitant la réponse de peur une fois que le danger est passé, ou lorsque l'importance d'un stimulus potentiellement menaçant a changé. L'hippocampe fournit de l'information sur le contexte d'un stimulus ou d'une situation potentiellement menaçants, et recueille l'information sur l'environnement provenant de la mémoire explicite (Kent & Rauch, 2003).

## **2.2.2. Neuroanatomie des différents troubles**

### **2.2.2.1. Trouble panique**

Il est difficile de faire l'imagerie des attaques de panique puisqu'elles apparaissent de façon « aléatoire »; on ne peut donc mettre un patient dans un scanner et attendre qu'il ait une attaque de panique. Il est par contre possible d'administrer des agents panicogéniques qui entraînent une attaque (Gorman et al., 2000).

On observe, lors d'étude d'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP), une hausse de la circulation sanguine cérébrale régionale dans plusieurs structures sous-corticales impliquées dans le réseau de la peur, soit le thalamus, l'hypothalamus, la région périaqueducule grise, en plus des cortex somatosensoriels et associatifs et cingulaire (Fredrikson et al. 1995) En imagerie par résonance magnétique



fonctionnelle (IRMf), à la présentation de stimuli visuels d'affect négatif ou apeurant, plusieurs études ont démontré une activation spécifique de l'amygdale (Grodd et al. 1995).

Des études récentes par IRM démontrent que les patients avec TP présentent une réduction de volume dans le cortex cingulaire antérieur (Amasi et al. 2008), ou un déficit relatif de matière grise au niveau du cortex cingulaire antérieur droit, accompagné d'une augmentation significative de matière grise dans l'insula gauche, du gyrus temporal supérieur droit, du tronc cérébral et du pons (Uchida et al. 2008).

Kent et Rauch (2003) avancent que les données de neuroimagerie suggèrent le fait que des anomalies fonctionnelles dans la région hippocampale-parahippocampale soient un trait marqueur du TP. Pendant la provocation de symptômes, les patients présentant un TP démontrent une activation des régions insulaires et motrices striatales, et des réductions ont été observées dans plusieurs régions corticales, incluant le cortex préfrontal. Plusieurs études suggèrent la présence d'une réactivité cérébrovasculaire anormale dans le TP. De plus, certaines études appuient la possibilité d'une dysfonction des structures du lobe temporal, suggérant une implication potentielle des régions hippocampales et parahippocampales dans ce trouble.

#### **2.2.2.2. Phobie spécifique**

Trois études en IRMf, chez des patients présentant une phobie spécifique d'araignées, ont trouvé une activation accrue de l'amygdale (Goossens et al, 2007b; Straube et al.,

2007; Wendt et al., 2008), du cortex cingulaire antérieur (Goossens et al, 2007b; Straube et al 2007), du cortex insulaire (Goossens et al, 2007b; Straube et al., 2007; Wendt et al., 2008), du thalamus (Goossens et al, 2007b; Straube et al 2007), des aires visuelles (Straube et al., 2007) et des aires motrices supplémentaires (Goossens et al, 2007b), au cours d'une exposition aux stimuli phobiques, ou encore pendant la période anticipatoire avant la présentation des stimuli. Gossess et al. (2007a) ont démontré, chez ce même type de patients, et toujours à l'aide de l'IRMf, une diminution de l'hyperactivité de l'amygdale, du cortex cingulaire antérieur et de l'insula, et ce, après deux semaines de thérapie intensive d'exposition.

### **2.2.2.3. Trouble d'anxiété sociale/phobie sociale**

Les adultes avec TASo, lorsque comparés à des contrôles, montrent une diminution d'activité aux cortex visuel secondaire, pariétal droit, rétrosplénial, temporal droit et insulaire, en réponse à une tâche stressante tel qu'une simulation de parler en public (Lorberbaum et al, 2004; Tillfors et al. 2001). De plus, toujours chez des patients avec TASo, une augmentation du rythme cardiaque et de l'anxiété d'anticipation sont associées à une augmentation du débit sanguin dans le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex temporal inférieur gauche et la région amygdaloïde-hippocampale gauche. Chez ces mêmes patients, lorsqu'ils répétaient leur tâche, on observait une baisse du débit sanguin dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit (Tillfors et al, 2002). Une autre étude démontre une réponse exagérée au cortex cingulaire dorsal antérieur en réponse à des visages portant une expression de dégoût vs des visages neutres (Amir et al, 2005).

De plus, plusieurs études démontrent une activation accrue de l'amygdale face à des visages neutres (Birbaumer, et al. 1998). Il y aurait aussi une plus grande réactivité dans la région allocorticale gauche (amygdale, uncus et gyrus parahippocampal) en réponse à des visages « durs » (en colère, méprisant, apeuré), lorsque comparés à des visages « heureux », chez des patients présentant un TASo (Stein et al, 2002).

En IRM structurel et gammatomographie, on relève des potentiels plus élevés de liaisons pour la sérotonine dans le thalamus gauche et droit, ainsi que pour les transporteurs de dopamine dans le striatum (Van der Wee et al. 2008). En IRMf, les résultats obtenus auprès de patients avec une PSo suggèrent une plus grande activation orbitofrontale en réponse à des voix neutres vs des voix fâchées (Evans et al., 2008).

Ainsi, lors d'une exposition à des stimuli de visages, ou encore face au stress de devoir parler en public, les patients présentant un TASo (Pso) démontrent une activité exagérée dans l'amygdale et dans les régions médiales temporales associées. Le TASo est aussi associé à une activité cérébrale anormale au niveau des structures du lobe temporal médial au cours d'un conditionnement aversif à l'aide de stimuli de visages humains, suggérant qu'une assignation inadéquate de menace à des visages humains se produit (Kent et Rauch, 2003).

#### **2.2.2.4. Trouble obsessionnel-compulsif**

Des études en IRM ont démontré de plus petits volumes de l'hippocampe et de l'amygdale (Atmaca et al., 2008), une matière grise du cortex cingulaire antérieur

plus importante (Szeszko et al., 2008) et des difformités de surface du thalamus (Kang et al., 2008) chez des patients présentant un TOC.

Deux études par imagerie du tenseur de diffusion ont observé une réduction anisotrope fractionnelle dans le rostrum du corps calleux (Saito et al., 2008), et dans la matière blanche pariétale inférieure droite, ainsi qu'une augmentation anisotrope fractionnelle dans le cortex frontal médial droit (Menziés et al., 2008).

En IRMf, deux études ont démontré une diminution de l'activation du cortex orbitofrontal (Woolley et al., 2008; Gu et al., 2008), du thalamus et des ganglions de la base (Woolley et al., 2008). Une activation accrue est observée aux cortex frontal et pariétal chez les patients TOC (Henseler et al., 2008).

#### **2.2.2.5. État de stress post-traumatique**

Plusieurs études ont démontré, en IRM, une réduction de volume des hippocampes (Bonne et al., 2008; Bossini et al., 2008; Kasai et al., 2008) dans les gyrus frontaux et dans le gyrus temporal gauche (Geuze et al., 2008a), au cortex cingulaire antérieur (Kasai et al., 2008; Bryant et al., 2008a) et dans l'insula (Kasai et al., 2008) chez des patients présentant un ESPT.

En IRMf ou SPECT, plusieurs études confirment l'implication du cortex cingulaire antérieur (Frewen et al., 2008; Morey et al., 2008; Moores et al., 2008; Bryant et al., 2008b; Osuch et al., 2008), du cortex préfrontal (Morey et al., 2008; Moores et al., 2008; Felmingham et al., 2008; Geuze et al., 2008b; Koenigs et al., 2008), du gyrus-

hippocampus parahippocampal (Moore et al., 2008; Osuch et al., 2008; Werner et al., 2009), de l'amygdale (Bryant et al., 2008b; Osuch et al., 2008; Felmingham et al., 2008; Koenigs et al., 2008) de l'insula (Osuch et al., 2008; Felmingham et al., 2008) et du thalamus (Kim et al., 2007; Geuze et al., 2008).

De nombreuses études ont démontré que le cortex préfrontal médian (CPFm) exerce un contrôle inhibiteur sur l'amygdale, et que cette inhibition joue un rôle critique dans la pathogénèse du ESPT. En effet, en imagerie fonctionnelle, on démontre que les patients souffrant d'un ESPT présentent une diminution de l'activation dans le CPFm, accompagnée d'une élévation de l'activation dans l'amygdale. Ainsi, il semblerait que les données de neuroimagerie appuient le modèle voulant que la détresse émotionnelle caractérisant le ESPT provienne de l'hyperactivité de l'amygdale, et que l'hyperactivité de l'amygdale soit causée par une inhibition défectueuse provenant du CPFm hypoactif. Par ailleurs, bien que l'imagerie permette d'associer le ESPT à une activité anormale dans certaines régions cérébrales, elle ne permet pas de déterminer si cette activité anormale reflète réellement la cause à la base du trouble (Milad et al., 2006; Rauch et al., 2006; Shin et al., 2006).

Les études lésionnelles permettent de déterminer l'importance d'une certaine région cérébrale pour une fonction particulière. En effet, lorsqu'une lésion se retrouve dans une région particulière, et qu'elle entraîne le développement d'une anomalie au niveau de la cognition ou d'un comportement, une inférence est alors faite que la région cérébrale atteinte tient un rôle critique dans le substrat neural pour la fonction atteinte. Ainsi, lors d'études auprès de vétérans ayant subi une lésion de l'amygdale,

ou du CPFm, on s'attendrait à ce que ceux ayant une atteinte à l'amygdale présentent moins de risque de développer un ESPT, et que les vétérans ayant une atteinte du CPFm aient un risque plus grand de développer ce trouble. Alors que la première partie de cette hypothèse est confirmée (aucun des sujets avec une lésion de l'amygdale n'a développé un ESPT), la deuxième partie n'est pas confirmée puisque, malgré la lésion du CPFm, un nombre significativement plus faible de vétérans ont développé un ESPT, lorsque comparés aux vétérans sans lésions. Ainsi, bien que les données d'imagerie cérébrale démontrent une hypoactivité du CPFm chez les patients avec ESPT, celle-ci ne reflèterait pas nécessairement une contribution causale au trouble, et que cette hypoactivité serait possiblement la conséquence d'une détresse chronique, ou encore d'un effet en aval d'une dysfonction primaire de l'amygdale. Les données d'imagerie et des études de lésion appuient par ailleurs le lien causal entre l'hyperactivité de l'amygdale et la pathophysiologie du ESPT (Koenigs et Grafman, 2009).

Ainsi, dans des situations menaçantes, les patients avec ESPT réaffectent les ressources neurales vers les régions limbiques plus primaires qui interviennent dans les réponses de peur, au détriment des régions corticales qui interviennent dans les fonctions cognitives supérieures. Les difficultés de mémoire verbale souvent observées dans le ESPT seraient le résultat d'un échec à recruter les régions frontales temporales appropriées impliquées dans le traitement verbal, avec un shift vers des régions cérébrales plus postérieures (lobes pariétaux), typiquement impliquées dans le traitement visuospatial et l'encodage. La pathogénèse du ESPT peut être conceptualisée comme étant un processus de peur conditionné superposé à une

diathèse, qui pourrait impliquer une prédisposition à une hyper-responsivité de l'amygdale, un manque de connectivité fonctionnelle entre l'antérieur cingulaire et l'amygdale, une déficience hippocampale, et un fonctionnement inadéquat des régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement exécutif et dans le traitement et la mémoire verbale (Kent et Rauch, 2003).

#### **2.2.2.6. Trouble d'anxiété généralisée**

Une étude en IRMf démontre que l'amygdale droite et le cortex préfrontal ventrolatéral droit présentent une forte relation de couplage négatif (le cortex préfrontal ventrolatéral droit modulant la réponse de l'amygdale), suite à la présentation de visages colériques (Monk et al, 2008). À l'aide d'une technique d'imagerie de spectroscopie par résonance magnétique, Mathew et al. (2004) ont démontré que l'association entre l'asymétrie dans le ratio métabolite N-acétylaspartate/créatine chez les patients avec TAG suggère la présence d'un marqueur de viabilité neuronale au niveau du cortex préfrontal. Une étude de neuroimagerie utilisant des visages émotionnels a mesuré l'activité du cortex préfrontal chez des adolescents présentant un TAG. Ces patients présentent une activation accrue du cortex préfrontal ventrolatéral à la vue de visages en colère (Monk et al 2006).

Une autre étude en IRMf, effectuée auprès d'adolescents souffrant du TAG (McClure et al, 2007), démontre une activation accrue du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur, suite à la présentation de visages apeurés et de visages heureux. Ils concluent que les patients avec TAG présentent une anomalie au cortex

cingulaire antérieur. Les sujets ont aussi montré une activité accrue à l'amygdale, suggérant que les patients avec TAG ont une activité élevée au niveau du circuit de la peur.

En IRMf, une étude chez des patients souffrant d'un TAG ou PSo démontre que ceux avec une plus grande intolérance à l'incertitude démontrent une activation des régions frontales et limbiques, alors que les individus avec moins d'anxiété désactivaient les mêmes régions en réponse à l'incertitude (Krain et al, 2008).

### **2.3. Traitements pharmacologiques**

#### **2.3.1. Traitements pharmacologiques des troubles anxieux**

Plusieurs options pharmacologiques sont disponibles afin de traiter les troubles anxieux. Certaines médications ont été développées dans le but de traiter l'anxiété, alors que d'autres visent plus un traitement de la dépression, mais sont aussi efficaces dans le traitement des symptômes anxieux (Gendreau et Ravacley, 2007). Tous ces traitements visent à réduire l'état d'excitation des patients. Les principales catégories de médications utilisées dans le traitement des troubles anxieux sont les suivantes :

- Les benzodiazépines : ils activent les récepteurs de GABA. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Il joue aussi un rôle important dans le sommeil, au niveau de la boucle thalamo-corticale (se référer à la section 3.1). Les benzodiazépines sont utilisés dans plusieurs buts auprès de la population pédiatrique: sédatifs, anticonvulsivants, relaxant musculaire, et évidemment comme anxiolytiques.



- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : il s'agit du traitement de première ligne pour la majorité des troubles anxieux, puisqu'ils présentent moins d'effets secondaires que les autres anxiolytiques, et peuvent être prescrits chez les enfants et les adolescents.
- Les inhibiteurs de la noradrénaline : aussi connus sous le nom de bêta-bloquants, ils agissent sur le système noradrénergique, en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques localisés sur le neurone post-synaptique. Ils réduisent aussi la neurotransmission noradrénergique, diminuant certains symptômes périphériques (battement cardiaque, sudation) que l'on retrouve chez les patients anxieux.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : ils sont reconnus pour leur effet sur la dépression, mais sont aussi prescrits chez des patients présentant un trouble anxieux. Il ne sont pas prescrits en premier lieu, et le sont habituellement lorsque les patients ne démontrent pas d'amélioration avec un traitement aux agents sérotoninergiques. La monoamine oxydase (MAO) est une enzyme qui se présente sous deux formes, la MAO-A qui dégrade la sérotonine, la noradrénaline et l'adrénaline, et la MAO-B, qui dégrade principalement la dopamine.
- Les antidépresseurs tricycliques : ils agissent en grande partie sur les mécanismes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Bien que surtout utilisés pour la dépression, ils sont aussi parfois introduits dans le traitement des troubles anxieux (Gendreau, 2007).

### **2.3.2. Autres traitements pour comorbidités**

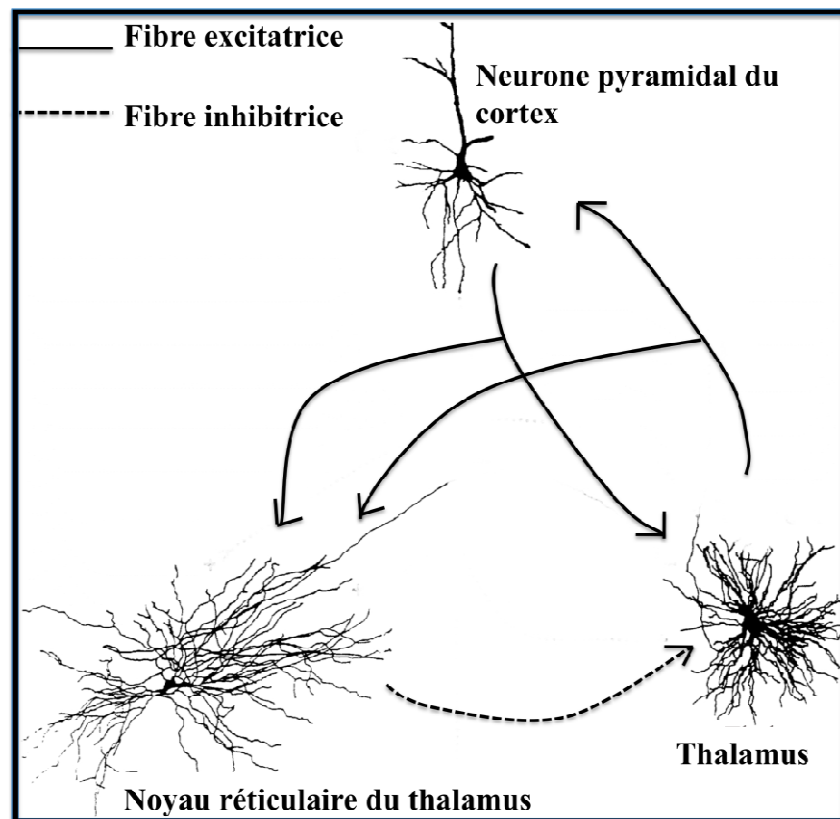
Puisque les patients souffrant d'un trouble anxieux présentent souvent différentes comorbidités, il n'est pas rare que d'autres médicaments soient prescrits. Dans la présente thèse, différentes médications sont prises par nos patients anxieux, dont le lithium, le risperidone et le methylphenidate. Les effets des principales médications prescrites seront abordés dans la section 13 de la Discussion générale.

## **3. Electrophysiologie**

### **3.1. Genèse et régulation de l'EEG**

Le tracé électroencéphalographique (EEG) est produit par la diffusion en surface de courants générés par l'activation synaptique des dendrites des neurones pyramidaux du cortex cérébral, sous l'impulsion des messages venant du thalamus. L'activité simultanée de plusieurs milliers de neurones génère un signal d'EEG assez fort pour être perçu. L'amplitude du signal EEG dépend du degré de synchronisation de l'activité des neurones thalamocorticaux. Les neurones corticaux entretiennent des échanges réciproques avec le thalamus, grâce à la boucle thalamo-corticale : les stimuli provenant des différents organes sensoriels sont transmis au thalamus qui transmet ensuite cette information vers le cortex. À la réception de l'information, le cortex envoie une réponse excitatrice directement vers le thalamus de même que vers le noyau réticulaire du thalamus, lequel a la propriété d'inhiber les cellules thalamocorticales. Il y a donc une boucle courte et directe qui est excitatrice et une boucle plus longue, via le noyau réticulaire du thalamus, qui a comme priorité d'interrompre la rétroaction positive de la boucle courte (Stétiade, 1993).

Figure 1. Genèse de l'EEG



Les neurones thalamocorticaux ont le pouvoir de basculer dans l'un de deux états physiologiquement stables : un état d'activité tonique lorsque les neurones sont dépolarisés (état de vigile), et un état oscillatoire intrinsèque, lorsqu'ils sont hyperpolarisés (en sommeil). L'état oscillatoire intrinsèque est la conséquence d'une stimulation des neurones GABAergiques du noyau réticulaire du thalamus. Les

cellules thalamocorticales sont alors hyperpolarisées, réalisant une déconnexion du cortex par rapport au monde extérieur. Cette déconnexion est maximale durant le sommeil lent profond (SLP), pendant lequel l'EEG observé présente la fréquence la plus basse et l'amplitude la plus élevée, par rapport aux autres stades de sommeil et à l'éveil. En sommeil paradoxal, les cellules thalamocorticales demeurent hyperpolarisées, mais la plus faible amplitude et la plus grande fréquence du tracé EEG est le résultat combiné d'une inhibition des afférences sérotoninergiques et noradrénergiques, normalement impliquées dans le traitement cortical diurne de l'information, et d'une libération d'acétylcholine.

Ainsi, à l'apparition du sommeil, l'oscillation intrinsèque devient plus lente, et l'activité sigma, soit la fréquence des fuseaux de sommeil, fait son apparition (12-14 Hz). Plus l'hyperpolarisation s'accroît, plus le sommeil devient profond, et l'on observe alors de l'activité dans la gamme delta (1 à 4Hz) et les oscillations lentes (< 1Hz).

Les états d'éveil et de SP sont tous deux similaires en terme de l'activation des cellules du cerveau. Ces deux états, bien qu'aux antipodes du cycle éveil-sommeil, sont deux états de vigilance dont l'activité est caractérisée par la présence de rythmes rapides et de basse amplitude. Par ailleurs, les mécanismes qui sous-tendent l'activation de ces deux états ne sont pas les mêmes.

L'activité EEG d'éveil est modulée principalement par les neurones sérotoninergiques du noyau de raphé dorsal, les neurones noradrénergiques et histaminergiques du locus

coeruleus et les neurones cholinergiques du tronc cérébral. Cette activité assure le fonctionnement des processus attentionnel permettant, par exemple, de traiter les différents stimuli selon leur pertinence. Ces systèmes neurochimiques sont inhibés au cours du sommeil lent par les neurones gabargiques, le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Ces neurones se situent principalement dans les noyaux préoptiques ventrolatéraux. En SP, la discrimination entre l'information pertinente et non pertinente ne se fait plus. La modulation de l'activité EEG est assurée par des neurones cholinergiques du tronc cérébral, activés seulement au cours du SP (SP-ON).

Tel que mentionné plus haut, le niveau de synchronie des neurones thalamocorticaux varie selon l'état d'éveil ou de sommeil. De plus, la neurochimie associée à l'apparition des différents stades de sommeil ou de l'éveil diffère. Ainsi, en procédant à l'analyse de l'activité EEG au cours des différents stades de sommeil, il est possible de mesurer le niveau de synchronie des neurones à plusieurs moments et sous différentes conditions. En effet, une augmentation de la synchronie se présente sous la forme d'un EEG dont l'activité est d'amplitude plus grande et de basse fréquence, tel que rencontré au cours du SL. Au contraire, une désynchronisation entraîne une baisse de l'amplitude et la présence d'activité à haute fréquence à l'EEG, tel que rencontrée à l'éveil, mais aussi au cours du SP. De plus, une différence d'activité EEG au cours des différents stades de sommeil pourrait être un signe d'une neurochimie irrégulière.

### **3.2. Analyse de l'EEG**

L'analyse quantifiée de l'EEG permet de chiffrer l'activité corticale en estimant l'aire sous la courbe des ondes cérébrales enregistrées, présentée en microvolt carré ( $\mu V^2$ ). Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour analyser l'EEG quantifié, dont l'analyse spectrale, à l'aide de la transformation rapide de Fourier. Cette méthode nous permet de connaître le spectre de puissance du signal enregistré, qui est ensuite divisé en bandes de fréquences. Généralement, les bandes de fréquences suivantes sont utilisées : Delta (0,75 à 3,75 Hertz), Thêta (4 à 7,75 Hz), Alpha (8 à 12,75 Hz) et Bêta (13 à 30 Hz). De plus, les bandes de fréquences peuvent être traitées selon leur valeur absolue ou relative. La valeur absolue représente la capacité absolue du cerveau à générer du voltage pour une bande de fréquence donnée. Quant à la valeur relative, elle représente la proportion du spectre total qu'occupe chacune des bandes de fréquences, et elle s'exprime en pourcentage.

#### **4. L'organisation normale du sommeil**

Le tracé EEG d'une personne éveillée, avec les yeux ouverts, est caractérisé par des ondes beta (13 à 30 Hz). Le tracé d'une personne éveillée mais détendue est quant à lui caractérisé par la présence d'ondes alpha (8 à 12 Hz) à l'EEG des régions occipitales. Le sommeil est divisé en deux différents états : le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). Le SL est divisé en quatre stades selon différents critères électrophysiologiques (Rechtschaffen et Kales, 1968). Le stade 1, qui marque le début de la période de l'endormissement, est reconnaissable par la disparition des ondes alpha et l'apparition d'ondes thêta (5 à 8 Hz), plus ou moins lentes et irrégulières, de basse amplitude. Le stade 2 est souvent considéré comme étant le véritable marqueur de l'endormissement. Ses principales caractéristiques sont

l'apparition à l'EEG de complexes K (une onde biphasique de très grande amplitude) et de fuseaux de sommeil (ondes en bouffées rapides (14 à 16 Hz) et d'une durée d'une demie à deux secondes). Le sommeil lent profond (SLP) apparaît lorsque le ralentissement des ondes augmente en importance et que l'amplitude de celles-ci est plus grande. Le SLP regroupe les stades 3 et 4 du sommeil. L'activité EEG caractérisant le stade 3 contient entre 20% et 50% d'ondes delta (0.5 à 3.5 Hz). Le tracé du stade 4 est, quant à lui, caractérisé par plus de 50% d'ondes delta. Finalement, le SP, cinquième stade de sommeil, est caractérisé par un tracé EEG semblable à celui du stade 1 (avec une proportion moins grande d'ondes alpha) et par la présence, entre autres phénomènes, de mouvements rapides et saccadés des yeux et d'une atonie complète des muscles posturaux.

