

Reactie op 'Genderspecificiteit in de psychiatrie'

Met interesse las ik het themanummer *Psychiatrie en gender*. Ik zou enige nuancering willen toevoegen aan het redactioneel 'Genderspecificiteit in de psychiatrie' (Nicolai & Heeren 2002). In de introductie van dit artikel wordt gesteld dat er duidelijke anatomische verschillen zijn tussen (gezonde) mannelijke en vrouwelijke hersenen. Zo wordt genoemd dat de links-rechtsverschillen bij mannen meer uitgesproken zijn dan bij vrouwen. Ook zouden vrouwen een breder corpus callosum hebben en zouden de frontale en temporale gebieden van het vrouwelijke brein een hogere neuronale dichtheid hebben dan die van het mannelijk brein. Tevens wordt gesteld dat deze sekseverschillen het gevolg zijn van de invloed van testosteron.

Sekseverschillen in de anatomie van het centraal zenuwstelsel zijn in te delen in verschillen die direct met voortplantingsgedrag te maken hebben en verschillen die niet primair met seksueel gedrag te maken hebben. Binnen de eerste categorie vallen de dimorfismen van het preoptisch-antérieure gebied van de hypothalamus, de bedkern van de stria terminalis en de nucleus suprachiasmaticus. Dimorfismen in de tweede categorie, niet gerelateerd aan voortplantingsgedrag, worden vaak in verband gebracht met verschillen in cognitie. Een subtiel, maar consistent sekseverschil is aangetoond voor cognitie, waarbij mannen beter presteren op visuospatieële taken en vrouwen beter op verbale taken (Kimura 2000). Dit verschil in cognitieve vaardigheden doet enigszins denken aan de specialisatie van de hersenhelften, waarbij de linkerhersenhelft gespecialiseerd is in taal en de rechter in visuospatieële functies. Een sekseverschil in lateralisatie van de hersenen zou deze verschillen in cognitie dus mooi kunnen verklaren. Enkele onderzoeken meldden inderdaad dat het temporale taalgebied bij mannen een sterkere asymme-

trie vertoont dan bij vrouwen, maar deze bevinding wordt niet consistent gerapporteerd (overzicht in Kimura 2000, hoofdstuk 10).

Hetzelfde geldt voor een grotere midsagittale doorsnede van het corpus callosum bij vrouwen. Ook dit wordt in sommige onderzoeken wel, maar in evenzoveel onderzoeken niet gevonden (overzicht in Driesen & Raz 1995). Een hoger percentage grijze stof in de frontale en temporale taalgebieden bij vrouwen werd inderdaad in één onderzoek gerapporteerd (Schlaepfer e.a. 1995), maar is sindsdien nog niet gerepliceerd.

Bij deze onderzoeken valt verder op dat er, zoals bij de meeste onderwerpen het geval is, sprake is van een duidelijke publicatiebias. Onderzoeken met positieve bevindingen hebben meestal maar weinig mensen ingesloten, terwijl onderzoeken met negatieve bevindingen (blijkbaar) alleen gepubliceerd worden als er veel breinen gemeten zijn. Wanneer deze onderzoeken tezamen beschouwd worden, is nog niet bewezen dat er een duidelijk biologisch substraat is voor de sekseverschillen in cognitie.

Ook wat betreft de oorzaak van de eventuele sekseverschillen in de anatomie is nog geen consensus bereikt. In enkele onderzoeken wordt een positieve associatie tussen prenatale blootstelling aan hoge androgeenspiegels en lateralisatie (Resnick e.a. 1986) gevonden, in andere een negatieve (Schachter 1994; Nass e.a. 1987) en in sommige helemaal geen (Helleday e.a. 1994; Smith & Hines 2000). Ook hiervoor lijkt het dus te vroeg om tot definitieve uitspraken te komen. Zolang seksegerelateerde dimorfismen in de gezonde populatie niet eenduidig aangetoond zijn, lijkt enige terughoudendheid op zijn plaats om verschillen in cerebrale asymmetrie als substraat te beschouwen voor de verschillen tussen mannen en vrouwen in prevalentie en beloop van psychiatrische stoornissen.

