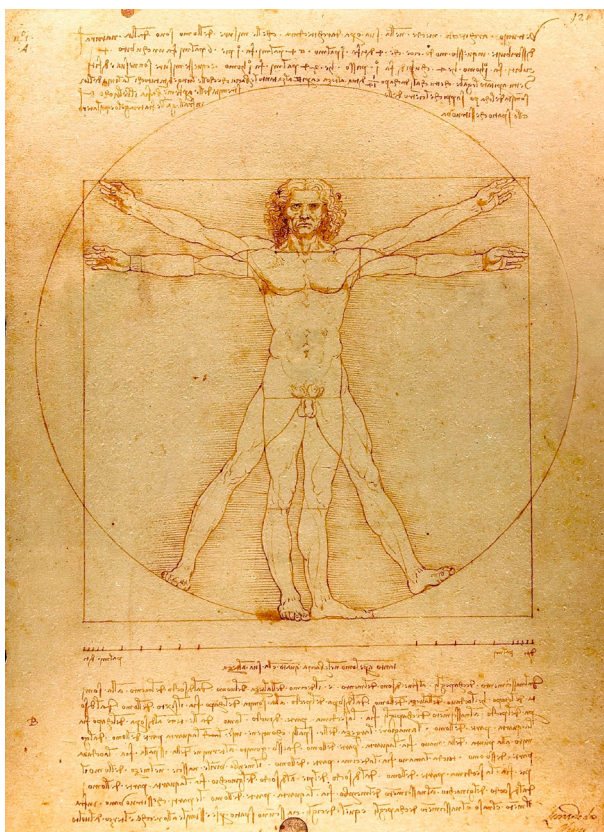


# Genderongelijkheid bij onverklaarbare klachten

K. Skorobogatov

Leonardo Da Vinci's afbeelding van de ideale mens, de Vitruviusman, weerspiegelt een wereldbeeld waarin vrouwen niet eens de moeite waard waren om anatomisch onderzocht te worden. Is dit een reflectie van een wereldbeeld uit de 15de eeuw, of blijft deze perceptie nog steeds actueel?

## Vitruviusman (circa 1490) van Leonardo da Vinci



## Vrouwen hebben meer kans op long covid

Long covid manifesteert zich als langdurige fysieke, cognitieve en psychische klachten ten gevolge van de besmetting met SARS-CoV-2. Het is een heterogene aandoening met specifieke klachten en heeft een ernstige impact op het dagelijks functioneren en het welbevinden. Hoewel de puzzelstukken van de onderliggende mechanismen langzaam in elkaar vallen, blijft de exacte oorzaak onduidelijk. Waarom krijgt de ene patiënt long covid en blijft de andere gespaard? Vrouwen mogen dan minder vatbaar zijn voor een ernstig acuut verloop van COVID-19, ze hebben 50% meer kans op het ontstaan van langdurige klachten na de besmetting dan mannen.<sup>1</sup> In een studie die we verrichtten naar long covid, maakte de ontmoeting met één van de eerste patiënten een diepe indruk op me. Een jonge moeder, die rolstoelgebonden was, meldde zich bij ons vanwege ernstige duizeligheidsklachten. Aangezien de aanvullende onderzoeken negatief waren, classificeerde de internist haar symptomen als een conversiestoornis en verwees haar naar de psychiater. De boodschap was duidelijk: 'Uw klachten zitten tussen uw oren'. De patiënte drong aan op een kanteltafeltest; die toonde een ernstige vorm van het posturaal tachycardiesyndroom aan. Haar verhaal is helaas geen uitzondering. Vooral vrouwen lijden aan een gebrek aan erkenning bij onverklaarde klachten.

## Onverklaarbare klachten bij vrouwen

Bij chronische klachten die niet medisch te verklaren zijn, ook omschreven als aanhoudende lichamelijke klachten (ALK), worden vrouwen sneller geconfronteerd met deze diagnose dan mannen.<sup>2</sup> Dit roept verschillende vragen bij me op. Komt dit omdat we onvoldoende medische kennis hebben over het vrouwelijk lichaam? Leiden psychosociale factoren bij vrouwen vaker tot psychosomatische klachten die moeilijk medisch vast te stellen zijn? Hebben vrouwen vaker specifieke

## AUTEURS

**Katrien Skorobogatov**, arts in opleiding tot psychiater, CAPRI, Universiteit Antwerpen.

### Correspondentie

Katrien Skorobogatov (katrien.skorobogatov@uantwerpen.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-3-2024.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(5):235-237

klachten dan mannen? Het bekendste voorbeeld is het hartinfarct, waarbij mannen vaker de typische pijn op de borst rapporteren, terwijl vrouwen vaker specifieke symptomen vertonen zoals rug- en nekpijn, nausea en eetlustverlies.<sup>3</sup>

Zoals eerder beschreven werd in dit tijdschrift, zijn vrouwen nog steeds consistent ondervertegenwoordigd in wetenschappelijk onderzoek.<sup>4</sup> In klinische studies prefereren men namelijk mannelijke proefpersonen om variabiliteit door de hormonale cyclus te beperken. Er wordt tevens nog onvoldoende gekeken naar seks- en genderverschillen in studieresultaten. Verder dragen het gebruik van niet-genderspecifieke meetinstrumenten, denk maar aan ASS-diagnostiek, en behandelrichtlijnen bij aan deze genderbias.<sup>5</sup>

### Rol immuunsysteem bij (neuro)psychologische klachten

Een recente doorbraak in het onderzoek naar auto-immuunziekten onderstreept dit probleem. Vier op de vijf patiënten met een auto-immuunziekte zijn vrouwen, een opvallende geslachtsongelijkheid die tot voor kort onduidelijk was.<sup>6</sup> Stanford-onderzoekers ontdekten dat dit verschil toe te schrijven is aan X-chromosoominactivatie, waarbij één van de twee X-chromosomen bij iedere vrouw wordt uitgeschakeld om overproductie van eiwitten te voorkomen.<sup>7</sup> Deze inactivatie wordt mogelijk gemaakt door Xist, een lang niet-coderend RNA-eiwit (lncRNA), dat alleen geproduceerd wordt door het inactieve X-chromosoom en dus in normale omstandigheden niet actief is bij mannen. De onderzoekers vonden dat verschillende eiwitten die gelinkt zijn aan auto-immuunziekten een verbinding vormen met Xist. Deze eiwitcomplexen kunnen een sterke immuunrespons veroorzaken. Deze bevinding verklaart ten dele het geslachtsverschil bij auto-immuunziekten en komt pas nu aan het licht omdat het onderzoek decennialang uitsluitend op mannelijke cellijnen plaatsvond.

Ondertussen wordt betrokkenheid van het immuunsysteem bij het ontstaan van psychiatrische ziektebeelden breder onderschreven. Zo hebben patiënten met een auto-immuunstoornis twee- tot driemaal meer kans op

een depressie en is er een causaal verband aangetoond tussen immuunactivatie en nieuw ontstane depressies.<sup>8-10</sup> Daarnaast weten we dat stemmingsstoornissen gepaard gaan met een chronische pro-inflammatoire status, waarbij er ook belangrijke geslachtsverschillen zijn.<sup>11</sup> Vrouwen zijn niet alleen in de meerderheid bij patiënten met auto-immuunziekten, zoals hiervoor beschreven, maar vertonen ook intensere immuunreacties op infecties en vaccinaties.<sup>12</sup>

Ook bij depressie zelf bestaan er genderverschillen. Vrouwen hebben 1,7 keer meer kans dan mannen op het krijgen van zowel een depressie als een angststoornis.<sup>13</sup> Naast psychologische en omgevingsfactoren, zoals de neiging tot internalisatie, spelen dus ook biologische factoren een belangrijke rol.<sup>14</sup> Specifieke depressieve syndromen zoals de post-partumdepressie bewijzen dat ook hormonen de stemming beïnvloeden. Er is een duidelijk verband tussen het hormonale stelsel en het immuunsysteem, al is de wijze waarop deze complexe interactie optreedt nog niet opgehelderd.

### Stigmatisering bij onverklaarbare klachten

Deze lacune in onze medische kennis mag niet onderschat worden, zoals de negatieve impact van de bejegening van onze patiënte met long covid illustreert. Hoe zou je zelf reageren, wanneer je kwalitatieve en productieve leven plots verstoord wordt door chronische, onverklaarbare klachten waar je geen controle over hebt? Zou je ook niet alle literatuur nauwgezet volgen, aandringen op aanvullend onderzoek en rouwen om het verlies van je 'normale zelf'? Dan loop je echter het risico dat je arts vindt dat je 'excessieve gedachten, gevoelens en gedragingen' vertoont ten gevolge van je aanhoudende lichamelijke klachten en kan deze je de DSM-5-diagnose somatisch-symptoomstoornis toekennen.

De moderne arts heeft nog steeds onvoldoende geleerd hoe om te gaan met machteloosheid en niet-weten, legt dit nog te gemakkelijk door negatieve tegenoverdracht bij de patiënt en probeert deze weg te wimpelen van de internistische zorg. Ook de hedendaagse psychiater heeft weinig ervaring met de somatisch-symptoomstoornis en is voornamelijk getraind in 'ernstige psychiatri-

## ‘Vooral vrouwen lijden aan een gebrek aan erkenning bij onverklaarde klachten.’

sche aandoeningen'.<sup>15</sup> Hierdoor blijven patiënten met ALK, en dat zijn vooral vrouwen, gestigmatiseerd en onderbehandeld.

### Overbruggen van de genderkloof

Er zijn aanzienlijke inspanningen nodig om deze genderkloof te overbruggen. Het is cruciaal dat onderzoekers systematisch voldoende vrouwelijke deelnemers, proefdieren en cellijnen opnemen in hun studies en aandachtig zijn voor sekse- en genderverschillen bij de interpretatie van de resultaten. De COVID-pandemie was een katalysator om de complexe relatie tussen het immuunsysteem en het ontstaan van chronische klachten te onderzoeken en ik hoop dat dit momentum zich uitbreidt naar andere medisch onverklaarbare aandoeningen zoals chronischevermoeidheidssyndroom en andere postvirale syndromen. Ook hoop ik dat het artsen zal stimuleren tot terughoudendheid met stigmatiserende diagnoses, zeker ten opzichte van vrouwen, en hun attitude zal verbeteren.

Da Vinci's *Vitruviusman* weerspiegelt nog steeds een actuele uitdaging in onze gezondheidszorg die schreeuwt om een ingrijpende paradigmaverschuiving, die kan resulteren in waardevolle ontdekkingen over het vrouwelijke lichaam.

### LITERATUUR

- 1 Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, e.a. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022; 28: 1706-14.
- 2 Claréus B, Renström EA. Physicians' gender bias in the diagnostic assessment of medically unexplained symptoms and its effect on patient-physician relations. *Scand J Psychol* 2019; 60: 338-47.
- 3 Shin JY, Martin R, Suls J. Meta-analytic evaluation of gender differences and symptom measurement strategies in acute coronary syndromes. *Heart Lung* 2010; 39: 283-95.
- 4 van Amelsvoort TAMJ, Zinkstok JR. Komt een mens bij de psychiater; op weg naar sekse- en gendersensitieve ggz. *Tijdschr Psychiatr* 2022; 64: 497-9.
- 5 Young H, Oreve MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Arch Pediatr* 2018; 25: 399-403.
- 6 Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007; 28: 1-6.
- 7 Dou DR, Zhao Y, Belk JA, e.a. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity. *Cell* 2024; 187: 733-49.
- 8 Hunt C, Macedo E Cordeiro T, e.a. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms – A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 118: 514-23.
- 9 Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1105-18.
- 10 Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 375-82.
- 11 Lombardo G, Nettis MA, Hastings C, e.a. Sex differences in a double-blind randomized clinical trial with minocycline in treatment-resistant depressed patients: CRP and IL-6 as sex-specific predictors of treatment response. *Brain Behav Immun Health* 2022; 26: 100561.
- 12 Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, e.a. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2017; 33: 577-99.
- 13 Bonadiman CSC, Passos VM de A, Mooney M, e.a. The burden of disease attributable to mental and substance use disorders in Brazil: Global Burden of Disease Study, 1990 and 2015. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20: 191-204.
- 14 Kendler KS, Gardner CO. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 426-35.
- 15 Tak LM, Chrispijn M, Rosmalen JGM. Somatisch-symptoomstoornis: een grote, maar onderschatte psychiatrische stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2023; 65: 540-1.