

REM hypothese als verklarend mechanisme voor EMDR

Meine Zijlstra

S3483770

04-08-2020

Bachelorscriptie gedragsbiologie

Prof. Dr. A. J. W. Scheurink

Abstract

PTSS is een psychiatrische stoornis die veroorzaakt wordt door een ernstig trauma waarbij er blijvende schade optreedt. Een behandeling die erg effectief blijkt te zijn is EMDR, waar er door middel van bilaterale stimulatie wordt geprobeerd de emotionele lading af te zwakken. Lang is getracht om het mechanisme van EMDR te ontcijferen, echter blijkt dit erg moeilijk. Bij het ontstaan van de behandeling was er een verband gelegd met de REM slaap dat door de jaren heen steeds meer aandacht en ondersteuning heeft gekregen. Bij PTSS lijkt het namelijk zo te zijn dat er door het trauma de hormonale en fysiologische balans wordt verstoord en structurele veranderingen in hersengebieden als de hippocampus en amygdala plaatsvinden. Dit leidt tot een verstoring van geheugenprocessen als consolidatie waardoor de traumatische ervaring niet op de juiste manier verwerkt kan worden. Er is voorgesteld dat EMDR de patiënt in een staat brengt waarbij dit wel mogelijk wordt. De REM hypothese stelt vervolgens dat deze staat vergelijkbaar is met de toestand waarin iemand verkeert wanneer deze in de REM slaap zit. Naast het maken van een vergelijking tussen deze twee toestanden zullen ze in context geplaatst worden door dieper in te gaan op hun algemene rol en werking en de aandoening PTSS te behandelen. De vergelijking die is gemaakt onderbouwt de REM hypothese doordat er overeenkomsten zijn gevonden tussen beide toestanden. Deze overeenkomsten zijn zichtbaar in fysiologische veranderingen, neurotransmitter balans, mentale processen, hersenactiviteit en EEGs. Dit maakt de REM hypothese een erg interessante verklaring voor de werking van EMDR.

Inhoudsopgave

Introductie	p. 4
PTSS	p. 5
Diagnose	p. 5
PTSS en stress	p. 6
PTSS als geheugenstoornis	p. 8
PTSS en slaap	p. 9
EMDR	p. 11
Behandeling	p. 12
Mechanisme.....	p. 12
Fysiologische toestand	p. 13
Bilaterale stimulatie	p. 14
Hersengebieden	p. 15
REM slaap	p. 17
Functies	p. 17
REM slaap en geheugen	p. 18
Neuronale communicatie en REM slaap	p. 19
PGO golven	p. 20
Fysiologische toestand	p. 21
Discussie	p. 22
Epiloog	p. 24
Referenties	p. 25

Introductie

PTSS (posttraumatische stressstoornis) is een psychiatrische aandoening die kan ontstaan na het ervaren van een traumatische gebeurtenis, zoals oorlogstrauma of seksueel geweld. Patiënten hebben buitengewoon heftige emotionele en fysieke reacties bij de geringste confrontatie met het incident, wat vaak resulteert in een zeer indringende herbeleving ervan. Behandeling van deze stoornis blijkt erg moeilijk te zijn. Er zijn door de jaren heen meerdere therapieën ontwikkeld, deze variëren van het gebruik van psychotherapie tot toediening van medicatie. Zo wordt cognitieve therapie vaak toegepast, waarbij er gesprekken met de therapeut plaatsvinden over de invloed van de gevolgen van het trauma op zijn of haar huidige situatie. Zo wordt er geprobeerd nieuwe inzichten te creëren en manieren te vinden om met het trauma om te kunnen gaan. Een andere benadering is exposure therapie waarbij de patiënt wordt geconfronteerd met gedachtes en emoties die hij of zij eerder vermeed. Doordat er vervolgens niks gebeurt wordt de negatieve associatie en verwachting afgezwakt. Hoewel deze behandelingen aardig effectief zijn, nemen ze ook veel tijd in beslag. Gebruik van medicatie is vanzelfsprekend minder tijdrovend. Antidepressiva als selectieve serotonine reuptake inhibitors lijken ook effectief symptomen te verminderen en worden dan ook vaak voorgeschreven. Echter reageert elke patiënt weer anders en leiden deze goeddoordachte behandelingen niet bij iedereen tot het gewenste resultaat.

In de zoektocht naar behandelingen voor PTSS is er toen bij toeval op een bijzondere vorm van therapie gestuit, namelijk Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). Simpel gezegd zal de patiënt worden geïnstrueerd om traumagerelateerde emoties en gevoelens in gedachten te houden. Tegelijkertijd moet hij of zij de vinger van de therapeut volgen die zich van links naar rechts beweegt. Op de een of andere manier zorgt dit voor een afzwakking van de emotionele lading en vermindering van de symptomen. Het is niet alleen erg effectief, maar vergeleken met andere behandelingen ook erg efficiënt. Bijvoorbeeld waar er bij exposure therapie 60 uur behandeling nodig is met daarnaast huiswerk, lijkt bij EMDR voor hetzelfde effect slechts drie sessies van anderhalf uur genoeg te zijn (Richards, Lovell & Marks, 1994; Wilson, Becker & Tinker, 1995).

Naast PTSS is EMDR ook effectief als behandeling voor andere psychiatrische aandoeningen. Hoewel het nog niet veel wordt gebruikt als behandeling heeft onderzoek wel aangetoond dat bijvoorbeeld bij alcoholverslaafden het drankgebruik en het verlangen ernaar wordt verminderd (Hase, Schallmayer & Sack, 2008). Daarnaast zijn er veel aanwijzingen dat EMDR symptomen verminderen bij onder andere bipolaire stoornis, depressies en angststoornissen (Valiente-Gómez et al., 2017). Aan de basis van deze stoornissen ligt dus mogelijk een overeenkomend probleem waar EMDR dan op lijkt in te grijpen. Hoe het vervolgens kan dat door het maken van simpele oogbewegingen zulke ernstige symptomen kunnen worden afgezwakt is en blijft een heel bijzonder fenomeen. Met een dergelijke omschrijving lijkt het haast een vorm van hypnose en het onderliggende mechanisme lijkt al even ongrijpbaar. Echter zal er een logische verklaring voor zijn en wetenschappers hebben zich hier het hoofd over gebroken. Theorieën en ideeën zijn naar voren gebracht, echter zijn er nog geen harde bewijzen geleverd en blijft het bij suggesties. In deze scriptie zullen verscheidene aspecten van onder andere PTSS en EMDR worden behandeld om zo hopelijk beter inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme.

PTSS

Voordat we echter iets over EMDR en een mogelijk mechanisme kunnen zeggen moeten we eerst beter begrijpen hoe PTSS ontstaat en wat de gevolgen zijn. Het kan in het kort worden omschreven als een psychiatrische stoornis dat kan ontstaan bij mensen die een traumatische ervaring hebben meegemaakt, zoals seksueel misbruik of oorlog. Dit soort traumatische ervaringen hebben bestaan door de eeuwen heen en het lijkt nu alleen maar te verwachten dat dit leidt tot psychische problemen. Echter vergeleken met andere aandoeningen als manie of depressie, waren PTSS en zijn voorgangers relatief laat erkend als een psychiatrische stoornis. Een formele diagnose van PTSS bleef uit tot de Vietnam oorlog in de jaren 70 van de vorige eeuw. Over het algemeen wordt er voor een diagnose uitgegaan van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V; American Psychiatric Association). PTSS was niet opgenomen in dit handboek tot de derde editie in 1980.

Het is echter niet het geval dat er hiervoor geen sprake was van onderzoek naar of erkenning van gelijksoortige aandoeningen. Het viel artsen en wetenschappers op dat een opvallend aantal soldaten die terugkwamen uit WO I en WO II last hadden van mentale problemen. Naar aanleiding van de problemen die deze veteranen hadden werden termen als *psychoneurose*, *shell shock* en *combat fatigue* geïntroduceerd. De relatie tussen de vreselijke taferelen die zich tijdens een oorlog afspelen en de psychologische problemen in tijden van vrede was hiermee gemaakt. De inzichten die deze termen met zich meebrachten vormen nu de basis voor wat wij momenteel weten over PTSS. Het grote verschil tussen de diagnoses van PTSS en zijn voorlopers is dat het trauma nu meer wordt gezien als de bepalende factor. Vroeger werd nog gedacht dat de symptomen van bijvoorbeeld shell shock acuut waren en weer vanzelf zou verdwijnen, tenzij de soldaat al aanleg had voor een andere psychiatrische stoornis (Horwitz, 2018).

Een ander groot verschil met de voorlopers is de aard van de trauma's. Traumagerelateerde stoornissen worden vaak in verband gebracht met oorlogstrauma's. Het is zelfs zo dat tot de jaren 60 van de vorige eeuw de psychologische problemen van slachtoffers van seksueel geweld in medische instanties geen erkenning kregen (Bourke, 2012). Naast seksueel geweld en oorlogservaringen zijn er nog meer traumatische gebeurtenissen die kunnen leiden tot PTSS, bijvoorbeeld fysieke mishandeling, natuurrampen, geweld, ernstige ongelukken, beroving of de plotselinge dood van een familielid of vriend. Het hoeft niet eens zo te zijn dat de patiënt zelf getroffen is door de gebeurtenis. Soms is het meemaken van een zwaar ongeluk als omstander voldoende om er traumatisch letsel aan over te houden. De kern van PTSS is dus de aanwezigheid van een etiologische gebeurtenis. Zonder een traumatische ervaring zouden de symptomen erg lastig te onderscheiden zijn van andere psychiatrische aandoeningen. Patiënten die zijn gediagnostiseerd met PTSS hebben 80% meer kans om symptomen te vertonen die aan de diagnostische criteria van een andere stoornis voldoen (American Psychiatric Association, 2013). Het feit dat sommige aspecten van PTSS zo erg overeenkomen kan mogelijk verklaren waarom PTSS niet eerder als stoornis is erkend. Psychologen zouden dan bijvoorbeeld de depressieve klachten bij de patiënt merken en vervolgens de diagnose depressie vaststellen. Intussen kwamen deze depressieve klachten misschien wel onbewust voort uit een traumatische ervaring.

Diagnose

Tot zover hebben we gezien dat symptomen van PTSS erg overeenkomen met die van andere stoornissen en dat het onderscheiden kan worden door een etiologische gebeurtenis. Maar wat zijn dan precies de symptomen en kenmerken van PTSS? In de DSM-V staan de criteria omschreven

waaraan iemand moet voldoen om gediagnostiseerd te worden met PTSS. De diagnose en kenmerken van PTSS die in dit onderdeel besproken worden zijn dan ook gebaseerd op en afkomstig van de DSM-V.

Het eerste criterium heeft te maken met indringende herinneringen of het herbeleven van de traumatische ervaring. Dit kan zich voordoen in de vorm van terugkomende en verontrustende herinneringen, dromen of flashbacks. Ook wanneer een patiënt wordt blootgesteld aan cues die gerelateerd zijn aan het trauma kunnen aanhoudende angst en fysieke reacties het gevolg zijn.

Vaak als reactie op dit soort onaangename blootstellingen, zal de patiënt deze in het vervolg vermijden. Dus gedachtes en gevoelens, maar ook fysieke cues zoals mensen, plekken of objecten die gerelateerd zijn aan het trauma worden gemeden. Dit gedrag is ook erg karakteristiek voor patiënten met PTSS en vormt het tweede criterium.

De gevoelens worden niet alleen gemeden, maar zullen ook veranderen. Depressieve-achtige symptomen met betrekking tot negatieve stemmingen en gedachtes zullen ook altijd deel uitmaken van de aandoening. Er kan sprake zijn van een aanhoudende negatieve emotionele staat waarbij geen positieve emoties gevoeld kunnen worden. Activiteiten en personen die eerst als aangenaam werden beschouwd wordt nu afstand van genomen. Een negatief zelfbeeld en van de wereld om hen heen kan ontstaan. Ook kunnen ze zichzelf of anderen de schuld geven van het trauma en de gevolgen ervan. Als laatste is de patiënt ook vaak niet in staat om belangrijke aspecten van de traumatische gebeurtenis te herinneren.

