

# Hvor stammer stemmerne fra?

- En teoretisk synopsis om det neurale grundlag for auditive verbale hallucinationer ved skizofreni

Denne opgave er på **14.628** anslag inklusiv mellemrum svarende til **6,1 normalsider**

---

**Udarbejdet af:** Maria Høj Larsen (nr. 835)

**Fag, niveau:** "Neuro for klinikere", KA, 2005-ordningen

**Afleveringsdato:** d. 20. maj 2008

**Vejleder:** Anders Gade

**Institut for Psykologi, Københavns Universitet**

# Indholdsfortegnelse

<b>1. Indledning</b>	<b>s. 2</b>
<b>2. Fænomenologisk beskrivelse af AVH</b>	<b>s. 3</b>
<b>3. Indre tale og fejlslagen selvmonitorering</b>	<b>s. 3</b>
<b>4. Corollary discharge</b>	<b>s. 4</b>
<b>5. Neurobiologisk grundlag for <i>corollary discharge</i>-dysfunktion</b>	<b>s. 5</b>
<b>6. Dopamin - en alternativ hypotese om grundlaget for AVH</b>	<b>s. 6</b>
<b>7. Perspektiverende konklusion</b>	<b>s. 7</b>
<b>8. Referenceliste</b>	<b>s. 8</b>
<b>9. Selvvalgt litteratur</b>	<b>s. 9</b>

# 1. Indledning

Skizofreni er samfundsmæssigt den mest alvorlige sindslidelse og har en prævalens på ca. 0,5% (Hemmingsen et al., 2006). Forstyrrelsen og det dertil knyttede symptommønster er yderst differentieret med store interindividuelle forskelle, og man taler derfor om *et skizofrent spektrum* omfattende både skizofrenierne og såkaldte skizotypale tilstande<sup>1</sup> (ICD F20-21). Symptomerne opdeles typisk i hhv. negative og positive symptomer. De negative symptomer repræsenterer tab eller deficit – eksempelvis *anhedonia*, *alogia* og *avolition* (Breier, 2004; Nolen-Hoeksema, 2007). De positive symptomer repræsenterer derimod tilførslen af eksempelvis usædvanlige perceptioner, tanker og handlinger såsom hallucinationer og vrangforestillinger (Ibid.). Den skizofrene patient har ved hallucinationer oplevelsesindhold med sansepræg uden relevant sensorisk påvirkning – dvs. perception uden objekt (Hemmingsen et al., 2006; McKenna, 2007).

Hallucinationer kan ytre sig i alle sansemodaliteterne, men hyppigst forekommende er dog hørehallucinationer, hvoraf de auditive verbale hallucinationer (AVH) i 3. person er særligt interessante, eftersom disse udgør et såkaldt *førsterangssymptom* og opleves af op imod 74% af skizofrenipatienter (Nayana & David, 1996). Ved førsterangssymptomerne, som er patognomoniske for skizofreni, oplever patienten forstyrrelser i jeg-afgrænsningen givende sig til udtryk i usikkerhed om, hvorvidt tanker, følelser og handlinger er ens egne (Hemmingsen et al., 2006; Breier, 2004). Selvom subvokal muskelaktivitet målt under AVH antageligvis er evidens for at stemmerne er selvskabte (Halligan & David, 2001), oplever den skizofrene patient altså stemmerne som fremmede. Formålet med denne synopsis er at undersøge, hvad denne henførelse af stemmer skyldes med udgangspunkt i en teoretisk undersøgelse af det neurale grundlag for AVH.

Synopsen er disponeret således, at jeg med afsæt i en fænomenologisk beskrivelse af AVH vil redegøre for *indre tale* og fejlslagen *selv-monitorering* heraf som den fundamentale psykologiske mekanisme bag AVH. Dernæst følger en diskussion af muligheden for dysfunktion i *corollary discharge-mekanismen* som den kognitive proces bag fejlslagen selv-monitorering samt det neurobiologiske grundlag herfor. Afslutningsvis diskuteres muligheden for uregelmæssigheder i dopaminsystemet som grundlag for AVH, inden trådene samles i konklusionen.

---

<sup>1</sup> Den skizotypale tilstand betragtes som en subklinisk form for skizofreni uden dominerende psykotiske symptomer (Hemmingsen et al., 2006).

## 2. Fænomenologisk beskrivelse af AVH

Som nævnt opleves AVH hyppigt i forbindelse med skizofreni, men symptomets udformning synes ligeså differentieret som det samlede symptom mønster. Frekvensen af AVH kan således variere fra en enkelt episode til vedvarende og overvældende oplevelser, og formen kan variere fra utydelig mumlen til udførlige samtaler involverende adskillige parter. Stemmernes kilde kan være ulokaliserbar, stamme fra et særligt punkt i rummet eller opleves som værende inde i hovedet. Indholdsmæssigt er de skizofrene stemmer typisk nedsættende, men de kan også opleves som observerende, bekræftende, opmuntrende eller diskuterende. Således kan stemmerne antage kommenterende 3. persons former eller imperative former, hvor handlemåder påbydes patienten (McKenna, 2007).

Det er karakteristisk for AVH, at de opleves som *fremmede* for patienten i den forstand, at denne ikke oplever dem som intenderede eller selvgenerede, men derimod invaderende og ukontrollerbare. Stemmen i AVH er således heller ikke patientens egen, men kan både være af ukendt oprindelse eller tilknyttet eksempelvis et familiemedlem eller andre for patienten kendte personer. Lidt paradoksalt erkender patienten hyppigt, at selvom stemmerne ikke tilhører ham selv, er de heller ikke tilgængelige for andre (Nayani & David, 1996). Trods den fundamentale fremmedhed som karakteriserer AVH, oplever patienten altså alligevel en form for ejerskab over stemmerne, idet han erkender, at stemmerne trods manglende selvgenerering er interne og tilhørende ham selv – *”the hallucinator misattributes the source of his experiences, he does not disown them”* (Nayani & David, 1996, s. 347). Grunden til denne anerkendelse af ejerskab kan være den tilsyneladende intimitet som karakteriserer relationen mellem patienten og hans ”stemmer”, som typisk kender patientens tanker, planer og hemmeligheder (Ibid.).

## 3. Indre tale og fejlslagen selvmonitorering

Ifølge Fernyhough & Jones (2007) er AVH relateret til anormalitet i patientens indre tale. Definitionen af den indre tale er hentet hos Vygotsky, som anså funktionen som et endemål for en udviklingsproces, hvor eksterne diskurser gradvist internaliseres som grundlag for verbale tanker. Vygotskys (1931) antagelse om den indre tale udgør en del af en bredere teori om de højere mentale processers sociale oprindelse, hvor de først udvikles mellem individer på et interpsykologisk plan, og senere integreres på et intrapsykologisk plan som en internaliseret version af den tidligere eksterne funktion (Fernyhough & Jones, 2007). Den indre tales dialogiske struktur skyldes ifølge

denne teori, at barnet udvikles i samspil/dialog med omverdenen – ”*Mental dialogue is an internal version of the interplay of perspectives that take place between individuals on the external plane*” (Ibid, s. 147).

Den eksternaliserede og intersubjektive dialog som internaliseres hos barnet er en essentiel komponent i udviklingen af selvregulering af adfærd og kognition hos barnet, hvor den dialogiske struktur sikrer, at både et spørgende, rådgivende og instruerende perspektiv kan indtages (Ibid.). I henhold til den fænomenologiske beskrivelse af AVH's karakter kan både imperative og 3.persons stemmer således forklares ud fra antagelsen om AVH som en form for indre tale. Men spørgsmålet om, hvorfor den indre tale henføres til en fremmed kilde, står stadig hen i det uvisse. Ifølge Frith (1992) kan man i forklaringen heraf tale om fejlslagen selvmonitorering, hvor patienten misattribuerer den selvgenererede indre tale til en anden kilde. En forklaring på dette kan muligvis findes i begrebet om *corollary discharge* (Frith, 1992).