L'éveil ne constitue pas plus de 5% de la période de sommeil, le stade 1 en constitue 5%, le stade 2 en constitue 45 à 50%, le SLP en constitue entre 25 et 30% et finalement, le SP constitue entre 20 et 25% de la période de sommeil, réparti en quatre à six épisodes distincts (Carskadon et Dement, 1994) La principale différence entre le sommeil des adolescents et des adultes se trouve en début de nuit, alors que le pourcentage de SLP est plus important, au détriment du sommeil léger. Un cycle de sommeil (séquence stade 1 à SP) est d'une durée d'environ 90 minutes. Dans le premier tiers de la nuit, on identifie un plus grand pourcentage de SLP accompagné de périodes de SP de courtes durées et souvent fragmentées. Dans le dernier tiers de la nuit, le SLP est presque inexistant et on retrouve un grand pourcentage de SP consolidé ainsi que de stade 2.

## **5. Sommeil et anxiété**

### **5.1. Généralités**

La plupart des enfants vont, à un moment ou à un autre au cours de l'enfance, avoir des peurs associées à l'heure du coucher. Le fait d'être séparé du parent, de se retrouver seul dans le noir, de craindre la présence de monstres dans le placard sont toutes des peurs normales que les enfants peuvent rapporter. Aller dormir devient de ce fait un évènement stressant, pouvant causer des difficultés d'initiation du sommeil. Chez les adolescents, les inquiétudes liées au quotidien peuvent à l'occasion entraîner un certain délai d'endormissement. Cette difficulté d'initiation du sommeil est par contre passagère et de faible intensité chez les adolescents ne présentant pas de symptômes anxieux. Par contre, chez les enfants et adolescents atteints d'un trouble anxieux, ces peurs et inquiétudes présentes à l'heure du coucher sont plus intenses et/ou plus fréquentes. Ces peurs et inquiétudes, lorsqu'elles atteignent un niveau anormal d'intensité et de fréquence, sont souvent un indice de la présence d'un niveau sérieux d'anxiété non seulement le soir, mais au cours de la journée aussi.

### **5.2. Études par questionnaires**

Il semble donc exister une association entre les difficultés de sommeil et la présence d'anxiété chez les enfants et adolescents. Certains chercheurs ont tenté de confirmer cette hypothèse auprès de la population générale. Lors d'une étude effectuée auprès d'enfants choisis au hasard parmi une cohorte née entre 1983 et 1985, Johnson et al.



(2000) ont trouvé une association entre les difficultés du sommeil et l'anxiété/dépression. Les enfants ont été évalués à 6 ans (n=826) et réévalués à 11 ans (n=791). D'après les résultats obtenus au questionnaire rempli par la mère, la présence de difficulté de sommeil est fortement associée à des niveaux cliniquement significatifs d'anxiété/dépression. À 6 ans, 12,2% des enfants avec des difficultés de sommeil obtiennent un score d'anxiété/dépression au dessus du seuil clinique comparativement à 3,1% chez les enfants ne présentant pas de difficultés de sommeil. À 11 ans, les pourcentages passent à 28,6% comparativement à 4%. L'association trouvée entre l'anxiété et les difficultés de sommeil est plus forte que celles trouvées dans les autres domaines psychiatriques.

Gregory et Eley (2005) ont trouvé une association entre les troubles du sommeil et l'anxiété chez 79 enfants âgés entre 8 et 11 ans. Le niveau d'anxiété obtenu corrèle avec différentes difficultés liées au sommeil, la corrélation la plus importante étant avec les problèmes d'anxiété associée au sommeil (dispute avec les parents au sujet de l'heure du coucher à 0,23, peur de dormir seul à 0,41, peur du noir à 0,40 et avoir des cauchemars à 0,34). Le niveau total de troubles du sommeil est par ailleurs fortement corrélé à deux différents troubles anxieux, soit l'anxiété de séparation (0,44) et la phobie scolaire (0,47).

Masi et al. (2004) ont trouvé que 56% des enfants et 49% des adolescents présentant un TAG rapportaient une difficulté de sommeil, alors que Kendall and Pimentel (2003) ont trouvé que 66% des enfants avec un TAG âgés entre 9-13 rapportaient un tel problème. Alfano et al. (2007) ont étudié les problèmes reliés au sommeil chez des

enfants et adolescents présentant un diagnostic de trouble anxieux. Ils indiquent que 88% des patients présentaient au moins un problème relié au sommeil, et que plus de la moitié des patients présentaient au moins trois problèmes reliés au sommeil, les plus communs étant l'insomnie, les cauchemars et la peur de dormir seul. Les patients TAG et TAS sont ceux qui rapportaient le plus de problèmes, comparativement aux autres troubles anxieux.

### **5.3. Études polysomnographiques**

Bien que plusieurs études aient établi un lien entre les difficultés de sommeil et les troubles anxieux à l'enfance et à l'adolescence, bien peu d'études ont été réalisées à l'aide d'enregistrements polysomnographiques, afin de mesurer objectivement les troubles de sommeil dans cette population. Rapoport et al. (1981) se sont intéressés au sommeil de neuf adolescents présentant un diagnostic de TOC, avec un historique de dépression, et ils ont trouvé une réduction de l'efficacité du sommeil ainsi qu'une augmentation de la latence au sommeil. Forbes et al. (2008) se sont intéressés au sommeil de 24 enfants et d'adolescents âgés entre 7 et 17 ans avec un trouble anxieux, et les ont comparés avec des sujets contrôles ou présentant un trouble dépressif. Les sujets anxieux ont présenté un plus grand nombre d'éveils, de même que moins de SLP et une plus grande latence au sommeil. Dans le cadre du projet de recherche dans lequel s'inscrit cette thèse, une étude sur l'architecture de sommeil a aussi été complétée (Chevrette et al, en préparation et mis en annexe). Nous démontrons que des adolescents avec divers troubles anxieux ont une plus grande latence au sommeil, une plus grande latence au SP, une plus courte durée de SP, ainsi que des périodes d'éveils plus longues au cours de la nuit. Les patients

présentaient aussi un index d'apnée/hypopnée supérieur aux contrôles, bien que sous-clinique, ainsi qu'un rythme cardiaque moyen supérieur.

Un plus grand nombre d'études ont porté sur l'étude du sommeil chez les patients adultes présentant un trouble anxieux. Papadimitriou et Linkowski (2005) en ont fait une revue. Ils indiquent que malgré le fait que de nombreux patients atteints d'un trouble anxieux rapportent des plaintes subjectives de sommeil, seuls les patients avec TAG présentent des résultats en laboratoire qui correspondent à leurs plaintes. Les patients présentant un TP montrent une diminution objective de l'efficacité du sommeil, mais aucune augmentation de la latence au sommeil. Les études s'intéressant aux patients avec TOC et ESPT ne rapportent pas de signes objectifs des plaintes de sommeil rapportées. Ainsi, bien que les études plus vieilles s'intéressant aux troubles du sommeil chez les patients anxieux rapportaient des changements au niveau de l'architecture du sommeil (soit une diminution du SL et des latences plus courtes en SP), ces études présentaient des sujets presque toujours avec une comorbidité dépressive. Les auteurs mentionnent que les études récentes avec des patients sans comorbidité ne rapportent pas ces résultats.

## **6. Hypervigilance et EEG dans les troubles anxieux**

L'hypervigilance (*hyperarousal*) est un état de vigilance pouvant se présenter à plusieurs niveaux : cognitif, physiologique ou du système nerveux central. Au niveau cognitif, on retrouve la présence de ruminations excessives et d'anxiété, incluant à l'endormissement. Les patients ayant un trouble anxieux présentent des symptômes

d'hypervigilance cognitive puisque la symptomatologie de ces troubles inclut la présence de rumination excessive, et/ou la présence d'anticipation de situations anxiogènes (American Psychiatric Association, 2000).

L'hypervigilance physiologique est caractérisée par une augmentation du rythme cardiaque, de la respiration, du tonus musculaire, et/ou de la réponse cutanée galvanique (Monroe, 1967; Haynes, Follingstad, & McGowan, 1974; Haynes, Adams, & Franzen, 1981; Freedman and Sattler, 1982; Adam, Tomery, & Oswald, 1986; Bonnet and Arand, 1997a, 1997b). Le modèle tripartite de Clark et Watson (1991) porte sur la présence d'hypervigilance physiologique spécifiquement dans la symptomatologie des troubles anxieux. Les auteurs indiquent que les symptômes anxieux et dépressifs se chevauchent beaucoup et qu'il n'est pas rare que la dépression et l'anxiété se présentent de façon comorbide. Ils proposent donc le modèle tripartite de l'anxiété et de la dépression, qui permet, selon eux, d'améliorer la taxinomie de ces troubles, en identifiant ce qui est commun entre les deux troubles, ou spécifique à l'un ou à l'autre. Pour ce faire, ils ont identifié trois composantes, ou symptômes : l'hypervigilance physiologique, l'affect positif et l'affect négatif. Clark et Watson démontrent, grâce à leur modèle, que les deux troubles partagent la présence d'affect négatif, mais que l'hypervigilance physiologique est spécifique aux troubles anxieux, et non à la dépression. La présence de faibles niveaux d'affects positifs serait quant à elle spécifique à la dépression. Joiner et al. (1999) supportent ce modèle en démontrant que l'hypervigilance physiologique différencie, à l'aide d'outils psychométriques, les patients présentant un trouble anxieux des patients avec dépression. Ils démontrent que les patients anxieux rapportent plus de symptômes

d'hypervigilance physiologique, alors que les patients dépressifs rapportent plus de symptômes d'anhédonie. Les deux groupes de patients présentent tous deux un affect négatif généralisé.

Le modèle tripartite a aussi été testé sur une population plus jeune, et il a été démontré qu'il s'applique aussi aux enfants et adolescents. Des résultats similaires aux études chez les adultes ont été rapportés, soit la présence significative d'hypervigilance physiologique chez les enfants anxieux, et un niveau plus faible d'affect positif chez les enfants dépressifs (Joiner, Cantazaro, & Laurent, 1996; Chorpita, 2002; Longley et al., 2006). Par contre, tous n'acceptent pas que le concept d'hypervigilance physiologique puisse s'appliquer à tous les troubles anxieux. Alors que certaines études généralisent le concept d'hypervigilance physiologique à l'anxiété en général (Joiner, Cantazaro et Laurant, 1996), d'autres suggèrent plutôt qu'elle serait trouvée surtout dans le TP (Chorpita, 2002; Joiner et al. 1999, Longley et al., 2006), et chez les adolescents avec un TAS (Chorpita, 2002). Il semble donc que des études supplémentaires soient nécessaires avant que le concept d'hypervigilance physiologique soit identifié en tant que marqueur des troubles anxieux.

Récemment, un troisième niveau d'hypervigilance a été démontré au niveau du système nerveux central (SNC). Ce troisième niveau d'hypervigilance a été démontré chez les patients présentant une insomnie. Celle-ci est définie comme une hypervigilance du SNC, mesurée par une augmentation des fréquences rapides à l'activité EEG. Plusieurs études ont appuyé la présence de l'hypervigilance du SNC,

en rapportant une augmentation du bêta rapide à l'activité EEG à l'endormissement, et pendant le SP et le sommeil SL (pour une revue, voir Perlis et al. 2001). Les difficultés de sommeil rapportées dans les troubles anxieux pourraient possiblement être expliquées par la présence d'une hypervigilance du SNC.

Seules quelques études se sont intéressées à l'activité EEG des patients anxieux, à l'endormissement, ou en sommeil. Davidson et al. (2000) ont étudié l'activité EEG de 18 patients présentant un diagnostic de PSo et de 10 contrôles, pendant une période de relaxation, ainsi que quelques minutes avant de faire un discours. Les deux groupes ne présentent pas de différence au cours de la période de relaxation. Par contre, au cours de la période précédant le discours, ils ont trouvé une augmentation de l'activité alpha-1 (8-10Hz) dans la région temporale droite antérieure et dans les régions préfrontales latérales. Saletu et al. (1997) se sont penchés sur l'activité EEG de 44 patients présentant une insomnie non-organique liée à un TAG, et ils ont trouvé une augmentation de l'activité totale, du delta, du thêta et de l'alpha, et ont aussi trouvé une diminution du bêta. Malgré le fait que ces observations ne correspondent pas exactement à la définition originale de l'hypervigilance, Saletu et ses collègues avancent que ces résultats pourraient être dus à une hypervigilance du SNC. Finalement, Sachs et al (2004) se sont intéressés au EEGq à l'endormissement de 25 patients présentant une PSo. Ils ont trouvé une augmentation absolue et relative de beta (16,2-30Hz), qu'ils ont attribuée à la présence d'une hypervigilance, ainsi que des baisses absolues et relatives dans les bandes de fréquences lentes (1,4-7,4Hz), au bêta adjacent à l'alpha (alpha-adjacent beta, 13,2-16Hz) et du bêta rapide (30,2-35Hz). Les auteurs avancent qu'une hausse de l'activité EEG suggère la présence

d'une hypervigilance, et que celle-ci ne se limite pas seulement à une hausse de beta, mais bien à l'ensemble des fréquences étudiées. Ils tirent ces conclusions non seulement à l'aide de leurs résultats, mais aussi à l'aide de ceux de Saletu et al (1997). En effet, ils indiquent que plus les résultats aux questionnaires d'anxiété sont élevés, plus l'activité EEG totale et l'activité des bandes alpha, beta et delta/beta est élevée. Ils concluent donc que les corrélations positives entre les scores d'anxiété et l'activité EEG suggèrent la présence d'hypervigilance.

Ainsi, la littérature scientifique démontrant une hypervigilance du SNC chez les patients anxieux demeure très limitée. Cette thèse contribuera donc à celle-ci, en plus de fournir un aspect original, soit le fait que la population étudiée est un groupe d'adolescents. Nous croyons que nos sujets pourraient présenter un profil de résultats similaires à ceux suggérés par Sachs et al (2004), soit des corrélations positives entre les résultats aux questionnaires d'anxiété et l'activité EEG.

Plusieurs études ont appuyé la présence de l'hypervigilance du SNC en insomnie, en rapportant une augmentation du bêta rapide à l'activité EEG à l'endormissement, et pendant le SP et le sommeil SL (pour une revue, voir Perlis et al. 2001). Par ailleurs, nombre de ces études se sont limitées à l'analyse de certaines bandes de fréquences (souvent que l'activité beta), et/ou elles se sont limitées à quelques minutes d'enregistrement. Dans la présente thèse, nous nous intéresserons à l'ensemble des bandes de fréquences, et ce au cours de deux états de vigilance distincts, c'est-à-dire au cours de l'éveil et du sommeil.

L'activité EEG d'éveil sera analysée en deux temps, soit le soir (avant la période de sommeil) et le matin (après le période de sommeil). La mesure de l'EEG en deux temps permet de vérifier si la période de sommeil semble avoir un effet sur l'EEG d'éveil. Un sommeil troublé aurait un impact sur l'EEG du matin, lorsque celui-ci est comparé à l'EEG du soir. Entre autre, il est connu qu'une hausse d'activité thêta à l'éveil est associée au niveau de somnolence rapporté (Lafrance et Dumont, 2000). Ainsi, une activité plus élevée le matin pourrait être une indication que la période de sommeil ne restaurerait pas de façon optimale.

À l'inverse, il est possible que seul l'EEG d'éveil le soir diffère entre les deux groupes, suggérant alors que la période d'éveil au cours de la journée serait responsable de cette différence. Chez les sujets anxieux, il est fort possible que le haut niveau d'anxiété présent au cours de la journée entraîne une hausse de l'activité EEG avant le sommeil, et que la période de sommeil normalise par la suite l'EEG. Ce type de résultat est retrouvé dans une population d'adulte présentant un trouble autistique (Daoust et al, 2004), alors que seule des différences le soir ont été rapportées, les auteurs suggérant alors que les fonctions restauratrices du sommeil seraient adéquates dans le trouble de l'autisme.

De plus, nous traiterons de l'activité EEG au cours de la période de sommeil, soit en SL des sept premières heures de sommeil (hormis les artéfacts), et des trois premiers épisodes de SP. Ceci permettra d'avoir une idée plus représentative de l'activation tout au long de la nuit.



## **OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES**

## **7. Objectif général**

L'objectif général de cette thèse est de caractériser l'activité corticale à l'éveil et pendant le sommeil à l'aide de l'EEG quantifié chez une population d'adolescents présentant un trouble anxieux, sans plainte subjective de sommeil, et de la comparer à un groupe témoin d'adolescents qui ne présentent pas d'antécédents psychiatriques ou de troubles de sommeil. Cet objectif sera abordé à l'aide de deux études, une première portant sur l'activité EEG au cours de l'éveil, et une seconde portant sur l'activité EEG au cours du sommeil (SL et SP).

### **7.1. Étude de l'activité EEG le soir comparée au matin chez des adolescents présentant un trouble anxieux**

Cette étude vise à mesurer l'activité EEGq d'éveil chez des patients présentant un trouble anxieux, et ce en comparant l'activité du soir, au coucher, à celle du réveil, le matin après une nuit de sommeil en laboratoire. L'activité EEG des sujets présentant un trouble anxieux est comparée à celle de sujets témoins. Dans un deuxième temps, on cherche à savoir si l'activité EEG des patients anxieux corrèle avec différentes mesures cliniques.

Hypothèse: Notre hypothèse est que le groupe anxieux présentera des signes d'hypervigilance, soit une hausse de l'activité bêta. Quant aux analyses de corrélations, on soulève l'hypothèse que le résultat d'anxiété de trait du STAIC corrélera avec l'activité alpha, delta et thêta. Les autres corrélations (autres bandes de fréquences et autres questionnaires cliniques) sont faites à titre exploratoire.

## **7.2. Étude de l'activité EEG en sommeil SP et SL chez des adolescents présentant un trouble anxieux**

Cette étude vise à décrire l'activité qEEG en sommeil de sujets présentant un trouble anxieux, et ce en SP et en SL, et à comparer cette activité à celle retrouvée à l'éveil dans l'étude précédente. L'activité EEG des sujets présentant un trouble anxieux est comparée à celle de sujets témoins. Tout comme dans la première étude, on s'intéresse aussi aux corrélations entre l'activité EEGq des anxieux et différentes mesures cliniques.

Hypothèse : La seconde étude ayant été effectuée après la publication des résultats de la première étude, nous avons pu poser l'hypothèse que l'activité EEGq des adolescents anxieux sera similaire à ce qui est trouvé en éveil lors de l'étude 1. On s'attend donc à retrouver une hausse de l'activité EEGq en delta, thêta et alpha au niveau des électrodes occipitales, et en delta, thêta, alpha et bêta aux électrodes centrales. Suite aux résultats obtenus lors de la première étude où des corrélations ont été trouvées entre l'anxiété de trait et d'état et les basses fréquences, on s'attend à trouver des résultats similaires lors de la présente étude, particulièrement en SP, puisqu'il s'agit, comme l'éveil, d'un état EEG actif.

## MÉTHODOLOGIE

## **8. Méthodologie générale**

La méthodologie détaillée de chaque étude sera traitée dans les articles (section Résultats).

### **8.1. Participants**

Le groupe des patients anxieux est composé d'adolescents recrutés à la Clinique des Troubles Anxieux de l'Hôpital Rivière-des-Prairies. Le diagnostic a été posé par Dre Hélène Bouvier, pédopsychiatre. Les participants inclus présentent un diagnostic primaire de trouble anxieux, avec ou sans comorbidité. Ils ne présentent pas de plaintes subjectives de sommeil. Dix-neuf patients référés à la Clinique des Troubles Anxieux ont pris part à ce projet (13 sujets ont été retenus pour la première étude, et 15 pour la seconde, dont 9 de la première étude).

Le groupe témoin est constitué de 15 participants appariés aux sujets du groupe anxieux selon l'âge et le genre, recrutés par annonces publiques. Les participants sont exclus s'ils présentent un trouble anxieux, tout autre trouble ou antécédent psychiatrique (vérifié en entrevue et à l'aide de questionnaires). Les participants doivent aussi présenter un sommeil normal.

### **8.2. Déroulement**

Au cours des deux semaines précédant leur visite au laboratoire, les participants ont dû remplir quotidiennement un agenda de sommeil et ils ont dû maintenir une routine

d'éveil/sommeil régulière, soit une heure de coucher et de réveil stable. Les participants dorment deux nuits consécutives au laboratoire de sommeil de l'Hôpital Rivière-Des-Prairies. Le soir de la première nuit, les participants (ou leurs parents) signent le formulaire de consentement et remplissent un questionnaire sur leurs habitudes de sommeil. La nuit suivante, les participants doivent remplir à nouveau divers questionnaires (mesures de somnolence et questionnaires sur leurs cauchemars et sur la détresse associée à ceux-ci) et faire accomplir une tâche de mémoire. Le lendemain matin, les mesures de somnolence et la tâche de mémoire sont réadministrées.

### **8.3. Enregistrement polysomnographique**

Les participants dorment deux nuits en laboratoire de sommeil, tout en maintenant leurs activités normales en journée. Un montage de 4 électrodes est appliqué par une technicienne selon le système international de positionnement des électrodes: régions centrales (C3, C4) et occipitales (O1, O2). Les mouvements oculaires sont enregistrés par deux électrodes d'électro-oculographie (EOG) appliquées aux canthi externes gauches et droites. Ces sites sont enregistrés en référence à un signal neutre commun aux lobes auriculaires gauche et droit. Les mouvements musculaires sont enregistrés à deux différents sites par électromyographie (EMG). Trois électrodes sont apposées sur la musculature sous-mentonnaire. Afin de déterminer si les sujets présentent des mouvements périodiques des jambes, quatre électrodes sont posées, soit deux par jambe. Le rythme cardiaque, l'effort respiratoire et l'oxymétrie percutanée sont aussi mesurés. Ces deux dernières mesures nous permettent de déterminer si les sujets présentent des apnées du sommeil. Une fois les enregistrements terminés, les stades

de sommeil sont déterminés selon la méthode conventionnelle établie par Rechtschaffen et Kales (1968), par segments de 20 secondes.

Lors de la seconde nuit, cinq minutes d'enregistrement de l'EEG en éveil sont obtenues en soirée (5-10 minutes avant l'extinction des lumières), et le matin (10-15 minutes après l'éveil final). Il est possible d'enregistrer l'EEG d'éveil des participants en leur demandant de garder les yeux ouverts ou les yeux fermés. Dans le cadre de notre étude, il a été choisi d'analyser l'EEG d'éveil les yeux fermés, puisque cette condition est davantage comparable à l'état de sommeil, les deux ayant les yeux fermés. Les données EEG de sommeil sont tirées de la seconde nuit. L'amplitude spectrale du SL est calculée pour les sept premières heures de la nuit. Quant aux échantillons EEG du SP, ils se composent de 15 époques de 4 secondes, échantillonnées à partir des trois premières périodes de SP. Seules les époques sans artefacts sont utilisées. Ainsi, les artefacts de mouvement (oculaire ou musculaire) de rythme cardiaque ou respiratoire ont été retirés. Les échantillons EEG sont soumis à la Transformation Rapide de Fourier, quatre bandes de fréquences sont obtenues: Delta (0.75-3.75 Hz), Theta (4-7.75 Hz), Alpha (8-12.75 Hz), Beta (13-30 Hz). Dans la première étude, les bandes Delta, Alpha et Beta ont aussi été sous divisées en portions lente et rapide.

#### **8.4. Déontologie**

Le projet de recherche a été autorisé par le comité d'éthique de l'HRDP. Tous les participants (ou leurs parents) ont donné leur consentement libre et éclairé.

## RÉSULTATS



**ARTICLE 1**  
**EVENING VS. MORNING WAKE EEG ACTIVITY IN ADOLESCENTS**  
**WITH ANXIETY DISORDERS**

Anne-Karine Gauthier, B.Sc.,<sup>1,2</sup> Tommy Chevrette, M.Sc,<sup>1,2</sup>

Hélène Bouvier, M.D.,<sup>3,4</sup> Roger Godbout, Ph.D.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>2</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital Rivière-des-

Prairies; <sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hôpital Rivière-des-Prairies;

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal (Québec) Canada

Article publié dans *Journal of Anxiety Disorders*, 23 (2009) 112–117.

**Evening vs. Morning Wake EEG Activity in Adolescents With Anxiety  
Disorders**

Anne-Karine Gauthier, B.Sc.,<sup>1,2</sup> Tommy Chevette, M.Sc.,<sup>1,2</sup>

Hélène Bouvier, M.D.,<sup>3,4</sup> Roger Godbout, Ph.D.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>2</sup>Sleep  
Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital Rivière-des-  
Prairies; <sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hôpital Rivière-des-Prairies;  
<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal (Québec) Canada

**Short running title:** Wake EEG in Adolescents with Anxiety

**Corresponding author's address:**

Roger Godbout, Ph.D.