Naast de stemmingswisselingen zijn veranderingen in alertheid ook karakteristiek voor PTSS. Dit houdt in dat een patiënt prikkelbaarder en agressiever zou kunnen zijn of een verlaagde impulscontrole heeft. Een staat van hypervigilantie en een verhoogde schrikreflex kan ook het gevolg zijn. 's Nachts ervaart de patiënt vaak slaapproblemen en overdag kan de patiënt moeite hebben met concentreren.

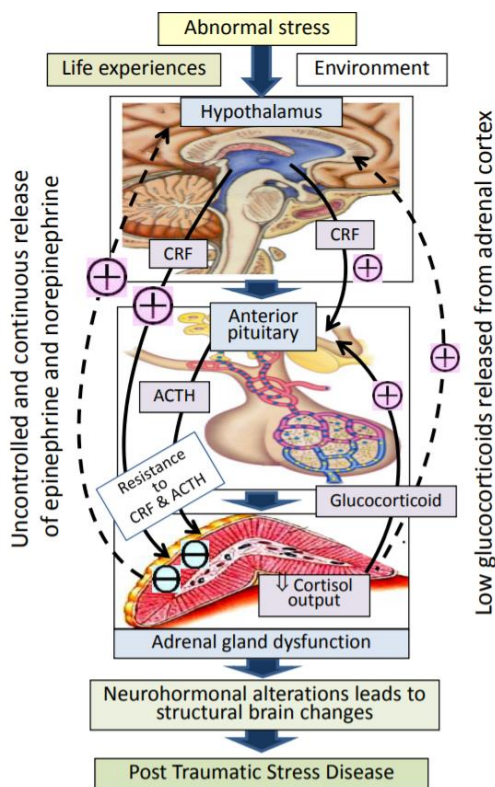
En opnieuw, het belangrijkste criterium is de aanwezigheid van een etiologische gebeurtenis. Als er geen traumatische gebeurtenis aan de symptomen vooraf is gegaan dan kan de patiënt onmogelijk de diagnose PTSS krijgen. De vastgestelde symptomen moeten dan verklaard kunnen worden door een andere stoornis. Het kan voorkomen dat een medische toestand of drugsmisbruik leidt tot gelijksoortige symptomen. Het is erg belangrijk dat dit dan niet verward wordt met PTSS. Ten slotte, wanneer aan alle criteria is voldaan en deze aanhouden voor tenminste een maand, kan de patiënt gediagnostiseerd worden met PTSS. Er is wel een verschil in de manier waarop de aandoening zich uit per patiënt. Bij sommige zal de herbeleving meer aanwezig zijn en bij een ander zal een depressieve stemming meer de overhand hebben.

PTSS en stress

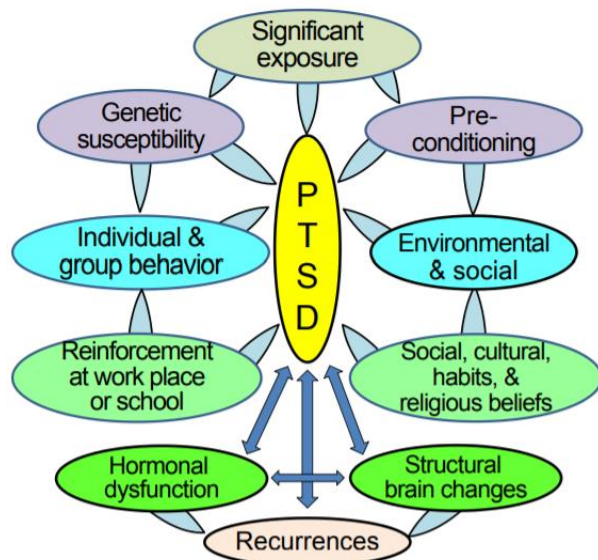
Er is dus een verschil in de uiting van de symptomen en de gradaties ervan. Dit zou te maken kunnen hebben met de ernst van het trauma. Daarentegen is de intensiteit en aard van het trauma absoluut niet voorspellend voor de ontwikkeling van PTSS. Dezelfde ingrijpende gebeurtenis kan namelijk bij het ene individu leiden tot PTSS en kan door een ander ervaren worden als minder traumatisch. Het is zeer afhankelijk van de persoonlijkheid en de veerkracht van de getroffen persoon of PTSS zich ontwikkelt. Wanneer iemand is blootgesteld aan een zeer stressvolle situatie zijn er dus meerdere factoren die bepalen hoe de persoon hiermee om zal gaan. Factoren die meespelen zijn de genetische achtergrond, persoonlijke geloofsovertuigingen, ervaringen uit het verleden en de steun die iemand ontvangt uit zijn of haar directe omgeving (Mgoqi-Mbalo, Zhang & Ntuli, 2017; Sarapas et al., 2011). Wanneer dit

niet gunstig is kan dit leiden tot een verkeerde verwerking van de acute stress die een traumatische ervaring oproept. Deze verkeerde verwerking uit zich in de vorm van verstoorde biologische processen.

Een belangrijk fysiologisch proces dat verstoord is bij PTSS is de hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) as. Normaalgesproken regelt de HPA as de hormonale respons op stress situaties. Wanneer iemand te maken krijgt met een stressvolle situatie zal er door de hypothalamus corticotropin-releasing factor (CRF) worden vrijgegeven. Deze stimuleert de hypofyses om adrenocorticotropie hormone (ACTH) af te geven. Vervolgens is de aanwezigheid van ACTH het signaal voor de bijnier om glucocorticoïden te produceren (Pariante, 2003). Corticosteroiden breken bepaalde eiwitten af in spieren waarbij er aminozuren vrijkomen. Deze aminozuren vullen de energievoorraad aan die is uitgeput door het vrijkomen van adrenaline en noradrenaline. Onder andere dit maakt een evenwichtige balans tussen cortisol en catecholamines erg belangrijk. Bij PTSS patiënten is er een verhoogde CRF concentratie, maar een verlaagde glucocorticoïd gehalte. Dit suggereert dat er een verstoorde respons is op de release van ACTH. Er is een verhoogde concentratie van catecholamines zoals noradrenaline en adrenaline aanwezig. Hierdoor is er een verstoorde verhouding van noradrenaline en cortisol. Dit kan de staat van hoge alertheid en de sterke schrikrespons mogelijk verklaren. Daarnaast kan de staat van chronische stress tot maladaptatie leiden en het is waarschijnlijk dat hierdoor downregulatie van ACTH receptoren wordt veroorzaakt (Wimalawansa, 2014).



Figuur 1. De voorgestelde hormonale veranderingen en mechanismen t.a.v. PTSS (Wimalawansa, 2014)



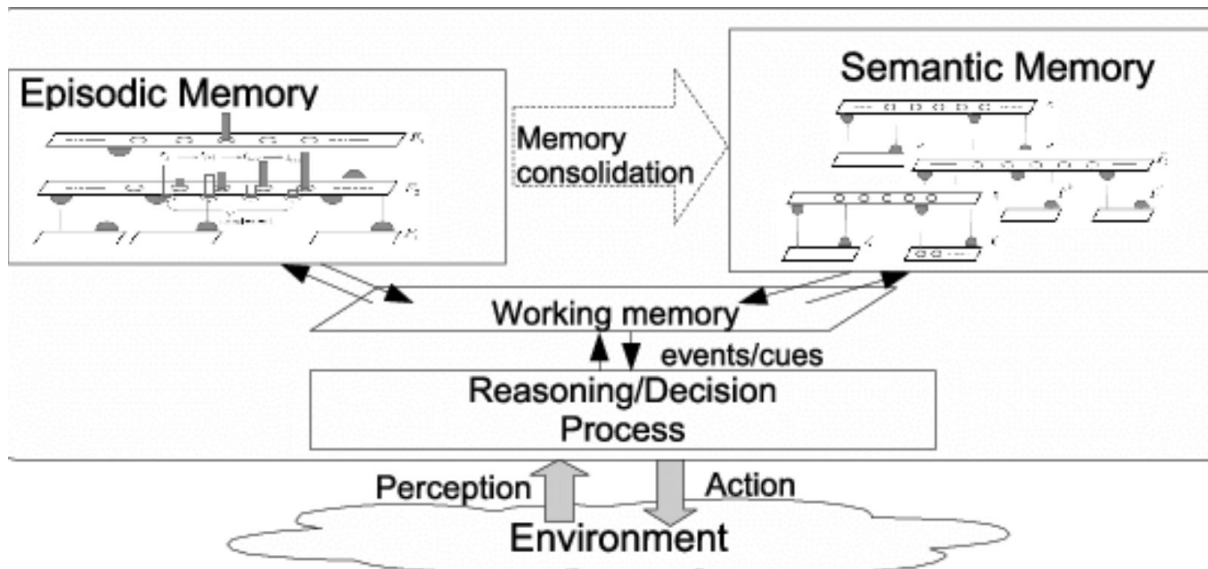
Figuur 2. De interacties tussen de verschillende factoren die leiden tot hormonale disbalans en structurele veranderingen van de hersenen, en uiteindelijk tot PTSS (Wimalawansa, 2014)

In de hippocampus zitten veel glucocorticoïd receptoren. Chronisch verhoogde stress veroorzaakt een atrofie van de hippocampus (Woon, Sood & Hedges, 2010). Ook vinden er veranderingen plaats in de amygdala. Er is dus een duidelijk verband gevonden tussen een kleiner volume van zowel de amygdala als de hippocampus en patiënten met PTSS (Morey et al., 2012). Deze structurele veranderingen zijn karakteristiek voor PTSS. De stress gerelateerde disbalans die ontstaat waarbij er een verminderde activatie van GR receptoren in de hypothalamus, maar ook in de dorsolaterale prefrontale cortex is, kan een oorzaak zijn van meerdere symptomen waaronder flashbacks, nachtmerries en abnormale slaappatronen (Geraciotti et al., 2001).

PTSS als geheugenstoornis

Er is dus sprake van structurele veranderingen in de hippocampus, de amygdala en de dorsolaterale prefrontale cortex. Een samenspel tussen de drie is erg belangrijk voor het reguleren van het werkgeheugen en angstresponsen. Het werkgeheugen is een cognitief systeem met een beperkte opslag dat tijdelijk informatie kan opslaan om te gebruiken voor besluitvorming en het aansturen van gedrag. Zo speelt het werkgeheugen een erg belangrijke rol bij actieve denkprocessen. Met name de amygdala is verantwoordelijk voor emotionele herinneringen (Roozendaal, McEwen & Chattarji, 2009). De hippocampus wordt bij een heleboel geheugenprocessen gezien als het regelcentrum. Van beide is ook bekend dat ze herinneringen in tijd en ruimte kunnen plaatsen (Jatzko et al., 2006). Een aantasting van deze gebieden kan dus de dissociatieve symptomen verklaren en leiden tot meer algemene geheugenproblemen. PTSS kan dan ook worden beschreven als een geheugenstoornis (van Marle, 2015). Het lijkt namelijk zo te zijn dat er een verkeerde verwerking van de traumatische gebeurtenis in het geheugen plaatsvindt.

