

Lateralisatie bij schizofrenie: een meta-analyse

I.E.C. SOMMER, A. ALEMAN, J.-P. SELTEN, N.F. RAMSEY, A. BOUMA,
R.S. KAHN

ACHTERGROND De laatste jaren zijn veel onderzoeken gedaan naar lateralisatie van hersenfuncties en -structuren bij schizofrenie. De resultaten van deze onderzoeken waren niet eenduidig.

DOEL Een overzicht geven van de literatuur die betrekking heeft op lateralisatie bij schizofrenie.

METHODE Meta-analyse van onderzoeken naar handvoorkeur, anatomische asymmetrie en dichotisch luisteren bij schizofrenie. De onderzoeken zijn opgespoord met behulp van Medline en PsychLit en via kruisreferenties.

RESULTATEN Van de 16 onderzoeken naar niet-rechtshandigheid bij schizofrenie is de gemiddelde gewogen odds-ratio 2,15 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,54-2,71). Uit de meta-analyses van 22 onderzoeken naar anatomische asymmetrie komt naar voren dat de hersenhelften bij schizofrenie significant minder asymmetrisch zijn en dat er vaker sprake is van asymmetrie in omgekeerde richting. In de meta-analyse van 10 dichotische luisteronderzoeken wordt geen significant verminderde lateralisatie bij schizofrenie gevonden. Wanneer alleen onderzoeken in beschouwing worden genomen die fonemen of rijmwoorden gebruikten, blijken schizofreniepatiënten wel een significant verminderde lateralisatie van taalfuncties te hebben.

CONCLUSIE Meta-analyse van de literatuur van de afgelopen tien jaar toont aan dat patiënten met schizofrenie vaker niet-rechtshandig zijn, dat de anatomische asymmetrie verminderd is en dat de functionele lateralisatie gemeten met dichotische luistertesten bij schizofrenie ook verminderd is. Deze drie bevindingen duiden op een stoornis in de ontwikkeling van de specialisatie van de hemisferen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 2, 107-118]

TREFWOORDEN asymmetrie, lateralisatie, schizofrenie

‘The ancient man, who had no concept of self-fulfillment, was virtually autonomous. He heard voices inside his head and called them gods. These gods told him what to do and how to act. Their minds were divided into two parts: an executive part called ‘god’ and a follower part called ‘man’. When writing and other complex language activity started weakening the authority of the auditory hallucinations, this ‘bicameral mind’ slowly broke down. The voices of the gods fell silent, and what we call consciousness was born.’ (Jaynes 1976)

Volgens Jaynes hoorden mensen in vroegere tij-

den boodschappen van de goden. Dit zouden hun eigen gedachten zijn, afkomstig uit de rechterhemisfeer, die niet als zodanig herkend werden. De huidige ziekte schizofrenie ziet Jaynes als een bewijs voor zijn theorie. Patiënten met schizofrenie zouden zijn teruggevallen op dit oude model van de bicameral mind. Bepaalde onderdelen van Jaynes’ theorie zijn sterk bekritiseerd, bijvoorbeeld de bewering dat mensen uit de klassieke oudheid geen bewustzijn hadden. Echter, de suggestie dat bij schizofrenie een verminderde lateralisatie van de hersenen aanwezig is, heeft wel

navolging gehad (Nasrallah 1985; Cutting 1990). Recentelijk is deze theorie hernieuwd in de belangstelling gekomen door zijn testbaarheid met behulp van neuroimaging (Lennox 1999). Positieve symptomen, zoals auditieve hallucinaties, zouden ontstaan door een te hoge taalactiviteit in de rechterhemisfeer, die interfereert met de normale taalprocessen in de linkerhersehelft (Olin 1999). Verbale gedachten afkomstig uit de rechterhersehelft zouden niet als eigen herkend worden en daarom aanleiding geven tot hallucinaties en wanen. Bij schizofreniepatiënten wordt verwacht dat ze een meer bilaterale taalrepresentatie hebben, dat wil zeggen een verminderde lateralisatie. De meer bilaterale taalrepresentatie zou dan ook te meten zijn in een vermindering van de anatomische asymmetrie van de taalgebieden. Omdat de lateralisatie van taal in zekere mate gerelateerd is aan handvoorkeur zou bij schizofrenie een afwijkende handvoorkeur, ook vaker voor kunnen komen. Deze drie onderwerpen: taalrepresentatie, anatomische asymmetrie en handvoorkeur zijn de afgelopen tien jaar veelvuldig onderzocht bij schizofrenie, met wisselende bevindingen. In dit artikel worden deze bevindingen met behulp van meta-analytische methoden geïntegreerd en samengevat. Enkele resultaten uit deze meta-analysen zijn eerder verschenen (Sommer e.a. 2001).

