

# Slaapafwijkingen bij posttraumatische stressstoornis

## Overzicht van onderzoeksbevindingen

S. VAN LIEMPT, E. VERMETTEN, J.H.M. DE GROEN, H.G.M. WESTENBERG

**ACHTERGROND** Nachtmerries en insomniaklachten komen voor bij 70% van de patiënten met een posttraumatische stressstoornis (PTSS). Deze slaapklachten zijn vaak lastig te behandelen terwijl de lijdensdruk groot is. De laatste decennia is een aantal onderzoeken uitgevoerd naar slaapafwijkingen bij PTSS-patiënten.

**DOEL** Dit artikel geeft een overzicht van objectieve kenmerken – in tegenstelling tot zelfbeoordelingsmethoden – van slaap bij PTSS-patiënten.

**METHODE** Artikelen gepubliceerd in peer reviewed journals vanaf 1980 tot heden werden verzameld uit Medline en Embase met behulp van de zoektermen ‘PTSD’, ‘sleep’, ‘nightmares’, ‘insomnia’, ‘polysomnography’.

**RESULTATEN** Afwijkingen van slaapefficiëntie, arousalregulatie, remslaap, deltaslaap en bewegingsonrust tijdens de slaap worden genoemd. Daarnaast wordt een correlatie beschreven tussen nachtmerries en slaapapnoes bij PTSS. In een aantal onderzoeken worden juist geen afwijkingen gevonden tijdens de slaap bij PTSS. Onderzoeken naar slaapafwijkingen bij PTSS zijn veelal uitgevoerd in kleine of heterogene groepen en de resultaten zijn daarom mogelijk niet consistent. Echter, ook resultaten van grote, meer homogene onderzoeken zijn niet altijd met elkaar in overeenstemming.

**CONCLUSIE** Er is een discrepantie tussen de klinische relevantie van slaapklachten bij PTSS en eenduidige objectieve slaapafwijkingen. In de toekomst moeten afwijkingen nader geïdentificeerd worden om klachten te verklaren en therapeutische behandelmogelijkheden te kunnen ontwikkelen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 629-638]

**TREFWOORDEN** insomnia, nachtmerries, polysomnografie, posttraumatische stressstoornis, slaap

Het onderzoek naar de neurobiologische veranderingen geassocieerd met posttraumatische stressstoornis (PTSS) heeft de laatste jaren een sterke groei doorgemaakt. Recente onderzoeken hebben een empirische onderbouwing gegeven aan concepten van stresssensitisatie, angstconditionering

en verminderde extinctie, zoals begin jaren negentig werden geformuleerd (Vermetten & Bremner 2002). Veel is bekend over disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (hhb-as) (De Kloet e.a. 2006), hyperresponsiviteit van het noradrenerge systeem (Southwick e.a. 1999), en structurele en

functionele hersenafwijkingen, in het bijzonder hippocampale veranderingen en verstoringen in de prefrontale corticale structuren (Bremner 2002; Geuze e.a. 2005).

Slaapklachten zijn een belangrijk klinisch probleem bij PTSS (Geuze & Vermetten 2004). Ze komen bij 70% van de PTSS-patiënten voor (Ohayon & Shapiro 2000), en lijken bovendien een rol te spelen bij de ontwikkeling van PTSS: slaapklachten hebben vlak na een traumatische gebeurtenis een positief voorspellende waarde voor de ontwikkeling van PTSS (Koren e.a. 2002). Nachtmerries worden als een van de meest karakteristieke klachten van PTSS gezien (Neylan e.a. 1998; Ross e.a. 1989), en hebben een belangrijke plaats in het B-cluster van de DSM-IV-diagnose. Slaapklachten bij PTSS-patiënten zijn vaak moeilijk te behandelen. Ze reageren vaak niet op een behandeling met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (Van Liempt e.a. 2006). Niet zelden worden slaapklachten door SSRI-gebruik zelfs negatief beïnvloed (Davidson e.a. 2001). Nachtmerries kunnen nog tientallen jaren na traumatische ervaringen voorkomen (Schreuder e.a. 2000), en de frequentie van nachtmerries neemt slechts in een derde van de gevallen af met de jaren (Guerrero & Crocq 1994).

Slaap is opgebouwd uit cycli van remslaap en non-remslaap (rem = rapid eye movement). Non-remslaap bestaat uit vier stadia. Stadium 3 en stadium 4 worden 'diepe' slaap of 'deltaslaap' genoemd, naar de hooggevolteerde, laagfrequente delta-golven in het elektro-encefalogram (eeg). In de eerste helft van de nacht vindt overwegend diepe slaap plaats en in de tweede helft van de nacht overwegend remslaap en ondiepe stadium-2-slaap. Bij polysomnografie (PSG) worden eeg-activiteit, oogbewegingen, elektromyogram (emg) en zo nodig airflow, ademhalingsbewegingen, beenbewegingen en electrocardiogram (ecg) geregistreerd. Op deze wijze is het mogelijk de verschillende slaapstadia van elkaar te onderscheiden, evenals het totale aantal uren slaap, arousals en ademhalingsregulatiestoornissen. Met PSG-onderzoek kunnen zodoende slaapklachten geobjectiveerd worden.