Voor nu maken we onderscheid tussen twee geheugensystemen, het episodisch en het semantisch geheugen. Het episodische geheugen kan worden beschreven als het autobiografische geheugen waarin specifieke gebeurtenissen uit het verleden zijn opgeslagen. Het semantische geheugen wordt meer gezien als het geheugen dat betrokken is bij meer algemene kennis, dus niet gebonden aan specifieke gebeurtenissen (Walker, 2008). Beide geheugensystemen gaan een wisselwerking aan met het werkgeheugen om zo de opgeslagen informatie te kunnen gebruiken bij actieve denkprocessen en besluitvorming. Bij de normale verwerking van een gebeurtenis zal de herinnering eerst een plek in het episodische geheugen krijgen. Er is een proces van stabilisatie van de herinnering gaande wat een duur van minuten tot uren kan hebben. Een belangrijk gegeven hierbij is dat de herinnering nu nog voornamelijk bestaat uit verbindingen tussen de hippocampus en de cortex. En wanneer het om een emotionele gebeurtenis gaat zal de amygdala ook een rol spelen in het koppelen van de herinnering aan emoties. In het tijdsbestek van weken tot jaren zal relevante informatie van de herinnering langzaam worden overgeplaatst naar het semantische geheugen in de cortex. Hierbij zullen hippocampus-cortex verbindingen worden verzwakt en cortico-cortex verbindingen worden versterkt. Wanneer dit proces is voltooid is de episodische herinnering geïntegreerd in het semantische geheugen. Dit is de plek waar meer algemene informatie is opgeslagen en beschikbaar is voor het begrip van komende gebeurtenissen (Calancie, Khalid-Khan, Booij & Munoz, 2018).



Figuur 3. De wisselwerking tussen de verschillende geheugensystemen. Wanneer een gebeurtenis wordt opgeslagen in het episodische geheugen zal deze met de tijd worden geconsolideerd in het semantische geheugen. Vanuit beide systemen zal een herinnering worden getriggerd door een cue en deze kan vervolgens door het werkgeheugen gebruikt worden voor het aansturen van gedrag en voor het aangaan van een interactie met de omgeving. (Subagadja, Wang & Tan, 2012)

Het bestaan van dit proces is duidelijk zichtbaar bij dementerende mensen. Een gekrompen hippocampus leidt bij deze mensen tot een verslechtering van het ophalen van recente gebeurtenissen (Nadel & Moscovitch, 1997). Herinneringen uit de jeugd blijven daarentegen nog lang bewaard. Deze hebben lang genoeg de tijd gehad om zich te vestigen in de cortex en onafhankelijk te worden van de hippocampus.

Het proces waarbij de labiele herinnering wordt gestabiliseerd en geïntegreerd heet consolidatie. Bij PTSS lijkt er iets mis te gaan in dit proces. De normale consolidatie van een herinnering wordt geassocieerd met een aantal functies (Stickgold & Walker, 2005). Zoals hierboven ook al genoemd is, wordt relevante informatie van het episodische geheugen overgeplaatst naar het semantische geheugen. Deze wordt vervolgens geïntegreerd in associatieve netwerken, waardoor hier in toekomstige situaties gebruik van gemaakt kan worden. Met betrekking tot een emotionele herinnering leidt dit tot een versterking van het objectieve aspect, waardoor onder andere de emotionele lading wordt afgezwakt (Walker & van der Helm, 2009). Naast deze veranderingen lijkt er ook sprake te zijn van integratie in het procedurele geheugen, wat leidt tot een automatisering van gedrag. Deze genoemde processen vinden echter voornamelijk plaats in een zogenoemde offline toestand (Frankland & Bontempi, 2005). Onder deze toestand vallen dagdromen en de staat waarin men verkeert wanneer je slaapt.

PTSS en slaap

Dus slaap lijkt belangrijk te zijn bij geheugenprocessen als consolidatie. Wat precies de rol is van slaap hierbij zal in een later hoofdstuk uitgebreid aan de orde komen. Voor nu is het belangrijk om nog een keer te benadrukken dat verstoringen van de slaap een erg kenmerkend symptoom is van PTSS. Naast dat het een gevolg is lijkt een verstoorde slaap ook mee te spelen in het ontstaan van PTSS en zijn

symptomen (Pace-Schott, Germain & Milad, 2015). Onderzoek heeft aangetoond dat als gevolg van het meemaken van een traumatische ervaring slaapproblemen ontstaan, maar ook dat deze slaapproblemen zich vaak ontwikkelen nog voordat er sprake is van PTSS (Babson & Feldner, 2010). Als gevolg van het meemaken van een traumatische gebeurtenis kan een staat van verhoogde sympathische activiteit ontstaan. Dit veroorzaakt dan een algehele verhoging van mentale alertheid, wat in verband is gebracht met slapeloosheid (Riemann et al., 2010).

Daarnaast is de aanwezigheid van nachtmerries ook vaak een gevolg van het ervaren van een traumatische gebeurtenis en een symptoom van PTSS. Nachtmerries en dromen in het algemeen worden het meest geassocieerd met de REM slaap (Van der Kolk, blitz, burr, sherry & hartmann, 1984). Mensen schrikken vaak wakker uit een nachtmerrie wat dus voor een verstoring van het slaappatroon leidt. Er is inderdaad gevonden dat er een verminderde hoeveelheid REM slaap is bij mensen met PTSS. Echter is er nog niet helemaal een consensus bereikt als het gaat over het bestaan van een duidelijk patroon van slaapverstoringen in deze stoornis (Germain, 2013).

Samenvatting

Tot zover hebben we gezien dat PTSS een zeer heftige psychiatrische aandoening is die relatief kort erkend is als een. Het meemaken van een traumatische gebeurtenis kan leiden tot ernstige symptomen als indringende gedachten en herbelevingen, depressieve klachten en een uitzonderlijk hoge staat van alertheid. Een verstoring in de balans van stress-regulerende hormonen lijkt een belangrijke rol te spelen hierbij. Dit kan vervolgens zorgen voor structurele veranderingen van de hippocampus, amygdala en de dorsolaterale prefrontale cortex. Deze gebieden zijn erg belangrijk voor geheugenprocessen als consolidatie. PTSS kan dan ook worden gezien als een geheugenstoornis, waarbij de traumatische ervaring niet op de juiste manier wordt verwerkt in het geheugen. Als laatste is ook behandeld dat slaap een rol lijkt te spelen bij het ontstaan van PTSS.

EMDR

Nu we meer weten over de kenmerken en het ontstaan van PTSS is het makkelijker om een mogelijke therapie in een context te plaatsen en de effecten ervan beter te begrijpen. Zoals in de introductie ook al is vermeld is EMDR een erg effectieve manier om PTSS patiënten te behandelen. Het principe van EMDR is bij toeval ontdekt in 1987. Tijdens een wandeling door het park merkte Francine Shapiro dat wanneer zij aan iets verontrustends dacht, haar ogen spontaan een snelle beweging maakten. Door het maken van deze saccadische oogbeweging ervaaarde zij de gedachte als minder aanwezig en minder negatief. Na deze opvallende observatie te hebben onderzocht en meerdere proefpersonen erbij te betrekken, kwam zij tot de conclusie dat ook wanneer bewust saccadische oogbewegingen worden geïnduceerd terwijl er iets verontrustends in gedachten wordt gehouden, de emotionele lading uit zichzelf wordt verzwakt. Shapiro zag de mogelijkheden van deze observatie (Shapiro, 2018).

Op dit moment was PTSS nog niet heel lang erkend als een psychiatrische stoornis en relatief weinig therapieën waren beschikbaar. Daarnaast was de Vietnam oorlog redelijk recentelijk ten einde gekomen. Er liepen duizenden veteranen rond die erg veel last hadden van de traumatische ervaringen die zij tijdens deze oorlog hadden meegemaakt. In de jaren die volgden heeft Shapiro veel studies gepubliceerd waar de potentie van EMDR steeds beter naar voren kwam. Sinds de eerste publicatie in 1989 (Shapiro, 1989) zijn er aanzienlijk veel randomized control studies uitgevoerd die de effectiviteit van EMDR als therapie voor PTSS ook op lange termijn bevestigen. Zo wees een studie bijvoorbeeld uit dat 15 maanden na toepassing van EMDR er een daling van 84% in de diagnose PTSS had plaatsgevonden (Wilson, Becker & Tinker, 1997). Recentelijk worden er ook steeds meer studies gepubliceerd die aantonen dat EMDR ook bij andere aandoeningen als doeltreffende therapie kan worden ingezet (Valiente-Gómez et al., 2017). Een overzicht hiervan is afgebeeld in tabel 1.

Anxiety disorders		Affective disorders		Substance use disorders	
Author, year	Diagnosis	Author, year	Diagnosis	Author, year	Diagnosis
Feske and Goldsteina, 1997	Panic disorder with agoraphobia	Novo et al., 2014	Bipolar disorder	Hase et al., 2008	Alcohol Dependence
Goldstein et al., 2000	Panic disorder with agoraphobia	Hase et al., 2015	Unipolar depression	Perez-Dandieu and Tapia, 2014	Alcohol and other substance use disorders
Doering et al., 2013	Dental phobia	Behnammoghadam et al., 2015	Depression after myocardial infarction		
Triscari et al., 2015	Flying anxiety				
Staring et al., 2016	Anxiety disorders				
Nazari et al., 2011	OCD				

Tabel 1. Een overzicht van de gepubliceerde randomized control trials die de effectiviteit van EMDR op verscheidene aandoeningen hebben aangetoond (Valiente-Gómez et al., 2017).

Aan de basis van de meeste psychologische stoornissen ligt vaak een vroege herinnering. Het effect van EMDR kan worden omschreven als een directe verandering van de emotionele impact van deze herinnering, wat leidt tot een vermindering van de huidige symptomen. Sinds de introductie van EMDR

is er echter wel het een en ander veranderd in de gedachtegang over de werking ervan. Ook de therapie zelf is verfijnd en is er een behandeling met acht fases ontwikkeld. Hieronder zullen de belangrijkste basiscomponenten van EMDR therapie worden beschreven op basis van de protocollen en procedures die door Shapiro zijn ontwikkeld (Shapiro, 2018).

Behandeling

Een van de eerste en belangrijkste stappen van EMDR is het identificeren van de targets. Een target kan een gebeurtenis of herinnering zijn die een trigger is voor de symptomen die de patiënt ervaart. Sommige patiënten hebben hier slechts een van en bij meer ingewikkelde vormen kan het om meerdere ervaringen gaan. Het is erg belangrijk dat elk target wordt geïdentificeerd zodat er een goed begrip is van het trauma voor de behandelaar, maar ook voor de patiënt. Elk target zal een bepaald gevoel bij de patiënt opwekken. Het is essentieel voor het vervolg van de behandeling om elk aspect hiervan in kaart te brengen. Verder is het erg belangrijk dat het beeld dat de herinnering oproept naar voren wordt gehaald, ook al is deze vaak gefragmenteerd. Een ander aspect wat erg bevorderlijk is voor verdere behandeling is het bepalen van de positieve en negatieve interpretaties die de patiënt heeft over de ervaring en wat de invloed hiervan is op zijn of haar huidige situatie. Als voorbeeld kan een slachtoffer van verkrachting zich naar aanleiding van het incident momenteel machteloos of waardeloos voelen. Hierna zal er een positieve interpretatie vastgesteld moeten worden dat als doel wordt gesteld. Aan het einde van de therapie moet deze positieve interpretatie de negatieve hebben vervangen. Ook de emoties die de herinnering teweegbrengt en in hoeverre deze verontrustend zijn moeten worden vastgesteld. Als laatste is de fysieke reactie van de patiënt bij het ophalen van de herinnering belangrijk. Wel moet worden vermeld dat het voor sommige patiënten heel erg confronterend is om de herinnering met de bijkomende emoties op te halen. Het gebeurt regelmatig dat de emotionele reactie te heftig wordt gevonden waardoor progressie wordt belemmerd en de patiënt stopt met de therapie.

Wanneer de targets zijn geïdentificeerd kan het desensitisatieproces van start gaan. In deze fase wordt aan de hand van de oogbewegingen geprobeerd om de negatieve associaties en gevoelens die bij elk target opgeroepen wordt te beïnvloeden tot deze nagenoeg neutraal zijn. Op het moment dat dit het geval is zal de behandelaar de patiënt instrueren om de eerder vastgestelde positieve interpretatie naar boven te halen. Intussen worden de oogbewegingen voortgezet. Het doel van het reprocessing proces is om de negatieve met de positieve gedachtegang te vervangen. Dus als voorbeeld wordt een gevoel van machteloosheid vervangen door een gevoel van controle. Het koppelen en versterken van de positieve gedachtegang aan het target zal bij een volgende confrontatie met het originele incident leiden tot een associatie met een positief in plaats van een negatief gevoel. Het is erg van belang dat voor elk target dat is geïdentificeerd er een aparte desensitisatie en reprocessing sessie wordt gedaan.