#### **4. Corollary discharge**

I 1886 observerede Helmholtz, at hvis man skubber på øjeæblet, synes det som om verden bevæger sig, hvorimod den forekommer stabil ved naturlige øjenbevægelser (Frith, 1992). Dette skyldes ifølge Teuber, at når bevægelse igangsættes, sendes dels et motorisk signal, som forårsager bevægelsen, og dels et varslende signal om, at bevægelsen vil forekomme (Kolb & Whishaw, 2003). Det varslende signal udebliver, når øjnene bevæges mekanisk og verden synes i bevægelse, men når et motorisk signal bevæger øjnene, afføder det varslende signal stillestående omgivelser (Ibid.). Motoriske handlinger ledsages altså af en *effeent kopi*, som sender et varslende signal – *corollary discharge* - til den sensoriske cortex signalerende, at de forestående fornemmelser er selvgenererede. I sin simpleste form fungerer *corollary discharge*-mekanismen som en undertrykkelse af perceptioner opstået på baggrund af selvinitierede handlinger, og ud over at fungere som baggrund for indlæring og finjustering af bevægelse tillades således også en automatisk distinktion mellem hhv. internt og eksternt generede perceptioner (Ford, 2005). Således foreslås det, at hvis en *effeent kopi* af det intenderede motoriske taleproducerende signal ikke sender et varslende og inaktiverende signal til den auditive sensoriske cortex, kan patienten have vanskeligt ved at skelne mellem sine egne tanker (indre tale) og eksternt generede stemmer resulterende i misattribuering af kilder og AVH.

## 5. Diskussion af neurobiologisk grundlag for *corollary discharge*

Flere undersøgelser er gennemført for at finde evidens for teorien om en dysfunktionel *corollary discharge*-mekanisme som grundlag for AVH. En sandsynlig hypotese er, at der er tale om en manglende funktionel forbindelse mellem frontale områder, som igangsætter handlinger, og posteriore områder, som perciperer effekterne heraf (Frith, 1996). Den strukturmæssige lokalisering og det funktionelle mønster er søgt bekræftet i billeddannelses-studier, som har vist aktivering i Brocas område og temporallapstrukturer under AVH, hvilket tolkes som et udtryk for manglende *corollary discharge* fra motoriske områder og deraf følgende manglende deaktivering af de sensoriske områder i temporallappen herunder Wernickes område (Dirks et al., 1999; Shergill et al., 2000 citeret i Ford et al., 2005). Disse studier er dog baseret på funktionelle dynamiske billeddannelsesteknikker, hvor målingerne er indirekte, idet de baseres på ændringer i den regionale blodgennemstrømning og ikke specifik neuronaktivitet. Ændringer i blodgennemstrømning tager op til 3-5 sekunder og afhængigheden af det fysiologiske signal påvirker derfor metodens temporale opløsning (Kolb & Whishaw, 2003). Dertil kommer, at man i disse studier har forsøgt at 'indfange' symptomet under målingerne, og således forladt sig på patientens evne til korrekt tidsmæssig angivelse og verbalisering af AVH. Om end disse faktorer skaber *støj* i resultaterne, må det dog formodes at et groft aktiveringsmønster er afdækket med en vis pålidelighed.

Ford et al. (2007) har forsket i en mere specifik tidsmæssig kortlægning af *corollary discharge* med EEG og ERP målinger, hvor den temporale gradient er væsentligt stærkere. Undersøgelsen byggede på den grundantagelse, at hvis *corollary discharge*-mekanismen involverer selvkoordineret kommunikation mellem motoriske områder og sensoriske systemer, så bør forøget neural synkronicitet kunne spores *før* udførelsen af motoriske handlinger såsom tale. EEG-målingerne viste en sådan øget synkronicitet mellem hhv. sprogproducerende og perciperende områder 150ms før udtale både hos kontrolgruppen og patienterne, dog med et svagere signal hos patientgruppen. Styrken af neural synkronicitet fandtes endvidere at korrelere med *NI suppression* i ERP-målingerne, således at en svagere neural synkronicitet hos patientgruppen var relateret til en forringet undertrykkelse i sensoriske områder umiddelbart før tale, hvilket tolkes som en bekræftelse af *corollary discharge*-dysfunktion ved AVH.

Sammenlignet med de hæmodynamiske studier har disse ERP-målinger en væsentligt stærkere temporal opløsning, men potentialernes oprindelse kan kun lokaliseres meget groft, og selvom et tidsmæssigt aktiveringsmønster afbilledes godt, er processerne svære at lokalisere. Perspektiver for

fremtidige undersøgelser af corollary discharge må være frembringelse af konvergerende evidens baseret på multimetodiske undersøgelser herunder også enkeltcelle-afledninger på dyr - og måske i fremtiden på en patientgruppe med AVH – for en optimal temporal og spatial gengivelse. Indtil da vil hypotesen om en corollary discharge funktion have svært ved at overskride et hypotetisk niveau.

## 6. Dopamin - en alternativ hypotese om grundlaget for AVH

Ovenstående beskrivelse af dysfunktion i corollary discharge-mekanismen som grundlag for AVH er en teoretisk opstillet hypotese, som er forsøgt underbygget uden afgørende evidens. En alternativ forståelse af mekanismerne bag AVH bunder i en mere induktiv tilgang, hvor to samtidige observationer i 1960'erne har ført til udviklingen af *dopamin-hypotesen* (Frith, 1992, Mckenna, 2007, Kapur, 2003). Den første af disse var observationen af den antipsykotiske virkning af neuroleptiske psykofarmaka, som blokerer dopaminreceptorer, mens den anden observation var opdagelsen af de psykoseinducerende effekter af amfetamin, som forårsager frigørelse af dopamin. Den umiddelbare udledning heraf var, at eksessiv cerebral dopaminerg aktivitet affødte de psykotiske symptomer ved skizofreni såsom AVH (Ibid.). Hypotesen har imidlertid været stærkt kritiseret bl.a. på grund af spekulative konklusioner om kausale sammenhænge, og det vides eksempelvis ikke om hypersensitive dopaminreceptorer hos skizofrene patienter er en årsag til eller konsekvens af deres sygdom (Frith, 1992).

Kapur (2003) tilførte imidlertid dopaminhypotesen nyt liv, idet han med udgangspunkt i dopamins dokumenterede rolle i belønning og forstærkning opstillede *the aberrant-saliency hypothesis*, hvor det antages, at eksessiv dopamin inducerer psykoselignende symptomer grundet skærpelse af sanser. Ideen er, at dysfungerende dopamintransmission ved psykose leder til stimulus uafhængig dopaminudskillelse, hvilket afføder, at interne repræsentationer og eksterne objekter fremstår usædvanligt fremtrædende. Perspektivet er interessant, men Kapur giver ingen dybere forklaring på, hvad der udløser den stimulusafhængige dopaminudskillelse, og man efterlades igen med en hypotese, der ikke er falsificeret, men som stadig savner eksplicitering og empirisk evidens.

Hverken corollary discharge-hypotesen eller dopamin-hypotesen synes altså at kunne give en udtømmende forklaring på det neurale grundlag for AVH hver for sig. Det er imidlertid muligt, at de ikke gensidigt udelukker hinanden, men måske kan komplementere hinanden i en integreret forståelse af AVH. Dysfungerende corollary discharge afføder manglende inaktivering i sensoriske dele af cortex med efterfølgende overaktivering, hvilket netop også er en af konsekvenserne i

dopaminhypotesen. Uanset om dette perspektiv er korrekt, så tyder det ikke desto mindre på, at kortlægningen af et komplekst symptom som AVH kræver komplekse forklaringer, hvor adskillige processer er impliceret.

## 7. Perspektiverende konklusion

Med udgangspunkt i en fænomenologisk beskrivelse af AVH som *fremmede* men stadig *tilhørende* patienten, er der redegjort for, hvorledes fejlslagen selvmonitorering af indre tale kan føre til AVH. Patientens oplevelse af de selvgenererede verbaliserede tanker som fremmede kan skyldes dysfunktion i corollary discharge, som i forhold til den auditive sansemodalitet består af en efferent kopi af det udløsende motoriske signal sendt fra motoriske (Brocas område) til sensoriske (Wernickes område) cortex umiddelbart før (indre) tale initieres, således at sensorisk aktivitet undertrykkes og internt genererede stimuli kan skelnes fra eksterne. Evidens herfor er forsøgt fundet i studier med hhv. funktionelle dynamiske billeddannelsesteknikker og elektrofysiologiske målinger, men metodernes temporale og spatiale begrænsninger gør det svært at hæve teorien om dysfungerende corollary discharge bag AVH over et hypotetisk niveau. Dopamin-hypotesen, som udgør en alternativ forklaring på AVH, postulerer at eksessiv dopaminerg aktivitet inducerer psykoselignende symptomer grundet skærpede sanser, og det er muligt, at denne forklaring kan supplere dysfungerende corollary discharge i en integreret forståelse af det komplekse symptom.



## 8. Referenceliste

Titler markeret med \* er pensumlitteratur.

- \* Breier, A. (2004) Diagnostic classification of the psychoses: historical context and implications for neurobiology. IN: D.S. Charney & E.J. Nestler (Eds.), (2<sup>nd</sup>ed). *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press.
- David, A. S. & Cutting, J. C. (eds.) (1997) *Neuropsychology of Schizophrenia*. Psychology Press. An Imprint of Erlbaum (UK) Taylor & Francis. S. ???
- Ford, J. Mathalon, D.H. (2005) Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: Can it explain auditory hallucinations? IN: *International Journal of Psychophysiology* 58. 179-189 (11 ns)
- Ford, J., Roach, B.J., Faustman, W.O. & Mathalon, D.H. (2007) Synch Before You Speak: Auditory Hallucinations in Schizophrenia. IN: *American Journal of Psychiatry* 164:3. 458-466 (9 ns)
- Frith, C.D. (1992) *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Essays in Cognitive Psychology. Psychology Press. Taylor & Francis Group. Hove and New York.
- Frith, C. (1996) Neuropsychology of schizophrenia – what are the implications of intellectual and experimental abnormalities for the neurobiology of schizophrenia? IN: *British Medical Bulletin* 52 (no. 2) 618-626 (9 ns)
- \* Halligan, P.W. & David, A.S. (2001) Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 209-215.
- Hemmingsen, R., Parnas, J., Gjerris, A., Reisby, N. og Kragh-Sørensen, P. (2006) *Klinisk psykiatri*. 2. udgave. Munksgaard Danmark.
- Jones, S.R & Fernyhough, C. (2007) Neural correlates of inner speech and auditory verbal hallucinations: A critical review and theoretical integration. IN: *Clinical Psychology Review* 27. 140-154 (15 ns)
- Kolb, B. Wishaw, I.Q. (2003) *Fundamentals of Human Neuropsychology*. (5<sup>th</sup> ed.). Worth Publishers.
- McKenna, P.J.(2007) *Schizophrenia and Related Syndromes*. (2<sup>nd</sup>ed.) Routledge. Taylor & Francis Group. London and New York. S. ????
- Nayani, T. & David, A. (1996) The Neuropsychology and Neurophenomenology of Auditory Hallucinations. IN: Pantelis, C et al. (eds.) *Schizophrenia – a Neuropsychological Perspective*. Wiley. S. 345-372 (28 ns)
- Nolen-Hoeksema, S. (2007) *Abnormal Psychology*. 4th edition. McGraw-Hill international edition. (kapitel 11).