

## Abstract

Obstructieve slaapapneu is een veel voorkomende oorzaak van slaperigheid overdag voor miljoenen Amerikanen. Het is ook een ziekte die gepaard gaat met een verhoogde kans op hypertensie, hart- en vaatziekten, beroerte, slaperigheid overdag, auto-ongelukken en een verminderde levenskwaliteit. Een aantal bevolkingsonderzoeken hebben aangetoond dat obstructieve slaapapneu vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen en deze discrepantie is vaak duidelijk zichtbaar in de klinische setting. Er zijn een aantal pathofysiologische verschillen om te suggereren waarom mannen vatbaarder zijn voor de ziekte dan vrouwen. Hoewel de exacte mechanismen onbekend zijn, wordt gedacht dat verschillen in obesitas, anatomie van de bovenste luchtwegen, ademhalingscontrole, hormonen en veroudering allemaal een rol spelen. Het doel van dit onderzoek was om de literatuur over genderverschillen in obstructieve slaapapneu te onderzoeken en te analyseren of deze verschillen in pathogene mechanismen invloed hebben op de diagnose of behandeling.

## Inleiding

Een verstoorde ademhaling tijdens de slaap is een veel voorkomende afwijking die resulteert in overmatige slaperigheid overdag en talrijke fysiologische aandoeningen voor miljoenen Amerikanen. Slaapapneu wordt gedefinieerd als een repetitieve, intermitterende onderbreking van de luchtstroom bij de neus en de mond tijdens de slaap, en het klinische syndroom wordt gekenmerkt door terugkerende episodes van apneu's (volledige stopzetting van de ademhaling) en hypopneu's (gedeeltelijke afname van de ademhaling) tijdens de slaap. Deze episoden kunnen het gevolg zijn van twee oorzaken, waaronder occlusie van de bovenste luchtwegen (URT) (obstructief) of afwezigheid van ademhalingsinspanning ("centraal").(1) Obstructieve slaapapneu (OSA) is een onafhankelijke risicofactor voor hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen zoals een beroerte en een hartinfarct. (2, 3, 4, 5, 6) Er is ook gemeld dat het een rol speelt bij de pathogenese van insulineresistentie en diabetes type II.(7) Naast deze effecten is de overmatige slaperigheid overdag in verband met OSA betrokken bij motorvoertuigongevallen en een algemene daling van de levenskwaliteit.(8, 9) OSA is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid.

Een intrigerend aspect van OSA is het verschil in de prevalentie van de ziekte tussen de geslachten. Onderzoek heeft herhaaldelijk en consequent bevestigd dat OSA vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen.(10, 11) Hoewel dit complexe onderwerp nog steeds slecht begrepen wordt, wordt aangenomen dat inherente verschillen in vetverdeling, lengte en inklapbaarheid van de bovenste luchtweg, neurochemische controlemechanismen, opwindingsreacties en geslachtshormonen allemaal bijdragen aan het verschil in prevalentie tussen de geslachten.(12)

## Klinische presentatie

Slaapstoornissen in de ademhaling komen voor bij 24% van de jonge-middelbare mannen en 9% van de vrouwen(13) en bij 70% van de oudere mannen en 56% van de oudere vrouwen(14) De man-vrouw verhouding wordt geschat tussen 3:1 tot 5:1 in de algemene bevolking en op 8:1 tot 10:1 in sommige klinische populaties(10, 11) Er wordt gepostuleerd dat de hogere klinische verhouding een gevolg kan zijn van het feit dat vrouwen niet de "klassieke" symptomotologie vertonen en dus onder gediagnosticeerd kunnen zijn. Vrouwen die overdag slaperig zijn, kunnen een verkeerde diagnose krijgen bij depressie of een andere ziekte. Dit kan ook een gevolg zijn van het feit dat vrouwen meer terughoudend zijn dan mannen om te klagen over snurken, een symptoom dat sommigen mannelijk vinden en de meesten denken "onbetrouwbaar als". Een derde hypothese is dat mannen meer ernstige OSA hebben en dus meer kans hebben om gediagnosticeerd te worden door hun huisarts en dan doorverwezen te worden naar een slaapgeneeskundig centrum. (Samenvattende tabel 1)

## Samenvattende tabel I

### Klinische presentatie

### Prevalentie

#### Vrouwelijk Mannelijk

AHI 5 9% 24%

AHI 15 2% 4%

### Het presenteren van symptomen

Vrouwelijke slapeloosheid, rusteloze benen, depressie, nachtmerries, hartkloppingen, hallucinaties

Mannelijk gesnurk, slaperigheid overdag

In tegenstelling tot deze hypothese, merkten Young et al. op dat ongeacht de ernst, vrouwen geen symptomen rapporteerden die significant verschilden van die van mannen en dat snurken nog steeds de meest gevoelige en sterkste voorspeller van OSA was(15) Ondanks dit, hebben mannen de neiging om vaker naar slaapgeneeskundige centra te worden verwezen dan vrouwen(16), wat suggereert dat er een discrepantie is ongeacht "soortgelijke" symptomen; de frequentie van snurken en slaperigheid overdag was vergelijkbaar bij beide geslachten, getuige apneu's waren frequenter bij mannen. (11, 17) Vagiakis et al. rapporteerden in een grote Griekse studie dat mannen een significant grotere gemiddelde duur van apneu's en hypopneus hadden dan vrouwen.(18) Andere studies rapporteerden dat mannen de neiging hebben om verwanten te hebben die meer bezorgd zijn over getuige te zijn geweest van apneugevallen. (19) Bovendien kwamen vrouwen alleen naar klinische interviews, minder vaak vergezeld van hun partner dan mannen(11), wat suggereert dat snurken (misschien een gênant symptoom) en apneuïstische gebeurtenissen ondergerapporteerd of ondergeobserveerd kunnen zijn.

Baldwin e.a. merkten op dat vrouwen weliswaar melden dat ze zich slaperig voelen in dezelfde mate als mannen, maar dat ze minder vaak een Epworth Sleepiness Scale score van >10 hebben, wat suggereert dat deze vragenlijst die vaak wordt gebruikt om te screenen op OSA overdag slaperigheid

gevoeliger kan zijn voor mannen(20) Het is ook mogelijk dat de drempel waarbij vrouwen zich 'slaperig' voelen of erover klagen, verschilt van die van mannen. Verschillende studies hebben erop gewezen dat vrouwen meer kans hebben op het hebben van geen enkele slaapgerelateerde klacht of klacht. Misschien gebruiken vrouwen gewoon andere woorden om hun slaaptekort te beschrijven. Young et al. merkten op dat 40% van de vrouwen versus 20% van de mannen met een apneu/hypopneu index (AHI) van meer dan 15 geen van de "klassieke" OSA-symptomen rapporteerde.(15) Ambrogetti et al. merkten een "subgroep" op van vrouwen met de diagnose OSA die geen klachten van apneu, opwinding of rusteloze slaap hadden.(19)

Een bijkomende factor kan zijn dat vrouwen, hoewel ze dezelfde symptomen voelen als mannen, vaak aanwezig zijn met een vage, niet-specifieke symptomotologie. In het algemeen melden vrouwen van alle volwassen leeftijdsgroepen meer slaapproblemen dan mannen, waaronder onvoldoende slaaptijd en slapeloosheid.(21) In feite waren moeilijkheid om slaap te initiëren, vermoeidheid, hoofdpijn in de ochtend, slapeloosheid, depressie en het gebruik van kalmerende middelen allemaal frequenter bij vrouwen dan bij mannen. (10, 11, 19, 22) Uit een Zweeds onderzoek bleek dat vrouwen over het algemeen meer algemene symptomen overdag hebben dan mannen, maar het was onduidelijk of dit werd beïnvloed door hun dagelijkse beroep of andere sociale gewoonten.(16) Aangezien vrouwen de neiging hebben om zich met een groot aantal symptomen te presenteren in vergelijking met mannen, verbreedt dit de differentiële diagnose en kan het ofwel de werkelijke diagnose vertragen of leiden tot een verkeerde diagnose. Dit kan op zijn beurt een negatieve invloed hebben op de aantallen die in de slaapgeneeskundige centra aanwezig zijn.

In een recente publicatie van Valipour e.a. uit Oostenrijk vinden de auteurs dat mannen klagen over snurken en apneuïsche episodes, vrouwen klagen over slapeloosheid, rusteloze benen, depressie, nachtmerries, hartkloppingen en hallucinaties. 23 Het is mogelijk dat het snurken stiller is, niet opgemerkt door de slapende man en in ieder geval gênant, zodat vrouwen niet bereid zijn te klagen over snurken. Het komt erop neer dat vrouwen OSA hebben, ze gaan wel naar de dokter en klagen, maar hun artsen vermoeden geen OSA en missen vaak de juiste diagnose.