Mechanisme

Hoe deze manier van behandelen tot stand is gekomen is niet hoe de meeste ontdekkingen in de wetenschap worden gedaan. Meestal wordt op basis van een bekend mechanisme of proces een theorie opgesteld of een behandeling ontwikkeld. In het geval van EMDR is het principe ervan ontdekt bij toeval, een prachtige vorm van wetenschap. Op deze wijze is bijvoorbeeld ook penicilline ontdekt, misschien wel een van de meest belangrijke uitvindingen op medisch gebied. Echter is er een kleine keerzijde bij uitvindingen van deze aard. Dat penicilline bacteriën doodt is al bekend sinds 1928, echter is het exacte mechanisme dat hiervoor verantwoordelijk is pas vijftig jaar later bevestigd (Yocum,

Waxman, Rasmussen & Strominger, 1979). Bij EMDR is er sprake van eenzelfde ontwikkeling. Sinds de ontdekking ervan is er, meer dan dertig jaar later, nog geen mechanisme gevonden waarvan bewezen is dat deze de werking verklaart. Wel zijn er theorieën ontwikkeld, echter blijft het hierbij.

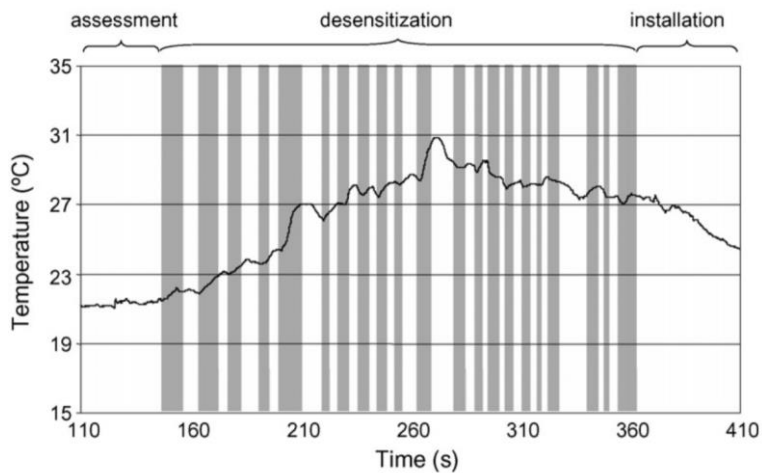
Een theorie die naar voren is gebracht door Shapiro is het Adaptive Information Processing model (AIP model) (Shapiro, 2007). Het model kan fysiologisch niet verklaren wat er aan de hand is, echter kan het mogelijk wel de therapeutische effecten van EMDR verklaren en voorspellen. Normaalgesproken wanneer wij een onprettige situatie meemaken zullen wij hierover denken, praten en dromen. Hiermee wordt de ervaring op de juiste manier verwerkt, in een goede context geplaatst en een passende betekenis eraan gegeven. Het *information processing system* is hier verantwoordelijk voor. Bij een psychologisch trauma is er sprake van een aantal fysiologische veranderingen, wat leidt tot een defect in dit systeem. De verwerking van de traumatische ervaring komt in feite niet verder dan het eerste stadium, waarin het slechts wordt geassocieerd met de verontrustende beelden, gedachten, geluiden en emoties. Wanneer er nu een blootstelling is aan een interne of externe stimulus dat geassocieerd wordt met het originele incident zal dit deze primaire geheugensporen activeren wat zich uit in nachtmerries, flashbacks en indringende gedachten. De hypothese van het AIP model is dat EMDR de patiënt in een fysiologische staat brengt waarin het *information processing system* wordt geactiveerd en dit hem of haar in staat stelt om de gebeurtenis opnieuw en op de juiste manier te verwerken.

Fysiologische toestand

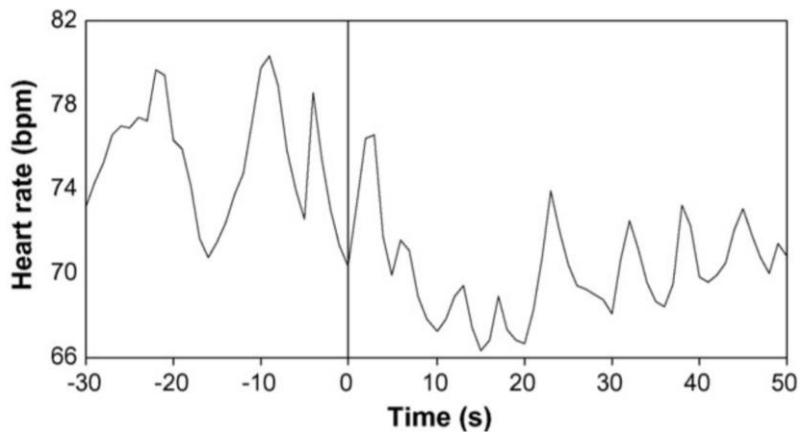
Om meer te weten te komen over deze fysiologische staat waarin een patiënt zich verkeert tijdens EMDR is onderzoek gedaan naar de fysiologische veranderingen ten gevolge ervan. De metingen zijn echter zo gedaan dat er geen invasieve operaties uitgevoerd hoefden te worden en dat er geen interventie was met de therapie. Zo kan gemeten worden de ademhalingsfrequentie, temperatuur van de vingertoppen, huidgeleiding, hartslag, bloeddruk, zuurstofverzadiging van het bloed en het CO₂ gehalte tijdens uitademen.

Het eerste onderzoek dat de fysiologische veranderingen tijdens EMDR vergeleek met twee controle groepen is gedaan in 1996 door Wilson et al. Er was sprake van een minder diepe ademhaling die gesynchroniseerd leek te zijn met het ritme van de oogbewegingen. Er was een significante daling van de hartslag gevonden. Daarnaast bleek dat er bij de patiënten behandeld met EMDR een significante verhoging van de huidtemperatuur plaatsvond. Dit is mogelijk een indicatie voor de relaxatie van de bloedvaten. Ook wees dit onderzoek uit dat er een algemene verlaging van de bloeddruk was. Tot slot bleek dat 93% van de EMDR sets gepaard ging met een verlaging van de huidgeleiding. Dit kan worden geïnterpreteerd als een deactivering van het sympathische zenuwstelsel of als een relaxatierespons.

Een onderzoek dat meer recentelijk is uitgevoerd is die van Eloffsen et al. in 2008. In dit onderzoek zijn onder andere de bevindingen van Wilson et al. bevestigd. Tijdens de uitvoering van de oogbewegingen is er een verlaging van de huidgeleiding en een verhoging van de temperatuur van de vingertophuid geconstateerd (figuur 4). Tien seconden na het inzetten van de oogbewegingen is een verlaging van de hartslag waarneembaar. Deze verlaging bleef aanhouden gedurende de uitvoering van het desensitisatieproces en veranderde in een verhoging wanneer deze werden gestopt (figuur 5). Ook was er een verhoging van de ademhalingsfrequentie. Als laatste was er een verhoging van de uitgedemde CO₂ en een verlaging van de O₂ verzadiging gevonden.



Figuur 4. De veranderingen in de temperatuur van de vingertophuid zijn hier weergegeven. Te zien is dat tijdens de desensitisatieperiode waarin de bilaterale stimulatie wordt toegepast er een verhoging van de temperatuur is. De grijze gebieden representeren de momenten dat bilaterale stimulatie is toegepast. (Elofssen et al. 2008)



Figuur 5. Een voorbeeld van een typisch hartslagpatroon tijdens de bilaterale stimulatie. Er is een verlaging van de gemiddelde hartslag en de variatie waarneembaar tijdens de stimulatie. (Elofssen et al. 2008)

Het feit dat er een verlaging van de huidgeleiding en een verhoging van de huid temperatuur is suggereert dat er een verlaging is van de sympathische activiteit tijdens EMDR. Ook is de verlaging van de hartslag en een verandering in de balans van hoge frequentie en lage frequentie variëteit een indicatie voor een stimulatie van het parasympathische zenuwstelsel. De minder diepe en versnelde ademhaling die gevonden was door Wilson et al. kan wijzen op hypoventilatie, wat op zijn beurt de verhoging van de uitgeademde CO₂ en de verlaging van de O₂ verzadiging kan verklaren.

Bilaterale stimulatie

Een aspect van EMDR wat erg van belang lijkt te zijn is het induceren van saccadische oogbewegingen. Meerdere wetenschappers hebben de essentie hiervan in twijfel getrokken. Echter uit een meta-analyse die de bijdrage van de oogbewegingen onderzocht bleek dat deze wel degelijk een bijkomend effect heeft ten opzichte van exposure therapie alleen (Lee & Cuijpers, 2013). Het bijkomende effect

wordt echter niet direct geïnduceerd door de oogbewegingen zelf. Het lijkt meer te gaan om de verplaatsing van de aandacht. Zo kan een soortgelijk effect worden bereikt door de oogbewegingen te vervangen met andere sensorische stimuli, bijvoorbeeld aanrakingen of auditieve stimuli (Shapiro, 1994).

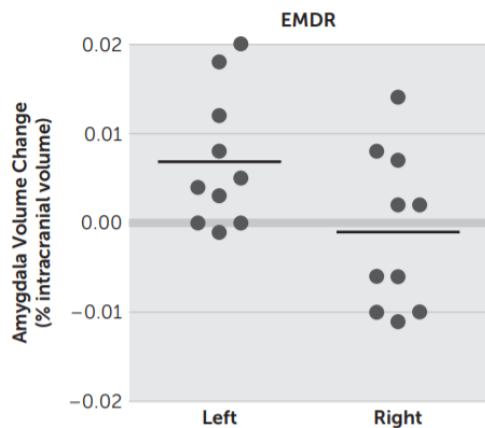
Als we dit toepassen op het eerder besproken AIP model dan brengt bilaterale stimulatie de patiënt dus in een bepaalde staat waardoor informatie verwerking wordt gefaciliteerd. Er is sprake van een constante verplaatsing van de aandacht wanneer bilaterale stimulatie wordt toegepast. Onderzoek wijst uit dat vlak voordat de aandacht van het ene punt wordt losgelaten er naast een verhoging van acetylcholine, ook een verlaging van noradrenaline release is (Clark, Geffen & Geffen, 1987; Davidson, Cutrell & Marrocco, 1999). Wanneer er dus constant een verplaatsing van de aandacht zich voordoet zou dit kunnen leiden tot een algehele verlaging van de noradrenaline concentratie en een verhoging van de acetylcholine concentratie (Stickgold, 2002).

In een extreem geval wordt het verplaatsen van de aandacht geïnitieerd door een schrikrespons. Op het moment van de snelle verplaatsing van de ogen naar de stimulus zijn PGO golven waargenomen. De exacte functie van deze golven in de waaktoestand is niet helemaal duidelijk, omdat er moeilijk onderzoek in mensen naar gedaan kan worden (Gott, Liley & Hobson, 2017). Voor metingen van deze golven zijn namelijk ingrijpende operaties nodig, die alleen worden gedaan wanneer hier medisch gezien belang bij is voor de betreffende patiënt.

Hersengebieden

Er zijn onderzoeken gedaan naar de hersengebieden die betrokken zijn bij het verplaatsen van de aandacht. Zo lijkt onder andere de anterior cingulate gyrus een rol te spelen (Posner & Dehaene, 1994). Er is ook daadwerkelijk een verhoging van de activatie van dit gebied gevonden na behandeling met EMDR (Levin, Lazrove & van der Kolk, 1999). Zoals we hebben gezien wordt tijdens EMDR aan de patiënt gevraagd om het beeld dat de traumatische herinnering oproept voor zich te zien. In een onderzoek waarin PTSS patiënten werden geconfronteerd met een beeld dat gerelateerd is aan het trauma was gevonden dat er een activatie van de anterior cingulate gyrus plaatsvond.