METHODE

Met behulp van Medline en PsychLit zijn publicaties (in tijdschriften en boeken) opgezocht die tussen 1980 (introdactie van de DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition)) en 2000 verschenen zijn over handvoorkeur, asymmetrie of lateralisatie bij schizofrenie. Aanvullende literatuur werd verkregen uit referenties van geraadpleegde artikelen. Abstracts en posterpresentaties zijn niet gebruikt. Onderzoeken zijn geïnccludeerd als de patiëntengroep aan de diagnose schizofrenie volgens de DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, Re-

search Diagnostic Criteria (RCD), International Classification of Disease (ICD)-9 of ICD-10 voldoet en als in de controlegroep geen psychiatrische diagnose en geen verhoogd risico op schizofrenie aanwezig is. Onderzoeken die gebruikmaakten van beeldvormende technieken zijn alleen opgenomen wanneer beide hemisferen gemeten zijn. Als er meer dan twee onderzoeken over een onderwerp verschenen zijn waaruit voldoende statistische data geëxtraheerd konden worden (gemiddelden en standaarddeviatie, F-waarden of exacte p-waarden), is een meta-analyse uitgevoerd. Hierbij is de effectgrootte 'Hedges' g' (Hedges & Olkin 1985) van elk onderzoek berekend: het gestandaardiseerde verschil tussen de controlegroep en de patiëntengroep. Met behulp van het statistische programma Meta (Schwarzer 1988) is berekend of de samengenomen onderzoeken een significant verschil laten zien tussen patiënten en controlepersonen ('Stouffer's Z') en of de onderzoeken homogene resultaten hebben (homogeniteitsindex Q). Een hoge waarde van Q wijst op heterogeniteit.

RESULTATEN

Handvoorkeur Ongeveer 90% van de gezonde bevolking is rechtshandig (Annett 1970). Er is een (zwakke) relatie tussen handvoorkeur en anatomische en functionele asymmetrie. Bij ongeveer 95% van de rechtshandige mensen heeft de linker hemisfeer een belangrijker rol voor taal dan de rechter: linksdominant. Bij linkshandige mensen is dat slechts in 70% het geval. De overige linkshandigen zijn rechtsdominant of de taalfuncties zijn ongeveer gelijkelijk in beide hemisferen gerepresenteerd (Gerschlagler e.a. 1998).

In tabel 1 staan de bevindingen van 16 onderzoeken naar handvoorkeur (niet-rechtshandigheid) bij schizofrenie. De gewogen gemiddelde odds-ratio bedraagt 2,15 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,54-2,78). Dat betekent dat schizofreniepatiënten meer dan twee keer zo vaak niet-rechtshandig zijn als gezonde mensen.

TABEL 1 Het 'niet-rechtshandigzijn' bij patiënten met schizofrenie en bij gezonde controlepersonen

Onderzoek	Np	Nc	Odds-ratio
Cannon e.a. 1995	96	43	2,2
Chaugule & Master 1981	93	150	1,4
Clementz e.a. 1994	58	119	1,9
Green & Rieg 1995	86	376	1,8
Green e.a. 1989	93	105	2,3
Kameyama e.a. 1983	584	688	0,8
Malesu e.a. 1996	120	86	1
Manschreck & Ames 1984	53	20	2,6
Merrin 1985	52	49	0,8
Nasrallah e.a. 1981	84	83	3
Nelson e.a. 1993	72	105	3
Orr e.a. 1999	94	85	5,2
Piran e.a. 1982	26	36	2,1
Yan e.a. 1985	225	432	2,9
Taylor & Amir 1995	163	112	1,7
Taylor e.a. 1980	272	800	0,7

Np = aantal patiënten
Nc = aantal controlepersonen

Binnen patiëntengroepen werden correlaties gevonden tussen enerzijds niet-rechtshandigheid en anderzijds hallucinaties (Tyler e.a. 1995), formele denkstoornissen (Taylor & Amir 1995; Manschreck & Ames 1984; Manoach e.a. 1988), wanen en een relatief gunstige prognose (Nasrallah e.a. 1982). Niet-rechtshandigheid kwam ook vaker voor bij eerstegraadsfamilieleden van patiënten met schizofrenie (Chapman & Chapman 1987; Hallett e.a. 1986; Orr e.a. 1999).

Anatomische asymmetrie Bij de meeste mensen is de frontale kwab groter in de rechterhemisfeer, terwijl de occipitale kwab groter is in de linkerhemisfeer. De meest uitgesproken asymmetrie is die van het planum temporale, dit is het bovenste oppervlak van de temporale kwab, dat gedeeltelijk met het functionele taalgebied van

Wernicke overlapt (Shapleske 1999). Bij 67% van de gezonde rechtshandige personen is het planum temporale links duidelijk groter; bij slechts 22% van de linkshandigen is dit het geval (Hochberg & Le May 1975). De asymmetrie van het planum temporale veroorzaakt het volgende asymmetrische aspect van de hersenen: de laterale fissuur, of fissura Sylvii, die de temporale kwab van de frontale kwab scheidt, is langer en minder steil aan de kant van het grotere planum temporale.

Vijf onderzoeken naar frontale en occipitale asymmetrie bij schizofrenie worden in tabel 2 samengevat. Uit de meta-analyse kwam naar voren dat patiënten met schizofrenie een significant verminderde frontale ($Z = -5,11$, $p < 0,05$) en occipitale ($Z = -7,59$, $p < 0,01$) asymmetrie hebben. Tien onderzoeken naar asymmetrie van het planum temporale bij schizofrenie zijn samengevat in tabel 3. In de meta-analyse van deze onderzoeken werd een significant verminderde asymmetrie bij patiënten gevonden ($Z = -1,87$, $p < 0,05$). Drie onderzoeken naar asymmetrie van de fissura Sylvii bij schizofrenie worden samengevat in tabel 4. Hier toonde de meta-analyse een significant verminderde asymmetrie bij schizofrenie ($Z = -2,87$, $p < 0,005$).