Zoals hierboven vermeld, is het mogelijk dat mannen de neiging hebben om meer "ernstige" gevallen van OSA te hebben, wat bijdraagt aan hun grotere aantallen in slaapklinieken. O'Connor et al. merkten op dat de man-vrouw verhouding 3,2:1 was voor alle OSA-patiënten (vergelijkbaar met andere studies) maar varieerde van 2,2:1 voor patiënten met milde OSA (AHI 5-25 voorvallen/uur) tot 7,9:1 voor patiënten met ernstige OSA (AHI>50 voorvallen/uur). (24) Cross-sectionele resultaten van de Sleep Heart Health Study gaven een dalend percentage vrouwen aan binnen toenemende kwartielen van de AHI, variërend van 70% in het laagste kwartiel tot 35% in het hoogste kwartiel.(5, 25) De Cleveland Family Study gaf ook aan dat geslacht onafhankelijk van elkaar de incidentie van slaapstoornissen in de ademhaling (SDB) in het algemeen beïnvloedde, met meer mannen dan vrouwen die de aandoening ontwikkelden gedurende de vijf jaar durende studie.(26)

Verschillende factoren zouden kunnen verklaren waarom de prevalentie van OSA in de klinische populatie niet altijd correleert met de prevalentie in de gemeenschap. Het is echter duidelijk dat er een verschil is tussen de geslachten en dat er meer mannen dan vrouwen met de ziekte worden getroffen en gediagnosticeerd. Artsen moeten OSA in hun differentiële diagnose onthouden bij de evaluatie van vrouwelijke patiënten.

### Slaaparchitectuur en ontwaakmomenten.

Mannen en vrouwen met OSA hebben opmerkelijke verschillen in slaaparchitectuur.(27) In een studie van Valencia-Flores et al. werd opgemerkt dat OSA-patiënten, vrouwen langere slaaperiodes hadden, grotere hoeveelheden langzame golfslaap, en minder ontwaken tijdens de nacht dan mannen, ondanks geen significante verschillen in leeftijd, ademhalingsstoornisindex of zuurstofverzadiging.(28) O'Connor et al. toonde aan dat vrouwen een mildere OSA hadden die vooral optrad tijdens de snelle oogbewegingen (REM), in tegenstelling tot mannen die meer ernstige OSA hadden die in positie, maar niet in slaapstadium, afhankelijk waren.(24) Onlangs gaf een grootschalige studie van Griekse proefpersonen met OSA aan dat in de niet-snelle oogbewegingen (NREM) slaap, mannen een hogere AHI hadden dan vrouwen, maar dat er geen significant verschil was tijdens de REM-slaap. Vrouwen hadden ook de neiging tot clustering van ademhalingsgebeurtenissen tijdens de REM-slaap in tegenstelling tot de mannen die voornamelijk NREM-slaapapapneu hadden (18) De reden achter de vaststelling dat REM-slaapneu bij vrouwen vaker voorkomt is onbekend en kan een weerspiegeling zijn van verschillen in de functie van de bovenste luchtwegen tijdens de slaap. Op dit moment is het onduidelijk of basislijn verschillen in slaaparchitectuur bijdragen aan de geslachtsverschillen of dat de ziekte de slaaparchitectuur van mannen en vrouwen anders beïnvloedt.

Naast de verschillende slaaparchitectuur tussen mannen en vrouwen, wordt het algemene begin van de slaap geassocieerd met vele fysiologische veranderingen die zouden kunnen bijdragen tot ademhalingsstoornissen en tot de pathogenese van OSA. Deze veranderingen omvatten veranderingen in de stabiliteit van de ademhalingscontrole en veranderingen in de bovenste luchtwegmusculatuur en de keelholte weerstand. Dit veranderende milieu van de bovenste luchtweg resulteert in de obstructieve gebeurtenissen die zich voordoen tijdens de slaap. Bij opwinding worden veel van deze veranderingen omgekeerd en wordt de luchtwegpatentie hersteld. De toename van de ademhaling na de opwinding uit de slaap zou het gevolg zijn van een verhoogde chemoresponsiviteit, een relatief hoge partiële druk van arterieel kooldioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) en een plotselinge vermindering van de weerstand van de bovenste luchtwegen. Er wordt ook gedacht dat een soort 'wakkere reflex' betrokken is bij het terugbrengen van de luchtweg naar een pre-slaaptoestand.(29) Jordan et al. toonden aan dat de ventilatiereactie op opwinding uit niet-REM-slaap bij mannen hoger was dan bij vrouwen, maar dat mannen na terugkeer in slaap een grotere mate van hypoventilatie ontwikkelden. Mannen hadden ook een verhoogde perifere vasoconstrictor respons, wat suggereert dat neurale remming van de ademhaling na de grotere hyperpneuze fase bij mannen zou kunnen bijdragen aan de verschillen in de post-arousale ventilatiereactie.(30) Deze neiging tot "undershoot" beademing na opwinding kan helpen verklaren waarom mannen een relatief ernstigere ziekte hebben.

Een aantal van deze resultaten werd bevestigd in een vervolgonderzoek waarbij de onderzoekers vonden dat de b-responsie op spontane arousal uit niet-REM-slaap bij mannen groter was dan bij vrouwen met OSA en groter was wanneer de luchtwegweerstand verhoogd was. Ze merkten vervolgens op dat opwinding van niet-REM slaap af en toe geassocieerd werd met centrale en obstructieve ademhalingsgebeurtenissen bij terugkeer naar de slaap, wat suggereert dat verhoogde weerstand van de bovenste luchtwegen vóór opwinding kan leiden tot instabiliteit van de bovenste luchtwegen bij terugkeer naar de slaap.(31) Daarom kan een combinatie van hypoventilatie, evenals collapsabiliteit van de bovenste luchtwegen, het resultaat zijn van opwinding die de ademhaling van een individu 'destabiliseert', met effecten die meer in het oog springen bij mannen versus vrouwen. (Samenvattende tabel 2)

## Samenvattende tabel II

### Pathofysiologie

Slaaparchitectuur: langer

Slaapverlaten: meer langzame golfslaap en minder opwinding.

Zwaarlijvigheid

Vrouwelijk - 34%

Mannelijk - 28%

Klinische correlaten

Vrouwelijke taille-omtrek, nekomtrek, BMI

Mannelijke tailleomvang, nekomvang, BMI, Mallampati

### Zwaarlijvigheid

Verhoogd gewicht en obesitas komen zowel in de Verenigde Staten als in toenemende mate voor en vormen nog steeds een probleem voor de volksgezondheid(32) Uit de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002 blijkt dat meer dan 60% van de volwassen bevolking in de Verenigde Staten aan overgewicht of obesitas lijdt. (33) Van obesitas is al lang bekend dat het in verband wordt gebracht met OSA, en bij beide geslachten is er een positieve correlatie tussen de body mass index (BMI) en de ernst van de ziekte.(34) Uit de gegevens blijkt dat procentueel gezien meer vrouwen (33,4%) dan mannen (27,5%) een BMI  $\geq 30$  hebben.(33) Men zou dus verwachten dat er meer vrouwen met de ziekte zouden worden geïdentificeerd; dit is echter niet het geval geweest. In plaats daarvan is het mogelijk dat verschillen in de vetverdeling verschillende gevolgen hebben voor mannen en vrouwen. Terwijl vet zich ophoopt in de tong met gewichtstoename, hebben (35) vrouwen in het algemeen lagere Mallampati-scores die suggereren dat vet niet zo'n grote rol speelt in de vrouwentong als in de mannetjestaal. (36) Zoals later wordt besproken, is een verklaring voor het verschil tussen mannen en vrouwen dat vrouwen een kortere orofarynx hebben en dus een kleiner deel van de bovenste luchtwegen met gevaar voor instorting 's nachts. Ervan uitgaande dat dit waar is, dan heeft het vet van obesitas een korter deel van de luchtwegen een negatief effect.

