

Vermoeidheid en posttraumatische stressstoornis - een systematische review van de etiologie, de in stand houdende factoren en de behandeling

UNIVERSITY OF TWENTE.

Faculty of Behavioral Sciences

Studie programma	Psychologie
Specialisatie richting van de Master	Positieve Psychologie en technologie (PPT)
Auteur	Luisa Teixeira
Studentnummer	s1093290
Eerste supervisor	Dr. Peter Meulenbeek Psychology, Health & Technology
Tweede supervisor	Dr. Christina Bode Psychology, Health & Technology
Studiepunten	10 EC
Datum	15 september 2016

Abstract

Background: Posttraumatic stress disorder (PTSD) with a prevalence of 1 till 14 percent in the normal population and 3 till 58 percent in the group of at-risk individuals is not a rare disorder and sleep disorders are a common symptom. 70- 91 percent of patients with PTSD suffer from insomnia, 19-71 percent suffer from nightmares and the resulting fatigue. The kind of relationship between fatigue and PTSD, with regard to etiology, maintenance and treatment, remains unclear. For this reason, literature regarding this subject is targeted to explore the connections between PTSD and fatigue, using systematic review methods.

Methods: The literature search was conducted in the spring of 2016. In order to gain a broad understanding of the subject and due to the large definition for fatigue, not only fatigue is used but also synonyms, as well as related concepts such as exhaustion, sleepiness and sleep quality. Only published literature that contains information on PTSD, fatigue, etiology, maintenance, psycho- and pharmacotherapy is used. **Results:** It has been found that a volume change of the gray matter, and the hippocampus is associated with sleep problems. Further, an increase in the neurotransmitter nitric oxide / peroxynitrite is found in the brain after a traumatic event. These increases correlate with the development of PTSD symptoms including fatigue. Decreased cortisol level are found in PTSD patients, which is also found in patients with fatigue symptoms. Furthermore, it is found that there is an interaction between poor sleep and the emotions after a threatening event. This interaction effects the emotion, sleep duration and sleep quality of the patients and sleep problems are associated with the development of PTSD. When turned to psychotherapy, IRT combined with CGT- I, EMDR and physiologic sport therapy give good results. For Pharmacotherapy is pavorine hopeful because the drug also reduced both insomnia and nightmares. **Discussion / Conclusion:** This literature review can conclude that the relationship between PTSD and fatigue is now not enough studied because most studies focus only on sleeping not fatigue. However, there is evidence found for further studies for correlations of sleep and PTSD as well as for correlations of fatigue and PTSD.

Samenvatting

Achtergrond: Posttraumatische stressstoornis (PTSS) is met een prevalentie van 1 t/m 14 procent in de normale bevolking en 3 t/m 58 procent in de groep van de ‘at-risk’ individuen geen zeldzame aandoening. Slaapstoornissen zijn hiervan een veel voorkomend symptoom. 70 tot 91 procent van de patiënten met een PTSS hebben last van slapeloosheid en 19 tot 71 procent hebben last van herhaalde nachtmerries en de daaruit voorkomende vermoeidheid. Echter is het nog niet bewezen of er een samenhang bestaat tussen het ontstaan en in stand houden van een PTSS door vermoeidheid. Daarbij weet men nog niet welke rol vermoeidheid speelt bij de psychologische en farmacologische therapie van PTSS. Het doel van deze literatuurstudie is om met behulp van systematische review methoden de samenhang tussen een PTSS en vermoeidheid te onderzoeken. **Methode:** Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in de lente van 2016. In dit literatuuronderzoek is niet alleen vermoeidheid als zoekterm gebruikt maar ook gerelateerde concepten zoals uitputting, slaperigheid en slaapkwaliteit. Alleen gepubliceerde literatuur die informatie bevat over PTSS en de daarbij behorende concepten vermoeidheid, etiologie, in standhoudende factoren, psycho- en farmacotherapie is gebruikt voor dit onderzoek. **Resultaten:** Het is gevonden dat het volume van de grijze stof in de hersenen en de hippocampus in verband staan met slaapproblemen. Onderzoek heeft tevens aangetoond er na een traumatische gebeurtenis een verhoogde hoeveelheid van de neurotransmitter stikstofoxide/peroxynitriet in het brein van de mens gemeten kan worden. Deze verhoogde hoeveelheid neurotransmitter correleert met de ontwikkeling van PTSS-symptomen waaronder vermoeidheid. Bij sommige betrokkenen met een PTSS zijn ook verlaagde cortisollevels gemeten, deze lage levels vindt men tevens bij patiënten met vermoeidheidssymptomen. Er is verder vastgesteld dat er een wisselwerking bestaat tussen onvoldoende slaap en emoties na een bedreigende gebeurtenis. Deze wisselwerking beïnvloedt de emotionele verwerking, de slaapduur en de slaapkwaliteit van de betrokkenen. Dit kan vervolgens leiden tot het ontwikkelen van een PTSS. Bij psychotherapie bleek dat vooral de IRT in combinatie met de CGT –I, EMDR en de sport therapie goede resultaten opleveren. Bij de farmacotherapie bleek vooral pavezine hoopgevend omdat dit medicijn slapeloosheid en nachtmerries vermindert. **Discussie/conclusie:** Op basis van deze literatuurstudie kan worden geconcludeerd dat de relatie tussen een PTSS en vermoeidheid tot nu toe onvoldoende is onderzocht. De meeste studies richten zich alleen op slaapproblemen in plaats van vermoeidheid. Echter is er veel bewijs gevonden dat het belangrijk is zowel PTSS in verband met vermoeidheid, maar ook PTSS in verband met slaapproblemen verder te onderzoeken.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	5
2	Methode	10
2.1	Zoektermen	10
2.2	Literatuur screening en inclusie en exclusie	11
2.3	Data extractie	12
3	Resultaten	13
3.1	Onderzoekresultaten en karakteristieken van de studies	13
3.2	Etiologie van PTSS in verband met vermoeidheid	25
3.2.1	Fysiologische veranderingen	27
3.2.2	Emotionele verwerking van traumatische gebeurtenissen	30
3.2.3	Slaapkwaliteit en PTSS	31
3.3	In standhoudende factoren bij PTSS in verband met vermoeidheid	32
3.3.1	Slaapproblemen	32
3.3.2	Fysiologische veranderingen	33
3.4	Psychotherapie van PTSS in verband met vermoeidheid	34
3.4.1	Cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid	35
3.4.2	Imagery rehearsal therapy (IRT)	36
3.4.3	Eye Movement Desensitization Reprocessing therapie (EMDR)	37
3.4.4	Cognitive Processing Therapy (CPT) en Prolonged Exposure (PE) & slaapproblemen	38
3.4.5	Imaginal confrontation with nightmare contents (ICNC) or Imagery rescripting and rehearsal (IRR)	38
3.4.6	Sport voor PTSS- patiënten met slaapproblemen	39
3.5	Farmacotherapie in verband met PTSS en vermoeidheid	41
3.5.1	SSRI	41
3.5.2	Non SSRI	42
3.5.3	1-adrenoceptor antagonist	42
3.5.4	Andere medicijnen	42
3.5.5	Residuale symptomatologie	43

4	Discussie	45
4.1	Samenvatting van de evidentie	45
4.2	Etiologie.....	45
4.2.1	Fysiologische veranderingen.....	45
4.2.2	Emotionele verwerking	48
4.2.3	Slaapproblemen	48
4.3	In standhoudende factoren van vermoeidheid in PTSS.....	49
4.3.1	Slaapproblemen	49
4.3.2	Fysiologische veranderingen.....	50
4.4	Psychotherapie voor PTSS met vermoeidheid	50
4.5	Farmacologische therapie voor PTSS met vermoeidheid.....	51
4.6	Methodologische reflectie en theoretische implicaties.....	52
4.6.1	Het concept van vermoeidheid	52
4.6.2	Variaties van de studies	53
4.6.3	Bias.....	53
4.6.4	Conclusie voor vervolgstudies	54
4.6.5	Conclusie voor de Praktijk	56
5	Conclusie.....	57
6	Referenties	58

1 Inleiding

Posttraumatische stressstoornis (PTSS) is een psychische aandoening die wordt veroorzaakt door een traumatische ervaring zoals een ernstige verwonding, seksueel geweld en of een bijna - doodervaring (Saß, Wittchen & Zaudig, 1996). Vaak wordt PTSS gediagnosticeerd bij soldaten. In Afghanistan en Irak zijn vanaf 2001 tot 2008 meer dan 1.6 miljoen Amerikaanse militairen ingezet. 21% van de soldaten die in dit tijdsbestek in deze landen hebben gediend, hebben na hun inzet PTSS ontwikkeld (Ulmer, Edinger & Calhoun, 2011). Ook slachtoffers van seksueel misbruik, geweld, en het ervaren van verkrachting, ontvoering, gijzeling, terrorisme, marteling, natuurrampen, ongevallen en/of de diagnose van een levensbedreigende ziekte kunnen PTSS ontwikkelen (Nutt, 2000). Posttraumatische stress stoornis is een ernstige aandoening voor de betrokkenen en beperkt ze in bijna alle activiteiten in hun dagelijkse leven. De betrokkenen lopen een hoog risico om zelfmoord te plegen, laten vaak zelfbeschadigend gedrag zien en hebben problemen om zich te concentreren of lopen door zelfmedicatie van alcohol of drugs een verhoogd risico om een verslaving te ontwikkelen (Keane et al., 1989). Als de betrokkene slachtoffer is geweest van seksueel misbruik zijn ook seksuele problemen mogelijk. Factoren die het risico op het ontwikkelen van een PTSS verhogen zijn een hogere leeftijd, lager onderwijs en de ervaring van meer traumatische gebeurtenissen (Priebe et al. 2009). Verder lijken vrouwen een dubbel zo hoog risico te hebben op het ontwikkelen van een PTSS (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes & Nelson, 1995). De aandoening duurt bij de helft van de patiënten langer dan één jaar en bij een derde van de patiënten langer dan 10 jaar (Breslau & Davis, 1992). Met een prevalentie van 1 t/m 14 procent in de normale bevolking en 3 t/m 58 procent in de groep van de ‘at-risk’ individuen, zoals soldaten, is PTSS in psychische klinieken geen zeldzaam verschijnsel (Yehuda, Marshall & Giller, 1998). Slaapstoornissen zijn een vaak voorkomend symptoom van PTSS. Zo was het hebben van slaapproblemen het meest voorkomende symptoom bij de mensen die in 1995 de aardbeving in Hanshin in Japan hebben overleefd (Kato, Asukai, Miyake, Minakawa & Nishiyama, 1996) en ook het meest voorkomende symptoom van de overlevenden van de Holocaust (Kuch & Cox, 1992). Recentere studies tonen aan dat 70- 91 procent van de patiënten met PTSS problemen hebben om in slaap te vallen. Afhankelijk van de ernst van de aandoening en het beleefde geweld klagen 19-71% van de PTSS- patiënten ook over repeterende nachtmerries (Maher, Rego & Asnis, 2006). Veel veteranen rapporteren ook een al geheel gevoel van vermoeidheid (Fries, & Kirschbaum, 2009). Deze dagelijkse vermoeid kan leiden tot een verminderde ‘daytime coping’, hierdoor kan de betrokkene slechter met problemen of

stress omgaan, wat weer kan resulteren in het vermijden van trauma gerelateerde signalen (Rothbaum & Mellman, 2001). De traumatische gebeurtenis wordt tijdens de nachtmerrie herbeleefd wat kan leiden tot het versterken van de traumatische gebeurtenis (Rothbaum & Mellman, 2001). Tot slot hebben meerdere experimentele studies uitgewezen dat een te kort aan slaap en de daaruit resulterende vermoeidheid de angst vaak verhoogt (Short et al., 2009 en Sagaspe et al., 2006).

Slaapproblemen hangen nauw samen met de typische symptomen van PTSS. De volgende symptomen zijn typische PTSS-symptomen: herbeleving van een traumatische gebeurtenis, vermijding van gebeurtenissen gerelateerd aan de traumatische ervaring, negatieve gedachten, negatieve emoties en hyperactiviteit die als direct gevolg van de traumatische ervaring zijn ontstaan. Om PTSS te diagnosticeren is het belangrijk dat deze symptomen langer dan een maand aanwezig zijn en dat de klachten niet worden toegewezen aan een somatische aandoening of middelenmisbruik (Saß, Wittchen & Zaudig, 1996). Hierna worden deze symptomen herbeleving, vermijding, negatieve gedachten en negatieve emoties en hyperactivatie in samenhang met vermoeidheid uitgelegd.

Herbeleving houdt in dat de patiënt last heeft van herhaalde en opdringende herinneringen. Herbeleving kan plaats vinden in de dromen van de patiënten, zo beleven zij nachtmerries die gerelateerd zijn aan de bedreigende herinneringen. Tijdens deze herbelevingen handelen of voelen de patiënten alsof de traumatische gebeurtenis opnieuw plaats vindt. De patiënten kunnen heftige emoties ervaren tijdens een herbeleving, soms ook gevolgd door lichamelijke reacties (Saß et al., 1996). Vooral nachtmerries zijn een veel voorkomend symptoom. Zo hebben 17-91 procent van de patiënten met een PTSS last van nachtmerries (dit is wel afhankelijk van de ernst van de PTSS en/of de ervaren geweld). Uit angst om weer een nachtmerrie te beleven leiden veel betrokkenen onder slapeloosheid of kunnen na het beleven van een nachtmerrie niet meer in slaap vallen. Dit heeft vaak vermoeidheid tot gevolg. Vermijding houdt in dat de patiënt gedachten, gevoelens, plaatsen, mensen of situaties uit de weg gaat die hem aan het trauma kunnen herinneren. Maar ook het vermijden van slaap uit angst weer een nachtmerrie te beleven of niet waakzaam te zijn hoort hierbij. Deze symptomen, negatieve gedachten en stemming houden in dat de patiënten negatieve gedachten over de wereld en zichzelf ontwikkelen en problemen hebben met hun zelfvertrouwen. Ook vermijden ze gedachten over de consequentie en oorzaak van de traumatische gebeurtenis, omdat ze negatieve emoties ervaren zoals schaamte, angst en woede. Verder hebben ze vaak minder

interesse in dingen die ze vroeger met plezier deden en nemen minder deel aan activiteiten die ze vroeger graag deden, zij voelen zich vreemd en niet in staat positieve emoties te ervaren (Saß et al., 1996). Dit houdt in dat ze bijvoorbeeld zouden kunnen stoppen met sociale activiteiten en fysieke activiteiten zoals sporten. Dit kan dan weer vermoeidheid bevorderen. Tot slot houdt hyperactiviteit in dat patiënten met PTSS snel geïrriteerd raken en vaak woede-uitbarstingen hebben. Ook zijn ze roekeloos en vertonen ze zelfdestructief gedrag. Verder zijn ze hyperalert, overdreven angstig, klagen ze over concentratie- en slaapproblemen (Saß et al., 1996). Hieronder vallen ook het moeilijk inslaap komen en ervaren zij problemen met doorslapen (Maher et al., 2006), wat net als bij nachtmerries tot vermoeidheid kan leiden.

Het bovenstaande toont aan dat alle symptomen direct of indirect verband hebben met het subjectief door de betrokkene ervaren vermoeidheid. Echter is in de DSM IV vermoeidheid niet als etiologische of in standhoudende factor voor PTSS genoemd (Saß et al., 1996). Bij andere psychische aandoeningen is de comorbiditeit met vermoeidheid al bewezen, zoals bij het chronischevermoeidheidssyndroom, depressie maar ook bij angstklachten. Volgens de DSM IV is vermoeidheid geen diagnostisch criterium van PTSS, hoewel slaapproblemen in twee symptoom categorieën als criteria worden geclassificeert (Saß et al., 1996). Verder blijkt uit verschillende studies dat er een sterke samenhang bestaat tussen het ervaren van traumasymptomen en vermoeidheidsymptomen (Asmundson et al., 2002). Bovendien hebben Hanwella, Jayasekera & de Silva (2014) in hun studie over soldaten uit Srilanka vastgesteld dat vooral de soldaten die onder vermoeidheidssymptomen leiden soldaten zijn die ernstige gevechten hebben meegemaakt. Ook vonden Hanwella, Jayasekera & de Silva (2014) dat vermoeidheid bij deze soldaten tot aanzienlijke functionele stoornissen leiden, zelfs na correctie voor psychologische comorbiditeit. Het is belangrijk om meer te weten te komen over de samenhang tussen vermoeidheid en PTSS met betrekking tot de etiologie en de in standhoudende factor(en).

Voor de behandeling van de patiënten met PTSS zijn de aanbevolen therapieën Cognitieve Gedragstherapie (CGT) en Eye movement desensitization and reprocessing therapie (EMDR) (Saß et al., 1996). Echter gaan deze therapieën niet dieper in op de vermoeidheid of de slaapproblemen van de patiënten (Saß et al. 1996). Er wordt ervan uit gegaan dat als het trauma behandeld wordt ook de slaapproblemen van de patiënten verdwijnen. Echter blijven die slaapproblemen en de vermoeidheid bij vele betrokkenen ook na een succesvolle behandeling bestaan (Cooper & Clum, 1989). Ook bij de farmacologische therapie voor PTSS

wordt er volgens Spoormaker & Montgomery (2008) weinig focus gelegd op de slaapproblemen van de patiënten. Om deze reden is het nodig meer te weten te komen over de rol die vermoeidheid speelt bij de psychologische en farmacologische therapie voor PTSS.

