

Behandelmogelijkheden voor auditieve verbale hallucinaties

C.W. SLOTEMA, J.D. BLOM, I.E.C SOMMER

- ACHTERGROND** Auditieve verbale hallucinaties (AVH) komen voor bij patiënten met schizofrenie, maar ook bij andere (al dan niet psychiatrische) aandoeningen en in de algemene bevolking. De daarmee gepaard gaande lijdensdruk kan extreem zijn en soms gevaarlijk gedrag uitlokken. Hoewel voor AVH meerdere behandelmogelijkheden bestaan, zijn slechts enkele daarvan onderzocht in gerandomiseerde, gecontroleerde trials.
- DOEL** Een overzicht bieden van de literatuur aangaande de effectiviteit van antipsychotica, cognitieve gedragstherapie (CGT), elektroconvulsieve therapie (ECT) en transcraniële magnetische stimulatie (TMS) bij de behandeling van AVH.
- METHODE** Dit overzichtsartikel is gebaseerd op het promotieonderzoek van de eerste auteur; daarnaast werd aanvullend literatuuronderzoek verricht in PubMed.
- RESULTATEN** Antipsychotica zijn niet specifiek onderzocht voor AVH, maar ze geven een sterke afname van de ernst en frequentie van hallucinaties in het algemeen. CGT geeft een afname van de lijdensdruk voortkomend uit AVH, maar niet van de ernst of de frequentie ervan. ECT kan enig effect hebben bij medicatieresistente psychosen, maar werd niet specifiek voor AVH of andere hallucinaties onderzocht. TMS is werkzaam voor medicatieresistente AVH, maar het effect daarvan lijkt tijdelijk voor de paradigma's die tot nu toe zijn onderzocht.
- CONCLUSIE** Weinig behandelstrategieën zijn specifiek voor AVH onderzocht. TMS en CGT zijn redelijk effectief, maar verder onderzoek is nodig op het gebied van andere behandelstrategieën en in het bijzonder andere TMS-paradigma's.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)4, 247-256

TREFWOORDEN akoestische hallucinaties, antipsychotica, clozapine, cognitieve gedragstherapie, elektroconvulsieve therapie, transcraniële magnetische stimulatie



Auditieve verbale hallucinaties (AVH) zijn verbale auditieve percepten die worden waargenomen zonder een bijpassende auditieve stimulus vanuit de buitenwereld. Hun fenomenologische presentatie kan sterk variëren, afhankelijk van de frequentie, duur, luidheid, lokalisatie, maar ook de complexiteit (van losse woorden tot volledige zinnen) en de identiteit van de stem die wordt waargenomen (Blom & Sommer 2010). De inhoud van AVH kan uiteenlopen van onschadelijk (bijvoorbeeld wanneer deze geruststelling biedt) tot zeer gevaarlijk (zoals de opdracht om iemand te vermoorden).

AVH kunnen voorkomen in het kader van tal van neurologische aandoeningen, zoals *Lewy body disease*, temporale epilepsie en hersentumoren (Aleman & Larøi 2008), maar ook in het kader van metabole en andere interne aandoeningen, bij intoxicaties (o.a. met geneesmiddelen) en onder extreme omstandigheden zoals sensorische deprivatie, intensief mediteren, solozeilen en bergbeklimmen op grote hoogten. Binnen de psychiatrie zijn AVH met name bekend bij schizofrenie en aanverwante stoornissen. AVH kunnen echter ook bij andere psychiatrische stoornissen optreden, zoals de dissociatieve stoornis (bijna 100%),

stemmingsstoornissen (bij de bipolaire stoornis 15 tot 57%), de alcoholhallucinoze (28%) en de borderlinepersoonlijkheidsstoornis (21-54%) (Larøi e.a. 2012). Maar ook personen zonder een van de genoemde condities kunnen AVH ervaren. In de algemene bevolking ervaart ongeveer 15% wel eens AVH (voor een overzicht zie Blom 2012) en onder ouderen die slechthorend zijn 33% (Larøi e.a. 2012). AVH die niet optreden in de context van een stoornis zijn gemiddeld genomen minder frequent aanwezig en de inhoud is vaak ook minder negatief; de personen die deze stemmen ervaren hebben er in de regel dan ook minder tot geen last van, of zelfs profijt (Sommer e.a. 2010). AVH bij patiënten met de diagnose schizofrenie verstoren daarentegen dikwijls het gevoel van welbevinden alsmede het sociale functioneren. Ook zijn ze vaker geassocieerd met gewelddadige acties en suïcidepogingen (Cheung e.a. 1997; Wong e.a. 1997). Bij andere psychiatrische stoornissen is weinig onderzoek verricht naar de lijdensdruk en eventuele nadelige gevolgen van AVH. Een onderzoek waarbij de fenomenologie van AVH bij patiënten met schizofrenie werd vergeleken met die met een borderlinepersoonlijkheidsstoornis leverde echter vrijwel geen verschillen op qua aard en lijdensdruk (Slotema e.a. 2012c) veroorzaakt door de stemmen. Samenvattend: AVH komen frequent voor bij vele psychiatrische stoornissen en de lijdensdruk ten gevolge van deze AVH is doorgaans hoog. De literatuur omtrent de behandeling van hallucinaties en andere psychotische symptomen bij patiënten met de diagnose schizofrenie is uitgebreid. Dit in tegenstelling tot die bij andere psychiatrische stoornissen, waarnaar vrijwel geen onderzoek is gedaan. De behandeling van AVH bestaat doorgaans uit psycho-educatie, psychosociale interventies, medicatie, psychotherapie, transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en in zeldzame gevallen elektroconvulsieve therapie (ECT). In dit artikel geven wij een overzicht van de laatste vier behandelopties, te weten medicatie, cognitieve gedragstherapie (CGT), TMS en ECT.