Naast deze verschillen in activiteit lijken er ook structurele veranderingen van bepaalde hersengebieden te zijn als gevolg van de saccadische oogbewegingen en de fysiologische veranderingen tijdens EMDR. Waar er bij PTSS patiënten een atrofie was gevonden van de amygdala en de hippocampus lijkt dit in zekere mate hersteld te worden door EMDR. In een studie uitgevoerd door Bossini et al. was er een toename van het volume van de hippocampus gevonden. Daarnaast bleek deze toename ook aanwezig te zijn in gebieden die de communicatie tussen hippocampus en corticale gebieden bevordert, zoals de parahippocampale gyrus en de thalamus. Een verbeterde communicatie tussen deze gebieden zou traumaverwerking kunnen stimuleren (Bossini et al. 2017). Een andere studie heeft aangetoond dat er een significante toename is van het volume van de linker amygdala ten gevolge van EMDR, afgebeeld in figuur 3. (Laugharne et al., 2016).



Figuur 6. (Laugharne et al.)

Samenvatting

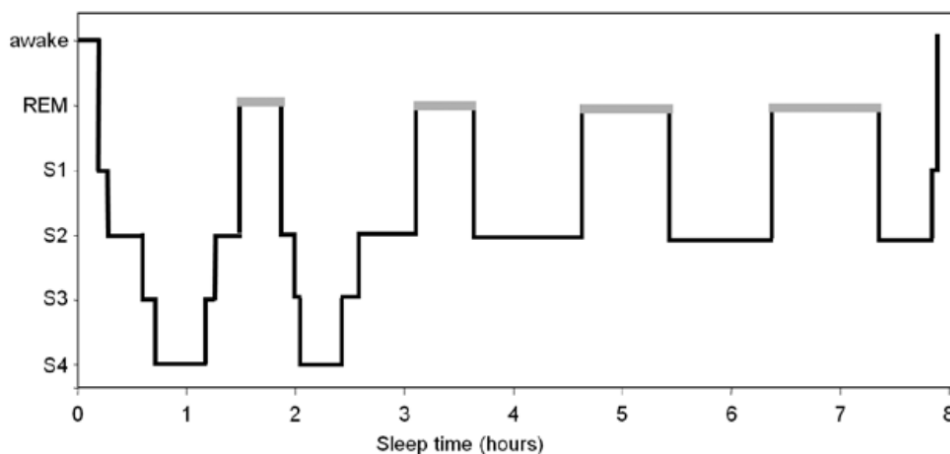
In dit hoofdstuk zijn de principes en procedures van EMDR besproken. Het begon allemaal bij een toevallige observatie tijdens een wandeling door het park wat is uitgegroeid tot een veelgebruikte effectieve behandeling voor onder meer PTSS. Voor de behandeling moeten de targets samen met de negatieve gevoelens en gedachten worden geïdentificeerd, waarna in het desensitisatieproces bilaterale stimulatie de emotionele lading neutraliseert. Vervolgens gaat het reprocessing proces van start waarbij er een positievere gedachtegang wordt gekoppeld aan de traumatische herinnering. Het verklarend mechanisme is niet bekend, echter is het AIP model voorgesteld. De hypothese is dat EMDR de patiënt in een fysiologische staat brengt waarin de verkeerd verwerkte traumatische herinnering nu de kans krijgt om wel op de juiste wijze te worden verwerkt. Hiervoor zijn een aantal fysiologische veranderingen ten gevolge van EMDR besproken. Deze suggereren uiteindelijk dat er een deactivering van het sympathische zenuwstelsel en een stimulatie van het parasympathische zenuwstelsel is. Daarnaast impliceert de constante verplaatsing van de aandacht die voordoet tijdens EMDR dat er een algehele verlaging van de noradrenaline en een verhoging van de acetylcholine concentratie is. Als laatste is behandeld dat de functie van de hippocampus, amygdala en cingulate gyrus verbeterd is na behandeling met EMDR.

REM slaap

Zoals besproken in het eerste hoofdstuk is een verstoorde slaap een erg karakteristiek symptoom van PTSS. Daarnaast lijkt het ook een rol te hebben in het ontstaan ervan. Er is voorgesteld dat geheugenprocessen die tijdens de slaap plaatsvinden worden verstoord, wat vervolgens een aandeel heeft in het ontwikkelen van PTSS. Voordat we hier meer over kunnen zeggen en mogelijk een verband kunnen leggen met EMDR, moet eerst slaap in het algemeen worden besproken. Met name de processen met hun functies tijdens de REM slaap zullen veel aandacht krijgen in dit hoofdstuk.

Slaap kan worden gedefinieerd als een natuurlijke, periodieke staat van lichamelijke inactiviteit, waarbij het individu relatief onbewust is van de omgeving en niet snel reageert op externe stimuli (Stickgold & Walker, 2009). Bijna alle vrijwillige spieren zijn inactief en er is sprake van een laag metabolisme. De hersenen echter zijn alles behalve inactief. Hersengolven wijzen uit dat de activiteit beduidend te onderscheiden valt van de waaktoestand. Dit geeft een indicatie voor het plaatsvinden van processen tijdens de slaap die niet tijdens de waaktoestand optreden.

De slaap kan verdeeld worden in twee fasen, de REM- en de nonREM slaap. Vervolgens wordt de NREM slaap over het algemeen verdeeld in vier stadia, namelijk S1, S2, S3 en S4. Deze verdeling loopt op in de diepte van de slaap. Tegenwoordig wordt ook vaak een andere verdeling gebruikt waarbij S3 en S4 samen worden genomen. Deze fasen worden ook wel de Slow Wave Sleep fasen genoemd, gebaseerd op het voorkomen van een lage frequentie van corticale oscillaties in het elektro-encefalogram (EEG). Kortgezegd kan de REM slaap zich onderscheiden van de NREM slaap door de aanwezigheid van snelle oogbewegingen, spierontspanning en het veel voorkomen van erg levendige dromen. In een ideaal slaappatroon lost de REM slaap de NREM slaap af in een cyclus van ongeveer 90 tot 110 minuten. Zo heeft normaalgesproken een gezond persoon 3 tot 6 van deze cycli per nacht. Het ideale patroon is afgebeeld in figuur 4. In werkelijkheid komt het echter zelden voor dat het slaappatroon er daadwerkelijk zo uitziet.



Figuur 7. Het ideale slaappatroon van een gezonde volwassen persoon (Stickgold & Walker, 2009)

Functies

Over de functie van slaap zijn verscheidene theorieën ontwikkeld. Voor een aantal hiervan is er veel onderbouwend experimenteel onderzoek dat deze aannemelijk maakt (A. Barone & C. Krieger, 2015). Van slaap wordt al voor enige tijd gedacht dat een van de primaire functies het behoud van energie is,

doordat alle biologische functies op een lager pitje komen te staan (Berger & Phillips, 1995). Daarnaast zou het bij kunnen dragen aan de overlevingskans, omdat het de efficiëntie van het gedrag overdag kan optimaliseren wanneer er sprake is van maximaal predatiegevaar en voedselbeschikbaarheid (Rial et al., 2007). Een andere theorie stelt voor dat de slaap-waak cyclus bestaat om het lichaam de kans te geven om de energieverdeling zo te regelen dat verschillende functies niet met elkaar hoeven te concurreren (Schmidt, 2014). 's Nachts zou dan bijvoorbeeld energie worden vrijgemaakt voor cellulaire reparatie, het immuunsysteem en reorganisatie van het neurale netwerk, waar overdag de energiebesteding minimaal aan is.

Tijdens slaap is ook aangetoond dat het proces van het verwijderen van potentiële neurotoxische eiwitten wordt versneld (Mendelsohn & Larrick, 2013). Eiwitten als beta-amyloid, die een rol hebben bij het ontstaan van Alzheimer, worden uit de cerebrospinale vloeistof weggespoeld. Ook is gesuggereerd dat slaap zorgt voor een verlaging van de oxidatieve stress, waardoor er minder cellulaire schade is door vrije zuurstofradicalen (Komoda, Honda & Inoue, 1990, Komoda). Een goede slaap lijkt dus onder andere bij te dragen aan het voorkomen van neurodegeneratieve ziektes en de cognitieve functies. Naast het voorkomen van dit soort aandoeningen is ook aangetoond dat slaapttekort sterk gerelateerd is aan het voorkomen van depressie (Irwin, 2015).

Ook de fysieke staat lijkt afhankelijk te zijn van een goede nachtrust. Zo is bekend dat verstoringen in de slaap samen kunnen gaan met een verhoging van cardiovasculaire risicofactoren, waaronder verstoringen in bloeddruk, glucose metabolisme, hormonale regulatie en ontstekingen (Mullington, Haack, Toth, Serrador & Meier-Ewert, 2009). Ook is er een duidelijk negatief effect gevonden van slaapttekort op het verkrijgen van ziektes die veroorzaakt worden door infecties en ontstekingen, oftewel slaap lijkt een rol te spelen bij een optimale functionering van het immuunsysteem (Irwin, 2015).

REM slaap en geheugen

Zoals hierboven ook al is genoemd lijkt slaap de reorganisatie van het neurale netwerk te faciliteren. Wanneer er overdag nieuwe dingen worden geleerd zullen er nieuwe verbindingen ontstaan. Tijdens slaap worden deze verbindingen versterkt en worden verbindingen die niet relevant zijn verzwakt (Hennevin, Huetz & Edeline, 2007). Slaap lijkt dus verantwoordelijk voor de hersenplasticiteit. Hersenplasticiteit lijkt bevorderlijk te zijn voor processen gerelateerd aan leren en geheugen. Er is dan ook aangetoond door een groot aantal onderzoeken dat slaap leren en geheugen bevordert (Stickgold, 2006). De organisatie en reorganisatie van geheugennetwerken kan ook beschreven worden als het consolidatie proces, wat in het eerste hoofdstuk behandeld is.

Een geheugenfunctie waar slaap nog meer een belangrijke rol bij lijkt te spelen is de integratie van recentelijk verkregen informatie in al bestaande geheugennetwerken. Ook anatomische reorganisatie van herinneringen, reactivering en hiermee reconsolidatie wordt gereguleerd tijdens slaap. Als laatste lijkt ook actieve verwijdering van herinneringen plaats te vinden (Walker, 2008).

Een groot deel van het consolidatieproces lijkt gereguleerd te worden tijdens de REM slaap. Dit is bijvoorbeeld aangetoond in een studie waarin er een significante verhoging van de REM slaap was geconstateerd na een periode van intensief leren van een taal. Van tien proefpersonen die meededen aan een zeer intensieve cursus Frans van zes weken werd op drie momenten het slaappatroon gemeten. In tabel 1 is te zien dat het aandeel van de REM slaap tijdens de cursus van 19.67% naar een gemiddelde van 22.31% is gestegen. De mate van progressie in het leren ervan was gecorreleerd aan de verhoging van de hoeveelheid REM slaap. Dit is een aanwijzing dat er consolidatie tijdens de REM

slaap plaatsvindt en dat de behoefte hiernaar groeit naarmate er overdag meer informatie wordt opgenomen (De Koninck, Lorrain, Christ, Proulx & Coulombe, 1989).

<i>Sleep stage</i>	<i>Pre-course</i>	<i>Course</i>	<i>Post-course</i>
Wake	2.15	1.38	4.19
Stage 1	7.26	7.49	6.80
Stage 2	45.99	48.13	45.17
Slow wave sleep (3 + 4)	24.51	22.71	23.87
REM sleep	19.67	22.31	22.22

Tabel 2. Het aandeel van elke slaapfase in procenten, gemeten voor, tijdens en na de cursus. (De Koninck et al., 1989)

Zo zijn er een groot aantal onderzoeken die suggereren dat de REM slaap een belangrijk aandeel heeft in de consolidatie van herinneringen in het procedurele geheugen, maar ook in het declaratieve geheugen waarin complexe en emotionele herinneringen opgeslagen worden. De consolidatie van dit soort herinneringen tijdens deze fase zorgt voor een afzwakking van de emotionele lading (van der Helm & Walker, 2011). De REM slaap is dan ook in verband gebracht met een verhoging van de activiteit van de hippocampus en de amygdala, die een rol spelen bij bovengenoemde processen. Naast deze hersengebieden is ook een verhoogde activatie van de cingulate cortex waargenomen (Hobson, Stickgold & Pace-Schott, 1998). Hoewel veel onderzoek een duidelijk verband weet te vinden tussen consolidatie en REM slaap, is het lastig om correlaties en gevolgen van onderbreking van REM slaap als direct bewijs te beschouwen. In een relatief recentelijk onderzoek is echter wel direct bewijs gevonden. Door gebruik te maken van een zeer specifieke optogenetische techniek konden GABA-neuronen in het mediale septum worden uitgeschakeld. Deze hebben een belangrijke rol in het bepalen van het tempo van geheugen-geassocieerde theta golven die tijdens REM slaap aanwezig zijn. De dag erna bleek de prestatie op de spatial object recognition test en het angst geconditioneerde contextueel geheugen aangetast. Hiermee is voor de eerste keer gedemonstreerd dat de activiteit van een specifieke populatie van neuronnen tijdens de REM slaap nodig is voor de consolidatie van ruimtelijke en contextuele herinneringen in het declaratieve geheugen (Boyce et al., 2017).

Neuronale communicatie en REM slaap

De aanvang van slaap wordt gereguleerd door het orexine systeem. In de laterale hypothalamus zijn tussen de 10000 en 20000 orexine neuronnen aanwezig. Tijdens de slaap is er een inhibitie van deze neuronnen wat ook leidt tot inhibitie van een aantal andere systemen. Onder andere noradrenerge, serotonerge en cholinerge systemen in de hersenstam, maar ook cholinerge systemen in de basale voorhersenen worden geïnactiverd. Deze gebieden zijn verantwoordelijk voor de waaktoestand. Wanneer er inhibitie hiervan plaatsvindt krijgen de hersenen dus de ruimte om in een slaaptoestand te komen (Fuller & Lu, Stickgold & Walker, 2009).

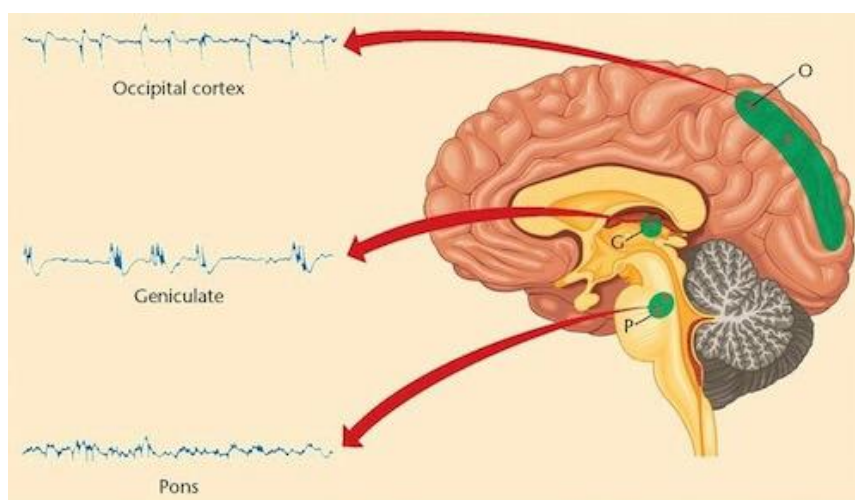
Om vervolgens in de REM slaap te komen zal er weer een verschuiving van de hoeveelheid aanwezige neurotransmitters zijn. De systemen die tijdens de NREM slaap geïnhibeerd zijn blijven over het algemeen in deze toestand. Zo blijft ook de locus coeruleus geïnactiverd, waardoor er zeer weinig noradrenaline beschikbaar is voor de hersenen (Hobson, McCarley & Wyzinski, 1975). Acetylcholine daarentegen is de neurotransmitter die wel wordt geassocieerd met de regulatie van de REM slaap. Metingen afkomstig van microdialyses wijzen zelfs uit dat in sommige hersengebieden als de hippocampus de hoeveelheid acetylcholine hoger is dan tijdens de waaktoestand (Marrosu et al.,

1995). Het zorgt voor een activatie van corticale gebieden, wat inderdaad ook een kenmerk is van REM slaap. Er is gemeten dat de vuursnelheid van cholinerge neuronen twintig seconden voor het begin van de REM slaap omhoog gaat. Deze verhoogde vuursnelheid houdt aan ten opzichte van de NREM slaap. Deze neuronen zijn betrokken bij EEG desynchronisatie, PGO golven en spierontspanning. Wanneer er namelijk neurotoxische laesies van de cholinerge neuronen in het pontomesencephalon werd uitgevoerd bleken de bovenstaande processen weg te vallen (Jones, Stickgold & Walker, 2009).

Er is al enige tijd bekend dat acetylcholine ook een rol speelt bij leren en geheugen. Onderzoek waarbij er acetylcholine antagonisten toe werden gediend wees uit dat het korte- en lange termijn geheugen erdoor wordt beïnvloed. Dezelfde theta golven die al eerder ook besproken zijn blijken gestimuleerd te worden wat vervolgens het proces van long term potentiation en de plasticiteit verbetert. Zo kan worden geredeneerd dat een staat van verhoogde acetylcholine, zoals in de REM slaap het geval is, leidt tot een verbeterd vermogen tot leren en een verbeterd geheugen. (Jones, Stickgold & Walker 2009)

PGO golven

Hierboven is ook al genoemd dat wanneer de cholinerge neuronen zijn uitgeschakeld er geen PGO golven ontstaan tijdens de REM slaap. Deze golven zijn erg karakteristiek voor de REM slaap. Ze zijn waarneembaar vlak voordat de REM slaap begint. Zoals eerder al is vermeld is onderzoek naar PGO golven in mensen lastig uit te voeren. De exacte functie en rol is dan ook niet helemaal duidelijk. Ze lijken representaties te zijn van de activiteit en onderlinge uitwisseling van informatie tussen drie hersengebieden, namelijk de pons, de geniculate nucleus en de occipitale cortex. Daarnaast zorgen PGO golven zorgen voor een activatie van de superior colliculus die een belangrijke rol speelt bij oogbewegingen. Er is gesuggereerd dat deze communicatie leidt tot de algemene totstandkoming en behoud van perceptie (Hobson, 2009). Een interpretatie hiervan is dat elke PGO golf fungeert als instructie voor het oog om zich te bewegen in de richting van een visuele stimulus wanneer deze zich nog in de onbewuste beginfase bevindt. Een andere interpretatie is dat een golf een indicatie is voor het plaatsvinden van een oogbeweging waarmee andere gebieden worden voorbereid hierop (Gott, Liley & Hobson, 2017). Hoewel de exacte functie van PGO golven dus nog niet bekend is, lijkt er wel sprake te zijn van een rol bij de regulatie van oogbewegingen.



Figuur 8. PGO golven starten in de pons (P) en vandaaruit verplaatsen ze zich naar de geniculate nucleus (G) en de occipitale cortex (O). (W. Kalat, 2014)

Fysiologische toestand

Aangezien het lichaam in een soort ruststand lijkt te komen tijdens de slaap zijn er op fysiologisch gebied ook een aantal veranderingen. De staat waarin een persoon in de REM slaap verkeert is voornamelijk in overeenkomst met activatie van het parasympathische zenuwstelsel. Er is namelijk een verlaging van de activiteit van het hart en een verlaging van de huidgeleiding (Somers, Murali & Svatikova, 2003). Op het gebied van de ademhaling lijkt er sprake te zijn van veel schommelingen, maar een algemene verlaging van de ventilatie. Er is een verminderde respons op hypoxemia en hypercapnea wat onder andere een oorzaak is voor een verhoogde CO₂ en een verlaagde O₂ gehalte (Dodds, 2002). Ook worden de oogbewegingen tijdens de REM slaap geassocieerd met hypoventilatie en snelle ondiepe ademhaling (Douglas, White, Pickett, Weil & Zwillich, 1982).

Tijdens de slaap is er sprake van een algemene daling van de temperatuur en een verandering van de thermoregulatie. Deze veranderingen bestaan uit een verlaging van het metabolisme en een verhoging van warmteverlies aan de omgeving door perifere vasodilatatie en zweten. Het uiteindelijke doel van deze aanpassingen is het behoud van energie. Bij de NREM slaap zijn deze veranderingen al duidelijk aanwezig, echter tijdens de REM slaap zal de thermoregulatie nog verder dalen (Szymusiak, Stickgold & Walker, 2009).

Samenvatting

In dit laatste hoofdstuk hebben we de normale processen en functies van slaap en met name de REM slaap behandeld. Slaap is onder andere erg belangrijk voor energiebehoud, cognitieve functies, neuronale plasticiteit en fysieke en mentale gezondheid. Er is aangetoond dat REM slaap een belangrijke rol heeft bij geheugenprocessen als consolidatie. Onder andere de hippocampus, amygdala en cingulate gyrus zijn geactiveerd tijdens de REM slaap. Voor het induceren van de REM slaap is er een verhoging van de hoeveelheid acetylcholine, wat mogelijk geheugenprocessen bevordert. De andere systemen, waaronder het adrenerge, blijven wel geïnhibeerd. PGO golven zijn erg karakteristiek voor de REM slaap en lijken een rol te spelen bij de oogbewegingen. Tijdens de REM slaap is de fysiologische staat vooral gecontroleerd door een parasympathische activatie. Als laatste is besproken dat er een verslechtering van de thermoregulatie is.

Discussie

Zoals we hebben gezien bestaat EMDR nu al voor enige tijd als behandeling tegen voornamelijk PTSS, maar ook tegen andere psychiatrische stoornissen. Het blijft een zeer bijzonder fenomeen dat door middel van het maken van snelle oogbewegingen de emotionele lading van een herinnering kan worden afgezwakt. Het feit dat het bij toeval is ontdekt maakt dat een verklarend onderliggend mechanisme nog uitblijft. Dit neemt echter niet weg dat het vinden ervan erg van belang kan zijn. Het zou ons meer inzicht kunnen bieden in het ontstaan en de werking van PTSS en andere aandoeningen. Ook zou het deuren kunnen openen naar het ontwikkelen van nieuwe therapieën. Onderzoekers hebben zich decennia getracht dit dilemma op te lossen. Meerdere theorieën zijn naar voren gebracht, waaronder het AIP model van Shapiro. Ook is door Shapiro in een van haar eerste artikelen gesuggereerd dat er mogelijk overeenkomsten zijn met de REM slaap. Vervolgens is er voor enige tijd weinig onderzoek geweest die dit idee verder heeft uitgewerkt of het heeft kunnen bevestigen. Totdat in 2002 in een artikel van Robert Stickgold de REM hypothese werd voorgesteld.

Zoals we hebben gezien kan PTSS worden beschouwd als een geheugenstoornis. Onder meer het consolidatieproces lijkt fout te gaan, waardoor er geen adequate verwerking van de traumatische gebeurtenis in het geheugen mogelijk is. Onder andere de emotionele lading kan niet worden afgezwakt. We hebben ook gezien dat de REM slaap een belangrijke functie heeft bij geheugenprocessen, waaronder de consolidatie. Het feit dat er bij PTSS patiënten een tekort aan REM slaap is gevonden zou deels de symptomen kunnen verklaren. Het trauma heeft niet de kans gekregen om zich tijdens de REM slaap op de juiste manier te consolideren. De REM hypothese stelt vervolgens dat de bilaterale stimulatie die plaatsvindt tijdens EMDR de patiënt in een toestand brengt die in bepaalde aspecten vergelijkbaar is met de staat tijdens de REM slaap. Hierdoor krijgt de gebeurtenis alsnog de ruimte om op de juiste manier verwerkt te worden als een correct geconsolideerde herinnering.

Uit het artikel van Stickgold bleek dus dat er wel degelijk zeer interessante en hoopvolle gelijkenissen zijn tussen de REM slaap en de toestand waarin een patiënt tijdens EMDR wordt gebracht. Sindsdien zijn er een aantal andere onderzoeken geweest die ook erin zijn geslaagd om overeenkomsten aan te tonen.