PTSS is in de DSM IV een gedefinieerde aandoening met eenduidige criteria voor de diagnose en eenduidige symptomen die die betrokkene moet vertonen. Vermoeidheid is niet een van de symptomen die een persoon moet vertonen om gediagnostiseerd te worden met PTSS. Om te onderzoeken of er een samenhang bestaat tussen vermoeidheid en PTSS is het nodig vermoeidheid te definiëren. Iedereen kent het gevoel van vermoeidheid echter is er in de wetenschap tot nu toe geen eenduidig definitie voor dit gevoel gevonden (Shen et al., 2006). Daardoor zijn er over de jaren heen veel verschillende definities ontstaan. Sommige van deze bestaande definities van vermoeidheid definiëren de term vanuit het perspectief van de bron, vermoeidheid kan het resultaat van een eerdere inspanning zijn, terwijl anderen het vanuit een gedragsmatig perspectief bekijken en zich beperken tot behandeling van vermoeidheid als een verslechtering van de prestatie van de patiënt (Shen et al., 2006). Andere aanpakken definiëren acuut optredend vermoeidheid als normale vermoeidheid die bij gezonde mensen het lichaam beschermd voor uitputting. In tegenstelling tot pathologische vermoeidheid wordt ook chronische vermoeidheid genoemd. Chronische vermoeidheid wordt gedefinieerd als abnormaal of overmatige, langdurige vermoeidheid zonder een duidelijk begin (Shen et al., 2006). Chronische vermoeidheid verlicht niet door rust en heeft invloed op het dagelijks leven en de kwaliteit van het leven van de betrokkenen. Verder wordt er onderscheid gemaakt tussen psychologische en fysieke vermoeidheid. Psychische vermoeidheid heeft invloed op de motivatie van de betrokkenen en is geassocieerd met stress en emotionele ervaringen zoals angsten en depressie. Lichamelijke vermoeidheid is gedefinieerd als een verlies van de maximale capaciteit tijdens activiteiten en is geassocieerd met fysieke ziektes (Shen et al., 2006). Ook wordt onderscheid gemaakt tussen normale, chronische, lichamelijke en psychische vermoeidheid. Hoewel er vele pogingen ondernomen zijn om een eenvoudige definitie op te stellen, is er nog steeds veel onenigheid over vermoeidheid en hoe dit uiteindelijk gedefinieerd zou moeten zijn. Dit komt onder andere doordat vermoeidheid vaak met andere symptomen en ziektes optreedt en daarom vaak niet los door de artsen gediagnosticeerd wordt. Patiënten rapporteren vermoeidheid ook niet vaak los van andere klachten (Shen et al., 2006). Verder blijkt dat de terminologie van vermoeidheid zowel bij de artsen, onderzoekers als bij de patiënten niet duidelijk te zijn. Zo lijken verschillende termen hetzelfde construct te beschrijven, deze variëren van vermoeidheid, uitputting, gebrek aan energie tot slaperigheid.

Ook wordt vermoeidheid vaak samen met slaapproblemen genoemd. Vermoeidheid is vaak een resultaat van slechte, onvoldoende of onderbroken slaap, slaaploosheid, of nachtmerries, zoals ze bijvoorbeeld ook vaak optreden bij patiënten met PTSS (Shen et al., 2006). Daarom worden ook de termen met betrekking tot slaapkwaliteit in deze studie geïntegreerd.

Het wordt duidelijk dat vermoeidheid zich in vele vormen uit. Vermoeidheid wordt met een breed spectrum aan synoniemen beschreven die ook nauw samenhangen met slaap. Voor deze studie is het van belang dat vermoeidheid niet hetzelfde als slaapproblemen maar een gevolg kan zijn van slaapproblemen. Onderzoeken naar slaapproblemen analyseren vermoeidheid dus alleen indirect. Om causale verbanden te leggen tussen PTSS en vermoeidheid moet vermoeidheid echter direct geanalyseerd worden.

Er bestaat nog onzekerheid of er een samenhang bestaat tussen het ontstaan en in stand houden van PTSS door vermoeidheid. Verder zijn er onduidelijkheden over welke rol vermoeidheid speelt bij de psychologische en farmacologische therapie van PTSS. Het doel van deze literatuurstudie is om met behulp van systematische review methoden de samenhangen tussen PTSS en vermoeidheid te onderzoeken. Om dit doel te onderzoeken wordt onderzocht of vermoeidheid een rol speelt bij de ontwikkeling en instandhouding van PTSS en in hoeverre rekening wordt gehouden met vermoeidheid bij de psychologische en farmacologische therapie van PTSS.

Zo volgt uit bovenstaande de hoofdvraag:

- In hoeverre bestaat er een samenhang tussen vermoeidheid en PTSS?

Om deze vraag te beantwoorden wordt in deze studie de hoofdvraag onderverdeeld in 4 subvragen:

- In hoeverre is vermoeidheid gerelateerd aan het ontstaan van PTSS?
- In hoeverre is vermoeidheid gerelateerd aan de in standhoudende factoren van PTSS?
- Welke rol speelt vermoeidheid bij de psychotherapie van PTSS?
- Welke rol speelt vermoeidheid bij de farmacologische therapie van PTSS?

2 Methode

Literatuuronderzoek is gedaan om te onderzoeken of er samenhang is tussen PTSS en vermoeidheid. Ook is er gekeken of vermoeidheid een rol speelt bij het ontstaan en instant houden van PTSS en in hoeverre rekening wordt gehouden met vermoeidheid bij de psychologische en farmacologische therapie van PTSS.

Verder is er gebruik gemaakt van Systematic review methoden om de evidente database voor de catalogoog te verzamelen. De zoek van Engelstalige literatuur is uitgevoerd in de lente van 2016. Er is gebruik gemaakt van de zoekmachines: Scopus, Science Direc, Pubmedt en Psyc Net. De zoektocht was beperkt tot artikelen, reviews en boeken gepubliceerd in de jaren tussen 2000 tot 2016. Door andere bronnen zijn geen literatuur gevonden.

2.1 Zoektermen

Als zoektermen zijn gebruikt vermoeidheid en synoniemen voor vermoeidheid, zoals uitputting en gebrek aan energie. Door de nauwe samenhang tussen slechte slaap en vermoeidheid zijn ook termen gebruikt die gerelateerd zijn aan slaapproblemen zoals slaapkwaliteit en slaperigheid. Omdat de gezochte artikelen in het Engels zijn, zijn alle zoektermen met hulp van een woordenboek naar het Engels vertaald. Zo was de hoofdterm posttraumatisch stress disorder gecombineerd met de zoektermen: fatigue, tiredness, exhaustion, lack of energy, quality of sleep en sleepiness. Per onderzoeksvraag zijn er de zoektermen etiology, maintenance, psychotherapy of pharmacology therapy toegevoegd. Om de zoektermen te combineren is gebruik gemaakt van de operator 'AND'. Ook is er gebruik gemaakt van haakjes, zodat zoekmachines het begrip 'posttraumatisch stress stoornis' als één woord behandelen en als losse woorden. Verder moesten de zoektermen in de abstract, titel of in de trefwoorden voorkomen. Dit verhoogt de kans om relevante artikelen over PTSS en vermoeidheid te vinden. Alle combinaties van de hoofdterm en de zoektermen gelieerd aan de onderzoeksvraag staan in.

Tabel 1: Overzicht van hoofdtermen en zoektermen voor de onderzoeksvragen

Hoofdterm	Zoekterm	Combinatie onderzoeksvragen (AND)
Posttraumatic stress disorder	Fatigue	“Posttraumatic stress disorder” AND Fatigue*
Posttraumatic stress disorder	Exhaustion	“Posttraumatic stress disorder” AND Exhaustion*
Posttraumatic stress disorder	Tiredness	“Posttraumatic stress disorder” AND Tiredness*
Posttraumatic stress disorder	Lack of energy	“Posttraumatic stress disorder” AND Lack of energy*
Posttraumatic stress disorder	Quality of sleep	“Posttraumatic stress disorder” AND Quality of sleep*
Posttraumatic stress disorder	Sleepiness	“Posttraumatic stress disorder” AND Sleepiness*

*Extra zoektermen voor iedere subvraag: etiology of maintenance of psychotherapy of pharmacology therapy

2.2 Literatuur screening en inclusie en exclusie

De literatuur screening was uitgevoerd op twee niveaus. Tijdens niveau één zijn de volgende criteria gebruikt om artikelen uit te sluiten: niet verschijnen van de zoektermen in de abstract, titel of in de trefwoorden, alle artikelen met een andere taal dan Engels, iedere andere literatuur dan artikelen, reviews en boeken, niet gepubliceerd tussen 2000 en 2016, studies met patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) artikelen over traumatic brain injuries, middelengebruik zoals alcohol, drugs etc., en studies over somatische ziektes in verband met vermoeidheid en/of PTSS. Deze artikelen worden buiten beschouwing gelaten omdat deze aandoeningen ook invloed kunnen hebben op de vermoeidheid van de patiënten en zo niet het directe verband tussen PTSS en vermoeidheid onderzocht kan worden. De artikelen die bij de zoekmachine ‘Scopus’ onder de hoofdcategorie ‘Physical Sciences’ vallen zijn niet relevant omdat het artikelen zijn uit de domeinen van de wiskunde, natuurkunde, engineering en chemie.

Vervolgens zijn de artikelen die geaccepteerd zijn op niveau één gecontroleerd op duplicaten. Daarna werden van alle artikelen de full tekstversie opgezocht. Voor screening niveau twee was het belangrijk dat de geaccepteerde artikelen informatie bevatten over PTSS en ten minste een

van de volgende concepten: vermoeidheid en/of de bijhorende concepten, informatie over de etiologie en/of in standhoudende factoren van PTSS in samenhang met vermoeidheid en bijhorende concepten en/of informatie over de vermoeidheid en/of bijhorende concepten in samenhang met de behandeling van PTSS, zowel in de psychotherapie als ook in de farmacologische therapie. De studiepopulatie en studiesample moeten participanten bevatten die ten eerste diagnosticeert zijn met PTSS en ten tweede symptomen van vermoeidheid vertonen.

2.3 Data extractie

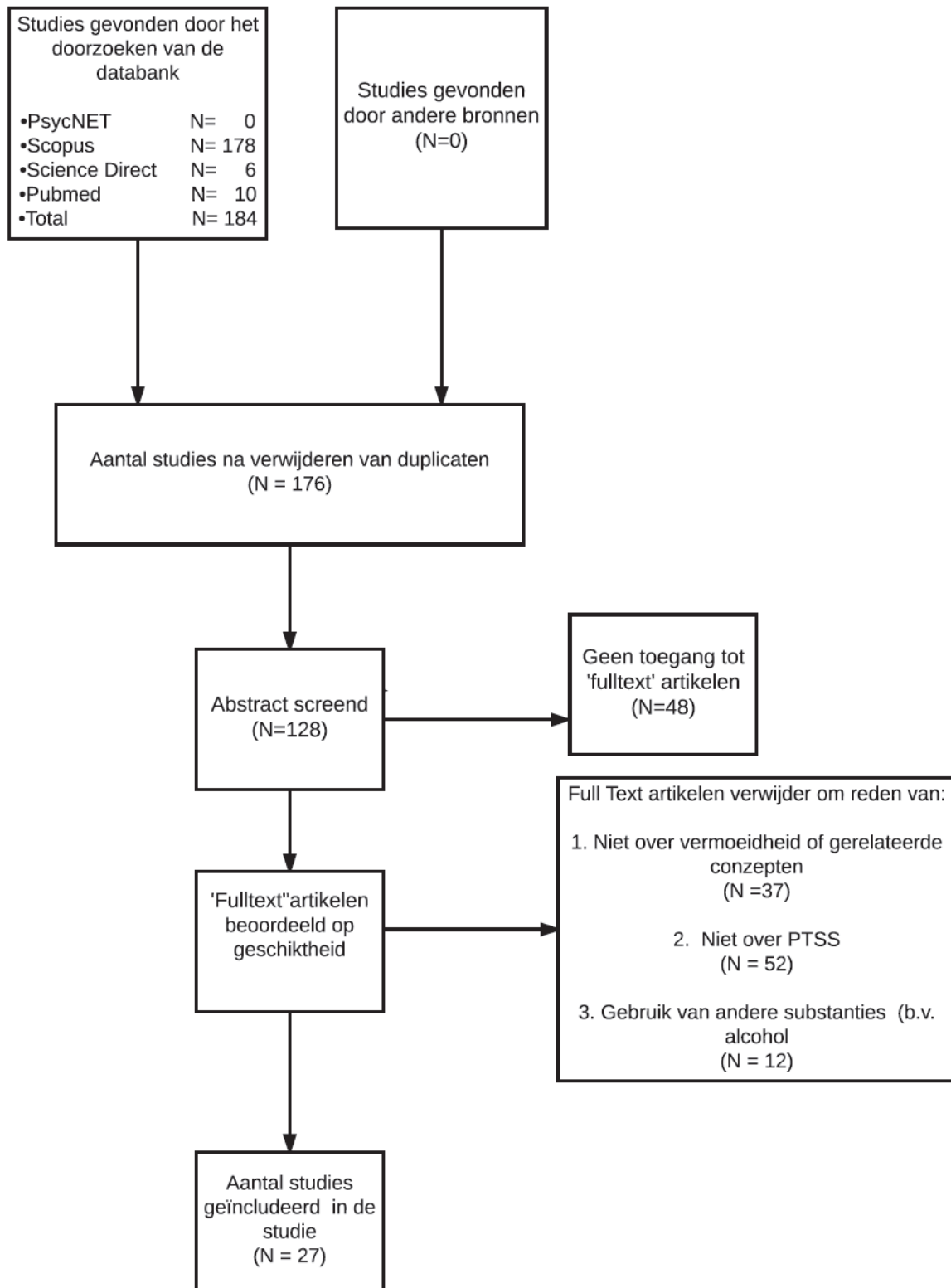
Ieder artikel is zorgvuldig gelezen en de data is geëxtraheerd. De volgende gegevens van de artikelen zijn samengevat in tabel 2: a) de naam van de studie en auteurs, publicatiedatum, locatie, de bron van het artikel als boek of journaal, b) de beschrijving van het artikel, study design en details van de interventie en c) karakteristieken van de sample, zoals sample size van de studie en studie populatie. De extraheerde data werd samengevat in tabel 2.

3 Resultaten

3.1 Onderzoekresultaten en karakteristieken van de studies

Door gebruik te maken van de zoektermen en hun combinaties zijn 27 artikelen gevonden die in deze literatuurstudie zijn opgenomen. Om het proces van besluitneming op basis van de bestaande criteria duidelijk te maken is er een flowchart gecreëerd

Van de 27 artikelen die in deze studie zijn opgenomen zijn er zes daarvan literatuur reviews, drie journalartikelen, twee longitudinale studies, drie meta-analyses en drie randomized controlled trials. Andere onderzoeksdesigns die maar één keer voor komen en de resultaten in gedeeld per onderzoeksvraag worden weergegeven in Tabel 2. Verder zijn er artikelen van vier verschillende continenten gebruikt. Achttien artikelen komen uit de Verenigde Staten van America Twee artikelen, twee uit Australia, twee uit New Mexico, twee uit Zwitserland, één uit Duitsland, één uit Brazilië, en één uit Nederland. De diversiteit van de landen van auteurschap geeft een indruk van de globale relevantie van het onderwerp van deze studie. Verder bevatten de artikelen verschillende studie-populaties. In zes artikelen wordt er onderzoek gedaan met patiënten met PTSS, in vier artikelen wordt er een onderzoek gedaan onder veteranen met PTSS, in twee onderzoeken wordt er een onderzoek gedaan met veteranen in het algemeen, twee artikelen gaan over vrouwen met PTSS en één artikel gaat over patiënten op zoek naar een behandeling voor PTSS. Karakteristieken van de gevonden artikelen zijn gesorteerd op achternaam van de auteurs in tabel 2 te vinden.