AUTEURS

KARIN SLOTEMA, psychiater en hoofd Centrum Persoonlijheidsproblematiek, PsyQ, Parnassia Groep, Den Haag; tevens: plaatsvervangend opleider volwassenenpsychiatrie, Parnassia Groep.

JAN DIRK BLOM, plaatsvervangend opleider Psychiatrie bij de Parnassia Groep te Den Haag en universitair docent bij de vakgroep Psychiatrie van de Rijksuniversiteit Groningen.

IRIS SOMMER, hoogleraar Psychiatrie bij de Universiteit Utrecht en hoofd van de stemmenpoli in het UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Karin Slotema, PsyQ Haaglanden, Parnassia Groep, Lijnbaan 4, 2512 VA Den Haag.
E-mail: c.slotema@psyq.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-9-2013.

METHODE

Dit overzichtsartikel is gebaseerd op de resultaten van het promotieonderzoek van de eerste auteur (Slotema 2011) en op drie overzichtsartikelen over de fenomenologie van hallucinaties, de behandeling van hallucinaties en de behandeling van AVH met TMS waaraan ook de drie auteurs meewerkten (Larøi e.a. 2012; Slotema e.a. 2012; Sommer e.a. 2012). Daarnaast werd via PubMed aanvullende literatuur geraadpleegd uit de periode tot januari 2013.

RESULTATEN

De mate waarin het effect van de verschillende behandelingen is onderzocht op psychotische verschijnselen loopt sterk uiteen. In **TABEL 1** wordt hiervan een overzicht gegeven.

TABEL 1 Overzicht aard van onderzoek naar de behandeling van auditieve verbale hallucinaties (AVH)

	antipsychotica	CGT	TMS	ECT
AVH	-	+	+	-
Hallucinaties	+	+	-	-
Psychose	+	+	+	+
Duur effect op AVH	-	+	+	-
Onderhoudsbehandeling AVH	-	-	+	-

CGT = cognitieve gedragstherapie; TMS = transcraniële magnetische stimulatie; ECT = electroconvulsieve therapie; + of - = er is wel/geen onderzoek gedaan op dit gebied

Antipsychotica

Voor de behandeling van psychotische verschijnselen in het algemeen, bij patiënten met de diagnose schizofrenie, zijn antipsychotica de beste optie. Tot op heden werden echter geen klinische studies gepubliceerd over het effect van antipsychotica specifiek op AVH of andere hallucinaties. Daarom werden de data van de *European First-Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST) gebruikt om het effect van antipsychotica op hallucinaties te evalueren (Kahn e.a. 2008). In die trial werden 498 patiënten gerandomiseerd voor het gebruik van haloperidol, olanzapine, amisulpride, quetiapine of ziprasidon. Het percentage personen met lichte hallucinaties of erger was na 12 maanden afgenomen van 100 naar 8%. Een significant verschil in effect tussen de verschillende antipsychotica kon niet worden gevonden, maar de reductie in ernst nam minder snel af bij het gebruik van haloperidol (zie **FIGUUR 1**).

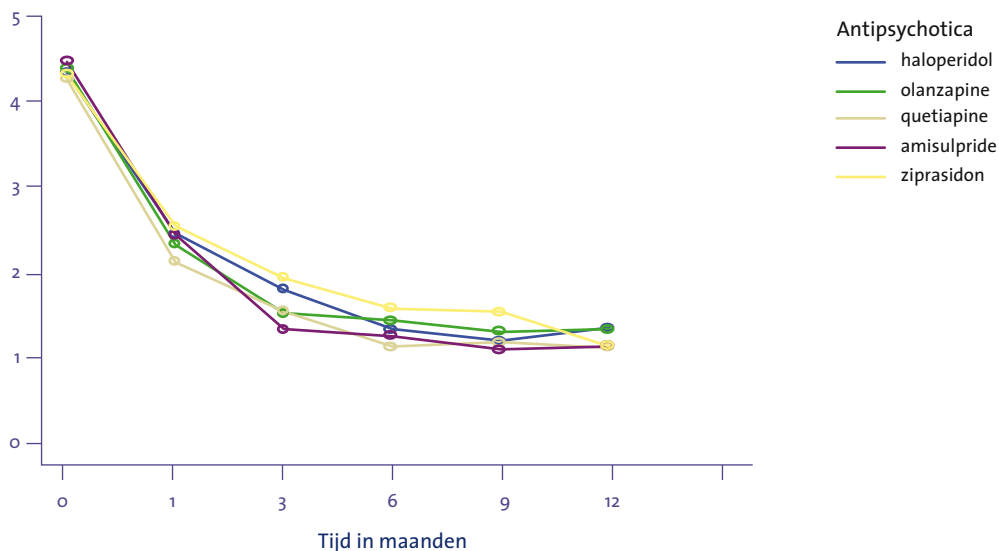
Aangezien AVH gedurende een periode van jaren kunnen bestaan (Slotema e.a. 2012), is het niet aannemelijk dat de afname van hallucinaties bij de EUFEST-data is toe te schrijven aan het natuurlijke beloop van hallucinaties. Wil men hierop echter werkelijk zicht krijgen, dan dient bij dergelijke studies een controlegroep te worden geïncludeerd die de betreffende medicatie niet krijgt.