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 Boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3533

**Key words:** Adolescents, Electroencephalography, Sleep, CNS hyperarousal.

**Abstract**

Adolescents with anxiety disorders often report sleep disturbance. To dissociate the effects of both sets of symptoms (anxiety vs. sleep disturbances) on clinical markers we recorded evening and morning wake EEG activity in 13 anxious adolescents without sleep complaints and compared results to 15 matched healthy controls. Evening EEG activity did not differ between the two groups; in the morning, patients showed a significantly higher activity than controls at central (0.75-10Hz and 13-20Hz) and occipital (2.5-7.75 Hz) electrodes. Trait anxiety scores of anxious participants correlated with central electrodes delta activity and occipital electrodes delta and theta activity. State anxiety correlated with delta activity on central electrodes, particularly in the low frequency range. The evening EEG results are not consistent with presence of CNS hyperarousal in adolescents with anxiety disorders not complaining of sleep disorders. The morning EEG results could point toward a marker of CNS malfunctioning in pediatric anxiety disorders.

## **1. Introduction**

Anxiety disorders are one of the most common psychiatric disorders found in adolescents (Essau, Conradt, & Petermann, 2002). Essau et al. (2002) estimated the prevalence of anxiety disorders to be 19% in adolescents aged 12 to 19 (mean age of 15.2) over a period of 12 months. Sleep disturbance is part of the diagnosis algorithm for two of the anxiety disorders found in the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 1994), i.e., generalized anxiety disorder (GAD) where anxiety is associated with “difficulty falling or staying asleep, or restless unsatisfying sleep” and posttraumatic stress disorder (PTSD) where the patient experiences “recurrent distressing dreams of the event.” Sleep disturbances are also often reported as a clinical feature associated to other anxiety disorders, including separation anxiety disorder (SAD), panic disorder with or without agoraphobia (PD or PDw/Ago), social phobia (SocPh), specific phobia (SpPh) and obsessive-compulsive disorder (OCD) (American Psychiatric Association, 1994). An association has often been shown between anxiety disorders and sleep complaints. Using the Achenbach Child Behavior Checklist, Johnson, Chilcoat, & Breslau (2000) found a strong association between anxiety symptoms and sleep disturbances in children. They found that 28.6% of children who showed an important level of sleep disturbances (having moderate to severe trouble sleeping) also demonstrated a clinical level of anxiety symptoms, compared to only 4% of children without sleep complaints. Gregory and Eley (2005) also found important correlations between anxiety level and different sleep problems, the most common being “afraid of sleeping alone,” “bedtime resistance,” “sleep anxiety,” and “nightmares.” When taking both children and parent’s report in evaluating the presence of different

symptoms in children and adolescents with GAD, Masi et al. (2004) found that 56% of children and 49% of adolescents reported a sleep disturbance, whereas Kendall and Pimentel (2003) found that 66% of children with GAD aged 9-13 reported such difficulty. Alfano et al. (2007) studied the sleep related problems in children and adolescents diagnosed with an anxiety disorder. They reported that 88% of cases reported at least one sleep related problem and that more than half of them reported at least three sleep related problems, the most common problems being insomnia, nightmares and fear of sleeping alone. GAD and SAD patients reported more sleep related problems than other anxiety disorders.

The literature cited above suggests that sleep complaints may play a role in the symptomatology of adolescents diagnosed with anxiety disorders. Very few studies, however, have been conducted using polysomnography recording (PSG) to measure objectively sleep disorders in this population. Rapoport et al. (1981) investigated the sleep of nine adolescents diagnosed with OCD together with a history of major depressive disorder and found reduced sleep efficiency and increased sleep latency. In a pilot study, Chevrette et al. (2005) did not find such macrostructural signs of insomnia in a sample of adolescents with various anxiety disorders, although they differed from matched controls on REM sleep variables, i.e., longer REM sleep latency and less REM sleep time in the first third of the night, together with more microarousals throughout the night and more periodic leg movements during nocturnal awakenings. We further investigated sleep EEG in this sample of patients and found less Theta, Alpha 1, Alpha2, and Sigma activity during nonREM sleep and more Theta, Alpha1 and Alpha 2 activity in REM sleep (Gauthier et al., 2006).

One possible explanation for sleep complaints in anxiety disorders is the presence of a common pathological substrate such as central nervous system (CNS) hyperarousal. On one hand, hyperarousal is known to be a significant pathophysiological factor in patients with insomnia. It is defined as a state of increased arousal, either cognitive (excessive rumination, anxiety, particularly when trying to fall asleep) or physiological (increased heart rate, respiration rate, EMG tone and/or galvanic skin response) (Monroe, 1967; Hayned, Follingstad, & McGowan, 1974; Haynes, Adams, & Franzen, 1981; Freedman and Sattler, 1982; Adam, Tomery, & Oswald, 1986; Bonnet and Arand, 1997a, 1997b). On the other hand, patients with anxiety disorders are also thought to show signs of hyperarousal. The symptomatology of anxiety disorders is indeed consistent with cognitive hyperarousal since it includes excessive rumination/worry and/or anticipation of anxious situation (American Psychiatric Association, 1994). In their tripartite model of anxiety and depression, Clark and Watson (1991) included physiological hyperarousal as a major component of the anxiety disorders' symptomatology, further proposing that, relative to depression, physiological hyperarousal is indeed specific to anxiety. Joiner et al. (1999) brought support to the tripartite model by demonstrating that physiological hyperarousal does psychometrically differentiate anxiety disorder patients from patients with depression. This tripartite model was then tested in a younger population and it was also found to be appropriate for children and adolescents (Joiner, Cantazaro, & Laurent, 1996; Chorpita, 2002; Longley et al., 2006). However, the concept of physiological hyperarousal being applicable to all anxiety disorders is not supported unanimously. Whereas some studies generalize the concept of physiological

hyperarousal on anxiety in general (Joiner, Cantazaro, & Laurent, 1996), other evidence suggest that physiological hyperarousal is mostly found in PD (Chorpita, 2002; Joiner et al., 1999; Longley et al., 2006) and in adolescents with separation anxiety (Chorpita, 2002). It thus appears that physiological hyperarousal needs to be further investigated before it can be proposed as a marker for anxiety disorders.

A third level of hyperarousal has been more recently demonstrated in insomnia patients, in which hyperarousal is defined as a central nervous system (CNS) hypervigilance measured by increased fast frequency EEG activity. Studies support presence of such CNS arousal in patients with insomnia, with increased amount of fast beta EEG activity at sleep onset and during both REM and NREM sleep on central and occipital recording sites (for a review, see Perlis et al., 2001). In the case of anxiety disorders, only a few EEG studies have been conducted during the resting state. Sachs et al. (2004) investigated quantified EEG of 25 patients with SocPh during wakefulness. They found an increase in absolute and relative power in the beta frequency (16.2-30Hz), which they suggested was due to hyperarousal, and decreases in absolute and relative power in slow frequency bands (1.4-7.4Hz), “alpha-adjacent beta” (13.2-16Hz) and fast beta (30.2-35Hz). Davidson et al. (2000) studied the EEG activity of 18 patients diagnosed with DSM-IV SocPh and 10 controls during a resting period as well as during the few minutes before giving a speech. The two groups were not different during the resting period although the authors found an increase alpha-1 (8-10Hz) activity over the right anterior temporal and lateral prefrontal regions just before giving a speech in patients compared to controls. Finally, Saletu et al. (1997) investigated the rest EEG activity of 44 patients with non-

organic insomnia (ICD-10) related to GAD and found increased total power, increased delta, theta and alpha power while they also found decreased beta power. Despite these conflicting observations, Saletu et al. (1997) concluded that these results could be due to a CNS hyperarousal.

Following upon this literature, a first goal of the present study was to verify whether adolescents with an anxiety disorder show EEG signs of hyperarousal, as reported in insomniacs (Perlis et al., 2001). To achieve this goal, we recorded the wake EEG of patients without sleep complaints and without objective signs of sleep disorders comorbidity, during a rest period before and after a night of sleep in a laboratory. We hypothesized that the anxiety disorders group would show signs of hyperarousal (i.e., increased EEG beta activity).

A second goal of the present study is concerned with the fact that studies have also been designed to search a correlation between clinical measures and EEG activity in patients with anxiety. In 25 drug-free adult patients with SP, Sachs et al. (2004) used the State Trait Anxiety Questionnaire (STAI) to demonstrate a correlation between trait anxiety and various frequencies of EEG activity. These authors found that the higher the trait anxiety score was, the higher the dominant alpha frequency and alpha centroid were. They also found a significant negative correlation between trait anxiety and absolute theta power: the slower the theta and delta/theta centroid were, the higher the trait anxiety score was. The second goal of the present study was therefore to investigate whether correlations were present between EEG activity and clinical measures, using the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) and



the Revised Children Manifest Anxiety Scale (RCMAS). Even if our population does not only include patients with SP and that they are younger than that of Sachs et al. (2004), we hypothesized that the Trait score of the STAIC would correlate with alpha, delta and theta EEG activity. All other correlations (other frequency bands and other clinical questionnaires) were made on an exploratory basis.

## **2. Method**

### **2.1. Participants**

Following the pilot study (Chevrette et al., 2005; Gauthier et al., 2006), we decided to investigate new patients. The first 15 referred adolescent patients presenting to an anxiety clinic in a third line pedopsychiatric hospital were recruited. This clinic receives patients who have been transferred from first and second line hospitals, not specialized in pedopsychiatric disorders, because the anxiety disorders problem was not solved satisfactorily. The diagnosis of anxiety disorders was confirmed and two nights of laboratory sleep/EEG recordings were obtained in 13 of them (8 boys, 5 girls,  $14.2 \pm 1.5$  years old) as well as in 15 healthy controls (8 boys, 7 girls,  $15 \pm 1.25$  years old) Patients with anxiety disorders were diagnosed by HB, a pediatric psychiatrist, using DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). Overt sleep disorders was an exclusion criteria, and this was confirmed by questionnaires (see results) and polysomnographic recordings (Chevrette et al., 2005). Diagnosis, comorbidity and medication taken by the patients are presented in Table 1. It is important to note that no medication was prescribed for sleep disorders in any of the patients. Control participants were recruited through public announcements on the basis of a matching according to age and gender. Exclusion criteria for control

participants were a past or current history of psychiatric, neurological or other medical or sleep disorders and/or a history of psychiatric disorder in the immediate family. All participants gave informed consent to take part in the study. The ethics committee of the hospital where the study was conducted approved the experimental protocol.

## **2.2. Questionnaires**

In order to rule out presence of subjective sleep complaints, participants filled two questionnaires. A questionnaire containing items about sleep habits for the past month was used, including bedtime and rise time, sleep latency, sleep duration and nocturnal awakenings. Sleep efficiency was calculated using the formula [(total sleep time/total sleep time + duration of nocturnal awakenings) X 100]. A French translation of Horne and Östberg's (1976) chronotype questionnaire was also administered to determine morningness-eveningness typology. This is a standard widely used questionnaire made of 19 questions regarding daily activities such as waking up, practicing sports, taking a test, etc., and whether individuals prefer to attend to these activities early or late in the day. Established cut-off scores for that questionnaire are: 16-30 for extreme eveningness preference, 31-41 for moderate eveningness, 42-58 for intermediate levels, 59-69 for moderate morningness and 70-86 for extreme morningness. All questionnaires were administered in the lab, before the evening recording.

Anxious participants completed the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC; Spielberger et al., 1973; Turgeon and Chartrand, 2003a) as well as the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS; Reynolds and Richmond, 1978; Turgeon and Chartrand, 2003b) in order to evaluate their level of state anxiety (i.e., transitory anxiety states, that is, subjective, consciously perceived feelings of apprehension, tension, and worry that vary in intensity and fluctuate over time) and trait anxiety (i.e., relatively stable level of anxiety).

----- insert table 1 -----

### **2.3. EEG recordings**

Participants slept in the sleep laboratory for two nights, while pursuing their regular activities during daytime. Participants went to bed at their regular bedtime and were woken up around their regular wake time. Four electrodes were used to record EEG activity, placed according to the American Electroencephalographic Society (1994) standards: C3, C4, and O1, O2. Electro-oculogram (EOG) and submental electromyogram (EMG) were recorded and served to reject artifacted EEG segments. EEG Electrodes were referenced to linked earlobes with a resistance of 10 kiloOhm for equilibration purposes (Pivik et al. 1993). Electrophysiological signals were recorded using a Grass Neurodata model 15 Acquisition System linked to a dedicated software (Harmonie® version 6.0, Stellate, Montréal, Canada). Filter settings and amplification factors were as follow: EEG low frequency filter = 0.3Hz, high frequency filter = 100Hz, gain = 10000. EEG records were digitalized at a sampling

rate of 256Hz and stored on hard disk before being copied on CD-ROM disks for off-line visual inspection on a computer screen.

On the second night, wake EEG recordings were obtained in the evening and in the morning for five minutes each. Participants were lying in bed, with their eyes closed and were instructed to restrain eye movements. EEG was constantly monitored during the recordings in order to prevent the participants from falling asleep. Evening EEG was recorded 5-10 minutes before lights out and morning EEG was recorded about 10-15 minutes after final awakening.

#### **2.4. EEG spectral analysis**

EEG samples were made of 12 four-seconds artifact-free epochs. EEG samples were submitted to Fast Fourier Transformation using cosine window smoothing and a spectral resolution of 0.25Hz. The following frequency bands were generated: Delta 1 (0.75-2.25 Hz), Delta 2 (2.5-3.75 Hz), Delta total (0.75-3.75 Hz), Theta (4-7.75 Hz), Alpha 1 (8-10 Hz), Alpha 2 (10.25-12.75 Hz), Alpha total (8-12.75 Hz), Beta 1 (13-19.75 Hz), Beta 2 (20-30 Hz) and Beta total (13-30 Hz). EEG data normalization was achieved by extracting the square root of spectral power, generating power amplitude values ( $\mu\text{V}$ ).

#### **2.5. Statistical analysis**

EEG was compared using two groups (anxious, controls) X two moments (evening, morning) ANOVA for each electrode and each frequency band. Significant Anovas were followed by Tukey post hoc tests. Results from questionnaires were compared

using t-tests. Pearson product-moment correlation coefficients were calculated between results on anxiety questionnaires (STAIC, RCMAS) and EEG spectral amplitude at frequencies found to be significantly different from controls.

### **3. Results**

#### **3.1. Questionnaires**

Results from the different questionnaires are shown in table 2. There were no sleep data differences between groups, including sleep latency, sleep efficiency, and nocturnal awakenings. The only differences found were bedtime (anxious participants went to bed earlier; 21h30 vs 22h25) and wake time (anxious participants woke up earlier; 7h05 vs 7h20). Comparison of morningness-eveningness questionnaires showed no differences, both groups being classified into in the intermediate type.

Even though measures of anxiety could not be statistically compared to the control group, the values obtained are clearly higher than the published norms for healthy subjects of comparable age (Turgeon and Chartrand, 2003a, 2003b): 14.0 vs. 9.87 (i.e., 0.67 SD higher) for RCMAS, 32.0 vs. 26.94 (i.e. 0.86 SD higher) for the STAIT-S, and 38.8 vs. 28.57 (i.e., 1.44 SD higher) for STAIC-T.

----- insert table 2 -----

#### **3.2. EEG activity**

All EEG values are shown in Table 3. Significant Anovas were found only for the morning EEG, all with significant Group X Moment interactions. Tukey post hoc tests revealed that anxious patients showed higher EEG activity than controls in the

morning at C3 and C4 for the frequencies between 0.75-10Hz and 13-20Hz, and at O1 and O2 for the frequencies between 2.5 and 10 Hz (see figure 1).

----- insert table 3 -----

----- insert figure 1 -----

### **3.3. Correlations between EEG activity and anxiety questionnaires**

Correlations coefficients between EEG activity and STAI-C are found in table 4. We found that trait anxiety levels of anxious participants did correlate with delta activity for central electrodes and with delta and theta activity for occipital electrodes. State anxiety did correlate with delta activity on the central electrodes, particularly in the low (0.75-2.25 Hz) frequency range.

----- insert table 4 -----

## **4. Discussion**

One purpose of this study was to verify whether adolescents with an anxiety disorder are hyperaroused, according to wake EEG recordings. We recruited participants who did not report sleep complaints, which was verified with sleep habit questionnaires, morningness-eveningness questionnaires (table 2) and polysomnography. Results from the present study do not support the existence of a tonic hyperarousal at the CNS level in adolescents with anxiety disorders not complaining of sleep disorders since their EEG activity in the evening was similar to that of the control group. On the other hand, the morning EEG results point toward markers of CNS

malfunctioning in pediatric anxiety disorders, possibly related to some sleep disturbance that does not translate into complaints from the patients. Whether the clinical state of the patients, their morning EEG activity and the quality of their nocturnal sleep are related need to be tested, before and after successful treatment. A significant correlation could mean that there exist a common substrate to these three health indicators, possibly leading to new treatment strategies involving a comprehensive measure of various items related to the quality of life.

During the morning session of EEG recording, adolescents with anxiety disorders showed more beta EEG activity than controls (see Figure 1). Since beta EEG activity was similar in both groups during the previous evening recording session, the increased EEG activity found in the morning in the group of patients may be the result of sleep disturbances taking place during the intervening period of nocturnal sleep. Indeed, Chevrette et al. (2005) showed that, despite no signs of insomnia, adolescents with anxiety disorders have a longer REM latency, a greater number of microarousals and more leg movements compared to controls. Still in the same group of adolescents, Gauthier et al. (2006) investigated the quantified EEG during sleep and found that Theta, Alpha and Sigma activity during nonREM sleep was significantly lower at C4 electrode in anxious patients compared to controls. Further analysis revealed increased Beta and Alpha EEG activity during REM sleep. Therefore, even if adolescents with anxiety disorders do not report any sleep complaints and that no macrostructural disorders can be found, micro events of sleep could constitute markers of a CNS malfunctioning. We hypothesize that such markers

could not only be assessed with morning EEG, but also other markers of daytime functioning, including clinical scales.

In line with the hypothesis stated above and pursuing our second aim, we found that trait anxiety score did correlate with slow (Delta, Theta) EEG activity in all four electrodes tested and with Theta activity in posterior (occipital) electrodes. Therefore our results support those of Sachs et al. (2004) except that we did not find significant correlations between alpha 1 activity and trait anxiety score. We also found that state anxiety scores correlated with slow Delta-1 activity in central electrodes and Theta activity in posterior (occipital) electrodes. The RCMAS score did not correlate with any of the EEG data. It thus seems that trait anxiety entertains a more broad association with wake activity than state anxiety, in terms of a cortical topography and EEG frequencies and that the Beta-specific hyperarousal hypothesis is not supported.

The present study includes a few limits that need to be overcome in future research. First, psychiatric comorbidity was present in all our patients and this might have had an effect on the results. Moreover, 10 out of 13 patients also used different medication, which may have also had influenced EEG activity. However, since the evening EEG activity of participants was similar between both groups, the influence of these factors was probably limited. Another limit to our study is that comparisons were performed on only four recording sites, in a relatively small number of participants. Further investigation should, therefore, be performed in more participants, with a complete montage in order to better understand the topographic



characteristics of the EEG in adolescents with anxiety disorders. Although we found correlations between anxiety levels and EEG activity, the lack of anxiety measures in the control group make comparisons impossible, but it also makes the correlations between EEG and anxiety levels less reliable due to the limited range of anxiety. Further investigation should therefore be performed with control participants who would complete the anxiety questionnaires as well.

**Table 1. Diagnosis, comorbidity and medication in adolescents participants with anxiety disorders (number of participants)**

Diagnosis	No.	Comorbidity	No.	Medication	No.
AD NOS	7	ADHD	2	Clonidine	4
SocPh	2	GTS	2	Citalopram	2
GAD	1	MD	2	Risperidone	3
OCD	1	OCP	1	Methylphenidate	2
SAD	1	ODD	1	Paroxetine	2
PD w/Ago	1			Fluoxetine	1
				Lithium	1
				Mirtazapine	1
				Venlafaxine	1

AD NOS: Anxiety Disorder not otherwise specified; GAD:

Generalized Anxiety Disorder; GTS: Gilles de la Tourette

Syndrome; MD: Major Depression; OCD: obsessive-

compulsive disorder; OCP: Obsessive-Compulsive

Personality; ODD: Oppositional Defiant Disorder; PD

w/Ago: Panic Disorder with Agoraphobia; SAD: Separation

Anxiety Disorder; SocPh: Social Phobia.

**Table 2. Questionnaires results in adolescents with anxiety disorders and control participants (mean  $\pm$  SEM).**

	Anxious (n=13)	Controls (n=15)	p
<u>Sleep habits</u>			
Bedtime (clock time)	21h35 $\pm$ 14	22h25 $\pm$ 21	<.05
Rise time (clock time)	7h05 $\pm$ 17	7h20 $\pm$ 19	<.05
Sleep latency (min)	24.9 $\pm$ 6.4	17.4 $\pm$ 4.6	ns
# of awakenings	1.21 $\pm$ 0.3	0.85 $\pm$ 0.3	ns
Total time awake (h)	6.8 $\pm$ 1.8	7.5 $\pm$ 3.8	ns
Sleep efficiency (%)	98.9 $\pm$ 0.8	98.6 $\pm$ 0.4	ns
Morningness-eveningness score (1)	50.1 $\pm$ 1.5	53.4 $\pm$ 1.7	ns
<u>Anxiety measures</u>			
Manifest anxiety (2)	14.0 $\pm$ 1.9	-	-
Trait anxiety (3)	38.8 $\pm$ 2.4	-	-
State anxiety (3)	32.0 $\pm$ 1.7	-	-

(1): Morningness-Eveningness Questionnaire (French translation of Horne and Östberg, 1976);

(2): Revised Children Manifest Anxiety Scale (RCMAS; Reynolds & Richmond, 1978; Turgeon & Chartrand, 2003b);

(3): State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC; Spielberger et al., 1973; Turgeon & Chartrand, 2003a); ns = statistically non significant;

- = not tested.