Omgekeerde asymmetrie van de frontale en de occipitale kwab, verminderde asymmetrie van het planum temporale en van de fissura Sylvii bij schizofrenie zijn geassocieerd met positieve symptomen (Petty e.a. 1995; Rossi e.a. 1994), een relatief gunstige prognose (Falkai e.a. 1992; Luchins & Meltzer 1986) en beter cognitief functioneren (Hoff e.a. 1992). Dus hoe kleiner de mate van asymmetrie was, des te groter was de ernst van positieve symptomen, des te beter de prognose en des te beter was de mate van cognitief functioneren.

Dichotisch luisteren Bij een typische dichotische luistertaak worden twee verschillende audiotieve stimuli gelijktijdig aan het rechter- en het linkeroor aangeboden. Verbale stimuli, zoals fonemen (betekenisloze klanken samengesteld uit een medeklinker en een klinker) worden over

TABEL 2 Frontale en occipitale anatomische asymmetrie bij schizofrenie

Onderzoek	Techniek	Np	Nc	Bevindingen bij schizofrenie
Andreasen e.a. 1982	CT	43	40	Geen significant verschil
Falkai e.a. 1995b	CT	135	102	Asymmetrie in omgekeerde richting
Jernigan e.a. 1982	CT	31	32	Geen significant verschil
Luchins & Meltzer 1983	CT	45	62	Geen significant verschil
Luchins & Meltzer 1986	CT	22	11	Asymmetrie in omgekeerde richting

Np = aantal patiënten

Nc = aantal controlepersonen

CT = computertomografie

het algemeen accurater waargenomen met het rechteroor: het 'rechteroorvoordeel' (Bouma 1996). Dit wordt verklaard doordat informatie vanuit het rechteroor rechtstreeks in de linker hemisfeer terechtkomt, waar bij de meeste mensen de belangrijkste taalfuncties gerepresenteerd zijn. Informatie van het linkeroor bereikt de linkerhemisfeer indirect: via de rechterhemisfeer en het corpus callosum.

In tabel 5 zijn de resultaten samengevat van tien dichotische luisteronderzoeken met verbale stimuli bij schizofreniepatiënten. Meta-analyse van deze onderzoeken leverde geen significant verschil in lateralisatie op en heterogene onderzoeksresultaten ($Z = -0,92$, $p = 0,18$). Het gebrek aan consistentie tussen de onderzoeken kan een gevolg zijn van verschillen in de taken die gebruikt werden. Vier onderzoeken gebruikten

TABEL 3 Anatomische asymmetrie van het planum temporale bij schizofrenie

Onderzoek	Techniek	Np	Nc	Bevindingen bij schizofrenie
Barta e.a. 1997	MRI	28	32	Asymmetrie in omgekeerde richting
Falkai e.a. 1995a	Post mortem	24	24	Verminderde asymmetrie
Frangou e.a. 1997	MRI	32	39	Geen significant verschil
Jacobsen e.a. 1996	MRI	16	16	Geen significant verschil
Kleinschmidt e.a. 1994	MRI	26	26	Geen significant verschil
Kulynych e.a. 1995	MRI	12	12	Geen significant verschil
Kwon e.a. 1999	MRI	16	16	Asymmetrie in omgekeerde richting
Petty e.a. 1995	MRI	14	14	Asymmetrie in omgekeerde richting
Rossi e.a. 1992	MRI	20	12	Verminderde asymmetrie
Rossi e.a. 1994	MRI	22	23	Geen significant verschil

Np = aantal patiënten

Nc = aantal controlepersonen

MRI = magnetische kernspinresonantie

TABEL 4 Anatomische asymmetrie van de fissura lateralis bij schizofrenie

Onderzoek	Techniek	Np	Nc	Bevindingen
Bartley e.a. 1993	MRI	10	10	Geen significant verschil
Falkai e.a. 1992	Post mortem	35	33	Verminderde asymmetrie
Hoffe e.a. 1992	MRI	52	57	Verminderde asymmetrie

Np = aantal patiënten

Nc = aantal controlepersonen

MRI = magnetische kernspinresonantie

de triadetaak. Bij deze taak worden achtereenvolgens drie keer twee woorden aangeboden. Deze woorden worden op betekenisniveau verwerkt (semantisch), waarna de proefpersoon alle zes woorden moet herhalen, hetgeen goed functioneren van het directe geheugen vergt. Wanneer de controlepersonen op sommige items alle linker- en alle rechteroorstimuli correct rapporteerden, was hun rechteroorvoordeel op deze items nul. Dit plafondeffect trad bij de patiënten veel minder vaak op, waardoor het leek alsof zij een toegenomen lateralisatie hadden. De andere zes

onderzoeken gebruikten fonemen of rijmwoorden: woorden die alleen op klankniveau van elkaar verschillen. Bij deze taken moesten de proefpersonen alleen het woord of de klank rapporteren dat het duidelijkst werd waargenomen, waardoor bij deze taken geen plafondeffect kan optreden. Beide factoren, verwerking op klankniveau in plaats van op semantisch niveau en de afwezigheid van plafondeffecten, zorgen dat het rechteroorvoordeel van deze taken een meer correcte afspiegeling van de lateralisatie is (Wexler 1991). In een meta-analyse van de zes onderzoe-

