

Auditieve hallucinaties bij schizofrene patiënten: etiologie en behandeling

Marc De Hert, Jozef Hulselmans, Margareta D'haenens,
Firmin Janssen, Bernard Sabbe, Martien Wampers

Inleiding

Twee elementen vallen op in de symptomatologie van schizofrene patiënten. Enerzijds ontbreken bij schizofrene patiënten bepaalde aspecten van het normale functioneren, de zogenaamde negatieve symptomen (b.v. emotionele en sociale vervlaking). Anderzijds vertonen schizofrene patiënten bepaalde symptomen die bij gezonde individuen ontbreken, de positieve symptomen, (b.v. hallucinaties en wanen). Hallucinaties behoren tot de meest voorkomende positieve symptomen. De klassieke definitie van hallucinaties verwijst naar zintuiglijke waarnemingen (visueel, auditief, tactiel, olfactorisch, gustatoir) in afwezigheid van zintuiglijke stimulatie.

Binnen de schizofrene populatie worden vooral auditieve hallucinaties frequent geobserveerd: ze worden gerapporteerd door 50 tot 80% van de patiënten (1). Bij sommige patiënten treden hallucinaties enkel op tijdens de acute psychotische episodes, terwijl anderen er voortdurend last van hebben (2). In beide gevallen is er echter frequent sprake van hinder en impact op het functioneren.

In de volgende paragrafen wordt dieper ingegaan op diverse aspecten van auditieve hallucinaties. Na een korte historische schets waarin de evolutie in het denken over hallucinaties wordt beschreven, worden achtereenvolgens de fenomenologie, de cognitieve basis en de neurobiologie van auditieve hallucinaties behandeld. Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de verschillende mogelijke behandelingswijzen.

Historische schets

Het optreden van hallucinaties is reeds lang bekend. De opvattingen over hallucinaties evenals de houding ten opzichte van mensen die lijden aan hallucinaties hebben in de loop van de geschiedenis evenwel aanzienlijke wijzigingen ondergaan.

De Grieken schreven hallucinatoire ervaringen toe aan bovennatuurlijke krachten zoals geesten en goden, zonder een duidelijk negatieve connotatie. Dit veranderde in de Romeinse tijd en het vroege christendom toen geesten in

toenemende mate met het kwaad geassocieerd werden (3). Mensen die leden aan hallucinaties of wanen werden dan ook meestal beschouwd als bezeten door de duivel.

Deze opvatting werd in de daarop volgende eeuwen verspreid door verschillende traktaten (b.v. Kramer en Sprenger, 1489) en lag aan de basis van de inquisitie die een hoogtepunt bereikte tijdens de 15de en 16de eeuw. In de loop van de 16de eeuw leidden de inquisitie in combinatie met de herontdekking van de Oudgriekse geneeskunde tot een mentaliteitswijziging: geestesziekte werd niet langer gezien als een religieus maar wel als een medisch probleem. Deze humanitaire benadering werd dominant vanaf de 18de eeuw.

Deze mentaliteitswijziging gaf aanleiding tot een verandering in de zorg voor psychiatrisch zieken. In de loop van de 17de eeuw trad er een verschuiving op van de niet-georganiseerde, en ongestructureerde opvang binnen het familie kader naar verzorging in speciaal opgerichte instellingen voor mentaal zieken waar zij afgezonderd werden van mensen zonder psychische problemen.

De groeiende interesse van de medische sector in psychische ziekten leidde in de 19de eeuw tot verschillende theorieën omtrent de aard en de oorzaak van hallucinaties zonder dat er evenwel al sprake was van een specifieke behandeling voor het probleem. De psychologische benadering benadrukte de continuïteit van normale ervaringen en hallucinaties (4, 5). De meer invloedrijke medische benadering zag hallucinaties steeds als pathologisch en onderscheiden van andere mentale gebeurtenissen (6-8). De medische benadering bereikte een hoogtepunt met de acceptatie van Kraepelins classificatiesysteem voor de verschillende mentale aandoeningen. Hallucinaties binnen het kader van psychotische stoornissen maken dan deel uit van een meer uitgebreid syndroom "dementia praecox" later door Bleuler (9) schizofrenie genoemd.

Schneider (10) stelde een lijst samen met symptomen die toelieten schizofrenie te onderscheiden van een manisch-depressieve

psychose. Tot de kernsymptomen behoorden in de eerste plaats een aantal stoornissen m.b.t. het denken met name gedachten die ervaren worden als luidop uitgesproken (gedankenlautwerden), gedachte-echo, gedachteonttrekking en insertie van vreemde, oneigen gedachten naast problemen die specifiek refereren naar de waarneming van stemmen met name één of meerdere stemmen die in de derde persoon commentaar leveren op het doen en laten van de patiënt. De aanwezigheid van één of meerdere van deze symptomen in de afwezigheid van een hersenaandoening rechtvaardigt volgens Schneider de diagnose van een schizofrene psychose. Sinds de uitgave van DSM is de exclusieve koppeling tussen hallucinaties en schizofrene psychose verdwenen. Het optreden

Tabel 1: Hallucinaties bij andere stoornissen/syndromen.

Andere stoornissen/syndromen waarbij hallucinaties voorkomen:
Affectieve stoornissen Majeure depressie
Posttraumatische stressstoornis Dissociatieve stoornis
Sensorische deprivatie Hypnagoge hallucinaties (bij inslapen) Hypnopompe hallucinaties (bij ontwaken) Slaapdeprivatie, verstoring van de slaapcyclus Voedsel- en waterdeprivatie
Letsel van perifeer sensorisch orgaan Aandoeningen van het midden- of binnenoor "Midbrain" doofheid
Delirium tremens Alcohol-hallucinoses Drug-geïnduceerde psychose Hallucinaties geïnduceerd door farmacologische producten (antidepressiva, antiparkinsonisme, ...) Narcolepsie
Hersentumoren Ziekte van Huntington Epilepsie Dementie
Rouw

van hallucinaties is een psychotische symptoom dat deel kan uitmaken van diverse stoornissen en syndromen (Tabel 1).

Fenomenologie

Bij hallucinaties gaat het om een zintuiglijke ervaring, met de realiteitswaarde van een reële waarneming, in de afwezigheid van een externe stimulus. Deze zintuiglijke ervaring staat niet onder bewuste controle van de waarnemer. Hallucinaties dienen onderscheiden te worden van drie andere ervaringscategorieën. In de eerste plaats zijn er de sensorieële vervormingen waarbij het waargenomen object wel aanwezig is maar in intensiteit en/of kwaliteit anders beleefd wordt. Daarnaast zijn er de illusies, waarbij er wel een stimulus aanwezig is maar deze stimulus verkeerd wordt waargenomen. Tenslotte zijn er de pseudo-hallucinaties waarbij de patiënt zich ervan bewust is dat zijn zintuiglijke ervaring niet veroorzaakt wordt door een objectief waarneembare externe stimulus.

Hallucinaties kunnen voorkomen in elk van de zintuiglijke modaliteiten: ze kunnen visueel, auditief, olfactorisch, gustatoir of tactiel zijn. Auditieve hallucinaties zijn het meest frequent en kunnen verschillende vormen aannemen: meestal bestaan ze uit bonken, gefluister, gefluit, gesproken taal of "stemmen" (11). Wanneer het gaat om stemmen, maakt men onderscheid tussen drie categorieën: stemmen in de tweede persoon die met de patiënt communiceren (deze categorie komt het meest voor bij melancholie), stemmen die over de patiënt spreken in de derde persoon, en stemmen die opdrachten of instructies geven (bevelshallucinaties). Dit laat vermoeden dat het neurale systeem voor auditieve spraakperceptie betrokken is bij het ontstaan van auditieve hallucinaties (12, 13).