Objectief slaaponderzoek is een onderbelicht onderwerp in wetenschappelijk onderzoek naar PTSS, ondanks de klinische relevantie. Dit artikel geeft een overzicht van objectieve slaapafwijkingen bij PTSS-patiënten zoals beschreven in de literatuur.

## METHODE

In Medline en Embase werd met behulp van de zoektermen 'PTSD', 'sleep', 'nightmares', 'insomnia', 'polysomnography' gezocht naar Engelstalige artikelen die tussen 1980 en 2006 zijn gepubliceerd. Artikelen werden geïncludeerd indien er sprake was van zowel een empirisch onderzoek als een diagnose PTSS volgens DSM-IV-criteria. Dit leverde 43 artikelen op, die hieronder besproken worden aan de hand van de volgende categorieën: slaaparchitectuur, comorbiditeit, nachtmerries, organische slaapaandoeningen, slaapendocrinologie en overige bevindingen.

## RESULTATEN

**Slaaparchitectuur** Inslapstoornissen werden slechts in één klein en heterogeen onderzoek geobjectiveerd (Hefez e.a. 1987). Patiënten met PTSS vertoonden een afname van de totale slaaptijd (TST) (Dow e.a. 1996; Mellman e.a. 1997), de objectieve slaapefficiëntie was verlaagd (Mellman e.a. 1995a, 1997), en er werden meer perioden van waak gezien (Germain & Nielsen 2003; Mellman e.a. 1995a). De remlatentie, gedefinieerd als de tijd vanaf inslapen tot de eerste remslaaperiode, was onveranderd in bijna alle onderzoeken. Eén onderzoek liet een korte remlatentietijd zien (Dow e.a. 1996). Vaker werden een verhoogde remdensiteit (meer frequente oogbewegingen tijdens remslaap) en een hoger percentage remslaap geregistreerd (Engdahl e.a. 2000; Mellman e.a. 1995a, 1997; Ross e.a. 1999), maar dit werd door andere onderzoeken niet bevestigd. Twee onderzoeken onderzochten de hoeveelheid remperioden. In één onderzoek werden meer remperioden gezien en in het andere onderzoek was sprake van

een onveranderd aantal remperiodes (Ross e.a. 1999 respectievelijk 1994). Het percentage visueel gescoorde derde en vierde non-remslaap was in de meeste onderzoeken normaal. Neylan e.a. (2003) rapporteerde een verminderd percentage derde en vierde non-remslaap. Een overzicht van de gevonden bevindingen is te zien in tabel 1.

**Comorbiditeit** PTSS-patiënten met een comorbide depressie vertoonden minder deltaslaap en minder emg-activiteit dan PTSS-patiënten zonder depressie (Woodward e.a. 1996). Comorbiditeit met depressie of comorbide alcoholafhankelijkheid bleek in een ander onderzoek geen invloed te hebben op de slaaparchitectuur (Woodward e.a. 2002). Bij PTSS-patiënten met een paniekstoornis werd minder beweging tijdens de nacht geregistreerd (Woodward e.a. 2002).

**Nachtmerries** Patiënten melden nachtmerries zowel na het ontwaken uit een remslaap als een non-remslaap (Hefez e.a. 1987). Slaap bleek meer gefragmenteerd te zijn en patiënten werden vaker wakker in nachten waarin traumagerelateerde nachtmerries voorkwamen dan in nachten waarin nachtmerries voorkwamen zonder traumagerelateerde inhoud (Woodward e.a. 2000a).

Patiënten met nachtmerrieklachten van meer dan één keer per maand bleken ook een hogere ademhalingsfrequentie (AF) in zowel de remslaap als in de non-remslaap te hebben in vergelijking met PTSS-patiënten zonder nachtmerries (Woodward e.a. 2003). Alleen patiënten zonder nachtmerries vertoonden meer variabiliteit in AF in de non-remslaap vergeleken met de remslaap, hetgeen juist het tegenovergestelde is van nor-

TABEL 1 Onderzoek naar slaaparchitectuur van patiënten met een posttraumatische stressstoornis