**Table 3. Absolute spectral amplitude (mean  $\pm$  SEM) of evening (top panel) and morning (bottom panel) waking EEG recordings in Ax and controls participants (Data expressed in  $\mu\text{V}^2$ ).**

<b>Anxious</b>					<b>Controls</b>				
<b>Evening</b>					<b>Evening</b>				
	C3	C4	O1	O2		C3	C4	O1	O2
Delta 1	31.1 $\pm$ 0.35	32.8 $\pm$ 0.4	43.32 $\pm$ 0.4	42.7 $\pm$ 0.4	Delta 1	23.8 $\pm$ 0.2	22.1 $\pm$ 0.2	34.97 $\pm$ 0.3	30.8 $\pm$ 0.2
Delta 2	13.61 $\pm$ 0.22	15.1 $\pm$ 0.3	16.3 $\pm$ 0.3	18.6 $\pm$ 0.3	Delta 2	9.1 $\pm$ 0.1	9.16 $\pm$ 0.1	10.67 $\pm$ 0.2	10.17 $\pm$ 0.2
Delta total	47.29 $\pm$ 0.41	51.3 $\pm$ 0.5	63.28 $\pm$ 0.5	65.9 $\pm$ 0.5	Delta total	35.0 $\pm$ 0.3	33.49 $\pm$ 0.3	48.56 $\pm$ 0.3	43.69 $\pm$ 0.3
Theta	29.07 $\pm$ 0.36	32.0 $\pm$ 0.4	34.02 $\pm$ 0.4	37.1 $\pm$ 0.4	Theta	21.7 $\pm$ 0.3	20.97 $\pm$ 0.3	24.44 $\pm$ 0.3	21.86 $\pm$ 0.3
Alpha 1	24.6 $\pm$ 0.36	31.9 $\pm$ 0.4	129.01 $\pm$ 0.4	135.4 $\pm$ 1.1	Alpha 1	15.2 $\pm$ 0.3	14.59 $\pm$ 0.3	40.06 $\pm$ 0.5	40.47 $\pm$ 0.4
Alpha 2	18.65 $\pm$ 0.36	18.7 $\pm$ 0.4	81.35 $\pm$ 0.4	80.7 $\pm$ 0.6	Alpha 2	11.7 $\pm$ 0.2	10.62 $\pm$ 0.2	72.04 $\pm$ 0.6	87.22 $\pm$ 0.6
Alpha total	46.01 $\pm$ 0.50	54.1 $\pm$ 0.6	235.61 $\pm$ 0.6	239.6 $\pm$ 1.2	Alpha total	28.7 $\pm$ 0.3	26.13 $\pm$ 0.3	121.7 $\pm$ 0.7	137.85 $\pm$ 0.7
Beta 1	10.64 $\pm$ 0.20	11.8 $\pm$ 0.2	19.1 $\pm$ 0.2	19.1 $\pm$ 0.3	Beta 1	7.4 $\pm$ 0.1	7.13 $\pm$ 0.1	13.48 $\pm$ 0.2	13.61 $\pm$ 0.2
Beta 2	5.96 $\pm$ 0.14	6.0 $\pm$ 0.2	9.58 $\pm$ 0.2	9.8 $\pm$ 0.2	Beta 2	4.3 $\pm$ 0.1	4.61 $\pm$ 0.1	6.92 $\pm$ 0.2	7.37 $\pm$ 0.2
Beta total	16.91 $\pm$ 0.24	18.1 $\pm$ 0.3	29.34 $\pm$ 0.3	29.6 $\pm$ 0.4	Beta total	12.1 $\pm$ 0.2	11.93 $\pm$ 0.2	20.78 $\pm$ 0.3	21.41 $\pm$ 0.3
<b>Morning</b>					<b>Morning</b>				
Delta 1	39.3 $\pm$ 0.4**	43.4 $\pm$ 0.4**	50.2 $\pm$ 0.4	64.6 $\pm$ 0.6	Delta 1	21.9 $\pm$ 0.2	21.8 $\pm$ 0.2	35.5 $\pm$ 0.04	36.5 $\pm$ 0.3
Delta 2	13.5 $\pm$ 0.2*	15.6 $\pm$ 0.3*	23.6 $\pm$ 0.3	27.3 $\pm$ 0.4	Delta 2	7.8 $\pm$ 0.1	7.6 $\pm$ 0.1	11.9 $\pm$ 0.03	13.0 $\pm$ 0.2
Delta total	57.0 $\pm$ 0.4** *	63.7 $\pm$ 0.5***	79.7 $\pm$ 0.6*	99.8 $\pm$ 0.7*	Delta total	31.9 $\pm$ 0.2	31.3 $\pm$ 0.2	50.8 $\pm$ 0.04	53.8 $\pm$ 0.4
Theta	***	45.2 $\pm$ 0.4***	49.5 $\pm$ 0.5*	58.56 $\pm$ 0.5 *	Theta	17.0 $\pm$ 0.2	16.5 $\pm$ 0.2	23.2 $\pm$ 0.04	23.3 $\pm$ 0.3
Alpha 1	37.6 $\pm$ 0.5**	50.1 $\pm$ 0.5***	150.4 $\pm$ 1.0	167.69 $\pm$ 1. 1	Alpha 1	13.6 $\pm$ 0.2	13.5 $\pm$ 0.2	47.8 $\pm$ 0.1	55.9 $\pm$ 0.5
Alpha 2	12.4 $\pm$ 0.3	12.1 $\pm$ 0.3	59.7 $\pm$ 0.6	65.48 $\pm$ 0.6	Alpha 2	9.5 $\pm$ 0.2	7.6 $\pm$ 0.2	59.9 $\pm$ 0.1	64.3 $\pm$ 0.6

Alpha total	55.5±0.6	67.1±0.6**	248.7±1.1	271.7±1.2	Alpha total	25.2±0.3	22.7±0.3	115.9±0.03	130.1±0.7
Beta 1	9.7±0.2**	10.7±0.2**	16.9±0.3	18.15±0.3	Beta 1	4.7±0.1	4.5±0.1	8.6±0.03	9.4±0.2
Beta 2	5.1±0.2	4.9±0.2	6.4±0.2	6.77±0.2	Beta 2	3.2±0.10.1	2.9±0.1	4.4±0.03	4.3±0.1
Beta total	14.5±0.2*	15.8±0.3*	23.8±0.3	25.25±0.3	Beta total	8.1±0.1	7.6±0.1	13.3±0.04	14.0±0.2

**Table 4. Correlations between EEG activity and STAI-C results for frequencies found different in morning EEG in adolescents with anxiety disorders.**

<b>C3</b>	<b>CMAS</b>	<b>STAIC-S</b>	<b>STAIC-T</b>
delta 1	0.53	0.69*	0.68*
delta 2	0.34	0.46	0.78*
delta total	0.53	0.67*	0.75*
theta	0.11	0.29	0.13
alpha 1	0.03	0.12	0.04
sigma	0.29	0.33	0.53
beta 1	0.05	0.17	0.33
<b>C4</b>	<b>CMAS</b>	<b>STAIC-S</b>	<b>STAIC-T</b>
delta 1	0.61	0.73*	0.80*
delta 2	0.47	0.58	0.75*
delta total	0.58	0.71*	0.80*
theta	0.27	0.48	0.30
alpha 1	0.23	0.26	0.37
sigma	0.32	0.44	0.68*
beta 1	0.07	0.21	0.52
<b>O1</b>	<b>CMAS</b>	<b>STAIC-S</b>	<b>STAIC-T</b>
delta 2	0.14	0.34	0.69*
delta total	0.37	0.45	0.82*
theta	0.32	0.57	0.62*
alpha 1	0.11	0.28	0.28
<b>O2</b>	<b>CMAS</b>	<b>STAIC-S</b>	<b>STAIC-T</b>
delta 2	0.18	0.34	0.73*
delta total	0.37	0.4	0.86*
theta	0.35	0.63*	0.65*
alpha 1	0.02	0.39	0.35

**\*: Significant correlations**

**Figure 1. Comparison of morning EEG activity in adolescents with anxiety disorders and control participants. Shaded areas indicate a significantly higher EEG activity in adolescents with anxiety disorders. Exact EEG bands are defined in the methods section.**

O1, O2																															
C3, C4																															
EEG Bands	Delta1		Delta2		Theta			Alpha1		Alpha2			Beta1						Beta2												
1 Hz bins		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

## 5. Reference list

- Adam, K., Tomeny, M., & Oswald, I. (1986). Physiological and psychological differences between good and poor sleepers. *Journal of Psychiatric Research, 20*, 301-316.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G., & Kingery, J. N. (2007). Sleep-Related Problems Among Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry, 46*(2), 224-232.
- American Psychiatric Association (APA). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Electroencephalographic Society. (1994). Guideline Thirteen: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology, 11*, 111-113.
- Bergeron, L., Valla, J.P., & Gauthier, A.-K. (2007). L'épidémiologie des troubles anxieux chez les enfants et les adolescents. Dans: Les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent, Turgeon, L. & Gendreau, P.L. (Eds), Solal éditeur, Marseille.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997a). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Reviews, 1*(2), 97-108.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997b). Physiological Activation in Patients with Sleep State Misperception. *Psychosomatic Medicine, 59*(5), 533-540.
- Chevrette, T., Bouvier, H., Chevrier, E., & Godbout, R. (2005). Sleep in Adolescents with Anxiety Disorders, 19th APSS Meeting. *Sleep, 28*, A105.



- Chorpita, B. F. (2002). The Tripartite Model and Dimensions of Anxiety and Depression: An Examination of Structure in a Large School Sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *30*(2), 177-190.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, *103*, 645-654.
- Davidson, R. J., Marshall, J. R., Tomarken, A. J., & Henriques, J. B. (2000). While a Phobic Waits: Regional Brain Electrical and Autonomic Activity in Social Phobics during Anticipation of Public Speaking. *Biological Psychiatry*, *47*, 85-95.
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2002). Course and outcome of anxiety disorders in adolescents, *Anxiety Disorders*, *16*, 67-81.
- Freedman, R., & Sattler, H. (1982). Physiological and Psychological Factors in Sleep-Onset Insomnia. *Journal of Abnormal Psychology*, *91*(5), 380-389.
- Gauthier, A. K., Chevrette, T., Gingras, M. A., Chevrier, E., Bouvier, H., & Godbout R. (2006). Non-REM Sleep EEG Activity in Adolescents With Anxiety Disorders, 20<sup>th</sup> APSS Meeting, *Sleep*, *29* (suppl).
- Gregory, A., & Eley, T. (2005). Sleep problems, Anxiety and Cognitive Style in School-Aged Children. *Infant and Child Development*, *14*, 435-444.
- Haynes, S. N., Adams, A., & Fransen, M. (1981). The effects of presleep stress on sleep-onset insomnia. *Journal of Abnormal Psychology*, *90*, 600-606.
- Haynes, S. N., Follingstad, D. R., & McGowan, W. T. (1974). Insomnia: sleep patterns and anxiety level. *Psychosomatic Research*, *18*, 69-74.

- Horne, J. A., & Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4, 97-110.
- Johnson, E. O., Chilcoat, H. D., & Breslau, N. (2000). Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood. *Psychiatry Research*, 94, 93-102.
- Joiner, T. E., Beck, A. T., Rudd, M. D., Steer, R. A., Schmidt, N. B., & Catanzaro, S. J. (1999). Physiological Hyperarousal: Construct Validity of a Central Aspect of the Tripartite Model of Depression and Anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(2), 290-298.
- Joiner, T. E., Catanzaro, S. J., & Laurent, J. (1996). Tripartite Structure of Positive and Negative Affect, Depression, and Anxiety in Child and Adolescent Psychiatric Inpatients. *Journal of Abnormal Psychology*, 105(3), 401-409.
- Kendall, P., & Pimentel, S. (2003). On the physiological symptom constellation in youth with Generalized Anxiety Disorder (GAD). *Anxiety Disorders*, 17, 211-221.
- Longley, S. L., Watson, D., Noyes, R., & Yoder, K. (2006). Panic and phobic anxiety: Association among neuroticism, physiological hyperarousal, anxiety sensitivity and three phobias. *Anxiety Disorders*, 20, 718-739.
- Masi, G., Millepiedi, S., Mucci, M., Poli, P., Bertini, N., & Milantoni, L. (2004). Generalized anxiety disorder in referred children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 43(6), 752-60.
- Monroe, L. J. (1967). Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*, 72, 255-264.
- Perlis, M. L., Merica, H., Smith, M. T., & Gilwa, D. E. (2001). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 5(5), 365-376.

- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts, *Psychophysiology*, *30*(6), 547-558.
- Rapoport, J., Elkins, R., & Langer, D. H. (1981). Childhood obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *138*, 1545-1554.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What I think and Feel: A revised measure of children's manifest anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *6*, 271-280.
- Sachs, G., Anderer, P., Dantendorfer, K., & Saletu, B. (2004). EEG mapping in patients with social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *31*, 237-247.
- Saletu-Zyhlarz, G., Saletu, B., Anderer, P., Brandstatter, N., Frey, R., Gruber, G., Klosch, G., Mandl, M., Grunberger, J., & Linzmayer, L. (1997). Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. 1. Controlled studies on sleep, awakening and daytime vigilance utilizing polysomnography and EEG mapping. *Neuropsychobiology*, *36*(3), 117-29.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003a). Psychometric Properties of the French Canadian Version of the Stait-Trait Anxiety Inventory for Children. *Educational and Psychological Measurement*, *63*(1), 174-185.

Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003b). Reliability and Validity of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale in a French-Canadian Sample. *Psychological Assessment, 15*(3), 378-383.

## **6. Acknowledgements**

This work was supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR) and the Natural Science and Engineering Research Council of Canada. AKG was recipient of a studentship from the CIHR. We wish to thank Ms. Élyse Chevrier, EPM, for her skillful assistance and technological expertise.

**ARTICLE 2**  
**SLEEP EEG ACTIVITY IN ADOLESCENTS WITH ANXIETY DISORDERS**

Anne-Karine Gauthier, B.Sc.,<sup>1,2</sup> Tommy Chevette, M.Sc,<sup>1,2</sup>

Hélène Bouvier, M.D.,<sup>3,4</sup> Roger Godbout, Ph.D.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>2</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal (Québec) Canada

Article soumis dans *Biological Psychology*.

## Sleep EEG Activity in Adolescents with Anxiety Disorders

Anne-Karine Gauthier, B.Sc.,<sup>1,2</sup> Tommy Chevette, M.Sc,<sup>1,2</sup>

Hélène Bouvier, M.D.,<sup>3,4</sup> Roger Godbout, Ph.D.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>2</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hôpital Rivière-des-Prairies; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal (Québec) Canada

**Short running title:** Sleep EEG in Adolescents with Anxiety

**Corresponding author's address:**

Roger Godbout, Ph.D.  
Sleep Laboratory & Clinic  
Hôpital Rivière-des-Prairies  
7070, boul. Perras  
Montréal (Québec) Canada H1E 1A4  
Telephone: (514) 323-7260 Extension 2657  
Fax: (514) 328-3533

**Key words:** Adolescents, Electroencephalography, Sleep, CNS hyperarousal.

**Abstract**

Wake EEG activity is thought to reflect signs of central nervous system malfunctioning in pediatric anxiety disorders. The purpose of the present study was to compare both absolute and relative sleep EEG activity in anxious adolescents versus healthy controls (Gauthier et al., 2009). Sleep was recorded for 2 nights in 15 adolescents, 12-17 years old and diagnosed with anxiety disorders but without sleep complaints, and in 15 healthy controls. Central and occipital EEG activity was quantified for 4 frequencies (beta, alpha, theta and delta) and group results were analyzed. During slow-wave sleep (stages 3+4), anxious patients presented more EEG power than the controls on central electrodes for the 4 frequency bands investigated. During stage 2 sleep, differences were restricted to theta, alpha and beta activity, while differences during REM sleep were limited to alpha and beta activity. No differences whatsoever were found on the occipital electrodes. The proportion of total spectrum used by theta activity was greater in anxious adolescents than in the controls, while the proportion of delta activity was less; these differences were confined to the central electrodes during stage 2 sleep. Further analyses revealed that sleep beta and alpha activity was positively correlated with state anxiety. The data indicate that pediatric patients with anxiety disorders but not complaining of sleep disorders display increased EEG activity while sleeping, a possible sign of cortical hyperarousal.



## **1. Introduction**

Anxiety disorders are among the most common childhood psychiatric maladies, with a prevalence estimated to be around 20% (Essau et al, 2002; Bergeron et al, 2007). According to the Diagnostic and Statistical Manual, 4<sup>th</sup> Edition, Text Revision (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000), anxiety disorders include separation anxiety disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder (social phobia), specific phobia, obsessive compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, panic disorder (with or without agoraphobia), acute stress disorder, anxiety disorder caused by a particular condition, or anxiety disorder not otherwise specified. Anxiety disorders rarely present alone. Co-morbidities, such as depression (Fava et al., 2000), attention deficit hyperactivity disorder (Tannock, 2000) and sleep complaints (Alfano et al, 2007), are often reported. Most studies investigating sleep problems in children and adolescents with anxiety disorders adopted subjective measures, mainly questionnaires filled by parents or patients themselves (Johnson et al, 2000; Kendall and Pimentel, 2003; Masi et al., 2004; Gregory and Eley, 2005; Alfano et al, 2007). They have shown that, indeed, sleep problems are present in pediatric anxiety disorders, including increased sleep latency, nightmares, more awakenings, etc. Although mainly descriptive, these papers have raised questions regarding the physiopathological link between sleep and anxiety disorders.

In a recent study, we employed quantified electroencephalography (qEEG) to evaluate the relationship between daytime cortical activity before and after sleep and clinical markers of anxiety in adolescents with an anxiety disorder during the wake

state, before (evening) and after (morning) a night of sleep (Gauthier et al., 2009). We observed that pre-sleep EEG activity did not differ from control values. Upon awakening in the morning, however, patients manifested significantly greater activity than the controls at central and posterior recording sites, encompassing a wide spectrum of EEG frequencies. These results led us to conclude that EEG activity points toward signs of central nervous system (CNS) malfunctioning in pediatric anxiety disorders (Gauthier et al. 2009). Following up on this conclusion, the main objective of the present study was to investigate EEG activity in adolescents with anxiety disorders during sleep. Since the succession from one sleep stage to another is the result of the progressive hyperpolarisation of the thalamocortical loop (Steriade et al. 1993), we analyzed the sleep EEG for each sleep stage separately in order to measure the impact of this hyperpolarization, and to measure its effect on the level of synchronicity between the thalamocortical neurons. We hypothesized that, compared to a group of healthy adolescents, the anxiety disorder group would show sleep EEG activity similar to that in morning EEG.

A second goal of this work concerned the fact that, in a previous study, we noted statistically significant correlations between clinical measures (anxiety questionnaires) and EEG activity, whereby state and trait anxiety levels increased with power of slow frequency EEG activity. Here, we postulated that similar results would be obtained with sleep EEG activity.

## **2. Method**

### **2.1. Participants**

Considering the findings of our previous study, we mainly recruited the same patients and control subjects, and investigated their sleep EEG activity (9 out of the 15 patients were from the earlier study). Overt sleep disorder was an exclusion criterion, and confirmed by self-administered questionnaires. Patients were recruited from a third-line anxiety clinic in a pedopsychiatric hospital. This clinic receives patients transferred from first- and second-line hospitals not specialized in pedopsychiatric disorders, if the anxiety disorder is not resolved satisfactorily.

Patients with anxiety disorders were diagnosed by a pediatric psychiatrist according to DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2000). Table 1 reports the diagnosis, co-morbidity and medication taken by patients. X patients presented at least one psychiatric comorbidity, while x patients took a medication. A sleep disorder complaint was an exclusion criterion, so no patient was receiving sleep medication. Control participants were recruited through public announcements. The exclusion criteria for control participation were past or current history of psychiatric, neurological or other medical or sleep disorders and/or a history of psychiatric disorder in the immediate family. All participants gave informed consent to enter the study. The ethics committee of Rivière-des-Prairies Hospital approved the experimental protocol. Laboratory sleep/EEG recordings for 2 nights were obtained in 15 patients (9 boys, 6 girls,  $14.13 \pm 1.25$  years old) as well as in 15 healthy controls (8 boys, 7 girls,  $15 \pm 1.25$  years old).

## **2.2. Sleep and EEG recordings**

Participants stayed in the sleep laboratory for 2 nights, while pursuing their regular activities during the day time. They went to bed at their regular bedtime and were woken up around their regular wake time. The first night was an adaptation to the recording conditions, and EEG activity from the second night was analyzed. Sleep was recorded and scored according to the method of Rechtschaffen and Kales (1968), in 20-s epochs. Four EEG electrodes were placed according to American Electroencephalographic Society (1994) standards at C3, C4, O1, and O2. Electro-oculograms and submental electromyograms were served to reject artifacted EEG segments. EEG electrodes were referenced to linked earlobes with 10 kiloOhm resistance for equilibrium purposes (Pivik et al., 1993). Oro-nasal airflow as well as thoracic and abdominal respiratory effort were also monitored. Electrophysiological signals were recorded by a Model 15 Grass Neurodata Acquisition System linked to dedicated software (Harmonie® version 6.0, Stellate, Montréal, Québec, Canada). Filter settings and amplification factors were as follows: EEG low frequency filter = 0.3 Hz, high frequency filter = 100 Hz, gain = 10,000. EEG records were digitized at a sampling rate of 256 Hz and stored on hard disk before being copied on CD-ROM disks for off-line visual inspection on computer.

## **2.3. Questionnaires**

Anxious participants completed the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) (Spielberger et al., 1973; Turgeon & Chartrand, 2003) to evaluate their level of state anxiety (i.e., transitory anxiety states: subjective, consciously-perceived

feelings of apprehension, tension, and worry that vary in intensity and fluctuate over time) and trait anxiety (i.e., relatively stable level of anxiety).

#### **2.4. EEG spectral analysis**

EEG spectral power amplitude was computed for the first 7 h of the night for non-rapid eye movement (REM) sleep (stages 2, 3, 4). Only artifact-free epochs were considered. REM sleep EEG samples were composed of 15 4-s artifact-free epochs, distributed equally, as much as possible, throughout the first 3 REM periods. EEG samples were submitted to Fast Fourier Transformation with cosine window smoothing and a spectral resolution of 0.25 Hz. The following frequency bands were generated: delta (0.75-3.75 Hz), theta (4-7.75 Hz), alpha (8-12.75 Hz), beta (13-30 Hz). The EEG data were normalized by log transformation. Absolute power amplitude gives a direct measure of the voltage generated, whereas relative power [(band absolute power/total power) \* 100] indicates the relative contribution of a given band to the total spectrum.

#### **2.5. Statistical analysis**

Absolute and relative EEG activity from stage 2, slow-wave sleep (SWS: stages 3+4) and REM sleep underwent analysis of variance (ANOVA) in 2 groups (anxious, controls) X 4 electrodes (C3, C4, O1, O2) X 4 frequencies (delta, theta, alpha, beta), followed by Bonferroni-corrected post-hoc T-tests.

Pearson's product-moment correlation coefficients were calculated between results on the STAIC and EEG spectral activity.

### **3. Results**

The sleep architecture of our participants will be presented in another article (Chevrette et al, in preparation). Briefly, we can report that the anxious participants exhibited longer sleep latency, longer REM latency, shorter REM duration, and longer periods of wake during the night.

#### **3.1. Absolute EEG activity**

Absolute EEG values are presented in Table 2. ANOVA revealed significant group X frequency interactions ( $F= 2,12$ ,  $p= 0,01$ ), but no significant electrode effects so that the C3 and C4 results were combined and O1 and O2 were combined as well; this was even more appropriate as we did not have lateralization-based hypotheses. We discerned no group differences over occipital recording sites. EEG power over central recording sites, however, was found to be greater in anxious patients than in the controls, for the whole frequency range (delta, theta, alpha, beta) during SWS stages 3+4. During stage 2, the results were similar except that only a trend toward a significant difference after Bonferroni correction was ascertained for delta activity. During REM sleep, statistical analyses revealed that anxious patients presented more EEG activity than the controls for the alpha and beta EEG frequency window (the difference for theta being restricted to a statistical trend after Bonferroni correction). Figure 1 summarizes these data.

### **3.2. Relative EEG activity**

The data on relative EEG activity appear in Table 3. The ANOVA results were significant for group X frequency ( $F= 7.05$ ,  $p < 0.0001$ ). The only significant differences were evident in stage 2 during a smaller proportion of delta activity and a greater proportion of theta activity observed over the occipital electrodes in patients with anxiety; there was a statistical trend for the same effect over central electrodes.

### **3.3. Correlations between EEG activity and anxiety questionnaires**

Correlations coefficients between STAIC scores and sleep EEG activity are reported in Table 4. State anxiety correlated positively with occipital electrode alpha activity in stage 2 and SWS as well as with central electrode beta activity in SWS and REM sleep.

## **4. Discussion**

In a previous study (Gauthier et al., 2009), we suggested that the increased EEG activity seen in the morning in anxious patients could have been the result of sleep disturbances occurring during the intervening period of nocturnal sleep. One purpose of this investigation was to verify, through an analysis of qEEG activity, whether adolescents with an anxiety disorder show microstructural signs of sleep disturbance. Indeed, we observed increased EEG activity in adolescents with anxiety disorders, and the effect was sleep stage-dependent, i.e., there was a trend for group differences to include a wider spectrum of EEG activity when levels of cortical hyperpolarization were high: SWS > stage 2 > REM sleep (Steriade et al, 1993). It appears that when the cortex is the most hyperpolarized (i.e., in SWS), anxious adolescents generate

more activity throughout the different EEG frequency bands. However, when cortical hyperpolarization diminishes, group differences progressively vanish, leaving differences only in more rapid frequencies: during stage 2, the delta activity level is no longer different from the controls, whereas during REM sleep, theta differences disappear, so that only alpha and beta seem to be different (see Figure 3).

The current observations on absolute EEG power are similar to our earlier results (Gauthier et al. 2009), although only for central electrodes in the present case. Indeed, we previously found that morning wake EEG showed increased delta, theta, alpha and beta activity over central and occipital recording sites in the wake state. Therefore, as thalamo-cortical hyperpolarization filters out more and more information from the outside world, i.e., from W to stage 2 to SWS to REM sleep, EEG differences become restricted to progressively more desynchronized frequency bands (i.e. from high-voltage slow activity to low-voltage fast activity) and smaller cortical areas. These data suggest the impairment of thalamo-cortical gating mechanisms in adolescents with anxiety disorders. The increased fast activity (alpha and beta) found during REM sleep suggests hyperarousal during that sleep stage.

If we look at absolute EEG activity, we see differences on central and not on occipital electrodes. Knowing that certain frequencies follow different topographical patterns (Finelli et al, 2001), that anxious subjects often show significant EEG differences in frontal cortical area, mainly EEG asymmetry (Thibodeau et al, 2006; Hannesdóttir et al., 2010), and that the frontal cortex is implicated as a neurobiological substrate of



anxiety disorders (Damsa et al., 2009), it would be interesting to investigate EEG activity in this associative cortex.

As for relative EEG activity, differences were restricted to stage 2, during which anxious adolescents presented relatively more theta and less delta activity on central electrodes, with a similar trend on occipital electrodes. On the one hand, this indicates that the increase of absolute theta power, reported in Table 2, is superior to the increment of absolute delta power. On the other hand, these results suggest that the distribution of EEG power across frequency windows is not much different between the 2 groups.

Another goal of the present work was to determine whether sleep EEG activity correlates with measures of anxiety, as seen in our previous study on wake EEG (Gauthier et al., 2009). We found that state anxiety correlates positively with occipital electrode alpha activity in stage 2 and SWS as well as with central electrode beta activity in SWS and REM sleep. This observation distinguishes itself from our previous result since we noted that low-frequency EEG (theta, delta) during wake correlated with trait and state anxiety, whereas faster frequency EEG (alpha and beta), in both SWS and REM sleep, correlated with state anxiety, while no correlation was apparent for trait anxiety. Earlier, Suetsugi et al. (2000) reported that wake EEG activity correlated with state-trait anxiety. More particularly, in generalized anxiety disorder patients, they established that improvement through treatment was accompanied by frontal midline theta EEG activity recorded during an arithmetic addition task, and this activity correlated with STAIC scores. These authors

concluded that frontal midline EEG activity was a good indicator of anxiety symptom severity. Employing event-related potentials, Mercado et al. (2009) determined that individuals with higher state and trait anxiety showed an attention bias towards threatening stimuli together with a greater amplitude of EEG potentials related to attentional processes. The present results thus further support the notion that EEG activity is linked to clinical measures of anxiety. The originality of current study and our previous work (Gauthier et al., 2009) is that tonic EEG data were obtained during a resting state and that no external stimuli were included. The present protocol has the additional advantage of collecting EEG data during sleep, a state of cortical activation featuring spontaneous, endogenous activation of the CNS at a time during which access to the cortex by external stimuli is almost completely inhibited (Steriade, McCormick & Sejnowski, 1993).