Auditieve hallucinaties worden meestal geassocieerd met psychische stoornissen, in het bijzonder met schizofrenie. Binnen de schizofrene populatie zijn auditieve hallucinaties effectief zeer frequent: ze treden op bij 74% van de acute schizofrene patiënten (14). Auditieve

hallucinaties komen evenwel ook frequent voor in de normale populatie. Dit werd voor het eerst aangetoond door Sidgewick (15). Zijn studie met gezonde proefpersonen (7.717 mannen en 7.599 vrouwen) toonde aan dat 7,8% van de mannen en 12% van de vrouwen minstens één hallucinatoire ervaring hadden meegemaakt, meestal tussen 20- en 29-jarige leeftijd. Meer recente studies kwamen tot een zelfde conclusie. Posey en Losch (16) stelden vast dat binnen een groep van 375 studenten 71% minstens 1 auditieve hallucinatie rapporteerde terwijl Barrett en Etheridge (17) vaststelden dat binnen een studentenpopulatie 60% van de ondervraagden aangeeft 1 à 2 keer per jaar hun naam te horen en dit onder verschillende omstandigheden. Romme en Escher (18) kwamen tot eenzelfde besluit.

Recent onderzoek toont aan dat de wijze waarop auditieve hallucinaties ervaren worden wel verschillend is bij schizofrene patiënten die herhaaldelijk lijden aan auditieve hallucinaties, en niet-patiënten die occasioneel auditieve hallucinaties ervaren. Pennings en Romme (19) gingen na hoe auditieve hallucinaties ervaren worden in drie subjectgroepen (een groep schizofreniepatiënten die stemmen horen, een groep dissociatieve patiënten die stemmen horen, en een groep niet-patiënten die stemmen horen). Uit hun bevindingen bleek dat de formele kenmerken van de auditieve hallucinaties niet fundamenteel verschillen in de drie groepen. De invloed van de stemmen op de personen verschilt wel duidelijk bij patiënten en niet-patiënten. Alleen al de overwegend negatief ervaren inhoud van de stemmen en de angst voor de stemmen maken dat de patiënten zich onderscheiden van de niet-patiëntengroep. Auditieve hallucinaties worden nochtans niet altijd als negatief ervaren (20). Bij sommige patiënten zorgen hallucinaties voor relaxatie, gezelschap, bescherming en hogere werkprestatie. Patiënten die het optreden van hallucinaties konden voorspellen, doordat ze gekoppeld zijn aan interne antecedenten zoals gemoedstoestand, beoordelen hun hallucinaties vaker positief.

Cognitieve processen en hallucinaties

De meest vruchtbare cognitieve benadering van auditieve hallucinaties gaat uit van de observatie dat auditieve hallucinaties overeenkomst vertonen met de universele ervaring van *inner speech* (het verbaliseren van de eigen interne gedachten). Dit zou betekenen dat het bij hallucinaties gaat om normale interne cognitieve gebeurtenissen die foutief toegeschreven worden aan een externe bron. Van Den Bosch (21): "*het gaat bij hallucinaties om interpretatiefouten, niet om waarnemingsstoornissen*".

Hoewel er een zekere consensus bestaat over de link tussen auditieve hallucinaties en *inner speech*, is er geen overeenstemming over de mechanismen die aan de misattributie van *inner speech* ten grondslag liggen.

Volgens Bentall (22) zou de neiging van hallucineerders om *inner speech* toe te schrijven aan een externe bron de invloed van *top-down*-processen reflecteren. De overtuigingen en verwachtingen van de patiënt bepalen de classificatie van *inner speech* als intern of extern gegenereerd. Bekrachtigingsmechanismen (vooral angstreductie) kunnen verkeerde classificatie van intern gegenereerde gebeurtenissen in de hand werken. Deze benadering verklaart waarom er culturele verschillen optreden in hallucinatoire ervaringen (23).

Waar Bentall de problemen van hallucinerende patiënten eerder ziet als het resultaat van een "bias", is er volgens andere auteurs sprake van een echt deficit.

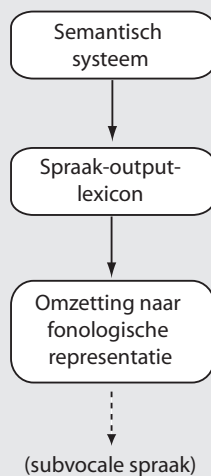
Frith (24, 25) stelt dat de oorsprong van hallucinaties gezocht moet worden in een defect in de interne controlemechanismen. Het centraal zenuwstelsel maakt een duidelijk onderscheid tussen intern gegenereerde acties (d.w.z. gewilde acties) en extern gegenereerde acties (acties uitgelokt door externe stimuli). Het centraal zenuwstelsel houdt tevens bij welke actie uiteindelijk wordt uitgevoerd, zodat we weten wat we juist gedaan hebben en waarom. Indien er een defect optreedt in dit

centrale controlesysteem, dan valt het onderscheid tussen intern en extern gegenereerde acties weg, waardoor het gevaar bestaat dat zelfgegenereerde gedachten toegeschreven worden aan een externe bron. Schizofrene patiënten zouden daardoor hun *inner speech* kunnen toeschrijven aan een externe, vreemde bron.

Een andere opvatting over het deficit dat ten grondslag zou liggen aan hallucinaties vinden we bij David (26). Hij stelt dat auditieve hallucinaties ontstaan wanneer er fouten optreden in de communicatie tussen de verschillende modules die betrokken zijn bij de omzetting van semantische informatie naar een gedachte d.w.z. *inner speech*. Een gedachte ontstaat in het semantische systeem en krijgt een linguïstische vorm in het spraak-output-lexicon (Figuur 1). Door een systeemfout kan deze linguïstische informatie ongewenst worden omgezet naar een fonologische representatie en vervolgens eventueel naar subvocale spraak. Deze fonologische informatie vormt de input voor het auditieve analyse-systeem (Figuur 2). Wanneer dit auditieve analysesysteem door communicatiestoornissen niet geïnformeerd is omtrent de inhoud en linguïstische vorm van de zelfgegenereerde gedachte, ontstaat een auditieve ervaring die niet gerelateerd kan worden aan deze gedachte. Op die manier ontstaat een auditieve hallucinatie (Figuur 3). De bevindingen van Haddock (27) suggereren eveneens dat het probleem bij auditieve hallucinaties gesitueerd is in de communicatie tussen de modules betrokken bij spraakproductie en auditieve waarneming, en niet in de modules zelf. In haar doctoraatsstudie vindt zij immers geen evidentie voor een defect in fonologische en spraakprocessen. Bij patiënten met hallucinaties verloopt de fonologische opslag even efficiënt vergeleken met patiënten zonder auditieve hallucinaties. Het defect zit dus niet in fonologische opslag.

Recent werd door middel van een computersimulatie (28) eveneens aangetoond dat een pathologisch gewijzigd spraakperceptiemechanisme aan de basis van auditieve hallucinaties kan liggen.

Figuur 1: Normale "inner speech" foneem-output systeem.



Normale verloop van omzetting gedachte naar spraak:

- Gedachte ontstaat in het semantisch systeem.
- De gedachte neemt een linguïstische vorm aan in het spraak-output-lexicon.
- In het foneem-output-systeem wordt de linguïstische informatie uit het spraak-output-lexicon omgezet in een fonologische representatie.
- Tenslotte wordt de fonologische representatie omgezet in een articulatiestructuur die effectieve spraak voorafgaat.