I. SOMMER

Afdeling schizofrenie UMC Utrecht

LITERATUUR

- Driesen, N.R., & Raz, N. (1995). The influence of sexe, handedness and age on corpus callosum morphology. A meta-analysis. *Psychobiology*, 23, 240-247.
- Helleday, J., Siwers, B., Ritzén, E.M., e.a. (1994). Normal lateralization for handedness and ear advantage in a verbal dichotic listening task in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Neuropsychologia*, 32, 875-880.
- Kimura, D. (2000). *Sex and Cognition*. Cambridge Massachusetts: The MIT Press.
- Nass, R., Baker, S., Speiser, P., e.a. (1987). Hormones and handedness: left-hand bias in female congenital adrenal hyperplasia patients. *Neurology*, 37, 711-715.
- Nicolai, N.J., & Heeren, Th.J. (2002). Genderspecificiteit in de psychiatrie [Redactioneel]. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 363-366.
- Resnick, S., Gottesmann, I., Berenbaum, S., e.a. (1986). Early hormonal influences on cognitive functioning in congenital adrenal hyperplasia. *Developmental Psychology*, 22, 191-198.
- Schachter, S.C. (1994). Handedness in women with inrauterine exposure to diethylstilbestrol. *Neuropsychologia*, 32, 619-623.
- Schlaepfer, T.E., Harris, G., Tien, A.Y., e.a. (1995). Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatric Research*, 61, 129-135.
- Smith, L.L., & Hines, M. (2000). Language lateralization and handedness in women prenatally exposed to diethylstilbestrol (DES). *Psychoneuroendocrinology*, 25, 497-512.

ANTWOORD aan Sommer

In tijden waarin vrouwen in maatschappelijke zin of in aantal in bepaalde professies oprukken, zien we ook in de wetenschap de neiging tot de maximalisatie van de verschillen tussen mannen en vrouwen, vaak met een beroep op 'de biologie'. Dit was het geval aan het einde van de negentiende eeuw en we zien hetzelfde fenomeen op dit moment, getuige de populariteit van boeken als *Mannen komen van Mars en vrouwen van Venus*. De tegenreactie is altijd geweest om de verschillen te verkleinen, zo niet te ontkennen. In naam van biologische verschillen zijn namelijk in het verleden heel wat onrechtvaardigheden in het leven

geroepen. Laveren tussen overeenkomsten en verschillen heeft dus altijd een politiek-ideologische lading en het is goed je daar zo veel mogelijk van bewust te zijn. Maar soms zijn er – kleine – verschillen, waarmee je in de praktijk van de psychiatrie rekening mee moet houden.

In reactie op Sommers zinvolle en heldere bijdrage willen we twee opmerkingen maken.

Over de lateralisatie van de hersenhelften ten eerste, is inderdaad het laatste woord nog niet gezegd (zie ook Solms & Turnbull 2002). Lang werd de linkerhersenhelft gelijkgesteld aan taal en analytisch denken, dus aan 'mannelijkheid' en werd de rechter geassocieerd met beelden, emoties, holistische en ruimtelijke perspectieven, dus met 'vrouwelijk'. Gelukkig kunnen we die onzin achter ons laten. Zoals deze dichotomie zijn zin heeft verloren, heeft ook het metaforische taalgebruik van 'dominantie' van hersenhelften aan betekenis ingeboet. Bijna elke mentale functie is van functionele bijdragen van beide hemisferen afhankelijk. Het enige dat wel vast lijkt te staan, is dat sommige taalprocessen bij mannen anders verlopen dan bij vrouwen. Bij vrouwen bestaat de tendens tot bilaterale activering, bij rechtshandige mannen is linksactivering het prominente patroon (Darlington 2002). Mannen blijken ook kwetsbaarder voor afasie bij beschadigingen in de linkerhemisfeer, mogelijk omdat afasie bij mannen meest gecorreleerd is aan beschadigingen in het achterste gedeelte van de hersenen. We weten ook dat jongens vaker dyslectisch zijn dan meisjes en kwetsbaarder voor vroege ontwikkelingsstoornissen en dat is dan ook wat we stelden. Taal, gedrag en bewustzijn zijn bij de mens volledig verweven. Verder ging onze conclusie niet.

Ten tweede stelt Sommer dat wij deze verschillen in cerebrale asymmetrie tussen mannen en vrouwen als substraat beschouwen voor prevalentieverschillen van psychiatrische stoornissen. Dat doen wij dus expliciet niet. Wij wijzen vooral op de verschillen in vroege ontwikkeling die voor een groot deel bepaald worden door de kwaliteiten van de hechting. We kunnen echter

ook niet om een aantal gegevens heen: prevalentie en beloop – ook gecorrigeerd voor genderbias – vertonen verschillen. Monocausale verbanden leggen we niet. Uiteindelijk gaat het om een cascadijsch proces, waarbij kleine verschillen door de reactie en verwachtingen die ze oproepen, een bepaald divergent beloop kunnen krijgen, kwetsbaarheden en beschermende factoren anders komen te liggen en ‘strange attractors’ als cultuur en levensomstandigheden hun invloed uitoefenen op dynamische en instabiele systemen.

N.J. NICOLAI

TH.J. HEEREN

LITERATUUR

- Darlington, C. (2002). *The female brain*. London: Taylor & Francis.
 Solms, M., & Turnbull, O. (2002). *The brain and the inner world*. New York: Other Press.

Reactie op ‘Stemmingsstoornissen tijdens de zwangerschap en de postpartumperiode’

In het interessante themanummer ‘Psychiatrie en gender’ hebben wij een artikel over het gebruik van psychofarmaca tijdens zwangerschap en lactatie node gemist. Als psychiaters (in opleiding) in een algemeen ziekenhuis worden wij zeer regelmatig geconfronteerd met zowel vooroordelen als een beperkte kennis hierover, bij patiënten, huisartsen, alsook collega’s.

In het artikel van Knoppert-van der Klein e.a. (2002) wordt er enige aandacht aan besteed, maar naar ons idee onvoldoende. Ook beschouwen wij de informatie in de tabel bij het artikel als misleidend, omdat zij naar ons idee nu reeds verouderd is. De auteurs melden literatuur te hebben gezocht met als trefwoorden *pregnancy, psychopharmacotherapy en lactation*, tot september 2000. Een snelle raadpleging van Medline voor artikelen met deze of verwante trefwoorden, gepubliceerd na deze datum, levert al direct meer dan honderd artikelen. Daarbij vindt men vele

artikelen over het ongecompliceerde gebruik van andere selectieve serotonineheropnameremmers dan fluoxetine, met name paroxetine en sertraline, maar ook andere moderne antidepressiva als moclobemide en nefazodon. Voorts zouden wij nogmaals expliciet willen benadrukken dat de schade die een onbehandelde depressie aan een ongeboren of pasgeboren kind kan toebrengen vrijwel zeker veel groter is dan de eventuele, nog immer grotendeels onbekende, risico’s van behandeling met een antidepressivum. Nog op de laatste bijeenkomst van de American Psychiatric Association werd dit benadrukt door de Amerikaanse expert op dit terrein, psychiater Stowe. Zijn hoofdstuk in het boek van Schatzberg & Nemeroff biedt een schat aan basale kennis met betrekking tot dit onderwerp (Stowe & Nemeroff 1998).

Ook geldt voor de antipsychotica dat door de gedateerde zoektermijn een schat aan informatie is gemist over ongecompliceerd gebruik van atypische antipsychotica als olanzapine en risperidon tijdens de zwangerschap.

Tot slot een laatste, zeer expliciete waarschuwing van Stowe: Van alle psychofarmaca zijn de stemmingsstabiliserende middelen valproïnezuur en carbamazepine het gevaarlijkst: niet alleen geven zij de meeste kans (tot ongeveer 5%) op ernstige complicaties voor de vrucht, tevens treden deze complicaties (defecten bij sluiting van de neurale buis) al zo vroeg in de zwangerschap op, dat het kwaad meestal al is geschied voor de betrokken patiënte weet dat ze zwanger is.

A. BAKKER

E.J.M. PETERS

LITERATUUR

- Knoppert-van der Klein, E.A.M., van Vliet, I.M., Kölling, P., e.a. (2002). Stemmingsstoornissen tijdens de zwangerschap en de postpartumperiode. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 397-402.
 Stowe, Z.N., & Nemeroff, C.B. (1998). Psychopharmacology during pregnancy and lactation. In Schatzberg, A.F., & Nemeroff, C.B. (Red.), *The American Psychiatric Textbook of Psychopharma-*

cology (pp. 823-837). Washington DC: American Psychiatric Press.

ANTWOORD aan Bakker en Peters

Graag willen wij de collega's Bakker en Peters danken voor hun reactie op ons artikel. Wij zijn het volkomen met hen eens dat niet genoeg benadrukt kan worden dat voor- en nadelen van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap goed afgewogen moeten worden. Zoals de Amerikanen zeggen: 'no decision is risk free' of 'no decision is perfect'. We moeten als artsen/psychiaters onze patiënten voorlichten en begeleiden in het maken van keuzen. Een angstige of depressieve moeder is slecht voor de foetus/baby, mogelijk ontstaan er zelfs verstoringen in de HPA-as van het kind, zoals dierexperimenteel onderzoek uitwijst. Deze effecten dienen afgewogen te worden tegen de risico's van farmacotherapie, ook al is daar een beperkte hoeveelheid gegevens over. Een zorgvuldige afweging bij iedere patiënte is dan ook het devies, met goede en actuele informatie aan alle betrokkenen. Dit is ook duidelijk de boodschap van het artikel. Duidelijk is ook gesteld dat patiënten niet zomaar overgezet moeten worden op een middel uit de tabel. Er lijkt echter weinig discussie over een voorkeur voor haloperidol als antipsychoticum tijdens de zwangerschap (Garbis-Berkvens e.a. 2002). Over de nieuwere middelen zoals olanzapine (in 2000 een artikel met 23 prospectieve zwangerschappen zonder duidelijke problemen; Goldstein e.a. 2000) en risperidon is nog te weinig bekend om een uitspraak te kunnen doen over de veiligheid, zo melden ook de collega's werkzaam bij de Teratologie Informatie Service (Garbis-Berkvens e.a. 2002). Hetgeen natuurlijk ook weer niet wil zeggen dat iemand met een van deze middelen niet zwanger zou mogen worden als voor- en nadelen goed afgewogen zijn. Wel werd onlangs in het *American Journal of Psychiatry* (Koren e.a. 2002) gemeld dat het gebruik van atypische antipsychotica tijdens de zwangerschap een hoger risico

geeft van neuralebuisdefecten bij het kind door een lage intake van foliumzuur en door de bij deze middelen optredende adipositas. Hierbij kan bedacht worden dat het zinnig zou zijn wat betreft foliumzuur net zo te handelen als bij de anticonvulsiva. Wat betreft de stemmingsstabilisatoren verdient lithium de voorkeur zoals vermeld in de tabel, maar feit is dat niet iedereen hier goed op reageert of het kan verdragen. Alternatieven als valproïnezuur en carbamazepine geven meer kans op aangeboren afwijkingen (met name spina bifida), maar dit wil niet zeggen dat vrouwen die deze middelen met goed resultaat gebruiken niet zwanger zouden mogen worden tijdens gebruik van deze middelen (vergelijk patiënten met epilepsie). Ook hier is weer het afwegen van keuzen van belang. Belangrijk is op te merken dat de kans op spina bifida verkleind kan worden door het al een maand (lieft 2 maanden) voor de conceptie tot 8 (à 12) weken na de laatste menstruatie (periode van de organogenese) gebruiken van 5 mg foliumzuur per dag (normaliter wordt tegenwoordig 0,5 mg foliumzuur aangeraden bij alle vrouwen die zwanger willen worden). Ook is prenataal onderzoek middels vruchtwaterpunctie en echografie mogelijk. Over de antidepressiva valt het meest te zeggen. Bakker & Peters stellen terecht dat er vele artikelen te vinden zijn over het ongecompliceerde gebruik van andere selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en andere moderne antidepressiva tijdens de zwangerschap. Toch zijn ons geen gegevens bekend (wij zien ze graag tegemoet) waaruit blijkt dat het aantal dergelijke onderzochte zwangerschappen de hoeveelheid prospectief onderzochte geregistreerde fluoxetinezwangerschappen overtreft. Van de verschillende farmaceutische industrieën die wij hiernaar vroegen, kregen wij alleen de artikelen die wij al kenden met het bekende grote verschil in aantallen. Op het congres van de American Psychiatric Association van afgelopen mei 2002 meldde Cohen, een autoriteit op het gebied van de perinatale psychiatrie, met vele artikelen hierover op zijn naam in gerenommeerde tijdschrif-

ten, dat de voorkeur uitgaat naar fluoxetine, citalopram (waarbij op grond van de verzameling van de gegevens wat vraagtekens kunnen worden gezet) en tricyclische antidepressiva. Natuurlijk is het niet aan te raden iemand zomaar over te zetten van met name paroxetine en sertraline op fluoxetine, maar er kan niet gesteld worden dat als het ene SSRI goed uit de bus komt, het andere dat ook zal doen wat betreft gebruik tijdens de zwangerschap. Retrospectief verzamelde gegevens kunnen een geheel verkeerde indruk geven over de (on)veiligheid van een middel, zoals gezien is bij het lithiumbabyregister. Hierbij werd zelfs een tijdlang (achteraf) onterecht aan carbamazepine de voorkeur gegeven boven lithium. Gelukkig lijkt het erop dat de meeste psychofarmaca (op de anticonvulsiva na) niet zo schadelijk zijn tijdens de zwangerschap, maar bedacht moet worden dat er weinig goed onderzoek is, zeker niet op de lange termijn. Dit geldt evenzeer voor het gebruik van psychofarmaca tijdens de lactatie. Middelen die veilig zijn voor moeder en kind tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode kunnen wij dus niet noemen. Een goede vraag is te bedenken wat u uw eigen

partner zou geven tijdens de zwangerschap indien deze psychofarmaca nodig zou hebben.

Tot slot: farmacotherapie tijdens de zwangerschap en lactatie was niet het expliciete onderwerp van het artikel. De vraag aan ons was een artikel te schrijven over psychopathologie tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode. Naar aanleiding van commentaar van de referenten voegden wij een klein stukje over voorkeursmiddelen toe.

LITERATUUR

- Garbis-Berkvens, J.M., Reuvers-Lodewijks, W.R., & Rost van Tonningen-van Driel, M.M. (2002). Reactie op 'Vrouwen met schizofrenie: onderzoeksbevindingen en implicaties voor de behandeling'. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 136-137.
- Goldstein, D.J., Corbin, L.A., & Fung, M.C. (2000). Olanzapine-Exposed Pregnancies and Lactation: Early Experience. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 399-403.
- Koren, G., Cohn, T., Chitayat, D., e.a. (2002). Use of Atypical Antipsychotics. During Pregnancy and the Risk of Neural Tube Defects in Infants. *American Journal of Psychiatry*, 159, 136-137.

E.A.M. KNOPPERS-VAN DER KLEIN

I.M. VAN VLIET