Wanneer het effect van een eerste antipsychoticum onvoldoende is, kan men reeds binnen 2 tot 4 weken switchen naar een ander antipsychoticum. Er is namelijk toeneemende evidentie dat antipsychotica maar weinig tijd nodig hebben voor het gewenste effect (Agid e.a. 2007).

Meestal wordt voor het tweede middel een medicament met een ander receptorprofiel gekozen, hoewel daarvoor (nog) geen wetenschappelijk onderbouwde rationale bestaat. Clozapine is het middel van keuze bij onvoldoende resultaat van het tweede antipsychoticum (Kane e.a. 1988; McEvoy 2006). Het effect ervan is in de regel optimaal bij een spiegel boven de 350-450 µg/ml (McEvoy 2006). Vanwege de zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerkingen van clozapine (te weten neutropenie en agranulocytose) wordt dit middel echter niet als eerste of tweede keus aanbevolen.

Bij een goed effect van een antipsychoticum bij patiënten met de diagnose schizofrenie wordt de behandeling ten minste een jaar gecontinueerd. Het onderzoek dat tot nu toe werd verricht, suggereert dat de laagste terugvalpercentages worden bereikt met het continueren van de initiële dosis waarbij een positief effect optrad. Aangezien het risico op terugval het grootst is bij medicatieontrouw, is depotmedicatie over het algemeen aanbevelenswaardig (Patel e.a. 2008). In vergelijking met orale antipsychotica leidt depotmedicatie minder frequent tot een terugval (Leucht e.a. 2011), is sprake van een sterkere verbetering van het sociaal functioneren (Leucht e.a. 2011) en bestaat een significant lager risico op heropname (Tiihonen e.a. 2011). Bij onvoldoende effect van clozapine bestaat voorts nog geen wetenschappelijke evidentie ter rechtvaardiging van de additie van andere psychofarmaca (Sommer e.a. 2012), hoewel hiervoor in de klinische praktijk toch frequent wordt gekozen.

FIGUUR 1 Gemiddelde afname in ernst van de hallucinaties (item P3 van de PANSS) bij patiënten met een eerste, niet-stemmingsgerelateerde psychose na 1, 3, 6, 9 en 12 maanden van gebruik van antipsychotica (Sommer e.a. 2012)



TABEL 2 Parameters van placebogecontroleerde studies met een parallele studieopzet naar het effect van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie voor de behandeling van auditieve verbale hallucinaties (Slotema e.a. 2012a)

Studies	Behandel- groep (n)	Placebo- groep (n)	focus	Hz	%MT	stimuli	sessies	vragenlijsten
Hoffman e.a. (2000)	12	12	T3P3	1	80	600	4	HCS, PANSS
Chibbaro e.a. (2005)	8	8	T3P3	1	90	900	4	SANS, SAPS, SAH
Fitzgerald e.a. (2005)	17	15	T3P3	1	90	900	10	HCS, PSYRATS, PANSS, GAF
Hoffman e.a. (2005)	27	23	T3P3	1	90	900	10	HCS, AHRS, PANSS, CGI
Lee e.a. (2005)	13	14	T3P3	1	100	1600	10	AHRS, CGI-I
Lee 2005	12	14	T4P4	1	100	1600	10	
Brunelin e.a. (2006)	14	10	T3P3	1	90	1000	10	AHRS, SAPS
Rosa e.a. (2007)	6	5	T3P3	1	90	960	10	AHRS, PANSS, CGI, VAS
Saba e.a. (2006)	8	8	T3P3	1	80	300	10	PANSS, CGI
Vercammen e.a. (2009)	16	16	T3P3	1	90	1200	12	AHRS, PANSS, PANAS
Vercammen	14	16	T3P3 T4P4	1	90	1200	12	
Slotema e.a. (2011)	22	20	T3P3	1	90	1200	15	AHRS, PANSS, PSYRATS, VAS
Slotema	20	20	fMRI	1	90	1200	15	
De Jesus e.a. (2011)	8	9	T3P3	1	80	1200	20	BPRS, QLS, FAST, AHRS, CGI
Blumberger e.a. (2012)	17	17	Linker primaire auditieve cortex	1	115	1200	20	PSYRATS, PANSS, AHRS, HCS
Blumberger e.a. 2012	17	17	Linker primaire auditieve cortex	6 + 1	90 115	4200	20	
Hoffman e.a. 2013	55	28	Gebied van Wernicke links of rechts	1	90	960	15	HCS, AHRS, PANSS, CGI
Poulet et al. (2005) crossover	10	10	T3P3	1	90	2000	5	AHRS, SAPS
Jandl et al. (2006) crossover	16	16	T3P3 T4P4	1	100	900	5	PSYRATS, BDI, SANS
Jandl	16	16	T4P4	1	100	900	5	PSYRATS, BDI, SANS
Loo et al. (2010)	18	18	T3P3	1	110	320	3	AHRS, MADRS
	18	18	T4P4	1	110	320	3	