Figuur 1. *Selectieproces artikelen in een flowchart*

Tabel 2. *Karakteristieken van de 27 includeerden studies*

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Aurora et al.	2010	New York	Best Practice Guide for the Treatment of Nightmare Disorder in Adults	nvt	nvt	Literature review
Asarnow, Soehner & Harvey	2013	Berkeley	Circadian rhythms and psychiatric illness	nvt	nvt	Literature review
Bajor, Nectara Ticlea & Osser	2011	Boston	The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program. An Update on Posttraumatic Stress Disorder	nvt	nvt	Literature review
Belleville, Guay & Marchand	2009	Montreal	Impact of sleep disturbances on PTSD symptoms and perceived health	Vrijwilliger op zoek naar een behandeling PTSS	N= 92	Journalartikel

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproef grootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Casement & Swanson	2012	Boston	A meta-analysis of imagery rehearsal for post-trauma nightmares: Effects on nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress	nvt	nvt	Metaanalyse
Chao, Mohlenhoff, Weiner & Neylan	2014	San Francisco	Associations between subjective sleep quality and brain volume in gulf war veterans	Gulf War Veterans	N= 144	Cross-sectional
Cook, Harb, Gehrman, Forbes & Ross	2010		Imagery rehearsal for posttraumatic nightmares: A randomized controlled trial	Mannelijke Vietnam veteranen met PTSS	N= 124	A randomized controlled trial

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Davidson et al.	2001	Durham	Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder.	Patienten met PTSS	N= 208	Multicenter double-blind comparison study
Ehlert, Gaab & Heinrichs	2001	Zurich	Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus – pituitary – adrenal axis	Nvt	Nvt	Literature review
Gutner, Casement, Stavitsk & Resick	2013	Boston	Change in sleep symptoms across Cognitive Processing Therapy and Prolonged Exposure: A longitudinal perspective	Vrouwelijke slachtoffers seksuele geweld met PTSS	N= 171	A longitudinal perspective study

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Hansen et al.	2013	Frankfurt	Efficacy of psychological interventions aiming to reduce chronic nightmares: A meta-analysis	nvt	nvt	Metanalyse
Krakov et al.	2001	New Mexico	An open-label trial of evidence-based cognitive behavior therapy for nightmares and insomnia in crime victims with PTSD	Patiënten met PTSS	N=62	Open label trail
Krakov et al.	2001	New Mexico	Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial	Vrouwen met PTSS	N=168	A randomized controlled trail

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Koffel, Polusny, Arbisi & Erbes	2013	Minneapolis	Pre-deployment daytime and nighttime sleep complaints as predictors of post-deployment PTSD and depression in National Guard troops	National Guard Soldaten uit een Brigade Combat Team ingezet in Irak van maart 2006 tot juli 2007	N= 522 (172)	Longitudinal study
Lu, Wagner, Van Male, Whitehead & Boehnlein	2009	Portland	Imagery rehearsal therapy for posttraumatic nightmares in U.S. veterans	Mannelijke Amerikaanse veteranen met PTSS en trauma gerelateerde nachtmerrie	N= 15 (59)	Journalartikel
Maher, Rego & Asnis	2006	New York	Sleep Disturbances in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder Epidemiology, Impact and Approaches to Management	nvt	nvt	Literature review

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie Ontwerp</i>
Meyerhoff Mon, Metzler & Neylan	2014	San Francisco	Cortical gamma-Aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality	Patiënten met PTSS en trauma- exposed patiënten zonder PTSS	N= 27 patiënten met PTSS and 18 controls	Laboratory study
Mohlenhoff et al.	2014	San Francisco,	Are hippocampal size differences in posttraumatic stress disorder mediated by sleep pathology	Deelnemers geworven via een lijst van Golfoorlog veteranen	N= 136	Literature review

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Pall	2001	Washington	Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrit	nvt	nvt	Reviewartikel
Raboni, Alonso & Suchecki	2014	São Paulo	Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing	11 gezonde controlepersonen en 13 PTSS- patiënten	N= 24	Matched control trials
Revel et al.	2009	Basel	Rodent models of insomnia: A review of experimental procedures that induce sleep disturbances	nvt	nvt	Journalartikel

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Rosenbaum, Sherrington & Tiedemann	2015	Sydney	Exercise augmentation compared with usual care for post-traumatic stress disorder a randomized controlled trial	Deelnemers met een DSM-IV-TR diagnose van primaire PTSS	N= 81	Randomized controlled trial
Seda et al.	2015	San Diego	Comparative Meta-Analysis of Prazosin and Imagery Rehearsal Therapy for Nightmare Frequency, Sleep Quality, and Posttraumatic Stress	nvt	nvt	Metaanalyse

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Talbot et al.	2014	San Francisco	Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial	Volwassene met PTSS, die voldoen aan de diagnostische criteria voor slapeloosheid	N= 45	Randomized controlled trial
Taylor & Pruiksma	2014	San Antonio	Cognitive and behavioural therapy for insomnia (CBT-I) in psychiatric populations: A systematic review.	nvt	nvt	A systematic review
Ulmer, Edinger & Calhoun	2011	Durham	A Multi-Component Cognitive- Behavioral Intervention for Sleep Disturbance in Veterans with PTSD: A Pilot Study	veteranen voldoen aan de criteria voor PTSS	N= 22	Randomized parallel group experimental design

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar van publicatie</i>	<i>Locatie</i>	<i>Titel</i>	<i>Studie populatie</i>	<i>Steekproefgrootte</i>	<i>Studie ontwerp</i>
Van Liempt et al.	2013	Utrecht	Impact of impaired sleep on the development of PTSD Symptoms in combat veterans: a prospective longitudinal cohort study	Nederlandse militairen voorafgaand aan de militaire inzet in Afghanistan. PTSS-symptomen werden beoordeeld op 6 maanden postdeployment.	N=453	Prospective longitudinal cohort study

3.2 Etiologie van PTSS in verband met vermoeidheid

Het systematische literatuuronderzoek met betrekking tot de eerste subvraag over de etiologische samenhang tussen vermoeidheid en PTSS laat zien dat er over dit onderwerp verschillende hypothesen en ideeën bestaan. Van de in dit onderzoek opgenomen artikelen bevatten 10 artikelen informatie over deze subvraag. Ze behandelen drie domeinen, ten eerste, de fysiologische veranderingen, ten tweede de emotionele verwerking en ten derde de slaapkwaliteit van de betrokkenen met PTSS. Alle drie deze domeinen zijn in samenhang met vermoeidheid onderzocht. Zo houden zich vier artikelen bezig met de fysiologische veranderingen in verband met PTSS zoals hormonale en chemische veranderingen in het brein en het lichaam. Twee artikelen behandelen de invloed van de wisselwerking tussen slaap en traumatische gebeurtenissen op de emoties en vier van de tien artikelen zijn vooral gefocust op slechte of onderbroken slaap en de consequenties ervan voor de betrokkenen met PTSS.

Vanwege de complexiteit van de drie domeinen worden deze hier voor de overzichtelijkheid kort samengevat. Na deze samenvatting worden de resultaten uitgebreider besproken. Samengevat is voor de etiologische samenhang van vermoeidheid en PTSS gevonden dat zowel de fysiologische veranderingen in het geheugen, de emotionele verwerking en de slaapkwaliteit samenhangen met het ontwikkelen van PTSS. Onderzoeken hebben aangetoond dat een verandert volume van de grijze massa en de hippocampus in verband staan met slaapproblemen en daardoor de kans op het ontwikkelen van PTSS kan vergroten. Echter is deze samenhang alleen in een van de twee studies gevonden en de wetenschappers konden ook niet vinden of deze veranderingen voor of na een traumatische gebeurtenis zijn opgetreden. Het is dus nog onzeker of deze veranderingen een etiologische factor zijn of een in standhoudende factor. Verder tonen andere artikelen aan dat na een traumatische gebeurtenis een verhoging van neurotransmitters gemeten kan worden die correleren met de angstreacties van patiënten met PTSS en het ontwikkelen van verschillende symptomen waaronder ook vermoeidheid. Maar slechts één studie impliceert ook een causaal verband tussen de verhoging van de neurotransmitters en het ontwikkelen van de symptomen te hebben gevonden. Een laag cortisollevel die bij sommige patiënten met PTSS optreedt hangt nauw samen met vermoeidheidssyndromen. Ook bleek uit de artikelen dat slaapproblemen aan de ene kant de emotionele verwerking van bedreigende of traumatiserende gebeurtenissen kan blokkeren maar aan de andere kant kunnen emoties na deze gebeurtenissen ook de slaapduur en de slaapkwaliteit verstoren. Verder bleek dat slaapproblemen die samenhangen met het ontwikkelen met PTSS en de ervaren insomnia van de betrokkenen met PTSS niet hetzelfde is

als de insomnia die betrokkenen met bijvoorbeeld depressie ervaren. Twee artikelen leggen het verband tussen de fysiologische veranderingen en vermoeidheid, alle andere artikelen onderzoeken PTSS in verband met slechte of onderbroken slaap. Alle bevindingen worden gesorteerd per auteur (tabel 3).

Tabel 3. *Resultaten voor de Etiologie*

<i>Auteur</i>	<i>Resultaten</i>
Chao et al. (2014)	Slechte slaapkwaliteit werd geassocieerd met een verminderde totale corticale en regionale frontale kwab volume onafhankelijk van comorbide psychiatrische aandoeningen
Ehlert (2001)	PTSS lijkt samen te hangen met een verminderde activiteit van de HPA as
Koffel et al. (2013)	Overdag en nachtelijke slaap klachten zijn een risicofactor voor internaliserende aandoeningen zoals PTSS en depressie
Mohlenhoff et al. (2014)	Noch PTSS noch slecht slapen werd geassocieerd met een lagere hippocampus volume
Pall (2001)	Na een traumatische gebeurtenis kan een verhoging van de neurotransmitter stikstofoxide/ peroxynitriet in het brein gemeten worden. Deze zijn gecorreleerd aan de angstreacties bij patiënten met PTSS en de ontwikkelen van verschillende symptomen
Revel et al. (2009)	Hoog level van stress na traumatische gebeurtenissen hangen samen met slaapproblemen
Ulmer et al. (2011)	Trauma gerelateerde slaapproblemen zijn een complexer verschijnsel dan slapeloosheid zonder trauma en om deze reden ook andere therapie methodes moeten worden gebruikt dan de bestanden.
Van Liempt et al. (2013)	Het bestaan van predeployment nachtmerries is geassocieerd met een verhoogd risico op de ontwikkeling van PTSS symptomen

Notitie. HPA as - hypothalamic-pituitary-adrenal as, PTSS - Posttraumatische stressstoornis

3.2.1 Fysiologische veranderingen

3.2.1.1 *Veranderingen van het volume van de hippocampus en de corticale lobaire grijze stof*

Volgens Mohlenhoff et al. (2014) blijkt uit de meta-analyses dat de grote van de hippocampus samenhangt met slaapproblemen. Zo hangt een kleine hippocampus samen met slechte slaap. Verder is de hippocampus van groot belang bij de contextuele geheugen codering tijdens de slaap en dat hangt waarschijnlijk samen met de hippocampus-corticale connectiviteit tijdens de slow-wave sleep (Mohlenhoff et al., 2014). Slow-wave sleep is over het algemeen verminderd bij de betrokkenen met PTSS. Er is echter in deze studie geen bewijs gevonden dat een kleine hippocampus een risicofactor is voor slecht slapen en er is ook geen bewijs gevonden dat individuen die slecht slapen die PTSS ontwikkelen een kleinere hippocampus hebben. Echter zijn er aanwijzingen gevonden dat slechte slaap een risicofactor kan zijn voor het ontwikkelen van PTSS (Mohlenhoff, et al., 2014). Zo konden wetenschappers in het artikel niet verhelderen of betrokkenen eerst na het ontwikkelen van PTSS een kleine hippocampus en slechte slaap hebben ontwikkeld of dat ze al een kleinere hippocampus hadden en dat de ontwikkeling van slaapproblemen en PTSS dit hebben versterkten.

Chao et al. (2014) hebben in hun onderzoek vastgesteld dat de vermindering van het volume van de hippocampus en de vermindering van de grijze stof in directe samenhang staat met slechte subjectieve slaapkwaliteit. Maar ook hier konden de wetenschappers niet verhelderen of de veranderingen in de hersenen voor of na het ontwikkelen van PTSS zijn ontstaan.

De onderzoekers onderzochten PTSS in samenhang met slecht slapen en de mogelijke fysiologische consequenties ervan op de betrokkenen. Dus richtten ze zich in hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.2.1.2 *Verhoogde concentratie van neurotransmitters als reden voor het ontwikkelen van PTSS*

Uit het review artikel van Pall (2011) bleek dat het chronische vermoeidheidssyndroom, PTSS en fibromyalgie vele symptomen delen waaronder ook vermoeidheid. Deze symptomen ontwikkelen zich volgens Pall (2011) na een emotioneel heftige gebeurtenis zoals een ernstige ziekte of een trauma. Deze gebeurtenissen zijn allemaal zeer stressvol.

Bij experimenten met dieren waarin ernstige stress werd geïnduceerd (gelijk aan een traumatische gebeurtenis bij PTSS) laten de resultaten een aanzienlijke oxidatieve schade zien door de werking van peroxynitriet-oxidatieve kettingreacties waarin de NMDA-receptoren worden geactiveerd. De belangrijke rol van. In diervormen is gevonden dat NMDA-receptoren een belangrijke rol spelen in het oproepen van angstig gedrag bij de dieren, maar NMDA-receptoren kunnen angst ook blokkeren. Ook zijn er aanwijzingen voor een uitsplitsing van de bloed-hersenbarrière in zowel PTSS-patiënten en in een diervorm van PTSS. Een bloed-hersenbarrière uitsplitsing wordt gemedieerd door verhoogde peroxynitriet en toont een mogelijke rol van peroxynitriet bij PTSS aan (Pall, 2011).

Verder zijn er aanwijzingen gevonden dat de synthese van twee proteïnes (cytokinen) in patiënten met PTSS verhoogd zijn. Deze twee cytokinen (IL-1 β en IL-6) induceren een verhoging aan stikstofoxide synthese (Pall, 2011).

Zo is in de studie van Pall (2011) gevonden dat overmatige stimulatie van de NMDA-receptoren een rol spelen in PTSS en dat dergelijke stimulatie leidt tot verhoogde stikstofoxide en peroxynitriet synthese. Verder zijn er aanwijzingen gevonden voor verhoogde stikstofoxide/peroxynitriet niveaus in PTSS-patiënten en voor de daaropvolgende oxidatieve veranderingen. Verder zijn er bij experimenten met dieren ook aanwijzingen gevonden dat de NMDA-stimulatie de productie van karakteristieke angstgedrag verhoogd en dit lijkt samen te hangen met stikstofmonoxide in PTSS.

Samengevat bestaat er op dit moment een samenhang tussen verhoogde stikstofoxide/peroxynitriet naar aanleiding van stressvolle gebeurtenissen bij dieren en het ontwikkelen van PTSS symptomen. Daaronder ook vermoeidheid maar slechts een studie impliceert dat ook stikstofmonoxide hierin een causale rol speelt. Experimenten met mensen worden in dit artikel niet genoemd.

3.2.1.3 De hypothalamic–pituitary–adrenal- as

Uit het literatuur review van Ehlert et al. (2001) blijkt dat stressoren een belangrijke rol in de etiologie en instandhouding van psychiatrische stoornissen spelen. Een van de bekendste stress gerelateerde reacties is de hormonale afgifte van de ‘hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis’ (Ehlert et al., 2001; McFarlane, et al., 2008). Disregulatie van deze as is gekoppeld aan verschillende psychiatrische stoornissen bijvoorbeeld depressie en het chronische vermoeidheidssyndroom. Hyperactiviteit van de HPA- as is volgens het review artikel van

Ehlert et al. (2001) gevonden in melancholische depressie, alcoholisme en eetstoornissen. Daarentegen lijken de stress-gerelateerde lichamelijke aandoeningen zoals idiopathische pijn syndromen en chronische vermoeidheid bij PTSS patiënten samen te hangen met verminderde HPA-activiteit, zo met een verlaagde activiteit van de ‘adrenal gland’ (Ehlert et al., 2001).

De HPA-as wordt geactiveerd door uitputting, verlies van controle of de perceptie van verlies van controle (Ehlert et al. 2001). De fysiologische respons op stress is gemedieerd door een verhoging van de productie van bijnierschors hormoon (CRH) dat geproduceerd wordt door de paraventriculaire nucleus (PVN) van de hypothalamus. Dit stimuleert de voorste hypofyse om het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) vrij te geven. ACTH activeert de bijnier om cortisol vrij te geven. Deze hormonale route wordt onderdrukt door de negatieve feedback, wat resulteert in een remming van cortisol op de hypofyse en de hypothalamus (Ehlert et al., 2001). De fysiologische en gedragseffecten van cortisol die een circadiaans ritme volgt met een hoog niveau in de vroege ochtenduren en een daling tijdens de dag, zijn afhankelijk van het vermogen om cortisol te binden aan glucocorticoïd receptoren. Veranderingen in het aantal en de gevoeligheid van glucocorticoïd receptoren beïnvloeden de werking van de HPA- as. Bovendien is de HPA-as gereguleerd door CRH-receptoren, die verspreid zijn in de hersenen, endocriene, en immuun weefsels. CRH-receptoren beïnvloeden door de afscheiding van CRH in een wederkerige manier de ondersteuning van de peptide in regulering van endocriene reacties op stress (Ehlert et al., 2001).

Langetermijn effecten van kritieke of traumatische levensgebeurtenissen lijken geassocieerd te worden met verschillende disregulaties van de HPA-as (Ehlert et al., 2001). Een verhoging van cortisol wordt volgens Ehlert et al. (2001) zeven dagen na het trauma matig gecorreleerd met posttraumatische vermijdingsgedrag. Na vier weken zijn de cortisol concentraties vergelijkbaar met de niveaus gemeten vóór de traumatische gebeurtenis (Ehlert et al., 2001). In studies zijn bij patiënten met PTSS in tegenstelling tot andere psychiatrische patiënten of gezonde vrijwilligers lage tot normale cortisol levels gevonden. Lage plasma cortisol niveaus werden volgens Ehlert et al. (2001) in sommige studies gevonden bij patiënten met oorlog-gerelateerde PTSS, bij vrouwelijke patiënten met PTSS met een geschiedenis van seksueel misbruik tijdens hun kindertijd en bij volwassene met PTSS die een aardbeving hebben meegemaakt. Lage cortisollevels zijn ook gevonden bij patiënten met vermoeidheid syndromen (Ehlert et al., 2001). Echter zijn er in andere studies verhoogde cortisol levels gevonden bij vrouwelijke PTSS-patiënten met ervaringen van seksueel misbruik tijdens hun kindertijd, bij

patiënten met PTSS gerelateerd aan een nucleair ongeluk en brandweerleden met PTSS. Deze inconsistente resultaten kunnen veroorzaakt worden door de variatie van de psychiatrische symptomatologie in PTSS-patiënten die vergezeld wordt met de fluctuatie van HPA-as hormonen (Ehlert et al., 2001).

Samenvattend is PTSS gekoppeld aan veranderingen van de HPA- as wat kan worden geïnterpreteerd als een hoofdoorzaak voor latent hypocortisolisme en een verhoogde remming van de hypofyse en de bijnieren, terwijl neuronale CRH vrijlating hyperactief lijkt te werken (Ehlert et al., 2001). Het was verwacht dat depressie, langdurige of traumatische stress geassocieerd waren met een verlengde hyperactiviteit van de HPA-as. De resultaten van PTSS-studies veranderde het beeld over de gevolgen van stress, vooral met betrekking tot traumatische ervaringen, omdat de meeste studies hypocortisolisme in PTSS-patiënten aantonen (Ehlert et al., 2001). Echter is het nog onduidelijk waarom bij sommige getraumatiseerde personen de waargenomen activatie van de HPA-as na acute stress of trauma een relatief tekort aan cortisol bij de duidelijke tekenen van PTSS laat zien en zo last hebben van vermoeidheidsklachten en andere getraumatiseerde personen niet. Een verklaring kan zijn dat de patiënten met vermoeidheidsklachten inadequate coping-strategieën gebruiken, genetische risicofactoren voor HPA-as disregulatie hebben of risicofactoren in de ontwikkeling laten zien zoals prenatale of ‘early-life stress’.

3.2.2 Emotionele verwerking van traumatische gebeurtenissen

Slaap is belangrijk voor de emotionele verwerking van traumatische gebeurtenissen. Zo is slaap belangrijk voor de verwerking en het opslaan van herinneringen van affectieve ervaringen en slaap vermindert de emotionele lading van de traumatische gebeurtenissen (Koffel, et al., 2013). Wanneer de slaap wordt verstoord bijvoorbeeld door nachtmerries ten gevolge van een trauma dan functioneren deze mechanismen niet voldoende en resulteert dit in een extra versterking van de emotionele herinneringen. Zo lijken emoties en slaap wisselwerking te hebben. Verstoorde slaap schaadt emotieregulatie en emotionele opwindning beïnvloed de slaap negatief. Het is mogelijk dat dit disfunctioneren de kans op het ontwikkelen van PTSS-symptomen vergroot (Koffel et al., 2013). Verder blijkt uit verschillende studies volgens Koffel et al. (2013) dat verstoorde slaap ‘extinction learning’ schaadt. ‘Extinction learning’ is een leerproces waarin de voorwaardelijke of instrumentele respons niet meer wordt weergegeven. Dit heeft niets te maken met vergeten, noch met afleren, maar met iets bij te leren. Tijdelijk en afhankelijk van

de context komt het effect van de conditionele prikkel te vervallen (Phelps et al., 2004). Een veteraan leert na de terugkeer van het oorloggebied bijvoorbeeld dat hij voor harde geluiden thuis niet bang hoeft te zijn. Zo leert hij dat de oorspronkelijke stimulus, namelijk een hard geluid, thuis geen gevaar betekend en hij geen angst voor harde geluiden hoeft te hebben. Als deze leerprocessen door slechte slaap verstoord worden kan dat ook een negatieve invloed hebben op het risico van het ontwikkelen van PTSS (Koffel et al., 2013).

Hierop sluit ook het artikel van Revel et al. (2009) aan. Een hoog stressniveau na traumatische gebeurtenissen hangt samen met slaapproblemen (Revel et al., 2009). Om dit te bewijzen zijn volgens hen veel experimenten met dieren uitgevoerd. Bij ratten die bloot gesteld werden aan angstige of bedreigende cues of schokken lieten een veranderd slaapritme zien. Dit leidde tot een vermindering van de REMslaap. De omvang van de slaapproblemen was in de experimenten significant afhankelijk van de hoeveelheid shocks. Dus hoe meer shocks de dieren ondergingen hoe grotere en langduriger de veranderingen in de slaap van de dieren waren.

De onderzoekers onderzochten echter PTSS in verband met slecht slapen en de mogelijke fysiologische consequenties ervan en richten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.2.3 Slaapkwaliteit en PTSS

Een significant deel van de soldaten komen volgens Van Liempt et al. (2013) uit oorlogsgebieden terug met symptomen van vermoeidheid, slaapproblemen en posttraumatische klachten. Daarom is onderzocht of insomnia en nachtmerries risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van PTSS (Van Liempt et al., 2013). Uit de 'prospective longitudinal cohort study' van Van Liempt et al. (2013) bleek dat nachtmerries voorafgaand aan het trauma wel de kans op het ontwikkelen van PTSS verhogen en insomnia niet. In tegenstelling met het vorige bleek uit de 'longitudinal study' van Koffel et al. (2013) dat overdag en nachtelijke slaapproblemen, die al voor de inzet in oorlogsgebieden bestonden, in belangrijke mate bijgedragen aan de voorspelling van PTSS en depressie tot twee jaar na de inzet. Deze studie suggereert dat deze slaapproblemen risicofactoren kunnen zijn voor aandoeningen zoals PTSS en depressie (Koffel et al., 2013). De studie van Maher, Rego & Asnis (2006) sluit hierbij aan. Uit deze studie bleek dat het mogelijk is dat voldoende slaap voorafgaand aan een blootstelling aan een traumatisch gebeurtenis de kans op het ontwikkelen van PTSS vermindert.

Uit de studie van Ulmer, Edinger & Calhoun (2011) blijkt dat hoewel de meesten van de betrokkenen met PTSS ook aan insomnia en/of slaapstoornissen lijden er verschillen bestaan tussen deze insomnia en de insomnia die bij patiënten zonder PTSS wordt gediagnosticeerd. Zo willen patiënten met slapeloosheid wel weer rustig slapen terwijl bij patiënten met een trauma gerelateerde slaapstoornis dit niet het geval is. Zij zien slaap als een noodzakelijk kwaad. De meeste veteranen met PTSS hebben last van hypervigilance, hypervigilance is de noodzaak om ten alle tijden van hun omgeving op de hoogte te zijn. Slapen is innerlijk tegenstrijdig met de behoefte van waakzaamheid. Zo zijn veteranen met PTSS vaak slaap vermijgend en wordt deze vermijding nog versterkt door het ervaren van de nachtmerries (Ulmer et al., 2011). Verder verschilt de slaap van betrokkenen met PTSS ten opzichte van mensen met slaapproblemen zonder PTSS vooral met betrekking tot de kortere duur en het latere begin van REM slaap. Ulmer et al. (2011) suggereren dat trauma gerelateerde slaapstoornissen een veel complexer verschijnsel is dan slapeloosheid (insomnia) zonder trauma en om deze reden ook andere therapie methode vereisen dan de bestaande behandelingen voor insomnia.

De onderzoekers onderzochten echter PTSS in verband met slechte of onderbroken slaap en de mogelijke fysiologische consequenties voor de betrokkenen. Zij berichtten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.3 In standhoudende factoren bij PTSS in verband met vermoeidheid

Van de artikelen opgenomen in deze studie bevatten vier artikelen informatie over de tweede subvraag over de in standhoudende factoren van PTSS in samenhang met vermoeidheid. De artikelen houden zich bezig met ten eerste slaapproblemen en ten tweede de fysiologische veranderingen bij de betrokkenen en hun invloed op de ernst van de symptomen van PTSS. Twee van de artikelen houden zich bezig met slaapproblemen en de anderen twee houden zich bezig met de fysiologische veranderingen zoals de veranderingen van de hersenen en de veranderingen van neurotransmitters bij de betrokkenen van PTSS.

3.3.1 Slaapproblemen

Uit het artikel van Maher, Rego & Asnis (2006) blijkt dat het mogelijk is bestaande symptomen van PTSS te verminderen door het behandelen van slaapproblemen na een trauma. Deze bevindingen sluiten ook aan bij de studie van Krakow et al. (2001). Uit deze studie blijkt dat succesvolle behandeling van slapeloosheid en nachtmerries gepaard gaat met een verbetering

van de symptomen van PTSS, angst en depressie. Deze verbeteringen in de PTSS-symptomen veroorzaakten op hun beurt weer verbeteringen in de slaapkwaliteit en de frequentie van nachtmerries. Hierop sluit ook het artikel van Belleville, Guay & Marchand (2009) aan. Uit dit onderzoek bleek dat de kwaliteit van slaap tijdens de aandoening invloed heeft op de ernst van de PTSS-symptomen en de mentale gezondheid van de betrokkenen.

De onderzoekers onderzochten echter PTSS in verband met slaapproblemen en de mogelijke consequenties en richtten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.3.2 Fysiologische veranderingen

Verder bleek uit de artikelen van Mohnhoff et al. (2014) en Chao et al. (2014) dat de onderzoekers niet konden bewijzen dat de veranderingen van het volume van de hippocampus en de grijze stof al voor het ontwikkelen van de PTSS, dus al voor de traumatische gebeurtenis aanwezig was. Dit zou dus een etiologische factor voor PTSS kunnen zijn of dat de veranderingen in de hersenen na het beleven van de traumatische gebeurtenis zijn opgetreden en zo een in standhoudende factor voor PTSS kan zijn.

Over de fysiologische veranderingen gaat ook het artikel van Meyerhoff, Mon, Metzler & Neylan (2014). Ze vonden dat PTSS geassocieerd is met een laag niveau van gamma-aminoboterzuur (GABA) in de hersenen. GABA is een aminozuur die belangrijk is om dieper en uitgeruster te slapen. Verlaagde GABA-concentraties worden volgens Meyerhoff et al. (2014) gemedieerd door slechte slaapkwaliteit. Zo vonden ze dat de relatie tussen de GABA-concentratie in de hersenen bij een PTSS-diagnose volledig gemedieerd is door de ernst van slapeloosheid (Meyerhoff et al., 2014).

De artikelen onderzochten echter PTSS in verband met slaapproblemen en de mogelijke fysiologische consequenties en richtten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

Samenvattend kan worden gezegd dat de slaapproblemen negatieve invloed hebben op de ernst van de symptomen en de mentale gezondheid van de betrokkenen. Ook is vastgesteld, dat de veranderingen van de hersenen negatief gemodereerd worden door de slechte en onderbroken slaap, echter is het nog niet duidelijk of deze veranderingen in de hersenen een etiologische of een in standhoudende factor voor PTSS zijn. Ook moet hier met betrekking op de onderzoeksvraag gezegd worden dat de artikelen PTSS in verband met slecht slapen

onderzoeken en niet direct vermoeidheid. De resultaten worden gesorteerd naar auteurs kort weer gegeven in tabel 4.

Tabel 4. *Resultaten voor de in standhoudende factoren*

<i>Auteur</i>	<i>Resultaten</i>
Belleville et al. (2009)	Kwaliteit van de slaap heeft invloed op de ernst van de symptomen van PTSS en de geestelijke gezondheid
Krakow et al. (2001)	Succesvolle behandeling van slapeloosheid en nachtmerries gaat gepaard met verbetering van de symptomen van PTSS, angst en depressie. Verbeteringen in de PTSS-symptomen hadden significant grotere verbetering in de slaapkwaliteit van en de frequentie van nachtmerrie dan die waarvan de PTSS-symptomen niet verbeterden
Maher et al. (2006)	Slaapproblemen hebben invloed op de ontwikkeling en de ernst van de symptomen van PTSS, op de kwaliteit van leven en het functioneren van de patiënten
Meyerhoff et al. (2014)	PTSS is geassocieerd met lage GABA niveaus en deze worden gemedieerd door slechte slaapkwaliteit

Notitie. GABA - gamma-aminoboterzuur, PTSS - Posttraumatische stressstoornis

3.4 Psychotherapie van PTSS in verband met vermoeidheid

Van de includeerde studies zijn er zeventien gevonden die zich bezighouden met de derde subvraag over de rol van vermoeidheid bij de psychotherapie van PTSS. Ze noemen vijf verschillende therapievormen (1-4), twee ingrediënten van PTSS therapieën (5) en één fysiologische therapie (6): 1. de Cognitieve gedragstherapie (CGT), 2. de Imagery rehearsal therapy (IRT), 3. de Eye Movement Desensitization Reprocessing therapy (EMDR) en 4. Cognitive Processing Therapy (CPT) en Prolonged Exposure (PE) 5. Imaginal confrontation with nightmare contents (ICNC) of imagery rescripting and rehearsal (IRR) 6. de Sport therapie. Er zijn vijf artikelen die zich bezighouden met CGT, acht artikelen houden zich bezig met de IRT, één artikel houdt zich bezig met EMDR, één artikel houdt zich bezig met de CPT en PE,

één artikel houdt zich bezig met de ICNC, één artikel houdt zich bezig met de IRR en één artikel houdt zich bezig met de invloed van sport op de behandeling van patiënten met PTSS en vermoeidheid.

3.4.1 Cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid

Het primaire doel van cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid (insomnia) (CGT-I) is de cognitieve- en gedragsmechanismen van slapeloosheid te veranderen. CGT-I wordt volgens Arsanow et al. (2013) momenteel beschouwd als de geprefereerde behandeling van slapeloosheid. De behandeling bevat een combinatie van stimuluscontrole, slaap beperking, slaaphygiëne, cognitieve herstructurering, en ontspanning. Deze behandeling begint met een vermindering van de tijd die doorgebracht wordt in bed. Hierdoor wordt een verhoging van de nachtelijke slaap bereikt. Ook wordt door Arsanow et al (2013) aanbevolen, iedere dag op hetzelfde tijdstip wakker te worden, wat kan helpen bij het herstellen van een normaal circadiaanse systeem. Cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid bij PTSS is volgens Arsanow et al. (2013) gevalideerd als een werkzame behandeling voor de slapeloosheid. Zo bewijzen verschillende studies dat CGT- I significant betere resultaten in verband met slapeloosheid en nachtmerries bereikt dan de vergelijkende controlegroep (Arsanow et al., 2013).

Ook Talbot et al. (2014) vonden in hun studie, dat CBT- I de slaap voor een periode van meer dan 6 maanden verbeterd en ook het psychosociale functioneren van de participanten verbeterden. Het artikel van Taylor & Pruiksma (2014) heeft vergelijkbare resultaten, echter was het bewijs dat CBT- I ook nachtmerries verlicht niet voldoende significant. Verder zou een behandeling volgens Talbot et al. (2014) een farmacologische component moeten bevatten om de slaap van de patiënten te bevorderen.

Ondanks dat deze resultaten positief zijn vindt Ulmer et al. (2011) dat maar liefst 50% van de patiënten met PTSS na de behandeling met CGT-I remissie ervaren en residuaal slapeloosheid blijven ervaren. Hier sluit ook het artikel van Gutner et al. (2013) bij aan. Hieruit bleek dat CGT- I -behandelingen slaapproblemen wel verlichten bij PTSS- patiënten maar niet tot een remissie leidde.

De artikelen onderzochten een behandeling die gericht is op slapeloosheid en richten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.4.2 Imagery rehearsal therapy (IRT)

Het doel van Imagery rehearsal therapie is de nachtmerrie van de patiënten zo te veranderen dat de bedreigende herinneringen overschreven worden, maar de inhoud van de droom zo dicht bij de originele versie van de nachtmerrie blijft. Het lijkt voor de patiënten zo dat de droom makkelijker veranderd dan om een hele andere droom te verzinnen (Pietrowsky, 2015). Hiervoor moeten de betrokkenen een droomdagboek bijhouden en onmiddellijk na het wakker worden na een nachtmerrie de droom opschrijven. Met zo'n dagboek en met behulp van de patiënten worden tijdens de therapie de bedreigende aspecten van een nachtmerrie geïdentificeerd en vervangen door een nieuwe en niet schadelijke inhoud. Verder worden de delen van de nachtmerrie geïdentificeerd die bewaard moeten worden, omdat ze het achtergrondverhaal van de droom zijn en op zichzelf niet bedreigend of verontrustend zijn (Pietrowsky, 2015). Hierdoor kan de nieuwe droom de oorspronkelijke nachtmerrie overschrijven. Dit lijkt het beste te werken als de associatieve nabijheid tussen originele en nieuwe dromen groot is. De nieuwe positieve droom wordt dagelijks geoefend zodat de oude droom wordt aangevuld met de nieuwe (Pietrowsky, 2015).

De studie van Lu et. (2009) vond tegenstrijdige resultaten. Aan de ene kant vonden ze, dat IRT kan helpen repeterende nachtmerries en PTSS-symptomen te verminderen. Aan de andere kant werden onmiddellijk na de behandeling geen voordelen waargenomen, maar is bij de follow-up na 3- 6 maanden de frequentie van de nachtmerries gedaald en ook het aantal van trauma gerelateerde nachtmerries per week en de totale aantal nachtmerries per week. Ook zijn de PTSS- symptomen van de patiënten afgenomen. Verder geven Krakow et al. (2001) aan dat de IRT invloed heeft op de vermindering van chronische nachtmerries, verbetering van slaapkwaliteit en de vermindering van de ernst van de PTSS- symptomen. Hierop sluit ook Maher et al. (2006) aan, in hun onderzoek vonden ze ook significante verminderingen van nachtmerries en slapeloosheid bij de behandeling met IRT.

Casemente en Swanson (2012) geven zelfs aan dat IRT groot effect heeft op de frequentie van nachtmerries, de kwaliteit van de slaap en op de PTSS-symptomen in vergelijking met het begin van de behandeling. Deze effecten blijven volgens hun constant met een 6 tot 12 maanden follow-up. Verder bleken volgens Casemente en Swanson (2012) dat interventies die IRT en CBT voor slapeloosheid combineren een groter effect te hebben op de verbetering van de slaapkwaliteit dan IRT alleen en ook Seda et al. (2015) vonden, dat het toevoegen van CBT voor slapeloosheid aan de IRT de behandeling lijkt te verbeteren met

betrekking tot de uitkomsten voor de slaap kwaliteit en PTSS. Ook Ulmer et al. (2011) suggereren in hun studie dat een combinatie van CBT en IRT tot betere resultaten kan leiden dan CBT alleen.

In tegenstelling tot bovengenoemde hebben Lu et al. (2009) geen effecten gevonden van IRT op de invloed van de nachtmerries, kwaliteit van de slaap of depressie voor de behandeling met IRT. Ook Cook et al. (2010) vonden geen significante effecten van IRT en ook Casement en Swanson (2012) vonden dat gecombineerde interventies van CGT en IRT geen invloed hebben op de symptomen van PTSS of de frequentie van de nachtmerries.

Dus hoewel uit het literatuuronderzoek bleek dat er veel evidentie is gevonden voor goede effecten van IRT op PTSS en de gerelateerde slaapproblemen zijn er ook onderzoeken die deze bevindingen niet bevestigen en artikelen die IRT alleen in combinatie met CBT goede effecten toeschrijven.

De artikelen onderzochten echter IRT die gericht is op slaapproblemen zoals slapeloosheid en richten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.4.3 Eye Movement Desensitization Reprocessing therapie (EMDR)

Bij deze vorm van therapie wordt de herinnering aan het trauma op een andere manier opnieuw opgeslagen. Het is een soort herprogrammering van het geheugen. Een traumatische gebeurtenis wordt in de hersenen verwerkt door het werkgeheugen en vervolgens opgeslagen in het lange termijngeheugen. Als men weer aandacht aan de gebeurtenis geeft, wordt het opnieuw actief in het werkgeheugen. Als het werkgeheugen tegelijkertijd ook belast wordt door een andere taak is er op dat moment minder ruimte voor de traumatische gebeurtenis. In de behandeling met EMDR wordt dit gedaan door de betrokkenen zo snel mogelijk met hun ogen de vingers van de psycholoog te laten volgen, terwijl ze zich concentreren op het traumatisch beeld. Er wordt zolang herhaald totdat de herinnering niet meer de heftige angstreactie oproept en de herinneringen anders worden opgeslagen (Hofmann, 2014).

In de studie van Raboni, Alonso & Sucheki (2014) zijn de effecten van Eye Movement Desensitization Reprocessing therapie (EMDR) op de stemming en angst van de patiënten en op subjectieve en objectieve slaapkwaliteit onderzocht. Gezonde vrijwilligers hebben aan drie wekelijkse sessies deelgenomen, PTSS- patiënten aan vijf. Voorafgaand aan de behandeling vertoonden de PTSS- patiënten een hoge mate van angst en depressie, slechte

kwaliteit van leven en slechte slaapkwaliteit. Na voltooiing van de behandeling vertoonden de PTSS- patiënten verbetering van depressie - en angst symptomen en verbeteringen in kwaliteit van leven die vergelijkbaar waren met de gezonde controlegroep. Verder vertoonden de patiënten meer geconsolideerde slaap, met een reductie van de slapeloosheid. Zo trekken Raboni et al (2014) de conclusie dat EMDR een effectieve behandeling is voor PTSS-patiënten met betrekking op de verbetering van slaap en psychische klachten.

Het artikel onderzocht echter de EMDR therapie die gericht is op de verbetering van de slaapkwaliteit en richten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.4.4 Cognitive Processing Therapy (CPT) en Prolonged Exposure (PE) & slaapproblemen

De studie van Gutner et al. (2013) heeft de invloed van Cognitive Processing Therapy (CPT) and Prolonged Exposure (PE) op subjectieve ervaren slaapverstoringen onderzocht. CPT is gebaseerd op de cognitieve therapie. Verder is CPT gericht op de modificatie van onwenselijke overtuigingen en de cognitieve verwerking van emotionele informatie met betrekking op het ervaren trauma om zo een symptoomreductie te bereiken (Gutner et al. 2013). PE is een vorm van cognitieve gedragstherapie, die gekenmerkt is door het opnieuw ervaren van de traumatische gebeurtenis door herinneren en interageren. De deelnemers waren 171 vrouwelijke slachtoffers van verkrachting met PTSS die willekeurig werden toegewezen aan CPT, PE of Minimal Attention (MA). Na 6 weken werd de MA groep gerandomiseerd naar CPT of PE. CPT en PE waren even effectief en verbeteringen blijven volgens de lange termijn follow up bestaan. Echter zijn er voor de therapieën alleen verbeteringen van de slaapproblemen gevonden en geen remissie.

Het artikel onderzocht echter behandelingen die gericht zijn op subjectieve slaapverstoringen zoals slapeloosheid en richten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.4.5 Imaginal confrontation with nightmare contents (ICNC) or Imagery rescripting and rehearsal (IRR)

De meta-analyse van Hansen et al. (2013) heeft de effecten van de Imaginal confrontation with nightmare contents (ICNC) of imagery rescripting and rehearsal (IRR) onderzocht. De auteurs gaan ervan uit dat ICNC en IRR belangrijke ingrediënten in alle psychotherapieën voor PTSS

zijn. Daarom zijn het opschrijven van de belastende nachtmerrie en het om coderen van deze in een normale droom bijvoorbeeld een vorm van ICNC en IRR. Er zijn aanwijzingen dat bij allebei verbeteringen op treden met betrekking op de zwaarte en de frequentie van nachtmerries. Deze effecten blijken stabiel te blijven of zelfs te verbeteren in de followup meting. Verder werd gevonden dat een hogere duur van de ICNC geassocieerd is met grotere verbetering met betrekking tot de frequentie van de nachtmerries dan IRR. Echter concludeerden ze dat er meer studies nodig zijn om te concluderen welke van de ingrediënten effectiever zijn bij de behandeling van chronische nachtmerries.

Het artikel onderzocht echter behandelingen die gericht zijn op nachtmerries en richten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

3.4.6 Sport voor PTSS- patiënten met slaapproblemen

Rosenbaum, Sherrington en Tiedemann (2015) onderzochten de effecten van een 12-weken sportprogramma voor patiënten met PTSS naast de gebruikelijke zorg bij PTSS. De sport interventie omvatte drie 30-min resistentie-trainingen per week en een stappenteller op basis van een wandel-programma. Gebruikelijke zorg omvatte in deze studie psychotherapie, farmaceutische interventies en groepstherapieën. De studie geeft het eerste bewijs dat een sport interventie geassocieerd is met verminderde PTSS- en depressieve symptomen, verminderde tailleomtrek, en verbeterde kwaliteit van de slaap (Rosenbaum et al., 2015).

Het artikel onderzocht echter de behandeling die gericht is op de verbetering van slaapkwaliteit maar zij richtten hun onderzoek niet expliciet op vermoeidheid.

Samengevat is gevonden dat CGT -I een effectieve therapie voor slapeloosheid is, hoewel er ook resultaten zijn gevonden, dat niet alle patiënten gelijk van deze therapie profiteren en er zijn nog vervolgstudies nodig om de effecten op nachtmerries te onderbouwen. Verder bleek dat IRT effectief is bij de vermindering van slapeloosheid en nachtmerries. Maar er zijn ook tegenstrijdige artikelen gevonden. Het bleek dat IRT vooral in combinatie met CGT de effecten van de behandeling verhoogt. Over EMDR is gevonden dat deze behandeling wel effectief blijkt te zijn bij de behandeling van PTSS en zowel slapeloosheid als vermoeidheid vermindert. CPT en PE hebben effecten op de subjectief waargenomen slaapproblemen van de patiënten, maar leiden niet tot een remissie ervan. Ook voor de ingrediënten van de therapieën ICNC of IRR is gevonden dat ze effecten hebben op de ernst en de frequentie van de nachtmerries, maar dat een hoger aantal sessies van de ICNC geassocieerd is met verbetering met betrekking tot de frequentie van de nachtmerries. Sporten bleek uit de literatuur positief

gecorrleerd te zijn met een verbeterde slaap. Echter, richtte alle therapieën zich op slaapproblemen of de slaapkwaliteit van PTSS-patiënten. Hoewel er een nauwe samenhang bestaat voor vermoeidheid en slaapproblemen zijn deze zoals in de inleiding uitgelegd niet hetzelfde als vermoeidheid en worden indirect onderzocht. De resultaten zijn gesorteerd na auteurs kort weer gegeven in tabel 5.

Tabel 5. *Resultaten voor de Psychotherapie*

<i>Auteur</i>	<i>Resultaten</i>
Aurora et al. (2010)	IRT wordt aanbevolen voor de behandeling nachtmerrie stoornis
Asarnow et al. (2013)	CBT-I in combinatie met IRT verlagingen van PTSS-symptomen en slapeloosheid
Casementa et al. (2012)	IRT heeft grote invloed op de frequentie van de nachtmerries, de slaapkwaliteit, en PTSS-symptomen. Interventies die IRT en CGT I bevatten leiden tot een grotere verbetering van de slaapkwaliteit dan IRT alleen
Cook et al. (2010)	Zes groep sessies van IRT leverden geen substantiële verbetering in Vietnam veteranen met chronische, ernstige PTSS
Gutner et al. (2013)	CPT en PE zijn even effectief en verbeteringen blijven bestaan maar leiden allebei niet tot remissie van de slaapproblemen van de betrokkenen
Hansen et al (2013)	Hoge effect sizes gevonden voor nachtmerrie frequentie, nachten per week met nachtmerries en PTSS ernst. Hogere tijdsduur voor ICNC wordt geassocieerd met grotere verbeteringen.
Krakow et al. (2001)	IRT is een korte behandeling die lijkt chronische nachtmerries te verminderen, de slaapkwaliteit te verbeteren en de ernst van de symptomen van PTSS te verminderen
Lu et al. (2009)	Voor IRT is gevonden dat traumarelated nachtmerrie frequentie, aantal van trauma gerelateerde nachtmerries per week, totaal aantal nachtmerries per week, en PTSS-symptomen daalde. Geen effecten werden gevonden voor de invloed op nachtmerries, kwaliteit van de slaap, of depressie
Maher et al. (2006)	IRT lijkt te leiden tot aanzienlijke verlagingen in nachtmerries en slapeloosheid

Raboni et al. (2014)	EMDR is een effectieve therapie voor PTSS en verbeterde de symptomen en de slaapkwaliteit van de patiënten
Rosenbaum et al. (2015)	Sport interventie is geassocieerd met verminderde PTSS en depressieve symptomen, vermindert de taile omtrek en verbeterde kwaliteit van slaap
Seda et al (2015)	Toevoegen van CBT-I aan IRT lijkt de uitkomsten met betrekking tot de slaapkwaliteit en PTSS te verbeteren
Talbot et al. (2014)	CGT-I verbeterde slaap bij patiënten met PTSS. Resultaten op de vermindering van nachtmerries is veelbelovend, maar verder onderzoek is nodig.
Taylor & Pruiksma (2014)	CGT-I is een rendabel benadering voor de behandeling van de patiënt met comorbide slapeloosheid en psychiatrische aandoeningen

Notitie. CBT-I - Cognitiv behaivoral therapy for insomnia, CPT - Cognitive Processing Therapy, EMDR - Eye Movement Desensitization Reprocessing therapie, IRT - Imagery rehearsal therapy, PE - Prolonged Exposure

3.5 Farmacotherapie in verband met PTSS en vermoeidheid

Vier van de includeerde artikelen houden zich bezig met de rol van de farmacologische therapie bij PTSS met vermoeidheid. De artikelen houden zich bezig met 1. SSRI, 2. NON SSRI, 3.1-adrenoceptor antagonist, 4. Additionele medicijnen, 5. Medicijnen voor residuale symptomen. Drie artikelen houden zich bezig met de SSRI, één artikel houdt zich bezig met de non SSRI, twee van de artikelen houden zich bezig met de 1-adrenoceptor antagonist, één artikel houdt zich bezig met de additionele medicijnen en één artikel met de residuale symptomen.

3.5.1 SSRI

De selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI) zijn antidepressiva. Ze blokkeren de heropname van serotonine in de neuronen. Dit verhoogt de serotonineconcentratie in de synapsspleet en zou bijdragen aan het antidepressieve effect.

SSRI's worden volgens de review artikel van Maher, Rego & Asnis (2006) vaak gebruikt voor de behandeling van PTSS en volgens hen is er bewezen dat ze een klein maar significant positief effect op verstoorde slaap hebben. Ook kunnen ze met een atypisch antipsychoticum zoals Olanzapine effectief zijn bij therapieresistente nachtmerries en slapeloosheid, hoewel de bijverschijnselen aanzienlijk hoog kunnen zijn (Maher et al., 2006). Sertralin, ook een SSRI, is

volgens Davidson et al. (2001) een zeker, goed verdraaglijk en significant effectief medicijn tegen PTSS- symptomen, waaronder ook slapeloosheid.

Echter bleek uit het artikel van Bajor, Nectara Ticlea & Osser (2011), dat SSRI's en SNRI's niet zo effectief zijn als eerder was gedacht en dat het bewustzijn voor hun lange-termijn bijwerkingen is toegenomen.

3.5.2 Non SSRI

Maher et al. (2006) suggereert dat de serotonine potentiërende non-SSRI, zoals Nefazodon en Trazodone leiden tot een significante vermindering van slapeloosheid en nachtmerries, terwijl Cyproheptadine slaapproblemen bij patiënten met PTSS kan versterken.

3.5.3 1-adrenoceptor antagonist

Het remt gemedieerd door adrenaline en noradrenaline samentrekking van bloedvaten. Prazosine, heeft in kleine studies bij patiënten met PTSS geleid tot grote reducties in nachtmerries en slapeloosheid (Maher et al., 2006). Nieuwe bewijzen tonen volgens Bajor et al. (2011) aan, dat Prazosine en Trazodon naast verbroken slaap en nachtmerries ook andere vaak voorkomende symptomen van PTSS kan verbeteren, zoals hyperalertheid en herbelevingen. Hierop sluit ook het artikel van Aurora et al., (2010) aan. Er wordt Prazosine aangetoond voor de behandeling van PTSS met associeerde nachtmerries.

3.5.4 Andere medicijnen

Andere getoetste medicatie, zoals Zolpidem, Buspiron, Gabapentine en Mirtazapine, bleken slaap bij patiënten met PTSS te verbeteren (Aurora et al., 2010) en ook Ventlafaxine en Clonidine worden door Aurora et al. (2010) beschouwd als een medicatie voor PTSS met geassocieerde nachtmerries. Hoewel MAOI volgens Maher et al. (2006) duidelijke effecten bereikt met betrekking tot slaapproblemen bij veteranen, bleek uit de review dat MAOI verder geen effecten heeft op de anderen symptomen van PTSS. Om reden van hun nadelige effect profielen worden MAOI, Benzodiazepinen en TCA door Maher et al. (2006) niet geadviseerd voor de behandeling van PTSS.

3.5.5 Residuale symptomatologie

Residuale symptomen beschrijft een niet geheel volledige verlichting van symptomen van een onderliggende ziekte, zoals PTSS. Volgens Bajor, Nectara Ticlea & Osser (2011) moet bij residuele symptomen antipsychotica geprobeerd worden. Hiervoor adviseert hij Clonidine, Topiramaat en Lamotrigine.

Samengevat is gevonden dat SSRI's wel effecten hebben op slapeloosheid en nachtmerries, maar het bleek ook dat deze effecten niet zo groot zijn als was verwacht. Non SSRI's bleken ook positieve effecten te hebben op nachtmerries en slapeloosheid. Het gebruik van Cyproheptadine wordt afgeraden. Parzosine, een 1-adrenoceptor antagonist, lijkt een goed werkzaam medicijn te zijn, omdat ze naast nachtmerries en slapeloosheid ook nog andere symptomen van PTSS verbetert. Voor additionele medicijnen is gevonden dat deze ook goede effecten bleken te hebben op de slaapkwaliteit van de patiënten hoewel benzodiazepinen, TCA en MAOI niet worden aanbevolen als medicijn voor PTSS. Voor de patiënten met residuale symptomen is gevonden dat zij antipsychotica effecten kunnen hebben. De artikelen onderzochten echter medicijnen die gericht zijn op slaapproblemen zoals slapeloosheid en nachtmerries en zijn niet expliciet gericht op vermoeidheid. De resultaten zijn gesorteerd na auteurs en zijn kort weer gegeven in tabel 6.

Tabel 6. *Resultaten voor de farmacotherapie*

<i>Auteur</i>	<i>Resultaten</i>
Aurora et al. (2015)	Prazosin wordt aanbevolen voor de behandeling PTSS geassocieerde nachtmerries. Venlafaxine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van PTSS- geassocieerde nachtmerries
Bajor et al. (2012)	SSRI's en SNRI's zijn niet zo effectief als eerder gedacht. Prazosine en trazodon worden benadrukt in deze eerste stap. Bij residuele symptomen wordt antipsychotica aangetoond
Davidson et al. (2001)	Sertraline is een veilige en significant effectieve behandeling voor PTSS

Maher et al. (2006)	SSRI's klein maar significant positief effect op verstoring van de slaap. Nefazodon en Trazodone leiden tot een significante vermindering van slapeloosheid en nachtmerries, terwijl Cyproheptadine slaap problemen kan verergeren. Prazosine heeft geleid tot grote reducties in nachtmerries en slapeloosheid. SSRI's met Olanzapine, kan effectief zijn voor behandelingsresistente patiënten hoewel nadelige effecten aanzienlijk kunnen zijn. Bijkomende medicatie, bleken slaap bij patiënten met PTSS te verbeteren. Benzodiazepinen, TCA's en MAO-remmers zijn niet bruikbaar voor de behandeling van PTSS-gerelateerde slaapstoornissen
---------------------	---

4 Discussie

4.1 Samenvatting van de evidentie

De belangrijkste zoekresultaten worden in de volgende paragraaf per deelvraag besproken. Ten eerste de samenhang tussen de etiologie van PTSS en vermoeidheid, ten tweede de samenhang van vermoeidheid als de in standhoudende factor voor PTSS, ten derde de rol van vermoeidheid in de psychotherapie van PTSS en ten slotte wordt de rol van vermoeidheid in de farmacologische therapie van PTSS besproken. De belangrijkste resultaten worden vervolgens samengevat en daarna zo goed mogelijk geïntegreerd of vergeleken met de bestaande literatuur over PTSS, vermoeidheid en slaapproblemen. Verder worden aanbevelingen gedaan voor verdere onderzoeksstappen. Tenslotte worden de voor- en nadelen van een literatuurstudie besproken.

4.2 Etiologie

Deze literatuurstudie vond drie domeinen voor de etiologie van PTSS met vermoeidheid, de fysiologische veranderingen, de emotionele verwerking en de slaap kwaliteit.

In het zoekproces was het opvallend dat vele onderzoekers in hun artikelen PTSS niet in verband met vermoeidheid onderzochten, maar PTSS met vele verschillende andere psychische en fysische aandoeningen. Zo zijn er veel artikelen gevonden die zich bezighouden met hersenletsel of kanker. Ook intoxicatie, alcoholmisbruik en depressie waren vaak onderwerp van de artikelen. Verder was het opvallend dat de studies, die aan de methode vast gelegde criteria voldeden, voornamelijk slaapproblemen zoals nachtmerries of slapeloosheid of onrustige en verbroken slaap onderzochten. Dit wordt vooral duidelijk door het feit dat alleen maar één artikel met name oververmoeidheid spreekt.

4.2.1 Fysiologische veranderingen

De eerste benadering beschreef een wisselwerking tussen het ontwikkelen van PTSS en de fysiologische veranderingen in het brein. Er is gevonden dat een verandering in het volume van de grijze stof en de hippocampus in verband staan met slaapproblemen. Hoewel Mohlenhoff et al. (2014) in hun studie het verband tussen slaapproblemen, PTSS en verminderde hersensvolume niet konden vinden, is er een indicatie gevonden dat slechte slaapkwaliteit het ontwikkelen van PTSS kan begunstigen. Chao et al. (2014) vonden in hun studie de samenhang tussen verminderde hersenvolume en slaapproblemen. Ook andere studies ondersteunen deze bevindingen. Zo vonden onderzoeken met patiënten met slaapproblemen veranderingen in het

volume van de grijze stof (Macey et al., 2002, Joo et al., 2010). Maar vooral de studie van Kasai et al. (2008) over verschillen bij tweelingen was interessant omdat zij vonden dat de vermindering van de grijze stof in de hersenen gerelateerd is aan PTSS. Zo heeft een tweeling met PTSS meer veranderingen dan de tweeling die niet aan het trauma was blootgesteld. Er waren verder ook meer veranderingen dan bij de controlegroep met tweelingen zonder PTSS. Verder suggereert de studie dat de reductie van de grijze stof overeenstemt met stress-gerelateerde verlies bij PTSS (Kasai et al., 2008). Zo volgt uit de onderzoeken dat er zowel veranderingen in de hersenen bij PTSS -patiënten als ook bij patiënten met slaapproblemen optreedt. Echter wordt niet duidelijk waarom en wanneer deze veranderingen optreden en waarom Mohlenhoff et al. (2014) en Chao et al. (2014) deze resultaten in hun studie niet konden vinden. De vraag of de veranderingen al voor de aandoening bestonden en zo de ontwikkeling van de aandoening begunstigde, of dat deze veranderingen eerst door de aandoening ontstonden bleek uit de studies nog niet eenduidig beantwoord te kunnen worden. Ook wordt uit de literatuur niet duidelijk hoe en om welke reden deze veranderingen bij mensen met PTSS en slaapproblemen optreedt en of er een correlatie bestaat. Tenslotte kan uit de resultaten ook niet geconcludeerd worden of deze correlaties ook voor mensen gelden die niet onder slaapproblemen, maar onder vermoeidheid leiden. Hier zouden vervolgende studies op in kunnen haken.

Verder is er gevonden dat na een traumatische gebeurtenis een verhoging van de neurotransmitter stikstofoxide/ peroxynitriet in het brein gemeten kan worden (Pall, 2011). Uit de literatuurstudie bleek dat de verhogingen van de neurotransmitter weliswaar met de ontwikkeling van PTSS-symptomen correleert, echter is er maar één studie die ook een causale samenhang van de verhoging van de neurotransmitter en de symptomen vond. Ook worden de samenhangen vooral onderbouwd door experimenten bij ratten. Deze bevindingen kunnen zonder experimenten met mensen niet zomaar worden overgedragen. Verder bekijkt deze literatuurstudie PTSS in samenhang met andere psychische en fysiologische aandoeningen en zoekt naar een gezamenlijk verband van deze aandoeningen. Vermoeidheid is in deze studie alleen één van de symptomen die deze aandoeningen gemeen hebben. Om een causaal verband te kunnen vaststellen tussen de verhoging van de neurotransmitter en de symptomen van PTSS zijn meer experimenten nodig waarin ook mensen geïntegreerd worden. Verder zou een aanknopingspunt voor vervolg studies zijn om te onderzoeken of een causaal verband ook in een directe samenhang staat met vermoeidheid.

Bovendien is gevonden dat verlaagde cortisollevels bij patiënten met een oorlog-gerelateerde

PTSS, vrouwelijke patiënten met PTSS met een geschiedenis van seksuele misbruik in de kindheid en bij volwassene met PTSS die werden blootgesteld aan een aardbeving er een samenhang is met vermoeidheids syndromen (Ehlert et al., 2001). Echter bleek uit de literatuur review van Ehlert et al. (2001) niet waarom er bij sommige mensen met PTSS verhoogde en bij andere verlaagde cortisollevels te vinden waren. Er is een indicatie gevonden dat de aard van een ervaren trauma samenhangt met het cortisollevel. Ook andere onderzoeken vinden verlaagde cortisollevels, zo vond de studie van Yehuda, Halligan & Grossman (2001) dat kinderen die blootgesteld waren aan seksueelgeweld eerder geneigd zijn later in hun leven chronische vermoeidheid te ontwikkelen dan kinderen die niet hieraan blootgesteld waren. Bij volwassenen vond de literatuur review van Meewisse et al. (2007) lage cortisollevels alleen onder bepaalde voorwaarden. Uit deze review bleek verder dat de studies die de cortisol analyse via plasma of serum uitvoerden aanzienlijk lagere cortisol niveaus vonden bij mensen met PTSS dan bij de controles die niet blootgesteld waren aan een trauma. Verder hebben studies over seksueel geweld waarin vrouwen betrokken waren lagere cortisollevels gemeten. Op dit moment is echter de samenhang tussen een ervaren trauma en een veranderd cortisol level nog niet voldoende onderzocht om tot een goed onderbouwd antwoord te komen. Dit zou een aanknopingspunt kunnen zijn voor vervolgonderzoek. Ook zou er nog beter bestudeerd moeten worden of lage cortisollevels bij patiënten met PTSS en chronische vermoeidheid alleen correleren of dat er een causale samenhang bestaat voor lage cortisollevels in verband met PTSS met vermoeidheid.

Samengevat is te concluderen dat voor de veranderingen in de hersensvolume en de grijze stof nog meer onderzoek nodig is om te concluderen of deze veranderingen een etiologische factor of een in standhoudende factor voor PTSS met slaapproblemen kan zijn en of deze ook voor patiënten gelden die niet onder slaapproblemen maar onder vermoeidheid lijden. Verder kan worden geconcludeerd dat de verhogingen van neurotransmitters samenhangen met de stressreacties van ratten. Maar er is meer onderzoek nodig of er een directe samenhang bestaat tussen de verhoging van de neurotransmitters en het ontwikkelen van PTSS met vermoeidheid bij mensen. Tot slotte is te concluderen dat verlaagde cortisollevels wel samenhangen met het ontwikkelen van vermoeidheid en dat deze in sommige PTSS-patiënten te vinden zijn. Echter is er nog onderzoek nodig of er een causale samenhang bestaat tussen de verlaagde cortisollevels en het ontwikkelen van PTSS met vermoeidheid.

4.2.2 Emotionele verwerking

Het bleekt uit de gevonden literatuur dat er een wisselwerking bestaat tussen slechte slaap en de emoties na een bedreigende gebeurtenis. Deze wisselwerking beïnvloedt de emotionele verwerking, de slaapduur en de slaapkwaliteit van de betrokkenen (Koffel et al., 2013, Revel et al., 2009). Dit sluit ook aan bij het onderzoek van Spoormaker et al. (2010) in welke de relevantie van REM-slaap wordt benadrukt als fase waarin extinction learning plaats vindt. Dat is onderbouwd door een onderzoek aan 16 participanten die blootgesteld waren aan elektrische schokken. Alleen 7 van de 16 participanten lieten na deze schokken REM-slaap zien. Dus konden deze participanten blijkbaar beter met het bedreigende gebeurtenis om gaan en lieten hier na minder angstreacties zien dan de andere participanten (Spoormaker et al., 2010). Deze studie legt het verband tussen de blootstelling aan schokken, verstoorde slaap en een verstoorde extinction learning bij PTSS-patiënten (Spoormaker et al. 2010). Hoe we op bedreigende situaties reageren (schokken), hangt dus samen met veranderde REM-slaap en dat beïnvloedt weer de extinction learning effect negatief of positief.

Zo kan geconcludeert worden dat slaap een cruciale factor is voor de verwerking van bedreigende gebeurtenissen en de verstoring daarvan kan leiden tot verslechteren van de mentale toestand van de betrokkenen. Echter wordt hier PTSS alleen in het verband met slechte slaap onderzocht maar niet in samenhang met vermoeidheid. Hoewel vermoeidheid een gevolg van slecht slapen kan zijn moet met betrekking tot de onderzoeksvraag geconcludeert worden dat PTSS in samenhang met vermoeidheid nog te weinig is onderzocht.

4.2.3 Slaapproblemen

Tot slotte zijn voor de derde benadering gevonden dat slaapproblemen in samenhang staat met het ontwikkelen van PTSS (Van Liempt et al., 2013, Koffel et al., 2013, Maher et al., 2006). Ook de literatuur review van Spoormaker en Montgomery (2008) vonden dat verstoorde slaap een risicofactor is voor het ontwikkelen van PTSS en dat de slaapproblemen vaak ook achterblijven na (succesvolle) behandelingen.

Echter vonden Van Liempt et al. (2013) in hun prospective longitudinal cohort study dat vooral nachtmerries die voor het ontwikkelen van de aandoening bestonden, de kans op het ontwikkelen van PTSS kunnen verhogen maar niet insomnia. Ulmer et al. (2011) vonden dat patiënten met PTSS slapeloos zijn om reden van alertheid en angst voor nachtmerries en dat ze om deze reden bewust wakker blijven. Mensen zonder PTSS blijven echter wakker omdat ze niet kunnen slapen dat is geen bewuste keuze van hen. Daaruit volgt dat insomnia die bestaat

voor het beleven van het trauma het ontwikkelen van PTSS misschien niet kan voorspellen, omdat deze insomnia niet hetzelfde is, als die van de mensen na het ontwikkelen van een trauma ervaren. Zo kan misschien verklaard worden waarom Van Liempt et al. (2013) vonden dat insomnia die al vooraf het trauma bestaat niet het ontwikkelen van PTSS kan voorspellen. Deze hypothesen zouden een aanknopingspunt kunnen zijn voor vervolgstudies.

Hoewel slaapproblemen nauw samenhangen met vermoeidheid en de gevonden resultaten belangrijk zijn voor het begrijpen van de omvang en het belang van slaap, zijn slaapproblemen zoals in de inleiding uitgelegd niet hetzelfde als vermoeidheid. In deze studie is de nadruk gelegd op vermoeidheid in verband met PTSS. Vandaar dat om reden van ontbrekende resultaten die concreet op vermoeidheid wijzen, ook hier moet geconcludeerd worden dat PTSS en vermoeidheid met betrekking op de onderzoeksvraag nog te weinig onderzocht zijn.

4.3 In standhoudende factoren van vermoeidheid in PTSS

Deze literatuurstudie vond twee domeinen voor de in stand houdende factoren van PTSS met vermoeidheid, de slaapproblemen en de fysiologische veranderingen. Ook hier was het opvallend tijdens het zoeken dat alle studies die aan de in de methode vast gelegde criteria voldeden alleen slaapproblemen, of slechte en onderbroken slaap onderzochten. Ook was het aantal gevonden artikelen en de response op de zoektermen veel kleiner vergeleken met die naar etiologie of psychotherapie en vele artikelen moesten om reden van niet relevantie af gewezen worden.

4.3.1 Slaapproblemen

Het is gevonden dat de slaapproblemen een negatieve invloed hebben op de ernst van de symptomen en de mentale gezondheid van de betrokkenen (Maher et al., 2006, Bellelville et al., 2009). Hierop sluit ook het onderzoek van Morrison et al. (1992) aan. In deze studie werd gevonden dat adolescenten die aangaven slaapproblemen te hebben angstiger, depressiever, onoplettender waren dan degenen die geen of slechts af en toe slaapproblemen hebben gehad. Slaapproblemen zijn volgens Morrison et al. (1992) geassocieerd met een psychische stoornis en er waren geen significante verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke adolescenten. Verder heeft ook Breslau et al. (1996) in hun longitudinal epidemiological study gevonden dat vooral insomnia maar ook hypersomnia de kans op psychische stoornissen verhogen en ook als marker voor een ontwikkelende depressie gebruikt kan worden.

Zo bleek ook in de context met de bestaande literatuur dat slaapproblemen een in standhoudende factor kan zijn voor ontwikkelende en al bestaande psychische stoornissen. Echter is in deze studies alleen sprake van slaapproblemen en niet van vermoeidheid. Hoewel slaapproblemen in een nauw verband staan met fysische vermoeidheid moet er in deze studie wel een onderscheid gemaakt worden met betrekking tot de onderzoeksvraag. Vandaar moet om reden van ontbrekende resultaten die concreet op vermoeidheid wijzen, ook hier geconcludeerd worden dat PTSS en vermoeidheid met betrekking tot de onderzoeksvraag nog te weinig onderzocht zijn.

4.3.2 Fysiologische veranderingen

Ook is gevonden, dat de veranderingen van de hersenen negatief gemodereerd worden door de slechte en onderbroken slaap. Zoals bij de vraag naar de etiologische samenhangen van vermoeidheid en PTSS bediscussieerd werd, zijn er door andere studies bewijzen gevonden dat deze veranderingen in de hersenen bij mensen met PTSS plaats vinden. In andere onderzoeken is gevonden dat een tekort aan de grijze stof kan wijzen op geheugenstoornis, affectieve en cardiovasculaire stoornissen en executieve disfuncties (Macay et al., 2002). Dit kan duidelijk samenvallen met de symptomen van PTSS. Echter is tot nu toe nog niet duidelijk of deze veranderingen voor of na het ontwikkelen van de aandoening plaats vinden. Daarom is ook nog niet duidelijk of het een etiologische of een in standhoudende factor voor PTSS kan zijn. Om deze conclusie te trekken is er nog meer onderzoek nodig. Verder kan uit de resultaten ook niet geconcludeerd worden of deze correlaties ook voor mensen gelden die niet onder slaapproblemen, maar onder vermoeidheid leiden. Dit zou aanknopingspunten kunnen geven voor vervolgstudies.

4.4 Psychotherapie voor PTSS met vermoeidheid

Deze literatuurstudie vond 5 verschillende therapievormen voor PTSS, twee ingrediënten van therapieën en een fysiologische therapie in verband met vermoeidheid. Ook hier was het tijdens het onderzoek opvallend dat alle studies die aan de in de methode vast gelegde criteria voldeden, alleen gerelateerd waren aan slaapproblemen, vooral slapeloosheid en nachtmerries of de slaapkwaliteit in het algemeen.

Er zijn verschillende behandelingen maar geen gouden standaard voor het behandelen van PTSS en vermoeidheid. Dit kan gerelateerd zijn aan het feit dat deze relatie nog niet goed is onderzocht en om deze reden geen algemeen standaard is gevonden. Echter bleek uit de studie

van Spoormaker en Montgomery (2008) dat het belangrijk is zich te richten op slaapproblemen omdat dit volgens hen een belangrijk symptoom van de aandoening is. Dit komt ook naar voren in de vraag naar de etiologische en in standhoudende factor van vermoeidheid. Slaapproblemen zijn cruciaal voor het ontwikkelen van PTSS en dragen ertoe bij dat de aandoening blijft bestaan en de ernst van de symptomen wordt door de frequentie van de slaapproblemen beïnvloed. Verder bleek uit de gevonden resultaten dat slaapproblemen zelfs na een effectieve behandeling vaak nog blijven bestaan (Spoormaker & Montgomery, 2008). Om deze reden moet geconcludeerd worden dat de behandeling voor PTSS zich ook moet richten op slaapproblemen om effectief te zijn.

Het bleek uit dit onderzoek dat vermoeidheid tot nu alleen indirect via slaapproblemen wordt onderzocht en niet de vermoeidheid zelf. Dit kan omdat vermoeidheid niet wordt gedetecteerd als zelfstandig symptoom van de aandoening, maar alleen geïnterpreteerd wordt als gevolg van de slaapproblemen. Om te onderzoeken of niet alleen fysische maar ook psychische vermoeidheid bij betrokkenen met PTSS een belangrijke rol speelt is het aan te bevelen voor vervolgstudies de na Shen et al. (2006) gedefinieerde soorten van vermoeidheid te gebruiken. Verder is het nodig om het begrip van vermoeidheid in het algemeen helderder te hebben en de verschillende concepten van elkaar te onderscheiden.

4.5 Farmacologische therapie voor PTSS met vermoeidheid

Hoewel de respons op de zoektermen goed was, was het verder opvallend dat vele artikelen afgewezen moesten worden, omdat deze vermoeidheid alleen maar als bijverschijnsel werd behandeld. Alle door de in de methoden deels vast gelegde criteria geaccepteerde artikelen zijn gerelateerd aan nachtmerries, insomnia of op verbetering van de slaapkwaliteit in het algemeen. Ook hier zijn er geen artikelen gevonden die zich alleen op PTSS in verband met vermoeidheid richten.

Het valt op dat geadviseerd wordt om medicijnen te vermijden die slaperig maken of kunstmatig voor een betere slaap zorgen zoals benzodiazepinen. Zo wordt vooral het misbruik van het medicijn voorkomen waardoor het gebruik van gezondheidszorg stijgt en drop-outs worden verminderd (Douglas et al., 1996, Kosten et al., 2000). Hoewel het bewustzijn voor de relevantie van de slaapproblemen op PTSS zich heeft ontwikkeld bleek vermoeidheid verder geen rol te spelen in de farmacologische behandeling van PTSS. Ook hier wordt vermoeidheid vooral als gevolg van de slaapproblemen of als bijverschijnsel van de medicijnen bekeken. Dus

moet ook hier bij volgende onderzoeken, zoals bij de psychotherapie, beter onderscheid gemaakt worden tussen fysische en psychische of aan de medicijnen gerelateerde vermoeidheid.

4.6 Methodologische reflectie en theoretische implicaties

Er zijn een paar beperkingen voor deze literatuurstudie, die worden besproken in de volgende paragraaf.

4.6.1 Het concept van vermoeidheid

Het viel tijdens het onderzoek op dat bijna alle artikelen slaapproblemen zoals slapeloosheid, nachtmerries of ook slechte slaapkwaliteit in het algemeen onderzoeken, maar niet vermoeidheid. Dat kan meerdere redenen hebben, zo wordt ten eerste in de DSM IV vermoeidheid niet als symptoom van PTSS beschreven, dat kan ook een reden zijn, waarom de onderzoekers zich in hun studies meer op de in de DSM IV beschreven slaapproblemen richten. Ten tweede is vermoeidheid een breed en heel complex concept met vele verschillende variaties en concepten. Uit de artikelen bleek dat ook de onderzoekers geen verschil maken tussen chronische of acute vermoeidheid, normaal of pathologische vermoeidheid of psychologische of fysische vermoeidheid. Uit de context bleek echter dat ze de vermoeidheid die bij PTSS optreedt in samenhang brengen met de ervaren slaapproblemen. Daarom wordt de vermoeidheid zoals door Sheen et al. (2006) gedefinieerd als normaal en fysische vermoeidheid bekeken. Dus wordt vermoeidheid niet als een bijhorend symptoom van PTSS gezien, maar als gevolg van de slaapproblemen of als bijverschijnsel van de medicijnen. Ten derde resulteerde de complexe definitie van vermoeidheid en de nauwe samenhang met slaapproblemen in een breed spectrum van zoektermen. De nadelen van een breed spectrum aan zoektermen is dat in de gevonden artikelen ook als ze vele concepten delen nog verschillen qua context of concept van vermoeidheid. Er waren verder verschillen definitie van de slaapproblemen, die ertoe kunnen leiden, dat ze niet met elkaar vergelijkbaar zijn. Echter heeft deze studie wel voor een zo breed spectrum aan zoektermen gekozen omdat het onderwerp nog weinig is onderzocht en zo ook een breed beeld van de actuele kennisstand over het onderwerp gegeven kan worden. Ook lijkt de grootte van de variatie van vermoeidheid een karakteristiek ervan te zijn en het brede spectrum van zoektermen was een poging om met alle concepten van vermoeidheid rekening te houden. Echter moet bij vervolgstudies rekening worden gehouden met de verschillende concepten van vermoeidheid.

4.6.2 Variaties van de studies

Deze literatuurstudie is gebaseerd op 27 artikelen. 15 van deze artikelen werden na 2010 gepubliceerd. Het lijkt dat PTSS en slaapproblemen vooral in de laatste 6 jaren aan belang hebben toegenomen. Misschien omdat de slaapproblemen ook na een succesvolle behandeling van PTSS blijven bestaan. Echter is er nog vrij weinig onderzoek naar de samenhang van vermoeidheid en PTSS gedaan. Zoals eerder al besproken kan een reden hiervoor zijn dat vermoeidheid bij PTSS vooral gezien wordt als gevolg van de slaapproblemen van de betrokkenen en niet als zelfstandig symptoom van de aandoening. Deze studie zou meer evidentie kracht hebben als de artikelen die vermoeidheid direct en niet indirect via slaapproblemen hadden onderzocht. In de Verenigde Staten van Amerika wordt veel onderzoek gedaan naar PTSS met betrekking tot de veteranen, daarom zijn 15 van de artikelen in de VS gepubliceerd. Echter waren er 9 artikelen uit 6 verschillende landen toegevoegd. In het geheel kwamen de artikelen van 4 verschillende continenten. Dat is een voordeel van deze studie want artikelen van verschillende continenten bevatten verschillen tussen de participanten met betrekking tot de opvoeding en culturele verschillen. Dit kan mogelijk bias vermijden. Echter bevat deze studie geen artikelen uit Aziatische landen, waar de culturele verschillen in tegenstelling tot westerse landen die nu vooral gebruikt zijn in deze studie misschien het duidelijkst naar voren kunnen komen. Ook gebruikt deze studie studies met vele verschillende studie designs, wat aan de ene kant goed is om een goed overzicht over het thema te krijgen, maar aan de andere kant een vergelijking van de verschillende studies moeilijk maakt. Hetzelfde geldt voor de gebruikte steekproefgrootte, hoewel de grootte van een steekproef niets zegt over de kwaliteit van een studie, is een grotere steekproef beter om de resultaten te generaliseren. Door te letten op de steekproefgrootte en studiedesign van de artikelen zouden vervolgstudies nog betere resultaten kunnen vinden.

4.6.3 Bias

Systematic reviews helpen de lezer een goed overzicht te krijgen over een onderwerp. Hierbij gebruiken ze onderzoeksvragen en zoeken literatuur na een vooraf vast gestelde methode, welke zoektermen, bibliotheken en de exclusiecriteria bevatten. Ook de resultaten worden systematisch weergegeven (Cuijper, 2016). Maar ook bij dit studiedesign was er een risico op mogelijk optredende biases. Volgens Cuijpers (2016) trede de reporting bias op als de onderzoeker alleen significante resultaten of resultaten met een hoog effectsize rapporteert, hoewel niet significante resultaten even belangrijk zijn. Ook trad bias op, als de onderzoeker de analyses anders uitvoert dan in de methode was vastgelegd om zo meer significante resultaten

te vinden. (Cuijper, 2016). Dat kan een probleem voor systematische reviews zijn, omdat deze fouten die de onderzoeker vooraf heeft gemaakt in de studie worden toegevoegd. In deze literatuurstudie zijn alleen resultaten uit gepubliceerde onderzoeken gebruikt maar het was niet mogelijk deze op juistheid te onderzoeken. Echter is er rekening gehouden met bias door zo veel mogelijk artikelen te vinden die voldeden aan de criteria om zo de resultaten zo goed mogelijk door meerdere studies te onderbouwen. Dit was om reden van het nog niet goed onderzochte thema van deze studie niet altijd mogelijk. Verder noemt Cuijper (2016) nog het probleem met de researcher allegiance als een potentiële bedreiging voor de validiteit. Researcher allegiance kan worden gedefinieerd als het geloof van de onderzoeker in de superioriteit van een behandeling. Volgens Cuijper (2016) is researcher allegiance geassocieerd met aanzienlijk betere resultaten voor de voorkeursbehandeling van de onderzoeker. Dit kan van invloed zijn op de deelvraag naar de rol van psychologische en farmacologische therapie in verband met PTSS en vermoeidheid. Met bias werd rekening gehouden doordat er geen studies geïntegreerd zijn die zichtbaar van de farmaceutische industrie is doorgevoerd omdat deze ook van de economische interesses van de industrie gekleurd kunnen zijn.

4.6.4 Conclusie voor vervolgstudies

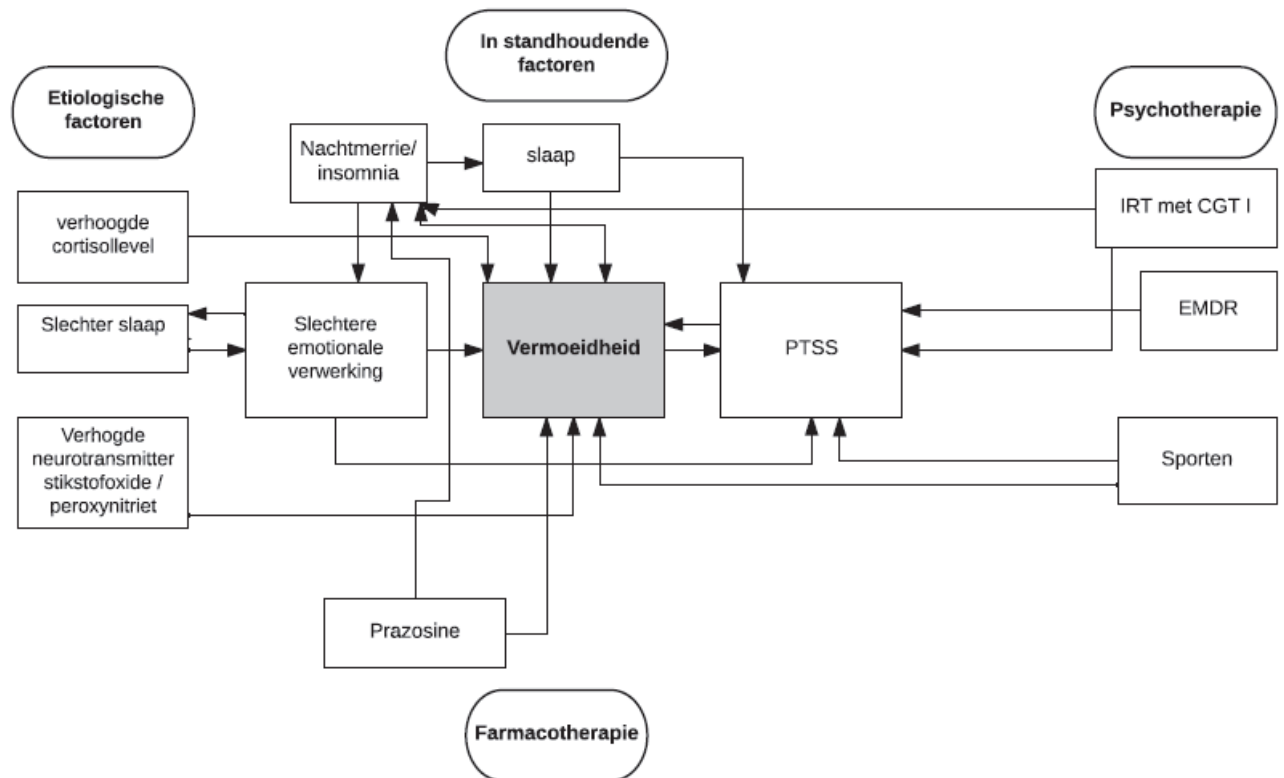
Gebaseerd op de resultaten en de discussie van deze literatuurstudie kunnen enkele conclusies worden getrokken voor vervolgstudies. Zoals in de inleiding uitgelegd, lijden bijna driekwart van de PTSS-patiënten aan slaapproblemen en de daaruit volgende vermoeidheid en dat nog steeds na een succesvolle behandeling van het beleefde trauma. Daarom is het noodzakelijk in vervolgstudies te onderzoeken hoe deze slaapproblemen beter herkend en behandeld kunnen worden zowel met psychotherapie als ook met farmacologische therapie.

Verder kan er onderzocht worden of PTSS-patiënten vermoeidheid ervaren zonder slaapproblemen. Volgens Maher et al. (2006) lijden 70- 91% van de patiënten met PTSS aan problemen om in slaap te vallen en 19-71% lijden aan repeterende nachtmerries. Zo zijn er theoretisch patiënten die nog aan insomnia nog aan nachtmerries lijden. Deze patiënten zouden voor volgende studies de doelgroep zijn, omdat ze zonder andere verstorende variabelen onderzocht kunnen worden of er een directe samenhang bestaat tussen vermoeidheid en PTSS. Om vervolgens de samenhang tussen PTSS en vermoeidheid te onderzoeken, is het nodig gestandaardiseerde meetinstrumenten, vergelijkbare studie designs en een gestandaardiseerde definitie van vermoeidheid te gebruiken. Vooral de definitie van Shen et al. (2006) waarin gedefinieerd wordt, wat de verschillen tussen normale, chronische, psychische en fysieke vermoeidheid zijn, zou voor vervolgstudies geadviseerd kunnen worden. Een interessant

onderzoek over etiologische samenhangen van vermoeidheid en PTSS was het onderzoek van Ehler et al. (2001) omdat zij als enige het verband leggen tussen patiënten met PTSS en patiënten met vermoeidheidsklachten in samenhang met een laag cortisollevel. Dit zou voor vervolgstudies een aanknopingspunt zijn. Als uit de studies blijkt dat vermoeidheid een zelfstandig symptoom of comorbiditeit van PTSS is, is het verder nodig niet alleen de psychotherapie maar ook de farmacologische therapie van PTSS op vermoeidheidsklachten af te stemmen. Hier zou geadviseerd kunnen worden, sport in de therapie van PTSS met vermoeidheidsklachten te integreren, omdat zowel bij PTSS patiënten als bij patiënten met chronische vermoeidheid de vermoeidheid gereduceerd wordt door sport. Verder lijkt de IRT in combinatie met CGT-I goede resultaten met betrekking tot nachtmerries op te leveren. De EMDR levert goede resultaten op het gebied van de slaapkwaliteit in het algemeen. Voor een goede behandeling moet dus eerst vast gesteld worden aan welke slaapproblemen de patiënt lijdt om een van de therapieën toe te passen. Als medicatie nodig is wordt Pravozine geadviseerd omdat dit medicijn goede resultaten oplevert ten opzichte van insomnia en nachtmerries.