De observatie waardoor Shapiro in eerste instantie EMDR in verband bracht met de REM slaap was de overeenkomst in de saccadische oogbewegingen. Dit was echter nog in het prille begin van de ontwikkeling van EMDR, toen ook nog gedacht werd dat de oogbewegingen essentieel waren. Zoals we hebben gezien blijkt echter dat ook andere vormen van bilaterale stimulatie een soortgelijk effect hebben. Het lijkt dus meer te gaan om het verplaatsen van de aandacht. Bij een schrikrespons is er sprake van een soortgelijke verplaatsing. Een verschijnsel dat hiermee gepaard gaat is het ontstaan PGO golven. Erg opvallend is dat de enige andere toestand waarbij deze golven voorkomen de REM slaap is. Verder onderzoek moet nog uitwijzen wat de exacte betekenis is van de PGO golven en mogelijk kan er dan een beter verband worden gelegd tussen de REM slaap en EMDR.

Een ander gevolg is ook in verband gebracht met de verplaatsing van de aandacht. Er is namelijk gesuggereerd dat de algehele acetylcholine concentratie verhoogt en de noradrenaline concentratie verlaagt ten gevolge ervan. Opvallend is dat tijdens de REM slaap deze verschuiving ook plaatsvindt. Acetylcholine heeft een stimulerende werking op geheugenprocessen. Wanneer iemand in een toestand wordt gebracht waarbij acetylcholine is verhoogd, zoals in de REM slaap maar dus vermoedelijk ook tijdens EMDR, zou dit een positief effect kunnen hebben op geheugenprocessen die belangrijk zijn bij de verwerking van een traumatische gebeurtenis. Waar het eerst niet de kans heeft

gekregen op een juiste verwerking, is deze nu mogelijk bevorderd door een verhoging van de acetylcholine concentratie.

Het gegeven dat een verschuiving van de aandacht mogelijk zorgt voor veranderingen in de neurotransmitter verhoudingen, lijkt op basis van fysiologische verschuivingen ten gevolge van EMDR te kunnen worden bevestigd. Het induceren van EMDR en de REM slaap zorgt voor vergelijkbare fysiologische aanpassingen. Zo is er in beide gevallen een verlaging van de hartactiviteit en van de huidgeleiding, en een verhoging van de huidtemperatuur. Dit zijn veranderingen die geassocieerd worden met een verlaging van de sympathische activiteit en een verhoging van de parasympathische activiteit. Deze verschuiving in activiteit van het autonome zenuwstelsel zijn vervolgens aanwijzingen voor een verhoging van cholinerge en een verlaging van adrenerge en noradrenerge activiteit.

Zoals we hebben gezien is de verhoging van de huidtemperatuur een indicatie voor een verlaging van de sympathicus, omdat een verlaging van noradrenaline leidt tot vasodilatatie van bloedvaten vlak onder het oppervlak van de huid. Daarnaast is de verhoging van de huidtemperatuur ook een indicatie voor een andere fysiologische verandering. Namelijk dat het verschil tussen de kerntemperatuur en de perifere temperatuur kleiner wordt. Dit wijst op een verslechterde temperatuurregeling, wat erg typerend is voor de REM slaap. Dit gegeven is ook in overeenstemming met de bevindingen van EMDR, tijdens de therapie is namelijk ook een verhoging van de huidtemperatuur gevonden.

Andere fysiologische overeenkomsten zijn onder andere te vinden in het respiratoire systeem. Er is in beide gevallen een verhoging van de ademhalingsfrequentie gevonden, terwijl er wel een minder diepe ademhaling is. Er is dan ook in zekere mate sprake van een hypoxemie en hypercapnie.

Als laatste zijn er overeenkomsten gevonden in de activiteit van bepaalde hersengebieden. Zo hebben we gezien dat er bij confrontatie met een traumagerelateerd beeld de hippocampus, amygdala en anterior cingulate gyrus worden geactiveerd. Dit zijn precies de gebieden die ook bij de REM slaap geactiveerd zijn. Dit suggereert dat er tijdens de REM slaap een verwerking van traumatische gebeurtenissen plaatsvindt en dat PTSS mogelijk de normale functie van de hersenen tijdens de REM slaap verstoort (Stickgold, 2002). Daarnaast speelt de anterior cingulate gyrus een rol bij het verplaatsen van de aandacht en is er een verhoging van de activatie van dit gebied gevonden na de behandeling met EMDR. Mogelijk faciliteert EMDR door middel van een verhoogde activatie van de anterior cingulate gyrus een betere traumaverwerking.

Al deze overeenkomsten wijzen er dus op dat er een vergelijking gemaakt kan worden tussen de toestand waarin een patiënt zich verkeert tijdens EMDR en tijdens de REM slaap. Het AIP model stelde voor dat de bilaterale stimulatie de patiënt in een toestand brengt waarin een traumatische gebeurtenis die eerder verkeerd verwerkt is, nu wel de kans krijgt om op de juiste wijze te worden verwerkt. De REM hypothese vult dit vervolgens aan en stelt dat deze toestand vergelijkbaar is met bepaalde aspecten van de REM slaap toestand. De REM hypothese is dus complementair aan het AIP model en verwerpt deze niet. Er is echter nog relatief weinig bekend over de exacte processen die plaatsvinden tijdens de REM slaap. Dit maakt het lastig om een directe link te leggen met EMDR. Ook is het nu niet mogelijk om op basis van de fysiologische overeenkomsten conclusies te trekken. Echter zijn de overeenkomsten tussen beide toestanden zodanig opvallend dat de REM hypothese erg interessant is als verklaring voor de effecten van EMDR.

Epiloog

De overeenkomsten tussen de REM slaap en EMDR biedt ons dus mogelijk inzichten in het mechanisme van EMDR, echter zijn we er nog lang niet. Het blijft namelijk tot nu toe bij een hypothese waar nog niet voldoende ondersteunend onderzoek voor is om het als bewezen theorie te beschouwen. Zo zijn er onderzoeken die suggereren dat er een algehele verlaging van noradrenaline en een verhoging van acetylcholine is door de constante verplaatsing van de aandacht. Echter is dit gebaseerd op onderzoeken die losstaan van EMDR. Er zou in de toekomst mogelijk een directer verband gelegd kunnen worden tussen de oogbewegingen tijdens EMDR en verschuivingen van deze neurotransmitters. De genoemde verschuivingen zijn ook aanwezig tijdens de REM slaap en zouden belangrijke geheugenprocessen faciliteren. Zo is aangetoond dat een tekort aan acetylcholine het leervermogen en geheugen aantast. Daarnaast werkt noradrenaline op de amygdala wat vervolgens de verplaatsing een herinnering van hippocampus naar de cortex moduleert (Van Marle, Hermans, Qin, Overeem, & Fernandez, 2013). Hiermee wordt de emotionele lading van de herinnering afgezwakt. Een disbalans in deze neurotransmitters is gevonden bij PTSS patiënten, wat een verkeerde informatie verwerking lijkt te veroorzaken. De suggestie dat EMDR de patiënt in een REM slaap toestand brengt waardoor deze disbalans in zekere mate herstelt en hiermee correcte informatieverwerking wordt gefaciliteerd is erg interessant. Meer ondersteunend onderzoek is nodig om directe relaties te vinden tussen de oogbewegingen tijdens EMDR, de REM slaap, verschuivingen van de balans in neurotransmitters en verbetering van geheugenprocessen.

Het antwoord op de vraag wat het werkende mechanisme achter EMDR is kan uitkomst bieden voor het verbeteren van de huidige protocollen van EMDR, maar ook van andere behandelingen. Er is ruimte voor aanpassingen wat het effect van de behandeling zou optimaliseren. Zo is confrontatie met het trauma soms een probleem voor patiënten met PTSS. Bij de meeste behandelingen is er echter wel een vorm van confrontatie noodzakelijk. Er kan sprake zijn van een te sterke emotionele reactie waardoor de progressie wordt belemmerd en patiënten stoppen met de therapie (Goetter et al., 2015). Er is aangetoond dat bij verscheidene vormen van psychotherapie MDMA toediening tijdens de confrontatie een positief effect heeft op de uitkomsten. Het lijkt te zorgen voor een beter vermogen tot zelfreflectie en het trauma kan worden opgehaald met een positief gevoel. Het stimuleert de patiënten om de behandeling door te zetten (Wagner et al., 2017). Of het ook specifiek bij EMDR zou werken is nog niet duidelijk. Het zou daarom erg interessant zijn om te onderzoeken of toediening van MDMA ervoor kan zorgen dat de herinnering opgeroepen kan worden op een veilige manier en de uitkomsten van EMDR kan verbeteren.

Dat er onderlinge relaties bestaan tussen PTSS, EMDR en slaap lijkt erg voor de hand te liggen. Zo is er nu voor enige tijd de link met de REM slaap gelegd. Echter is er recentelijk ook voorgesteld dat er een relatie met de SWS is (Pagani, Amann, Landin-Romero & Carletto, 2017). Zo is het patroon dat op het EEG verschijnt tijdens EMDR vergelijkbaar met die van de SWS. Daarnaast lijkt ook deze fase van de slaap een belangrijke functie te hebben bij geheugenprocessen als consolidatie. Er wordt een geïntegreerd model voorgesteld waarbij zowel de REM slaap als de SWS een rol lijken te spelen bij de effecten van EMDR. Interessant zou zijn om deze mogelijke relatie verder te onderzoeken en dit model te kunnen onderbouwen.

Referenties

- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th edition), Washington, DC, American Psychiatric Association Publishing
- Babson, K., & Feldner, M. (2010). Temporal relations between sleep problems and both traumatic event exposure and : A critical review of the empirical literature. *Journal Of Anxiety Disorders*, 24(1), 1-15. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.08.002
- A. Barone, D., & C. Krieger, A. (2015). The Function of Sleep. *AIMS Neuroscience*, 2(2), 71-90. doi: 10.3934/neuroscience.2015.2.71
- Berger, R., & Phillips, N. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 65-73. doi: 10.1016/0166-4328(95)00002-b
- Bossini L, Santarnecchi E, Casolaro I, Koukouna D, Caterini C, Cecchini F et al. (2017), Morphovolumetric changes after EMDR treatment in drug-naïve PTSD patients. *Riv Psichiatria* Jan-Feb;52(1):24-31. doi: 10.1708/2631.27051.
- Bourke, J. (2012). Sexual Violence, Bodily Pain, and Trauma: A History. *Theory, Culture & Society*, 29(3), 25-51. doi: 10.1177/0263276412439406
- Boyce R., Williams S., Adamantidis A. REM sleep and memory *Current Opinion in Neurobiology*, Volume 44, June 2017, Pages 167-177
- Calancie, O., Khalid-Khan, S., Booij, L., & Munoz, D. (2018). Eye movement desensitization and reprocessing as a treatment for PTSD: current neurobiological theories and a new hypothesis. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1426(1), 127-145. doi: 10.1111/nyas.13882
- Clark, C., Geffen, G., & Geffen, L. (1987). Catecholamines and attention II: Pharmacological studies in normal humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 11(4), 353-364. doi: 10.1016/s0149-7634(87)80007-6
- Davidson, M., Cutrell, E., & Marrocco, R. (1999). Scopolamine slows the orienting of attention in primates to cued visual targets. *Psychopharmacology*, 142(1), 1-8. doi: 10.1007/s002130050855
- De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G., & Coulombe, D. (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *International Journal Of Psychophysiology*, 8(1), 43-47. doi: 10.1016/0167-8760(89)90018-4
- Dodds, C. (2002). The physiology of sleep. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 13(1), 2-5. doi: 10.1054/cacc.2002.0375
- Douglas, N., White, D., Pickett, C., Weil, J., & Zwillich, C. (1982). Respiration during sleep in normal man. *Thorax*, 37(11), 840-844. doi: 10.1136/thx.37.11.840
- Elofsson, U., von Schèele, B., Theorell, T., & Söndergaard, H. (2008). Physiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing. *Journal Of Anxiety Disorders*, 22(4), 622-634. doi: 10.1016/j.janxdis.2007.05.012