AHRS = Auditory Hallucination Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; FAS = Functional Assessment Staging; GAF = Global Assessment of Functioning; HCS = Hallucination Change Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MT = motorische drempelwaarde; PANAS = Positive And Negative Affect Scale; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; PSYRATS = Psychotic Symptom Rating Scales; QLS = Quality of Life Scale; SAH = Severity of Auditory Hallucinations; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms; T3P3 = linker temporopariëtale cortex; T4P4 = rechter temporopariëtale cortex; VAS = Visual Analogue Scale

Cognitieve gedragstherapie bij auditieve verbale hallucinaties

CGT richt zich primair op de wijze waarop hallucinaties worden beleefd en geïnterpreteerd. De lijdensdruk veroorzaakt door AVH is vaak met name verhoogd wanneer de stemmen als almachtig en/of kwaadwillend worden gezien. Bij CGT wordt onderzocht in hoeverre de visie van de patiënt op stemmen reëel is en worden alternatieve interpretaties gezocht. Wanneer de patiënt begint te twifelen aan de echtheid van AVH wordt deze gestimuleerd om het dagelijks leven weer op te pakken en sociale rollen weer op zich te nemen. CGT helpt om beter met AVH om te gaan (Jenner 2002), maar de frequentie en de ernst van de AVH nemen in de regel niet af (Wykes e.a. 2005). Het effect van CGT op AVH was nog aanwezig na anderhalf jaar (Jenner e.a. 2006).

In de loop der jaren zijn CGT-protocollen ontwikkeld specifiek voor bevelshallucinaties, voor AVH bestaand uit stemmen die vernederen en kritiek hebben op de persoon en voor hallucinaties die optreden als een herbeleving van een traumatische ervaring (zie o.a. Meaden e.a. 2012). CGT laat zich overigens goed combineren met het gebruik van antipsychotica (Sommer e.a. 2012).

Transcraniële magnetische stimulatie bij auditieve verbale hallucinaties

TMS is een niet-invasieve methode waarbij de hersenactiviteit wordt beïnvloed met een magnetisch veld. Verondersteld wordt dat het effect van TMS langer aanhoudt dan de stimuli zelf door *long-term potentiation* (LTP) en *long-term*

depression (LTD), maar een direct bewijs hiervoor is nog niet gevonden (Hoogendam e.a. 2010).

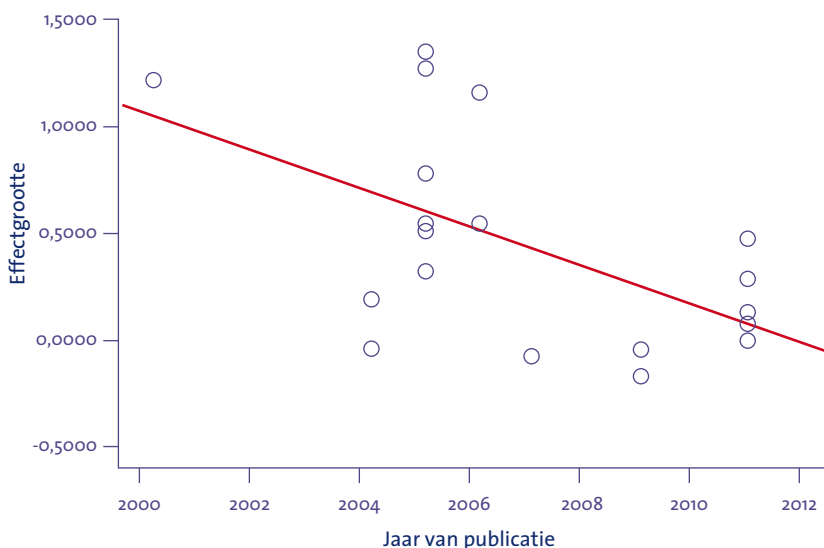
Hoffman e.a. (1999) begonnen met onderzoek naar het effect van TMS, gegeven in een frequentie van 1 Hz, op de ernst van AVH. Het focus van behandeling was de linker temporopariëtale cortex, aangezien daar verhoogde hersenactiviteit was gevonden ten tijde van het waarnemen van AVH (Silbersweig e.a. 1995). In de loop van de tijd zijn verschillende studies verricht volgens dit oorspronkelijke behandelparadigma.

TABEL 2 biedt een overzicht van de placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies die werden verricht op het gebied van TMS bij AVH. De betrokken patiënten hadden vrijwel allen medicatieresistente AVH. In de loop der jaren werden echter studies met robuustere patiëntenaantallen uitgevoerd die niet in staat bleken om dit effect te repliceren. Met de inclusie van recentere publicaties is de effectgrootte uiteindelijk gedaald naar 0,44 (Slotema e.a. 2012a, zie **FIGUUR 2**). Het effect van TMS is daarbij overigens nog wel significant groter dan dat van placebo.

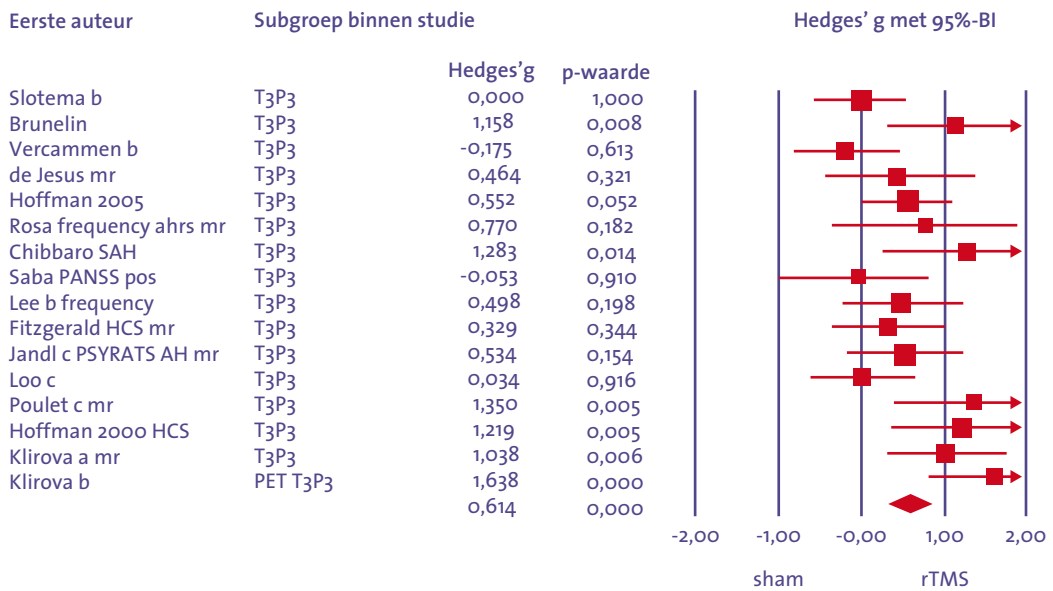
De resultaten van de recentste meta-analyse staan in **FIGUUR 3**. Voor de ernst van de psychose zijn de resultaten nog slechter (0,28), hoewel toch nog steeds significant.

Voor het eerst is nu ook gekeken naar het effect van TMS één maand na het einde van het toedienen van de stroompulsen. Het effect ten opzichte van placebo is dan niet meer significant. Hoewel enige voorzichtigheid is geboden bij het interpreteren van deze resultaten – zeker gezien het geringe aantal geïncludeerde studies – is dit een belangrijk punt van zorg. De vraag die hierbij onvermijdelijk rijst, is

FIGUUR 2 Scatterplot van gewogen effectgroottes van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie gericht op de linker temporopariëtale cortex versus jaar van publicatie (Slotema e.a. 2012a)



FIGUUR 3 Resultaten meta-analyse naar het effect van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie gericht op de linker temporopariëtale cortex voor auditieve verbale hallucinaties (nog niet gepubliceerd)



of van patiënten gevraagd kan worden om een intensieve behandeling van enkele weken te ondergaan voor een effect dat nog geen maand zal aanhouden.

Tot slot zijn enkele casusbeschrijvingen verschenen met een positief effect van onderhoudsbehandeling van AVH met TMS (Poulet e.a. 2008).

Elektroconvulsieve therapie

Met ECT wordt een kortdurend gegeneraliseerd insult opgewekt onder algehele anesthesie. De hoeveelheid stroom die nodig is om een insult op te wekken is klein, maar deze kan variëren en in de loop van de behandeling ook iets toenemen. Cognitieve beperkingen en vooral geheugenproblemen kunnen optreden onmiddellijk na het insult; in de loop van de maanden daarna herstelt het niveau van functioneren zich in de regel echter tot het niveau van vóór de ECT (Semkowska & McLoughlin 2010). Hoewel ECT sinds de jaren dertig van de vorige eeuw wordt toegepast, is het werkingsmechanisme nog steeds onopgehelderd. Dat is evenwel geen reden om af te zien van ECT bij ernstige vormen van katatonie en (met name de psychotische) depressie, aangezien ECT voor deze indicaties uiterst effectief en zelfs levensreddend kan zijn.

Het effect van ECT is nog niet onderzocht specifiek voor hallucinaties. Een meta-analyse naar het effect van ECT op psychotische verschijnselen bij patiënten met de diagnose schizofrenie toonde een positief effect in vergelijking met placebo (Tharyan & Adams 2005), maar onder de tien geïncludeerde studies was er niet één waarbij specifiek

naar het effect op AVH of andere hallucinaties was gekeken. Derhalve is nog onbekend of ECT werkzaam is tegen AVH en ligt hier een nog onontgonnen onderzoeksterrein.

DISCUSSIE

In de literatuur is een beperkt aantal behandelstrategieën te vinden waarin het effect op AVH specifiek werd onderzocht. De CGT-studies werden over het algemeen uitgevoerd met patiënten op een wachtlijst als controlegroep; studies met antipsychotica, TMS en ECT werden verricht met een placeboconditie als controlegroep. Van de beschreven mogelijkheden voor de behandeling van AVH zijn CGT en TMS redelijk effectief. Op grond van de EUFEST-studie kunnen we concluderen dat antipsychotica een afname geven van de ernst van hallucinaties in het kader van psychotische stoornissen, maar dit is niet specifiek voor AVH onderzocht. Dit neemt niet weg dat AVH die optreden in het kader van andere aandoeningen soms effectief kunnen worden behandeld met andere farmaca of adjuvante behandelmethoden, al naar gelang de stoornis.

In hoeverre ECT een rol zal kunnen krijgen bij de behandeling van AVH is, zoals gezegd, nog onbekend.

Laagfrequente TMS gericht op de linker temporopariëtale cortex is redelijk effectief voor de behandeling van AVH. Meerdere onderzoeksrichtingen zijn denkbaar om dit effect te vergroten. Uitgaand van het oorspronkelijk behandelparadigma van Hoffman e.a. (1999), te weten laagfrequente TMS gericht op de temporopariëtale cortex, zijn inmiddels verschillende varianten verkend. Maar

omdat zowel de duur als de frequentie, de intensiteit, het focus en het totale aantal stroompulsen kunnen worden gevarieerd, zijn in theorie nog vele toepassingsmogelijkheden te bedenken.

Zo werd in een aantal studies het effect van TMS onderzocht bij toediening over andere hersenregio's dan de linker temporopariëtale cortex. Dit resulteerde evenwel niet in een beter effect. De resultaten bij stimulatie van de rechter temporopariëtale cortex, bijvoorbeeld, waren inconsistent, en voor de bilaterale temporopariëtale cortex waren ze negatief. TMS gericht op het gebied van Broca, de linker gyrus temporalis superior, de primaire auditieve schors links, de linker gyrus temporalis superior en de aanliggende gyrus supramarginalis en hun homologen had evenmin een gunstig effect op de ernst van AVH ten opzichte van placebo, met uitzondering van de linker gyrus temporalis superior en de aanliggende gyrus supramarginalis (Slotema e.a. 2011). Ook fMRI-geleide TMS toegediend over de regio met de meeste hersenactiviteit ten tijde van het ervaren van AVH leverde een significant verschil op met placebo (Slotema e.a. 2011).

Naar onze mening is de PSYRATS een goed meetinstrument om te kijken of een behandeling een afname van de ernst van auditieve verbale hallucinaties tot gevolg heeft. Daarmee is niet gezegd dat patiënten met auditieve verbale hallucinaties tevreden zijn over een behandeling; voor hen kunnen zaken zoals functioneren in het dagelijks leven van groter belang zijn. Dat is echter vaak niet gemeten bij deze studies.

Daarnaast zijn verschillende placebocondities gebruikt in de vorm van een nepcoil, TMS gericht op de vertex of een TMS-spoel die 45 of 90 graden van het hoofd is weggekan- teld. Het aantal studies per verschillende placeboconditie is nog te klein om te onderzoeken of er een verschil is in effect.

Alternatieven

Naar het effect van hoogfrequente TMS bestaan nog geen placebogecontroleerde studies. In een gerandomiseerde studie leverde zowel een frequentie van 1 als van 20 hertz met als focus het hersengebied met de meeste hallucinatoire activiteit op basis van een individuele fMRI-scan geen afname van de ernst van AVH (De Weijer e.a. ingezonden). Laagfrequente TMS voorafgegaan door een kortdurende periode van hoogfrequente TMS leverde ook geen afname van de ernst van AVH (Slotema e.a. 2012). TMS gegeven in een hogere intensiteit is nog nauwelijks onderzocht, evenmin als TMS toegediend over regio's die dieper in de hersenen zijn gelegen. Tegenwoordig is er namelijk ook een H-spoel beschikbaar, die als een kap rond het hoofd past, waardoor ook meer diep gelegen hersenstructuren kunnen worden bereikt.

De eerste – bescheiden – placebogecontroleerde studie op dit laatste gebied toonde echter geen effect (Rosenberg e.a. 2012). Geopperd is dat TMS wellicht een groter effect zou hebben op AVH in een eerder stadium van de behandeling. In de literatuur betreffende depressie werd een significant groter effect gevonden voor TMS gegeven als monotherapie (Slotema e.a. 2010). Tot slot zouden wellicht bepaalde subgroepen van patiënten baat kunnen hebben bij TMS, maar om hierover zekerheid te krijgen is onderzoek bij grotere groepen van patiënten nodig.

Een alternatief voor TMS is transcraniële *direct current stimulation* (tDCS), waarbij met elektroden een constante, zwakke stroom door specifieke hersengebieden wordt geleid. De eerste placebogecontroleerde studie op dit gebied toonde een superieur effect bij patiënten met de diagnose schizofrenie die medicatieresistente AVH hadden (Brunelin e.a. 2012). Het aantal onderzochte patiënten was echter klein ($n = 30$). Derhalve zullen de resultaten gerepliceerd moeten worden met grotere patiëntenaantallen voordat we kunnen spreken van een werkzaam alternatief voor TMS.

De literatuur over de behandeling van AVH is schaars. Gezien de ernst en de lijdensdruk van AVH doen wij aanbevelingen voor de behandeling. Wanneer iemand last heeft van AVH adviseren wij om psycho-educatie over psychotische verschijnselen te geven en de mogelijkheden van CGT en anti-psychotica te bespreken. Wanneer deze opties onvoldoende soelaas bieden, kan een behandeling met TMS worden overwogen. Op dit moment is er echter geen psychiatrische instelling in Nederland waar een dergelijke behandeling wordt gegeven.

CONCLUSIE

Auditieve verbale hallucinaties (AVH) kunnen onschuldig en van voorbijgaande aard zijn, maar ze kunnen ook ernstig, invaliderend en zelfs gevaarlijk zijn, niet alleen bij patiënten met de diagnose schizofrenie, maar ook bij patiënten met andere (al dan niet psychiatrische) diagnoses, waaronder prominent de borderlinepersoonlijkheidsstoornis.

Specifiek voor AVH werd slechts een beperkt aantal behandelmogelijkheden onderzocht met gerandomiseerde trials. Uit deze studies blijkt dat cognitieve gedragstherapie (CGT) een afname geeft van de hinder en lijdensdruk veroorzaakt door AVH, maar niet een afname van hun ernst en frequentie. Antipsychotica zijn succesvol voor de behandeling van hallucinaties in het algemeen, maar het effect is nog niet specifiek voor AVH onderzocht. Elektroconvulsieve therapie (ECT) is mogelijk effectief voor de behandeling van medicatieresistente psychosen, maar het effect specifiek voor hallucinaties is voornamelijk onbekend. Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) gericht op de linker temporopariëtale cortex en gegeven in een frequentie van 1 Hz is ook bij de huidige stand van het onderzoek effectief gebleken. Deze

geeft een afname van de ernst van medicatieresistente AVH; het effect lijkt echter slechts enkele weken aan te houden, terwijl de behandeling tijdrovend en arbeidsintensief is. Wij concluderen dat het aanbeveling verdient om meer aandacht te besteden aan de behandeling van AVH. Verder onderzoek is nodig naar andere behandelstrategieën en andere rTMS-paradigma's.

LITERATUUR

- Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 369-73.
- Aleman A, Larøi F. Hallucinations. The science of idiosyncratic perception, American Psychological Association, 2008.
- Blom JD. Hallucinations and other sensory deceptions in psychiatric disorders. In: The neuroscience of hallucinations. Jardri R, Cachia A, Thomas P, Pins D, red. New York: Springer; 2012, pp. 43-58.
- Blom JD, Sommer IE. Auditory hallucinations: nomenclature and classification. *Cogn Behav Neurology* 2010; 23: 55-62.
- Blumberger DM, Christensen BK, Zipursky RB, Moller B, Chen R, Fitzgerald PB, e.a. MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation of Heschl's gyrus for refractory auditory hallucinations. *Brain Stimul* 2012; 5: 577-85.
- Brunelin JM, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, e.a. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 719-24.
- Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'Amato T, e.a. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 81: 41-5.
- Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions. *Schizophr Res* 1997; 26: 181-90.
- Chibbaro G, Daniele M, Di Pasquale C, Cannavo M, Rapisarda V, Bella R, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005; 383: 54-7.
- Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NAU, de Castella A, e.a. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacology* 2005; 25: 358-62.
- Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, e.a. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated 'voices'. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 130-2.
- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000; 355: 1073-5.
- Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu Y, e.a. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 97-104.
- Hoffman RE, Wu K, Pittman B, Cahill JD, Hawkins KA, Fernandez T, e.a. Transcranial magnetic stimulation of Wernicke's sites to curtail 'voices': a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 1008-14.
- Hoogendam JM, Ramakers GM, di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 2010; 3: 95-118.
- Jandl M, Steyer J, Weber M, Linden DEJ, Rothmeier J, Maurer K, e.a. Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled cross-over trial. *Neuropsychobiol* 2006; 53: 63-9.
- Jenner JA. An integrative treatment for patients with persistent auditory hallucinations. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 897-8.
- Jenner JA, Nienhuis FJ, van de Willige G, Wiersma D. 'Hitting' voices of schizophrenia patients may lastingly reduce persistent auditory hallucinations and their burden: 18-month outcome of a randomized controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 169-77.
- De Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhaes PV, Favalli GP, e.a. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psych Res* 2010; 188: 203-7.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, e.a. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-97.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- Larøi F, Sommer IE, Blom JD, Fernyhough C, Ffytche DH, Hugdahl K, e.a. The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions. *Schizophr Bull* 2012; 38: 724-33.