TABEL 5 Dichotische luisteronderzoeken bij schizofrenie met verbale stimuli

Onderzoek	Np	Nc	Stimuli	Bevindingen bij schizofrenie
Bruder e.a. 1999	19	26	Fonemen	Minder lateralisatie
Carr e.a. 1992	18	18	Triadetaak	Geen significant verschil
Grosh e.a. 1995	10	10	Rijmwoorden	Minder lateralisatie
Hatta e.a. 1984	33	33	Triadetaak	Geen significant verschil
Løberg e.a. 1999	33	33	Fonemen	Minder lateralisatie
Øie e.a. 1998	19	30	Fonemen	Minder lateralisatie
Ragland e.a. 1992	18	18	Rijmwoorden	Minder lateralisatie
Sakuma e.a. 1996	21	24	Triadetaak	Geen significant verschil
Seidman e.a. 1993	9	11	Triadetaak	Meer lateralisatie
Wexler e.a. 1991	18	38	Rijmwoorden	Minder lateralisatie

Np = aantal patiënten

Nc = aantal controlepersonen

ken die fonemen of rijmwoorden gebruikten werd een significant verminderde lateralisatie gevonden bij schizofrenie en de onderzoeksresultaten zijn homogeen ($Z = 12,8$, $p < 0,005$). Twee onderzoeken vonden dat gezonde familieleden van patiënten met schizofrenie ook een verminderd rechteroorvoordeel hebben (Grosh e.a. 1995; Hallett e.a. 1986). Binnen de patiëntengroep correleerde verminderde lateralisatie met relatief ernstige positieve symptomen (Shukla e.a. 1993; Wexler 1991).

CONCLUSIE

Uit de samenvoeging van 16 onderzoeken naar handvoorkeur blijkt dat schizofreniepatiën-

ten ruim twee keer zo vaak niet-rechtshandig zijn als gezonde controlepersonen. Ook de gezonde familieleden van patiënten waren vaker niet-rechtshandig. In de meta-analyses van 22 anatomische onderzoeken is significant minder asymmetrie van de hersenhelften bij schizofrenie aangetoond en is er significant vaker sprake van asymmetrie in omgekeerde richting. Uit de meta-analyse van de dichotische luisteronderzoeken bij schizofrenie kwam geen eenduidig verschil naar voren. Wanneer alleen onderzoeken in beschouwing worden genomen die taken met fonemen of rijmwoorden gebruikten, wordt wel een significant verminderde lateralisatie gevonden. Zie voor de resultaten van deze meta-analyses tabel 6.

TABEL 6 Resultaten van meta-analyses van onderzoeken naar lateralisatie bij schizofrenie

Onderwerp	K	N	OR	DR	D	95%-BI	Z(p)	Q(p)
Handvoorkeur								
- Schizofreniepatiënten versus gezonde controlepersonen	16	5467	2,15			1,54-2,78	3,7 (0,0002)	23,6 (0,13)
Anatomische asymmetrie								
- Frontale kwab	3	383		0,2		0,15-0,34	5,1 (0,05)	8,4 (0,05)
- Occipitale kwab	5	579		0,2		0,12-0,28	7,6 (0,01)	87,6 (0,003)
- Planum temporale	11	368			-0,5	-1,04-0,02	-1,9 (0,03)	54,5 (0,0005)
- Fissura Sylvii	3	185			-0,6	-1,04-0,20	-2,9 (0,002)	11,1 (0,03)
Dichotisch luisteren								
- Alle verbale taken	10	434			-0,2	-0,6-0,20	-0,9 (0,18)	29,2 (0,001)
- Alleen fonemen en rijmwoorden	6	267			-0,5	-0,83-0,14	12,7 (0,003)	8,9 (0,11)

K = aantal effectgroottes (in principe het aantal onderzoeken)

N = aantal subjecten in alle onderzoeken over dit onderwerp

OR = gewogen gemiddelde odds-ratio

DR = gewogen gemiddelde difference rate: frequentie bij patiënten minus frequentie bij controlepersonen

D = gewogen gemiddelde effectgrootte

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

Z(p) = Stouffer's Z en significantie van de effectgrootte

Q(p) = homogeniteitsindex en significantie van deze index

DISCUSSIE

De verhoogde prevalentie van niet-rechtshandigheid, verminderde anatomische asymmetrie en verminderde functionele taallateralisatie, duiden alledrie op gebrekkig ontwikkelde specialisatie van de hemisferen bij schizofreniepatiënten. Ook bij gezonde familieleden van patiënten is een verminderde taallateralisatie gevonden, wat kan wijzen op een erfelijke aanleg voor minder ontwikkelde specialisatie van de hersenhelften.

Bij patiënten correleert niet-rechtshandigheid, verminderde anatomische asymmetrie en een verminderde functionele lateralisatie met de ernst van positieve symptomen.

Een mogelijke verklaring voor deze correlatie kan worden gevonden in de theorie van Jaynes (1976). Hij stelde dat auditieve hallucinaties bij schizofrenie op rechtszijdige taalactiviteit berusten, die niet als eigen wordt herkend.