Klinische studies hebben aangegeven dat vrouwen met OSA meestal meer zwaarlijvig zijn dan mannen met hetzelfde niveau van OSA.(17, 37) In klinische studies is ook opgemerkt dat wanneer mannen en vrouwen worden gematcht voor BMI, mannen de neiging hebben om ernstiger ziekte aan te tonen.(18, 37, 38, 39, 40) Jordan et al. vonden dat alleen het vrouwelijke geslacht "beschermend" was in de zin dat het "equivalent" was aan 11,7 kg/m<sup>2</sup> vermindering van de BMI.(37) Zo leken vrouwen beter in staat om een hogere BMI te "tolereren" zonder dat er sprake was van een klinisch aangetoonde ziekte. Tishler et al. merkten in de Cleveland Family Study op dat leeftijd, geslacht, BMI en taille-hip ratio significante voorspellers van AHI bleven, maar dat de taille-hip ratio de kans op seks met ongeveer 35% verminderde, wat suggereert dat een deel van de associatie tussen geslacht en slaapstoornissen in de ademhaling bemiddeld wordt door de verdeling van lichaamsvet. (26) Patel en Davidson laten zien dat de taille- en nekomtrek betere markers zijn voor OSA dan de BMI (36) Een

soortgelijke bevinding werd ook gesuggereerd door een eerdere analyse van de Wisconsin Sleep Cohort Study populatie waar het opnemen van de taille/heup ratio en de nekomtrek in het model en niet de BMI resulteerde in het risico van het ontwikkelen van OSA om gelijk te zijn tussen de geslachten.(41) De Sleep Heart Health Study toonde aan dat bescheiden veranderingen in gewicht gerelateerd waren aan een toename of afname van SDB en dat deze associatie sterker was bij mannen dan bij vrouwen. (42)

Het is een gevestigde opvatting dat mannen klassiekerwijs een meer androïde (bovenlichaam) versus gynoïde (onderlichaam) vetverdeling hebben.(40) Vroege studies suggereerden dat grote vetafzettingen posterolateraal aanwezig waren in het orofaryngeale luchtruim op het niveau van het zachte gehemelte en in het zachte gehemelte zelf bij patiënten met OSA in vergelijking met BMI-gematchte controles,(43) die op hun beurt suggereerden dat vetverdeling, en niet alleen de hoeveelheid vet, van belang was. In vergelijking met de controles, werden niet-obese patiënten met OSA opgemerkt dat ze significant meer nekvet in de anteriolaterale segmenten hebben.(44) Deze bevinding van extra distributie van lichaamsvet in de romp, het hoofd en de nek heeft geleid tot een hypothese dat mannen meer vatbaar zijn voor OSA gewoonweg als gevolg van een verhoogde afzetting van vet rond de luchtweg. Bij het analyseren van het nekweefsel en de vetverdeling merkten Whittle et al. op dat mannen in leeftijd en BMI-patiënten de neiging hebben om een hoger gemiddeld lichaamsgewicht, vetvrije massa en nekomvang te hebben dan vrouwen. (45) Magnetic Resonance Imaging (MRI) heeft bevestigd dat er in de nek van zwaarlijvige vrouwen een kleiner aandeel van keelhuidvet en weke delen is dan bij zwaarlijvige mannen.(46) Dit is echter betwist; Malhotra et al. merkten op dat er geen belangrijke geslachtsgerelateerde verschillen waren in de keelhuid-vetverdeling.(47) Schwab et al. erkenden regionale verschillen in vetverdeling, maar toonden aan dat de laterale luchtwegvernaauwing bij patiënten met OSA werd verklaard door grotere keelwanden (spierweefsel, niet vetweefsel) en dat de grootte van de vetkussentjes ter hoogte van de minimale luchtweg niet groter was bij OSA-patiënten.(48) Er is voorgesteld dat, hoewel de hoeveelheid vet misschien niet significant verschilt, dit de pathogenese kan beïnvloeden door veranderingen in de luchtwegtoon en de laksheid. (38) Er is ook opgemerkt dat mannen meer volumineuze tongen en zachte gehemelte hebben en een groter absoluut volume aan vet in de voorste segmenten binnen de onderkaak en onderhuids in de nek, terwijl vrouwen een grotere vetafzetting hebben in het retroglossale gebied.(45) Een recent autopsieonderzoek toonde aan dat de achterste tong tot 30% vet bevatte. Het gewicht van de tong was groter voor mannen dan voor vrouwen en nam toe met de gewichtstoename, net als het vetpercentage.(37 hierboven) Linguaal vet is misschien een functie van centrale obesitas, niet van perifere obesitas, een ander belangrijk concept voor obesitas en OSA. Al deze gebieden kunnen de stabiliteit van de luchtwegen beïnvloeden door het laden van het volume in verschillende posities. De bovenstaande gegevens suggereren dus dat vetafzetting in de bovenste luchtweg, met name de achterste tong, de ziekteverwekker kan beïnvloeden en geslachtsgebonden is.

Verschillen in de "regionale" verdeling van het vetweefsel kunnen ook worden onderzocht in termen van viscerale (buik)obesitas. Zwaarlijvige mannen met OSA hebben een aanzienlijk grotere hoeveelheid visceraal vet dan BMI-gematchte controles en de indices van slaapstoornissen in de ademhaling waren positief gecorreleerd met visceraal vet, maar niet met BMI of totaal onderhuids vet. De hoeveelheid visceraal vet is ook aangetoond dat het een significante individuele voorspeller is van sterfte bij mannen en is een sterke, onafhankelijke voorspeller van dyslipidemie en insulineresistentie (metabool syndroom).(49) Er is gesuggereerd dat obesitas indirect de ademhalingscontrolemechanismen kan beïnvloeden, met inbegrip van de ventilatiereactie op

hypoxische hypercapnie. (50) Studies hebben ook een verband gelegd tussen visceraal vet en een "inflammatoire" toestand, waarbij cytokinen (IL-6 en TNF-alfa) worden geproduceerd, die geacht worden betrokken te zijn bij de fysiologische slaapregulatie.(49) Vgontzas et al, concludeerden in een uitgebreide review over het onderwerp dat OSA een "systemische ziekte" is die in feite een manifestatie is van het metabool syndroom.(51) Andere neuroendocriene veranderingen met betrekking tot viscerale obesitas omvatten veranderingen in geslachtshormonen (zie [Hormonen] sectie voor verdere analyse). Elk van deze factoren speelt mogelijk een rol in de pathogenese van de ziekte, en dus zou de hogere incidentie van viscerale obesitas bij mannen op natuurlijke wijze predisponeren tot de ontwikkeling van OSA. Als men centrale obesitas ziet als vet dat langs het GI-darmkanaal wordt afgezet, maakt de tong deel uit van het GI-darmkanaal, wat het concept van linguaal vet als functie van centrale obesitas verder ondersteunt.

Tot slot zijn het bovenlichaam en de viscerale adipositas in verband gebracht met schadelijke veranderingen in de longfunctie die indirect van invloed kunnen zijn op de prevalentie van OSA. Collins et al. merkten op dat bij het vergelijken van patiënten met een taille/heup ratio  $<0.95$  (onderlichaam) en een taille/heup ratio  $>0.95$  (bovenlichaam) dat geforceerde vitale capaciteit, geforceerd expiratoir volume, en totale longcapaciteit significant lager waren bij patiënten met een vetverdeling in het bovenlichaam. (52) Deze bevinding werd later herhaald bij het bestuderen van de veroudering van mannen.(53) Interessant is dat Harik-Khan en collega's vonden dat de distributie van lichaamsvet onafhankelijke effecten op de longfunctie leek te hebben die meer prominent aanwezig waren bij mannen dan bij vrouwen.(54) Zwaarlijvigheid kan niet alleen de longmechanica beïnvloeden, maar ook de fysiologische reacties. Een recente studie van Buysse et al. toonde aan dat aanpassing, of 'upgrading' van zowel hypoxische als hypercapnische chemosensitiviteit werd gevonden bij zwaarlijvige vrouwen met OSA, maar afwezig was bij zwaarlijvige mannen met de ziekte. Er werd gedacht dat het doel van deze aanpassing zou kunnen zijn om voldoende minieme ventilatie te handhaven in de aanwezigheid van een verhoogde belasting van de borstkaswand.(55) Ongunstige longmechanica in combinatie met een verminderd niveau van chemoresponsiviteit illustreert meer redenen waarom mannen kwetsbaarder lijken te zijn voor de ziekte dan vrouwen.