Twelve out of our 15 patients were taking different medications, which may have influenced EEG activity. However, since we demonstrated in our previous study (Gauthier et al., 2009) that the evening EEG activity of study participants was similar between both groups, the influence of these factors was probably low.

The present investigation has a few limitations that need to be overcome. First, psychiatric co-morbidity (other than a secondary anxiety disorder) afflicted 6 of our 15 patients, and this might have influenced the results. Another limitation of our study was that comparisons were made on only 4 recording sites, in a relatively small number of participants. Further research should, therefore, be undertaken in more subjects, with a complete montage, including frontal derivation, to better understand

the topographic characteristics of EEG in adolescents with anxiety disorders. Although we found correlations between anxiety levels and EEG activity, the lack of anxiety measures in the control group was a shortcoming that should be taken into account in future investigations.

## 5. References

- Alfano, C. A., Ginsburg, G., & Kingery, J. N. (2007). Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 46*(2), 224-232.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revised*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Electroencephalographic Society. (1994). Guideline Thirteen: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology, 11*, 111-113.
- Bergeron, L., Valla, J. P., & Gauthier, A. K. (2007). L'épidémiologie des troubles anxieux chez les enfants et les adolescents. In: *Les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent*. Turgeon, L., & Gendreau, P. L., Eds. Marseille: Solal éditeur.
- Damsa, C., Kosel, M., & Moussally, J. (2009). Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr. Opin. Psychiatry, 22*, 96-110.
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2002). Course and outcome of anxiety disorders in adolescents. *Anxiety Disorders, 16*, 67-81.
- Fava, M., Rankin, M. A., Wright, E., Alpert, J. E., Nierenberg, A. A., Pava, J., & Rosenbaum J. F. (2000). Anxiety disorders in major depression. *Comprehensive Psychiatry, 41*, 97-102.
- Finelli, L. A., Borbély, A. A., & Acherman, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience, 13*, 2282-2290.

- Gauthier, A. K., Chevrette, T., Bouvier, H., & Godbout, R. (2009). Evening vs. morning wake EEG activity in adolescents with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders, 23*(1), 112-117.
- Gregory, A., & Eley, T. (2005). Sleep problems, anxiety and cognitive style in school-aged children. *Infant and Child Development, 14*, 435-444.
- Hannesdóttir, D. K., Doxie, J., Bell, M. A., Ollendick, T. H., & Wolfe, C. D. (2010). A longitudinal study of emotion regulation and anxiety in middle childhood: associations with frontal EEG asymmetry in early childhood. *Developmental Psychobiology, 52*(2), 197-204.
- Johnson, E. O., Chilcoat, H. D., & Breslau, N. (2000). Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood. *Psychiatry Research, 94*, 93-102.
- Kendall, P., & Pimentel, S. (2003). On the physiological symptom constellation in youth with generalized anxiety disorder (GAD). *Anxiety Disorders, 17*, 211-221.
- Masi, G., Millepiedi, S., Mucci, M., Poli, P., Bertini, N., & Milantoni, L. (2004). Generalized anxiety disorder in referred children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 43*(6), 752-60.
- Mercado, F., Carretié, L., Hinojosa, J. A., & Penacoba, C. (2009). Two successive phases in the threat-related attentional response of anxious subjects: neural correlates. *Depression & Anxiety, 26*, 1141-1150.
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology, 30*(6), 547-558.

- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information/Brain Research Institute, UCLA.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary Manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, *262*, 679-685.
- Suetsugi, M., Mizuki, Y., Ushijima, I., Kobayashi, T., Tsuchiya, K., Aoki, T., & Watanabe, Y. (2000). Appearance of frontal midline theta activity in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychobiology*, *41*, 108-112.
- Tannock, R. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder with anxiety disorder. In: *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Brown, T.E., Ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 125-170.
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S., & Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Psychology*, *115*(4), 715-729.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003). Psychometric properties of the French Canadian version of the State-Trait Anxiety Inventory for Children. *Educational and Psychological Measurement*, *63*(1), 174-185.

## **6. Acknowledgements**

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada. AKG was the recipient of a studentship from the CIHR. The authors thank Ms. Élyse Chevrier, EPM, for her skillful assistance and technological expertise and Dr. Hélène Bouvier for the clinical assessment of patients.

**Table 1.** Diagnosis, co-morbidity and medication in the group of adolescent participants with anxiety disorders. Of the 15 participants in this group, 4 presented one comorbidity, 2 presented two comorbidities, 4 received one daytime medication and 8 received two or more daytime medication.

Diagnosis	No.	Co-morbidity	No.	Medication	No.
AD NOS	7	GTS	2	Mirtazapine	1
SocPh	1	OCP	1	Citalopram	2
GAD	1	MD	2	Lithium	1
OCD	1	ODD	2	Clonazepam	2
SAD	3	ADHD	3	Clonidine	2
PD w/Ago	2			Amitriptyline	1
				Lorazepam	1
				Methylphenidate	3
				Risperdone	3
				Fluoxetine	1
				Paroxetine	3
				Venlafaxine	1

AD NOS: Anxiety disorder not otherwise specified; SocPh: Social Phobia; GAD: generalized anxiety disorder; OCD: Obsessive compulsive disorder; SAD: Separation anxiety disorder ; PD w/Ago: Panic disorder with agoraphobia; GTS: Gilles de la Tourette syndrome; OCP: obsessive-compulsive personality; MD: major depression; ODD: oppositional defiant disorder; ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder



**Table 2.** Absolute spectral sleep EEG activity (mean  $\mu V^2 \pm SEM$ ) in central (left panels) and occipital (right panels) electrodes in patients with anxiety disorders (top panels) and control participants (bottom panels).

\* = statistically significant differences between groups.

<b>Central (C3, C4) electrodes</b>					<b>Occipital (O1, O2) electrodes</b>				
Anxiety disorders	Delta	Theta	Alpha	Beta	Anxiety disorders	Delta	Theta	Alpha	Beta
Stage 2	465.2±64.2	71.2±10.4 *	34.1±4.0 *	15.7±1.7 *	Stage 2	253.8±36.3	60.7±9.7	21.4±2.3	12.3±1.4
Stage 3	1,646.5±140.8 *	130.6±19.4 *	40.1±5.3 *	12.9±1.5 *	Stage 3	878.5±74.2	99.7±14.9	23.3±3.1	9.5±4.8
Stage 4	3,139.3±387.5 *	165.2±2.06 *	38.4±5.6 *	12.2±1.5 *	Stage 4	1,766.6±223.1	115.8±14.7	22.2±2.8	8.6±1.0
REM	92.5±10.9	39.7±5.2	16.5±4.0 *	8.3±1.0 *	REM	108.4±14.8	34.8±6.4	32.7±9.6	9.3±1.3
<b>Central (C3, C4) electrodes</b>					<b>Occipital (O1, O2) electrodes</b>				
Control participants	Delta	Theta	Alpha	Beta	Control participants	Delta	Theta	Alpha	Beta
Stage 2	344.6±19.2	45.2±3.9	21.4±2.3	12.3±1.4	Stage 2	236.3±24.1	45.1±3.6	21.6±2.5	45.1±3.6
Stage 3	1,199.0±96.9	79.8±8.2	23.3±3.1	9.5±1.3	Stage 3	863.6±98.8	77.6±6.1	22.4±2.6	77.6±6.6
Stage 4	2,164.1±258.4	106.5±12.9	22.2±2.7	8.6±1.0	Stage 4	1,514.59±146.23	94.9±7.5	21.1±2.6	94.9±7.5
REM	74.2±7.3	28.3±2.7	9.3±0.9	5.9±0.5	REM	100.6±19.6	29.3±2.9	21.3±2.9	8.4±0.9

**Table 3.** Relative spectral amplitude (mean % of total activity) of central (left panel) and occipital (right panel) sleep EEG recordings in anxious and control participants (data expressed in percentages, Bonferroni-corrected).

\* = statistically significant differences between groups.

<b>Central (C3, C4) electrodes</b>					<b>Occipital (O1, O2) electrodes</b>				
Anxiety Disorders	Delta	Theta	Alpha	Beta	Anxiety Disorders	Delta	Theta	Alpha	Beta
Stage 2	75.6±1.6	11.8±0.7	6.0±0.5	3.1±0.4	Stage 2	68.6±1.4*	16.5±0.7*	7.8±0.5	3.5±0.4
Stage 3	88.8±0.8	6.8±0.5	2.2±0.3	0.7±0.1	Stage 3	85.3±1	9.4±0.7	2.7±.3	0.9±0.1
Stage 4	92.4±0.4	4.9±0.2	1.2±0.2	0.4±0.1	Stage 4	90.9±0.5	6.1±0.3	1.4±0.2	0.6±0.1
REM	55.9±2.5	23.8±1.3	9.6±1.3	5.5±0.7	REM	56.2±2.8	17.5±1.2	14.7±1.9	5.2±0.7
<b>Central (C3, C4) electrodes</b>					<b>Occipital (O1, O2) electrodes</b>				
Control participants	Delta	Theta	Alpha	Beta	Control participants	Delta	Theta	Alpha	Beta
Stage 2	78.8±1.1	10.3±0.6	4.9±0.5	2.88±0.3	Stage 2	72.3±1.5	14.4±0.7	6.9±0.6	3.2±0.3
Stage 3	90.0±0.62	6.1±0.4	1.8±0.3	0.72±0.1	Stage 3	86.9±1	8.3±0.7	2.5±0.3	0.8±0.1
Stage 4	92.8±0.5	4.7±0.3	1.1±0.2	0.41±0.04	Stage 4	91.1±0.7	6.1±05	1.4±0.2	0.5±0.05
REM	58.6±1.6	22.4±1.1	7.5±0.7	4.87±0.2	REM	57.4±3.2	18.5±1.4	12.9±1.3	5.5±0.6

**Table 4.** Correlations between absolute sleep EEG activity in central (left panel) and occipital (right panel) and STAIC results in adolescents with anxiety disorders, for EEG frequencies found to be statistically different from the control group (see Table 2).

\* = statistically significant correlations.

Central (C3, C4) electrodes			Occipital (O1, O2) electrodes		
Frequencies, sleep stages	STAIC-trait	STAIC-state	Frequencies, sleep stages	STAIC-trait	STAIC-state
Delta, Stage 2	0.48	0.35	Delta, Stage 2	0.48	0.52
Delta, Stage 3	0.33	0.23	Delta, Stage 3	0.32	0.45
Delta, Stage 4	0.52	0.26	Delta, Stage 4	0.56	0.43
Delta, REM sleep	0.31	0.12	Delta, REM sleep	0.31	0.32
Theta, Stage 2	0.37	0.25	Theta, Stage 2	0.53	0.52
Theta, Stage 3	0.45	0.26	Theta, Stage 3	0.54	0.46
Theta, Stage 4	0.54	0.29	Theta, Stage 4	0.57	0.47
Theta, REM sleep	0.55	0.47	Theta, REM sleep	0.58	0.56
Alpha, Stage 2	0.39	0.28	Alpha, Stage 2	0.50	0.64 *
Alpha, Stage 3	0.46	0.41	Alpha, Stage 3	0.60	0.70 *
Alpha, Stage 4	0.44	0.37	Alpha, Stage 4	0.63 *	0.82 *
Alpha, REM sleep	0.31	0.42	Alpha, REM sleep	0.16	0.39
Beta, Stage 2	0.04	0.52	Beta, Stage 2	0.15	-0.09
Beta, Stage 3	0.17	0.68 *	Beta, Stage 3	0.15	-0.16
Beta, Stage 4	0.11	0.67 *	Beta, Stage 4	0.13	-0.17
Beta, REM sleep	0.46	0.75 *	Beta, REM sleep	0.28	0.02

**Figure 1.** Comparison of central (pooled C3, C4 electrodes) sleep EEG activity in adolescents with anxiety disorders and control participants. Black areas indicate significantly higher EEG activity and grey areas show a tendency to higher activity ( $p < .09$ ,  $> .05$ ) in adolescents with anxiety disorders. Exact EEG bands are defined in the Method section.

1.1. REM sleep activity

Frequency windows	Delta			Theta				Alpha					Beta																							
1-Hz bins	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						
Group differences																																				

1.2. Stage 2 activity

Frequency windows	Delta			Theta				Alpha					Beta																			
1-Hz bins	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		
Group differences																																

1.3. Stage 3 activity

Frequency windows	Delta			Theta				Alpha					Beta																	
1-Hz bins	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
Group differences																														

## 1.4. Stage 4 activity

Frequency windows	Delta			Theta			Alpha					Beta																		
1-Hz bins	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
Group differences																														



**Figure 3.** Schematic representation of central sleep EEG activity in adolescents with anxiety disorders, compared to the controls.

SWS	↑delta	↑theta	↑alpha	↑beta
Stage 2	= delta	↑ theta	↑ alpha	↑ beta
REM sleep	= delta	= theta	↑ alpha	↑ beta

## **DISCUSSION GÉNÉRALE**



## **9. Retour sur les résultats**

### **9.1. Étude 1 : étude de l'activité EEG à l'éveil chez des adolescents présentant un trouble anxieux**

Le but de cette étude était de décrire l'activité quantifiée de l'EEG d'éveil au niveau des régions centrales et occipitales chez 13 adolescents présentant un trouble anxieux, en comparaison à un groupe témoin de 15 adolescents ne présentant pas d'antécédents psychiatriques ou de troubles du sommeil. Nous souhaitons aussi vérifier si ces adolescents anxieux présentaient des signes d'hypervigilance à l'EEG, tel que décrit dans une population de patients souffrant d'insomnie par Perlis (2001). Afin de répondre à cet objectif, nous avons enregistré l'activité EEG d'éveil chez des patients présentant un trouble anxieux, au cours d'une période de repos avant et après une deuxième nuit consécutive de sommeil passée en laboratoire. L'activité EEG des deux groupes ne présente pas de différence au EEG le soir. Par contre, le matin, les anxieux présentent une activité significativement supérieure à celle des contrôles aux électrodes centrales (0,75-10 Hz et 13-20 Hz) ainsi qu'aux électrodes occipitales (2,5-7,75 Hz). Par ailleurs, l'hypothèse d'hypervigilance n'est pas supportée dans la présente étude puisque le EEG de soir n'est pas différent entre les deux groupes. Nous concluons que les résultats de l'activité EEG du matin pourraient suggérer la présence d'une dysfonction du SNC chez cette population pédiatrique présentant un trouble anxieux, et qu'un trouble du sommeil pourrait être impliqué.

Dans un second temps, nous avons recherché la présence de corrélations entre l'activité EEG et deux mesures de l'anxiété (STAI-C et RCMAS). Nous avons trouvé des corrélations significatives entre les résultats à l'anxiété de trait avec l'activité

delta des électrodes centrales, et avec l'activité delta et thêta aux électrodes occipitales. Des corrélations significatives ont aussi été trouvées entre les résultats d'anxiété d'état et l'EEG de la région centrale, particulièrement avec les fréquences lentes.

## **9.2. Étude 2 : étude de l'activité EEG en sommeil SP et SL chez des adolescents présentant un trouble anxieux**

Le but de cette étude était de décrire l'activité quantifiée de l'EEG au cours du sommeil chez 15 adolescents présentant un trouble anxieux, en comparaison avec un groupe témoin de 15 adolescents ne présentant pas d'antécédents psychiatriques ou de troubles du sommeil. Afin de répondre à cet objectif, nous avons enregistré l'activité EEG chez des patients présentant un trouble anxieux, au cours d'une deuxième nuit consécutive de sommeil passée en laboratoire. Nous avons analysé l'activité EEG absolue et relative en SL et en SP. Nous avons trouvé une activité absolue significativement supérieure à l'EEG de la région centrale chez les participants du groupe anxieux : en SLP (stades 3 et 4) sur l'ensemble des bandes de fréquence, en stade 2 sur les bandes de fréquence thêta, alpha et beta seulement. Finalement, en SP, les différences sont trouvées en alpha et beta, et non en thêta et delta. On constate donc que lorsque l'hyperpolarisation de la boucle thalamo-corticale est à son maximum, les anxieux génèrent plus d'activité dans l'ensemble des fréquences. Par contre, plus cette hyperpolarisation diminue, moins les différences sont apparentes pour finalement se limiter aux bandes de fréquences rapides lors du SP, suggérant ainsi la présence d'une hypervigilance corticale en SP. Quant à l'activité relative, les seules différences trouvées sont une hausse de l'activité thêta et une baisse de

l'activité delta chez les patients anxieux, et ce, en stade 2 et pour les électrodes occipitales seulement.

Dans un second temps, nous nous sommes aussi intéressés à la présence de corrélations entre l'activité EEG en sommeil et les résultats d'une mesure de l'anxiété (STAIC). L'activité centrale beta du SL et du SP est en corrélation significative avec l'anxiété d'état, l'activité occipitale delta (en SLP) et l'activité thêta (en SLP et SP) corrélent avec l'anxiété de trait alors que l'activité alpha (en SL) corréle avec l'anxiété d'état.

## **10. Conclusions sur les résultats EEG**

En somme, les deux études présentées dans cette thèse démontrent que les sujets anxieux présentent une activité absolue accrue de l'EEG, à l'éveil et en sommeil. L'activité EEG d'éveil similaire entre les deux groupes le soir, mais différente le matin, suggère la présence de trouble du sommeil, qui se traduit ici par une hausse d'activité EEG en SL et en SP. Cette activité supérieure semble d'ailleurs varier en fonction du stade de sommeil; plus précisément, la hausse d'activité est généralisée à l'ensemble des bandes de fréquences lorsque l'hyperpolarisation corticale est élevée, soit en SLP, et est limitée aux fréquences rapides en SP. Ces résultats suggèrent de plus la présence de mécanismes de synchronisation et de filtrage inadéquats au niveau de la boucle thalamo-corticale. La hausse d'activité rapide en SP suggère la présence d'une hypervigilance du SNC.

Quant aux résultats obtenus à l'analyse de l'activité EEG relative, les seules différences trouvées sont une hausse de l'activité thêta et une baisse de l'activité delta chez les patients anxieux, et ce, en stade 2 et pour les électrodes occipitales seulement. Ces résultats suggèrent que la proportion du spectre total qu'occupe chacune des bandes de fréquence diffère très peu entre les deux groupes.

L'inertie du sommeil serait importante à considérer dans l'interprétation des résultats retrouvés à l'EEG du matin, dans la première étude. L'inertie du sommeil est un phénomène d'hypovigilance observé à l'éveil, suite à une période de sommeil. Elle entraîne, entre autre, une confusion et une performance affaiblie aux tâches cognitives administrées dans les minutes suivant l'éveil. Au plan de l'EEG, l'inertie du sommeil se traduit par une hausse de delta, de thêta et d'alpha lent (Ferrara et al, 2006). Ces chercheurs ont enregistré l'EEG au cours de dix minutes suivants l'éveil d'une nuit complète de sommeil. Ils ont aussi trouvé des différences topographiques à l'enregistrement, c'est-à-dire que les régions pariéto-occipitales présentaient plus de différences que les régions fronto-centrales. Ils ont d'ailleurs suggéré que les parties postérieures du cerveau s'endormiraient et de réveilleraient en dernier, donc après les régions fronto-centrales. Par ailleurs, Ferrara et al (2006) soulèvent aussi la possibilité que la somnolence et l'inertie du sommeil partagent des processus physiologiques similaires, une hausse de thêta et d'alpha étant associée à une hausse de somnolence subjective.

Tout comme Ferrara et al (2006), nous retrouvons une hausse de delta, de thêta et d'alpha lent (alpha-1) chez nos sujets présentant un trouble anxieux. Par ailleurs, nous

retrouvons aussi une hausse de beta lent (beta-1), ce qui n'est pas un signe d'inertie du sommeil, mais plutôt le reflet d'une activation corticale. Par ailleurs, cette hausse d'activité beta pourrait être expliquée par une hypervigilance du SNC que présenteraient les sujets anxieux.

Ces résultats suggèreraient que les patients présentant un trouble anxieux soient davantage sensibles au phénomène de l'inertie du sommeil que le sont nos sujets normaux, ou encore qu'ils présentent une somnolence subjective accrue. Malheureusement, nous n'avons pas traité de la somnolence subjective dans le cadre de la présente thèse, et il serait tout à fait pertinent de le faire dans les études futures. Par ailleurs, différentes études démontrent un lien entre la présence de somnolence et les symptômes d'anxiété. Moore et al (2009) ont trouvé que la présence de somnolence est significativement corrélée avec la présence de symptômes anxieux chez des adolescents. Alfano et al (2006) ont quant à eux trouvé un plus grand niveau de somnolence chez des enfants et adolescents présentant un trouble anxieux, lorsque comparés à des sujets normaux.

Ainsi, les résultats observés le matin chez des adolescents présentant un trouble anxieux suggèrent que ces derniers seraient possiblement plus sensibles à l'inertie du sommeil, ou encore qu'il présenterait les caractéristiques EEG d'une somnolence accrue. La hausse de beta serait quant à elle attribuable à une activation corticale plus importante chez les anxieux, ce que l'on peut qualifier d'hypervigilance du SNC.

De plus, bien que nous n'ayons pas analysé les données d'architecture du sommeil dans la présente thèse, elles ont fait l'objet d'un article qui est mis en annexe (Chevrette et al, en préparation). Les résultats de cet article démontrent que les adolescents présentant un trouble anxieux ont de plus longues périodes d'éveil au cours de la période de sommeil ainsi qu'un temps total de sommeil et une efficacité du sommeil réduits. Ainsi, il est possible que la hausse d'activité EEG obtenue au cours de la période de sommeil soit le reflet d'une réduction de sommeil telle que rencontrée dans les études de privation partielle de sommeil (Brunner et al. 1993). Cette réduction de sommeil pourrait quant à elle suggérer une somnolence diurne accrue, bien que cette variable n'est pas évaluée dans l'article de Chevrette et al.

Dans la présente thèse, nous nous sommes intéressés à une population d'adolescents, ce qui est plutôt rare dans les études portant sur l'EEG. Il est reconnu que l'activité EEG évolue avec l'âge, en fonction de la maturation. Plusieurs études ont démontré une variation de la puissance de l'activité EEG sur l'ensemble des fréquences, et ce, de l'enfance jusqu'à l'âge adulte (Gaudreau et al, 2001; Jenni et Carskadon, 2004; Landolt & Borbély, 2000). À l'adolescence, les changements touchent principalement l'activité lente (delta), qui diminue de manière importante en raison de la réduction de SL. En fait, cette baisse de SL est plus importante au cours des six années de l'adolescence que dans les 50 années subséquentes de vie (Feinberg et Campbell, 2009). Martinovic et al (1998) ont quant à eux démontré une baisse totale de la puissance EEG à l'adolescence, qui ne se limite pas qu'au delta, bien que la principale baisse se situe à cette fréquence. Cette réduction de la puissance EEG serait due à la baisse de la densité synaptique, entraînée par la diminution de la

matière grise observée à cet âge (Whitford et al. 2007). Ainsi, il est possible que l'activité EEG supérieure retrouvée chez nos sujets anxieux soit le résultat de différences de maturation entre les deux groupes. Il serait donc intéressant de comparer nos résultats à différents groupes d'âge. Par exemple, si un groupe d'adulte présente un profil de résultats similaires au nôtre, on ne pourrait attribuer nos résultats au niveau de maturation. Si, au contraire, on ne retrouve pas une hausse de l'activité touchant la majorité des bandes de fréquence, il serait possible d'avancer que la maturation corticale entre en jeu chez nos sujets, et que potentiellement, les adolescents anxieux présenteraient une maturation corticale différente des adolescents sans troubles psychiatriques.

Il pourrait aussi être intéressant de comparer l'activité EEG des patients anxieux selon le sexe, puisque les garçons et les filles ne démontrent pas le même profil EEG à l'adolescence. Tel que mentionné précédemment, les adolescents présentent des modifications à l'EEG, conséquence de la maturation corticale. Ceci entraîne une réduction de la puissance totale de l'EEG, ainsi qu'une importante baisse de SL entraînant une diminution importante de l'activité delta. De nombreuses études ont par ailleurs démontré que ces changements ne se font pas au même rythme chez les garçons et les filles. En fait, les filles présenteraient une maturation corticale plus précocement, soit environ un an plus tôt (Feinberg et al, 2006; Anokhin et al, 2000; Campbell et al. 2005). Nous pourrions donc obtenir un profil de résultats différents si l'on compare l'activité des sujets selon le sexe, soit possiblement une hausse plus importante chez les garçons qui présentent une maturation corticale plus tardive que les filles.

## **11. Rappels neuroanatomiques**

Nous savons que chez les individus présentant des troubles anxieux, on retrouve un fonctionnement anormal de l'amygdale, du cortex cingulaire, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du thalamus (voir section 2.2. de l'introduction). Dans les paragraphes suivants, nous allons explorer la possibilité que le fonctionnement anormal de deux de ces structures, le thalamus et le cortex préfrontal, impliquées également dans la genèse de l'EEG, puissent contribuer aux résultats obtenus.