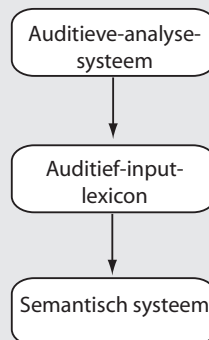
Conclusie: in het algemeen gaat men ervan uit dat auditieve hallucinaties optreden doordat *inner speech* foutief wordt waargenomen als afkomstig van een externe bron. Sommigen stellen dat deze misattributie het gevolg is van de invloed van hogere-orde-processen. Anderen betogen dat stoornissen in de spraakproductie en -perceptiemechanismen aan deze misattributie ten grondslag liggen.

De biologie van hallucinaties

• Inner speech

De stelling dat auditieve hallucinaties hun oorsprong vinden in een misattributie van *inner speech*, en dus in defecten in het

Figuur 2: Normale "inner ear" auditieve-analyse-systeem.



Normale waarneming van externe spraak:

- Verbale input wordt opgevangen door het auditieve-analyse-systeem.
- De lexicale inhoud van de auditieve input wordt bepaald in het auditieve-input-lexicon.
- De betekenis van het gehoorde wordt dan bepaald in het semantische systeem.

spraakproductie mechanisme, wordt ondersteund door de observatie dat auditieve hallucinaties, net zoals normaal denken en *inner speech*, vaak gepaard gaan met subvocalisatie of bewegingen van de spraakmusculatuur.

• Motoriek

Verschillende auteurs stelden een verhoogde kin- en lipactiviteit vast bij patiënten met hallucinaties (29-31). Ook subvocale spraak werd herhaaldelijk geregistreerd tijdens het optreden van hallucinaties (29, 32). Inouye en Shimizu (33) observeerden in hun EMG-studie niet alleen een verhoogde activiteit van de spraakspieren tijdens hallucinaties maar stelden eveneens vast dat er een verband bestond tussen de duur, de intensiteit en de aanvang van deze motorische activiteit en respectievelijk de duur, de luidheid en het begin van de auditieve hallucinaties.

Ten gevolge van dit verband tussen auditieve hallucinaties, subvocalisatie, spraakmotoriek en *inner speech*, worden auditieve hallucinaties gezien als een stoornis in taalfuncties. Heel wat onderzoek i.v.m. auditieve hallucinaties spitst zich dan

ook toe op de hersenregio's betrokken bij spraakproductie en -perceptie.

• **Lateralisatie**

Over de lateralisatie van het deficit zijn de meningen verdeeld. Sommigen stellen dat zowel de linker als de rechter hemisfeer betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van hallucinaties. Zo stelden Penfield en Rasmussen (34) vast dat stimulatie van de linker en de rechter temporale regio's even vaak leidt tot hallucinaties (zie ook 35-37).

Anderzijds is het zo dat auditieve hallucinaties vaak een niet-propositionele vorm aannemen: ze bestaan uit inhoudloze, repetitieve zinnen, geïsoleerde woorden, of syntactisch weinig gestructureerde uitspraken. Deze niet-propositionele aard van auditieve hallucinaties zou een disfunctie in de rechter hemisfeer reflecteren. De observatie dat auditieve

hallucinaties frequenter voorkomen in links-handige (38) en vrouwelijke patiënten (39, 40) levert evidentie voor deze stelling.

Meestal wordt evenwel aangenomen (41-43) dat de dominante linker hemisfeer gespecialiseerd is in taalproductie en -analyse zodat auditieve hallucinaties daar hun oorsprong zouden vinden. Deze aanname wordt ondersteund door de resultaten van dichotische luisterexperimenten. In dergelijke experimenten wordt aan elk oor verschillende auditieve informatie aangeboden. De patiënten dienen dan te rapporteren wat ze horen. Standaard stelt men vast dat de informatie aangeboden aan het rechteroor en dus aan de linker hemisfeer (ten gevolge van de kruising van de gehoorbanen), wordt gepercipieerd, zeker bij rechtshandigen. Het overwicht van het rechter oor/linker hemisfeer is afgezwakt bij patiënten die

gevoelig zijn voor auditieve hallucinaties (44, 45). Deze afzwakking correleert met de ernst van het symptoom.

• **Betrokken hersenregio's**

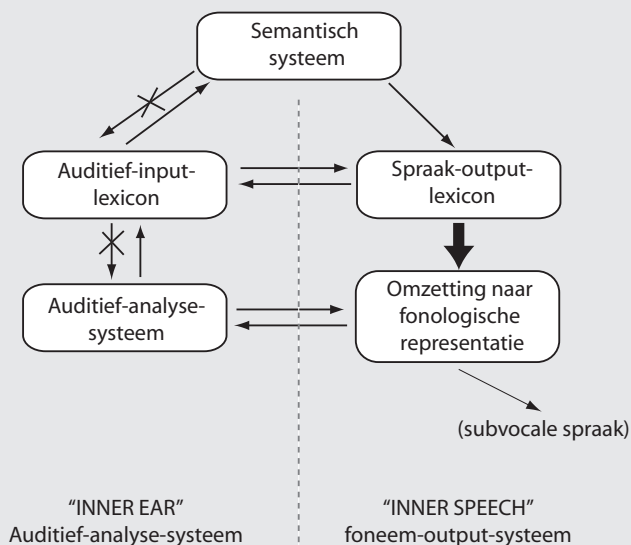
Een aantal auteurs spitsen hun onderzoek expliciet toe op de hersenregio's betrokken bij *inner speech*. In een studie met normale, niet-hallucinerende subjecten stelden McGuire e.a. (46) vast dat *inner speech* geassocieerd is met activiteit in de linker inferieure frontale regio. Wanneer normale subjecten zich de stem van een andere persoon voorstellen (*alien speech*) dan worden naast de linker inferieure frontale regio ook de linker temporale cortex en de supplementaire motorgebieden geactiveerd. Recente studies met neurologische beeldvorming (13, 47) tonen nu net aan dat auditieve hallucinaties geassocieerd zijn met verhoogde activiteit in vergelijkbare linker temporale

Figuur 3: Problemen die bij schizofrene psychose kunnen ontstaan bij "inner speech".

Het *inner ear* en de *inner speech* zijn met elkaar verbonden door *feed-forward loops* waardoor het auditieve systeem weet wanneer er een gedachte geformuleerd wordt en dus de eigen uitgesproken gedachten kan onderscheiden van externe spraak gegenereerd door anderen.

Problemen bij hallucinaties:

1. Er wordt een gedachte ontwikkeld
2. Het semantisch systeem geeft niet door aan het auditieve-analyse-systeem dat er een gedachte ontwikkeld werd. De gedachte gaat wel naar het spraak-output-lexicon.
3. Hoewel het niet de bedoeling is de gedachte uit te spreken, wordt door overactiviteit van het systeem (gesymboliseerd door dikke pijl) de linguïstische vorm van de gedachte ongewild omgezet in een fonologische representatie.
4. Die fonologische representatie vormt de input van het auditieve-analyse-systeem dat de auditieve informatie echter niet herkent als een eigen gedachte omdat:
 - het semantische systeem het auditieve systeem niet geïnformeerd heeft over de ontwikkeling van een gedachte;



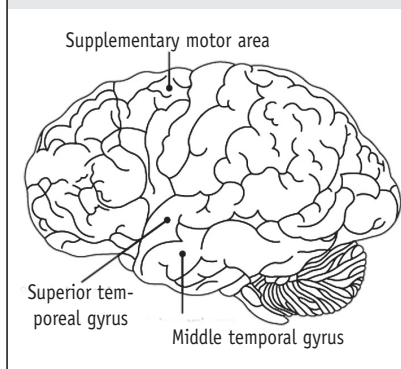
- de informatie over de linguïstische vorm van de gedachte die vanuit het spraak-output-lexicon naar het auditieve-input-lexicon is gegaan, komt door een communicatiestoornis niet in het auditieve-analyse-systeem terecht.

=> De auditief waargenomen informatie kan op geen enkele manier gerelateerd worden aan een zelf ontwikkelde gedachte waardoor een hallucinatoire ervaring ontstaat.

en frontale gebieden hetgeen consistent is met de hypothese dat auditieve hallucinaties voortkomen uit een stoornis in *inner speech*. Deze hypothese werd expliciet getest door McGuire e.a. (48). Zij vergeleken drie verschillende groepen subjecten: controlepersonen, schizofrene patiënten met een sterke gevoeligheid voor het ontwikkelen van auditieve hallucinaties en schizofrene patiënten die sinds het begin van hun ziekte nooit of slechts één- à tweemaal auditieve hallucinaties hadden ervaren. De hersenactiviteit van deze drie groepen werd geregistreerd tijdens een basisconditie waarin de subjecten in stilte een reeks woorden lezen. In de *inner speech*-conditie dienden de subjecten de gepresenteerde woorden toe te voegen aan een eenvoudige zin en deze zin eenmaal mentaal te reciteren. De laatste conditie, de auditieve verbale inbeeldings-conditie, was identiek aan de *inner speech*-conditie met dit verschil dat de subjecten zich moesten voorstellen dat een onbekende, emotieloze stem de zinnen uitsprak. Tijdens deze drie condities werd telkens de hersenactiviteit van de subjecten geregistreerd. In de "*inner speech*-conditie" waren er geen betekenisvolle verschillen tussen de drie subjectgroepen. De observaties in deze conditie bevestigden de eerdere vaststelling dat *inner speech* geassocieerd is met activiteit in de linker inferieure frontale regio. In de auditieve verbale inbeeldings-conditie traden er wel duidelijke verschillen op tussen de verschillende subjectgroepen: hallucineerders onderscheiden zich van controlepersonen en niet-hallucineerders door een verminderde activiteit in de rostrale SMA (superieure motor area, **figuur 4**) en de linker midden temporale gyrus en een toegenomen activiteit in de rechter STG (superieure temporale gyrus, **figuur 4**).

Een verstoorde activiteit in de SMA reflecteert onzekerheid omtrent de oorsprong van een commando om actie te ondernemen en kan dus bijdragen tot onduidelijkheid betreffende de oorsprong van *inner speech*. Dit kan aan de basis liggen van de ervaring dat verbale hallucinaties afkomstig zijn van buitenaf.

Figuur 4: Hersenregio's betrokken bij inner speech.



De linker midden temporale gyrus is betrokken bij de productie van *inner speech* (49) en informeert mogelijk temporale gebieden over nakende spraakproductie zodat vervolgens waargenomen spraak herkend wordt als zelfgegeneerd. De verminderde activiteit in dit gebied bij hallucineerders weerspiegelt dan ook mogelijk een verstoorde communicatie tussen gebieden betrokken bij spraakproductie en -perceptie, waardoor intern en extern gegenereerde spraak makkelijker verward worden.

De rechter STG wordt normaal geactiveerd wanneer men luistert naar extern gegenereerde spraak (50) of naar de eigen stem tijdens hardop lezen (51). In de studie van McGuire e.a. kwam echter geen van beide activiteiten voor zodat de bij hallucinatiegevoelige patiënten geobserveerde toegenomen activiteit in de rechter STG mogelijk een verstoring reflecteert in de communicatie tussen frontale en temporale gebieden die respectievelijk instaan voor de productie en waarneming van *inner speech*.

Activiteit in de linker inferieure frontale cortex werd geassocieerd met auditieve hallucinaties. Activiteit in dit gebied blijkt echter niet te verschillen in de drie subjectgroepen wat erop wijst dat *inner speech* weliswaar betrokken is bij auditieve hallucinaties maar in se niet abnormaal is. Problemen ontstaan wanneer de activiteit in de linker inferieure frontale cortex samengaat met verstoorde activiteit in die gebieden die betrokken zijn bij de waarneming en het bepalen van de

oorsprong van *inner speech* zoals de temporale cortex en de SMA.

Silberzweig e.a. (13) toonden aan dat schizofrene patiënten tijdens het optreden van hallucinaties niet enkel activiteit vertonen in de hersenregio's betrokken bij de productie van *inner speech*. Tijdens auditieve hallucinaties treedt er eveneens significant verhoogde activiteit op in de diepere hersenstructuren (thalamus, hippocampus, parahippocampale gyrus, en gyrus cinguli). Bij schizofrene patiënten werden eerder al cytoarchitectonische en morfometrische afwijkingen vastgesteld in deze structuren (52-54). De activiteit in deze diepere hersenstructuren zou een belangrijke rol spelen bij het ontstaan en de modulatie van hallucinaties.

De bevindingen betreffende de hersenregio's betrokken bij de productie van *inner speech* worden ondersteund door observaties gedaan in een aantal functionele beeldvormingstudies. Cleghorn e.a. (55) vergeleken het glucosemetabolisme in de hersenen van schizofrene patiënten met aanhoudende hallucinaties met vergelijkbare normale controlesubjecten en schizofrene patiënten zonder hallucinaties. Zij stelden vast dat het metabolisme in de posterieure superieure temporale gebieden van beide hemisferen significant lager was bij patiënten met hallucinaties, vergeleken met patiënten zonder hallucinaties. Zij correleerden bovendien de intensiteit van de auditieve hallucinaties met het glucosemetabolisme in verschillende hersengebieden en vonden significante positieve correlaties met de activiteit in het striatum en de gebieden van de anterieure gyrus cinguli. De observaties van Cleghorn worden ondersteund door de bevindingen van Musalek e.a. (56). Zij stelden vast dat patiënten met chronische, therapieresistente auditieve hallucinaties een verhoogde regionale cerebrale bloeddoorstroming vertoonden in de anterieure basale ganglia en de beide mediale temporale gebieden. In de frontale corticale gebieden daarentegen was de regionale cerebrale bloeddoorstroming verlaagd. Ook Matsuda e.a. (57) stelden afwijkingen

vast ter hoogte van de temporale gebieden: zij observeerden bij hallucinerende schizofrene patiënten een verhoogde *tracer uptake* in de linker superieure temporale gyrus in vergelijking met niet-hallucinerende patiënten.

Wanneer het volume van de beschouwde gebieden bestudeerd wordt dan blijkt ook dit vaak afwijkend. Barta e.a. (58) gingen na of schizofrene patiënten afwijkingen vertoonden in het volume van zowel de linker als de rechter temporale kwab, corresponderend met de auditieve associatieve cortex (area 22 in het systeem van Brodmann). Schizofrene patiënten bleken kleinere superieure temporale gyri (bilateraal) te hebben, kleinere linker amygdala, en grotere derde ventrikels. Deze bevindingen van Barta e.a. sluiten aan bij de observaties van Suddath e.a. (59), die bilaterale vermindering vaststelden in de grijze stof van de temporale kwab en bij de waarnemingen van Jakob en Beckmann (60), die veranderingen vaststelden in de sulcogyrale patronen in de linker temporale kwab.

Barta e.a. vonden bovendien een positieve correlatie tussen de reductie in het volume van de linker superieure temporale gyrus en de score voor globale ernst van hallucinaties. Deze vaststelling werd later gerepliceerd door Flaum e.a. (61) en Levitan e.a. (62).

Conclusie: De meeste bevindingen wijzen op de rol van de superieure temporale gyrus in de pathogenese van hallucinaties bij schizofrene patiënten. Dit bevestigt ook het model waarin beweerd wordt dat het mechanisme betrokken bij het ontstaan van hallucinaties, beïnvloed wordt door dezelfde hersengebieden die instaan voor taalverwerking. De gestoorde activiteit in de temporale gyri ligt vermoedelijk aan de basis van de attributie van *inner speech* aan een externe bron. Diepere hersenstructuren zouden eveneens een rol spelen bij het ontstaan en de modulatie van auditieve hallucinaties.

• Neurotransmitters: dopamine-D₂-receptoren

De relatie tussen overdreven dopamine-transmissie en positieve symptomen wordt dikwijls als vanzelfsprekend verondersteld (63).

Toch konden de meeste PET- en SPECT-studies met D₂-selectieve-ligands, tot voor kort geen afwijkende bindingen detecteren in acute psychotische patiënten (64, 65). Recent slaagden Abi-Dargham e.a. (66) daar wel in. In deze studies werd echter geen relatie vastgesteld tussen D₂-binding en de ernst van de hallucinaties of andere positieve symptomen (65-67).

In verschillende corticale gebieden stelden men een lagere GABA_A-binding vast bij schizofrene patiënten, vergeleken met een groep gezonde controlepersonen (68). De intensiteit van hallucinaties was geassocieerd met verlaagde GABA_A-binding, vooral in de linker mediale temporale gebieden. Deze resultaten benadrukken opnieuw de rol van de mediale temporale afwijkingen in het ontstaan van hallucinaties, en veronderstellen dat verlaagde GABA-ergische inhibitie een mogelijk neurochemisch correlaat is van de overdreven mediale temporale activiteit die wordt vastgesteld bij hallucinaties (69, 70).

Behandeling van hallucinaties bij schizofrene patiënten

• Antipsychotica

Antipsychotische medicatie vormt de hoeksteen in de behandeling van psychotische stoornissen. Wanneer patiënten een acute psychotische episode doormaken, dient men dan ook in eerste instantie antipsychotische medicatie toe. Zowel de klassieke als de nieuwe antipsychotica blijken in de meerderheid van de gevallen inderdaad effectief voor het onderdrukken van positieve symptomen, waaronder hallucinaties. Voorwaarde voor de langdurige effectiviteit van antipsychotica is het instellen van een aangepaste onderhoudsbehandeling zodra de acute psychotische episode voorbij is. De wijze waarop antipsychotica auditieve hallucinaties onderdrukken is onduidelijk. Antipsychotica werken immers nooit selectief in op auditieve hallucinaties maar steeds op de volledige cluster van positieve symptomen.

Een minderheid van de psychotische patiënten reageert evenwel niet op antipsychotische medicatie: 10% à 15% van de eerste-episode-patiënten is therapieresistent na 1 jaar (71). Dit aantal loopt op tot ongeveer 30% bij patiënten die meerdere psychotische episoden hebben doorgemaakt. De kans op het ontstaan van therapieresistentie stijgt naarmate de duur van de onbehandelde psychose toeneemt.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat hallucinaties bij een aanzienlijk deel van de patiënten (25-30%) chronisch aanwezig zijn ondanks een aangepaste behandeling met neuroleptica (72, 73). In België werd recent vastgesteld dat in een populatie van 840 opgenomen, voor het merendeel chronische psychotische patiënten, 47,2% leed aan één of andere vorm van hallucinaties ondanks de toediening van aangepaste medicatie.

• Psychotherapie

Hallucinaties worden grotendeels onderdrukt door antipsychotica. In sommige gevallen blijven de hallucinaties echter optreden ondanks toediening van de gepaste medicatie (74). Er is dan ook nood aan complementaire behandelingen die de outcome van schizofrene patiënten kunnen verbeteren. Vanuit verschillende therapeutische scholen werden dan ook behandelingswijzen ontwikkeld die evenwel niet steeds leiden tot langdurige positieve effecten. De laatste jaren stijgt vooral de interesse in een cognitief-gedragstherapeutische benadering van psychotische patiënten. Onderzoek naar de werkzaamheid van deze benadering evalueerde steeds de effectiviteit van de combinatie van cognitieve gedragstherapie en een behandeling met antipsychotica. Deze combinatie blijkt bijzonder effectief te zijn, maar er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid van de cognitief-gedragstherapeutische benadering zonder farmacologische behandeling.

• Exposure/focusing

Deze techniek zet patiënten ertoe aan zich te concentreren op hun hallucinatierivelingen. Hierdoor stijgt hun gevoel van controle over het optreden van de hallucinaties

wat aanleiding kan geven tot een reductie van de negatieve gevoelens geassocieerd met de hallucinaties daar volgens o.a. Romme en Escher (18) het gebrek aan controle meer storend is dan de hallucinaties op zich. Volgens Chadwick e.a. (75) wordt vooral de onnipotentie van de stemmen als hinderlijk ervaren. Ook de ervaren onnipotentie van de stemmen neemt af door exposure-technieken.

Bentall e.a. (76) lieten 6 patiënten zich concentreren op de vorm en inhoud van hun hallucinaties. Drie van hen rapporteerden na de behandeling een verkorting van de duur van de hallucinaties en een vermindering van de met de hallucinaties geassocieerde ontredde. Persaud en Marks (77) werkten een exposure-programma uit bestaande uit 7 stappen. De bedoeling van dit programma is opnieuw niet dat de hallucinaties volledig verdwijnen maar wel dat de patiënten door middel van relaxatietechnieken meer controle krijgen over hun hallucinaties. Patiënten die dit programma doorliepen rapporteerden effectief een vermindering van de angst geassocieerd met de hallucinaties en een toename van hun gevoel van controle over het optreden van de hallucinaties.

Operante conditionering

De effectiviteit van operante conditioneringstechnieken bij de behandeling van auditieve hallucinaties is vrij beperkt. De effecten van positieve en negatieve bekrachtiging, uitdoving en time-out waren niet of slechts zeer beperkt generaliseerbaar naar situaties buiten de experimentele situatie (78, 79).

Counterstimulatie

Er bestaan twee opvattingen ter verklaring van de effectiviteit van technieken gebaseerd op counterstimulatie. Enerzijds gaat men ervan uit dat de impact van hallucinaties vermindert omdat de aandacht van de patiënt gericht wordt op rivaliserende stimuli. Anderzijds stelt men dat de counterstimulatie interfereert met de processen betrokken bij de productie van hallucinaties.

Margo e.a. (80) vergeleken de effectiviteit van negen soorten stimulatie op de ernst van auditieve hallucinaties. Luidop lezen, luisteren naar een interessante, saaie of onbegrijpelijke passage, regelmatige of onregelmatige pieptonen reduceerden allemaal de duidelijkheid, frequentie en luidheid van de auditieve hallucinaties. Sensorische deprivatie en het aanbieden van witte ruis (zie ook Feder (81)) daarentegen verhoogden de frequentie, de helderheid en de geluidsterkte van hallucinaties. Deze bevindingen werden gerepliceerd door Gallagher e.a. (82).

Aangezien subvocalisatie bij sommige patiënten samengaat met het optreden van auditieve hallucinaties, wendden sommige auteurs (83, 84) technieken aan die moeten interfereren met deze subvocalisatie. Deze strategieën omvatten het openen van de mond, op de tong bijten en neuriën. Vooral neuriën bleek auditieve hallucinaties te doen afnemen.

Nelson e.a. (85) gebruikten drie soorten interventies: een oordopje in één oor (om externe stimuli te blokkeren), subvocaal tellen en luisteren naar muziek. Ze stellen vast dat het beluisteren van muziek de meest populaire en efficiënte keuze is. Het hoeft dan ook niet te verwonderen dat patiënten met een walkman op het hoofd een vertrouwd beeld vormen.

De vermelde technieken hebben zeker een waarde bij de behandeling van auditieve hallucinaties maar de lange-termijneffecten zijn meestal beperkt.

Coping skills enhancement

Patiënten ontwikkelen zelf strategieën om het optreden van auditieve hallucinaties te reduceren of draaglijker te maken (86-90). Hun strategieën kunnen ondergebracht worden in drie categorieën. In de eerste plaats zijn er gedragsveranderingen zoals gaan liggen, joggen, zich terugtrekken, tv-kijken, muziek beluisteren enz. Daarnaast trachten patiënten de sensorische instroom te veranderen door te slapen, te ontspannen, te mediteren, met iemand te praten enz. Tenslotte wordt er ook gebruik gemaakt van cognitieve strategieën zoals

het negeren van de auditieve hallucinaties, de geest leegmaken van alle gedachten, de stemmen terugroepen, redeneren met de auditieve hallucinaties enz.

Cognitieve therapie

De cognitieve gedragstherapie (CGT) tracht disfunctionele gevoelens en gedragingen te reduceren door veranderingen aan te brengen in verkeerde gedrags- en denkpatronen die het gevolg zijn van voorafgaande leerervaringen. Dit impliceert dat cognitieve therapie ervan uitgaat dat de inhoud van hallucinaties niet zinloos is maar ergens gerelateerd is aan de persoonlijke geschiedenis van de patiënt. Binnen de cognitieve gedragstherapie wordt dan ook veel aandacht besteed aan een gedetailleerde analyse van de auditieve hallucinaties (91). Het doel van de therapie is ongewenst gedrag te doen afnemen, door nieuw gedrag aan te leren.

De cognitieve theorie van wanen en hallucinaties is te beschrijven aan de hand van het ABC-model van Ellis (92). A is de *activating event* of activerende gebeurtenis, B zijn de *beliefs* (overtuigingen, beelden, gedachten) over de activerende gebeurtenis; C omvat de *emotionele- en gedragsconsequenties*. Dit schema kan gebruikt worden om de angst en onrust die vaak gepaard gaan met hallucinaties te verklaren. Als een persoon stemmen hoort die commentaar geven op wat hij aan het doen is (A) en gelooft dat de stemmen die hij hoort hem iets gaan aandoen (B), zal hij mogelijk in paniek raken en hulp zoeken (C). Mensen zien meestal wel het verband tussen A en C, maar schenken weinig of geen aandacht aan de gedachten, overtuigingen en beelden (B) die erbij opgeroepen worden (93). De cognitieve gedragstherapie benadrukt dat problemen (C) niet van de activerende gebeurtenis (A) afhankelijk zijn, maar van de interpretatie van de gebeurtenis (B) (94). Het veranderen van de overtuigingen verandert eveneens de emoties en gedragingen die eruit voortvloeien (**Tabel 2**).

Een zelfde gebeurtenis A geeft aanleiding tot een verschillende emotionele toestand C omdat de overtuiging B varieert onder invloed van de situatie.

Cognitieve gedragstherapie maakt meestal gebruik van een combinatie van verschillende technieken:

- men tracht patiënten inzicht te geven in het ontstaan van psychosen aan de hand van het stress-kwetsbaarheidsmodel zodat zij de noodzaak van zowel farmacologische als psychologische interventies inzien en gemotiveerd zijn mee te werken aan een behandelingsstrategie;
- men begeleidt de patiënt bij het identificeren van zowel situationele als emotionele factoren die een psychose kunnen uitlokken. Hieraan gerelateerd leert de patiënt technieken om emotionele spanning te reduceren en aldus de kans op het optreden van psychotische symptomen te verminderen. Daarnaast worden coping-strategieën aangereikt om efficiënter te reageren op stressvolle situaties;
- cognitieve interventies trachten ook de overtuigingen van patiënten over de oorsprong van hun hallucinaties te modificeren;

een combinatie van CGT en antipsychotische medicatie sneller tot remissie leidt dan het toedienen van neuroleptica alleen. Bij therapie-resistente mensen zouden toediening van Leponex en het aanbieden van CGT bij een zelfde aantal mensen tot een positieve respons leiden. De *Cochrane library* beveelt het gebruik van CGT aan (98). Hierbij dienen we echter op te merken dat de meeste van deze studies plaatsvonden in Groot-Brittannië waar de standaardverzorging zodanig beperkt is dat van een echte behandeling naast medicatie eigenlijk geen sprake is. Men kan zich dan ook de vraag stellen in hoeverre dit leidt tot een overschatting van de positieve effecten van cognitieve gedragstherapie.

• **Conclusie**

Antipsychotische medicatie vormt de hoeksteen van de behandeling van auditieve hallucinaties. In de meerderheid van de gevallen blijken antipsychotica inderdaad effectief voor het onderdrukken van positieve symptomen waaronder hallucinaties. Ondanks een aangepaste

aangenomen dat auditieve hallucinaties hun oorsprong hebben in de universele ervaring van *inner speech*. Indien deze *inner speech* foutief wordt toegeschreven aan een externe bron, worden de eigen gedachten ervaren als afkomstig van buitenaf wat aanleiding geeft tot een hallucinatoire ervaring. Zowel hogere-orde-processen als communicatiestoornissen tussen de systemen betrokken bij spraakproductie en -perceptie worden als oorzaak van deze verkeerde attributie naar voor geschoven.

De beeldvormingstudies bevestigen de rol van *inner speech* bij het tot stand komen van auditieve hallucinaties: tijdens auditieve hallucinaties treedt er steeds activiteit op in de hersengebieden betrokken bij *inner speech* (linker inferieure frontale cortex). Hallucinatoire ervaringen ontstaan evenwel enkel wanneer deze hersenactiviteit samengaat met verstoorde activiteit in de gebieden die betrokken zijn bij de waarneming en het bepalen van de oorsprong van

Tabel 2: Het ABC-model.

Situatie	A: activating event	B: beliefs	C: consequence
Nacht, rustig weer	Krakende trap	Kat op trap	Rust, tevredenheid
Nacht, stormweer	Krakende trap	Inbrekers	Angst, onrust

- tenslotte worden patiënten ook aangemoedigd hun aandacht af te wenden van psychotische symptomen of ervaringen die kunnen resulteren in symptomen.

Een aantal studies (**Tabel 3**) (95, 96) confronteert de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in combinatie met antipsychotische medicatie met een standaardbenadering van psychotische patiënten bestaande uit medicatie en begeleiding. Steeds bleek de cognitief-gedragstherapeutische benadering meer effectief in het reduceren van positieve symptomen en de stress die met deze symptomen gepaard gaat. Haddock e.a. (97) onderzochten de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie bij acuut psychotische patiënten. Zij stelden vast dat

behandeling met neuroleptica blijven auditieve hallucinaties evenwel aanwezig bij 25 à 30% van de psychotische patiënten. Deze vaststelling leidde tot een sterke interesse in complementaire en/of alternatieve psychotherapeutische behandelingen. Vanuit verschillende scholen werden behandelingsvoorstellen geformuleerd maar enkel de cognitief-gedragstherapeutische benadering blijkt effectief. Bijkomend onderzoek blijft echter noodzakelijk om een volledig beeld te krijgen van de mogelijkheden en beperkingen van deze benadering.

Conclusie

Auditieve hallucinaties behoren tot de meest frequent gerapporteerde psychotische symptomen. Vrij algemeen wordt

inner speech (temporale cortex en SMA). Dit wijst er effectief op dat niet de *inner speech* op zich maar wel de attributie van die *inner speech* problematisch is.

Hoewel er nog geen eenduidig verband werd vastgesteld tussen D₂-binding en de ernst van hallucinaties vormt antipsychotische medicatie toch de hoeksteen voor de behandeling van auditieve hallucinaties. In de meerderheid van de gevallen is deze behandeling effectief. Als aanvulling bij de behandeling met antipsychotica wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van de cognitief-gedragstherapeutische benadering. Met deze benadering worden eveneens positieve resultaten bekomen.

Tabel 3: Studies naar de combinatie antipsychotica en cognitieve gedragstherapie.

Onderzoek	Duur onderzoek	Aantal patiënten	Ziekduur	Resultaten CGT
Drury e.a. (1996)	9 mnd	62	Kort	<ul style="list-style-type: none"> • afname positieve symptomen • Residuele symptomen na 12 weken: <ul style="list-style-type: none"> - CGT: 5% - Controle: 56% • 100 dagen follow-up: <ul style="list-style-type: none"> - CGT: 55% in remissie, 95% met ontslag - Controle: 25% in remissie, 50% met ontslag
Garety e.a. (1997)	18 mnd	60	13 j	<ul style="list-style-type: none"> • CGT reduceert BPRS-psychotische items over 9 maanden; drop-out 11% • Reductie (25%) is vergelijkbaar met clozapine in een resistente groep
Kemp e.a. (1998)	6 sessies + 18 mnd follow-up	47	10 j	<ul style="list-style-type: none"> • CGT positieve attitude medicijnen en toegenomen ziektebesef • CGT meer kans op compliancecriterium • CGT: 4 relapses en controle 6 relapses in eerste 6 maanden <p>Bij follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGT meer ziekte-inzicht • CGT: compliance behouden over 18 maanden • Globaal sociaal functioneren verbetert bij CGT-groep meer dan bij controles
Tarrier e.a. (1998)	6 mnd	87	11 j	<ul style="list-style-type: none"> • CGT: verbetering in ernst en aantal positieve symptomen • CGT significant meer patiënten met 50% verbetering • Controles meer dagen in het ziekenhuis
Sensky e.a. (2000)	9 mnd + 18 mnd follow-up	90	14 j	<ul style="list-style-type: none"> • CGT en BF beide symptoomverbetering • Bij follow-up: CGT verbetert verder, BF vertoont terugval

Referenties

- Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;28(2-3):111-25.
- Alpert M. Language processes and hallucination phenomenology. *Behavioral Brain Science* 1986;9:518-9.
- Thorndike L. A history of magic and experimental science. New York: MacMillan Co; 1923-1958.
- Hibbert S. Sketches of the philosophy of apparitions. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1825.
- Galton F. Inquiries into human faculty and its development. London: MacMillan; 1883.
- Arnold T. Observations on the nature, causes and preventions of insanity. London: Phillips; 1806.
- Esquirol JED. Sur les illusions des sens chez des aliénés. *Archives Générales de Médecine* 1832;2:5-23.
- Mémoire de l'Académie royale de médecine. J Baillarger. Des hallucinations, des causes qui les produisent, et des maladies qui les caractérisent (Vol. 12). Paris: JB Baillière; 1846. p. 273-475.
- Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. New York: International University Press; 1911.
- Schneider K. Clinical Psychopathology. New York: Hamilton, MW Grune & Stratton; 1959.
- Hoffman RE. Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *The Behavioural and Brain Sciences* 1986;9:503-48.
- Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucinations: a longitudinal case study using I-IMP SPECT. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1993;242:257-61.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9.
- World Health Organisation. Schizophrenia: a multinational study. Geneva: WHO; 1975.
- Sidgewick HA, et al. Report of the census of hallucinations. *Proceedings of the Society for Psychical Research* 1894;26:259-394.
- Posey TB, Losch ME. Auditory hallucinations of hearing voices in 375 normal subjects. *Imagin Cogn Person* 1983;3:99-113.
- Barret TR, Etheridge JB. Verbal hallucinations in normals-I: People who hear voices. *Applied Cognitive Psychology* 1992;6:379-87.
- Romme MAJ, Escher ADMAC. Hearing voices. *Schizophrenia Bulletin* 1989;15:209-17.
- Pennings M, Romme M. Stemmen horen bij schizofreniepatiënten, patiënten met een dissociatieve stoornis en niet-patiënten. In: M De Hert, E Thys, J Peuskens, D Petry, B van Raay. *Zin in waanzin: De wereld van schizofrenie*. Berchem: EPO; 1996. p. 127-39.
- Miller L, O'Connor, E, DiPasquale T. Patients' attitudes toward hallucinations. *American Journal of Psychiatry* 1993;150(4):584-8.
- van den Bosch RJ. Schizofrenie: Subjectieve ervaringen en cognitief onderzoek. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1993.
- Bentall RP. The illusion of reality: A review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychological Bulletin* 1990;107:82-95.
- Bourgignon E. Hallucinations and trance: An anthropologist's perspective. W. Keup (Editor), *Origins and mechanisms of hallucination*. New York: Plenum; 1970. p. 183-190
- Frith CD. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairment in the perception and initiation of action. *Psychological Medicine* 1987;17:631-48.
- Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, UK: Erlbaum; 1992.
- David AS. Dysmodularity: a neurocognitive model for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1994;20(2):249-55.
- Haddock G. Auditory Hallucinations: cognitive processes, phenomenology and psychological treatment. Unpublished doctoral dissertation, University of Liverpool; 1994. Unpublished.
- Hoffman RE. New methods for studying hallucinated 'voices' in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999;99(Suppl. 395):89-94.
- Gould LN. Auditory hallucinations in subvocal speech: objective study in a case of schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1949;109:418-27.
- Gould LN. Verbal hallucinations as automatic speech. *American Journal of Psychiatry* 1950;107:110-9.
- McGuigan FJ. Covert oral behaviour and auditory hallucinations. *Psychophysiology* 1966;3(1):73-80.
- Green P, Preston M. Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback: A case study. *British Journal of Psychiatry* 1981;139:204-8.
- Inouye T, Shimizu, A. The electromyographic study of verbal hallucinations. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1970;151:415-22.
- Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. New York. MacMillan 1950.
- Penfield W, Perrot P. The brain record of auditory and visual experience. *Brain* 1963;86:595-6.
- Horowitz MJ, Adams JE. Hallucinations on brain stimulation: evidence for revision of the Penfield hypothesis. W. Keup (Editor), *Origin and mechanisms of hallucinations*. New York: Plenum; 1970.
- Gloor P, Olivier A, Quesney LF, et al. The role of the limbic system in experimental phenomena of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 1982;12:129-44.
- Tyler M, Diamond J, Lewis S. Correlates of left-handedness in a large sample of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 1995;18:37-41.
- Bardenstein KK, McGlashan TH. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders: a review. *Schizophrenia Research* 1990;3:159-72.
- Rector NA, Seeman MV. Auditory hallucinations in women and men. *Schizophrenia Research* 1992;7:233-6.
- Shepherd G, Gruzeljer J, Manchanda R, et al. Positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 1983;2:1448-51.
- Gur RE, Skolnick BE, Gur RC, et al. Brain function in psychiatric disorders: I. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 1983;40:1250-4.
- Gur RE, Resnick SM, Alavi A, et al. Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Archives of Genral Psychiatry* 1987;44:119-25.
- Green MF, Hugdahl K, Mitchell S. Dichotic listening during auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:357-62.
- Bruder G, Rabinowics E, Towey J, et al. Smaller right ear (left hemisphere) advantage for dichotic fused words in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:932-5.
- McGuire PK, Silbersweig DA, Frith CD. Functional neuroanatomy of verbal self-monitoring. *Brain* 1996;119:907-17.
- McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342:703-6.
- McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, David AS, Frackowiak RS, Frith CD. Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 1995;346:596-600.
- Creutzfeld O, Ojemann G, Lettich G. Neuronal activity in the human lateral temporal lobe II. Responses to own voice. *Experimental Brain Research* 1989;77:475-89.
- Wise R, Chollet F, Hadar U, et al. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 1991;114:1803-17.
- Price C, Wise R, Warburton E, et al. Hearing and Saying: The functional anatomy of auditory word processing. *Brain* 1996;119:919-31.
- Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(2):431-45.
- Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophrenia Research* 1994;11(3):225-38.
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualised through magnetic resonance image averaging. *Science* 1994;266(5183):294-8.
- Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, et al. Toward a brain map of auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry* 1992;149(8):1062-9.
- Musalek M, Podreka I, Walter H, et al. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99mTc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations and normal controls. *Comprehensive Psychiatry* 1989;30:99-108.
- Matsuda H, Gyobu T, Masayasu I, Hisada K. Increased accumulation of N-isopropyl-(I-123) p-iodamphetamine in the left auditory area in a schizophrenic patient with auditory hallucinations. *Clinical Nuclear Medicine* 1988;13:53-5.
- Barta PE, Godfrey DP, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1990;147(11):1457-62.
- Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, et al. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry* 1989;146:464-72.
- Jakob H, Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Trans* 1986;65:303-26.
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research* 1995;29:261-76.
- Leviton C, Ward PB, Catts SV. Superior temporal gyrus volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999;46:955-62.
- Crow TJ. Two syndromes of schizophrenia? *Trends Neurosci* 1982;00:351-4.
- Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with (11C)raclopride. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:213-9.
- Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Loch C, et al. The estimated density of D2 striatal receptors in schizophrenia. A study with positron emission tomography and 76Br-bromolisuride. *British Journal of Psychiatry* 1991;158:346-50.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2000;14:8104-9.
- Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Loch C, et al. Central D2 receptors and negative symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:27-34.
- Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, David AS, Kerwin RW. Reduced in-vivo benzodiazepine receptor binding correlates with severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1996;154:56-63.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:179-86.
- Kaplan RD, Szechtman H, Franco S, et al. Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). *Schizophrenia Research* 1993;11:47-54.
- Lieberman RP, Corrigan PW. Designing new psychosocial treatments for schizophrenia. *Psychiatry* 1993;56(3):238-49.

72. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:789-96.
73. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophrenia Bulletin* 1992;18:515.
74. Assad G, Shapiro B. Hallucinations: Theoretical and clinical overview. *American Journal of Psychiatry* 1986;143:1088-97.
75. Chadwick P, Lees S, Birchwood M. The revised Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ-R). *The British Journal of Psychiatry* 2000;177:229-32.
76. Bentall RP, Haddock G, Slade PD. Psychological treatment for auditory hallucinations: from theory to practice. *Behavior Therapy* 1994;25:51-66.
77. Persaud R, Marks I. A pilot study of exposure control of chronic auditory hallucinations in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1995;167:45-50.
78. Birchwood, MJ, Hallett SE, Preston MC. *Schizophrenia: an integrated approach to research and treatment*. London: Longman; 1988.
79. Falloon IR, Boyd JL, McGill CW. *Family care of schizophrenia: a problem solving approach to mental illness*. New York: The Guilford Press; 1984.
80. Margo A, Hemsley DR, Slade PD. The effects of varying auditory input on schizophrenic hallucinations. *British Journal of Psychiatry* 1981;139:122-7.
81. Feder R. Auditory hallucinations treated by radio headphones. *American Journal of Psychiatry* 1982;139:1188-890.
82. Gallagher AG, Dinan TG, Baker LJV. The effects of varying auditory input on schizophrenic hallucinations: A replication. *British Journal of Medical Psychology* 1994;67:67-76.
83. Bick PA, Kinsbourne M. Auditory hallucinations and subvocal speech in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 1987;144:222-5.
84. Green MF, Kinsbourne M. Auditory hallucinations in schizophrenia: does humming help? *Biological Psychiatry* 1989;25:633-5.
85. Nelson HE, Thrasher S, Barnes TRE. Practical ways of alleviating auditory hallucinations. *British Medical Journal* 1983;302:307.
86. Falloon IRH, Talbot RE. Persistent auditory hallucinations: coping mechanisms and implications for management. *Psychological Medicine* 1981;11:329-39.
87. Romme MA, Honig A, Noorthoorn EO, et al. Coping with hearing voices: an emancipatory approach. *British Journal of Psychiatry* 1992;161:99-103.
88. O'Sullivan K. Dimensions of coping with auditory hallucinations. *Journal of Mental Health* 1994;3:351-61.
89. Carter C, Robertson L, Nordahl T, et al. Perceptual and attentional asymmetries in schizophrenia: further evidence for a left hemisphere deficit. *Psychiatry Research* 1996;62:111-9.
90. Nyani TH, David AS. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological Medicine* 1996;26:177-89.
91. Haddock G, McCarron J, Tarrier N, et al. Scale to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine* 1999;29:879-89.
92. Ellis A. *Reason and emotion in psychotherapy*. NJ: Citadel; 1962.
93. Valmaggia L, van der Gaag M, Mulder H. *Cognitieve gedragstherapie bij een man met schizofrenie die stemmen hoort*. *Psychopraxis* 1999;1:56-60.
94. Chadwick P, Birchwood M. Cognitive therapy for voices. In: G Haddock, PD Slade, editors. *Cognitive behavioral interventions for psychotic disorders*. London: Routledge; 1996.
95. Tarrier N, Yusupoff L, Kinney C, et al. Randomised control trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *British Medical Journal* 1998;317:303-7.
96. Drury V, Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. II: impact on recovery time. *British Journal of Psychiatry* 1996;169:602-7.
97. Haddock G, Tarrier N, Morrison AP, Hopkins R, Drake R, Lewis S. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1999;34(5):254-8.
98. Jones C, Cormac I, Mota J, et al. *Cognitive behavior therapy for schizophrenia*. Oxford: Cochrane Library; 1998.
99. Aleman A. *Cognitive neuropsychiatry of hallucinations in schizophrenia: how the brain misleads itself*. Utrecht: Ridderprint Offsetdrukkerij BV; 2001.
100. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (fourth ed.)*. Washington DC: American Psychiatric association; 1994.
101. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:239-46.
102. Carone B, Harrow M, Westermeyer J. Post-hospital course and outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:247-53.
103. Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:190-201.
104. Hogarty G, Anderson C, Reiss D. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the after-care treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:633-42.
105. Hustig HH, Tran DB, Hafner RJ, Miller RJ. The effect of headphone music on persistent auditory hallucinations. *Behavioral Psychotherapy* 1990;18:273-81.
106. Jaynes J. *The origins of consciousness in the breakdown of the bicameral mind*. Harmondsworth: Penguin; 1979.
107. Lindsley OR. Reduction in rate of vocal psychotic symptoms by differential positive reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behaviour* 1959;2:269.
108. Lindsley OR. Direct measurement and functional definition of vocal hallucination symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1963;136:293-7.
109. Nydegger RV. The elimination of hallucinatory and delusional behaviour by verbal conditioning and assertive training: a case study. *Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychiatry* 1972;3:225-7.
110. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Medial and superior temporal gyrus volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 1997;41:1-14.
111. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kenwin RW. D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. A 123I-IBZM single photon emission computerised tomography study. *British Journal of Psychiatry* 1994;164:16-26.
112. Slade PD. The external control of auditory hallucinations: An information theory analysis. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 1974;13:73-9.
113. Slade PD, Bentall RP. *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. London: Croom Helm; 1988.
114. Stevens JR. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: A hypothesis. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:238-43.

The work of the Belgian Discussion Board on Cognition in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.