#### Bovenste Luchtweg Anatomie & Fysiologie

Met uitzondering van brachycephalische honden en varkens is de mens het enige zoogdier dat obstructieve slaapapneu ondervindt. De hypothese is dat dezelfde evolutionaire anatomische verschillen die het vermogen van de mens om te spreken vergemakkelijkten, hen ook aanlegde voor de ontwikkeling van OSA (de "Great Leap Forward" hypothese). Deze theorie suggereert dat dezelfde structuren die nodig zijn voor het spreken ook de luchtweg in gevaar brachten tijdens de slaap.(56) De belangrijkste anatomische kenmerken in deze evolutie zijn onder andere larynxale afdaling, een tong die gedeeltelijk in de keelholte ligt, verkorting van de mondholte en verkorting van het zachte gehemelte waardoor mondelinge spraak mogelijk werd, wat de vorming van klinkers vergemakkelijkte, maar ook de zachte weefsels plaatste zodat ze de ademhaling tijdens de slaap konden belemmeren. Deze hypothese werd ondersteund door de bevinding dat deze evolutionaire anatomische veranderingen gecorreleerd waren met de ernst van OSA bij mannen.(57) Interessant is dat de cephalometrische afwijkingen ook geassocieerd werden met ernst bij vrouwen, maar de significante anatomische factoren varieerden zodanig tussen de geslachten dat factoren die correleren met klinorhynchie, strottenhoofdafdeling en craniobasehoeking anders waren bij mannen dan bij vrouwen (Davidson, ongepubliceerde gegevens). De onderzoekers vonden dat de evolutionaire druk groter was voor mannen dan voor vrouwen en daarom waren de veranderingen groter bij mannen. Ergo, OSA is erger bij mannen, simpelweg omdat ze een langere, slappe

oropharynx hebben, het faryngeale segment dat betrokken is bij OSA en een grotere, dikkere, achterste tong. (Samenvattende tabel 3)

### Samenvattende tabel III

Evolutionaire anatomische veranderingen in verband met OSA

Korte boven- en onderkaak

Korte ethmoid en gehemelte

Kleinere tanden

Anterior foramen magnum

Acute schedelbasishoeking

Oropharyngeale tong

Afgedaald strottenhoofd

Verkort zacht verhemelte

Verlies van epiglottisch - zacht verhemelte vergrendelen

Smalle, distensibele supralaryngeale vocal tract (SVT)

1:1 verhouding van SVTH: SVTV

Hoewel het een lang gekoesterde overtuiging was dat een afgedaald strottenhoofd een unieke menselijke eigenschap was, documenteerden Fitch en Reby deze anatomische vondst in herten.(58) Ze veronderstelden dat de afstamming van het strottenhoofd hielp om het spraakkanaal te verlengen, waardoor de dieren hun lichaamsgrootte konden overdrijven door de frequentie van de stembanden te verminderen, en stelden dus voor dat het oorspronkelijke selectieve voordeel was om 'de grootte te vervalsen'. (59) De stem van een volwassen man is aanzienlijk dieper dan die van een volwassen vrouw; een toename van het circulerende testosteron verlengt en verdikt de stembanden en vergemakkelijkt ook de secundaire afdaling van het strottenhoofd. (60) Een diepe stem kan een positief geselecteerde eigenschap zijn geweest voor het aantrekken van vrouwen, aangezien deze heeft gediend als een indicatie voor lichaamsgrootte en mannelijkheid.(61) Larynxale afdaling, die plaatsvindt tijdens de kindertijd (beide geslachten) en de puberteit (mannen), vormt de luchtweg zodanig dat het strotklepje niet langer interdigitaal is met het zachte verhemelte; hierdoor wordt de oropharynx verlengd. Dit laat echter de voorste wand van de luchtwegen, namelijk de tong, kwetsbaar voor nachtelijke instorting.(62) Er wordt gesuggereerd dat de afdaling van het strottenhoofd bij mannen, die de stem verdiept, de kwetsbaarheid van de luchtweg vergroot, de mannelijke luchtweg verder voorbestemd maakt voor de ontwikkeling van OSA in vergelijking met die van vrouwen. (Samenvattende tabel 4)



#### Samenvattende tabel IV

##### Evolutionaire anatomische veranderingen in verband met OSA

	Vrouwelijk	Mannelijk
Maxilla/Kunstvaardigheids korte		Langer
Laryngeale afkomst	Minder	Meer
Spraakfrequentie	Hoger	Laag
SVTH: SVTv	1:1	1:1
Oropharyngeal lengte	Korter	Langer

De grootte van de bovenste luchtweg is ook uitgebreid bestudeerd vanwege de mogelijke rol ervan in de pathogenese van de ziekte. Het primaire delict van OSA is obstructie van de luchtstroom; men zou logischerwijs aannemen dat een grotere luchtweg minder gevoelig is voor instorting of storing door andere structuren. Bij gezonde patiënten is aangetoond dat mannen een significant grotere doorsnede hebben op meerdere niveaus van de luchtweg dan vrouwen.(47, 63) Er is ook waargenomen dat vrouwen smallere bovenste luchtwegen hebben dan mannen in zowel de zittende als de liggende positie.(34, 63) Brooks et al. hebben waargenomen dat mannen een grotere verandering hebben in het keelgebied met veranderend longvolume dan gemeten bij vrouwen.(63) Deze trends zijn ook waargenomen bij patiënten met OSA. Vrouwen hebben in feite een significant kleinere bovenste luchtweg ter hoogte van de oropharynx dan mannen, zelfs na aanpassing aan de lengte.(38) Alleen al op basis van de grootte van de luchtweg suggereren al deze factoren dat het vrouwen zijn, en niet mannen, die gevoeliger zijn voor OSA, hoewel dit duidelijk niet het geval is. Daarom moeten er naast de doorsnede van de bovenste luchtweg nog andere factoren zijn die de ontwikkeling van de ziekte beïnvloeden.

Ciscar et al. bepaalden dat de maximale en minimale dwarsdoorsnede van de velopharynx bij gezonde proefpersonen vergelijkbaar was, maar dat bij patiënten met OSA de minimale dwarsdoorsnede significant lager was dan het maximum, vooral op vaste punten in de ademhalingscyclus en met name tijdens de slaap.(64) Hoewel het exacte mechanisme niet duidelijk is, lijken patiënten met OSA een meer 'inklapbare' luchtweg te hebben dan normale proefpersonen. Ook lijkt het erop dat, hoewel mannen het voordeel hebben van een grotere dwarsdoorsnede, de luchtweg in feite stabiel is bij vrouwen.(37) Mohesenin et al. vonden dat bij mannen het retrusieve bewegingsbereik van de onderkaak resulteert in een significante afname van de dwarsdoorsnede van de keelholte en de orofaryngeale kruising bij mannen, maar niet bij vrouwen. (46) In het algemeen hebben mannen meer ernstige en overwegend positieafhankelijke OSA dan vrouwen, waar het minder ernstig en minder positieafhankelijk is.(24, 46) Alleen bij mannen was er een significante inverse correlatie tussen de dwarsdoorsnede van de keelholte en de ernst van de OSA van de patiënt.(38) Dit suggereert dat er inherente functionele en structurele verschillen zijn in de luchtweg tijdens de slaap tussen de geslachten en dat vrouwen gunstiger luchtwegmechanica lijken te hebben.

Naast de diameter kan ook de lengte van de luchtweg van belang zijn voor de pathogenese van de ziekte. Malhotra en collega's bestudeerden normale patiënten en vonden dat de lengte van de

keelholte groter was bij mannen dan bij vrouwen, zelfs wanneer deze genormaliseerd was voor de lichaamsgrootte (inclusief de lengte). De auteurs merkten ook op dat er geen belangrijke fysiologische verschillen waren in de bovenste luchtwegmechanismen of in de activering van de spieren en het reactievermogen tussen mannen en vrouwen. De gegevens werden vervolgens gebruikt om een tweedimensionaal "eindig model" van de luchtweg tijdens de slaap te construeren, waarbij werd waargenomen dat bij een druk waarbij de mannelijke luchtweg instortte, de vrouwelijke luchtweg patent bleef.(47) Vanwege het feit dat de niveaus van spierreactievermogen vergelijkbaar waren tussen de geslachten, veronderstelde de groep dat bij mannen, de luchtweg meer geneigd was om in te storten, voornamelijk als gevolg van een grotere lengte van de kwetsbare luchtweg. Dit model was echter gebaseerd op gezonde luchtwegen.

De activiteit van de bovenste luchtwegverwijder wordt verondersteld bij te dragen aan de luchtwegpatentie. Faryngeale luchtwegpatentie wordt gezien als een dynamische interactie tussen de intrinsieke bovenste luchtweganatomie van een patiënt en de spieractiviteit. De activiteit van de keelholteverwijderingsspiers wordt beïnvloed door talrijke variabelen, waaronder bloedgassen, de slaap-waaktoestand, geslachtsspecifieke hormonen, bloeddruk, temperatuur, longinflatie, keelholte-luchtstroom en intrafaryngeale negatieve druk.(65) Als een van de grootste keelholteverwijderingsspiers is de genioglossus zwaar bestudeerd in relatie tot OSA. Studies hebben aangetoond dat de daling van de activiteit van de genioglossus na de overgang van waakzaamheid naar niet-REM slaap groter is bij patiënten met OSA dan bij normale patiënten,(66, 67) wat suggereert dat deze patiënten niet de noodzakelijke spieractiviteit onderhouden om een gepatenteerde luchtweg te behouden. Een vroege studie van Popovic en medewerkers vond dat bij vrouwen de inspiratoire piekfasische en expiratoire tonische genioglossus activiteit beide significant groter waren dan bij mannen, wat suggereert dat de vrouwelijke luchtweg stabiel en minder inklapbaar is.(68) Studies toonden ook aan dat zowel de piekfasische als de tonische wakkere genioglossale activiteit verhoogd waren bij OSA patiënten, mogelijk als gevolg van een compensatiemechanisme dat secundair is aan de bedreigde anatomie van de bovenste luchtweg.(65, 69) Echter, Jordan et al. toonde aan dat er geen geslachtsverschil was in de activiteit van de genioglossus in rust en dat er geen geslachtsverschil was in minieme ventilatie of genioglossale electromyografie (EMG) activiteit tijdens of na een hypoxische stimulus.(70) Een gebrek aan verschil tussen de geslachten in termen van spieractivatie werd ook opgemerkt in verschillende andere studies. (47, 71, 72) Jordan en collega's betwistten ook een eerdere bevinding en vonden dat er geen statistisch significante veranderingen waren in de fasische of tonische activiteit van de genioglossus van waakzaamheid naar niet-REM slaap.(30) Dit conflict in de literatuur moet nog worden opgelost.