Le thalamus est une structure grandement impliquée dans le sommeil et dans la genèse de l'EEG, comme nous l'avons démontré dans la section 3 de l'introduction. En effet, il entretient des échanges réciproques avec les neurones corticaux, par l'entremise de la boucle thalamo-corticale. Le thalamus reçoit les stimuli provenant des différents organes sensoriels, qu'il transmet ensuite vers le cortex. C'est l'activation des neurones pyramidaux du cortex, sous l'influence du thalamus, qui génère l'activité EEG. Le thalamus joue aussi un rôle important dans le circuit neuronal des troubles anxieux, puisqu'il est responsable du relais de l'information sensorielle provenant des systèmes auditif, visuel et somesthétique vers le cortex (Charney et Deutch, 1996). Il sert donc de lien important entre les inputs sensoriels périphériques et les structures du cerveau qui sont responsables de la réponse de peur et d'anxiété. Sachant que les patients souffrant d'un trouble anxieux présentent un dysfonctionnement au niveau du thalamus (tel que relevé dans la section 2.2. de l'introduction), et qu'ainsi la transmission de l'information vers le cortex ne se ferait



pas de façon normale, il serait possible que le profil atypique observé à l'EEG dans nos études en soit le résultat. Une plus grande activation du thalamus pourrait avoir comme effet de surstimuler le cortex, par l'entremise d'une boucle thalamo-corticale plus active, ce qui entraînerait une hypervigilance du cortex, tel que nous semblons le voir à l'EEG d'éveil (le matin) et au cours du sommeil.

Le cortex frontal est aussi identifié comme structure présentant un fonctionnement anormal chez les individus présentant un trouble anxieux. Il est impliqué dans la régulation du système sous-cortical de la peur. Chez les patients présentant un trouble anxieux, cette régulation assurée par les structures préfrontales serait dysfonctionnelle. Ceci suggère que le traitement des informations potentiellement menaçantes qui prend place dans les structures du cortex préfrontal ne se ferait pas de façon adéquate (Garner et al., 2009). Par ailleurs, il semblerait que l'implication d'une dysfonction préfrontale varierait selon le type de trouble anxieux. En effet, les troubles présentant une peur ou une panique intense (TP, ESPT et les phobies) seraient caractérisés par la désinhibition préfrontale de l'amygdale, alors que les troubles impliquant des inquiétudes et ruminations excessives (TAG et TOC), seraient caractérisés par une hyperactivité des régions corticales préfrontales (Berkowitz et al., 2007).

De plus, il est démontré dans de nombreuses études que les patients souffrant d'un trouble anxieux présentent une asymétrie frontale droite à l'EEG (pour une revue, voir Thibodeau et al., 2006). En effet, les individus présentant un trouble anxieux démontrent une activité frontale relative supérieure à droite, lorsque comparés aux

sujets non anxieux. On explique ces résultats par le fait que les régions frontales gauches sont responsables de la motivation et/ou de l'affect positif, alors que les régions frontales droites sont responsables de la perte de motivation et/ou de l'affect négatif.

Dans la présente thèse, il nous a été impossible d'utiliser un montage EEG complet en raison de limites méthodologiques. Nous n'avons donc pu vérifier la topographie complète du fonctionnement EEG des adolescents atteints d'un trouble anxieux. Ainsi, dans les études futures, un montage complet permettrait de vérifier si l'asymétrie frontale existe, en plus d'avoir une meilleure idée de la distribution de l'activité sur l'ensemble du scalp, sans être limité aux régions centrales et occipitales.

## **12. Conclusions sur les corrélations entre les mesures cliniques et l'activité EEG**

Les résultats des corrélations entre les mesures cliniques et l'activité EEG des sujets anxieux se résument de la façon suivante : les fréquences lentes (thêta et delta) de l'activité d'éveil le matin corrélaient positivement à la fois avec l'anxiété de trait et d'état, tandis que les fréquences rapides (Alpha et Beta) de l'EEG du sommeil corrélaient positivement avec l'anxiété d'état. Il apparaît donc qu'il existe un lien entre les mesures cliniques et l'activité EEG. Une hausse d'activité EEG pourrait être un indicateur de la sévérité accrue des symptômes anxieux.

Ces résultats sont similaires à ce que Sachs et al. (2004) ont trouvé chez des patients présentant une phobie sociale. En effet, ils ont observé une corrélation positive entre

les résultats à l'échelle d'anxiété de trait du STAI et l'activité alpha. Saletu-Zyhlarz et al (1997) ont aussi observé des corrélations entre le niveau d'anxiété (tel qu'évalué à l'aide de l'échelle *Zung self-rating anxiety*) et les résultats EEG, une hausse de l'activité EEG étant associée à un plus haut niveau d'anxiété, ce que les chercheurs attribuent à une hypervigilance du SNC. Dans le même ordre d'idée, Pogarel et al. (2006) ont aussi trouvé des corrélations significatives entre les symptômes anxieux et l'activité EEG. Ici, les patients présentaient un TOC, et l'étude a démontré que le delta, le thêta, l'alpha2 et le beta1/beta2 corrèlent positivement avec les symptômes d'obsessions, et négativement avec les symptômes de compulsions (au questionnaire Y-BOSC).

### **13. Implication possible du traitement pharmacologique**

Douze de nos sujets anxieux étaient sous médication lors des enregistrements, ce qui pourrait avoir eu une influence sur leur activité EEG. Par ailleurs, dans notre première étude (Gauthier et al. 2009), nous avons démontré que l'activité EEG en soirée était similaire entre les deux groupes, suggérant ainsi que la médication aurait un impact mineur. Malgré tout, nous avons comparé ici les effets des principales médications prises par nos patients aux résultats obtenus à nos deux études, afin de déterminer si ces derniers seraient potentiellement influencés par l'effet des médications.

Quatre de nos patients prenaient un bêta-bloquant, soit la clonidine. La prise de bêta-bloquants cause quelques effets sur le sommeil, comme le démontre Huynh et al (2006). Ils ont démontré que la prise de clonidine n'entraîne pas de changement au

cours du sommeil quant au temps total de sommeil, nombre d'éveils et efficacité du sommeil. Les changements se situent au niveau de la distribution des différents stades de sommeil, la clonidine entraînant une hausse du pourcentage de stade 2, et la quasi suppression du SP. Quant aux effets EEG, cette médication aurait pour effet de diminuer l'alpha et augmenter le thêta lent (Bischoff et al. 2000, 2004). En sommeil, l'effet de la clonidine sur l'EEG serait minimal selon Owens et Witmans (2006), alors que Miyazaki et al. (2004) rapportent une hausse de l'activité de fuseaux (12,5-12,9 Hz) au cours du SL.

Trois de nos patients prenaient de la paroxétine, et deux prenaient du citalopram, des ISRS. La prise d'ISRS a comme effet de réduire la quantité totale de SP au cours de la nuit, et d'entraîner une augmentation de la latence au SP. Ces effets tendent à diminuer dans un traitement à long terme. Un autre effet des ISRS sur le sommeil est l'augmentation du temps à l'initiation au sommeil (augmentation du stade 1) ainsi qu'une hausse de la quantité d'éveils. Par ailleurs, on démontre que ces effets diminuent avec le temps, alors que les études démontrent qu'il n'y aurait plus de différence après quelques jours de traitement (Wilson et Argyropoulos, 2005). Quant aux effets sur le EEG, la paroxétine, n'aurait pas d'effet sur le EEGq, selon Schlösser (1998). Par ailleurs, Röschke et al (1997) rapportent plutôt que plus le sommeil est profond, plus ils observent une hausse des fréquences lentes, et une baisse des fréquences rapides. Ces effets à l'EEG ne correspondent pas à ce que nous avons trouvé dans nos résultats, et indiquent plutôt le contraire. Le citalopram entraînerait une hausse des fréquences supérieures à 12 Hz, ainsi qu'une petite diminution de delta (Feige et al. 2002). Ces résultats sont partiellement similaires à nos résultats,

bien que, encore une fois, leur impact serait mineur en raison du petit nombre de patients qui en prenaient.

Le methylphenidate est une aussi prescrit chez trois de nos patients. Il s'agit d'une médication prescrite dans le cadre d'un traitement pour un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Elle entraînerait une diminution de thêta et de delta absolu (Hermens et al, 2005; Clarke et al, 2002), ce qui ne correspond pas non plus à nos résultats, tant en sommeil qu'en éveil. Swartwood et al. (1998) indiquent quant à eux que cette médication n'aurait pas d'effet sur l'EEG. Clarke et al. (2002) trouvent des changements au niveau de l'EEG relatif, soit une diminution de thêta et une augmentation de beta. Ces résultats ne correspondent pas aux nôtres, puisque nous trouvons des résultats contraires, soit une hausse de thêta à l'EEG relatif. Finalement, la rispéridone, prescrite chez trois de nos patients, est un antipsychotique atypique parfois prescrit pour traiter l'anxiété sévère, ainsi que pour des troubles de comportement chez les enfants. Elle entraînerait une hausse de delta (Yamada et al. 2004).

Ainsi, malgré le fait que certaines médications ont des effets sur l'EEG qui s'apparentent quelque peu à nos résultats, aucune médication ne présente une réelle ressemblance avec le profil d'activité EEG que nous obtenons chez nos sujets anxieux. Qui plus est, certaines médications ont l'effet contraire à ce que nous trouvons chez nos patients. Il ne semble donc pas que la médication ait eu une réelle influence sur nos résultats EEG.

La majorité de nos sujets anxieux présentent des comorbidités et/ou prennent des médicaments afin de traiter différents troubles. Par ailleurs, quoique ces variables aient pu avoir une influence sur nos données, nos résultats sont le reflet de la réalité clinique que nous rencontrons en pédopsychiatrie. Malgré tout, il serait intéressant de mener le même genre d'études sur une population de patients présentant un trouble anxieux sans comorbidité ou médication, afin de déterminer quel est le réel impact du trouble anxieux, sans la contribution de variables pouvant avoir une influence sur les résultats.

Certains de nos sujets étaient sous traitement pharmacologique, mais le traitement n'était pas uniforme. De plus, ils n'avaient pas encore pris part à un traitement par thérapie cognitivo-comportementale. Il serait donc intéressant de voir l'évolution du profil EEG en cours et suite à un traitement.

Quelques études se sont intéressées à l'EEG de patients anxieux en cours de traitement, pharmacologique ou par psychothérapie. Suetsugi et al (2000) se sont intéressés à l'activité EEG de patients présentant un TAG. Ils ont mis en évidence une modification à l'activité EEG, soit l'apparition de l'activité thêta frontale médiane, au fur et à mesure que les symptômes anxieux diminuent. Cette activité n'était pas présente lors de l'enregistrement pré-traitement, et semble donc être un bon indicateur de l'évolution favorable de la condition des sujets. Oathes et al (2008) ont quant à eux trouvé la présence accrue d'activité gamma (en pariétal et temporal) chez des patients souffrant d'un TAG. Cette activité est observée alors que les sujets sont confrontés à une situation leur créant des inquiétudes, et ce, avant que le traitement

soit entamé. Cette présence accrue de l'activité gamma diminue en cours de traitement, lorsque la sévérité des symptômes anxieux et dépressifs s'amenuisent. Rabe et al. (2008) se sont intéressés aux changements EEG rencontrés suite à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) chez des patients présentant un ESPT. Ils ont démontré que ces patients avaient une activation accrue de l'hémisphère droit, lors de la présentation d'images liées au traumatisme, et ce, avant le début du traitement. Ils ont voulu vérifier si cette asymétrie allait diminuer suite à une TCC. Ils ont effectivement trouvé une diminution de l'asymétrie, en plus de démontrer que la diminution des symptômes de ESPT (mesurée à l'aide de différents questionnaires cliniques) corrèle avec la diminution d'activité asymétrique de l'hémisphère droit.

Il semble donc que l'activité EEG connaisse une modification en cours de traitement, pharmacologique ou autre. Dans les études futures, il serait bien de mesurer l'activité EEG avant, pendant et après le traitement. Ainsi, il serait possible de déterminer si le profil d'activité que nous avons objectivé en éveil et en sommeil connaîtrait une modification suite à un traitement par psychothérapie ou par pharmacothérapie, comme l'apparition de l'activité thêta frontale médiane, la diminution de l'activité gamma ou encore une diminution de l'asymétrie d'activation souvent observée chez les patients anxieux.

#### **14. Puissance statistique**

Une limite des résultats de la première étude est la faiblesse potentielle de la puissance statistique. En effet, un nombre assez important d'analyses a été effectué (4

électrodes, 2 temps et 7 fréquences). Il est donc possible que certaines erreurs de type I aient pu se glisser dans les résultats, bien que dans la majorité des résultats significatifs, le seuil de signification (la valeur  $p$ ) était inférieur à 0,01 ou même 0,005. Par ailleurs, dans la seconde étude, afin de contrer cette limitation, une correction par Bonferroni a été appliquée aux résultats, s'assurant ainsi d'une plus grande puissance statistique.



**BIBLIOGRAPHIE (INTRODUCTION ET DISCUSSION GÉNÉRALE)**

- Adam, K., Tomeny, M., & Oswald, I. (1986). Physiological and psychological differences between good and poor sleepers. *Journal of Psychiatric Research*, 20, 301-316.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G., & Kingery, J. N. (2007). Sleep-Related Problems Among Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry*, 46(2), 224-232.
- American Psychiatric Association (APA) (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (APA) (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J. et al. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biological Psychiatry*, 57, 975-981.
- Anokhin, A.P., Lutzenberger, W., Nikolaev, A., & Birbaumer, N. (2000). Complexity of electrocortical dynamics in children: developmental aspects. *Developmental psychobiology*, 36, 9-22.
- Arnold, P., Banerjee, P., Bhandari, R., et al. (2003). Childhood Anxiety Disorders and Developmental Issues in Anxiety. *Current Psychiatry Reports*, 5, 252-265.
- Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., et al. (2008). Anterior cingulate cortex

- volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62, 322-330.
- Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., et al. (2008). Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry*, 32, 1283-1286.
- Axelson D.A., & Birmaher B. (2001). Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depression and Anxiety*, 14, 67-78.
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2002). Les rythmes du cerveau. Dans *Neurosciences À la découverte du cerveau*, 634-666, Editions Pradel.
- Bergeron, L., Valla, J.P., & Gauthier, A.-K. (2007). L'épidémiologie des troubles anxieux chez les enfants et les adolescents. Dans: *Les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent*, Turgeon, L. & Gendreau, P.L. (Eds), Solal éditeur, Marseille.
- Berkowitz, R.L., Coplan, J.D., Reddy, D.P. & Gorman, J.M. (2007). The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Reviews in the Neurosciences*. 18, 191-207
- Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., et al. (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*, 9, 1223-1226.
- Bischoff, P., Schmidt, G.N., Scharein, E., Bromm, B., & Schulte am Esch, J. (2004). Clonidine induced sedation and analgesia. *Journal of neurology*, 251, 219-221.
- Bischoff, P., Schmidt, G.N., Scharein, E., Schmidt, G., von Knobelsdorff, G.,

- Bromm, B., & Schulte am Esch, J. (2000). Topography of Clonidine-induced Electroencephalographic Changes Evaluated by Principal Component Analysis. *Anesthesiology*, *72*, 1545-1552.
- Bonne, O., Vythilingam, M., Inagaki, M., et al. (2008). Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 1087-1091.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997a). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, *1*(2), 97-108.
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997b). Physiological Activation in Patients with Sleep State Misperception. *Psychosomatic Medicine*, *59*(5), 533-540.
- Bossini, L., Tavanti, M., Calossi, S. et al. (2008). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus in drug-naïve patients with posttraumatic stress disorder without comorbidity conditions. *Journal of Psychiatric Research*, *63*, 550-556.
- Brunner, D.P., Dijk, D.-J., & Borbély, A.A. (1993). Repeated Partial Sleep Deprivation Progressively Changes the EEG During Sleep and Wakefulness. *Sleep*, *16*, 100-113.
- Bryant, R.A., Felmingham, K., Kemp, A., et al. (2008b) Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for posttraumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *38*, 555 – 561.
- Bryant, R.A., Flemingham, K., Whitford, T.J., et al. (2008a). Rostral anterior

cingulated volume predicts treatment response to cognitive-behavioral therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33, 142-146.

Campbell, I.G., Darchia, N., Khaw, W.Y., Higgins, L.M., & Feinberg, I. (2005).

Sleep EEG evidence of Sex Differences in adolescent brain maturation. *Sleep*, 28(5), 637-643.

Carskason, M.A., & Dement, W.C. (1994). Normal Human Sleep: An Overview.

Dans M., Kryger, T., Roth, & W.C., Dement, (Eds.) *Principles and practice of sleep medicine, second edition*, 15-25. Philadelphia: Saunders.

Charney, D.S. & Deutch, A. (1996). A functional neuroanatomy of anxiety and fear:

Implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Clinical reviews in neurobiology*, 103, 419-446.

Chevrette, T., Gauthier, A.-K., Bouvier, H., & Godbout, R. (soumis). Sleep in

adolescents with anxiety disorders : a laboratory study.

Chorpita, B. F. (2002). The Tripartite Model and Dimensions of Anxiety and

Depression: An Examination of Structure in a Large School Sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30(2), 177-190.

Clarke, A.R., Barry, R.J., Bond, D., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002) Effects

of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 164, 277-284.

Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression:

Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 645-654.

Daoust, A.-M., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L. & Godbout, R. (2004). EEG

- spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 1368-1373.
- Davidson, R. J., Marshall, J. R., Tomarken, A. J., & Henriques, J. B. (2000). While a Phobic Waits: Regional Brain Electrical and Autonomic Activity in Social Phobics during Anticipation of Public Speaking. *Biological Psychiatry*, *47*, 85-95.
- Evans, K.C., Wright, C.L., Wedig M.M. et al. (2008). A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, *25*, 496-505.
- Feige, B., Voderholzer, U., Riemann, D., Dittmann, R., Hohagen, F., Berger, M. (2002). Fluoxetine and Sleep EEG: Effects of a Single Dose, Subchronic Treatment, and Discontinuation in Healthy Subjects. *Neuropsychopharmacology*, *26*(2), 246-258.
- Feinberg, I. & Campbell, I.G. (2010). Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain and cognition*, *72*, 56-65.
- Feinberg, I., Higgins, L.M., Khaw, W.Y., & Campbell, I. (2006). The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not pubertal stage. *American Journal of physiology- Regulatory, integrative and comparative physiology*, *29*, 1724-1729.
- Felmingham, K., Kemp, A.H., Williams, L., et al. (2008). Dissociative responses to conscious and nonconscious fear impact underlying brain function in post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *25*, 1 – 10.
- Ferrara, M., Curcio, G., Fratello, F., Moroni, F., Marzano, C., Pellicciari, M., & De

- Gennaro, L. (2006). The electroencephalographic substratum of the awakening. *Behavioral Brain Research, 167*, 237-244.
- Fortin, L. (1999). Troubles anxieux, trouble panique et phobies. Dans *Psychiatrie clinique : Une approche bio-psycho-sociale* (330-359). Montréal : Gaëtan Morin Éditeurs.
- Fredrikson, M., Wik, G., Fischer, H., Anderson, J. (1995). Affective and attentive neural networks in humans : a PET study of Pavlovian conditioning, *Neuroreport, 7*, 97-101.
- Freedman, R., & Sattler, H. (1982). Physiological and Psychological Factors in Sleep-Onset Insomnia. *Journal of Abnormal Psychology, 91*(5), 380-389.
- Frewen P., Lane R.D., Neufeld R.W., et al (2008). Neural correlates of levels of emotional awareness during trauma script-imagery in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatic Medicine, 70*, 27 – 31.
- Garner, M., Möhler, H., Stein, D.J., Mueggler, T., & Baldwin, D.S. (2009). Research in anxiety disorders : From the bench to the bedside. *European Neuropsychopharmacology, 19*, 381-390.
- Gauthier, A.-K., Chevrette, T., Bouvier, H. & Godbout, R. (2009). Evening vs. Morning Wake EEG Activity in Adolescents With Anxiety Disorders. *Journal of Anxiety disorders, 23*, 112-117.
- Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research, 10*, 165-172.
- Gendreau, P.L. & Ravacley, S. (2007). La neurobiologie des troubles anxieux. Dans:

- Les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent, Turgeon, L. & Gendreau, P.L. (Eds), Solal éditeur, Marseille.
- Geuze, E., Westenberg, H.G., Heinecke, A., et al. (2008a). Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *Neuroimage*, 41, 675-681.
- Geuze, E., Vermetten, E., de Kloet, C.S., et al. (2008b). Precuneal activity during encoding in veterans with posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, 167, 293 – 297.
- Geuze, E., van Berckel, B.N.M., Lammertsma, A.A., Boellaard, R., de Kloet, C., Vermetten, E. & Westenberg, H.G.M. (2008c). Reduced GABA<sub>A</sub> benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 74-83.
- Goossens, L., Schruers, K., Peeters, R. et al. (2007b). Visual presentation of phobic stimuli: amygdala activation via extrageniculostriate pathway? *Psychiatry Research*, 155, 113-120.
- Goossens, L., Sunaert, S., Peeters, R. et al. (2007). Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. *Biological Psychiatry*, 62, 1119-1125.
- Gorman J.M. et al. (2000). Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *American Journal of Psychiatry*, 157, 4, 493-505.
- Gregory, A. & Eley, T. (2005). Sleep problems, Anxiety and Cognitive Style in School-Aged Children, *Infant and Child Development*, 14, 435-444.
- Grodd, W., Schneider, F., Klose, U., Nagele, T. (1995). Functional magnetic resonance tomography of psychological functions exemplified by experimentally induced emotions. *Radiologie*, 35, 283-289.
- Gu, B.M., Park, J.Y., Kang, D.H., et al. (2008). Neural correlates of cognitive

- inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *131*, 155-164.
- Haynes, S. N., Adams, A., & Fransen, M. (1981). The effects of presleep stress on sleep-onset insomnia. *Journal of Abnormal Psychology*, *90*, 600-606.
- Haynes, S. N., Follingstad, D. R., & McGowan, W. T. (1974). Insomnia: sleep patterns and anxiety level. *Psychosomatic Research*, *18*, 69-74.
- Henseler, I., Gruber, O., Kraft, S., et al. (2008). Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder : an fMRI study. *Journal of psychiatry and neurosciences*, *33*, 209-215.
- Hermens, D.F., William, L.M., Clarke, S., Kohn, M., Cooper, N., & Gordon, E. (2005). Responses to methylphenidate in adolescents AD/HD: Evidence from concurrently recorded autonomic (EDA) and central (EEG and ERP) measures. *International Journal of Psychophysiology* (*58*), 21-33.
- Huynh, N., Lavigne, G., Lanfranchi, P.A., Montplaisir, J.Y., & de Champlain, J. (2006). The effects of 2 sympatholytic medication- propranolol and clonidine- on sleep bruxism: experimental Frandomized controlled study. *Sleep*, *29*(3), 307-316.
- Jenni, O.G. & Carskadon, M.A. (2004). Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep*, *27*(4), 774-783.
- Johnson, E.O., Chilcoat, H.D. & Breslau, N (2000). Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood, *Psychiatry Research*, *94*, 93-102.
- Joiner, T. E., Beck, A. T., Rudd, M. D., Steer, R. A., Schmidt, N. B., & Catanzaro, S.