Beide hemisferen zijn tot taalverwerking in staat, zij verschillen echter in de aard van deze verwerking. De linkerhersen helft neigt tot de meer concrete standaardinterpretatie van woorden. De rechterhersen helft zal voor de verwerking van een woord ook andere woorden en begrippen activeren die slechts zijdelings met het onderwerp verband houden (Bottini e.a. 1994). In vergelijking met de taalprocessen in de linkerhemisfeer neigt de rechterhemisfeer naar het leggen van verre en globale associaties (Egorov e.a. 1996), wat wellicht eerder tot waanachtig denken en illusionaire vervalsingen kan leiden. In een dichotisch luisteronderzoek bij (gezonde) studenten bleek inderdaad dat personen met een verminderde lateralisatie hoger scoorden op een vragenlijst over magisch denken en hallucinaties (Leonard & Brugger 1998). Een stoornis in de verbinding tussen de taalgebieden van de rechter- en de linkerhemisfeer kan ertoe leiden dat taal die in de rechterhersen helft geproduceerd wordt niet als eigen herkend wordt en ervaren wordt als een auditieve hallucinatie, of gedachte-inbrenging. Inderdaad zijn zowel

structurele als functionele afwijkingen van het corpus callosum, de grootste verbinding tussen de hemisferen, aangetoond bij schizofrenie (Shihabuddin e. a. 1998). Relatief hoge taalactiviteit in de rechter hersenhelft en een stoornis in de connectie tussen de hemisferen zouden dus auditieve hallucinaties en andere psychotische symptomen kunnen veroorzaken.

Deze stelling kan inmiddels getoetst worden met behulp van functionele beeldvormende technieken. Verschillende onderzoeksgroepen konden hallucinaties van patiënten met schizofrenie met deze technieken lokaliseren. In deze onderzoeken werd vooral activering van de taalgebieden gevonden tijdens hallucinaties (David e.a. 1996; Dierks e.a. 1999; Lennox e.a. 1999; McGuire e.a. 1993; Silbersweig e.a. 1997; Woodruff e.a. 1997). Echter, de resultaten van deze onderzoeken waren niet consistent over de lateralisatie van deze activering. Eén onderzoek meldt voornamelijk aan hallucinatie gerelateerde activiteit in de rechterhersen helft (Lennox e.a. 1999). Een aantal onderzoeken melden activering van de taalgebieden van beide hemisferen (David e.a. 1996; Silbersweig e.a. 1997; Woodruff e.a. 1997) en enkele onderzoeken rapporteren uitsluitend aan hallucinaties gerelateerde activiteit in de linkerhemisfeer (Dierks e.a. 1999; McGuire e.a. 1993). Echter, in deze laatste onderzoeken wordt niet duidelijk beschreven of activering in beide hemisferen gemeten is of alleen in de linker. Verder onderzoek naar de lateralisatie van hersenactiviteit tijdens hallucinaties is nodig voordat hieruit een eenduidige conclusie kan worden getrokken.

Waardoor wordt de verminderde lateralisatie bij schizofrenie veroorzaakt? Een mogelijke verklaring voor de verminderde lateralisatie bij schizofrenie is unilateraal hersenletsel (Løberg e.a. 1999). De beschadigde linkerhemisfeer zou zijn rol als dominante hersenhelft niet aankunnen en dat wordt door de rechterhemisfeer gecompenseerd. Inderdaad hebben schizofreniepatiënten vaker obstetrische complicaties in de voorgeschiedenis

(Verdoux e.a. 1997), die mogelijk beschadiging van de linkerhemisfeer hebben veroorzaakt. Beschadiging van de linkerhemisfeer biedt echter onvoldoende verklaring voor de hogere prevalentie van niet-rechtshandigheid en verminderde lateralisatie bij gezonde familieleden van schizofreniepatiënten, omdat obstetrische complicaties meestal niet familiair zijn.

Een tweede hypothese stelt dat de lateralisatie bij schizofrenie gestoord is op basis van een genetische afwijking (Crow 1999). Rechts-handigheid, normale anatomische asymmetrie en functionele lateralisatie van de hersenen worden volgens Annett (1970) veroorzaakt door één dominant allel, het *right-shift gene*. Een afwijking van dit *right-shift gene* zou een erfelijke aanleg voor schizofrenie kunnen zijn (Annett 1999). Dit zou een goede verklaring zijn voor verminderde lateralisatie die gevonden werd bij gezonde familieleden.

Een derde hypothese houdt in dat de verminderde lateralisatie bij schizofrenie het gevolg is van een disfunctie van de thalamus. De meest bekende functie van de thalamus is het filteren van perceptieve informatie (Andreasen 1997). Daarnaast heeft de thalamus een belangrijke functie bij de handhaving van lateralisatie (Ojemann 1982). De thalamus stimuleert het corticale gebied dat gespecialiseerd is in een bepaalde functie en inhibeert minder gespecialiseerde gebieden. Bij mensen met een hoge lateralisatie zal de thalamus de linkszijdige taalgebieden faciliteren en de rechtszijdige taalgebieden inhiberen (Ojemann 1975). Uit onderzoek met elektrostimulatie tijdens hersenoperaties bleek dat er bij linkshandige personen en bij rechtshandige personen met linkshandige familieleden een meer bilaterale thalamocorticale facilitatie bestaat, die een verminderde lateralisatie van taal veroorzaakt (Ojemann 1982). Een belangrijke theorie ter verklaring van schizofrene sympto-