- Frankland, P., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), 119-130. doi: 10.1038/nrn1607
- Geraciotti, T., Baker, D., Ekhtor, N., West, S., Hill, K., & Bruce, A. et al. (2001). CSF Norepinephrine Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *American Journal Of Psychiatry*, 158(8), 1227-1230. doi: 10.1176/appi.ajp.158.8.1227
- Germain, A. (2013). Sleep Disturbances as the Hallmark of PTSD: Where Are We Now?. *American Journal Of Psychiatry*, 170(4), 372-382. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12040432
- Goetter, E., Bui, E., Ojserkis, R., Zakarian, R., Brendel, R., & Simon, N. (2015). A Systematic Review of Dropout From Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder Among Iraq and Afghanistan Combat Veterans. *Journal Of Traumatic Stress*, 28(5), 401-409. doi: 10.1002/jts.22038
- Gott, J., Liley, D., & Hobson, J. (2017). Towards a Functional Understanding of PGO Waves. *Frontiers In Human Neuroscience*, 11. doi: 10.3389/fnhum.2017.00089
- Hase, M., Schallmayer, S., & Sack, M. (2008). EMDR Reprocessing of the Addiction Memory: Pretreatment, Posttreatment, and 1-Month Follow-Up. *Journal Of EMDR Practice And Research*, 2(3), 170-179. doi: 10.1891/1933-3196.2.3.170
- Hennevin, E., Huetz, C., & Edeline, J. (2007). Neural representations during sleep: From sensory processing to memory traces. *Neurobiology Of Learning And Memory*, 87(3), 416-440. doi: 10.1016/j.nlm.2006.10.006
- Hobson, J. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(11), 803-813. doi: 10.1038/nrn2716
- Hobson, J., McCarley, R., & Wyzinski, P. (1975). Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189(4196), 55-58. doi: 10.1126/science.1094539
- Hobson, J., Stickgold, R., & Pace-Schott, E. (1998). The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport*, 9(3), R1-R14. doi: 10.1097/00001756-199802160-00033
- Horwitz A. V. (2018), *PTSD: A short history*, 2018, Baltimore, Johns Hopkins University Press
- Irwin, M. (2015). Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annual Review Of Psychology*, 66(1), 143-172. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115205
- Jatzko, A., Rothenhofer, S., Schmitt, A., Gaser, C., Demirakca, T., & Weberfahr, W. et al. (2006). Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods. *Journal Of Affective Disorders*, 94(1-3), 121-126. doi: 10.1016/j.jad.2006.03.010
- W. Kalat, J. (2014). *Biological Psychology*. Belmont, Calif: Wadsworth, Cengage Learning.
- KOMODA, Y., HONDA, K., & INOUE, S. (1990). SPS-B, a physiological sleep regulator, from the brainstems of sleep-deprived rats, identified as oxidized glutathione. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 38(7), 2057-2059. doi: 10.1248/cpb.38.2057
- Laugharne, J., Kullack, C., Lee, C., McGuire, T., Brockman, S., Drummond, P., & Starkstein, S. (2016). Amygdala Volumetric Change Following Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences*, 28(4), 312-318. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16010006

- Lee, C., & Cuijpers, P. (2013). A meta-analysis of the contribution of eye movements in processing emotional memories. *Journal Of Behavior Therapy And Experimental Psychiatry*, 44(2), 231-239. doi: 10.1016/j.jbtep.2012.11.001
- Levin, P., Lazrove, S., & van der Kolk, B. (1999). What Psychological Testing and Neuroimaging Tell Us about the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder by Eye Movement Desensitization and Reprocessing. *Journal Of Anxiety Disorders*, 13(1-2), 159-172. doi: 10.1016/s0887-6185(98)00045-0
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M., Casu, M., Fà, M., & Giagheddu, M. et al. (1995). Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research*, 671(2), 329-332. doi: 10.1016/0006-8993(94)01399-3
- Mendelsohn, A., & Larrick, J. (2013). Sleep Facilitates Clearance of Metabolites from the Brain: Glymphatic Function in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Rejuvenation Research*, 16(6), 518-523. doi: 10.1089/rej.2013.1530
- Mgoqi-Mbalo, N., Zhang, M., & Ntuli, S. (2017). Risk factors for PTSD and depression in female survivors of rape. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, And Policy*, 9(3), 301-308. doi: 10.1037/tra0000228
- Mullington, J., Haack, M., Toth, M., Serrador, J., & Meier-Ewert, H. (2009). Cardiovascular, Inflammatory, and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Progress In Cardiovascular Diseases*, 51(4), 294-302. doi: 10.1016/j.pcad.2008.10.003
- Morey, R., Gold, A., LaBar, K., Beall, S., Brown, V., & Haswell, C. et al. (2012). Amygdala Volume Changes in Posttraumatic Stress Disorder in a Large Case-Controlled Veterans Group. *Archives Of General Psychiatry*, 69(11), 1169. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.50
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion In Neurobiology*, 7(2), 217-227. doi: 10.1016/s0959-4388(97)80010-4
- Pace-Schott, E., Germain, A., & Milad, M. (2015). Sleep and REM sleep disturbance in the pathophysiology of PTSD: the role of extinction memory. *Biology Of Mood & Anxiety Disorders*, 5(1). doi: 10.1186/s13587-015-0018-9
- Pagani, M., Amann, B., Landin-Romero, R., & Carletto, S. (2017). Eye Movement Desensitization and Reprocessing and Slow Wave Sleep: A Putative Mechanism of Action. *Frontiers In Psychology*, 8. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01935
- Pariante, C. (2003). Depression, Stress and the Adrenal axis. *Journal Of Neuroendocrinology*, 15(8), 811-812. doi: 10.1046/j.1365-2826.2003.01058.x
- Posner, M., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends In Neurosciences*, 17(2), 75-79. doi: 10.1016/0166-2236(94)90078-7
- Rial, R., Nicolau, M., Gamundí, A., Akaârîr, M., Aparicio, S., & Garau, C. et al. (2007). The trivial function of sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 11(4), 311-325. doi: 10.1016/j.smr.2007.03.001
- Richards, D., Lovell, K., & Marks, I. (1994). Post-traumatic stress disorder: Evaluation of a behavioral treatment program. *Journal Of Traumatic Stress*, 7(4), 669-680. doi: 10.1002/jts.2490070412

- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 19-31. doi: 10.1016/j.smr.2009.04.002
- Roosendaal, B., McEwen, B., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423-433. doi: 10.1038/nrn2651
- Sarapas, C., Cai, G., Bierer, L., Golier, J., Galea, S., & Ising, M. et al. (2011). Genetic Markers for PTSD Risk and Resilience Among Survivors of the World Trade Center Attacks. *Disease Markers*, 30(2-3), 101-110. doi: 10.1155/2011/328054
- Schmidt, M. (2014). The energy allocation function of sleep: A unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 122-153. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.001
- Shapiro, F. (1989). Efficacy of the eye movement desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *Journal Of Traumatic Stress*, 2(2), 199-223. doi: 10.1002/jts.2490020207
- Shapiro, F. (1994). Alternative stimuli in the use of EMD(R). *Journal Of Behavior Therapy And Experimental Psychiatry*, 25(1), 89. doi: 10.1016/0005-7916(94)90071-x
- Shapiro, F. (2007). EMDR, Adaptive Information Processing, and Case Conceptualization. *Journal Of EMDR Practice And Research*, 1(2), 68-87. doi: 10.1891/1933-3196.1.2.68
- Shapiro, F. (2018). *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)*. New York: Guilford Press.
- Somers, V., Murali, N., & Svatikova, A. (2003). Cardiovascular physiology and sleep. *Frontiers In Bioscience*, 8(6), s636-652. doi: 10.2741/1105
- Stickgold, R. (2002). EMDR: A putative neurobiological mechanism of action. *Journal Of Clinical Psychology*, 58(1), 61-75. doi: 10.1002/jclp.1129
- Stickgold, R. (2006). A memory boost while you sleep. *Nature*, 444(7119), 559-560. doi: 10.1038/nature05309
- Stickgold, R. (2008). Sleep-Dependent Memory Processing and EMDR Action. *Journal Of EMDR Practice And Research*, 2(4), 289-299. doi: 10.1891/1933-3196.2.4.289
- Stickgold, R., & Walker, M. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep?. *Trends In Neurosciences*, 28(8), 408-415. doi: 10.1016/j.tins.2005.06.004
- Stickgold, R., & Walker, M. (2009). *The neuroscience of sleep*. London: Academic Press/Elsevier.
- Subagdja, B., Wang, Wenwen., Tan, Ah-Hwee., Tan, Yuan & Teow, Loo-Nin. (2012). Memory formation, consolidation, and forgetting in learning agents. Conference: Proceedings of the 11th International Conference on Autonomous Agents and Multiagent Systems (2), 1007-1014.
- Valiente-Gómez, A., Moreno-Alcázar, A., Treen, D., Cedrón, C., Colom, F., Pérez, V., & Amann, B. (2017). EMDR beyond PTSD: A Systematic Literature Review. *Frontiers In Psychology*, 8. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01668

- van der Helm, E., & Walker, M. (2011). Sleep and Emotional Memory Processing. *Sleep Medicine Clinics*, 6(1), 31-43. doi: 10.1016/j.jsmc.2010.12.010
- Van der Kolk, b., blitz, r., burr, w., sherry, s., & hartmann, e. (1984). Nightmares and trauma: a comparison of nightmares after combat with lifelong nightmares in veterans. *American Journal Of Psychiatry*, 141(2), 187-190. doi: 10.1176/ajp.141.2.187
- Van Marle, H. (2015). PTSD as a memory disorder. *European Journal Of Psychotraumatology*, 6(1), 27633. doi: 10.3402/ejpt.v6.27633
- van Marle, H., Hermans, E., Qin, S., Overeem, S., & Fernández, G. (2013). The effect of exogenous cortisol during sleep on the behavioral and neural correlates of emotional memory consolidation in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1639-1649. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.01.009
- Wagner, M., Mithoefer, M., Mithoefer, A., MacAulay, R., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Doblin, R. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal Of Psychopharmacology*, 31(8), 967-974. doi: 10.1177/0269881117711712
- Walker, M. (2008). Sleep-Dependent Memory Processing. *Harvard Review Of Psychiatry*, 16(5), 287-298. doi: 10.1080/10673220802432517
- Walker, M., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135(5), 731-748. doi: 10.1037/a0016570
- Wilson, D., Silver, S., Covi, W., & Foster, S. (1996). Eye movement desensitization and reprocessing: Effectiveness and autonomic correlates. *Journal Of Behavior Therapy And Experimental Psychiatry*, 27(3), 219-229. doi: 10.1016/s0005-7916(96)00026-2
- Wilson, S., Becker, L., & Tinker, R. (1995). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for psychologically traumatized individuals. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology*, 63(6), 928-937. doi: 10.1037/0022-006x.63.6.928
- Wilson, S., Becker, L., & Tinker, R. (1997). Fifteen-month follow-up of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for posttraumatic stress disorder and psychological trauma. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology*, 65(6), 1047-1056. doi: 10.1037/0022-006x.65.6.1047
- Wimalawansa, S. (2014). Mechanisms of Developing Post-Traumatic Stress Disorder: New Targets for Drug Development and Other Potential Interventions. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(5), 807-816. doi: 10.2174/1871527313666140711091026
- Woon FL, Sood S, Hedges DW (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34(7):1181- 1188. 10.1016/j.pnpbp.2010.06.016
- Yocum, R., Waxman, D., Rasmussen, J., & Strominger, J. (1979). Mechanism of penicillin action: penicillin and substrate bind covalently to the same active site serine in two bacterial D-alanine carboxypeptidases. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 76(6), 2730-2734. doi: 10.1073/pnas.76.6.2730