- J. (1999). Physiological Hyperarousal: Construct Validity of a Central Aspect of the Tripartite Model of Depression and Anxiety. *Journal of Abnormal Psychology, 108*(2), 290-298.
- Joiner, T. E., Catanzaro, S. J., & Laurent, J. (1996). Tripartite Structure of Positive and Negative Affect, Depression, and Anxiety in Child and Adolescent Psychiatric Inpatients. *Journal of Abnormal Psychology, 105*(3), 401-409.
- Kang, D.H., Kim, S.H., Kim, C.W., et al (2008). Thalamus surface shape deformity in obsessive compulsive disorder and schizophrenia. *Neuroreport, 19*, 609-613.
- Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M.W., et al. (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate grey matter loss from a twin study of combat-related post-traumatic stress disorder. *Biological psychiatry, 63*, 550-556.
- Kendall, P., & Pimentel, S. (2003). On the physiological symptom constellation in youth with Generalized Anxiety Disorder (GAD), *Anxiety Disorders, 17*, 211-221.
- Kent, J.M., & Rauch, S.L. (2003). Neurocircuitry of Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports, 5* : 266-273.
- Kim, S.J., Lyoo, I.K., Lee, Y.S., Kim, J., Sim, M.E., Bae, S.J., Kim, H.J., Lee, J.Y. & Jeong, D.U. (2007). Decreased cerebral blood flow of thalamus in PTSD patients as a strategy to reduce re-experience symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 156*(2), 145-153.
- Koenigs, M. & Granfman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist, 15*, 540-548.
- Koenigs, M., Huey, E.D., Raymont, V, et al. (2008). Focal brain damage protects

- against posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Nature Neuroscience*, *11*, 232 – 237.
- Krain, A.L., Gotimer, K., Hefton, S. et al. (2008). A functional magnetic resonance imaging investigation of uncertainty in adolescents with anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, *63*, 129-137.
- Lafrance, C & Dumont M (2000). Diurnal variations in the waking EEG: comparisons with sleep latencies and subjective alertness. *Journal of Sleep Research*, *9*, 243-248.
- Landolt, H.-S. & Borbély A.A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 369-377.
- Last, C.G., Perrin, S., Hersen, M., et Kazdin A.E. (1992) DSM-III-R Anxiety Disorders in Children : Sociodemographic and Clinical Characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *31*(6), 1070-1076.
- Last, C.G., Perrin, S., Hersen, M.m & Kazdin, A.E. (1996). A prospective study of childhood anxiety disorders, *Journal of the American Academy of Children and Adolescent Psychiatry*, *35*(11), 1502-1510.
- Longley, S. L., Watson, D., Noyes, R., & Yoder, K. (2006). Panic and phobic anxiety: Association among neuroticism, physiological hyperarousal, anxiety sensitivity and three phobias. *Anxiety Disorders*, *20*, 718-739.
- Lorberbaum, J.P., Kose, S., Johnsno, M.R. et al. (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*, *15*, 2701-2705.
- Martinovic, Z., Jovanic, V., & Ristanovic, D. (1998). EEG power spectra of normal

- preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Clinical Neurophysiology*, 28, 231-248.
- Masi, G., Millepiedi, S., Mucci, M., Poli, P., Bertini, N., & Milantoni, L. (2004). Generalized anxiety disorder in referred children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(6), 752-60.
- Mathew, S.J., Mao, X., Coplan, J.D., et al. (2004). Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder : a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *American journal of psychiatry*, 161(6), 1119-1121.
- McClure, E.B., Monk, C.S., Nelson, E.E., et al. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Archives of general psychiatry*, 64(1), 97-106.
- Menzies, L., Williams, G.B., Chamberlain, S.R., et al (2008). White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *American journal of psychiatry*, 165, 1308-1315.
- Milad, M.R., Rauch, S.L., Pitman, R.K., & Quirk, G.J. (2006). Fear extinction in rats : implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological psychology*, 73, 61-71.
- Monk, C.S., Nelson, E.E., McClure, E.B. et al. (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *American journal of psychiatry*, 163(6), 1091-1097.
- Monk, C.S., Telzer, E.H., Mogg, K. et al. (2008). Amygdala and ventrolateral

- prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 568-576.
- Monroe, L. J. (1967). Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*, *72*, 255-264.
- Moore, M., Kirchner, L., Drotar, D., Johnson, N., Rosen, C., Ancoli-Israel, S., & Redline, S. (2009). Relationships among sleepiness, sleep time, and psychological functioning in adolescents. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*, 1175-1183.
- Moores, K.A., Clark, C.R., McFarlane, A.C., et al. (2008). Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *163*, 156-170.
- Morey, R.A., Petty, C.M., Cooper, D.A., et al. (2008). Neural systems for executive and emotional processing are modulated by symptoms of posttraumatic stress disorder in Iraq War veterans. *Psychiatry Research*, *162*, 59 – 72.
- Miyazaki, S., Uchida, S., Mukai, J., & Nishihara, K. (2004). Clonidine effects on all-night human sleep: Opposite action of low- and medium-dose clonidine on human NREM-REM sleep proportion. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *58*, 138-144.
- Oathes, D.J., Ray, W.J., Yamasaki, A.S., Borkovec, T.D., Castonguay, L.G., Newman, M.G., & Nitschke, J. (2008). Worry, generalized anxiety disorder, and emotion: Evidence from the EEG gamma band. *Biological Psychology*, *79*, 165-170.

- Osuch, E.A., Willis, M.W., Bluhm, R., et al. (2008). Neurophysiological responses to traumatic reminders in the acute aftermath of serious motor vehicle collisions using [(15)O]-H2O positron emission tomography. *Biological Psychiatry*, *64*, 327 – 335.
- Owens, J.A., & Witmans, M.B. (2006). Clinical pharmacology of sleep disturbances in children and adolescents. In *Clinical pharmacology of sleep*, S.R. Pandi-Perumal & JM. Monti (Eds), Birkhäuser Verlag, Switzerland.
- Papadimitriou, G.N. & Linkowski, P. (2005). Sleep disturbance in anxiety disorders. *International Review of Psychiatry*, *17* (4), 229-236.
- Perlis, M. L., Merica, H., Smith, M. T., & Gilwa, D. E. (2001). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, *5*(5), 365-376.
- Pine D.S., Cohen P., Gurley D., et al. (1998). The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 56–64.
- Rabe, S., Zoellner, T., Beauducel A., Maercjer, A., & Karl, A. (2008). Changes in Brain Electrical Activity After Cognitive Behavioral Therapy for Posttraumatic Stress Disorder in Patients Injured in Motor Vehicle Accident. *Psychosomatic Medicine*, *70*, 13-19.
- Rapoport, J., Elkins, R., & Langer, D. H. (1981). Childhood obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *138*, 1545-1554.
- Rauch, S.L., Shin, L.M., Phelps, E.A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction : human neuroimaging research – past, present, and future. *Biological psychiatry*, *60*, 376-382.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology*,

- techniques and scoring system for sleep scoring stages of human subjects*. US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Services: Bethesda, MD.
- Röschke, J., Kögel, P., Schlösser, R., Wagner, P., Mann, K., Rossbach, W., & Benkert, O. (1997). Analysis of sleep EEG microstructure in subchronic paroxetine treatment of healthy subjects. *Psychopharmacology*, *132*, 44-49.
- Sachs, G., Anderer, P., Dantendorfer, K., & Saletu, B. (2004). EEG mapping in patients with social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *31*, 237-247.
- Saletu-Zyhlarz, G., Saletu, B., Anderer P., Brandstätter, N., Frey, R., Gruber, G., Klösch, G., Mandl, M., Grünberger, J., & Linzmayer, L. (1997). Nonorganic Insomnia in Generalized Anxiety Disorder. *Neuropsychobiology*, *36*, 117-129.
- Saito, Y., Nobuhara, K., Okugawa, G., et al. (2008). Corpus callosum in patients with obsessive-compulsive disorder : diffusion-tensor Imaging study. *Radiology*, *246*, 536-542.
- Schlösser, R., Röschke, J., Rossbach, W., Benkert, O. (1998). *European Neuropsychopharmacology*, *8*, 273-278.
- Shin, L.M., Rauch, S.L., Pitman, R.K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York academy of Sciences*, *1071*, 67-79.
- Slattery, M.J., Klein D.F., Mannuzza S., et al. (2002). Relationship between separation anxiety disorder, parental panic disorder, and atopic disorders in children: a controlled high-risk study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *41*, 947-954.

- Spielberger, C.D., Edwards, C.D., Lushene, R.E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary Manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stein, M.B., Godlin, P.R., Sarren, J, et al. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives of general psychiatry*, 59, 1027-1034.
- Straube, T., Mentzel, H.J., & Miltner, W.H. (2007). Waiting for spiders : brain activation during anticipatory anxiety is spider phobics. *Neuroimage*, 37, 1427-1436.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679-685.
- Suetsugi, M., Mizuki, Y., Ushijima, I., Kobayashi, T., Tsuchiya, K., Aoki, T., & Watanabe, Y. (2000). Appearance of frontal midline theta activity in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychobiology*, 41, 108-112.
- Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., Lubar, J.F., Timmermann, D.L., Zimmerman, A.W., & Muenchen, R.A. (1998). Methylphenidate Effects on EEG, Behavior, and Performance in Boys with ADHD. *Pediatric Neurology*, 18(3), 244-250.
- Szeszko, P.R., Christian, C., Macmaster, F., et al. (2008). Grey matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder : an optimised voxel-based morphometry study. *American journal of psychiatry*, 165, 1299-1307.
- Thibodeau R., Jorgensen R.S., Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(4), 715-729.

- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., et al. (2001). Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks : a PET study. *American journal of psychiatry*, 158, 1220-1226.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., et al. (2002). Cerebral blood flow during during anticipation of public speaking in social phobia : a PET study. *Biological Psychiatry*, 52, 1113-1119.
- Uchida, R.R., Del-Ben, C.M., Busatto, G.F. et al. (2008). Regional gray matter abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Research*, 163, 21-29.
- Van der Wee, N.J., Van Veen, J.F., Stevens, H., et al. (2008). Increased serotonin and dopamine transporter binding in psychotropic medication-naïve patients with generalized social anxiety disorder shown by 123I-beta-(4-iodophenyl)-tropane SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 49, 757-763.
- Wendt, J., Lotze, M., Weike, A.I. et al. (2008). Brain activation and defensive response mobilization during sustained exposure to phobia-related and other affective pictures in spider phobia. *Psychophysiology*, 45, 205-215.
- Werner, N.S., Meindl, T., Engel, R.R., et al. (2009). Hippocampal function during associative learning in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43 (3), 309-318
- Whitford, T.J., Rennie, C.J., Grieve, S.M., Clark, C.R., Gordon, E., & Williams, L.M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology.
- Wilson S., Argyropoulos S.. (2005) Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs*. 2005;65(7):927-47.
- Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., et al. (2008). Brain activation in paediatric



obsessive compulsive disorder during task of inhibitory control. *British Journal of psychiatry.*, 192, 25-31.

Yamada, K., Isotani, T., Irisawa, S., Yoshimura, M., Tajika, A., Yagyu, T., Saito, A., & Kinoshita, T. (2004). EEG Global Field Power Spectrum Changes After a Single Dose of Atypical Antipsychotics in Healthy Volunteers. *Brain Topography*, 16(4), 281-285.

## ANNEXES

## **Apport des auteurs**

**Article 1** : “Evening vs. Morning Wake EEG Activity in Adolescents With Anxiety Disorders”

**Anne-Karine Gauthier** : Participation au choix de la problématique, à la conceptualisation, la méthodologie, collecte des données, analyse et interprétation des résultats et rédaction.

**Tommy Chevrette** : Participation au choix de la problématique, à la conceptualisation, la méthodologie et à la collecte des données.

**Hélène Bouvier** : Participation à la collecte de données, diagnostic des sujets anxieux.

**Roger Godbout** : Supervision lors du choix de la problématique, de la conceptualisation, de l’analyse, de l’interprétation et de la rédaction.

**Article 2** : “Sleep EEG Activity in Adolescents With Anxiety Disorders”

**Anne-Karine Gauthier** : Participation au choix de la problématique, à la conceptualisation, la méthodologie, collecte des données, analyse et interprétation des résultats et rédaction.

**Tommy Chevrette** : Participation au choix de la problématique, à la conceptualisation, la méthodologie et à la collecte des données.

**Roger Godbout** : Supervision lors du choix de la problématique, de la conceptualisation, de l’analyse, de l’interprétation et de la rédaction.

**Article sur les analyses de stades de sommeil (Chevrette et al., en préparation)**

SLEEP IN ADOLESCENTS WITH ANXIETY DISORDERS: A LABORATORY  
STUDY

Chevrette T,<sup>1,2,3</sup> Gauthier AK,<sup>1,2</sup> Godbout R<sup>1,2,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital  
Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>2</sup>Fernand-Seguin Research Centre, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec)  
Canada

<sup>3</sup>Anxiety Clinic, Pedopsychiatry Program, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal  
(Québec) Canada

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Running head: Sleep in adolescents with anxiety disorders

\*Corresponding Author

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070, boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Telephone: (514) 323-7260, ext 2657

Fax: (514) 328-3533

## Abstract

Sleep problems are common in children and adolescents with anxiety disorders (AD). The aim of the study is to examine and describe subjective and objective sleep parameters. Nineteen patients (age: 10 to 17 years) with AD were compared to healthy controls using polysomnographic recording, sleep questionnaires and clinical scales. Data revealed that AD had longer sleep onset latency, longer latency and a shorter duration of REM sleep, longer wake periods during the night, and no “first night effect”. We also observed that AD had a higher apnea-hypopnea index (AHI), higher mean heart rate, and that subjective sleep ratings reflected the objective findings. Trait anxiety was correlated with sleep latency and AHI while manifest anxiety correlated with REM sleep latency. These results indicate that sleep in AD is altered and signs of physiological hyper-arousal are present. Our data provide support for clinicians about the sleep quality of young patients with AD.

### Abbreviation list:

AD: anxiety disorders; AHI: apnea-hypopnea index; DHQ: Dream Habit Questionnaire; FNE: first night effect; GAD: generalized anxiety disorders; HC: healthy controls; HR: heart rate; MA: micro-arousals; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; MVT: movement arousals; OCD: obsessive-compulsive disorders; ODS: oxygen desaturation; PLMS: periodic leg movements in sleep; PSG: polysomnography; RCMAS: Revised Children’s Manifest Anxiety Scale; REM: rapid eye movement; RSL: restless leg syndrome; SRP: sleep-related problems; STAIC: State-Trait Anxiety Inventory for Children; SWHQ: Sleep-Wake Habit

Questionnaire; SWS: slow wave sleep; TST: total sleep time; WASO: wake time after sleep onset

Anxiety disorders (AD) are one of the most common mental disabilities found in the general population across all ages, with an estimated lifetime prevalence of 28.8% and a 12-month prevalence of 19% among adolescents aged 12 to 19 years (Essau, Conradt, & Petermann, 2002). The literature on sleep questionnaires indicates that at least 1 sleep-related problem (SRP) occurs in 88% of children and adolescents with AD, and 3 or more SRPs afflict 55% of children and adolescents with AD (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007), compared to 20-25% in the general population between the ages of 1 and 17 years (Giannotti & Cortesi, 2002; Mindell, Moline, Zendell, Brown, & Fry, 1994). The most common SRPs in children and adolescents with AD are insomnia, nightmares and refusal to sleep alone. In the study by Alfano et al. (2007), at least 1 SRP was observed in as much as 98% of patients with generalized anxiety disorders (GAD). Such a high SRP prevalence among children and adolescents with AD is consistent with our own clinical data obtained on 101 patients attending a specialized AD clinic for children and adolescents (32 girls, 69 boys, mean age  $13 \pm 2.5$  years, range 7-17) through home-made sleep disorder questionnaires: 89% had nightmares, 75% had bad dreams, 69% had between 1 to 3 SRPs (Chevrette, Bouvier, & Godbout, 2007).

Very few studies have objectively measured sleep parameters in children and adolescents with AD. In 1981, Rapoport et al. reported increased sleep latency and decreased sleep efficiency in 9 adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD) and a history of major depressive disorder (Rapoport, et al., 1981). More recently, Forbes et al. (2008) noted less SWS in 24 adolescents (range 7 to 17 years) with AD than in 101 control participants; subjective sleep difficulties were not,



however, correlated with objective measurements. The authors also documented the absence of the “first night effect” (FNE), i.e., the AD group exhibited the same sleep organization between the first and second nights whereas the controls slept better on the second night (Forbes, et al., 2008).

The literature cited above indicates that AD in children and adolescents is accompanied by sleep difficulties. None of these publications, however, controlled for the presence of co-morbid sleep disorders, such as sleep apnea (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007; Carskadon, Harvey, Duke, Anders, Litt, & Demens, 1980; Forbes, et al., 2008) or periodic leg movements in sleep (PLMS) (Montplaisir, Nicolas, Godbout, & Walters, 2000). Moreover, none of these authors looked for a correlation between signs of poor sleep and clinical scales related to anxiety.

The present study aims to better understand and describe sleep macroarchitecture in children and adolescents with severe clinical symptoms of AD and to compare the results to a group of healthy controls (HC). Moreover, we wanted to investigate sleep apnea and PLMS. We also wanted to examine the possible relationship between sleep and clinical markers of AD in the same sample of patients in comparison to HC. A second aim of this study was to test for correlations between clinical measures of anxiety and sleep.

## Method

### *Participants*

Children and adolescents with AD were recruited from a third-line specialized anxiety clinic in a large city pedopsychiatric hospital. All patients were evaluated by a pediatric psychiatrist and were diagnosed to have AD, according to DSM-IV criteria (APA, 2000). Exclusion criteria were secondary anxiety associated with medication, psychotic disorder, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder. We also excluded patients with known cardiovascular problems, juvenile arthritis, breathing problems and intellectual deficiency.

Although the study subjects had severe anxiety symptoms, they were still able to attend school on a daily basis and were all living in their parents' home. The first 36 eligible patients referred to the clinic for treatment of anxiety were approached and offered a group presentation on the research project. Twenty-seven patients accepted to participate and signed the informed consent form, along with one of their parents. After further screening, 8 patients were excluded because of sleep complaints, medication prior to sleep (3 patients) and problems with recording materials (2 cases). The remaining 19 study participants in the AD group who completed the protocol are described in Table 1.

The HC group was recruited through public advertisements. When they showed interest in participating, children and adolescents were interviewed to exclude subjects with SRPs, past or current history of psychiatric, neurological or other medical problems. Nineteen participants were included in the final HC group. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Rivière-des-Prairies Hospital, and all study participants gave their written consent.

### *Sleep questionnaires*

All participants completed 3 sleep questionnaires used routinely *in* our clinic, including 2 home-made scales (the Sleep-Wake Habit Questionnaire (SWHQ) and the Dream Habit Questionnaire (DHQ)) as well as the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) of Horne & Ostberg (1976). The SWHQ contains 8 questions about bedtime routine, including medication, tailored to reflect clinically-relevant and polysomnography (PSG)-compatible variables. The following SRPs were computed with the SWHQ: 1) refusal/reluctance to sleep alone; 2) refusal/reluctance to sleep away from home; 3) sleep latency; 4) frequency of nights with a sleep latency greater than 30 min; 5) nightmares; 6) bad dreams; 7) non-satisfying sleep; 8) non-refreshing sleep. The DHQ has 12 questions and focuses on the frequency of dreams, bad dreams and nightmares. Based on the DSM IV-TR, a nightmare is defined as a dream frightening enough to induce awakening while a bad dream is a less severe version that will not wake up the individual. The MEQ is a 19-item scale that establishes the chronotype of participants (Horne & Ostberg, 1976). Established cut-off scores are: 16-30 for extreme eveningness, 31-41 for moderate eveningness, 42-58 for the intermediate group, 59-69 for moderate morningness, and 70-86 for extreme morningness. These questionnaires were completed in the laboratory by participants in the presence of a researcher and at least 1 parent.

### *Psychometric questionnaires*

AD group participants completed clinical psychometric questionnaires to evaluate anxiety levels. A French translation of the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) (Spielberger, Edwards, Lushene, Montuori, & Platzek, 1973;

Turgeon & Chartrand, 2003a) and the French translation of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS) (Reynolds & Richmond, 1978; Turgeon & Chartrand, 2003b) were tested. The STAIC is a 20-item scale that evaluates anxiety state (at this very moment) and a 20-item scale for trait anxiety (usual level of anxiety). The RCMAS is designed to assess the level and nature of anxiety in children and adolescents age 6 to 19 years. It has 37 items divided into 4 scales: physiological anxiety (10 items), worry/over-sensitivity (11 items), social concerns/concentration (7 items) and a "lie" scale (9 items). The present study considers the sum of the first 3 scales as dependent variables.

#### *Sleep recordings and analysis*

Participants slept in the sleep laboratory for 2 consecutive nights while maintaining their regular daily activities. They went to bed at their regular bedtime (between 22 and 23 h) and were woken up around their regular wake time. Sleep was recorded by 4 EEG electrodes placed according to American Electroencephalographic Society (1994) standards: C3, C4, O1, O2, a peri-orbital electro-oculogram, and a submental electromyogram. PLMS were recorded and scored according to standard criteria (Montplaisir, Nicolas, Godbout, & Walters, 2000), and a pathological index was set at  $\geq 10$  movements/h of sleep.

Oro-nasal air flow and abdominal respiratory effort were respectively monitored with thermistors and thoraco-abdominal strain gauges, respectively. Oxygen saturation was measured by pulse oximetry (Datex Ohmeda 3900, Louisville, CO) with a digital probe. Apnea was scored according to standard adult

criteria for participants aged 13 or older, i.e., respiratory pause duration of at least 10 seconds. For participants under 13 years old, the criteria were that an event must last  $\geq 2$  breaths, regardless of its duration in seconds. Hypopnea was scored by standard adult criteria for participants aged  $\geq 13$  years and according to which the duration of the event must last 10 seconds with a drop of at least 30% in the amplitude of the oronasal thermistor signal. For participants under 13 years of age, hypopnea criteria were a fall of at least 50% in amplitude of the oro-nasal thermistor signal and concurrent arousal and/or fall of  $>4\%$  in oxygen saturation from baseline levels associated with paradoxical chest and abdominal movement (American Thoracic Society, 1996). Heart rate (HR) was recorded with bipolar sub-clavicular electrocardiogram electrodes.

Electrophysiological signals were amplified with the Grass Neurodata Model 15A94 Acquisition System linked to dedicated computer software (Harmonie®, version 6.0, Stellate, Montreal, QC, Canada). Recordings were stored on hard disk and transferred to CD, before being analyzed by visual inspection on a computer screen. Sleep stages followed the criteria of Rechtschaffen and Kales (1968), with 20-second epochs.

The sleep variables studied were: sleep onset latency, defined as the first occurrence of either 10 consecutive minutes of stage 1 sleep or the first epoch of any other sleep stage; persistent sleep latency, defined as the first 10 minutes of uninterrupted sleep (without intervening awake epochs) after sleep onset; sleep period, defined as the total time in bed between sleep onset and final awakening, including all awake and sleep epochs; total sleep time (TST), defined as the total number of minutes spent in any of the sleep stages during the sleep period; number of

awakenings during the sleep period; wake time after sleep onset (WASO), defined as the total number of minutes of wake time in the sleep period; sleep efficiency, defined by the formula  $(\text{total sleep time} / \text{sleep period}) \times 100$ ; rapid eye movement (REM) sleep periods, defined as the sum of successive REM epochs not separated by more than 15 minutes of being awake or another sleep stage; REM sleep efficiency, defined by the formula  $(\text{REM sleep duration} / \text{REM sleep period}) \times 100$ ; the PLMS index, referring to the number of PLMS per hour of sleep; the apnea/hypopnea index (AHI), corresponding to the number of respiratory events per hour of sleep; micro-arousals (MA), referring to an abrupt shift of EEG frequency  $>16$  Hz lasting 3 seconds or more (Lavigne, 2006); movement arousals (MVT), defined as any increase in electromyogram signals accompanied by pattern changes in any of the other recording channels; and the oxygen desaturation (ODS) index, defined as the number of oxygen drops of at least 4% per hour of sleep.

### *Statistical analysis*

PSG parameters were compared between groups (AD, HC) for data from night 2 according to T-tests for independent groups. Factorial ANOVAs compared Group and Night effects (Group: anxious, control; Night: night 1, night 2) on selected PSG variables. Clinical questionnaires were administered only to the AD group, and the results were compared to published norms for this age group (Turgeon & Chartrand, 2003a; Turgeon & Chartrand, 2003b), by T-tests. Correlations between sleep variables and questionnaire results were calculated with Pearson's correlation coefficients. Homogeneity of group variance was verified by Levene tests, and non-parametric alternative comparison tests were used in cases of significant

heterogeneity. Statistical tests were performed with a commercial package (STATISTICA v6.0, StatSoft, Tulsa, OK), and the alpha level was set at 0.05.

## Results

### *Polysomnography*

Table 2 shows that the AD group was characterized by longer sleep latency, longer REM sleep latency, less stage 2 sleep, a lower number of awakenings but longer wake time after sleep onset, and shorter TST than the HC group. The AD group had a higher AHI compared to the HC, and this was particularly true for the second half of the night (AD vs HC, 1<sup>st</sup> half:  $1.5 \pm 1.4$  vs.  $1.2 \pm 1.2$ ,  $p=0.49$ ; 2<sup>nd</sup> half:  $2.8 \pm 2.6$  vs.  $1.3 \pm 0.9$ ,  $p=0.03$ ). ODS was not different between groups. The PLMS index and RLS were not different between groups. Nocturnal HR was higher in the AD group than in the HC group. HR was not associated with the AHI but with medication status (Table 2). A positive correlation was apparent between HR and REM sleep latency ( $r = 0.5806$ ,  $p < 0.002$ ) and total wake time during sleep ( $r = 0.4536$ ,  $p < 0.004$ ) while a negative correlation was discerned between HR and total REM sleep time ( $r = -0.5184$ ,  $p < 0.001$ ) and sleep efficiency ( $r = -0.4605$ ,  $p < 0.004$ ).

Night X Group ANOVA disclosed both a Night effect and a Group effect, with no interactions, as shown in Table 3. The results of post hoc tests appear in Table 4: the AD group did not manifest signs of a FNE, while the HC group did on the following variables: TST, total stage 2 sleep, total REM time, number of REM sleep periods.

*Sleep questionnaires*

The results of sleep questionnaires are presented in Table 5. Compared to the HC group, anxious participants had a higher incidence of SRPs. They also went to bed earlier than the HC group, although the difference reached statistical significance only during weekdays; however, groups were not different on the MEQ. Sleep latency was significantly longer in the AD group compared to the HC group, and TST was shorter. More children and adolescents with AD reported difficulties sleeping alone, difficulties sleeping away from home, and their sleep was non-satisfying and non-refreshing. Anxious participants had more nightmares and bad dreams than the HC group. Correlation measures indicated that subjective and objective sleep latencies were positively correlated ( $r = 0.3357$ ,  $p < 0.04$ ). Sleep efficiency derived from the SWHQ was negatively correlated with REM sleep latency ( $r = -0.5161$ ,  $p < 0.001$ ).