Onderzoek	Aantal proefpersonen	Geslacht	Leeftijd (SD)	Traumatype	Slaapafwijkingen bij PTSS
Breslau e.a. 2004	12 PTSS 59 PTSS in voorgeschiedenis 200 controlepersonen	66% vrouw	38 (2)	diverse; zelf geen hulp gezocht	PTSS en PTSS in voorgeschiedenis: Arousals tijdens remslaap ↑
Dow e.a. 1996	14 PTSS + depressie 15 depressie 12 controlepersonen	man	45 (4)	oorlog	Totale slaaptijd ↓
Engdahl e.a. 2000	30 PTSS 29 controlepersonen	man	71 (4)	oorlog; zelf geen hulp gezocht	Percentage remslaap ↑ Arousals tijdens non-remslaap ↓
Germain & Nielsen 2003	9 PTSS 11 INM 13 controlepersonen	4 man 5 vrouw	39 (12)	diverse	Perioden van wakker zijn ↑
Hurwitz e.a. 1998	18 PTSS 10 controlepersonen	man	45 (6)	oorlog	Latentietijd tot non-rem-2 ↑ Arousals tijdens deltaslaap ↓
Mellman e.a. 1995a	21 PTSS 8 controlepersonen	man	38-48	oorlog	Perioden van wakker zijn ↑ Microarousals ↑
Mellman e.a. 1997	25 PTSS 16 depressie 10 controlepersonen	man	44 (1)	oorlog	Slaapefficiëntie ↓ Totale slaaptijd ↓ Remdensiteit ↑
Ross e.a. 1994	11 PTSS 10 controlepersonen	man	41 (4)	oorlog	Percentage remslaap ↑ Duur remslaapperiode ↑
Ross e.a. 1999	9 PTSS 7 controlepersonen	man	42 (2)	oorlog	Percentage remslaap ↑ Remdensiteit ↑

SD = standaarddeviatie  
PTSS = posttraumatische stressstoornis  
INM = idiopatische nachtmerries  
rem = rapid eye movement

maal. De remslaap was overigens onveranderd tijdens traumagerelateerde nachtmerries (Woodward e.a. 2000a).

Bij een PSG-onderzoek werden minder bewegingen geregistreerd bij patiënten met nachtmerrieklachten (Woodward e.a. 2002). Bij PTSS-patiënten met nachtmerries werd een kortere tijd gezien tussen het moment van inslapen, de eerste periode remslaap en het moment van de minimumlichaamstemperatuur – deze laatste zijn een functie van de biologische klok (De Groen e.a. 1990). Deze bevindingen worden samengevat in tabel 2.

**Organische slaapaandoeningen** Slaapklachten kunnen aan somatische stoornissen toegeschreven worden, zoals het slaapapnoesyndroom, nachtelijke myoclonus of narcolepsie. Een meerderheid van de vrouwen met PTSS na seksuele trauma's scoorde positief op screeningsvragenlijsten voor ademhalingsregulatiestoornissen tijdens de slaap (slaapapnoesyndroom of verhoogde bovensteluchtwegweerstand) (Krakow e.a. 2002). Het vermoeden van ademhalingsregulatiestoornissen werd bevestigd met PSG bij alle willekeurig uitgekozen patiënten. Patiënten met een posi-

tieve score op de screeningsvragenlijsten hadden ernstiger PTSS- en slaapklachten. Behandeling met *continuous positive airway pressure* (CPAP) was geassocieerd met een verbetering van nachtmerrieklachten en van andere PTSS-klachten (Krakow e.a. 2000). Oorlogsveteranen op leeftijd bij wie de heteroanamnese luid snurken en slaapapnoes vermeldde, bleken ernstiger nachtmerrieklachten te hebben (De Groen e.a. 1993).

Ten aanzien van beenbewegingsstoornissen bleek in een ongecontroleerd onderzoek bij PTSS (N = 23) dat er bij 76% van de deelnemers sprake was van een *periodic limb movement disorder* (PLMD) (Brown & Boudewyns 1996). In een ander onderzoek bleek bij PTSS-patiënten met nachtmerries en bij patiënten met idiopathische nachtmerries, ook sprake van *periodic limb movements* tijdens de slaap (Germain & Nielsen 2003).

**Slaapendocrinologie** Bij zowel gezonde personen als bij patiënten met een depressieve stoornis bleek *corticotropin-releasing hormone* (CRH), een hormoon van de hhb-as, geassocieerd met de hoeveelheid deltaslaap en met het aantal arousals tijdens de nacht (Steiger 2002). Mogelijk speelt een

TABEL 2 Onderzoek naar nachtmerries bij patiënten met een posttraumatische stressstoornis

Onderzoek	Aantal proefpersonen	Geslacht	Leeftijd (SD)	Traumatype	Resultaten
De Groen e.a. 1990	15 PTSS + nachtmerries 15 PTSS - nachtmerries	man	60-65	oorlog	PTSS-patiënten met nachtmerries: circadiane ritmeafwijking met kortere periode tussen sleep onset en $T_{min}$ , en sleep onset en eerste remslaaperiode
Hefez e.a. 1987	11 PTSS	onbekend	20-68	diverse	Nachtmerries in non-remslaap en in remslaap
Woodward e.a. 2000a	63 PTSS	onbekend	45 (3)	oorlog	Nachten met TRN: – meer fragmentatie – remslaap onveranderd
Woodward e.a. 2002	88 PTSS 23 controles	man	46 (2)	oorlog	PTSS-patiënten: MT negatief gecorreleerd aan PS en nachtmerries
Woodward 2003	38 PTSS 11 PTSS + paniekstoornis 15 controlepersonen	man	46 (3)	oorlog	PTSS-patiënten met TRN: hogere AF in remslaap en in non-remslaap  PTSS-patiënten zonder TRN: meer AF-variabiliteit in non-remslaap vergeleken met remslaap

SD = standaarddeviatie  
PTSS = posttraumatische stressstoornis  
AF = ademhalingsfrequentie  
MT = movement time  
 $T_{min}$  = tijdstip van minimumlichaamstemperatuur  
TRN = traumagerelateerde nachtmerries

TABEL 3 Overige bevindingen bij slaaponderzoek bij patiënten met een posttraumatische stressstoornis

Onderzoek	Aantal proefpersonen	Geslacht	Leeftijd (SD)	Type onderzoek	Traumatype	Slaapafwijkingen bij PTSS
Dagan e.a. 1991	19 PTSS 6 controles	man	32 (5)	PSG Auditieve stimuli	oorlog	Wekdrempels ↑ in deltaslaap 3+4
Lavie e.a. 1998	12 PTSS 12 controlepersonen	man	31 (4)	PSG Auditieve stimuli	oorlog	Wekdrempels ↑ in remslaap
Kramer & Kinney 2003	8 PTSS + nachtmerries 8 zonder nachtmerries (1 met PTSS)	man	onbekend	PSG Auditieve stimuli	oorlog	Wekdrempels ↑ in remslaap en non- remslaap Fysiologische respons bij PTSS ↑
Woodward e.a. 2000b	56 PTSS 14 controlepersonen	man	45 (3)	eeg spectraalanalyse	oorlog	eeg: - deltapower tijdens deltaslaap ↓ - bètapower ↑

SD = standaarddeviatie  
PTSS = posttraumatische stressstoornis  
PSG = polysomnografie

verhoogde concentratie CRH bij PTSS een rol bij slaapstoornissen. Noradrenaline (NA) is bij PTSS verhoogd in de liquor (Geraciotti e.a. 2001). NA is een van de neurotransmitters die is betrokken bij de regulatie van remslaap en arousals (Hunsley & Palmiter 2004).

Recentelijk zijn twee artikelen verschenen over de correlatie tussen verminderde deltapower en activiteit van de hhb-as bij PTSS. Neylan e.a. (2003) dienden metyrapon toe, wat de aanmaak van cortisol remt. Na toediening van metyrapon volgt normaliter een daling van perifeer cortisol en zodoende werd een stijging van centraal CRH en een afname van deltapower verwacht. Bij dit onderzoek werd een significant minder sterke reactie gezien bij PTSS: de deltaslaap nam minder af en het aantal arousals nam minder toe. In het tweede onderzoek bleek bij PTSS verminderde deltapower samen te gaan met een verminderde concentratie cortisol in de 24-uursurine (Otte e.a. 2005).

Ook de relatie tussen slaap en verhoogde NA-activiteit tijdens de nacht is beschreven bij PTSS. In een onderzoek werd 's nachts een verhoogde uitscheiding van de NA-metaboliet methylhydroxyfenylglycol (MHPG) in de urine gemeten, terwijl bij controles de uitscheiding afnam

(Mellman e.a. 1995b). Een grotere toename van MHPG 's nachts was geassocieerd met een afname van de TST.

**Overige bevindingen** Terwijl patiënten klagen over alertheid 's nachts en melden 'van elk geluidje wakker te worden', laten verschillende onderzoeken zien dat PTSS-patiënten juist moeilijker wekbaar zijn met neutrale auditieve stimuli tijdens zowel de non-rem- als de remslaap (Dagan e.a. 1991; Kramer & Kinney 2003; Lavie e.a. 1998).

Spectraalanalyse van eeg liet een verminderde deltapower zien bij PTSS (Neylan e.a. 2003; Woodward e.a. 2000b), en een significante toename van bèta-activiteit in de remslaap, hetgeen duidt op microarousals (Woodward e.a. 2000b) (zie tabel 3).

## DISCUSSIE

Bij PTSS lijken twee verschillende klinische problemen tijdens de slaap voor te kunnen komen: enerzijds zijn er klachten van slecht inslapen en vaak wakker worden, en anderzijds zijn er parasomnische verschijnselen als nachtmerries. Deze verschillende slaapklachten kunnen gedeeltelijk samenhangen. Door frequente nachtmerries kan

er angst ontstaan voor slapen en nachtelijke herbelevingen, en door deze angst tijdens de nacht kunnen frequente microarousals optreden met klachten van slapeloosheid. Anticipatieangst kan leiden tot uitstel van het moment van naar bed gaan, waardoor er een verstoring van het circadiane ritme kan ontstaan, zoals beschreven in het onderzoek van De Groen e.a. (1990). Dit kan tot een vicieuze cirkel leiden: insomniaklachten, slaapdeprivatie en circadiane ritmestoornissen werken nachtmerries verder in de hand.

Opvallend is dat een medicamenteuze behandeling met prazosine, een selectieve alfablokker, werkzaam is gebleken tegen nachtmerries en insomniaklachten (Raskind e.a. 2006). Ook gedragstherapie die bestaat uit desensitisatie van nachtmerries door herschrijven van de nachtmerrie-inhoud en het oefenen van de nieuwe droominhoud, is effectief gebleken op zowel nachtmerrieklachten als op insomniaklachten (Krakow e.a. 2001).

Blijkbaar is er een grote samenhang tussen beide klachten, maar ze kunnen bij PTSS ook los van elkaar voorkomen. De mogelijke werkingsmechanismen van insomnia en nachtmerries bij PTSS zijn waarschijnlijk, in elk geval gedeeltelijk, verschillend en zullen apart besproken worden.

Nachtmerries zijn parasomnische verschijnselen die kunnen voorkomen tijdens zowel de non-remslaap als de remslaap. Nachtmerries kunnen primair of secundair zijn aan een arousalstoornis tijdens de slaap, zoals het obstructieve slaapapnoesyndroom (OSAS) of periodic limb movement disorder (PLMD). De etiologie van primaire nachtmerries is onbekend. Bekende uitlokkende factoren van parasomnische klachten, waaronder nachtmerries, zijn stress, onregelmatige tijden van opstaan, slechte slaaphygiëne en alcohol (Ohayon e.a. 1999). Een aantal onderzoeken laat zien dat nachtmerries bij PTSS secundair kunnen zijn aan apnoes. De invloed van andere uitlokkende factoren van nachtmerries bij PTSS is onvoldoende onderzocht.

Insomnia is een zeer frequente klacht bij PTSS. Echter, bij vrijwel geen enkel onderzoek

werd een inslaapstoornis bevestigd, hetgeen waarschijnlijk betekent dat patiënten verkeerd inschatten hoe lang zij wakker liggen. De discrepantie tussen ernst van de slaapklachten en intacte (macro)slaaparchitectuur volgens PSG is een bekend fenomeen bij patiënten met insomniaklachten (Edinger & Krystal 2003). Patiënten met deze zogenaamde 'slaapmisperceptie' onderschatten de slaapduur en overschatten de inslaaptijd. Mogelijk is alertheid tijdens de slaap, met frequente microarousals, hiervan de oorzaak, ook bij PTSS. Bij patiënten met psychofysiologische insomnia (zonder PTSS) wordt vaak een patroon gezien van negatieve cognities over slapen en spanningen/frustraties rondom de slapeloosheid die de slaap bemoeilijken, waardoor ook een vicieuze cirkel kan ontstaan (Verbeek e.a. 1999). Het is mogelijk dat dit mechanisme tevens bij PTSS-patiënten de reden is dat slaapklachten vaak chronisch en therapieresistent zijn. Mogelijk is een veranderde neuro-endocrinologische regulatie van slaap een oorzakelijke factor in het ontstaan van gefragmenteerde slaap en insomnia. Bij PTSS werd een verhoogde cortisolconcentratie en CRH in de liquor gezien (Baker e.a. 2005). Verhoogd CRH en cortisol zijn geassocieerd met minder deltaslaap en meer wekreacties tijdens de slaap (Steiger 2002). In een aantal onderzoeken bij PTSS werd inderdaad verminderte deltapower en meer gefragmenteerde slaap gezien.

Een aparte opmerking willen wij maken over het belang van een goede slaapanamnese om de mogelijkheid van slaapklachten ten gevolge van een organische slaapstoornis uit te sluiten. Aanwijzingen voor een organische slaapstoornis zijn: (1) klachten over een verhoogde slaapneiging overdag; (2) ongewenst in slaap vallen; (3) klachten over rusteloze benen; en (4) een heteroanamnese van snurken en ademstops. Verder is het van belang een beeld te hebben van slaapverstorende factoren bij een patiënt, zoals onregelmatige tijden van opstaan, gebruik van alcohol en drugs, dutjes overdag en slaapdeprivatie. Slaaphygiëne, cognities over slapen en circadiane ritmestoornissen zijn waarschijnlijk bij PTSS, net als bij psychofysiolo-

gisch insomnia, van onmiskenbaar belang bij de etiologie en de behandeling van slaapklachten (Verbeek e.a. 1999).

De gouden standaard voor het aantonen van slaapafwijkingen is nog altijd PSG. Over het algemeen wordt bij dit type onderzoek bij PTSS een intacte (macro)slaaparchitectuur gevonden, met voldoende non-rem- en remslaap. Onderzoeken lieten verschillende – en soms conflicterende – resultaten zien. Echter, over het algemeen zijn er aanwijzingen dat de kwaliteit van slaap vermindert is met meer gefragmenteerde slaap, verminderde delpower bij spectraalanalyse en een veranderde arousalregulatie.