men stelt een gestoorde filterfunctie van de thalamus centraal (Andreasen e.a. 1997). Wellicht is ook de selectieve facilitatie en inhibitie van corticale gebieden door de thalamus verstoord bij schizofrenie. Deze verstoring lijkt vooral tijdens psychotische episoden op te treden. Dit leidt dan tot een relatief hoge taalactiviteit van de rechter hemisfeer, waardoor bepaalde aan taal gerelateerde symptomen, zoals auditieve hallucinaties, ontstaan. De thalamusdisfunctie bij schizofrenie kan op zijn beurt weer op een genetische afwijking berusten. Het *right-shift gene* van Annett zou (alleen) in de thalamus tot expressie kunnen komen. In dat geval zou het genetisch onderzoek naar predisponerende genen voor schizofrenie zich kunnen richten op genen die alleen in de thalamus tot expressie komen en daar een sturend effect op de lateralisatie van de hersenen hebben. Bij ratten is een gen bekend dat uitsluitend in de thalamus tot expressie komt (Van Schaick e.a. 1997). Dit gen behoort tot de homeoboxgenen, een genfamilie die de ontwikkeling en differentiatie van het embryo reguleert. Een mogelijk humaan equivalent van dit gen speelt een rol bij het ontstaan van de fenotypische karakteristieken van het Turner-syndroom (Rao e.a. 1997), waarbij ook een sterk verminderde lateralisatie gevonden wordt (Netley & Rovers 1982). Het is dus mogelijk dat de verminderde lateralisatie bij schizofrenie berust op een genetisch bepaalde functiestoornis van de thalamus. Deze hypothese is echter nog speculatief en berust slechts op een beperkt aantal bevindingen. Daarnaast is verlaagde lateralisatie slechts een factor in het ontstaan van schizofrenie. Andere factoren, zoals een stoornis in de verbinding tussen de hemisferen, dragen waarschijnlijk bij aan het ontstaan van het ziektebeeld. Toch kan de verminderde lateralisatie een aanwijzing zijn voor verder onderzoek naar de etiologie van schizofrenie.

LITERATUUR

- Andreasen, N.C., Dennert, J.W., Olsen, S.A., e.a. (1982). Hemispheric asymmetries and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 427-430.
- Andreasen, N.C. (1997). The role of the thalamus in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 27-33.
- Annett, M. (1970). A classification of hand preference by association analysis. *British Journal of Psychology*, 61, 303-321.
- Annett, M. (1999). The theory of an agnostic right shift gene in schizophrenia and autism. *Schizophrenia Research*, 39, 177-182.
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Brill, L.B., e.a. (1997). Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry*, 154, 661-667.
- Bartley, A.J., Jones, D.W., Torrey, E.F., e.a. (1993). Sylvian fissure asymmetries in monozygotic twins: a test of laterality in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 34, 853-863.
- Bottini, G., Corcoran, R., Sterzi, R., e.a. (1994). The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain*, 117, 1241-1253.
- Bouma, A., Mulder, J., & Lindeboom, J. (1996). Dichotisch luisteren. In A. Bouma, J. Mulder & J. Lindeboom (Red.), *Neuropsychologische diagnostiek. Handboek* (pp. D 11 1-28). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Bruder, G.E., Kayser, J., Tenke, C., e.a. (1999). Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia: event-related potential and behavioral evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks. *Archives of General Psychiatry*, 56, 267-276.
- Cannon, M., Byrne, M., Cassidy, B., e.a. (1995). Prevalence and correlates of mixed-handedness in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 59, 119-125.
- Carr, V., Wale, J., Dewis, S., e.a. (1992). The effect of illness duration on perceptual asymmetry in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 7, 211-216.
- Chapman, J.P., & Chapman, L.J. (1987). Handedness of hypothetically psychosis-prone subjects. *Journal of Abnormal Psychology*, 96, 89-93.
- Chaugule, V.B., & Master, R.S. (1981). Impaired cerebral dominance and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 139, 23-24.
- Clementz, B.A., Iacono, W.G., & Beiser, M. (1994). Handedness in first-episode psychotic patients and their first-degree biological relatives. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 400-403.
- Crow, T. (1999). Commentary on Annett, Yeo et al., Klar, Saugstad and Orr: cerebral asymmetry, language and psychosis- the case for a Homo sapiens-specific sex-linked gene for brain growth. *Schizophrenia Research*, 39, 219-231.
- Cutting, J. (1990). *The right hemisphere and psychiatric disorders*. Oxford: Oxford University Press.
- David, A.S., Woodruff, R.W., Howard, R., e.a. (1996). Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport*, 7, 932-936.
- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., e.a. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22, 615-621.
- Egorov, N., & Nikolaenko, M. (1996). Functional asymmetry of the brain and evaluation of far and close associations. *Doklady Akademii nauk*, 349, 838-839.
- Falkai, P., Bogerts, B., Greve, B., e.a. (1992). Loss of sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative post mortem study. *Schizophrenia Research*, 7, 23-32.
- Falkai, P., Bogerts, B., Schneider, T., e.a. (1995a). Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. *Schizophrenia Research*, 14, 161-176.
- Falkai, P., Schneider, T., Greve, B., e.a. (1995b). Reduced frontal and occipital lobe asymmetry on the CT-scans of schizophrenic patients: Its specificity and clinical significance. *Journal Neural Transmission Genetic Section*, 99, 63-77.
- Frangou, S., Sharma, T., Sigmudsson, T., e.a. (1997). The Maudsley Family Study. 4. Normal planum temporale asymmetry in familial schizophrenia. A volumetric MRI study. *British Journal of Psychiatry*, 170, 328-333.
- Gerschlagler, W., Laluschek, W., Lehrner, J., e.a. (1998). Language-related hemispheric asymmetry in healthy subjects and patients with temporal lobe epilepsy as studied by event-related brain potentials and intracarotid amobarbital test. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108, 274-282.
- Green, M.F., Satz, P., Smith C., e.a. (1989). Is there atypical handedness in schizophrenia? *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 57-61.
- Green, L., & Rieg, M. (1995). Perceived non-dextrality. A marker for schizophrenia? *Virginia Medical Quarterly*, 122, 186-187.
- Grosh, E.S., Docherty, N.M., & Wexler, B.E. (1995). Abnormal laterality in schizophrenics and their parents. *Schizophrenia Research*, 14, 155-160.
- Hallett, S., Quinn, D., & Hewitt, J. (1986). Defective interhemispheric integration and anomalous language lateralization in children at risk for schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disorder*, 174, 418-427.