*Psychometric questionnaires*

Table 6 shows that the AD group had a higher score on the 3 measures of anxiety, compared to published norms for this age group (Turgeon & Chartrand, 2003a; Turgeon & Chartrand, 2003b; Bouvard, 2008). No correlation was found between clinical measures of anxiety and sleep parameters with the sleep questionnaires. Among the PSG variables, trait anxiety was positively correlated with sleep latency ( $r = 0.5875$ ,  $p < 0.008$ ), REM sleep latency ( $r = 0.5479$ ,  $p < 0.017$ ) and the AHI ( $r = 0.5028$ ,  $p < 0.028$ ). Patients without medications were compared to those with medications, and no statistical difference was seen between clinical measures of



anxiety (with vs without; state:  $32.6 \pm 6.4$  vs.  $30.6 \pm 5.0$ ,  $p > 0.50$ ; trait:  $40.5 \pm 7.3$  vs.  $36.9 \pm 4.8$ ,  $p > 0.20$ ; RCMAS:  $11.4 \pm 5.8$  vs.  $12.5 \pm 4.2$ ,  $p > 0.60$ ).

## **Discussion**

The purpose of the present study was to better understand and describe sleep macroarchitecture in children and adolescents with severe clinical symptoms of AD and to compare the results to the HC.

Subjective measures of sleep revealed earlier bedtime and significantly longer subjective sleep latency in the AD group than in the HC. We have no data to explain why young patients with AD elect to withdraw to their bedroom early despite long sleep latencies. We suspect clinically-relevant social withdrawal, a possible sense of tiredness and tenseness resulting from daily perceived stress (Lundberg, Granqvist, Hansson, Magnusson, & Wallin, 1989; Wolbeek, van Doornen, Kavelaars, & Heijnen, 2008) or a sleep hygiene issue. As documented previously by Alfano et al. (2007), participants in the AD group had more SRPs than the HC (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007). In fact, they manifested definitive signs of sleep disorders, particularly those related to insomnia: difficulties falling asleep, waking up often during the night, having trouble going back to sleep, and tiredness (not refreshed by sleep). Specific SRPs possibly related to anxiety were difficulties sleeping alone and sleeping away from home (Table 4).

Objective measures of sleep on PSG disclosed longer persistent sleep latency and less REM sleep time in the AD group. They also revealed shorter TST, lower sleep efficiency and less but longer awakenings during the night, indicating that the

sleep process is disturbed by some mechanisms that may be related to hyper-arousal, medication or a mix of both.

PSG data also demonstrated that the so-called FNE could not be documented in the AD group. The FNE has been described as being characterized by more awake periods and less REM sleep, longer REM latency, less TST, increased latency to sleep stage 4, more shifts from one stage to another, and lower sleep efficiency (Agnew, Webb, & Williams, 1966; Verhulst, Schrauwen, De Backer, & Desager, 2006). This suggests that physiological hyper-arousal, known to occur during daytime in AD patients (Roth, et al., 2008), overrides the habituation process observed in the HC group. Indeed, ANOVA showed a significant Group effect and a Night effect but no interaction. The Night effect was explained by the FNE selectively noted in the HC group. Moreover, even if the AD group slept 30 minutes longer during the second night compared to the first, most participants in the group subjectively reported having slept less than in the previous night. Absence of the FNE indicates that sleep macrostructure in young AD patients is disturbed and does not follow the normal adaptation pattern.

Various PSG markers of sleep instability were studied, including microstructural phasic activities, such as MA, MVT, the AHI and HR. Participants in the AD group were not different from the HC group for MA and MVT, implying that these physiological markers of sleep did not contribute to the poor sleep seen in the AD group. However, we discerned a higher AHI in the AD group than in the HC group, particularly in the second half of the night while ODS remained comparable. Although the AHI did not reach clinically-pathological levels (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007), it did correlate significantly with trait anxiety, suggesting

that subclinical sleep apnea and hypopnea may contribute to the gross clinical picture of non-obese children and adolescents with AD. One possibility is that the results are related to medication. Indeed, AD patients taking medication were those who showed significantly higher AHI values, indicating 1 of 2 things: a) medication ingested by this group may influence breathing control mechanisms; b) medicated patients are more severe cases so that neurovegetative markers and clinical traits co-vary.

As described in Table 2, we observed higher mean nocturnal HR in the AD group, but this parameter did not correlate with the AHI, suggesting that decreased parasympathetic tone was not associated with a subclinically faulty breathing mechanism. We postulate that atypical HR patterns during sleep in AD could be related to clinical dimensions. Anxiolytic medications, for example, are generally considered to normalize daytime physiological symptoms (Bandelow, Zohar, Hollander, Kasper, & Möller, 2002), and we found here that AD participants on medication had lower nocturnal HR values than those without medication, suggesting that HR excitability was indeed reduced by anxiolytic agents. Unlike the HC group, HR did not decrease from night 1 to night 2 in the AD group, indicating that anxiety itself can maintain such high-level autonomic activation. This finding supports the results of Stampher (1998), who reported comparable HR in adults with AD between successive nights of recordings, again signifying that anxious patients are chronically aroused (Stampher, 1998). We observed that HR did not correlate with clinical measures of anxiety, but it did with PSG measures of sleep, such as TST, total wake time after sleep onset, sleep efficiency, REM sleep latency and total REM sleep time. This suggests that nocturnal HR, a sensitive marker of the autonomic system, could also serve as a sensitive marker of sleep quality.

When AD participants on medication were compared to those without medication, many PSG sleep parameters were worse in the former, including longer sleep latency, lower TST, higher number of awakenings and longer wake time after sleep onset, less SWS and longer REM sleep latency (Table 2). Two possibilities emerge from these observations: a) medication can worsen some sleep parameters during the night, which is counterintuitive unless a withdrawal effect of early day administration is hypothesized; b) treated patients are more severely affected and in worse physiological condition. However, no statistical differences in the scales used in the present study could be found between patients taking or not taking medication. It is thus possible that physiological markers, such as nocturnal HR, constitute trait markers that are resistant to psychopharmacological tools against anxiety.

Possible correlations between clinical measures of anxiety, on the one hand, and subjective and objective measures of sleep, on the other hand, were investigated. First, our sample of anxious participants was comparable with regard to the published norms for RCMAS while they scored higher for trait and state anxiety (Table 6). We did not establish any significant correlations between sleep questionnaires and clinical measures of anxiety in support of other studies (Alfano, Ginsburg, & Kingery, 2007; Forbes, et al., 2008). However, we found that trait anxiety positively correlates with sleep latency and with the AHI while RCMAS correlates positively with REM sleep latency. These results are in line with previous work showing that trait anxiety correlates with EEG activity (Gauthier, Chevrette, Bouvier, & Godbout, 2009) and that EEG and anxiety attachment levels of children are also positively correlated (Sloan, Maunder, Hunter, & Moldofsky, 2007; Sloan, Maunder, Hunter, & Moldofsky, 2007).

In summary, compared to control participants, anxious patients subjectively reported sleep disturbances, manifested objective sleep disorders and presented no adaptation to the laboratory environment (no FNE). Correlations between the AHI and trait anxiety support the notion of an autonomic nervous system imbalance in AD. Furthermore, significantly higher nocturnal HR in the anxious adolescent group suggests that physiological hyper-arousal occurs during sleep in AD. It might thus be clinically valuable to measure HR before, during and after treatment programs. Future studies should focus on nocturnal cardiovascular parameters in anxious patients to better describe possible autonomic nervous system dysregulation in this population.

### **Limitations**

Multiple AD, co-morbidity and daytime medication are all present in some patients, but it must be remembered that our sample of participants represents a typical group of patients seeking treatment in anxiety clinics for children and adolescents. Unfortunately, we could not determine the duration of medication intake.

### **Acknowledgements**

Part of this work was supported by *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ). The authors gratefully acknowledge the skilful technological assistance of Élyse Chevrier (polysomnographic recordings and scoring, laboratory coordination). They also thank Dr. Hélène Bouvier for the clinical assessment of patients. Above all, gratitude is expressed to all study participants and their parents for their invaluable contribution to this project.

## REFERENCES

- Agnew, H. W., Webb, W. B., & Williams, R. L. (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2 (3), pp. 263-266.
- Alfano, C. A., Ginsburg, G. S., & Kingery, J. N. (2007). Sleep relate problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46 (2), pp. 224-232.
- American Thoracic Society. (1996). Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, pp. 866-878.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., & Möller, H. J. (2002). World Federation of Society of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry*, 3, pp. 171-199.
- Bouvard, M. (2008). *Échelles et Questionnaires d'évaluation chez l'enfant et l'adolescent* (Vol. 1). Masson.
- Carskadon, M., Harvey, K., Duke, P., Anders, T., Litt, I. F., & Demens, W. (1980). Pubertal changes in daytime sleepiness. 25 (6), pp. 453-460.
- Chevrette, T., Bouvier, H., & Godbout, R. (2007). Sleep and dreaming in children and adolescents with anxiety disorder : a questionnaire study. *21st Annual Meeting of the Association of Professional Sleep Societies, (APSS) Sleep*, 30.
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (2002). Course and outcome of anxiety disorders in adolescent. *Anxiety Disorders*, 16, pp. 67-81.
- Forbes, E., Bertocci, M., Gregory, A., Ryan, N., Axelson, D., Birmaher, B., et al. (2008). Objective sleep in pediatric anxiety disorders and major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47 (2), pp. 148-155.
- Gauthier, A. K., Chevrette, T., Bouvier, H., & Godbout, R. (2009). Evening vs. morning wake EEG activity in adolescents with anxiety disorders. *J Anxiety Disord*, 23 (1), pp. 112-117.
- Giannotti, F., & Cortesi, F. (2002). Sleep Patterns and Daytime Function in Adolescence: An Epidemiological Survey of an Italian Hight School Student Sample. In M. A. Carskadon, *Adolescent Sleep Patterns - Biological, Social, and Psychosocial Influences* (pp. 132-147). Cambridge University Press.
- Horne, J., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythm. *Int J Chronobiol*, 4, pp. 97-110.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Lavigne, G. (2006). *Ask the Expert. Pain and Sleep*. Retrieved 2010 from [www.sleepfoundation.org/hottopics/index.php?secid=14&id=127](http://www.sleepfoundation.org/hottopics/index.php?secid=14&id=127).
- Lundberg, U., Granqvist, M., Hansson, T., Magnusson, M., & Wallin, L. (1989). Psychological and physiological stress responses during repetitive work at an assembly line. *Work & Stress*, 3 (2), pp. 143-153.
- Mindell, J. A., Moline, M. L., Zendell, S., Brown, L., & Fry, J. (1994). Pediatricians and sleep disorders: training and practice. *Pediatrics*, 94 (2), pp. 194-200.

- Montplaisir, J., Nicolas, A., Godbout, R., & Walters, A. (2000). Restless legs syndrome and periodic limb movement during sleep. In M. Kryger, T. Roth, & W. Dement, *Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd ed.* (pp. 742-752). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Rapoport, J., Elkins, R., Langer, D., Sceery, W., Buchsbaum, M., Gillin, J., et al. (1981). Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *138* (2), pp. 1545-1554.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages in Human Subjects*. Los Angeles, CA: US Government Printing Office.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What we think and feel : a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnormal Child Psychol*, *6*, pp. 271-280.
- Roth, W., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., et al. (2008). Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*, *42* (3), pp. 205-212.
- Sloan, E. P., Maunder, R. G., Hunter, J. J., & Moldofsky, H. (2007). Insecure attachment is associated with the alpha-EEG anomaly during sleep. *Biopsychosocial Med* (1), p. 20.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary Manual. *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- Stampher, H. G. (1998). The relationship between psychiatric illness and the circadian pattern of heart rate. *Aust N Z J Psychiatry*, *32* (2), pp. 187-198.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003a). Psychometric properties of the French Canadian Version of the State-Trait-Anxiety Inventory for Children. *Educational Psychol Measure*, *63* (1), pp. 174-185.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003b). Reliability and validity of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale in a French-Canadian sample. *Psychol Assessment*, *15* (3), pp. 378-383.
- Verhulst, S., Schrauwen, N., De Backer, W., & Desager, K. (2006). First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*, *91* (3), pp. 233-237.
- Wolbeek, M., van Doornen, L., Kavelaars, A., & Heijnen, C. (2008). Predictors of persistent and new-onset fatigue in adolescents girls. *Pediatrics*, *121* (3), pp. e449-457.



Table 1. Characteristics of participants in the sleep laboratory

## A) Total groups

	Anxiety Disorder (AD) group Mean $\pm$ S.D.	Healthy Control (HC) group Mean $\pm$ S.D.	p
N	19	19	
Age (years)	12.9 $\pm$ 1.8	14.2 $\pm$ 2.2	n.s.
Male/Female	13 / 6	9 / 10	
BMI	21.0 $\pm$ 6.1	20.1 $\pm$ 3.1	n.s.

## B) From 19 participants in the AD group, 8 received daytime medication. Primary diagnosis, co-morbidity and medication are described below

Diagnosis	n	Co-morbidity	N	Medication	n	Dose (mg)
GAD	5	GST	1	Citalopram	2	20.0
SocPh	8	ADHD	3	Clonidine	2	0.1, 0.25
SAD	2	MDD	1	Fluoxetine	1	20.0
OCD	2	OCP	1	Lithium	1	600.0
AD.NOS	5	ODD	1	Methylphenidate	2	15.0, 37.0
PD	1			Mirtazapine	1	15.0
				Paroxetine	2	20.0, 40.0
				Pimozide	1	1
				Risperidone	3	0.5, 1.0

n: number of patients; n.s.: not significantly different; BMI: body mass index; GAD: generalized anxiety disorder. SocPh: social phobia; SAD: separation anxiety disorder; PDw/A: panic disorder with agoraphobia; OCD: obsessive-compulsive disorder; AD.NOS: anxiety disorder non-specific; GST: Gilles de la Tourette syndrome; ADHD: attention deficit with hyperactivity disorder; MDD: major depressive disorder; OCP: obsessive-compulsive personality; ODD: oppositional defiant disorder

Table 2. Polysomnographic macrostructure of sleep in children and adolescents with anxiety disorders (AD) compared to healthy controls (HC) (n=19) and AD patients with (n=8) and without (n=11) daytime medication (mean  $\pm$  S.D.).

	AD	HC	<i>p</i> AD vs HC	AD w Rx (n=8)	AD w/o Rx (n=11)	<i>p</i>
Sleep onset latency (min)	18.1 $\pm$ 15.2	10.8 $\pm$ 6.5	(*)	24.9 $\pm$ 15.7	13.2 $\pm$ 13.4	n.s.
Persistent sleep latency (min)	24.4 $\pm$ 21.0	12.7 $\pm$ 8.6	*	39.6 $\pm$ 20.7	13.3 $\pm$ 13.3	*
Total sleep time (min)	468.9 $\pm$ 55.1	515.4 $\pm$ 49.1	*	434.3 $\pm$ 34.8	494.0 $\pm$ 54.5	*
Awakenings (no.)	19.6 $\pm$ 6.3	26.6 $\pm$ 10.8	*	22.8 $\pm$ 6.3	17.4 $\pm$ 5.5	(*)
WASO (min.)	34.6 $\pm$ 28.9	20.2 $\pm$ 16.4	(*)	41.1 $\pm$ 29.8	29.9 $\pm$ 28.7	n.s.
Sleep efficiency (%)	93.0 $\pm$ 5.9	96.2 $\pm$ 3.0	*	91.5 $\pm$ 6.0	94.1 $\pm$ 5.9	n.s.
Stage 1 (min)	24.5 $\pm$ 9.7	31.9 $\pm$ 17.8	n.s.	30.0 $\pm$ 9.4	20.5 $\pm$ 8.0	*
Stage 2 (min)	256.3 $\pm$ 33.3	302.0 $\pm$ 33.2	*	247.7 $\pm$ 23.8	262.6 $\pm$ 38.7	n.s.
SWS (min)	97.8 $\pm$ 30.8	77.9 $\pm$ 33.5	(*)	78.5 $\pm$ 28.5	111.8 $\pm$ 24.9	*
REM sleep latency (min)	133.4 $\pm$ 68.3	87.5 $\pm$ 33.5	*	140.5 $\pm$ 73.6	128.2 $\pm$ 67.4	n.s.
REM sleep (min)	90.3 $\pm$ 22.9	103.5 $\pm$ 25.9	(*)	78.2 $\pm$ 19.6	99.1 $\pm$ 21.8	*
REM sleep periods (no.)	4.1 $\pm$ 1.1	5.2 $\pm$ 0.8	*	4.0 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 1.1	n.s.
REM sleep efficiency (%)	89.2 $\pm$ 6.8	87.4 $\pm$ 6.8	n.s.	93.4 $\pm$ 6.8	86.1 $\pm$ 5.1	*
PLMS index	9.7 $\pm$ 9.7	10.4 $\pm$ 7.0	n.s.	12.9 $\pm$ 12.1	7.4 $\pm$ 7.1	n.s.
AHI	2.1 $\pm$ 1.6	1.2 $\pm$ 0.9	*	3.3 $\pm$ 1.7	1.2 $\pm$ 0.9	*
MA index	5.5 $\pm$ 2.0	5.8 $\pm$ 2.1	n.s.	5.8 $\pm$ 2.0	5.3 $\pm$ 2.0	n.s.
MVT index	16.9 $\pm$ 6.2	19.2 $\pm$ 5.8	n.s.	15.7 $\pm$ 6.5	17.8 $\pm$ 6.1	n.s.
ODS event index	1.04 $\pm$ 1.5	0.95 $\pm$ 1.0	n.s.	0.5 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 1.8	n.s.
Mean HR (beats per min.)	73.7 $\pm$ 9.8	65.9 $\pm$ 7.3	*	72.1 $\pm$ 7.7	74.9 $\pm$ 11.4	n.s.

\*:  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s.: not significant; WASO: wake time after sleep onset; REM: rapid eye movement; SWS: slow wave sleep (stages 3 + 4); PLMS: periodic leg movements in sleep; AHI: apnea-hypopnea index; MA: micro-arousals; MVT: movement arousals; ODS: oxygen desaturation  $> 4\%$ ; HR: heart rate

Table 3. ANOVA comparing PSG of sleep macrostructure in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=19) and healthy controls (HC; n=19) during 2 consecutive nights. See Table 4 for post hoc analyses.

	Night	Group	Night X Group
Sleep onset latency (min)	n.s.	*	n.s.
Persistent sleep latency (min)	n.s.	n.s.	n.s.
Total sleep time (min)	*	*	n.s.
Awakening (no.)	n.s.	*	n.s.
WASO (min)	n.s.	*	n.s.
Sleep efficiency (%)	n.s.	*	n.s.
Stage 1 (min)	n.s.	n.s.	n.s.
*Stage 2 (min)	*	*	n.s.
SWS (min)	*	*	n.s.
REM sleep latency (min)	*	*	n.s.
REM sleep (min)	*	(*)	n.s.
REM sleep periods (no.)	*	(*)	n.s.
REM sleep efficiency (%)	n.s.	n.s.	n.s.
PLMS index	n.s.	n.s.	n.s.
AHI	n.s.	*	n.s.
MA index	*	n.s.	n.s.
MVT index	n.s.	n.s.	n.s.
ODS event index	n.s.	n.s.	n.s.

\*:  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s.: not significant; WASO: wake time after sleep onset; REM: rapid eye movement; SWS: slow wave sleep (stages 3 + 4); PLMS: periodic leg movements in sleep; AHI: apnea-hypopnea index; MA: micro-arousals; MVT: movement arousals; ODS: oxygen desaturation event  $> 4\%$

Table 4. Results of post hoc tests on the FNE in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=19) and healthy controls (HC; n=19).

	AD group (n=19)			HC group (n=19)		
	Night 1 Mean $\pm$ (SD)	Night 2 Mean $\pm$ (SD)	<i>p</i>	Night 1 Mean $\pm$ (SD)	Night 2 Mean $\pm$ (SD)	<i>p</i>
Sleep onset latency (min)	22.2 $\pm$ 12.2	18.1 $\pm$ 15.2	n.s.	16.7 $\pm$ 15.7	10.8 $\pm$ 6.5	n.s.
Total sleep time (min)	438.4 $\pm$ 67.1	468.9 $\pm$ 55.1	n.s.	465.7 $\pm$ 38.3	515.4 $\pm$ 49.1	*
Awakenings (no.)	19.4 $\pm$ 9.1	19.6 $\pm$ 6.3	n.s.	24.7 $\pm$ 12.0	26.6 $\pm$ 10.8	n.s.
WASO (min)	36.4 $\pm$ 29.0	34.6 $\pm$ 28.9	n.s.	25.1 $\pm$ 17.5	20.2 $\pm$ 16.4	n.s.
Sleep efficiency (%)	92.3 $\pm$ 6.1	93.0 $\pm$ 5.9	n.s.	95.0 $\pm$ 3.2	96.2 $\pm$ 3.0	n.s.
Stage 2 (min)	235.2 $\pm$ 47.0	256.3 $\pm$ 33.3	n.s.	275.2 $\pm$ 39.9	302.0 $\pm$ 33.2	*
SWS (min)	100.0 $\pm$ 31.0	97.8 $\pm$ 30.8	n.s.	79.5 $\pm$ 38.1	77.9 $\pm$ 33.5	n.s.
REM sleep latency (min)	167.9 $\pm$ 84.0	133.4 $\pm$ 68.3	n.s.	116.1 $\pm$ 61.9	87.5 $\pm$ 33.5	n.s.
REM sleep (min)	77.9 $\pm$ 27.1	90.3 $\pm$ 22.9	n.s.	85.3 $\pm$ 18.1	103.5 $\pm$ 25.9	*
REM sleep periods (no.)	3.6 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 1.1	n.s.	4.3 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 0.9	*
AHI	1.8 $\pm$ 1.4	2.1 $\pm$ 1.6	n.s.	1.4 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.9	n.s.
MA	4.3 $\pm$ 1.7	5.5 $\pm$ 2.0	n.s.	5.1 $\pm$ 1.9	5.8 $\pm$ 2.1	n.s.

\*:  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s.: not significant; WASO: wake time after sleep onset; REM: rapid eye movement; SWS: slow wave sleep (stages 3 + 4); AHI: apnea-hypopnea index; MA: micro-arousals

Table 5. Sleep questionnaires and SRPs in children and adolescents with anxiety disorders (AD; n=19) and healthy controls (HC; n=19)

	AD group Mean ± S.D.	HC group Mean ± S.D.	<i>p</i>
<b>Sleep schedule</b>			
Bedtime, weekdays (hh:mm)	21:26 ± 0.4	21:49 ± 0.3	*
Bedtime, weekends (hh:mm)	22:39 ± 1.1	23:14 ± 0.5	n.s.
Rise time, weekdays (hh:mm)	06:50 ± 0.4	07:07 ± 0.4	n.s.
Rise time, weekends (hh:mm)	09:09 ± 1.2	09:19 ± 1.2	n.s.
Sleep latency (min)	31.2 ± 21.5	17.1 ± 13.8	*
Sleep duration (min)	557.7 ± 22.5	557.3 ± 37.5	n.s.
Total sleep time (min)	486.7 ± 79.9	524.7 ± 37.6	(*)
Sleep efficiency (%)	87.4 ± 14.2	94.3 ± 5.0	(*)
<b>Morningness-Eveningness score</b>	49.7 ± 5.0	48.7 ± 5.2	n.s.
<b>SRP: % participants reporting</b>			<b>Chi<sup>2</sup></b>
Difficulties sleeping alone	95%	0%	*
Difficulties sleeping away from home	95%	0%	*
Long sleep latency	81%	81%	n.s.
Long sleep latency per week	59%	36%	n.s.
Presence of nightmares	62%	38%	n.s.
Presence of bad dreams	54%	46%	*
Not satisfied with sleep	56%	19%	n.s.
Non-refreshing sleep	56%	25%	n.s.
<b>Participants reporting at least 1 SRP (%)</b>	<b>67%</b>	<b>31%</b>	<b>*</b>

\*:  $p < 0.05$ ; (\*):  $p > 0.05 < 0.1$ ; n.s.: not significant; SRPs: sleep-related problems

Table 6. Anxiety scores of all participants in the AD group

		AD (6 F / 13 M) Mean $\pm$ (SD)	Norms* (160 F / 128 M) Mean $\pm$ (SD)
Manifest anxiety (1)	F	11.3 $\pm$ 3.9	9.7 $\pm$ 6.1
	M	12.4 $\pm$ 5.3	11.7 $\pm$ 6.3
Trait anxiety (2)	F	36.2 $\pm$ 9.3	30.4 $\pm$ 7.4
	M	39.5 $\pm$ 4.0	28.2 $\pm$ 6.8
State anxiety (2)	F	30.7 $\pm$ 3.6	27.6 $\pm$ 6.2
	M	31.8 $\pm$ 6.3	27.7 $\pm$ 6.4

\* = *Published norms for the same age group* (Turgeon & Chartrand, 2003b; Turgeon & Chartrand, 2003a; Bouvard, 2008). (1) French translation of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS); (2) French translation of the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC)