

# Het Alice in Wonderland-syndroom; wat weten wij na 60 jaar?

J.D. BLOM

**ACHTERGROND** Het Alice in Wonderland-syndroom (AIWS) werd in 1955 geconceptualiseerd als een groep vervormingen in de visuele waarneming, het lichaamsschema en de tijdsbeleving. Zestig jaar later geniet het nog altijd weinig bekendheid, hoewel het belangrijke diagnostische en therapeutische implicaties heeft.

**DOEL** Een overzicht bieden van de literatuur over het AIWS.

**METHODE** Daartoe werd een literatuurstudie verricht in PubMed en de historische literatuur.

**RESULTATEN** De search leverde 70 artikelen op met in totaal 169 gevalsbeschrijvingen. Uit deze artikelen blijkt dat het AIWS vele oorzaken heeft, waaronder prominent neurologische, infectieuze en middelengerelateerde en soms ook psychiatrische. Bij volwassenen en ouderen worden vooral neurologische oorzaken beschreven en bij kinderen vooral encefaliten. De behandeling dient zich te richten op de (vermoedelijke) onderliggende stoornis, hoewel geruststelling in de helft van de gevallen voldoende lijkt te zijn. Prevalentiecijfers zijn onbekend, maar studies in de algemene bevolking laten zien dat symptomen van het AIWS niet zeldzaam zijn.

**CONCLUSIE** Het AIWS verdient zorgvuldige aanvullende diagnostiek en - waar nodig - behandeling. Het dient niet te worden verward met schizofreniespectrumstoornissen en andere perceptuele stoornissen en het verdient een plek op de onderzoeksagenda van internationale classificaties zoals de DSM en ICD.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 281-291

**TREFWOORDEN** derealisatie, lichaamsschema-illusie, macropsie, metamorfopsie, micropsie



Het Alice in Wonderland-syndroom (AIWS) is een perceptuele stoornis die wordt gekenmerkt door vervormingen in de visuele waarneming (metamorfopsieën), het lichaamsschema en de tijdsbeleving. De naam verwijst naar Lewis Carrolls beroemde *Alice's Adventures in Wonderland* (1865), waarin hoofdpersoon Alice ondermeer haar lichaam groter en kleiner voelt worden (FIGUUR 1-3). Het syndroom werd 60 jaar geleden voor het eerst beschreven. De afgelopen 10 jaar is de wetenschappelijke belangstelling ervoor toegenomen, mede door de mogelijkheid om met functionele beeldvormende technieken de breinnetwerken te exploreren die de symptomen van het AIWS mediëren (Kuo e.a. 1998; Gencoglu e.a. 2005; Brumm e.a. 2010; Blom e.a. 2011; Morland e.a. 2013). Omdat die symptomen in de praktijk andere diagnostische en therapeutische implica-

ties hebben dan bijvoorbeeld hallucinaties, waarmee ze niet zelden worden verward, biedt dit artikel een overzicht van de literatuur uit de afgelopen 60 jaar en vat ik de huidige stand van zaken samen voor de klinische praktijk en het wetenschappelijk onderzoek.

## METHODE

Voor dit artikel voerde ik een systematische literatuurstudie uit in PubMed (tot juni 2015) en de historische literatuur, met gebruikmaking van de zoektermen *Alice in Wonderland syndrome*, *syndrome of Alice in Wonderland* en varianten daarop. Geïnccludeerd werden artikelen in het Nederlands, Engels, Duits, Frans, Spaans en Italiaans. Kruisreferenties werden systematisch nagetrokken.

**FIGUUR 1** Alice ondergaat totale macrosomatognosie; illustratie door John Tenniel (1865)



**FIGUUR 2** Alice ondergaat partiële macrosomatognosie; illustratie door John Tenniel (1865)



## AUTEUR

**JAN DIRK BLOM**, psychiater en plaatsvervangend opleider psychiatrie, Parnassia Groep, Den Haag, bijzonder hoogleraar Klinische psychopathologie, faculteit Sociale Wetenschappen, Universiteit Leiden, en universitair docent, vakgroep Psychiatrie, Rijksuniversiteit Groningen.

## CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. J.D. Blom, Parnassia Academie, Kiwistraat 43, 2552 DH Den Haag.  
E-mail: [jd.blom@parnassia.nl](mailto:jd.blom@parnassia.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-9-2015.

**FIGUUR 3** Alice ondergaat totale microsomatognosie; illustratie door John Tenniel (1865)



## RESULTATEN

De genoemde zoektermen leverden in PubMed 130 treffers op. Hieruit bleken 59 artikelen het AIWS tot hoofdonderwerp te hebben. Via kruisreferenties werden nog eens 11 artikelen gevonden, waardoor het totaal op 70 kwam. **FIGUUR 4** laat zien dat meer dan 50% hiervan werd gepubliceerd in het afgelopen decennium.

In de 70 gevonden artikelen werden 170 patiënten beschreven; 20 van hen in een *case series* van Losada-Del Pozo e.a.

**TABEL 1** Aandoeningen waarbij het Alice in Wonderland-syndroom werd beschreven in de literatuur, met aantallen gevalsbeschrijvingen per leeftijdsgroep (n = 166)

Aandoening	Aantal gevalsbeschrijvingen (%)		
	in totale groep (n = 166)	bij jongeren ≤ 18 jaar	bij volwassenen en ouderen
<b>Infecties</b>	<b>38 (22,9%)</b>	<b>36 (21,7%)</b>	<b>2 (1,2%)</b>
Coxsackie B1-virus-encefalitis	2 (1,2%)	2 (1,2%)	-
Cytomegalovirus	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Epstein-barrvirus-encefalitis (mononucleosis infectiosa)	26 (15,7%)	24 (14,5%)	2 (1,2%)
Influenza A-virus-encefalitis	3 (1,8%)	3 (1,8%)	-
Lyme-neuroborreliose	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Roodvonk	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Tyfusencefalopathie	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Varicella-zosterencefalitis	3 (1,8%)	3 (1,8%)	-
<b>Afwijkingen van het centrale zenuwstelsel</b>	<b>13 (7,8%)</b>	<b>3 (1,8%)</b>	<b>10 (6,0%)</b>
Acute gedissemineerde encefalomyelitis	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Caverneus angioom	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Cerebrale arteriosclerose	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Cerebrale trombose	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Hersensbloeding	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Herseneninfarct	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Hersentumor	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Micro-embolisatie na openhartoperatie	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Robin Hood-syndroom	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Traumatische encefalopathie	3 (1,8%)	3 (1,8%)	-
Wallenberg-syndroom	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
<b>Afwijkingen van het perifere zenuwstelsel</b>	<b>2 (1,2%)</b>	<b>-</b>	<b>2 (1,2%)</b>
Oogaandoeningen	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Middenooraandoeningen	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
<b>Paroxismale neurologische stoornissen</b>	<b>51 (30,7%)</b>	<b>33 (19,9%)</b>	<b>18 (10,8%)</b>
Epilepsie	5 (3,0%)	4 (2,4%)	1 (0,6%)
Headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Migraine	45 (27,1%)	29 (17,5%)	16 (9,6%)
<b>Psychiatrische stoornissen</b>	<b>6 (3,6%)</b>	<b>-</b>	<b>6 (3,6%)</b>
Depressieve stoornis	2 (1,2%)	-	2 (1,2%)
Derealisatie/depersonalisatiestoornis	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Misidentificatiesyndroom	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Schizofrenie	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Schizoaffectieve stoornis	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
<b>Medicatie</b>	<b>10 (6,0%)</b>	<b>4 (2,4%)</b>	<b>6 (3,6%)</b>
5-HT <sub>2</sub> -antagonist	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
dextromethorfan	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Hoestsiroop (met dihydrocodeïne en <i>dl</i> -methylefedrine)	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
montelukast	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
oseltamivir	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
risperidon	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
topiramaat	4 (2,4%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)

**TABEL 1** Aandoeningen waarbij het Alice in Wonderland-syndroom werd beschreven in de literatuur, met aantallen gevalsbeschrijvingen per leeftijdsgroep (n = 166) (vervolg)

Aandoening	Aantal gevalsbeschrijvingen (%)		
	in totale groep (n = 166)	bij jongeren ≤ 18 jaar	bij volwassenen en ouderen
<b>Middelengeïnduceerd (HPPD)</b>	<b>10 (6,0%)</b>	<b>1 (0,6%)</b>	<b>9 (5,4%)</b>
Amanita muscaria	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Amfetaminen	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Ayahuasca	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Cannabis	1 (0,6%)	1 (0,6%)	-
Cocaïne	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
LSD	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
MDMA	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Mescaline	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Tolueenhoudend oplosmiddel	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Trichloorethyleen	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
<b>Overig</b>	<b>5 (3,0%)</b>	-	<b>5 (3,0%)</b>
Hypnagoge toestand	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Hypnopompe toestand	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Hypnotherapie	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Koorts	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)
Sensorische deprivatie	1 (0,6%)	-	1 (0,6%)

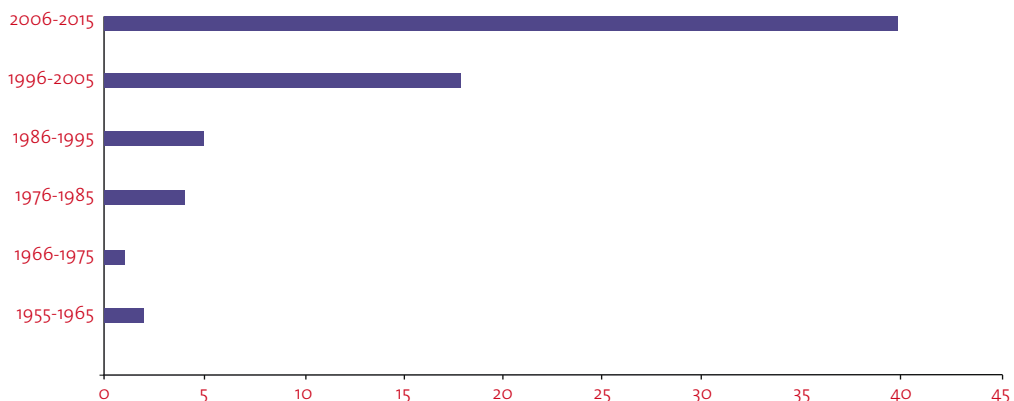
N.B. Sommige in de literatuur beschreven patiënten hebben meerdere diagnoses en andere geen, waardoor het totaal niet optelt tot 100%

(2011) en 48 in een andere door Liu e.a. (2014). Eén patiënt werd tweemaal beschreven (Eshel e.a. 1987; Lahat e.a. 1991), waardoor het aantal originele beschrijvingen op 169 kwam. Bij 162 patiënten werd het geslacht vermeld; 55,6% van hen was man. De leeftijd, vermeld in 166 gevallen, was gemiddeld 15,5 jaar. In de leeftijdsgroep tot en met 18 jaar werden 132 patiënten beschreven (gemiddelde leeftijd 9

jaar), tegenover 34 volwassenen en ouderen (gemiddelde leeftijd 40 jaar).

**TABEL 1** biedt een overzicht van de vele aandoeningen en intoxicaties in het kader waarvan het AİWS werd beschreven in de literatuur. Bij jongeren werden het vaakst encefalitiden beschreven (21,7% tegenover 1,2% onder volwassenen en ouderen), met als meest beschreven pathogeen

**FIGUUR 4** Aantal wetenschappelijke publicaties over het Alice in Wonderland-syndroom per decennium (n = 70)



**TABEL 2** Visuele vervormingen (metamorfopsiën) die kunnen voorkomen bij het Alice in Wonderland-syndroom

Type metamorfopsie	Beschrijving	Aantal malen (%) beschreven in de literatuur over het AIWS (n = 169)
Achromatopsie	Onvermogen of sterk verminderd vermogen om kleuren te zien	9 (5,3%)
Akinetopsie	Onvermogen om beweging waar te nemen	-
Arugopsie	Het zien van louter gladde oppervlakken waar deze gerimpeld of gekreukeld zijn	1 (0,6%)
Chloropsie	Louter groene tinten zien	-
Chromatopsie	Het zien van dingen in één enkele kleur	1 (0,6%)
Coronafenomeen	Extra contour rond objecten	-
Cyanopsie	Louter blauwe tinten zien	-
Dischromatopsie	Verwarring over kleuren	3 (1,8%)
Dismegalopsie	Verminderd vermogen om het formaat van objecten in te schatten	-
Dismetropsie	Verandering in de waargenomen grootte en afstand van objecten	-
Dismorfopsie	Lijnen en contouren lijken golvend van aard	34 (20,1%)
Displatopsie	Objecten lijken afgeplat en uitgerekt	-
Entomopie	Het zien van multipele identieke kopieën van een object, alsof dit wordt waargenomen door een insectenoog	-
Erytropsie	Louter rode tinten zien	3 (1,8%)
Gekanteld zicht	Objecten lijken te zijn geroteerd (meestal in het coronale vlak, over 90° of 180°)	1 (0,6%)
Gyropsie	Illusoire, draaiende beweging	-
Hemimetamorfopsie	Visuele vervorming die optreedt in de helft van het gezichtsveld	-
Hyperchromatopsie	Extreem felle of verzadigde kleuren zien	4 (2,4%)
Ianothinopsie	Louter paarse (purperen) tinten zien	1 (0,6%)
Illusoire splijting	Waargenomen verticale splijting van objecten	1 (0,6%)
Illusoire visuele uitbreiding	Waargenomen uitbreiding of herhaling van kleuren, patronen en/of vormen van objecten	-
Kinetopsie	Illusoire beweging	15 (8,9%)
Macroproxiope	Objecten lijken groter en dichter bij te zijn dan ze daadwerkelijk zijn	2 (1,2%)
Macropsie	Objecten groter zien dan ze zijn	76 (45,0%)
Micropsie	Objecten kleiner zien dan ze zijn	99 (58,6%)
Microtelepsie	Objecten lijken kleiner en verder weg dan ze daadwerkelijk zijn	7 (4,1%)
Monoculaire metamorfopsie	Visuele vervorming die zich beperkt tot het gezichtsveld van één oog	-
Mozaïekzicht	Schijnbare fragmentatie van objecten in irregulaire, kristalachtige, polygonale facetten die zich tot elkaar verhouden zoals in een mozaïek	-
Palinopsie	Een illusoire herhaling van visuele percepten (zoals bij polyopie, illusoire visuele uitbreiding en het trailingfenomeen)	3 (1,8%)
Pelopsie	Objecten lijken dichter bij te zijn dan ze daadwerkelijk zijn	11 (6,5%)
Plagiopsie	Objecten lijken schuin te staan	-
Polyopie	Zien van multipele identieke kopieën van een object	1 (0,6%)
Porropsie	Stilstaande objecten lijken zich van het subject af te bewegen	3 (1,8%)
Prosopometamorfopsie	Schijnbare vervorming van gezichten	3 (1,8%)

**TABEL 2** Visuele vervormingen (metamorfopsiën) die kunnen voorkomen bij het Alice in Wonderland-syndroom (vervolg)

Type metamorfopsie	Beschrijving	Aantal malen (%) beschreven in de literatuur over het AIWS (n = 169)
Teleopsie	Objecten lijken verder weg te zijn dan ze daadwerkelijk zijn	39 (23,1%)
Trailingfenomeen	Een serie van discontinue, stilstaande beelden die een bewegend object lijken te volgen	-
Verlies van stereoscopisch zicht	Objecten lijken tweedimensionaal of 'plat'	-
Versterkt stereoscopisch zicht	Overdreven mate van diepte zien	2 (1,2%)
Visuele allachesthesie	Objecten worden waargenomen alsof ze zijn verplaatst naar de contralaterale zijde van het gezichtsveld	4 (2,4%)
Visuele perseveratie	Illusoire herhaling van visuele percepten die optreedt nadat het betreffende object uit het centrum van het gezichtsveld is verdwenen	-
Xanthopsie	Louter gele tinten zien	-
Zoom vision	Beelden fluctueren tussen micropsie en macropsie of tussen microtelepsie en macroproxiopie	4 (2,4%)

het epstein-barrvirus (in 68,4% van de gevallen van encefalitis). In de groep volwassenen en ouderen werden neurologische aandoeningen het vaakst beschreven (16,8%), hoewel deze bij jongeren nog vaker werden beschreven met migraine als grootste bijdragende factor (17,5% tegenover 9,6% bij ouderen en volwassenen).

Het beloop werd beschreven in 150 gevallen. In 54 gevallen (36%) werd daarbij ook de behandeling gespecificeerd. Meestal betrof dit een medicament passend bij de onderliggende stoornis. Eén patiënt werd behandeld met elektroconvulsieve therapie (ECT) (Bui e.a. 2010) en één met repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) (Blom e.a. 2011), bij beiden was de behandeling succesvol. In de overige gevallen werd ofwel geen behandeling gegeven of werd deze niet beschreven. In 46,7% van het totaal aantal gevallen werd volledige remissie bereikt en in 11,3% partiële dan wel tijdelijke remissie. Bij chronische aandoeningen zoals epilepsie en migraine werd zelden volledige remissie bereikt.

## DISCUSSIE

### Historisch perspectief

De term Alice in Wonderland-syndroom werd in 1955 geïntroduceerd door de Britse psychiater John Todd (1914-1987) ter aanduiding van een groep symptomen die veelvuldig voorkomen bij migraine en epilepsie, maar die zich hier niet toe beperken (Todd 1955). De symptomen die hij

kenmerkend achtte, waren hyper- en hyposchematisme (waarbij de ruimte die door een lichaamsdeel wordt ingenomen respectievelijk wordt over- en onder-gerepresenteerd), derealisatie, depersonalisatie, psychosomatische dualiteit (het gevoel twee lichamen te hebben), illusoire veranderingen in de grootte, afstand of positie van visueel waargenomen objecten, het illusoire gevoel te zweven en illusoire veranderingen in de tijdsbeleving.

Todd wist overigens dat hij niet de eerste was die deze vervormingen beschreef. Dit was eerder gedaan in het kader van de hysteric (Charcot 1889) en de algemene neurologie (Veraguth 1903; Bonnier 1905; Wilson 1916; Pötzl 1943), alsook bij soldaten met occipitale verwondingen uit de Eerste en Tweede Wereldoorlog (Gelb & Goldstein 1918; Seitelberger 1952). Bovendien hadden Coleman (1933) en Lippman (1952) eerder al vergelijkingen getrokken met de belevingen van Alice in Wonderland, echter zonder deze naam als eponiem te gebruiken.

Lippman (1952) was ook de eerste die suggereerde dat de veranderingen in het lichaamsschema die Alice ondergaat, gebaseerd zouden kunnen zijn op ervaringen van de auteur zelf. Lewis Carroll (pseudoniem van de Britse wiskundige Charles Lutwidge Dodgson, 1832-1898) leed aan migraine en in zijn dagboeken komen aanwijzingen voor dat hij daarbij ook auraverschijnselen ervoer (Podoll & Robinson 1999). Maar een sluitend bewijs voor Lippmans hypothese werd nooit gevonden (Restak 2006). Een andere hypothese is dat Dodgson weet had van - of geëxperimenteerd had

**TABEL 3** Somesthetische vervormingen en andere niet-visuele vervormingen die kunnen voorkomen bij het Alice in Wonderland-syndroom

Type vervorming	Beschrijving	Aantal malen beschreven in de literatuur over het AIWS (n = 169)
Aschematisme	Inadequate representatie van de ruimte die wordt ingenomen door een lichaamsdeel	1 (0,6%)
Derealisatie	De wereld als onwerkelijk ervaren	17 (10,0%)
Depersonalisatie	Zichzelf als onwerkelijk ervaren	7 (4,1%)
Geprotraheerde tijdsduur	Vertraging van de psychologische tijd	6 (3,6%)
Hyperschematisme	Over-representatie van de ruimte die wordt ingenomen door een lichaamsdeel	1 (0,6%)
Hyposchematisme	Onder-representatie van de ruimte die wordt ingenomen door een lichaamsdeel	-
Illusoir gevoel te zweven	Gevoel in de lucht te zweven	4 (2,4%)
Illusoire splijting van het lichaam	Gevoel dat het eigen lichaam in tweeën is gespleten, meestal door het midden	1 (0,6%)
Palisomesthesie	Illusoire herhaling van een aanraking of andere somesthetische gewaarwording	-
Paraschematisme	Ongepaste representatie van de ruimte die wordt ingenomen door een lichaamsdeel	-
Partiële macrosomatognosie	Een deel van het lichaam als groter ervaren dan het is	12 (7,1%)
Partiële microsomatognosie	Een deel van het lichaam als kleiner ervaren dan het is	13 (7,7%)
Snelheidsfenomeen	Versnelling van de psychologische tijd	22 (13,0%)
Tijdvervorming	Verandering in de tijdsbeleving	3 (1,8%)
Totale macrosomatognosie	Het gehele lichaam als groter ervaren dan het is	15 (8,9%)
Totale microsomatognosie	Het gehele lichaam als kleiner ervaren dan het is	14 (8,3%)

met - *Amanita muscaria*, een hallucinogene paddenstoel (Carmichael 1996).

Hoe het ook zij, met Alice creëerde hij een karakter dat medici evenzeer aansprak als zijn jeugdige lezerspubliek. Door die naam over te nemen verzekerde Todd zich vervolgens van een memorabel etiket voor een groepsymptomen die voordien alleen in afzondering van elkaar waren beschreven.

### Symptomatologie

In de afgelopen 60 jaar is die groep uitgegroeid tot 42 visuele (TABEL 2) en 16 somesthetische en andere niet-visuele symptomen (TABEL 3). Wat deze symptomen met elkaar gemeen hebben, is dat het merendeels *vervormingen* zijn van de zintuiglijke waarneming en geen hallucinaties of illusies. Hallucinaties zijn percepten zonder een bijbehorende zintuiglijke indruk, zoals een stem die wordt gehoord zonder dat geluid wordt geproduceerd of een kat die wordt gezien terwijl er geen is. Illusies zijn wél gebaseerd op zintuiglijke indrukken, maar deze worden -

meestal kortdurend - op veranderde wijze waargenomen: in verkeerslawaaï wordt bijvoorbeeld muziek gehoord en in een wapperend gordijn kan een indringer worden gezien.

Vervormingen zijn net als illusies gebaseerd op zintuiglijke indrukken, maar specifieke aspecten ervan worden vervormd waargenomen: alle verticale lijnen worden bijvoorbeeld golvend gezien, of alle ogen als onnatuurlijk groot.

TABEL 2 en 3 laten zien dat hierop vele variaties mogelijk zijn en hoe vaak deze werden beschreven in de literatuur over het AIWS. Opvallend is dat micropsie en macropsie de meest beschreven symptomen zijn (bij respectievelijk 58,6% en 45,0% van de patiënten). Dit zou erop kunnen duiden dat deze het vaakst voorkomen, maar wellicht ook dat deze de meeste bekendheid genieten en daarom het vaakst object van onderzoek zijn geweest. De duur van de symptomen van het aiws ligt meestal in de orde van enkele minuten tot twee dagen (Lanska & Lanska 2013). Maar ze kunnen ook jaren lang aanwezig blijven (Blom e.a. 2011) of zelfs levenslang (Blom e.a. 2014). Een opvallend detail is

dat de symptomen soms pas optreden na enkele seconden of minuten van ongestoord waarnemen (Blom e.a. 2014; Willanger & Klee 1966). Dit fenomeen wordt toegedicht aan 'cerebrale asthenopie', een ongewoon snelle vermoeibaarheid van het perceptuele systeem (Pötzl 1928; Willanger & Klee 1966).

### Epidemiologie

Over het AIWS zijn geen prevalentiecijfers bekend. Over het algemeen wordt aangenomen dat het syndroom zeldzaam is, hoewel klinische studies bij patiënten met migraine laten zien dat de prevalentie bij deze groep rond de 15% ligt (Restak 2006; Smith e.a. 2015).

Studies in de algemene bevolking laten zien dat afzonderlijke symptomen van het AIWS evenmin zeldzaam zijn. Zo vonden Abe en Suzuki (1986) bij cross-sectioneel onderzoek onder 1480 adolescenten een *lifetime*prevalentie van 5,6% voor jongens en van 6,2% voor meisjes voor micropsie en/of macropsie. In een tweede cross-sectionele studie, door Abe e.a. (1989), werd bij 3224 middelbareschoolleringen een zesmaandsprevalentie gevonden van 3,8% voor micropsie, 3,9% voor macropsie, 2,5% voor geprotraheerde tijdsduur en 1,3% voor het snelheidsfenomeen. Bij een derde cross-sectionele studie, onder 297 personen met een mediane leeftijd van 25,7 jaar, werd een *lifetime*prevalentie gevonden van 30,3% voor teleopsie, 18,5% voor dismorfopsie, 15,1% voor macropsie en 14,1% voor micropsie (Lipsanen e.a. 1999).

Deze laatste studie liet bovendien zien dat 38,9% van de aangedane personen één type metamorfopsie ervoer, 33,6% twee, 10,6% drie en 16,8% vier. Deze opbouw zou ofwel kunnen duiden op een gemeenschappelijke etiologie voor alle vier de verschijnselen, ofwel op een stochastisch proces waarbij de aanwezigheid van één symptoom de drempel verlaagt voor het krijgen van een volgend symptoom. Een vergelijkbaar stochastisch proces werd recent beschreven voor hallucinaties bij patiënten met schizofreniespectrumstoornissen, die bij ieder type hallucinatie een verhoogde kans hebben op een tweede en vervolgens op een derde en een vierde type (Lim e.a. schriftelijke mededeling 2015).

### Pathofysiologie

De symptomen van het AIWS worden toegeschreven aan functionele en structurele aandoeningen van het perceptuele systeem. Vaak zijn dit centrale aandoeningen, maar bijvoorbeeld dismorfopsie (het zien van golvende in plaats van rechte lijnen) komt ook voor bij ablatio retinae, terwijl plagiopsie (dingen scheef zien staan) ook voorkomt bij stoornissen van het evenwichtsorgaan (Deecke e.a. 1981). Echter, de meeste symptomen worden toegeschreven aan

centraal gelegen neuronpopulaties en individuele celkolommen die selectief reageren op specifieke sensorische input (ffytche e.a. 2010). Zo reageert area V4 in de extrastriale visuele cortex selectief op kleur en area V5 op beweging. Beide area's reageren ook op vorm en diepte, maar bilaterale uitval van V4 veroorzaakt achromatopsie (het niet kunnen zien van kleuren) en van V5 akinetopsie (het niet kunnen zien van beweging).

Het onvermogen om verticale lijnen te zien (of lijnen met een andere specifieke oriëntatie) wordt toegeschreven aan uitval van oriëntatiekolommen die door de horizontale lagen van de visuele cortex heen liggen gegroepeerd. Zo zijn meerdere neuronpopulaties beschreven die verantwoordelijk worden gehouden voor het ontstaan van metamorfopsieën, terwijl voor andere goed onderbouwde hypothesen bestaan (ffytche e.a. 2010). Daarbij gaat het soms ook om een disbalans tussen grotere delen van het perceptuele netwerk, al dan niet met betrokkenheid van hogere integratieve hersengebieden. Dit laatste lijkt het geval te zijn bij complexe vormen van prosopometamorfopsie, waarbij menselijke gezichten bijvoorbeeld als dierenkoppen worden waargenomen (Blom e.a. 2014).

Mutatis mutandis geldt hetzelfde voor somesthetische vervormingen, namelijk dat functionele en/of structurele afwijkingen in de somatosensorische cortex specifieke veranderingen in het lichaamsschema veroorzaken. Daarbij lijkt het vooral te gaan om gebieden rond de pariëto-temporo-occipitale junctie (Ceriani e.a. 1998), terwijl ook hier sprake kan zijn van een disbalans tussen onderdelen van het netwerk als geheel, zoals bij ischemie in het distale verzorgingsgebied van de beide Aa. cerebri anteriores, waar sensorische data worden geïntegreerd voor de representatie van het lichaamsschema (Kew e.a. 1998).

### Etiologie

De processen die verantwoordelijk worden gehouden voor het mediëren van de symptomen van het AIWS zijn talrijk. Zoals wij zagen, worden bij volwassenen vooral neurologische aandoeningen beschreven en bij kinderen vooral encefaliden. **TABEL 1** laat evenwel zien dat vele uiteenlopende oorzaken zijn beschreven, ingedeeld in acht hoofdgroepen. Eén daarvan is de middelengeïnduceerde groep. Deze staat ook bekend als *hallucinogen-induced persistent perception disorder* (HPPD), een zelfstandig nosologisch construct in de DSM-5 (APA 2013) en andere classificaties, waarbij tal van perceptuele symptomen kunnen optreden na (het staken van) middelengebruik (Litjens e.a. 2014). De lijst van met het AIWS geassocieerde aandoeningen is lang en te verwachten valt dat deze met het verschijnen van meer gevalbeschrijvingen nog langer zal worden.



## Diagnostiek

In de *International Classification of Diseases, Clinical Modification* (ICD-9-CM; WHO 2008) wordt het AIWS summier vermeld, maar in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5; APA 2013) helemaal niet. Klinisch bruikbare operationele criteria voor het stellen van de diagnose ontbreken in de ICD, de DSM en de algemene literatuur. In de praktijk staat of valt de diagnostiek naar (symptomen van) het AIWS dan ook met een goede anamnese, een goed lichamelijk (inclusief neurologisch) onderzoek, gedegen kennis van de uiteenlopende symptomen en een goed overzicht van de mogelijke oorzaken ervan. Zeker bij vermoeden van een centrale origine is aanvullende diagnostiek in de vorm van bloedonderzoek, een elektro-encefalogram en een MRI van het brein geïndiceerd.

## Differentiaaldiagnostiek

De differentiaaldiagnostiek van het AIWS en haar afzonderlijke symptomen behelst een drietal niveaus van conceptualisatie. Ten eerste dient men de symptomen te onderscheiden van andere positieve waarnemingsstoornissen, zoals hallucinaties en illusies. Ten tweede dient men vast te stellen in welk kader de symptomen voorkomen. In **TABEL 1** zagen wij dat vele diagnosen mogelijk zijn. Ten derde dienen we de vraag te beantwoorden of de gediagnosticeerde aandoening ook in etiologische zin verantwoordelijk kan worden gehouden voor het mediëren van de symptomen. Omdat metamorfopsieën en andere vervormingen ook voorkomen bij gezonde personen in de algemene bevolking, kunnen situaties voorkomen waarin een aandoening wordt gediagnosticeerd die oorzakelijk niets te maken heeft met het ontstaan van het AIWS of waar de ingezette therapie de werkelijke oorzaak is.

## Behandeling en prognose

Het AIWS is in de meeste gevallen benigne: de symptomen verdwijnen vaak restloos; in een aantal gevallen na adequate behandeling, in andere spontaan. Bij aandoeningen met een recidiverend karakter, zoals migraine en epilepsie, plegen ze evenwel aanvalsgewijs terug te komen en ook bij encefalitiden is de prognose niet altijd gunstig. Daarom is het van belang om een eventueel therapievoorstel vooraf te laten gaan door grondige diagnostiek en goede voorlichting over het natuurlijke beloop van metamorfopsieën en andere vervormingen onder verschillende omstandigheden.

Indien behandeling noodzakelijk is, dan dient men deze te richten op de (vermoedelijke) onderliggende aandoening. In de praktijk wordt dan ook veelal behandeld met anti-epileptica, migraineproylactica, antivirale middelen of antibiotica. Antipsychotica worden zelden voorgeschre-

ven (een voorbeeld is te vinden in Losada-Del Pozo e.a. 2011) en dit wordt op grond van de literatuur ook weinig effectief geacht. Bij symptomen van het AIWS als comorbiditeit bij psychotische stoornissen is het bovendien zaak om rekening te houden met het feit dat antipsychotica deze soms kunnen induceren of verergeren door hun vermogen om de prikkel drempel voor epileptische activiteit te verlagen, zoals werd beschreven bij risperidon (Morehead 1997).

## Beperkingen

Het aantal gevalsbeschrijvingen over het AIWS is klein, zeker wanneer wij de recente stijging in het aantal artikelen hierover bezien in het licht van de exponentiële groei die het aantal wetenschappelijke artikelen (en tijdschriften) in zijn totaliteit heeft doorgemaakt in de afgelopen jaren. Desalniettemin doen studies in de algemene bevolking vermoeden dat het syndroom stelselmatig wordt ondergediagnosticeerd en dat individuele symptomen misschien nog wel vaker over het hoofd worden gezien. Dat het syndroom nagenoeg ontbreekt in belangrijke internationale classificaties is hier mogelijk debet aan. Ook het ontbreken van systematische epidemiologische studies is een groot gemis en onze kennis van de vele mogelijke etiologische en pathofysiologische mechanismen is nog zeer beperkt.

## CONCLUSIE

Sinds 1955 werden niet meer dan 169 gevalsbeschrijvingen gepubliceerd over het AIWS, maar de literatuur doet vermoeden dat dit slechts het topje van de ijsberg is. Hoewel geruststelling in de helft van de gevallen voldoende lijkt te zijn, dient men, zeker bij vermoeden van een centrale origine van de symptomen, aanvullende diagnostiek te verrichten in de vorm van bloedonderzoek, een elektro-encefalogram en een MRI van het brein. Nader wetenschappelijk onderzoek is nodig om zicht te krijgen op de prevalentie van het AIWS en de samenhang ervan met etiopathofysiologische mechanismen (die mogelijk overlappen met die van door middelengebruik geïnduceerde persisterende perceptiestoornissen, de HPPD). Maar ook nu al is het goed mogelijk om met zorgvuldige diagnostiek een nog deels verborgen groep patiënten aan een correcte diagnose en vervolgens aan een succesvolle behandeling te helpen.