- Hatta, T., Ayetani, N., & Yoshizaki, K. (1984). Dichotic listening by chronic schizophrenic patients. *International Journal of Neuroscience*, 23, 75-80.
- Hedges, L., & Olkin, I. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Academic Press.
- Hochberg, F.H., & Le May, M. (1975). Arteriographic correlates of handedness. *Neurology*, 25, 218-222.
- Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D., e.a. (1992). Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 257-272.
- Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Vaituzis, A.C., e.a. (1996). Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 355-361.
- Jaynes, J. (1976). *On the origin of consciousness in the breakdown of the bicameral mind*. Boston: Houghton Mifflin Company.
- Jernigan, T.L., Zatz, L.M., Moses, J.A., Jr., e.a. (1982). Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. II. *Archives of General Psychiatry*, 39, 771-773.
- Kameyama, T., Niwa, S., Hiramatsu, K., e.a. (1983). Hand preference and eye dominance in Japanese schizophrenics. In P. Flor-Henry and J. Gruzelier (Red.), *Laterality and Psychopathology* (pp. 163-181). Amsterdam: Elsevier.
- Kleinschmidt, A., Falkai, P., Huang, Y., e.a. (1994). In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 9-18.
- Kulynych, J.J., Vldar, K., Fantie, B.D., e.a. (1995). Normal asymmetry of the planum temporale in patients with schizophrenia: three-dimensional cortical morphometry with MRI. *British Journal of Psychiatry*, 166, 742-749.
- Kwon, J.S., McCarley, R.W., Hirayasu, Y., e.a. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 142-148.
- Lennox, B.R., Park, S.B., Jones, P.B., e.a. (1999). Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet*, 353, 644.
- Leonhard, D., & Brugger, P. (1998). Creative, paranormal, and delusional thought: a consequence of right hemisphere semantic activation? *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11, 177-183.
- Løberg, E.M., Hugdahl, K., & Green, M.F. (1999). Hemispheric asymmetry in schizophrenia: a 'dual deficits' model. *Biological Psychiatry*, 45, 76-81.
- Luchins, D.J., & Meltzer, H.Y. (1983). A blind, controlled study of occipital cerebral asymmetry in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 10, 87-95.
- Luchins, D.J., & Meltzer, H.Y. (1986). A comparison of CT findings in acute and chronic ward schizophrenics. *Psychiatry Research*, 17, 7-14.
- Malesu, R.R., Cannon, M., Jones, P.B., e.a. (1996). Mixed-handedness in patients with functional psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 168, 234-236.
- Manoach, D.S., Maher, B.A., & Manschreck, T.C. (1988). Left-handedness and thought disorder in the schizophrenias. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 97-99.
- Manschreck, T.C., & Ames, D. (1984). Neurologic features and psychopathology in schizophrenic disorders. *Biological Psychiatry*, 19, 703-719.
- McGuire, P.K., Shah, G.M., & Murray, R.M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342, 703-706.
- Merrin, E.L. (1985). Motor and sighting dominance in schizophrenia and affective disorder. Evidence for right-hand grip strength prominence in paranoid schizophrenia and bipolar illness. *British Journal of Psychiatry*, 146, 539-544.
- Nasrallah, H.A. (1985). The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: a possible mechanism for Schneiderian delusions in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 26, 273-282.
- Nasrallah, H.A., Keelor, K., Van Schroeder, C., e.a. (1981). Motoric lateralization in schizophrenic males. *American Journal of Psychiatry*, 138, 1114-1115.
- Nasrallah, H.A., McCalley-Whitters, M., & Kuperman, S. (1982). Neurological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia: part I. Sensory-motor lateralization. *Journal of Clinical Psychiatry*, 43, 305-306.
- Nelson, L.D., Satz, P., Green M., e.a. (1993). Re-examining handedness in schizophrenia: now you see it--now you don't. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 149-158.
- Netley, C., & Rovet, J. (1982). Atypical hemispheric lateralization in Turner syndrome subjects. *Cortex*, 18, 377-384.
- Øie, M., Rund, B.R., Sundet, K., e.a. (1998). Auditory laterality and selective attention: normal performance in patients with early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 643-652.
- Ojemann, G.A. (1975). Language and the thalamus: object naming and recall during and after thalamic stimulation. *Brain and Language*, 2, 101-120.
- Ojemann, G.A. (1982). Models of the brain organization for higher integrative functions derived with electrical stimulation techniques. *Human Neurobiology*, 1, 243-249.