Een aantal problemen speelt mogelijk een rol bij slaaponderzoek bij PTSS en kan de beperkte consistentie van de resultaten mogelijk verklaren. Ten eerste worden verschillende diagnostische criteria gehanteerd voor de diagnose. De *Clinician Administered PTSD Scale (CAPS)* is een veel gebruikt instrument waarmee de ernst van PTSS kan worden bepaald (Blake e.a. 1995). Een score van 50 wordt in de meeste onderzoeken als afkappunt gebruikt, terwijl een patiënt in principe al aan de DSM-IV-diagnose kan voldoen bij een CAPS-score van 18. Een aantal onderzoeken is verricht bij PTSS-patiënten die zelf geen hulp zochten, maar juist telefonisch of per post werden benaderd. Objectieve afwijkingen bij deze groep ‘subklinische’ PTSS zijn mogelijk anders dan bij patiënten die wel hulp zoeken voor hun klachten.

Daarnaast is er bij PTSS vaak sprake van comorbiditeit. Het is denkbaar dat deze comorbide problemen ook bijdragen aan het ontstaan van slapeloosheid. Echter, ook bij onderzoeken waarin depressieve patiënten werden uitgesloten, traden insomnie en nachtmerrieklachten op. Er is een grote overlap in klachten, vooral in het vermijdingsspectrum, van PTSS met depressieve stoornis. Zo gelden concentratiestoornissen, verminderde interesse en slecht slapen bij beide stoornissen als diagnostisch criterium. Mogelijk is een depressie onderdeel van PTSS, of is PTSS met een depressie een subklasse van PTSS en is het niet werkelijk een tweede aandoening die tegelijkertijd

optreedt. Deze laatste mogelijkheid wordt ondersteund door eerder onderzoek waarin PTSS-patiënten met een depressie andere afwijkingen hadden op de hhb-as dan zowel PTSS-patiënten als depressieve patiënten (De Kloet 2007). Ook comorbide angststoornissen worden frequent vermeld, zoals paniekstoornis en obsessieve compulsieve stoornis. Maar ook hier is de vraag of er sprake is van een tweede stoornis of dat paniekaanvallen of dwanghandelingen eerder onderdeel zijn van PTSS. Door het frequent voorkomen van comorbide psychiatrische stoornissen is de PTSS-populatie heterogeen, waardoor het aantonen van consistente objectieve afwijkingen bemoeilijkt wordt.

Een derde probleem is vaak dat medicatie wordt gebruikt tijdens slaaponderzoeken of vlak voor het slaaponderzoek wordt afgebouwd. Medicatie zoals SSRI's kunnen tot een aantal weken na afbouwen een rebound van remslaap geven en de uitkomsten van PSG beïnvloeden.

Een vierde probleem is dat bij verschillende onderzoeken naar verschillende kenmerken van slaap is gekeken, met veelal andere criteria. Een aantal onderzoeken heeft alleen naar de (macro) slaaparchitectuur gekeken. Ook zijn niet in alle onderzoeken spontane arousals gescoord of spectraalanalyse uitgevoerd.

## CONCLUSIE

Samenvattend lijkt er bij de slaap van PTSS-patiënten sprake van hyperarousal tijdens slaap, gefragmenteerde slaap, slaapmisperceptie, wekreacties en – mogelijk ter compensatie – verhoogde wekdrempels voor omgevingsgeluid. Deze kunnen samenhangen met verhoogde hhb-as-activiteit en noradrenerge activiteit. Nachtmerries kunnen primair voorkomen bij PTSS of secundair zijn aan apnoes of slechte slaap-waakhygiëne. Waarschijnlijk speelt ook bij nachtmerries noradrenerge activiteit een rol. Het mechanisme van nachtmerries en insomnie moet verder ontrafeld worden om PTSS-patiënten te kunnen helpen bij deze belastende klachten. PSG lijkt niet toereikend om

aan te tonen wat er gebeurt tijdens de slaap als er een nachtmerrie optreedt en biedt onvoldoende informatie over de neurobiologische mechanismen van nachtmerries en insomniaklachten. Bloedbepalingen en beeldvormend onderzoek tijdens de slaap, alsmede placebogecontroleerde behandelonderzoeken kunnen daar mogelijk in de toekomst meer duidelijkheid over geven.

## LITERATUUR

- Baker, D.G., Ekhtor, N.N., Kasckow, J.W., e.a. (2005). Higher levels of basal serial CSF cortisol in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 992-994.
- Blake, D.D., Weathers, F.W., Nagy, L.M., e.a. (1995). The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *Journal of Traumatic Stress*, 8, 75-90.
- Bremner, J.D. (2002). Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Current Psychiatry Reports*, 4, 254-263.
- Breslau, N., Roth, T., Burduvali, E., e.a. (2004). Sleep in lifetime post-traumatic stress disorder: a community-based polysomnographic study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 508-516.
- Brown, T.M., & Boudewyns, P.A. (1996). Periodic limb movements of sleep in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 9, 129-136.
- Dagan, Y., Lavie, P., & Bleich, A. (1991). Elevated awakening thresholds in sleep stage 3-4 in war-related post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 30, 618-622.
- Davidson, J.R., Rothbaum, B.O., van der Kolk, B.A., e.a. (2001). Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 485-492.
- Dow, B.M., Kelsoe, J.R., Jr., & Gillin, J.C. (1996). Sleep and dreams in Vietnam PTSD and depression. *Biological Psychiatry*, 39, 42-50.
- Edinger, J.D., & Krystal, A.D. (2003). Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity? *Sleep Medicine Reviews*, 7, 203-214.
- Engdahl, B.E., Eberly, R.E., Hurwitz, T.D., e.a. (2000). Sleep in a community sample of elderly war veterans with and without post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 520-525.
- Geraciotti, T.D., Jr., Baker, D.G., Ekhtor, N.N., e.a. (2001). CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1227-1230.
- Germain, A., & Nielsen, T.A. (2003). Sleep pathophysiology in post-traumatic stress disorder and idiopathic nightmare sufferers. *Biological Psychiatry*, 54, 1092-1098.
- Geuze, E., & Vermetten, E. (2004). Disordered sleep in posttraumatic stress disorder: clinical presentation, research findings, and implications. In A.Z. Golbin & H.M. Kravitz (Red.), *Sleep psychiatry* (pp. 247-269). New York: Taylor and Francis.
- Geuze, E., Vermetten, E., & Bremner, J.D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 10, 160-184.
- Groen, J.H. de, Op den Velde, W., van Duijn, H., e.a. (1990). Posttraumatic nightmares and timing of REM sleep. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*, 21, 192-193.
- Groen, J.H. de, Op den Velde, W., Hovens, J.E., e.a. (1993). Snoring and anxiety dreams. *Sleep*, 16, 35-36.
- Guerrero, J., & Crocq, M.A. (1994). Sleep disorders in the elderly: depression and post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(Suppl. 1), 141-150.
- Hefez, A., Metz, L., & Lavie, P. (1987). Long-term effects of extreme situational stress on sleep and dreaming. *The American Journal of Psychiatry*, 144, 344-347.
- Hunsley, M.S., & Palmiter, R.D. (2004). Altered sleep latency and arousal regulation in mice lacking norepinephrine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 78, 765-773.
- Hurwitz, T.D., Mahowald, M.W., Kuskowski, M., e.a. (1998). Polysomnographic sleep is not clinically impaired in Vietnam combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 44, 1066-1073.
- Kloet, C.S. de. (2007). *Afterwards, neurobiological alterations in veterans with and without posttraumatic stress disorder*. Proefschrift. Utrecht: Universiteit Utrecht.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Geuze, E., e.a. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 550-567.
- Koren, D., Arnon, I., Lavie, P., e.a. (2002). Sleep complaints as early predictors of posttraumatic stress disorder: a 1-year prospective study of injured survivors of motor vehicle accidents. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 855-857.
- Krakov, B., Hollifield, M., Johnston, L., e.a. (2001). Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 286, 537-545.
- Krakov, B., Lowry, C., Germain, A., e.a. (2000). A retrospective study on improvements in nightmares and post-traumatic stress disorder following treatment for co-morbid sleep-disordered