## LITERATUUR

- Abe K, Oda N, Araki R, Igata M. Micropsia, micropsia, and episodic illusions in Japanese adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 493-6.
- Abe K, Suzuki T. Prevalence of some symptoms in adolescence and maturity: Social phobias, anxiety symptoms, episodic illusions and idea of reference. *Psychopathology* 1986; 19: 200-5.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
- Blom JD, Looijestijn J, Goekoop R, Diederer KMI, Rijkaart A-M, Slotema CW, e.a. Treatment of Alice in Wonderland syndrome and verbal auditory hallucinations using repetitive transcranial magnetic stimulation. A case report with fMRI findings. *Psychopathology* 2011; 44: 337-44.
- Blom JD, Sommer IEC, Koops S, Sacks OW. Prosopometamorphopsia and facial hallucinations. *Lancet* 2014; 384: 1998.
- Bonnier P. L'aschématie. *Rev Neurol* 1905; 13: 605-9.
- Brumm K, Walenski M, Haist F, Robbins SL, Granet DB, Love T. Functional magnetic resonance imaging of a child with Alice in Wonderland syndrome during an episode of micropsia. *J AAPOS* 2010; 14: 317-22.
- Bui E, Chatagner A, Schmitt L. Alice in Wonderland syndrome in major depressive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 352.
- Carmichael C. Wonderland revisited. *London Miscellany* 1996; 28: 19-28.
- Carroll L. *Alice's Adventures in Wonderland*. Londen: MacMillan; 1865.
- Ceriani F, Gentileschi V, Muggia S, Spinnler H. Seeing objects smaller than they are: Micropsia following right temporo-parietal infarction. *Cortex* 1998; 34: 131-8.
- Charcot J-M. *Leçons du Mardi à La Salpêtrière*. Policlinique 1888-1889. Paris: Lecrosnier & Babé; 1889.
- Coleman SM. Misidentification and non-recognition. *J Ment Sci* 1933; 79: 42-51.
- Deecke L, Mergner T, Plester D. Tullio phenomenon with torsion of the eyes and subjective tilt of the visual surround. *Ann NY Acad Sci* 1981; 374: 650-5.
- Eshel GM, Eyov A, Lahat E, Brauman A. Alice in Wonderland syndrome, a manifestation of acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 68.
- ffytche DH, Blom JD, Catani M. Disorders of visual perception. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1280-7.
- Gelb A, Goldstein K. Zur Psychologie des optischen Wahrnehmungs- und Erkennungsvorganges. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1918; 41: 1-141.
- Gencoglu EA, Alehan F, Erol I, Koyuncu A, Aras M. Brain SPECT findings in a patient with Alice in Wonderland syndrome. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 758-9.
- Kew J, Wright A, Halligan PW. Somesthetic aura: The experience of 'Alice in Wonderland'. *Lancet* 1998; 351: 1934.
- Kuo Y-T, Chiu N-C, Shen E-Y, Ho C-S, Wu M-C. Cerebral perfusion in children with Alice in Wonderland syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 105-8.
- Lahat E, Eshel G, Arlazoroff A. 'Alice in Wonderland' syndrome: A manifestation of infectious mononucleosis in children. *Behav Neurol* 1991; 4: 163-6.
- Lanska JR, Lanska DJ. Alice in Wonderland Syndrome: Somesthetic vs visual perceptual disturbance. *Neurology* 2013; 80: 1262-4.
- Lippman CW. Certain hallucinations peculiar to migraine. *J Nerv Ment Dis* 1952; 116: 346-51.
- Lipsanen T, Lauerma H, Peltola P, Kallio S. Visual distortions and dissociation. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 109-12.
- Litjens RP, Brunt TM, Alderlieste GJ, Westerink RH. Hallucinogen persisting perception disorder and the serotonergic system: A comprehensive review including new MDMA-related clinical cases. *European Neuropsychopharmacology* 2014; 24: 1309-23.
- Liu AM, Liu JG, Liu GW, Liu GT. 'Alice in Wonderland' syndrome: Presenting and follow-up characteristics. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 317-20.
- Losada-Del Pozo R, Cantarín-Extremera V, García-Peñas JJ, Duat-Rodríguez A, López-Marín L, Gutiérrez-Solana LG, e.a. Características y evolución de los pacientes con síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. *Rev Neurol* 2011; 53: 641-8.
- Morehead DB. Exacerbation of hallucinogen-persisting perception disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 327-8.
- Morland D, Wolff V, Diemann JL, Marescaux C, Namer JJ. Robin Hood caught in Wonderland: Brain SPECT findings. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 979-81.
- Podoll K, Robinson D. Lewis Carroll's migraine experiences. *Lancet* 1999; 353: 1366.
- Pötzl O. Die Optisch-Agnostische Störungen. Leipzig: Deuticke; 1928.
- Pötzl O. Über Anfälle vom Thalamustypus. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1943; 176: 793-800.
- Restak RM. Alice in migraineland. *Headache* 2006; 46: 306-11.
- Seitelberger F. Über Phantomscheinungen bei Thalamuserkrankungen. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb* 1952; 4: 259-65.
- Smith RA, Wright B, Bennett S. Hallucinations and illusions in migraine in children and the Alice in Wonderland syndrome. *Arch Dis Child* 2015; 100: 296-8.
- Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J* 1955; 73: 701-4.
- Veraguth O. Ueber Mikropsie und Makropsie. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1903; 24: 453-64.
- Willanger R, Klee A. Metamorphopsia and other visual disturbances with latency occurring in patients with diffuse cerebral lesions. *Acta Neurol Scand* 1966; 42: 1-18.
- Wilson SAK. Dysmetropsia and its pathogenesis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1916; 36: 412-44.
- World Health Organization. *The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*. Sixth Edition. Genève: World Health Organization; 2008.

## SUMMARY

# The Alice in Wonderland syndrome. What do we know after 60 years?

J.D. BLOM

**BACKGROUND** The Alice in Wonderland syndrome (AIWS) was conceptualised in 1955 as a group of distortions of visual perception, the body schema and the experience of time. Although 60 years have passed since then, very little is known yet about the syndrome. This is surprising since the AIWS has important diagnostic and therapeutic implications.

**AIM** To provide an overview of the literature on the AIWS.

**METHOD** For this review, a literature search was carried out in PubMed and the historical literature.

**RESULTS** The search yielded 70 papers with a total of 169 case descriptions. As these papers indicate, the AIWS has many causes, the main ones being neurological, infectious and substance-related; sometimes the causes are psychiatric. Among adults and elderly patients the disorders described are mainly neurological; among young people encephalitis is fairly common. Treatment needs to be directed at the (assumed) underlying condition, although in almost half of the cases the patient's main requirement is reassurance rather than treatment. Prevalence rates are unknown, but studies in the general population indicate that the symptoms of the AIWS occur more frequently than previously assumed.

**CONCLUSION** Clinical suspicion of an AIWS warrants careful auxiliary investigations and – whenever necessary – treatment. The AIWS should not be confused with schizophrenia spectrum disorders and other perceptual disorders, and it deserves to be included in the research agenda of international classifications such as the DSM and ICD.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 281-291

**KEY WORDS** body schema illusion, derealisation, macropsia, metamorphopsia, micropsia