Bij het meten van de keelholteweerstand en de kritische sluitdruk van de keelholte wordt rekening gehouden met veel van de hierboven besproken individuele variabelen van de inklapbaarheid van de luchtwegen. Bij het begin van de niet-REM-slaap is er een daling van de ventilatie en een toename van de weerstand van de bovenste luchtwegen (keelholte). Het is op dit moment dat er sprake is van obstructieve gebeurtenissen. Thurnheer e.a. toonden aan dat er geen grote verschillen tussen de geslachten of met de leeftijd waren in de veranderingen in de luchtwegweerstand van waakzaamheid naar stabiele slaap bij gezonde proefpersonen. Echter, bij een hoge doorstroomsnelheid nam de totale luchtwegweerstand en de weerstand in de oropharynx toe tijdens zowel de niet-REM als de REM-slaap, wat wederom de concepten van de bovenste luchtwegklap ondersteunt.(34) Dit kan worden gecontrasteerd met een studie van Trinder e.a., die opmerkte dat de staatsgerelateerde veranderingen in de ventilatie en de bovenste luchtwegweerstand niet verschilden tussen mannen en vrouwen, maar dat er na de NREM-slaap een meer uitgesproken en

progressieve toename was in de bovenste luchtwegweerstand bij mannen in vergelijking met vrouwen. Dit resultaat zou op zijn beurt duiden op een grotere instortingsgevoeligheid bij mannen versus vrouwen.(73) Rowley et al. vonden dat het geslacht geen invloed had op de bovenste luchtwegweerstand en vonden in plaats daarvan dat de geslachtsverschillen in de OSA-prevalentie niet werden verklaard door de bovenste luchtwegstructuur of inklapbaarheid.(74) Op basis van de huidige resultaten is het nog steeds onduidelijk of er echt een verschil is in de bovenste luchtwegweerstand of dat de geconstateerde verschillen slechts het gevolg zijn van methodologische verschillen.

Studies hebben ook de inklapbaarheid van de bovenste luchtwegen onderzocht door het meten van de kritische sluitdruk van de keelholte (PCRIT). Deze variabele is de neusdruk waaronder de bovenste luchtweg instort en omvat factoren zoals de grootte van de bovenste luchtweg, de lengte, de spieractiviteit en de intrinsieke eigenschappen van de luchtwegstructuren. Rowley et al. merkten op dat er bij gezonde patiënten geen verschil in PCRIT was tussen mannen en vrouwen,(74) echter vergeleek Sforza et al. PCRIT bij mannen en vrouwen met even ernstige OSA en vond dat hoewel de vrouwen meer zwaarlijvig waren dan de mannen, de PCRIT bij vrouwen negatiever was, wat duidt op een stabielere bovenste luchtweg.(75) Bevindingen van Pillar en collega's ondersteunen deze resultaten, aangezien zij opmerkten dat mannen reageerden op inspirerende weerstandsbelasting met steeds grotere dalingen van het getijdenvolume in vergelijking met vrouwen. Ze merkten ook op dat de centrale reactie op belasting vergelijkbaar was tussen de geslachten en dat er geen verschil in spiermassa was. De auteurs veronderstelden dus dat verschillende anatomische steunen of weefselkarakteristieken (d.w.z. verschillen in inklapbaarheid) verantwoordelijk waren voor de waargenomen geslachtsverschillen.(72) Jordan et al. bevestigden dit door aan te tonen dat bij BMI gematchte OSA-patiënten PCRIT lager was bij vrouwen, terwijl de stabiliteit van de ademhalingscontrole gelijk bleef tussen de geslachten, wat aangeeft dat vrouwen minder vatbaar zijn voor de ziekte als gevolg van een anatomisch stabielere luchtweg.(37)

#### Ademhalingscontrole Stabiliteit

Ademhalingsstabiliteit wordt bepaald door de efficiëntie van de gasuitwisseling, de vertraging van de bloedsomloop naar centrale en perifere chemoreceptoren, de chemoresponsiviteit en mogelijk door het 'neurale geheugen van de luchtwegen'. (76) Hoewel verstoring van de centrale mechanismen van de ademhaling vooral betrokken is bij de centrale vorm van slaapapneu, is ook gesuggereerd om bij te dragen aan de pathogenese van obstructieve slaapapneu.(51, 77) Younes et al. ontdekten dat het chemisch controlecentrum instabieler was bij patiënten met ernstige OSA in vergelijking met patiënten met mildere OSA.(77) Dit werk werd aangevuld met dat van Hudgel et al. die een soortgelijke bevinding suggereerden bij het vergelijken van patiënten met OSA met gezonde controles.(51)

Na een daling van de arteriële druk van zuurstof is de initiële respons van het lichaam op deze hypoxie hyperventilatie. Dit slaagt erin de druk van de zuurstof in het bloed te verhogen, maar leidt ook tot een daling van de kooldioxide. Chemoreceptoren in het merg reageren op de daling van de waterstofionenconcentratie met ventilatieremming. Deze respons, ook wel de hypoxische ventilatiereactie (HVR) genoemd, is een belangrijke indicatie voor de stabiliteit van het ademhalingscentrum. Er is opgemerkt dat het zowel lager is bij wakkere vrouwen (78, 79) als hoger bij wakkere vrouwen.(80) Hoewel studies van White et al. aantoonen dat mannen en vrouwen een vergelijkbare respons hadden op hypoxie tijdens de slaap, vertegenwoordigde de respons op laag

zuurstofgehalte ook een aanzienlijke daling ten opzichte van de basislijn wakkere respons bij mannen, terwijl er weinig verandering was ten opzichte van de wakkere toestand bij vrouwen. (80) Vroege studies hebben aangegeven dat HVR wordt beïnvloed door de menstruatietoestand(55) , terwijl studies bij gezonde zwangere vrouwen een verhoogde rustbeademing en een verhoogde HVR bij deze patiënten aangaven,(81) hetgeen suggereert dat deze wordt beïnvloed door vrouwelijke geslachtshormonen. Zwangerschap is echter een hypermetabolische toestand, die zou kunnen bijdragen aan veranderingen in de HVR. Het effect van de basale stofwisseling op de ademhalingsfunctie werd bestudeerd door Aitken en collega's die bij gezonde proefpersonen aantoonde dat de HVR werd beïnvloed door de metabole snelheid, die aanzienlijk verschilde tussen mannen en vrouwen.(81)

De ventilatiereactie op het kooldioxidegehalte tijdens de slaap is ook een belangrijke factor die bijdraagt aan de stabiliteit van de ademhalingscontrole. Veel van dezelfde mechanismen die zorgen voor optimale bloedgassen tijdens de wakkere toestand gelden ook tijdens de slaap, hoewel in de slaap het instelpunt van CO<sub>2</sub> hoger is en sommige ventilatiemechanismen kunnen afnemen.(82) De hypercapnische ventilatierespons is groter gebleken bij mannen dan bij vrouwen(78, 81), maar van Klaveren et al. merkten op dat zowel de hypercapnische als de hypoxische ventilatierespons onafhankelijk is van het geslacht en dat mannen en vrouwen vergelijkbare ademhalingsaandrijvingen hebben. (83) Interessant is dat de onderzoekers in een studie van Sin en collega's bij mannen opmerkten dat de hypercapnische ventilatiereactie gecorreleerd was met de PaCO<sub>2</sub>-niveaus overdag, terwijl deze bij vrouwen gecorreleerd was met de BMI.(84) Aan het andere uiteinde van het CO<sub>2</sub>-spectrum, Zhou et al. wees erop dat de verandering in de eind-tijd-PCO<sub>2</sub> die nodig is om een centrale apneu te veroorzaken significant verschillend was tussen mannen en vrouwen, en dat vrouwen minder gevoelig waren voor hypocapnische disfunctie in de NREM-slaap dan mannen.(85) Deze resultaten suggereren dat de ventilatiestabiliteit bij mannen vatbaarder kan zijn voor de invloed van chemische factoren dan bij vrouwen. Hoewel ademhalingsstabiliteit dus niet de primaire boosdoener is in de pathogenese van OSA, zijn er wel degelijk verschillen tussen de geslachten.

Loop gain is een maat voor de gevoeligheid van een individu voor periodieke ademhaling en bevat veel van de variabelen die betrokken zijn bij het bepalen van de stabiliteit van het ademhalingscontrolesysteem die eerder zijn genoemd. In een recente studie merkten Jordan et al. op dat bij zowel AHI-gematchte mannen en vrouwen als BMI-gematchte mannen en vrouwen met OSA, lusvorming niet significant verschilde tussen de twee geslachten, wat aangeeft dat de stabiliteit van de ademhalingscontrole minder belangrijk was dan de instabiliteit van de bovenste luchtweg in de pathogenese van de ziekte. (37) In een eerdere studie waren de onderzoekers inderdaad van mening dat lusvorming alleen in bepaalde subgroepen van patiënten met de ziekte, met name die met specifieke keelholte druk, een aanzienlijke invloed had op de ernst van OSA.(86) Het is dus nog steeds onzeker of de instabiliteit van de luchtwegen al dan niet een grote rol speelt in de pathogenese van de ziekte.

Ten slotte, maar niet in de laatste plaats, zijn de veranderingen in de beademing die optreden na een eerste stimulans (hypoxie of hypercapnie) van vitaal belang in de ziektepathogenese. Een tijdsafhankelijk verval bij de beademing na beëindiging van een korte ademstimulans wordt geacht te beschermen tegen cyclische ademhalingsstoornissen zoals OSA.(87) Zhou e.a. merkt op dat bij gezonde patiënten mannen een hogere chemoresponsiviteit hebben dan vrouwen, wat suggereert

dat mannen vatbaarder zijn voor beademingsremming bij het intrekken van een chemische stimulans.(85)

Jordan et al. toonden echter aan dat de snelheid van de post-stimulus-ventilatieafname niet verschillend was tussen de geslachten en niet verschillend tussen de folliculaire en luteale menstruatiefase bij vrouwen.(88) Deze tweede studie werd voltooid bij wakkere patiënten en het is onduidelijk of deze resultaten volledig kunnen worden vertaald naar de slaaptoestand. Als mannen echter meer geneigd zijn om na de eerste opwinding en hyperventilatie te beademen, zou dit een ander mechanisme bieden voor het geslachtsverschil dat inherent is aan de ziekte.

#### Hormonen

Uiteenlopende hormoonspiegels zijn altijd een waarschijnlijke "boosdoener" geweest in de verklaring van de OSA-verschillen tussen de geslachten. In sommige literatuur wordt gesuggereerd dat deze verschillen al in de puberteit beginnen. Normaal gesproken zijn de risicofactoren voor obstructieve slaapapneu in de jongere bevolking onder andere craniofaciale afwijkingen, aandoeningen die aanleg hebben voor grotere bovenste luchtwegstructuren (allergische rhinitis of vergrote amandelen), en obesitas.(89) Desalniettemin vertoonden normale postpuberale adolescenten sekseverschillen in klinische en polysomnografische parameters met betrekking tot slaapstoornissen in de ademhaling die niet werden waargenomen in pre- of peri-adolescenten na controle op leeftijd en BMI. (90) Er is ook gerapporteerd dat de puberale ontwikkeling bij meisjes gepaard gaat met een toename van algemene slaapproblemen.(21) Hoewel de exacte interacties op dit moment onduidelijk zijn, kan worden afgeleid dat de geslachten al vanaf de adolescentie beginnen te verschillen in termen van slaapparameters. (Samenvattende tabel 5)

#### Samenvattende tabel V

##### Hormonen

Menopauze - verhoogde prevalentie van OSA

HRT vermindert de prevalentie van OSA

Hoog oestrogeen/progesteron of laag testosterongehalte beschermt tegen OSA

Bij vrouwen is het begin van de menopauze zwaar bestudeerd als een "keerpunt" in de prevalentie van OSA. Afhankelijk van de studiepopulatie komt ongeordende ademhaling tijdens de slaap vaker voor bij postmenopauzale vrouwen dan bij hun premenopauzale tegenhangers, met schattingen die variëren van 4-22% in het zesde of zevende decennium.(91) Vroege klinische waarnemingen door Wilhoit et al. merkten op dat OSA vrij zeldzaam was bij premenopauzale vrouwen in vergelijking met postmenopauzale vrouwen, waardoor de ziekte wordt toegeschreven aan craniofaciale afwijkingen en ernstige obesitas. (92) Bixler en medewerkers bestudeerden de relatie tussen de menopauze en OSA en stelden na correctie voor verschillende potentiële cofactoren vast dat in vergelijking met premenopauzale vrouwen, postmenopauzale vrouwen met HRT geen verhoogd risico hadden op OSA (odds ratio 0,9; 95% CI 0,1 tot 5,8) maar postmenopauzale vrouwen zonder HRT hadden een bijna viervoudig risico (odds ratio 4). 3, 95% CI 1,1 tot 17,3).(93) Young et al. vonden dat de prevalentie van

SDB in de menopauzecategorieën (premenopauzaal, perimenopauzaal en postmenopauzaal) toenam en vonden geen aanwijzingen dat de hogere kansen op een slaapstoornis in de ademhaling voornamelijk te wijten waren aan verschillen in leeftijd of BMI-verdeling. Vergeleken met premenopauzale vrouwen had de postmenopauzale groep 3,5 keer meer kans om SDB te laten definiëren door een AHI van 15 of meer, wat aangeeft dat de menopauze een onafhankelijke risicofactor was voor de ontwikkeling van SDB.(94)

Er zijn verschillende mechanismen voorgesteld om te verklaren hoe mannelijke (of vrouwelijke) specifieke hormonen de neiging van één geslacht tot OSA zouden beïnvloeden. Een hypothese is dat de verschillende hormonen de verdeling van lichaamsvet beïnvloeden. Zoals hierboven vermeld, is lichaamsvet en de verdeling ervan vrij belangrijk in de pathogenese van de ziekte. Bij normale proefpersonen hebben mannen de neiging om een grotere magere weefselmassa en een lagere vetmassa te hebben dan leeftijdsgebonden vrouwen. Er is echter ook opgemerkt dat postmenopauzale vrouwen een grotere vetmassa hebben dan premenopauzale vrouwen en dat de verdeling van dat vet meestal androïde (bovenlichaam en romp) versus gynoïde (onderlichaam) is.(95, 96) Het aandeel van het androïde vet neemt ook toe met zowel de leeftijd als met de jaren na de menopauze. Interessant is dat jaren sinds de menopauze een belangrijke voorspeller was van de lichaamsvetmassa en het rompvat, terwijl de leeftijd zelf geen voorspeller was van de vetverspreidingsvariabelen.(96) Ook bij vrouwen is een voorkeursverhoging van het viscerale (buik)vet geconstateerd die onafhankelijk was van de leeftijd en de totale vetmassa.(97, 98) Dit suggereert dat het verkrijgen van een "mannelijke/androïde" lichaamsvetverdeling, met name na de menopauze, een risicofactor is voor de ontwikkeling van OSA.

Er wordt ook verondersteld dat de hormoonspiegels de centrale en neurale ademhalingscontrolemechanismen beïnvloeden. Vroege studies van vrouwen suggereerden dat OSA een ziekte was van postmenopauzale vrouwen en premenopauzale vrouwen werden gespaard vanwege het respiratoire stimulerende effect van progesteron,(99) hoewel de behandeling met 30 mg/dag medroxyprogesteron er niet in slaagde de slaapstoornissen bij postmenopauzale vrouwen significant te verbeteren.(100) In een cohort van patiënten met een chirurgisch geïnduceerde menopauze leidde de gecombineerde behandeling met oestrogeen/progesteron echter tot een afname van het aantal apneu's en hypopneu's tijdens de slaap. (101) Een kleine pilotstudie bij zes postmenopauzale vrouwen met een matige slaapstoornis in de ademhaling, oestrogeenmonotherapie verminderde de AHI van een gemiddelde van 22,7 voorvallen/uur tot 12,2 voorvallen/uur(102) Hoewel de prevalentie van slaapapneu bij premenopauzale vrouwen significant lager was dan bij postmenopauzale vrouwen, was de menopauzale status verantwoordelijk voor <30% van de variabiliteit in de OSA-prevalentie tussen deze groepen,(103) wat aangeeft dat er andere factoren dan hormonale effecten op de beademing in het spel zijn.

Zeldzaam geworden endocrinopathieën hebben ook een andere kijk op de rol van hormonen, met name testosteron, geboden. In een studie bij vrouwen met het polycystisch ovariumsyndroom (PCOS) ontdekten Fogel et al. dat vrouwen met PCOS in vergelijking met leeftijdsgebonden controles een hogere apneu/hypopneu index en verstoorde slaap hadden.(104) Dexter et al. beschreven een geval van de resolutie van gedocumenteerde OSA na verwijdering van een goedaardige testosteronproducerende tumor.(105) De verhoogde testosteronspiegels die in beide condities aanwezig zijn, suggereren een mogelijke rol in de pathogenese van OSA die vergelijkbaar is met de hierboven besproken vrouwelijke hormonen. Het hormoon kan niet alleen betrokken zijn bij het

beïnvloeden van het gewicht en de gewichtsverdeling, maar ook bij het veranderen van de ademhalingscontrole of de structuur en functie van de luchtwegen.

Samenvattend, de huidige literatuur suggereert dat ofwel de hogere niveaus van progesteron/estrogeen of lagere niveaus van testosteron beschermend kunnen zijn tegen de ontwikkeling van OSA bij vrouwen. Het is mogelijk dat verschillende niveaus van het hormoon vanaf de puberteit, verder gewijzigd door latere hormonale veranderingen (menopauze), de ontwikkeling van OSA beïnvloeden. Het is nog onduidelijk welke mechanismen deze hormonen precies werken en of de toevoeging van hormoonbehandeling het ziekteproces beïnvloedt.

### Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap treden er veel veranderingen op in de luchtwegen. Een verhoging van het middenrif, ondergeschikt aan een vergrotende baarmoeder, leidt tot veranderingen in de longmechanica, waaronder een verminderde functionele restcapaciteit. (106) De afmetingen van de bovenste luchtweg zijn ook veranderd; een Britse studie van 242 zwangere vrouwen toonde aan dat met 38 weken zwangerschap het aantal Mallampati-scores van graad 4 (Mallampati is een classificatiesysteem voor de grootte van de tong, ontwikkeld door een anesthesist om de moeilijke luchtweg te voorspellen, maar nu gebruikt in de slaapgeneeskunde om ook de aanwezigheid en de ernst van OSA te voorspellen) was toegenomen met 34%, (107) dacht dat het secundair was aan vochtretentie en oedeem. Zwangere vrouwen hebben ook grotere nekomvang dan niet-zwangere vrouwen (108, 109) en de neuspatentie is ook verminderd (rhinitis van de zwangerschap). (110) Circulerende oestrogeen- en progesteronspiegels nemen duidelijk toe, en hoewel deze hormonen in de eerste plaats verantwoordelijk zijn voor het behoud van de zwangerschap, zoals hierboven opgemerkt zijn er ook een aantal fysiologische bijwerkingen. Gewichtstoename komt ook in het spel, want tijdens de zwangerschap krijgen vrouwen meestal 25-35 pond. (111) Al deze factoren suggereren dat de zwangerschap kan neerslaan of OSA verergeren.

Een vroege studie van Loubé en collega's toonde aan dat zelfgerapporteerde snurken meer voorkwam bij zwangere vrouwen (14%) versus niet-zwangere controles (4%). (112) Een recente Franse studie toonde aan dat 45% van de patiënten gewoontegetrouw snurken had tijdens de zwangerschap en dat 85% niet-snurkers waren vóór de zwangerschap. (113) Izci et al. bevestigden dat snurken en slaperigheid overdag significant vaker voorkwamen bij zwangere vrouwen, maar het voelde alsof slaperigheid tijdens de zwangerschap voornamelijk te wijten was aan andere factoren dan de bovenste luchtwegverstopping. (108) Een recente prospectieve studie van Pien e.a. toonde echter aan dat luid snurken, snurken/bijten, en getuige zijn geweest van apneu's allemaal significant toenamen in de loop van de zwangerschap. (109) Hoewel de auteurs vonden dat de toename van de symptomen relatief bescheiden was onder de groep als geheel, vermoedden ze dat ongeveer 10% van de proefpersonen incidentele obstructieve slaapapneu kan hebben ontwikkeld. Daarom is obstructieve slaapapneu een belangrijke diagnose om te overwegen bij slaperigheid overdag in de zwangerschap, vooral in plaats van mogelijke bijwerkingen, waaronder zwangerschap-geïnduceerde hypertensie en intra-uteriene groeiachterstand. (109, 110, 114)

### Veroudering

Een laatste factor waarmee rekening moet worden gehouden bij de pathogenese van slaapapneu is normale veroudering. Veroudering op zich gaat gepaard met tal van fysiologische veranderingen.

Ancoli-Israël en collega's voerden thuis gewijzigde slaapstudies uit bij 427 mannen en vrouwen tussen 65 en 95 jaar en vonden dat OSA (gedefinieerd als  $AHI \geq 10$ ) voorkwam bij 70% van de mannen en 56% van de vrouwen.(14) Latere studies van Bixler et al. toonden aan dat zowel bij mannen als vrouwen tussen 65 en 100 jaar een OSA-prevalentie had die ongeveer het dubbele was van die van mannen en vrouwen van middelbare leeftijd,(93, 115) met een gelijkaardige observatie gemaakt in de Sleep Heart Health Study. (41) Hader et al. toonden aan dat de mannelijke dominantie met betrekking tot de prevalentie en de ernst van OSA niet verdween over de leeftijd van 65 jaar en dat het risico op een slaapstoornis in de ademhaling twee tot drie keer toenam met de leeftijd, hoewel vrouwen op een bepaalde leeftijdsgroep

Een recente transversale studie van Malhotra en collega's wees op enkele verhelderende overwegingen om rekening te houden met de genderverschillen van OSA bij ouderen. In termen van de anatomie en fysiologie van de bovenste luchtweg merkten zij op dat er een leeftijdsgebonden afname was van de respons van de genioglossus op negatieve druk, die significant was bij mannen maar niet bij vrouwen.(116) Een afname van dit reflexmechanisme zou de mannelijke luchtweg meer vatbaar maken voor ineenstorting. Ze merkten ook op dat de benige vorm rond de keelholte met de leeftijd duidelijk veranderde en dat de zachte lengte van het gehemelte met de leeftijd bij vrouwen aanzienlijk meer toenam dan bij mannen. In beide geslachten, de keelholte vet pads aanzienlijk toegenomen in omvang met toenemende leeftijd, onafhankelijk van BMI.(116) Vroeg werk van Fogel et al. ook ondersteund de hypothese dat het primaire verschil tussen oudere en jongere mannen was een anatomische, hoewel in tegenstelling tot de eerdere studie bleek dat er een hoger niveau van genioglossale activiteit tijdens het wakker worden. (67) Martin en collega's maten de bovenste luchtweg met behulp van de akoestische reflectiemethode en toonden aan dat het bovenste luchtwegkaliber zowel bij mannen als bij vrouwen met toenemende leeftijd afnam, maar dat mannen een grotere inklapbaarheid van de bovenste luchtweg vertoonden.(117) Dwarsdoorsnede-analyse van deelnemers aan de Sleep Heart Health Study gaf aan dat mannen, maar niet vrouwen, bewijs vertoonden van slechtere slaap bij veroudering.(27) Zo kunnen anatomische veranderingen met betrekking tot normale veroudering en het verlies of de afname van de 'waakreflex' ook bijdragen aan het verschil in prevalentie tussen de geslachten.

Met name de prevalentie van slaapapneu neemt niet lineair toe in alle leeftijdsgroepen. In één studie steeg de prevalentie van OSA bij mannen monotoon van 20-59 jaar, maar daalde daarna.(115) Bij vrouwen werd een vergelijkbare trend waargenomen,(26) en de incidentiecijfers onder mannen en vrouwen waren naar schatting 50 jaar gelijk. Bovendien neemt het effect van BMI af met de leeftijd, zoals blijkt uit het feit dat hoewel de BMI toeneemt, de ernst van OSA afneemt.(26, 115) Daarom is het duidelijk dat de normale anatomische en fysiologische veranderingen die optreden bij het ouder worden (inclusief de menopauze) van invloed zijn op de ontwikkeling van de ziekte. Het is echter nog niet duidelijk hoe belangrijk deze veranderingen zijn, wanneer ze in werking treden, of welke rol ze precies spelen bij het moduleren van de geslachtsverschillen in OSA.

#### Behandelingsimplicaties

Het is duidelijk dat er tal van mechanismen in het spel zijn als het gaat om de ziekte pathogenese van obstructieve slaapapneu. Ondanks de sterk uiteenlopende variabelen die bijdragen aan de pathogenese van de ziekte, zijn de behandelingsmogelijkheden voor de ziekte verrassend beperkt. Momenteel is de hoeksteen van de behandeling van OSA de continue positieve luchtwegdruk (CPAP). In wezen werkt de toepassing van CPAP als een "pneumatische spalk" van de bovenste luchtweg en



werkt ook om de bovenste luchtwegmusculatuur te verwijderen.(118) Orale apparaten, apparaten die zijn ontworpen om het zachte verhemelte op te tillen en de basis van de tong onder druk te zetten, zijn een andere steunpilaar van de OSA-behandeling. Er zijn negen studies geweest waarin de effectiviteit van orale apparaten met CPAP werd vergeleken; de resultaten tonen aan dat orale apparaten minder effectief waren dan CPAP bij het verminderen van de AHI. Een derde optie voor OSA-patiënten is een chirurgische ingreep. Deze behandeling is meestal voorbehouden aan mensen met de ernstigste ziekte of aan mensen die andere medische managementstrategieën niet kunnen verdragen. De resultaten van chirurgische ingrepen zijn echter vaak suboptimaal, waarbij sommige patiënten meer dan één ingreep nodig hebben en andere met een hardnekkige ziekte te kampen hebben. Chirurgie is het meest effectief bij patiënten met 4+ tonsillen, neuspoliepen of andere obstructieve anatomische letsels. Het is ook het meest effectief voor patiënten met milde OSA, inclusief snurken.

Een van de meest intrigerende (en mogelijk de meest controversiële) aspecten van de toekomstige therapie ligt in de hormoonvervanging (HRT). Zoals hierboven vermeld, was de prevalentie van OSA voor premenopauzale vrouwen 0,6% in vergelijking met 1,9% van de postmenopauzale vrouwen. De prevalentie van postmenopauzale vrouwen met HRT was echter vergelijkbaar met die van premenopauzale vrouwen.(93) Geschat wordt dat de prevalentie van een slaapstoornis in de ademhaling ongeveer de helft van de prevalentie bij niet-HRT-gebruikers is, zelfs wanneer de resultaten worden aangepast voor de BMI en de omvang van de nek.(92) Andere studies hebben echter aangegeven dat, hoewel HRT-gebruikers een lagere kans op OSA hadden, deze statistisch niet significant was. (94) Tot op heden is er één kleine klinische studie geweest die aantoonde dat toediening van oestrogeen een aanzienlijk voordeel leek te hebben bij de maatregelen voor een slaapstoornis in de ademhaling.(102) Er is echter aangetoond dat HRT gepaard gaat met opmerkelijke risico's, waaronder een grotere kans op hart- en vaatziekten, beroertes en kanker.(119)

Zoals hierboven besproken, zijn er tegenstrijdige bewijzen voor de werkelijke rol van hormonen bij de ontwikkeling van OSA. Echter, zoals Young in een recent redactioneel artikel stelde, is er een wijdverbreide overtuiging dat de menopauze een gevestigde risicofactor is voor SDB, ondanks het feit dat sterk ondersteunend bewijs ontbreekt. De vraag "Zijn we klaar voor de hitte?" richt zich nadrukkelijk op de vraag of de obstructieve slaapapneu en de daarmee samenhangende klinische gevolgen moeten worden meegenomen in het debat over hormoonvervangingstherapie(120) Zoals blijkt uit de resultaten van Women's Health Initiative,(119) is het antwoord veel gecompliceerder dan een simpele afweging van de risico's en voordelen, en het is duidelijk dat longitudinale gegevens nodig zullen zijn om de temporele rol die de menopauze speelt bij de ontwikkeling van de ziekte uit te diepen.

Op basis van het hierboven gepresenteerde bewijs is OSA een multifactoriële ziekte. Elk van deze factoren speelt echter een andere rol in de pathogenese van OSA, wat suggereert dat er ook verschillende therapeutische benaderingen moeten worden toegepast. Er dient te worden opgemerkt dat zelfs milde OSA, inclusief UARS, moet worden behandeld, vooral bij vrouwen. Faulx e.a. toonden aan dat zelfs gematigde niveaus van een slaapstoornis in de ademhaling geassocieerd worden met een verminderde buis en een verminderde endotheelfunctie bij vrouwen, wat suggereert dat vrouwen kwetsbaarder zijn voor een vroege slaapstoornis in de ademhaling van hart- en vaatziekten dan mannen.(121) Het gemeenschappelijke thema dat door alle vormen van de huidige behandeling loopt, is dat het geslacht in wezen wordt genegeerd bij het bepalen van

interventies en het is onbekend of een bepaald geslacht al dan niet gunstiger reageert op een specifieke behandeling. Er moet ook aandacht worden besteed aan de naleving van de therapie en aan de doeltreffendheid. Zonde en collega's merkten bijvoorbeeld op dat vrouwen meer vasthouden aan langdurige CPAP-therapie dan mannen.(122) Het is onduidelijk of er al dan niet andere genderspecifieke verschillen zijn in de huidige behandelingsmodaliteiten, aangezien dit niet formeel is onderzocht. Desalniettemin is het duidelijk dat zelfs milde ziekten moeten worden behandeld en dat er misschien rekening moet worden gehouden met het geslacht bij het ontwerpen van behandelingsstrategieën.

### Samenvatting

Obstructieve slaapapneu komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Presenteren van symptomen, zijn vaak anders, vrouwen klagen over slapeloosheid en depressie. Het is dus mogelijk dat vrouwen ondergediagnosticeerd worden, wat op zich al een groot probleem is voor de volksgezondheid en veel vrouwen in gevaar brengt voor cardiovasculaire en neurocognitieve gevolgen en een verminderde kwaliteit van leven. Verschillen in de anatomie van de bovenste luchtwegen, neurochemische mechanismen, de reactie op opwindend, vetverdeling en geslachtshormonen dragen allemaal bij aan de pathogenese van de ziekte. Het is aangetoond dat geslacht een substantiële rol speelt bij het moduleren van deze variabelen, hoewel het niet duidelijk is of de ene factor overheerst ten opzichte van de andere.

OSA is duidelijk een veelzijdige aandoening en ondanks het feit dat de pathogenese van de ziekte waarschijnlijk verschilt tussen de geslachten, blijven zowel onderzoekers als klinici ze groeperen in wetenschappelijke onderzoeken en klinische studies. Het kan nuttig zijn om te zien hoe de geslachten reageren op verschillende behandelingen of om te zien of er in de toekomst alternatieve behandelingen kunnen worden toegepast. Dit onderzoek richtte zich op de genderverschillen in de presentatie en de onderliggende pathofysiologie van OSA en op de huidige diagnose en behandeling om ervoor te zorgen dat artsen deze diagnose bij vrouwen niet over het hoofd zien. Hopelijk zullen de bevindingen een stimulans vormen voor het lopende onderzoek naar de mechanismen achter deze ongelijkheid tussen de geslachten en nieuwe trends in het ontwerpen van klinische studies die deze trajecten beter zouden kunnen ophelderen en de behandelingen en resultaten zouden kunnen verbeteren.

### Praktijkpunten

Mannen en vrouwen melden verschillende symptomen voor OSA

OSA is ernstig onder gerapporteerd en onder gediagnosticeerd bij volwassen vrouwen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten vrouwen van alle leeftijden vragen over hun slaap om te proberen occulte slaapproblemen te identificeren.

## Onderzoeksagenda

In de toekomst zou het onderzoek naar genderverschillen in verband met obstructieve slaapapneu moeten plaatsvinden:

- 1: de substantiële verschillen in OSA tussen mannen en vrouwen te erkennen en gegevens per geslacht te rapporteren, niet als gecombineerde gegevens
- 2: studie slaapapneu tijdens de zwangerschap om de zwangerschap te verbeteren, preeclampsie te verminderen met een beter begrip van de hormonale effecten bij OSA
- 3: studie etnische en leeftijdsverschillen in OSA

## Erkenningen

Dit onderzoek werd ondersteund door NIA AG08415 en een subsidie van het Farrell Fonds van de Stichting San Diego.

## Nomenclatuur

OSA obstructieve slaapapneu

AHI apneu/hypopneu index

SDB sleep-disordered breathing

REM rapid eye movement

NREM non- snelle oogbeweging

PaCO<sub>2</sub> partiële druk van arteriële kooldioxide

NHANES National Health and Nutrition Examination

Survey BMI body mass index

MR IMagnetic Resonance Imaging

EMG electromyographyPCRTpharyngeal critical closing pressure

HVR hypoxic ventilatory response

PCOS polycystic ovarian syndrome

CPAP continue positieve luchtwegdruk

HRT hormonenvervangingstherapie

## Voetnoten

Disclaimer: Dit is een PDF-bestand van een onbewerkt manuscript dat is geaccepteerd voor publicatie. Als service aan onze klanten leveren wij deze vroege versie van het manuscript. Het manuscript wordt gekopieerd, getypeerd en gecontroleerd voordat het in de definitieve, aan te halen vorm wordt gepubliceerd. Houd er rekening mee dat tijdens het productieproces fouten kunnen worden ontdekt die van invloed kunnen zijn op de inhoud, en dat alle wettelijke disclaimers die van toepassing zijn op het tijdschrift, betrekking hebben.