- Olin R. (1999). Auditory hallucinations and the bicameral mind. *Lancet*, 54, 166.
- Orr, K.G., Cannon, M., Gilvarry, C.M., e.a. (1999). Schizophrenic patients and their first-degree relatives show excess of mixed-handedness. *Schizophrenia Research*, 39, 167-177.
- Petty, R.G., Barta, P.E., Pearlson, G.D., e.a. (1995). Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 715-721.
- Piran, N., Bigler, E.D., & Cohen, D. (1982). Motoric laterality and eye dominance suggest unique pattern of cerebral organization in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1006-1010.
- Ragland, J.D., Goldberg, T.E., Wexler, B.E., e.a. (1992). Dichotic listening in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 7, 177-183.
- Rao, E., Weiss, B., Fukami, B., e.a. (1997). Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Natures of Genetics*, 16, 54-63.
- Rossi, A., Stratta, P., Mattei, P., e.a. (1992). Planum temporale in schizophrenia: a magnetic resonance study. *Schizophrenia Research*, 7, 19-22.
- Rossi, A., Serio, A., Stratta, P., e.a. (1994). Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 1-7.
- Sakuma, M., Hoff, A.L., & DeLisi, L.E. (1996). Functional asymmetries in schizophrenia and their relationship to cognitive performance. *Psychiatry Research*, 65, 1-13.
- Schwarzer, R. (1988). Meta-analysis programs. *Behavioral Research Methods, Instruments and computers*, 20, 338.
- Seidman, L., Pepple, J.R., Faraone, S.V., e.a. (1993). Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction. *Biological Psychiatry*, 33, 575-584.
- Shapleske, J., Rossell, S.L., Woodruff, P.W., e.a. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 29, 26-49.
- Shihabuddin, L., Buchsbaum M.S., Hazlett, E.A., e.a. (1998). Dorsal striatal size, shape, and metabolic rate in never-medicated and previously medicated schizophrenics performing a verbal learning task. *Archives of General Psychiatry*, 55, 3235-3243.
- Shukla, V., Behere, P.B., & Mandal, M.K. (1993). The right-ear advantage in schizophrenia. *British Journal of Clinical Psychology*, 32, 221-223.
- Silbersweig, L., & Stern, J. (1997). Symptom localization in neuropsychiatry. A functional neuroimaging approach. *Annals of the New York Academy of Science*, 835, 410-420.
- Sommer, I.E.C., Ramsey, N., Aleman, A., e.a. (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 178, 344-351.
- Taylor, M.A., & Amir, N. (1995). Sinister psychotics. *Journal of Nervous and Mental Disorder*, 183, 3-9.
- Taylor, P.J., Dalton, R., & Fleming, J.J. (1980). Handedness in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 136, 375-383.
- Tyler, M., Diamond, J., & Lewis, S. (1995). Correlates of left-handedness in a large sample of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 18, 37-41.
- Schaick, H.S. van, Smidt, M.P., Rovescalli, A.C., e.a. (1997). Homeobox gene Prx3 expression in rodent brain and extraneural tissues. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 94, 12993-12998.
- Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., e.a. (1997). Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1220-1227.
- Wexler, B.E., Giller, E.L. Jr., & Southwick, S. (1991). Cerebral laterality, symptoms, and diagnosis in psychotic patients. *Biological Psychiatry*, 29, 103-116.
- Woodruff, P.W., Wright, I.C., Bullmore, E.T., e.a. (1997). Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1676-1682.
- Yan, S.M., Flor-Henry, P., Chen, D.Y., e.a. (1985). Imbalance of hemispheric functions in the major psychoses: a study of handedness in the People's Republic of China. *Biological Psychiatry*, 20, 906-917.

AUTEURS

I.E.C. SOMMER is arts-onderzoeker, werkzaam bij de afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

A. ALEMAN is neuropsycholoog, werkzaam bij het Psychologisch Laboratorium van de Universiteit Utrecht

J.-P. SELTEN is psychiater en universitair hoofddocent, werkzaam bij de afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

N.F. RAMSEY is hoofd van de functionele MRI, afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

A. BOUMA is hoogleraar Klinische Neuropsychologie, afde-

ling Neuropsychologie van de Rijksuniversiteit Groningen.
R.S. KAHN is hoogleraar Psychiatrie, afdeling Psychiatrie,
Universitair Medisch Centrum Utrecht.
Correspondentieadres: I. Sommer, afdeling Psychiatrie A01.126,
UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.
Telefoon: (030) 2508352, fax: (030) 2505443.
E-mail: I.Sommer@azu.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-5-2001.

SUMMARY

Lateralization in schizophrenia: a meta-analysis – I. Sommer, A. Aleman, J.-P. Selten, N. Ramsey, A. Bouma, R. Kahn –

BACKGROUND In the last years several studies reported on lateralization in schizophrenia. Results of these studies are equivocal.

AIM To review studies on lateralization in schizophrenia.

METHOD Meta-analysis of studies on hand preference, anatomical asymmetry and dichotic listening in schizophrenia. Studies were found by searching Medline and Psychlit and using cross references.

RESULTS In 16 studies on handedness we find a mean weighted odds ratio for non-right-handedness in schizophrenia of 2.15 (95% confidence interval: 1.54-2.71). At meta-analysis 22 studies on anatomical asymmetry show that the hemispheres are significantly less asymmetric in schizophrenia and that there is more frequently a reversal of asymmetry. Meta-analysis of 10 dichotic listening studies shows no clear difference between schizophrenic patients and controls. When only studies with phonemes or rhyme words are considered, patients show significantly decreased language lateralization.

CONCLUSION Meta-analysis of the literature of the past ten years provides evidence for increased prevalence of non-right-handedness, decreased anatomical asymmetry and decreased functional lateralization on dichotic listening tests in schizophrenia. These three findings indicate a lacking development of hemispheric specialisation.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 2, 107-118]

KEYWORDS asymmetry, lateralization, schizophrenia