- breathing. *Journal of Psychosomatic Research*, 49, 291-298.
- Krakow, B., Melendrez, D., Johnston, L., e.a. (2002). Sleep-disordered breathing, psychiatric distress, and quality of life impairment in sexual assault survivors. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 442-452.
- Kramer, M., & Kinney, L. (2003). Vigilance and avoidance during sleep in US Vietnam War veterans with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 191, 685-687.
- Lavie, P., Katz, N., Pillar, G., e.a. (1998). Elevated awaking thresholds during sleep: characteristics of chronic war-related posttraumatic stress disorder patients. *Biological Psychiatry*, 44, 1060-1065.
- Liempt, S. van, Vermetten, E., Geuze, E., e.a. (2006). Pharmacotherapy for disordered sleep in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 193-202.
- Mellman, T.A., Kulick-Bell, R., Ashlock, L.E., e.a. (1995a). Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 110-115.
- Mellman, T.A., Kumar, A., Kulick-Bell, R., e.a. (1995b). Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, 38, 174-179.
- Mellman, T.A., Nolan, B., Hebding, J., e.a. (1997). A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. *Sleep*, 20, 46-51.
- Neylan, T.C., Lenoci, M., Maglione, M.L., e.a. (2003). Delta sleep response to metyrapone in post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1666-1676.
- Neylan, T.C., Marmar, C.R., Metzler, T.J., e.a. (1998). Sleep disturbances in the Vietnam generation: findings from a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 929-933.
- Ohayon, M.M., Guilleminault, C., & Priest, R.G. (1999). Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 268-276.
- Ohayon, M.M., & Shapiro, C.M. (2000). Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 469-478.
- Otte, C., Lenoci, M., Metzler, T., e.a. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sleep in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1173-1180.
- Raskind, M.A., Peskind, E.R., Hoff, D.J., e.a. (2006). A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 928-934.
- Ross, R.J., Ball, W.A., Dinges, D.F., e.a. (1994). Rapid eye movement sleep disturbance in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 35, 195-202.
- Ross, R.J., Ball, W.A., Sanford, L.D., e.a. (1999). Rapid eye movement sleep changes during the adaptation night in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 938-941.
- Ross, R.J., Ball, W.A., Sullivan, K.A., e.a. (1989). Sleep disturbance as the hallmark of posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 146, 697-707.
- Schreuder, B.J., Kleijn, W.C., & Rooijmans, H.G. (2000). Nocturnal re-experiencing more than forty years after war trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 13, 453-463.
- Southwick, S.M., Bremner, J.D., Rasmusson, A., e.a. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 1192-1204.
- Steiger, A. (2002). Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 125-138.
- Verbeek, I., Schreuder, K., & Declerck, G. (1999). Evaluation of short-term nonpharmacological treatment of insomnia in a clinical setting. *Journal of Psychosomatic Research*, 47, 369-383.
- Vermetten, E., & Bremner, J.D. (2002). Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 16, 14-38.
- Woodward, S.H., Arsenault, N.J., Murray, C., e.a. (2000a). Laboratory sleep correlates of nightmare complaint in PTSD inpatients. *Biological Psychiatry*, 48, 1081-1087.
- Woodward, S.H., Friedman, M.J., & Bliwise, D.L. (1996). Sleep and depression in combat-related PTSD inpatients. *Biological Psychiatry*, 39, 182-192.
- Woodward, S.H., Leskin, G.A., & Sheikh, J.I. (2002). Movement during sleep: associations with posttraumatic stress disorder, nightmares, and comorbid panic disorder. *Sleep*, 25, 681-688.
- Woodward, S.H., Leskin, G.A., & Sheikh, J.I. (2003). Sleep respiratory concomitants of comorbid panic and nightmare complaint in post-traumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 18, 198-204.
- Woodward, S.H., Murburg, M.M., & Bliwise, D.L. (2000b). PTSD-related hyperarousal assessed during sleep. *Physiology & Behavior*, 70, 197-203.

AUTEURS

S. VAN LIEMPT is als arts-onderzoeker verbonden aan het Onderzoekscentrum Militaire Geestelijke Gezondheidszorg Defensie en het Centrum voor Slaap- en Waakstoornissen Kempenhaeghe in Heeze.

E. VERMETTEN is kolonel-arts en psychiater en verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en is coördinator Onderzoekscentrum Militaire Geestelijke Gezondheidszorg Defensie.

J.H.M. DE GROEN is neuroloog en is als slaap-waakspecialist verbonden aan het Centrum voor Slaap- en Waakstoornissen

Kempenhaeghe in Heeze.

H.G.M. WESTENBERG is hoogleraar Biologische Psychiatrie aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentieadres: drs. S. van Liempt, Onderzoekscentrum Militaire Geestelijke Gezondheidszorg Defensie, Centraal Militair Hospitaal, Postbus 90.000, 3509 AA Utrecht. Tel.: (030) 2502585. Fax: (030) 2502586.

E-mail: s.vanliempt@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-1-2007.

SUMMARY

Sleep disturbances in post-traumatic stress disorder. An overview of the literature – S. van Liempt, E. Vermetten, J.H.M. de Groen, H.G.M. Westenberg –

**BACKGROUND** Nightmares and insomnia are experienced by 70% of patients suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD). These sleep problems are often resistant to treatment and exert a strong negative influence on the quality of life. In the last few decades several studies have reported on the characteristics of sleep disturbances in PTSD.

**AIM** To provide an overview of objective features of sleep disturbances – as opposed to self-report methods – in patients with PTSD.

**METHOD** Articles on this topic, published in peer-reviewed journals between 1980 and the present, were retrieved from Medline and Embase, using the search terms ‘PTSD’, ‘sleep’, ‘nightmares’, ‘insomnia’, ‘polysomnography’.

**RESULTS** Studies reported on changes in sleep efficiency, arousal regulation, motor activity during sleep, REM characteristics and delta sleep activity during sleep. Also, correlations were found between nightmares and sleep apnoea in PTSD. In some studies on sleep disturbance no objective sleep disturbances were found in PTSD patients. However, most studies on PTSD-related sleep disturbances were conducted in small, heterogeneous groups, and results were therefore inconsistent. Even the results of larger and more homogeneous studies were sometimes contradictory.

**CONCLUSION** There is a discrepancy between the clinical importance of sleep problems in PTSD and unambiguous objective sleep disorders. Future research should try to establish objective criteria for identifying the altered sleep patterns in PTSD. These criteria should help us to understand the neurobiological mechanisms of sleep disturbances in PTSD and develop new treatment strategies.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 629-638]

**KEY WORDS** insomnia, nightmares, polysomnography, post-traumatic stress disorders, sleep