Omdat het aantal gepubliceerde artikelen vanaf 2010 stijgt is het mogelijk dat er in de toekomst wellicht meer artikelen over het onderwerp beschikbaar zijn. Om deze reden zou er voor volgende literatuurstudies, die in drie of vijf jaren worden uitgevoerd, geadviseerd kunnen worden zoektermen zo aan te passen dat ze zich meer richten op vermoeidheid en minder op slaapproblemen. Ook is het raadzaam de exclusiecriteria zo aan te passen dat insomnia en nachtmerries niet meer worden includeerd in de literatuurstudie. Zo kan de relatie tussen vermoeidheid en PTSS misschien nog beter onderzocht worden.

Als er verondersteld wordt dat er een samenhang bestaat tussen PTSS en vermoeidheid dan is er op basis van de onderzoeksresultaten een conceptueel model (Figuur 2) ontworpen waarin de bevindingen van deze literatuurstudie weergegeven zijn. Het is een goed overzicht voor onderzoekers voor vervolgstudies. Het doel was om te laten zien hoe de etiologische en in standhoudende factoren vermoeidheid en PTSS beïnvloeden. Hier zijn alle theorieën over de etiologische en in standhoudende factoren geïntegreerd die indicatie op een samenhang met vermoeidheid en PTSS geven. Verder is veraanschouwelijkt, waar de aangrijppunten van de farmacologische therapie en psychotherapie zijn.



Figuur 2. Model van de belangrijkste onderzoeksresultaten

4.6.5 Conclusie voor de Praktijk

Gebaseerd op de resultaten is het raadzaam voor therapeuten en artsen nog meer oog te krijgen voor slaapproblemen bij PTSS. Deze lijken niet alleen de ontwikkeling van de ziekte te begunstigen maar ook voor de heftigheid van de aandoening verantwoordelijk te zijn. Zo wordt aanbevolen zowel bij de diagnostiek, de psychotherapie en bij de farmacotherapie na te gaan hoe sterk en hoe vaak de patiënt onder slaapproblemen lijdt, welke soort slaapproblemen dat zijn om zo de behandeling erop aan te passen. Echter kan door het ontbreken van literatuur die zich direct richt op de samenhang tussen vermoeidheid en PTSS alleen geconcludeerd worden dat er een indicatie is voor een verband van PTSS en vermoeidheid, maar dat deze nog verder onderzocht moet worden.

5 Conclusie

Deze literatuurstudie heeft de samenhang tussen PTSS en vermoeidheid onderzocht. Om deze vraag te beantwoorden zijn er vier subvragen gebruikt. Het is onderzocht of er een samenhang bestaat tussen PTSS en vermoeidheid, in hoeverre het ontstaan en in standhouden van PTSS samenhangt met vermoeidheid en welke rol vermoeidheid speelt bij de psychologische en farmacologische therapie van PTSS. Uit de resultaten en discussie kan geconcludeerd worden dat bij het onderzoek naar PTSS bijna uitsluitend de samenhang tussen PTSS en gerelateerde slaapproblemen wordt onderzocht en vermoeidheid alleen als bijverschijnsel of als gevolg van de slaapproblemen bestudeerd is. Dit komt misschien ook vanuit de houding van de therapeuten, dat de slaapproblemen verdwijnen als het trauma succesvol wordt behandeld. Dit lijkt echter niet altijd zo te zijn. Daarom is het belangrijk voor de patiënten de zienswijze te veranderen en meer onderzoek naar de slaapproblemen, maar ook naar vermoeidheid bij de patiënten te doen net zoals deze problemen meer in de focus van de behandeling te stellen. Deze heroverwegingen voor de invloed van slaap op de psychische gezondheid en de consequenties van verstoorde slaap op gezondheid lijkt in de laatste jaren toegenomen. Slaapproblemen bij patiënten met PTSS lijken ondertussen een relevant onderdeel van de therapie te zijn. En ook bij de etiologie van PTSS blijken slaapproblemen een belangrijke rol te spelen. Hieruit blijkt vooral dat de verlaagde cortisollevels interessant zijn voor vervolgstudies over de samenhang tussen vermoeidheid en PTSS. Geconcludeerd kan worden dat de relatie tussen PTSS en vermoeidheid tot nu toe nog niet voldoende is onderzocht, maar er is veel indicatie voor vervolgstudies om naast de slaapproblemen ook de vermoeidheid van patiënten met PTSS verder te onderzoeken.

6 Referenties

Met * worden de in de literatuurstudie includeerden referenties gekenmerkt.

- *Aurora, R.N., Zak, R.S., Auerbach, S.H., Casey, K.R., Chowduri, S., Krippot, A., Maganti, R.K., Ramar, K., Kristo, D.A., Bista, S.R., Lamm, C.I., Morgenthaler, T.I. (2010) Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *Clin Sleep Med*, 6(4):389-401.
- *Asarnow, L. D., Soehner, A. M., & Harvey, A. G. (2013). Circadian rhythms and psychiatric illness. *Current opinion in psychiatry*, 26(6), 566.
- Asmundson, G.J., Stein, M.B., & McCreary, D.R. (2002). Posttraumatic stress disorder symptoms influence health status of deployed peacekeepers and nondeployed military personnel. *The Journal of nervous and mental disease*, 190.12, 807-815.
- *Bajor, L. A., Ticlea, A. N., & Osser, D. N. (2011). The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on posttraumatic stress disorder. *Harvard review of psychiatry*, 19(5), 240-258.
- *Belleville, G., Guay, S., & Marchand, A. (2009). Impact of sleep disturbances on PTSD symptoms and perceived health. *The Journal of nervous and mental disease*, 197(2), 126-132.
- Breslau, N., Davis, G.C. (1992). Posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults: risk factors for chronicity. *American Journal of Psychiatry*, 149, pp. 671–675.
- *Casement, M. D., & Swanson, L. M. (2012). A meta-analysis of imagery rehearsal for post-trauma nightmares: effects on nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress. *Clinical psychology review*, 32(6), 566-574.
- *Chao, L. L., Mohlenhoff, B. S., Weiner, M. W., & Neylan, T. C. (2014). Associations between subjective sleep quality and brain volume in Gulf War Veterans. *Sleep*, 37(3), 445-452.

- *Cook, J. M., Harb, G. C., Gehrman, P. R., Cary, M. S., Gamble, G. M., Forbes, D., & Ross, R. J. (2010). Imagery rehearsal for posttraumatic nightmares: a randomized controlled trial. *Journal of traumatic stress*, 23(5), 553-563.
- Cooper, N.A. & Clum, G.A. (1989). Imaginal flooding as a supplementary treatment for PTSD in combat veterans: A controlled study. *Behavioral Therapy*, 20, 381-391.
- *Davidson, J. R., Rothbaum, B. O., van der Kolk, B. A., Sikes, C. R., & Farfel, G. M. (2001). Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 485-492.
- DeViva, J. C., Zayfert, C., Pigeon, W. R., & Mellman, T. A. (2005). Treatment of residual insomnia after CBT for PTSD: Case studies. *Journal of Traumatic Stress*, 18(2), 155-159.
- Douglas, B. J., Southwick, S. M., Darnell, A., & Charney, D. S. (1996). Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *American Journal of Psychiatry*, 153, 369-375
- *Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Biological psychology*, 57(1), 141-152.
- Fries, E., & Kirschbaum, C. (2009). *Chronischer Stress und stressbezogene Erkrankungen. Stress-und Schmerzursachen verstehen: Gesundheitspsychologie und-soziologie in Prävention und Rehabilitation*, 113-126.
- *Gutner, C. A., Casement, M. D., Gilbert, K. S., & Resick, P. A. (2013). Change in sleep symptoms across cognitive processing therapy and prolonged exposure: a longitudinal perspective. *Behaviour research and therapy*, 51(12), 817-822.
- *Hansen, K., Höfling, V., Kröner-Borowik, T., Stangier, U., & Steil, R. (2013). Efficacy of psychological interventions aiming to reduce chronic nightmares: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, 33(1), 146-155.

- Hanwella, R., Jayasekera, N. E. L. W., & de Silva, V. A. (2014). Fatigue symptoms in Sri Lanka Navy personnel deployed in combat areas. *Ceylon Medical Journal*, 59(2).
- Hofmann, A. (2014). *EMDR: Praxishandbuch zur Behandlung traumatisierter Menschen*. Georg Thieme Verlag.
- Shen, J., Barbera, J., Shapiro, C. M. (2006). Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med Rev* 10(1), 63–76.
- Joo, E. Y., Tae, W. S., Lee, M. J., Kang, J. W., Park, H. S., Lee, J. Y. & Hong, S. B. (2010). Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 33(2), 235-241
- Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 63(6), 550-556.
- Kato, H., Asukai, N., Miyake, Y., Minakawa, K., Nishiyama, A. (1996). Post-traumatic symptoms among younger and elderly evacuees in the early stages following the 1995 Hanshin-Awaji earthquake in Japan. *Acta Psychiatr Scand*, 93(6), 477-81.
- Keane, T. M., Fairbank, J. A., Caddell, J. M., & Zimering, R. T. (1989). Implosive (flooding) therapy reduces symptoms of PTSD in Vietnam combat veterans. *Behavior Therapy*, 20(2), 245-260.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
- *Krakow, B., Hollifield, M., Johnston, L., Koss, M., Schrader, R., Warner, T. D. & Cheng, D. (2001). Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Jama*, 286(5), 537-545.
- *Krakow, B., Johnston, L., Melendrez, D., Hollifield, M., Warner, T. D., Chavez-Kennedy, D., & Herlan, M. J. (2001). An open-label trial of evidence-based cognitive behavior therapy for nightmares and insomnia in crime victims with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2043-2047.

- Kroenke, K., Price, R.K. (1993). Symptoms in the community, prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Int Med*, 153 (1993), pp. 2474–2480
- Krysta, K., Krzystanek, M., Bratek, A., & Krupka-Matuszczyk, I. (2015). Sleep and inflammatory markers in different psychiatric disorders. *Journal of Neural Transmission*, 1-8.
- * Koffel, E., Polusny, M. A., Arbisi, P. A., & Erbes, C. R. (2013). Pre-deployment daytime and nighttime sleep complaints as predictors of post-deployment PTSD and depression in National Guard troops. *Journal of anxiety disorders*, 27(5), 512-519.
- Kosten, T. R., Fontana, A., Sernyak, M. J., & Rosenheck, R. (2000). Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse. *The Journal of nervous and mental disease*, 188(7), 454-459
- Kuch, K., Cox, B.J. (1992). Symptoms of PTSD in 124 survivors of the Holocaust. *Psychiatry*, 149, pp. 337–340
- Loge, J.H., Ekegerg, O., Kaasa S., (1998). Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *Psychosom Res*, 45 (1998), pp. 53–65
- * Lu, M., Wagner, A., Van Male, L., Whitehead, A., & Boehnlein, J. (2009). Imagery rehearsal therapy for posttraumatic nightmares in US veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 22(3), 236-239.
- Macey, P. M., Henderson, L. A., Macey, K. E., Alger, J. R., Frysinger, R. C., Woo, M. A., & Harper, R. M. (2002). Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(10), 1382-1387
- *Maher, M. J., Rego, S. A., & Asnis, G. M. (2006). Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS drugs*, 20(7), 567-591
- Manber, R., Bernert, R. A., Suh, S., Nowakowski, S., Siebern, A. T., & Ong, J. C. (2011). CBT for insomnia in patients with high and low depressive symptom severity: adherence and clinical outcomes. *Clin Sleep Med*, 7(6), 645-52. 2010;6(4):389-401.

- Manger, T. A., & Motta, R. W. (2005). The impact of an exercise program on posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression. *International journal of emergency mental health*.
- Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., De Vries, G. J., Gersons, B. P., & Olf, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults. *The British Journal of Psychiatry*, 191(5), 387-392
- *Meyerhoff, D.J., Mon, A., Metzler, T., Neylan, T.C. (2014). Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep*, 2014;37(5):893-900
- * Mohlenhoff, B. S., Chao, L. L., Buckley, S. T., Weiner, M. W., & Neylan, T. C. (2014). Are hippocampal size differences in posttraumatic stress disorder mediated by sleep pathology? *Alzheimer's & Dementia*, 10(3), S146-S154.
- Morrison, D. N., McGEE, R. O. B., & Stanton, W. R. (1992). Sleep problems in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(1), 94-99.
- Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(5), 24-29
- *Pall, M.L. (2001). Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses*, 57(2), 139-45
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897-905
- Pietrowsky, R. (2015). Alpträume und ihre Behandlung mit Hilfe der Imagery Rehearsal-Therapie. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, 36, 152-162
- Pigeon, W.R., Sateia, M.J., Ferguson R.J. (2003). Distinguishing between excessive daytime sleepiness and fatigue: toward improved detection and treatment. *Psychosom Res*, 54, pp. 61–69
- Price, J. L. (2010). Findings from the National Vietnam Veterans' Readjustment Study. *US Department of Veterans Affairs*. May, 31, 2012.

- Priebe, S., Matanov, A., Janković Gavrilović, J., McCrone, P., Ljubotina, D., Knežević, G., & Schützwohl, M. (2009). Consequences of untreated posttraumatic stress disorder following war in former Yugoslavia: morbidity, subjective quality of life, and care costs. *Croatian medical journal*, 50(5), 465-475
- *Raboni, M. R., Alonso, F. F., Tufik, S., & Suchecki, D. (2014). Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8.
- * Revel, F. G., Gottowik, J., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Moreau, J. L. (2009). Rodent models of insomnia: a review of experimental procedures that induce sleep disturbances. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(6), 874-899.
- * Rosenbaum, S., Sherrington, C., & Tiedemann, A. (2015). Exercise augmentation compared with usual care for post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(5), 350-359.
- Rothbaum, B. O., Mellman, T. A. (2001). Dreams and exposure therapy in PTSD. *Trauma Stress*, 14(3):481-90.
- Sagaspe, P., Sanchez-Ortuno, M., Charles, A., Taillard, J., Valtat, C., Bioulac, B. Effects of sleep deprivation on color-word, emotional, and specific stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain and Cognition*, 60 (2006), pp. 76–87
- Saß, H., Wittchen, H. U., & Zaudig, M. (1996). *DSM IV. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen* (Deutsche Bearbeitung). Göttingen: Hogrefe.
- Schäfer, U., & Rüther, E. (2004). *Gut schlafen-fit am Tag: ein Traum. Ein Ratgeber bei Schlafstörungen*. Berlin
- *Seda, G., Sanchez-Ortuno, M.M., Welsh, C.H., Halbower, A.C., Edinger, J.D. (2015). Comparative meta-analysis of prazosin and imagery rehearsal therapy for nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress. *J Clin Sleep Med*, 11(1):11-22. doi: 10.5664/jcsm.4354.
- Shen, J., Barbera, J., & Shapiro, C.M. (2006). Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Medicine Reviews*, Volume 10, Issue 1, pp 63 76, DOI: 10.1016/j.smr.2005.05.004

- Short, N. A., Babson, K. A., Schmidt, N. B., Knight, C. B., Johnson, J., & Bonn-Miller, M. O. (2016). *Sleep and affective functioning: Examining the association between sleep quality and distress tolerance among veterans. Personality and Individual Differences, 90*, 247-253.
- Spoormaker, V. I., & Montgomery, P. (2008). Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: secondary symptom or core feature?. *Sleep medicine reviews, 12*(3), 169-184.
- Stone, P., Richards, M., & Hardy, J. (1998). Fatigue in patients with cancer. *European Journal of Cancer, 34*(11), 1670-1676.
- *Talbot, L. S., Maguen, S., Metzler, T. J., Schmitz, M., McCaslin, S. E., Richards, A., & Varbel, J. (2014). Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep, 37*(2), 327.
- *Taylor, D. J., & Pruiksma, K. E. (2014). Cognitive and behavioural therapy for insomnia (CBT-I) in psychiatric populations: a systematic review. *International review of psychiatry, 26*(2), 205-213.
- *Ulmer, C. S., Edinger, J. D., & Calhoun, P. S. (2011). A multi-component cognitive-behavioral intervention for sleep disturbance in veterans with PTSD: a pilot study. *Clin Sleep Med, 7*(1), 57-68.
- *Van Liempt, S., Van Zuiden, M., Westenberg, H., Super, A., & Vermetten, E. (2013). Impact of impaired sleep on the development of PTSD symptoms in combat veterans: A prospective longitudinal cohort study. *Depression and anxiety, 30*(5), 469-474.
- Verbeek, I., & van de Laar, M. (2014). *Behandeling van langdurige slapeloosheid*. Bohn Stafleu van Loghum.
- Wessely, S., & Sharpe, M. (1995). *Chronic fatigue, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. Treatment of functional somatic symptoms*. Oxford University Press, Oxford, 285-312.
- Yehuda, R., Marshall, R., & Giller, G.L. (1998). Psychopharmacological treatment of post-traumatic Stress disorder. In P.E. Nathan & J.M. Gorman (Eds), *A Guide to Treatments that Work*. New York, NY: *Oxford University Press*.