- Lee S-H, Kim W, Chung Y-C, Jung K-H, Bahk W-M, Jun T-Y, e.a. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosc Lett* 2005; 376: 177-81.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia - a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83-92.
- Loo CK, Sainsbury K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. *Psychol Med* 2010; 40: 541-6.
- McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 5): 15-8.
- Meaden A, Keen N, Aston R, Barton K, Bucci S. Cognitive therapy for command hallucinations: An advanced practical companion. London: Routledge; 2012.
- Patel MXN, de Zoysa N, Bernadt M, David A. SA cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1548-56.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, e.a. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 188-91.
- Poulet E, Brunelin J, Kallel L, d'Amato T, Saoud M. Maintenance treatment with transcranial magnetic stimulation in a patient with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 537-8.
- Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, e.a. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1528-32.
- Rosenberg OR, Gersner R, Klein LD, Kotler M, Zangen A, Dannon P. Deep transcranial magnetic stimulation add-on for the treatment of auditory hallucinations: a double-blind study. *Ann Gen Psychiatry* 2012; 11: 13.
- Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, e.a. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psych Res* 2006; 40: 147-52.
- Semkowska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 568-77.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonek S, e.a. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-9.
- Slotema CW. Treatment of patients with therapy-resistant auditory verbal hallucinations. Utrecht, Universiteit Utrecht; 2011.
- Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IEC. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: Update and effects after one month. *Schizophr Res* 2012a; 142: 40-5.
- Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Hoek HW, Sommer IE. Priming does not enhance the efficacy of 1 hertz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: results of a randomized controlled study. *Brain Stimul* 2012b; 5: 554-9.
- Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Dieren KM, Goekoop R, Looijestijn J, e.a. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 450-6.
- Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 873-84.
- Slotema CW, Daalman K, Blom JD, Dieren KM, Hoek HW, Sommer IE. Auditory verbal hallucinations in patients with borderline personality disorder are similar to those in schizophrenia. *Psychol Med* 2012c; 42: 1873-8.
- Sommer IE, Daalman K, Rietkerk T, Dieren KM, Bakker S, Wijkstra J, e.a. Healthy individuals with auditory verbal hallucinations; who are they? Psychiatric assessments of a selected sample of 103 subjects. *Schizophr Bull* 2010; 36: 633-41.
- Sommer IEC, Slotema CW, Daskalakis ZJ, Derks EM, Blom JD, van der Gaag M. The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2012; 38: 704-14.
- Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(2): 2005; CD000076.
- Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, e.a. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2009; 114: 172-9.
- Weijer de AD, Meijering AL, Bloemendaal M, Neggers SFW, Daalman K, Sommer IEC, e.a. High frequency rTMS, a more effective treatment for auditory verbal hallucinations? Submitted.
- Wong MP, Fenwick P, Fenton G, Lumsden J, Maisey M, Stevens J. Repetitive and non-repetitive violent offending behaviour in male patients in a maximum security mental hospital – clinical and neuroimaging findings. *Med Sc Law* 1979; 37: 150-60.
- Wykes TP, Hayward P, Thomas N, Green N, Surguladze S, Fannon D, e.a. What are the effects of group cognitive behaviour therapy for voices? A randomised control trial. *Schizophr Res* 2005; 77: 201-10.

SUMMARY

Treatment strategies for auditory verbal hallucinations

C.W. SLOTEMA, J.D. BLOM, I.E.C. SOMMER

BACKGROUND Auditory verbal hallucinations (AVH) are experienced not only by patients diagnosed with schizophrenia, but also by patients with other disorders (some of which may be psychiatric) and in the general population. The ensuing affliction may be severe and can sometimes result in dangerous behaviour. Although various treatment options are available for AVH, only a few have been investigated in randomised placebo-controlled trials.

AIM To provide an overview of the literature relating to the effectiveness of antipsychotics, cognitive-behavioural therapy (CBT), electroconvulsive therapy (ECT), and transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of AVH.

METHOD This review paper is based on the Ph.D. study of the first author; in addition, a literature search was carried out using PubMed.

RESULTS Antipsychotics have never been studied specifically with regard to their effect on AVH, but they are known to lead to a significant decrease in the severity and frequency of hallucinations in general. CBT can reduce the torment caused by AVH, but not the severity or frequency. ECT can be helpful in the treatment of drug-resistant psychosis, but it has never been studied specifically with regard to its effect on AVH or on other types of hallucinations. TMS is effective for the treatment of drug-resistant AVH, but in the cases where it has been used so far, the beneficial effects seem to have been of limited duration.

CONCLUSION Very few of the available treatment strategies have been used specifically to relieve the distress caused by AVH. TMS and CBT have proved reasonably effective, but there is a need for further research into additional treatment strategies, particularly into those involving TMS.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)4, 247-256

KEY WORDS antipsychotics, auditory hallucinations, clozapine, cognitive-behavioural therapy, electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation