

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink

Geschlechtsunterschiede in polysomnographischen Befunden bei obstruktiver Schlafapnoe

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sinje Votteler
aus Bad Mergentheim

promoviert am 16. August 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med L. Burghaus
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. Med. K. A. Höpker

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Burghaus
Herr Dr. med. Lennart Knaack

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Studienkonzeption wurde von Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Burghaus (Klinik für Neurologie, Heilig Geist-Krankenhaus, Köln) und Dr. med. Lennart Knaack (Schlaflabor „INTERSOM“, Zentrum für Schlafmedizin- und Forschung, Köln) entwickelt.

Die Betreuung der Doktorandin lag in den Händen von Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Burghaus, während Dr. med. Lennart Knaack als Ansprechpartner im Schlaflabor „INTERSOM“ fungierte. Die Erhebung der schlafmedizinischen Daten sowie die entsprechende Literaturrecherche wurden von der Doktorandin Sinje Votteler unter der Unterstützung von Dr. med. Lennart Knaack durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen und Bewertungen der erhobenen Daten erfolgten durch Dipl.-Psych. Thomas Ploch (Marburg), Dr. med. Lennart Knaack, Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Burghaus und die Doktorandin Sinje Votteler.

Die zugrundeliegende Publikation der Dissertation wurde eigenständig von der Doktorandin Sinje Votteler verfasst, unterstützt von den Koautoren Dr. med. Lennart Knaack, Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Burghaus, Dr. med. Jaroslaw Janicki (Schlaflabor „INTERSOM“, Zentrum für Schlafmedizin- und Forschung, Köln) und Univ.-Prof. Dr. med. Gereon R. Fink (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Köln).

Die gesamte Dissertationsschrift wurde eigenständig von der Doktorandin Sinje Votteler durchgeführt. Das Lektorat und die Plagiatsprüfung wurden von der Mentorium GmbH, Berlin durchgeführt ohne auf den Inhalt Einfluss genommen zu haben.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu

Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den (das Datum bitte nicht handschriftlich einfügen)

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen tiefen Dank an alle beteiligten Personen aussprechen, ohne deren wertvolle Hilfe die Anfertigung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer, Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Burghaus, für seine jahrelange engagierte Betreuung, freundliche Unterstützung und konstruktive Anregungen, die letztendlich zur erfolgreichen Vervollständigung dieser Dissertation geführt haben.

Ein herzliches Dankeschön geht an das gesamte Team des Schlaflabors INTERSOM, insbesondere an Dr. med. Jaroslaw Janicki für seine fachliche Unterstützung und an Dr. med. Lennart Knaack, der mir nicht nur das wissenschaftliche Arbeiten mit den schlafmedizinischen Daten ermöglichte, sondern mich auch mit produktiven Gesprächen und spannenden Diskussionen auf meinem Weg begleitet hat.

Ein weiterer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Gereon R. Fink für seine herausragende wissenschaftliche Expertise.

Besonderer Dank gebührt auch Dipl.-Psych. Thomas Ploch für seine wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die meine Arbeit durch ihre Geduld, Ermutigungen und aufmunternden Worte maßgeblich beeinflusst haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	2
2. EINLEITUNG	3
2.1 Der Schlaf	3
2.1.1. Geschichtlicher Hintergrund	3
2.1.2. Schlafstadien und ihre graphische Darstellung	4
2.1.3. Regulation des Schlafes	5
2.2 Schlafstörungen	6
2.2.1. Klassifikation	6
2.2.2. Diagnostik	7
2.3 Obstruktive Schlafapnoe	11
2.3.1. Definition	11
2.3.2. Epidemiologie	12
2.3.3. Klinische Präsentation und Risikofaktoren	12
2.3.4. Ätiologie und Pathophysiologie	12
2.3.5. Komorbiditäten	13
2.3.6. Diagnostik	14
2.3.7. Therapiemöglichkeiten	17
2.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit	18
3. PUBLIKATION	20
4. DISKUSSION	28
4.1 Population	28
4.2 OSA-Schweregradverteilung	30
4.3 Schlafarchitektur	31
4.4 Respiratorische Ereignisse im Schlaf	31
4.5 Sauerstoffentsättigung	32

4.6	Lageabhängigkeit der OSA	32
4.7	Schlussfolgerung	33
5.	LITERATURVERZEICHNIS	34
6.	ANHANG	39
6.1	Abbildungsverzeichnis	39
6.2	Tabellenverzeichnis	39

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic Continuous Positive Airway Pressure
ARAS	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
BMI	Body-Mass-Index
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
et al.	et alia
FCR	Funktionelle Residualkapazität
HRT	Hormone Replacement Therapy
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IFCN	International Federation of Clinical Neurophysiology
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
N1	Non-Rapid-Eye-Movement 1
N2	Non-Rapid-Eye-Movement 2
N3	Non-Rapid-Eye-Movement 3
Non-REM	Non-Rapid-Eye-Movement
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PST	Pupillographischer Schläfrigkeitstest
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
REM	Rapid-Eye-Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
SpO₂	Sauerstoffsättigung
SpO₂<90%	Sauerstoffentsättigung unter 90%

SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SWS	Slow-Wave-Sleep
TST	Total Sleep Time
UKPS	Unterkieferprotrusionsschiene
VLPO	ventrolaterale präoptische Region
W	Wach

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist durch einen wiederkehrenden Kollaps der oberen Atemwege während des Schlafes gekennzeichnet. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der klinischen Präsentation und der polysomnographischen Darstellung von OSA-Betroffenen sind Teil der aktuellen Forschung. Ziel der nicht-invasiven, retrospektiven Registerstudie war die detaillierte geschlechtsspezifische Phänotypisierung von OSA-Betroffenen in einer deutschen Kohorte (n=1125) und der Vergleich mit vorbeschriebenen Unterschieden aus der Literatur. Zudem sollte untersucht werden, ob der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als alleiniges Diagnosekriterium ausreichend ist.

Methodik: Die Analyse umfasste die Auswertung der anthropometrischen, schlafmorphologischen und respiratorischen Daten unter Berücksichtigung sowohl der Auswirkungen der Schlafposition als auch des Schweregrades der Erkrankung. Insgesamt wurden 878 männliche und 247 weibliche OSA-Betroffene berücksichtigt, die sich im Zeitraum von drei Jahren (01.01.2018 - 31.12. 2020) einer nächtlichen Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor „INTERSOM Köln“, Zentrum für Schlafmedizin- und Forschung, unterzogen. Die Varianzhomogenität der untersuchten Parameter wurde mittels des Levene-Tests getestet, während Unterschiede in den Mittelwerten der kontinuierlichen Variablen mit dem Student's t-Test berechnet wurden.

Ergebnisse: Das weibliche Kollektiv war insgesamt älter als das männliche, auch in den einzelnen OSA-Gruppen. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Body-Mass-Index (BMI) konnten nicht festgestellt werden; beide Geschlechter wiesen durchschnittlich Übergewicht auf. Bei Männern stieg der BMI mit zunehmendem Schweregrad der OSA. Frauen wiesen seltener schwere OSA auf als Männer. Männer hatten weniger Tiefschlaf und einen signifikant höheren AHI der Gesamtschlafzeit als Frauen. Frauen neigten eher zu Rapid-Eye-Movement (REM)-assoziierter OSA und zeigten weniger Apnoen im Non-REM-Schlaf, besonders bei moderater OSA. Der Oxygen Desaturation Index (ODI) und Sauerstoffsättigungen unter 90% ($SpO_2 < 90\%$) waren bei Männern höher. Bei schwerer OSA war der ODI bei beiden Geschlechtern ähnlich. Männer zeigten eine starke Lageabhängigkeit, mit einem signifikant höheren AHI in Rückenlage im Vergleich zu Frauen.

Schlussfolgerung: Die Analyse stellte diverse Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen OSA-Betroffenen dar. Bestätigt wurden geschlechtsspezifische Unterschiede wie ein höherer AHI bei Männern, während BMI-Unterschiede wiederum widerlegt wurden. Mit zunehmendem Alter und BMI glichen sich die Daten an, geschlechtsspezifische Unterschiede wurden weniger relevant. In der Pathophysiologie sollte mit steigendem BMI und Alter verstärkt auf altersbedingte anatomische Veränderungen und pharyngeale Massenbelastung geachtet werden. Der AHI als alleiniger Diagnoseparameter scheint unzureichend.

2. Einleitung

2.1 Der Schlaf

Rund um das Thema „Schlaf“ existieren eine Reihe von Mythen. Annahmen, wie zum Beispiel die Vorstellung, dass der Schlaf vor Mitternacht am erholsamsten sei oder dass der Schlaf sich bei Vollmond verschlechtere, werden Tag für Tag von vielen Menschen diskutiert.¹ Dabei ist die genaue Funktion des Schlafes noch nicht endgültig geklärt und daher Gegenstand aktueller Forschung. Als Hypothesen werden sowohl kognitive Funktionen höherer Ordnung als Grundlage für das Lernen und die Gedächtnisfunktion als auch restaurative Prozesse zur Aufrechterhaltung des Energiestoffwechsels herangezogen.² Daher liegt es nahe, dass ein nicht erholsamer Schlaf zu Folgeerkrankungen führen¹ und somit auch zu einer hohen Belastung des Gesundheitssystems beitragen kann.³

2.1.1. Geschichtlicher Hintergrund

Die Schlafmedizin als medizinischer Fachbereich ist im Vergleich zu anderen Disziplinen relativ jung. Anfangs konnten die Charakteristika des Schlafes wie geschlossene Augen, ruhige Atmung, verminderte Reaktionsfähigkeit auf akustische, taktile oder olfaktorische Reize und die Erweckbarkeit zur Erforschung des Schlafes beobachtet werden.¹ Im Laufe der Zeit wurden auch die Schlafposition, Lageänderungen, Atmung, Puls und Körpertemperatur in die Analyse einbezogen. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um Begleiterscheinungen des Schlafes.⁴ Eine Herausforderung stellte die Detektion der Schlaftiefe dar. Erste Erkenntnisse hierzu beschrieb Ernst Otto Heinrich Kohlschütter 1862 in seiner Dissertation über die „Festigkeit des Schlafes“. Er untersuchte systematisch die Veränderung der Aufwachschwelle im Laufe der Nacht und war dadurch erstmals in der Lage, eine sogenannte „Schlafstiefenkurve“ zu erstellen. Im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeit postulierte er, dass die Schlaftiefe im Laufe der Nacht abnimmt.⁵ Den entscheidenden Fortschritt im Bereich der Schlafmedizin stellte jedoch Hans Berger 1924 mit der Erforschung der elektrischen Hirnströme an der Schädeloberfläche und der daraus resultierenden Entwicklung des Elektroenzephalogramms (EEG) dar.⁶ Die Untersuchung der sich während der Nacht verändernden Gehirnaktivität ermöglichte eine zeitliche Einteilung in Schlafstadien und die graphische Darstellung in einem Hypnogramm, ohne den Schlafvorgang unterbrechen zu müssen.¹ Aserinsky und Kleitman gelang es 1953 letztendlich durch die Aufzeichnung eines Elektrookulogramms (EOG) die schnellen Augenbewegungen im Schlaf und die damit einhergehende gesteigerte Gehirnaktivität zu dokumentieren. Heute ist dieser Teil des Schlafes als Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf bekannt.⁷ Die neuen technischen Entwicklungen ermöglichen nun die genaue Analyse des Schlafes. Zur Auswertung der Schlafstadien veröffentlichten Rechtschaffen und Kales 1968 Kriterien, die bis 2007 Gültigkeit hatten. Mittlerweile werden die Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) als Standard herangezogen.⁸

2.1.2. Schlafstadien und ihre graphische Darstellung

Die Zuordnung der polysomnographischen Daten zu einem Schlafstadium erfolgt nach international festgelegten Kriterien der AASM. Die graphische Darstellung wird in einem Hypnogramm zur Visualisierung der im Verlauf des Schlafes erreichten Schlafstadien aufgezeigt. Hierfür werden das EEG, die Augenbewegungen und der Muskeltonus herangezogen. Die Schlafstadien werden grob in Wach (W), Non-Rapid-Eye-Movement (Non-REM)-Schlaf 1-3 und den REM-Schlaf eingeteilt. N1-2 stellt dabei den leichten Schlaf dar und N3 den Tiefschlaf.⁸ Im Folgenden werden die einzelnen Schlafstadien genauer beleuchtet:

Wach (W): Im wachen Zustand dominieren die hochfrequenten Alpha (8-13 Hz)- und Beta (14-30 Hz)-Wellen im EEG. Augenbewegungen sind registrierbar und der Muskeltonus ist hoch.⁸

Non-REM-Schlaf 1 (N1): Diese Schlafphase wird als „Einschlafphase“ bezeichnet. Das EEG zeigt einen Übergang von Alpha- zu Theta (4-8 Hz)-Wellen und die Muskelrelaxation ist noch nicht vollständig eingetreten. In diesem Stadium können noch langsam rollende Augenbewegungen auftreten.⁸

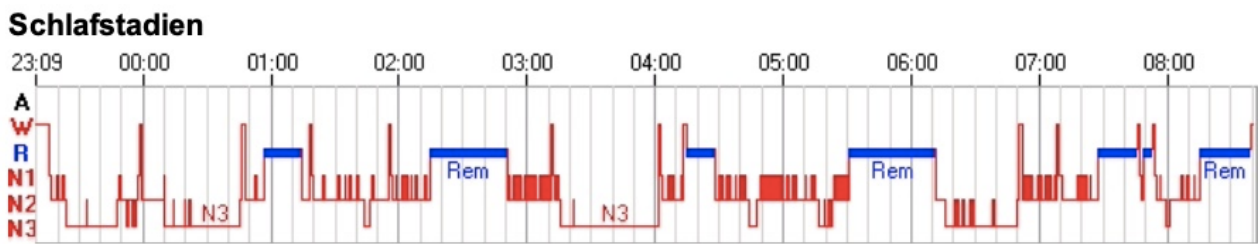
Non-REM-Schlaf 2 (N2): Im sogenannten „stabilen Schlaf“ setzt sich die Muskelrelaxation weiter fort. Die Augenbewegungen verschwinden endgültig und das EEG zeigt Theta-Wellen mit charakteristischen Schlaf-Spindeln und K-Komplexen.⁸

Non-REM-Schlaf 3 (N3): Dieses Stadium wird als „Tiefschlaf“ bezeichnet. Die Muskulatur entspannt sich hier noch weiter und es werden keine Augenbewegungen mehr wahrgenommen. Das EEG zeigt typischerweise sehr langsame Delta-Wellen (1-4 Hz). Der Blutdruck nimmt im Laufe des Schlafzyklus immer weiter ab und erreicht in der Regel sein Minimum.⁸

REM-Schlaf: Der REM-Schlaf ist auch bekannt als „Traumschlaf“. Charakteristisch ist, dass sich die Augen schnell und konjugiert unter den Lidern hin und her bewegen. Die Muskelrelaxation erreicht ihr Maximum. Im EEG zeigen sich niederfrequente Theta-Wellen, aber auch hochfrequente Alpha- und Beta-Wellen. Im Vergleich zu den vorangegangenen Stadien steigen der Blutdruck und die Herzfrequenz kurzfristig an.⁸

Die Schlafphasen unterliegen einem bestimmten Rhythmus, der im Laufe der Nacht vier- bis siebenmal durchlaufen wird und in der Regel zwischen 90 und 110 Minuten dauert. Die Abfolge beginnt mit dem Einschlafen (N1). Darauf folgen der stabile Schlaf (N2) und der Tiefschlaf (N3). Der REM-Schlaf beendet den Zyklus. Die REM-Schlafphasen nehmen im Laufe der Nacht kontinuierlich zu, wohingegen die Tiefschlafphasen abnehmen.⁸ In Abbildung 1 ist ein exemplarisches Hypnogramm dargestellt.

Abbildung 1: Hypnogramm



Abkürzungen: A – Awake; W – Wakefulness; R – Rapid-Eye-Movement; N1 – Non-Rapid-Eye-Movement 1; N2 – Non-Rapid-Eye-Movement 2; N3 – Non-Rapid-Eye-Movement 3
Quelle: Eigene Darstellung eines Hypnogramms aus dem Schlaflabor „INTERSOM“ Köln

Die physiologische Verteilung der Schlafphasen einer ausgewachsenen Person gliedert sich in 55-60% N1 und N2, 15-25% N3 und 20-25% REM. Der Anteil des Wachzustands wird lediglich mit 5% angegeben.⁸ Diese Verteilung der Schlafphasen verändert sich im Laufe des Lebens. Neugeborene weisen einen REM-Schlafanteil von 50% auf, der sich nach der Pubertät auf 20% reduziert. Der hohe Anteil an REM-Schlaf ist in den ersten Lebensjahren essentiell zur Ausbildung neuer Synapsen und damit von großer Bedeutung für die neuronale Plastizität und Entwicklung des Gehirns.⁹

2.1.3. Regulation des Schlafes

Der Schlaf unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, der eine zeitliche Organisation des Schlaf-Wach-Rhythmus gewährleistet. Die Periodendauer beträgt ca. 24 Stunden. Die endogene Steuerung geht vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) aus, einem Kerngebiet des ventralen Hypothalamus. Seine Informationen erhält der Kern über den retinohypothalamischen Trakt direkt aus der Retina, wodurch die neuronale Steuerung des Schlafes auf den Hell-Dunkel-Zyklus angepasst werden kann. Efferente Fasern des SCN ziehen zur Epiphyse (Corpus pineale) und stimulieren dort bei Dunkelheit die Ausschüttung des Schlafhormons Melatonin. Bei Helligkeit hingegen wird die Melatoninsekretion gehemmt.⁹

Im wachen Zustand werden Transmittersysteme im Hirnstamm aktiviert, die wiederum in den Kortex und den Thalamus projizieren. Dadurch werden die kortikalen Prozesse dem körperlichen Zustand angepasst. Hierfür spielt vor allem das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) eine entscheidende Rolle. Zur Induktion des Schlafes muss das ARAS aktiv gehemmt werden. Für die Steuerung der Schlafphasen während der Nacht kommt dem Hirnstamm eine besondere Bedeutung zu. Im Non-REM-Schlaf nimmt die Aktivität verschiedener dopaminerger, adrenerger und serotonerger Kerngebiete ab.⁹ Eingeleitet wird der Non-REM-Schlaf mitunter durch die ventrolaterale präoptische Region (VLPO). Diese Hirnregion hemmt stark erregungsfördernde Hirnregionen wie das ARAS und ermöglicht so den Eintritt in den Non-REM-Schlaf.¹⁰ Demgegenüber ist im REM-Schlaf eine Aktivitätszunahme der cholinergen Neuronen festzustellen. Dadurch ist im EEG eine schnelle kortikale Aktivität zu detektieren, die sonst den Wachzustand charakterisiert.⁹

Der zirkadiane Rhythmus der Temperatur schwankt ebenfalls mit einer Periodik von ca. 24 Stunden um bis zu 1°C. Die maximale Körpertemperatur wird vor dem Einschlafen erreicht und sinkt im Verlauf der Nacht auf ihr Minimum ab, bevor sie kurz vor dem Erwachen wieder ansteigt. Auch in der Konzentration des Kortisolspiegels sind zeitliche Schwankungen wahrzunehmen. Zu Beginn der Nacht wird eine niedrige Kortisol-Konzentration im Blut gemessen, die mit zunehmender Schlafdauer kontinuierlich ansteigt. Kurz nach dem Erwachen erreicht der Kortisolspiegel sein Maximum.⁸ Insgesamt bereitet sich der Körper gegen Ende der Nacht auf einen gesteigerten Energiebedarf nach dem Aufwachen vor, indem das vegetative System, die Körpertemperatur und der Kortisolspiegel im Blut nach oben reguliert werden.¹¹

2.2 Schlafstörungen

2.2.1. Klassifikation

Die Klassifikation der Schlafstörungen wird anhand der International Classification of Sleep Disorder (ICSD) vorgenommen. Die erste Version wurde bereits 1990 veröffentlicht und 15 Jahre später durch die zweite Version abgelöst. Dabei kam es zu einem vollständigen Strukturwechsel in der Aufteilung der Schlafstörungen. Die 2014 veröffentlichte und damit aktuelle Version der ICSD behielt die grobe Einteilung der Schlafstörungen aus der zweiten Version bei. Die derzeit gültige Klassifikation der Schlafstörungen ist in Tabelle 1 dargestellt.¹²

Tabelle 1: Klassifikation der Schlafstörungen nach International Classification of Sleep Disorder-3

7 Gruppen der Schlafstörungen	
1.	Insomnie
2.	Schlafbezogene Atmungsstörungen
3.	Hypersomnische Störungen
4.	Zirkadiane Rhythmusstörung
5.	Parasomnien
6.	Bewegungsstörungen
7.	Andere Schlafstörungen

Quelle: Eigene Darstellung nach International Classification of Sleep Disorder-3

Als Änderung im Vergleich zur ICSD-2 verweist die ICSD-3 explizit auf die aktuelle Fassung der AASM in Bezug auf die gesetzten Grenzwerte zur Diagnosesicherung einer Erkrankung. Diese werden daher nicht mehr gesondert aufgeführt. Außerdem wird allen Schlaf-Wach-Störungen ein gemeinsames Diagnosekriterium zugeschrieben. Demnach dürfen die schlafbezogenen Erkrankungen nicht durch eine andere Ursache besser zu erklären sein.¹²

Begriffserklärung der genannten Schlafstörungen:

Insomnie: Bei dieser Schlafstörung besteht ein Missverhältnis zwischen dem subjektiven Schlafvermögen und dem Schlafbedürfnis. Typische Symptome sind eine erhöhte Einschlafzeit, vermehrte Wachphasen in der Nacht und frühmorgendliches Erwachen.⁸

Schlafbezogene Atmungsstörungen: Diese Schlafstörung lässt sich weiter unterteilen in Atmungsstörungen mit oder ohne Obstruktionen der oberen Atemwege. Atmungsstörungen ohne Obstruktionen basieren auf einer Störung der Atmungsregulation und -mechanik, wobei die oberen Atemwege geöffnet bleiben. Im Gegensatz dazu kommt es bei Atmungsstörungen mit Obstruktion zu einem Kollaps der oberen Atemwege und dadurch zu Apnoen, Hypopnoen und Schnarchen.⁸

Hypersomnische Störungen: Hypersomnien sind mit vermehrter Tagesschläfrigkeit verbunden, die nicht auf einen pathologischen Nachtschlaf zurückzuführen ist. Eine mögliche Ursache kann beispielsweise die Narkolepsie sein, die sich durch eine gesteigerte Einschlafneigung mitten am Tag auszeichnet.⁸

Zirkadiane Rhythmusstörung: Diese Erkrankung ist durch die fehlende Synchronisation des zirkadianen Rhythmus mit dem Hell-Dunkel-Wechsel definiert.⁸

Parasomnien: Dabei handelt es sich um Aufwach- oder Weckstörungen. Diese Erkrankungsgruppe umfasst Verhaltensweisen wie Schlafwandeln, Nachtangst oder das Auftreten von Alpträumen, die indirekt die Schlafqualität beeinflussen können.⁸

Bewegungsstörungen: Personen mit einer Bewegungsstörung zeigen charakteristischerweise stereotype Bewegungen im Schlaf, die eine Weckreaktion auslösen können und somit die Erholbarkeit des Schlafes beeinträchtigen.⁸

Andere Schlafstörungen: Hierzu zählen beispielsweise die umgebungsbedingte Schlafstörung, aber auch isolierte Symptome, die nicht genauer einzuordnen sind wie Sprechen im Schlaf oder die Langschläfrigkeit.⁸

2.2.2. Diagnostik

Zur Diagnostik von Schlafstörungen gibt es verschiedene Vorgehensweisen, die individuell angewandt werden können. Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) gibt in der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ eine Struktur vor, die bei der Auswahl des geeigneten Diagnoseverfahrens helfen soll.³

Anamneseerhebung und Anamnesefragebögen

Die Anamnese spielt bei dem diagnostischen Vorgehen eine wichtige Rolle. Sowohl die Eigen- und Fremdanamnese als auch standardisierte Fragebögen können bei der Diagnosestellung helfen. Zudem empfiehlt die DGSM das Führen eines Schlaftagebuchs, um die Schlafgewohnheiten zu verifizieren.³ Anamnestisch sollte das subjektive Empfinden der Schlafbeschwerden abgefragt werden. Auch fremdanamnestische Beobachtungen wie

hörbares Schnarchen oder Apnoen sind wichtige Anhaltspunkte für das weitere Vorgehen. Außerdem sollte zur Abklärung von Differenzialdiagnosen eine allgemeinmedizinische, psychiatrische und neurologische Befragung durchgeführt werden.⁸

Im Folgenden werden die Standard-Fragebögen zur Diagnostik einer Schlafstörung erläutert.

Epworth Sleepiness Scale (ESS): Dieser Fragebogen dient der Messung der Tagesschläfrigkeit. Die durchführende Person schätzt die Wahrscheinlichkeit, in acht verschiedenen Situationen einzuschlafen. Die Bewertung erfolgt anhand eines Zahlenwerts zwischen null und drei. Mit steigendem Zahlenwert steigt ebenfalls die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens. Eine Gesamtsumme von mehr als neun Punkten lässt auf eine Schlafstörung schließen. M. W. Johns zeigte in einer Studie 1991, dass der ESS-Wert signifikant mit der Anzahl von pathologischen Atmungsereignissen pro Stunde Schlaf korreliert, wodurch der ESS ein entscheidendes Diagnoseinstrument für die schlafbezogenen Atmungsstörungen wurde.¹³

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): Der Pittsburgh Sleep Quality Index beinhaltet 24 Fragen zu Schlafqualität und Schlafstörungen, die rückblickend auf einen Monat angewandt werden. Hierfür fragt er unter anderem die subjektive Schlafqualität sowie Schlaflatenz, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit ab. Er dient vor allem zur Einstufung der subjektiven Schlafqualität.¹⁴

Berliner Questionnaire: Dieser Fragebogen dient der Identifizierung von Personen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Schlafapnoe. Dafür wird das Vorhandensein und die Häufigkeit von wahrnehmbarem Schnarchen, Tagesmüdigkeit, Bluthochdruck und Übergewicht erfragt.¹⁵

STOP-BANG Fragebogen: Hierbei handelt es sich um ein Screening-Instrument für die mittelschwere bis schwere obstruktive Schlafapnoe. Die Testpersonen werden dazu angehalten, acht kurze Fragen zu beantworten. Bei einem Punktwert von drei oder mehr aus acht möglichen Punkten ist eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine obstruktive Schlafapnoe gegeben.¹⁶

Klinische Untersuchung

In Ergänzung zu den vorangegangenen Schritten sollte nach der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ eine körperliche Untersuchung der sich vorstellenden Person durchgeführt werden. Anatomische Veränderungen im Nasen-, Mund- und Rachenbereich sollten genau untersucht werden, um mögliche morphologische Ursachen zu erfassen. Auch sind die Erhebung des Körpergewichts und der Körpergröße zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) sowie die Messung des Halsumfangs essentielle Teile der klinischen Untersuchung.³

Weitere nicht-invasive Diagnostikinstrumente

Zur Testung der Aufmerksamkeit und der Vigilanz wird vor allem der **Psychomotorische Vigilanztest (PVT)** herangezogen. Bei diesem computergestützten Testverfahren soll die durchführende Person auf einen zufällig auftretenden Reiz so schnell wie möglich reagieren. Der zehnminütige Test ermittelt die durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit und ermöglicht somit Aussagen über die Tagesschläfrigkeit.¹⁷

Der **Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST)** dient der objektiven Messung der Schläfrigkeit durch die Testung des zentralnervösen Erregungsniveaus. Dabei wird die Pupillengröße über elf Minuten in Dunkelheit gemessen. Ist die Pupillenweite über den Messzeitraum stabil, liegt ein hohes allgemeines Aktivierungsniveau vor. Zeigen sich jedoch Schwankungen während der Messung, spricht dies für eine Instabilität der Pupillenweite und somit für eine erhöhte Schläfrigkeit.¹⁸

Die **Aktigraphie** stellt eine Methode zur Aufzeichnung des Schlaf-Wach-Rhythmus dar. Der uhrenförmige Aktigraph wird zur Aufzeichnung von Bewegungen an das Handgelenk angelegt. Anhand eines Algorithmus wird der Schlaf-Wach-Zyklus automatisch bewertet. Die Aktigraphie stellt somit eine kostengünstige Ergänzung zur Polysomnographie (PSG) dar und kann zur häuslichen Überwachung eingesetzt werden.¹⁹

Polygraphie und Polysomnographie

Die Polysomnographie dient der Darstellung neurophysiologischer, kardiopulmonaler und anderer physiologischer Parameter während des Schlafes und ermöglicht somit die Objektivierung pathologischer Veränderungen in der Nacht. Damit ist die PSG eines der wichtigsten Diagnostikinstrumente in der Schlafmedizin. Die nächtliche Messung kann zunächst in häuslicher Umgebung in Form einer Polygraphie stattfinden. Bei einem positiven Befund wird empfohlen, die Messung in einem Schlaflabor unter nächtlicher Beobachtung als PSG wiederholen zu lassen. Die Kriterien für die Aufzeichnung und Auswertung stammen ursprünglich von Rechtschaffen und Kales (1968) und wurden unter Einbeziehung der neuen technischen Möglichkeiten von der AASM überarbeitet und veröffentlicht.⁸

Die Standard-PSG beinhaltet das EEG zur Aufzeichnung der elektrischen Oberflächenaktivität des Gehirns.²⁰ Zur Darstellung der frontalen, zentralen und okzipitalen Regionen sollten mindestens drei Ableitungen nach dem internationalen 10-20-System der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) angebracht werden. Hierfür werden drei Elektrodenpunkte (F4, C4, O2) gegen eine Elektrode M1 verschaltet. Als Backup-Elektroden dienen die symmetrisch angebrachten Elektroden auf der zweiten Schädelhälfte (F3, C3, O1), die gegen die Elektrode M2 abgeleitet werden.²¹ Die PSG beinhaltet zudem das submentale und das Bein-Elektromyogramm (EMG). Das submentale EMG dient der Erkennung der Schlafstadien durch die Registrierung der Muskelspannung. Das Bein-EMG wird zur

Aufzeichnung periodischer Beinbewegungen herangezogen. Zur Registrierung der Augenbewegung wird das EOG am linken und rechten Orbitarand angebracht. Zur Messung des oronasalen Luftflusses wird derzeit die Anwendung eines Thermistors empfohlen. Die Anbringung der Nasenbrille dient zur nasalen Druckmessung. Zur Detektion der Atmungsanstrengung können unterschiedliche Verfahren angewandt werden. Die AASM empfiehlt die Verwendung einer Ösophagusmanometrie, Induktionsplethysmographie oder die Anbringung von thorakoabdominalen Induktionsgurten. Das Elektrokardiogramm (EKG) mit Ableitung II wird zur Darstellung kardialer Ereignisse genutzt. Des Weiteren werden die arterielle Sauerstoffsättigung mittels eines Pulsoxymeters, Schnarchgeräusche über ein Schnarchmikrofon und die Körperlage über einen Körperlagesensor ermittelt. In der Regel wird die Nacht zusätzlich videounterstützt aufgezeichnet.²⁰ Die kontinuierliche Blutdruckbestimmung findet rechnerisch statt. Auf Basis des EKGs und der Pulsoxymetrie kann die Pulswellenlaufzeit ermittelt werden. Mittels dieser Berechnung lassen sich Rückschlüsse auf den Blutdruck und dessen Schwankungen ziehen.²² Im Anschluss jeder Verkabelung folgt eine technische und biologische Kalibrierung. Im Rahmen der biologischen Kalibrierung wird die verkabelte Person gebeten, verschiedene Tätigkeiten auszuüben, beispielsweise die Augen nach links und rechts zu bewegen oder mit den Zähnen zu knirschen. Dabei besteht die Möglichkeit, Artefakte von physiologischen Ereignissen abzugrenzen, die Verstärkereinstellung zu optimieren und Verhaltensweisen den entsprechenden Ableitungsmustern zuzuordnen.⁸ Die PSG ermöglicht die Erfassung verschiedener Daten. Die wichtigsten sind in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Erläuterung der einzelnen Parameter der Polysomnographie

Schlafparameter	Bedeutung
Schlafauswertung	
Time in bed (TIB)	Zeitraum von „Licht aus“ bis „Licht an“ [min]
Total Sleep Time (TST)	Gesamtschlafzeit [min]
Schlaflatenz	Von „Licht aus“ bis zum ersten Schlafstadium [min]
Rapid-Eye-Movement (REM)-Latenz	Vom Einschlafen bis zum REM-Schlaf [min]
Verteilung von Wach, Non-Rapid-Eye-Movement (Non-REM) 1, Non-REM 2, Non-REM 3, REM	Prozentualer Anteil der Schlafstadien [%]
Arousalereignisse	
Arousal-Index (AI)	Durchschnittliche Anzahl aller Weckreaktionen pro Stunde
Atmungereignisse	
Apnoe-Index (AI)	Anzahl der Apnoen pro Stunde
Hypopnoe-Index (HI)	Anzahl der Hypopnoen pro Stunde
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde
Respiratory Effort Related Arousal (RERA)-Index	Atmungsbedingte Arousals pro Stunde
Sauerstoffsättigungs-Index $\geq 3\%$ oder $\geq 4\%$ (Oxygen Desaturation Index [ODI])	Sauerstoffsättigungen $\geq 3\%$ oder $\geq 4\%$ pro Stunde
Bewegungereignisse	
Periodische Beinbewegungen der Gliedmaßen (Periodic Limb Movement during Sleep [PLMS])-Index	PLMS pro Stunde
PLMS-Arousal-Index	Durchschnittliche Anzahl der PLMS-bedingten Weckreaktionen pro Stunde

Quelle: Eigene Darstellung nach American Academy of Sleep Medicine-Manual zum Scoring von Schlaf

2.3 Obstruktive Schlafapnoe

2.3.1. Definition

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) fällt nach der ICSD-3 unter die Erkrankungsgruppe der schlafbezogenen Atmungsstörungen.¹² Ursächlich hierfür sind wiederkehrende Episoden eines Kollapses der oberen Atemwege während des Schlafes, die wiederum zu einer

Sauerstoffentsättigung und Aufweckreaktion führen können. Folge ist eine Fragmentierung des Schlafes.²³

2.3.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der OSA ist stark vom Alter und Geschlecht abhängig. Eine Studie aus dem Jahr 1993 von Young et al. mit 602 berufstätigen Männern und Frauen zwischen 30 und 60 Jahren ergab eine Prävalenz von 24% bei den Männern und 9% bei den Frauen, wobei die Diagnosegrenze bei fünf oder mehr respiratorischen Ereignissen pro Stunde Schlaf lag. Bei Miteinbeziehung der Schläfrigkeit als diagnostisches Kriterium sank die Prävalenz auf 4% bei den Männern und 2% bei den Frauen.²⁴ Seitdem veröffentlichte Studien postulierten eine mittlere Prävalenz der OSA, definiert als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 5 pro Stunde, von 22% bei Männern (Spanne von 9-37%) und 17% bei Frauen (Spanne von 3-18%). Eine OSA mit Tagesmüdigkeit tritt im Durchschnitt bei 6% der Männer und 4% der Frauen auf.²⁵

2.3.3. Klinische Präsentation und Risikofaktoren

Die OSA präsentiert sich durch verschiedene Symptome, unterteilt in schlafbezogene Beschwerden und dessen Auswirkungen auf den Alltag. Typisch nächtliche Symptome umfassen lautes und unregelmäßiges Schnarchen, fragmentiertes Schlafen sowie hörbare Atempausen. Auch kann es zu Nykturie, Bettnässen und Nachtschweiß kommen. Ein nicht erholsamer Schlaf kann wiederum Beschwerden im Laufe des Tages hervorrufen. Zu den Tagessymptomen zählt einerseits die ausgeprägte Müdigkeit – das Gefühl, sich müde, unmotiviert und energielos zu fühlen – und andererseits die erhöhte Tagesschläfrigkeit. In der Literatur werden zusätzlich morgendliche Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, gesteigerte Reizbarkeit, Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen sowie eine verminderte Libido aufgeführt. Bisher identifizierte Risikofaktoren für die OSA umfassen das männliche Geschlecht, die hormonellen Veränderungen aufgrund der Menopause bei Frauen, ein Alter zwischen 45 und 65 Jahren, Adipositas und anatomische Veränderungen im Schädel-Gesichtsskelett.²⁶

2.3.4. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der OSA ist multifaktoriell und zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Eine Schlüsselrolle in der Pathogenese übernimmt die anatomische Verengung der oberen Atemwege, wobei die Hauptursache die zervikale Adipositas ist. In diesem Bereich konzentriert sich die Fettansammlung vor allem im Bereich des Pharynx und Nackens. Auch zentrale Adipositas kann durch eine indirekte thorakale Druckerhöhung die Obstruktion der oberen Atemwege begünstigen. Darüber hinaus spielen anatomische Gegebenheiten eine wichtige Rolle, beispielsweise kann ein verlängerter oberer Atemweg Obstruktionen begünstigen.²⁷

Zusätzlich lassen sich weitere, nicht anatomisch bedingte Faktoren identifizieren. Hierzu zählen die inadäquate Funktion der Atemwegsdilatatoren im Schlaf, die instabile Atemkontrolle und eine geringe Schwelle für respiratorische Arousals. Die Atemwegsdilatation beruht auf der Aktivität der Pharynxmuskulatur. Da knöcherne Strukturen zum Offenhalten des Pharynx fehlen, übernimmt die Muskulatur diese Aufgabe. Der Schlaf-Wach-Rhythmus greift bei den Aktivierungsmechanismen der Muskulatur ein. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Kontraktionsfähigkeit der pharyngealen Muskulatur beim Eintritt in den Schlaf, wodurch die Kollapsneigung begünstigt wird. Eine instabile Atmungskontrolle wirkt sich ebenfalls pathologisch auf die Entstehung einer OSA aus. Der Hauptparameter für die respiratorische Kontrolle ist der Kohlenstoffdioxid (CO₂)-Partialdruck im Blut. Bei steigender CO₂-Konzentration veranlasst das Atemzentrum eine Zunahme der Atemfrequenz, um das überschüssige CO₂ abzuatmen. Die Reaktion auf CO₂-Veränderungen fällt bei jeder Person individuell aus. Hierbei spielt das respiratorische Kontrollsystem eine entscheidende Rolle. Ein überempfindliches oder instabiles Kontrollsystem reagiert auf kleine Schwankungen mit ausgeprägten Veränderungen in der Atmung.²⁷ Ebenfalls wirkt eine geringe Arousal-Schwelle begünstigend auf die Entstehung der OSA. Ein Arousal ist durch eine Zunahme der kortikalen Erregung gekennzeichnet, verbunden mit einem kurzen Erwachen aus dem Schlaf. Dieser Mechanismus beruht auf Blutgasveränderungen durch die Verengung der oberen Atemwege. Personen mit einer niedrigeren Arousal-Schwelle wachen im Laufe der Nacht häufiger auf. Zum einen verhindern die Arousals respiratorische Ereignisse, die nicht über andere Mechanismen gestoppt werden können, zum anderen unterbrechen die Weckreaktionen den Schlaf und sorgen so für eine nicht erholsame Nacht.²⁸

2.3.5. Komorbiditäten

Die OSA steht in Verbindung mit einer Vielzahl von Komorbiditäten. Im Folgenden sind häufige Begleiterkrankungen aufgeführt.

Arterielle Hypertonie: OSA erhöht das Risiko für Bluthochdruck und umgekehrt kann Bluthochdruck die Entstehung oder Verschlechterung der OSA begünstigen. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei einer bekannten OSA liegt schätzungsweise bei 50-90%.²⁹

Herzinsuffizienz: OSA-Betroffene haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Etwa 10-35% der Personen mit Herzinsuffizienz weisen eine begleitende OSA auf.³⁰

Koronare Herzkrankheit (KHK): Wiederholte nächtliche Hypoxien erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer KHK und folglich auch für einen Herzinfarkt.³¹

Schlaganfall: Die OSA ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Die Prävalenz der Schlaganfälle korreliert mit dem Schweregrad der OSA. Mit zunehmender Ausprägung nimmt ebenfalls das Risiko eines Schlaganfalls zu.³²

Diabetes mellitus: Die OSA kann die Insulinresistenz erhöhen und die Entwicklung von Typ-2-Diabetes fördern.³³

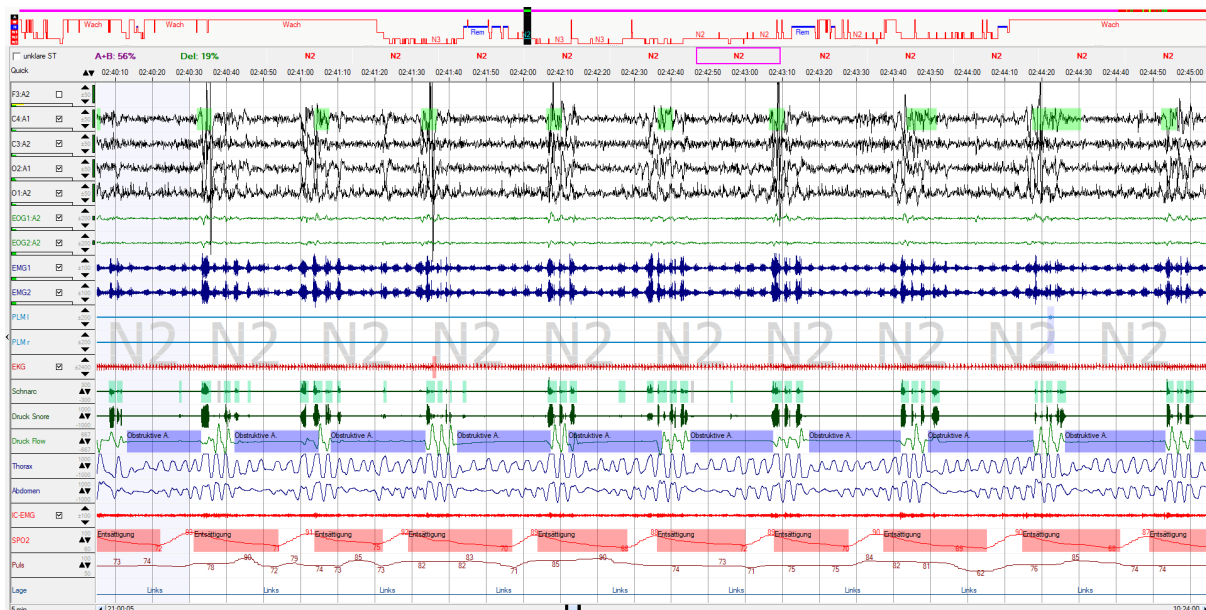
2.3.6. Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen orientiert sich am Stufenmodell der DGSM.³ Neben den typischen Symptomen und Risikofaktoren dient die PSG als Goldstandard zur Diagnosesicherung. Die Diagnosekriterien basieren auf der Erfassung von respiratorischen Ereignissen. Dazu zählen neben **Apnoen** und **Hypopnoen** auch die Weckreaktionen aufgrund verstärkter Atmungsarbeit (**Respiratory Effort Related Arousal [RERA]**).²⁶

Definitionen der respiratorischen Ereignisse:

Apnoen sind gekennzeichnet durch eine Abnahme des Luftflusses (Flow) um 90% für mehr als 10 Sekunden. Eine obstruktive Apnoe liegt bei zutreffenden Apnoekriterien vor mit zusätzlich registrierbarer Atmungsanstrengung während der Dauer des nicht vorhandenen Luftflusses.²⁰ Abbildung 2 zeigt eine polysomnographische Darstellung mehrerer aufeinanderfolgender Apnoen.

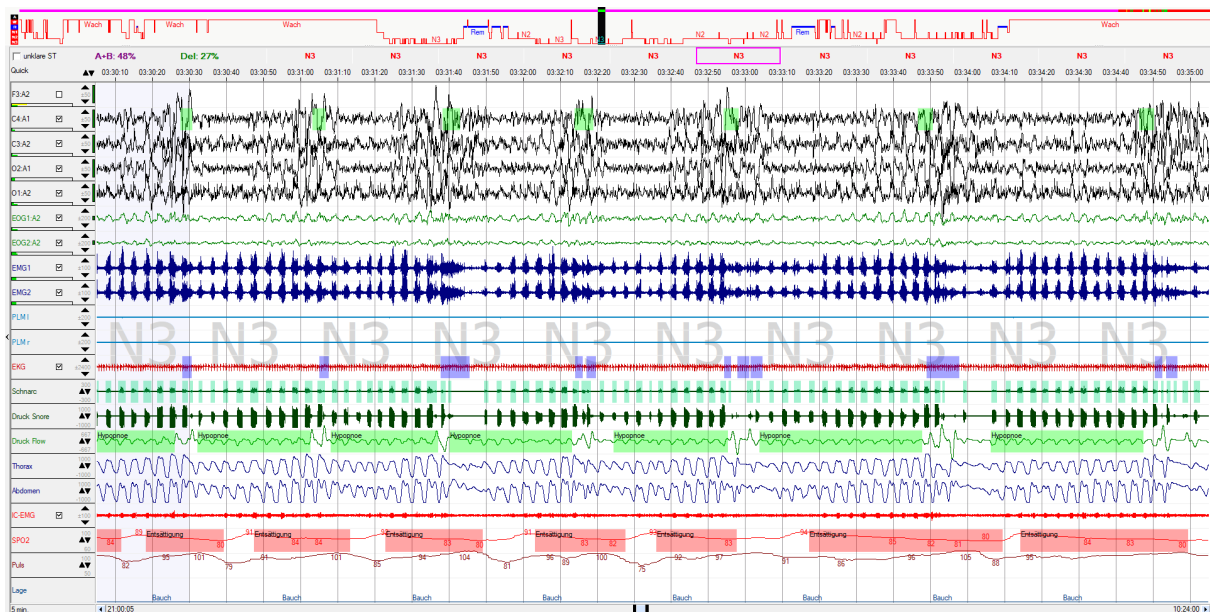
Abbildung 2: Polysomnographische Darstellung mehrerer aufeinanderfolgender Apnoen



Abkürzungen: REM – Rapid-Eye-Movement; N1 – Non-Rapid-Eye-Movement 1; N2 – Non-Rapid-Eye-Movement 2; N3 – Non-Rapid-Eye-Movement 3; F – frontal; C – zentral; O – okzipital; EOG – Elektrookulogramm; EMG – Elektromyogramm; PLMI – Periodic Limb Movement links; PLMr – Periodic Limb Movement rechts; EKG – Elektrokardiogramm; IC-EMG – intercostales Elektromyogramm; SpO2 – Sauerstoffsättigung
Quelle: Eigene Darstellung einer Polysomnographie aus dem Schlaflabor „INTERSOM“ Köln

Hypopnoen sind definiert durch eine Abnahme des nasalen Luftflusses um mind. 30 % für mind. 10 Sekunden, verbunden mit einer zusätzlichen Sauerstoffentsättigung von ≥ 4 % oder einer Flussabnahme von mindestens 50 % für mind. 10 Sekunden, begleitet von einer Sauerstoffentsättigung von ≥ 3 % oder einem Arousal.²⁰ Abbildung 3 zeigt die polysomnographische Darstellung mehrerer Hypopnoen.

Abbildung 3: Polysomnographische Darstellung mehrerer aufeinanderfolgender Hypopnoen



Abkürzungen: REM – Rapid-Eye-Movement; N1 – Non-Rapid-Eye-Movement 1; N2 – Non-Rapid-Eye-Movement 2; N3 – Non-Rapid-Eye-Movement 3; F – frontal; C – zentral; O – okzipital; EOG – Elektrookulogramm; EMG – Elektromyogramm; PLMI – Periodic Limb Movement links; PLMr – Periodic Limb Movement rechts; EKG – Elektrokardiogramm; IC-EMG – intercostales Elektromyogramm; SpO2 – Sauerstoffsättigung
 Quelle: Eigene Darstellung einer Polysomnographie aus dem Schlaflabor „INTERSOM“ Köln

Die OSA gilt bei 5 oder mehr respiratorischen Ereignissen pro Stunde Schlaf als diagnostiziert. Die Schweregradeinteilung erfolgt nach dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wie in Tabelle 3 dargestellt.³

Tabelle 3: Schweregradeinteilung der obstruktiven Schlafapnoe

3 Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe	
Leicht	AHI ≥ 5 bis < 15 /Stunde
Mittelschwer	AHI ≥ 15 bis < 30 /Stunde
Schwer	AHI ≥ 30 /Stunde

Abkürzungen: AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index

Quelle: Stuck et al., Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern, Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie: Springer-Verlag; 2013.

2.3.7. Therapiemöglichkeiten

Zur Therapie der OSA existieren verschiedene Ansätze, die nach individuellen Gesichtspunkten Anwendung finden sollten. Zu berücksichtigen sind hierbei die Art der Obstruktion und personenspezifische Faktoren. Als Goldstandard in der Therapie der OSA gilt der Einsatz eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks (continuous positive airway pressure [CPAP]). Weitere Therapieoptionen sind Lebensstiländerungen, Unterkieferprotrusionsschienen, Lagerungstherapien und chirurgische Verfahren.³⁴ Eine Änderung des **Lebensstils** sollte allen übergewichtigen oder adipösen Personen mit einer OSA auch bei gleichzeitiger CPAP-Therapie empfohlen werden. Hierbei steht die Gewichtsreduktion im Vordergrund. Eine Gewichtsabnahme von 10kg zeigte eindeutige Besserungen bei Personen mit leichter OSA und senkte das Risiko für weitere kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen.³⁴

Der **positive Atemwegsdruck (positive airway pressure [PAP])** gilt als wirksamste Therapieform in der Behandlung der OSA. Dieser kommt bei einem AHI von 15 oder mehr respiratorischen Ereignissen pro Stunde Schlaf zum Einsatz. Alternativ wird die PAP-Therapie bei einem AHI von 5 bis 14 Ereignissen pro Stunde mit Symptomen wie Tagesschläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Insomnie oder bekannten Komorbiditäten angewendet. Ziel der Therapie ist die Reduktion des AHI. Der positive Atemwegsdruck hält die Atemwege offen und verringert somit die Obstruktionen. Voraussetzung ist der luftdichte Sitz der Beatmungsmaske. Bei Anwendung eines kontinuierlichen Drucks über In- und Expiration hinweg ist die Rede von einem „continuous positive airway pressure“ und somit von einer CPAP-Therapie. Die „automatic continuous positive airway pressure“ (APAP)-Therapie ist durch einen sich automatisch anpassenden Druck während der In- und Expiration charakterisiert. In einem vorgegebenen Intervall wird der Druck bei Inspiration höher als bei Beginn der Expiration eingestellt, um die Atmung zu erleichtern.³⁴

Die **Unterkieferprotrusionsschiene (UKPS)** ist eine weitere Säule in der Therapie der leicht- bis mittelgradigen OSA. Die therapeutische Wirkung basiert auf der Erweiterung der oberen Atemwege. Dies wird durch eine Vorverlegung des Unterkiefers und der Zunge erzielt. Nachteil einer mehrjährigen Anwendung kann eine Gebissveränderung sein, die eine Therapieanpassung erforderlich macht.³⁵

Eine weitere Therapieoption ist die **Lagerungstherapie**. Apnoen können durch Liegen in Rückenlage verstärkt werden. Daher ist das Ziel die Betroffenen in der Seitenlage zu belassen. Hierfür können Lagerungsmittel wie ein Tennisball, spezielle Kissen oder vibrierende Reize eingesetzt werden, um das Umdrehen in die Rückenlage zu vermeiden. Die Positionstherapie wird häufig additiv zur CPAP-Therapie eingesetzt, da sie im Vergleich eine geringere Wirksamkeit aufweist.³⁶

Die **chirurgische Therapie** ist bei kraniofazialen Anomalien des Rachens indiziert. Es stehen minimalinvasive und invasive Verfahren zur Verfügung. Zu den minimalinvasiven Eingriffen zählt zum einen die interstitielle Radiofrequenztherapie. Hierbei kommt hochfrequenter Strom zum Einsatz, um eine Vernarbung am Weichgaumen und Zunge hervorzurufen. Zum anderen wird ein Weichgaumenimplantat zur Versteifung des weichen Gaumens eingesetzt. Indiziert sind diese Verfahren bei einfachem Schnarchen oder bei einer leichten OSA. Ein Beispiel für ein invasives Verfahren stellt die Uvulopalatopharyngoplastik dar. Das Prinzip dieses Eingriffs beruht auf der operativen Erweiterung des oropharyngealen Raums durch die Raffung des Gaumenbogens und die Verkürzung der Uvula. Auch hier stellt die Reduktion des Schnarchens das Ziel dar. Dieser Eingriff kann in Kombination mit einer Tonsillektomie durchgeführt werden. Die gemeinsame Durchführung der beiden Operationen stellt derzeit ein evidenzgesichertes Verfahren in der Therapie der OSA dar. Eine vergleichsweise neue Methode ist die nächtliche Stimulation des Nervus hypoglossus. Die Indikation ist durch eine hochgradige OSA oder die Unwirksamkeit einer CPAP-Therapie gestellt. Die Systeme zur Nervenstimulation müssen operativ eingesetzt werden. Der Nervus hypoglossus innerviert den Musculus hyoglossus, einen Atemwegsöffner. Nach diesem Prinzip sollen die oberen Atemwege geweitet und Obstruktionen vermieden werden.³⁷

2.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Geschlechtsspezifische Unterschiede in den klinischen Befunden und der polysomnographischen Darstellung von OSA-Betroffenen sind Teil der aktuellen Forschung. Ziel der Arbeit ist die detaillierte geschlechtsspezifische Phänotypisierung von OSA-Betroffenen in einer deutschen Kohorte (n=1125). Hierfür wird eine vollständige Analyse der anthropometrischen, schlafmorphologischen und respiratorischen Daten unter Berücksichtigung sowohl der Auswirkungen der Körperposition als auch des Schweregrades der Erkrankung durchgeführt. Die gesammelten Ergebnisse sollten im Vergleich zu aktuellen

Forschungsergebnissen betrachtet werden. Außerdem soll die Frage beantwortet werden, ob der AHI als alleinstehendes Diagnosekriterium ausreichend ist. Die Studie wird durchgeführt, um das Wissen über geschlechtsspezifische polysomnographische Unterschiede bei OSA zu erweitern und somit eine präzisere Diagnostik und eine optimale Auswahl der Behandlungsoptionen zu ermöglichen.

3. Publikation

Sleep Medicine 101 (2023) 429–436



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep



Sex differences in polysomnographic findings in patients with obstructive sleep apnea



Sinje Votteler^{a,b,*}, Lennart Knaack^a, Jaroslaw Janicki^a, Gereon R. Fink^{b,c},
Lothar Burghaus^{b,d}

^a Sleep Laboratory "Intersom Köln" Center for Sleep Medicine and Sleep Research, Im Mediapark 4D, Cologne, 50670, Germany

^b Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital, Cologne, 50937, Germany

^c Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Centre Jülich, Jülich, 52428, Germany

^d Department of Neurology, Heilig-Geist-Hospital, Graseggerstraße 105, Cologne, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 May 2022
Received in revised form
23 November 2022
Accepted 25 November 2022
Available online 26 November 2022

Keywords:

Apnea-hypopnea index
REM sleep
NREM sleep
Polysomnography
Sex

ABSTRACT

Background and Purpose: Sex differences in the clinical findings and the polysomnographic presentation of patients with obstructive sleep apnea (OSA) are compelling current research issues. For example, patients suffering from obstructive sleep apnea are predominantly male. While women are older than men and tend to have a higher body mass index, men typically present with a more severe form of obstructive sleep apnea. Using polysomnography, we investigated a German cohort, subdivided per severity levels of obstructive sleep apnea (apnea-hypopnea index: ≥ 5 to < 15 /h (mild), ≥ 15 to < 30 /h (moderate), and ≥ 30 /h (severe)) to provide a detailed analysis of breathing and sleep parameters, accounting for body position effects and severity of illness. A deeper understanding of sex differences may allow targeted diagnosis and treatment adjustment.

Patients and methods: This retrospective study included a cohort of 1242 German patients (940 male, 302 female) who underwent overnight polysomnography at the private sleep laboratory "Intersom Köln", Center for Sleep Medicine and Sleep Research. In 1125 subjects (878 male, 247 female), obstructive sleep apnea was diagnosed. All patients were examined between January 01, 2018 and December 31, 2020, comparing anthropometric, sleep morphological, and respiratory polysomnographic findings.

Results: Female patients with obstructive sleep apnea were significantly older than male patients (60.9 ± 12.3 vs. 56.9 ± 12.5 years, $P < .001$), also among OSA subgroups per OSA severity. The body mass index was similar in male and female patients (29.6 ± 5.1 vs. 29.2 ± 7.3 kg/m², $P > .05$), including the three subgroups. Men were more likely to have severe obstructive sleep apnea (46.9%) than women (35.2%). Women exhibited a higher proportion of slow-wave sleep than men (129.4 ± 52.8 vs. 104.2 ± 53.2 min; $P < .001$). The apnea-hypopnea index of total sleep time was significantly greater in male than female patients (32.9 ± 21.2 vs. 27.2 ± 20.2 per hour; $P < .001$). Female patients had a higher apnea-hypopnea index during rapid-eye-movement (REM) sleep (34.0 ± 23.8 vs. 31.8 ± 22.3 per hour; $P = .171$). A statistically significant difference in the apnea-hypopnea index during REM sleep between sexes was found when the obstructive sleep apnea severity was considered. Women had a lower apnea-hypopnea index in non-rapid eye-movement (NREM) sleep than men (25.7 ± 21.1 vs. 32.7 ± 22.3 per hour; $P < .001$). The oxygen desaturation index (29.9 ± 20.3 vs. $22.4 \pm 19.4\%$; $P < .001$) and an oxygen desaturation below 90% (9.4 ± 14.0 vs. $6.8 \pm 11.7\%$; $P = .003$) was greater in men than in women. In severe obstructive sleep apnea, the oxygen desaturation index was similar between the sexes (45.0 ± 17.8 vs. $41.1 \pm 20.9\%$; $P = .077$). Male patients showed a higher supine apnea-hypopnea-index than female patients. (45.7 ± 26.7 vs. 36.1 ± 22.7 per hour; $P < .001$).

Conclusion: The present noninvasive, retrospective registry study is the first to examine sex differences in OSA in such a large German population in terms of respiratory and sleep parameters, taking into account the effects of body position and severity of the disease. We could confirm and extend observations from previous studies. Female patients were significantly older than the male patients. The

* Corresponding author. Sleep Laboratory "Intersom Köln" Center for Sleep Medicine and Sleep Research, Im Mediapark 4D, Cologne, 50670, Germany.

E-mail addresses: svotteler@smail.uni-koeln.de (S. Votteler), knaack@intersom.de (L. Knaack), janicki@intersom.de (J. Janicki), g.r.fink@fz-juelich.de (G.R. Fink), lothar.burghaus@cellitinnen.de (L. Burghaus).

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.11.025>
1389-9457/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

apnea-hypopnea index was higher in male than in female patients. Women showed a higher apnea-hypopnea index in REM sleep and a lower one in NREM sleep. Men were desaturated more often and were more affected by supine-dependent obstructive sleep apnea than women. Contrary to the literature, there were no significant differences in body mass index (BMI) between the sexes. With increasing age and BMI, the gender differences become less significant.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent upper airway collapses while asleep. These are often accompanied by oxygen desaturations or brief awakenings from sleep, resulting in sleep fragmentation [1]. OSA is highly associated with arterial hypertension, cardiovascular disease, stroke, daytime sleepiness, motor vehicle accidents, and reduced quality of life [2].

The apnea-hypopnea index (AHI) is used to diagnose and classify the severity of obstructive sleep apnea (mild OSA: $AHI \geq 5$ to $< 15/h$, moderate OSA: ≥ 15 to $< 30/h$, and severe OSA: $AHI \geq 30/h$) [3]. Previously postulated risk factors for OSA include male sex, hormonal changes due to menopause in women, age between 45 and 65 years, obesity, and anatomic changes in the craniofacial skeleton [4]. The current postulated ratio of men to women with OSA of 1.5:1–3.5:1 [5–8] suggests that men are more likely to be affected by OSA. However, women and men with OSA differ clinically [9] and in their polysomnography (PSG) [10,11]. Male patients frequently report snoring, observed apneas, and excessive daytime sleepiness. In contrast, women describe atypical symptoms such as problems falling asleep and staying asleep, daytime sleepiness, lack of energy, insomnia, morning headaches, mood swings, and nightmares as their chief complaints. In addition, women are more likely to have depression or hypothyroidism than men at the time of OSA diagnosis [9]. Previous studies have demonstrated a higher overall AHI for men in PSG [11] and a REM association for women [12]. Sex differences complicate targeted sex-specific diagnosis and are one reason that OSA remains underdiagnosed in women. Therefore, research on clinical and polysomnographic differences between the sexes is essential [13].

This study examined anthropometric data, sleep morphology, and respiratory data from men and women in a German collective to explore sex-specific differences. The collected data were divided into the three OSA severity levels for a more detailed analysis. In addition, the dependence of the OSA sleep position (supine or lateral) was compared between the sexes. The study aimed to investigate PSG findings of German OSA patients and compare the results with the existing literature. Furthermore, the OSA risk factors of a German patient population should be identified.

2. Methods

2.1. Patients

This noninterventional, retrospective registry study compared clinical and polysomnographic findings in a cohort of 1242 patients (940 male, 302 female) who underwent PSG at the private sleep laboratory “Intersom Köln”, Center for Sleep Medicine and Sleep Research, from January 1, 2018 until December 31, 2020. A total of 62 male and 55 female patients were excluded from the study due to a negative OSA diagnosis. OSA was defined as an AHI of 5 or more events per hour. OSA severity classification was also based on the AHI of total sleep time (AHI_{TST}) into mild ($AHI \geq 5$ to $< 15/h$), moderate (≥ 15 to $< 30/h$), and severe ($AHI \geq 30/h$). All patients who initially presented with a clinical suspicion of OSA and for whom

the diagnosis was subsequently confirmed by their first overnight PSG were included in the study ($n = 1125$; 878 male, 247 female, see Fig. 1).

Written informed consent was obtained from all patients before enrollment in the study. The ethics committee of the University of Cologne approved the retrospective study (No.21-1323).

2.2. Protocol

All patients had their height, weight, and neck circumference measured the evening before the PSG. In addition, patients reported their current medications and completed a standardized questionnaire on daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [14]. Patients underwent overnight PSG as outpatients or inpatients. PSG included an electroencephalogram (EEG) (F4-A1, F3-A2, C4-A1, C3-A2, O2-A1, O1-A2), electrooculogram (EOG), submental and leg electromyogram (EMG), and an intercostal EMG to record respiratory effort. The electrocardiogram (ECG) was used to visualize cardiac activity. Heart rate and arterial oxygen saturation were recorded continuously by pulse oximetry. Blood pressure was calculated using pulse oximetry and ECG. Nasal and oral airflow were measured with a thermistor, and air pressure was measured with a nasal cannula. Body position was continuously measured with a body position sensor and documented via video recording. All parameters were recorded with the computerized software DOMINO (SOMNOMedics GmbH, Germany).

2.3. Polysomnography

The evaluation of PSG was performed manually by a sleep technicians and validated by a sleep physician according to the manual of the American Academy of Sleep Medicine [3]. The following parameters were collected for sleep architecture analysis:

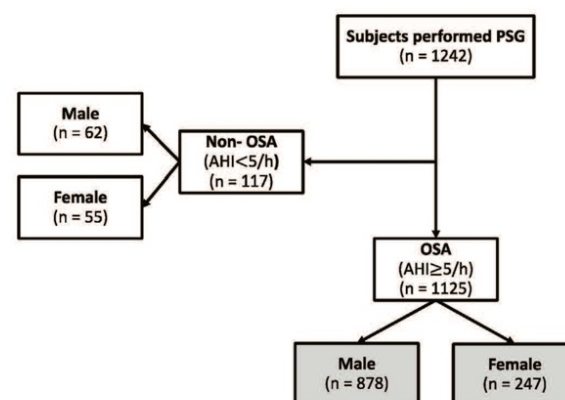


Fig. 1. Flow chart of the study. Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; n - number of patients; AHI - apnea-hypopnea index; h - hour.

total sleep time (TST), sleep stages N1, N2, N3 as non-rapid eye movement (NREM) sleep, rapid eye movement (REM) sleep, sleep latency, REM latency, sleep efficiency, wakefulness after sleep onset (WASO), and arousals index. The latter was defined as waking up from sleep for 3–10 s, characterized by alpha activity in the EEG, eye movements, and EMG activation per hour of sleep.

The AHI was used to analyze respiratory events. Apnea was defined as a reduction in more than 90% of baseline airflow for more than 10 s. Hypopneas were defined as a reduction in amplitude of $\geq 50\%$ and desaturation of more than 3% lasting more than 10 s. An obstructive respiratory event was characterized by the simultaneous presence of reduction in airflow and respiratory effort, whereas a central respiratory event was characterized by the presence of reduction in airflow and absence of respiratory effort. The AHI was defined as the number of apneas and hypopneas per hour of sleep. The calculation took place separately for total sleep time (AHI_{TST}), NREM-sleep (AHI_{NREM}), and REM-sleep (AHI_{REM}). The AHI, apnea index (AI), and hypopnea index (HI) were calculated in supine (AHI_{Back}, AI_{Back}, HI_{Back}) and lateral (AHI_{Side}, AI_{Side}, HI_{Side}) positions to investigate the position dependence of OSA.

For a closer look at the desaturation events, the following parameters were collected: mean desaturation in percent, oxygen desaturation index (ODI), defined as the number of desaturations per hour of sleep to less than 3% of baseline, and the percentage of oxygen desaturations below 90% (SaO₂<90%).

2.4. Statistical evaluation

All statistical analyses were performed using SPSS version 28 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). Levene's test was used to test for variance homogeneity. Differences in means of continuous variables were calculated using Student's t-test. All data are expressed as mean (M) \pm standard deviation (SD). A two-sided value of $P < .05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patients

In the present study, the ratio of male to female patients diagnosed with OSA (AHI ≥ 5 /h) was 3.5:1 (878 male vs. 247 female). The severity distribution of OSA (mild: AHI ≥ 5 to < 15 /h; moderate: AHI ≥ 15 to < 30 /h; severe: AHI ≥ 30 /h) differed significantly between men and women (see Table 1 and Fig. 2).

More than twice as many male patients presented with severe (46.9%) compared to mild OSA (21.3%). In contrast, there was an even distribution about the severity of OSA among women. Women were more likely to have mild OSA (32.0%) than men (21.3%), equally likely to have moderate OSA (32.8% vs. 31.8%), and less likely to have severe OSA (35.2%) than men (46.9%).

On average, female patients were significantly older than male patients (60.9 ± 12.3 vs. 56.9 ± 12.5 years, $P < .001$). Concerning to the different OSA severity levels, female patients were significantly

Table 1

Distribution of male and female patients among the three degrees of OSA severity (mild, moderate, severe).

Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; n - number of patients.

	Male (n = 878)	Female (n = 247)
Mild OSA	187 (21.3%)	79 (32.0%)
Moderate OSA	279 (31.8%)	81 (32.8%)
Severe OSA	412 (46.9%)	87 (35.2%)

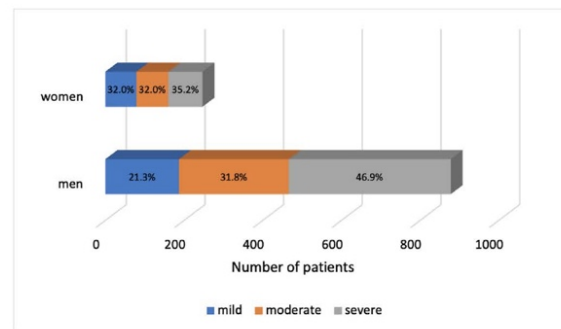


Fig. 2. Distribution of male and female patients among the three OSA severity degrees (mild, moderate, severe).

older in the moderate ($P < .001$) and severe OSA groups ($P < .01$, see Table 2). The average BMI of both male and female participants was above ≥ 25 kg/m² (29.6 ± 5.1 vs. 29.2 ± 7.3 kg/m²). There were no significant sex differences regarding BMI overall and the different severity levels ($P > .05$, see Table 2).

3.2. Sleep architecture

There was no significant difference regarding total sleep time (TST) between male and female patients in the overall analysis (407.6 ± 74.8 vs. 416.4 ± 69.7 ; $P = .099$) and among the individual OSA severity levels ($P > .05$, see Table 3). There was a significant difference concerning NREM in the duration of sleep phases between men and women. Female patients had significantly longer sleep duration in N1 (50.8 ± 35.1 vs. 40.0 ± 28.3 min; $P < .001$) and N3 (129.4 ± 52.8 vs. 104.2 ± 53.2 min; $P < .001$). In contrast, the N2 phase was of similar duration in men and women (183.2 ± 55.8 vs. 176.9 ± 52.5 min; $P = .115$). The duration of REM sleep was also similar in men and women (69.4 ± 35.7 vs. 70.1 ± 32.0 min; $P = .764$) and showed no significant differences among the three severity levels ($P > .05$, see Table 3). Sleep latency was significantly longer in female than in male patients (24.1 ± 35.0 vs. 20.1 ± 24.2 min; $P = .041$), with no difference detected among the OSA groups. REM-sleep latency was significantly longer in women than in men (128.6 ± 90.1 vs. 112.5 ± 78.2 min; $P = .011$). Sleep efficiency and WASO showed no significant difference between men and women ($P > .05$, see Table 3). The overall arousal index was significantly lower in women than in men (33.5 ± 16.5 vs. 36.0 ± 18.4 per hour; $P = .02$), although no differences were registered concerning severity (see Table 3).

3.3. Respiratory events during sleep

The AHI during TST was significantly greater in men than in women (32.9 ± 21.2 vs. 27.2 ± 20.2 per hour; $P < .001$, see Fig. 3). When AHI_{TST} was considered in OSA-severity levels, there was a significant difference in the moderate-severity group between men and women (22.0 ± 4.2 vs. 20.9 ± 4.2 per hour; $P = .034$). Separate examination of the AHI in REM sleep (AHI_{REM}) generally showed no differences between male and female patients ($P > .05$); however, a significantly higher AHI in REM sleep was evident in women compared to men among all three severity levels (see Table 4 and Fig. 4). The AHI in NREM-sleep (AHI_{NREM}) had a significantly higher AHI for men than for women (32.7 ± 22.3 vs. 25.7 ± 21.1 per hour; $P < .001$). When severity was considered in more detail, only

Table 2
Comparison of age and body mass index (BMI) in male and female patients with classification into OSA severity levels.

	Total		Mild OSA		Moderate OSA		Severe OSA	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	n = 878	n = 247	n = 187	n = 79	n = 279	n = 81	n = 412	n = 87
Age (years)	56.9 ± 12.5	60.9 ± 12.3***	53.4 ± 11.7	56.2 ± 12.1	56.0 ± 11.9	63.5 ± 11.6***	59.1 ± 12.9	63.0 ± 11.9*
BMI (kg/m ²)	29.6 ± 5.1	29.2 ± 7.3	27.3 ± 3.7	27.0 ± 6.1	28.6 ± 4.2	27.7 ± 5.1	31.4 ± 5.6	32.6 ± 8.7

*** indicates $P < .001$; ** indicates $P < .01$; * indicates $P < .05$.

Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; n - number of patients; BMI - body mass index; kg - kilogram; m - meter.

Table 3
Comparison of sleep parameters in male and female patients with classification into OSA severity levels. *** indicates $P < .001$; ** indicates $P < .01$; * indicates $P < .05$.

	Total		Mild OSA		Moderate OSA		Severe OSA	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	n = 878	n = 247	n = 187	n = 79	n = 279	n = 81	n = 412	n = 87
TST (min)	407.6 ± 74.9	416.4 ± 69.7	414.3 ± 69.6	428.1 ± 64.4	413.9 ± 72.4	416.6 ± 78.1	400.4 ± 78.3	405.7 ± 65.1
N1 (min)	50.8 ± 35.1	40.0 ± 28.3***	37.1 ± 22.2	36.8 ± 25.8	43.7 ± 26.8	36.9 ± 28.3*	61.9 ± 41.0	45.8 ± 29.8***
N2 (min)	183.2 ± 55.8	176.9 ± 52.5	175.0 ± 49.1	183.3 ± 51.6	179.0 ± 49.3	170.3 ± 53.4	189.7 ± 61.8	177.3 ± 52.4
N3 (min)	104.2 ± 53.2	129.4 ± 52.8***	119.9 ± 51.8	131.3 ± 47.6	114.8 ± 48.1	138.2 ± 55.1***	89.9 ± 53.5	119.4 ± 54.1***
REM (min)	69.4 ± 35.7	70.1 ± 32.0	82.2 ± 34.5	76.7 ± 30.6	76.4 ± 34.4	71.2 ± 34.5	58.9 ± 34.1	63.2 ± 29.7
Sleep latency (min)	20.1 ± 24.2	24.1 ± 35.0*	20.2 ± 22.5	19.1 ± 15.3	17.8 ± 24.1	27.5 ± 52.7	21.7 ± 25.0	25.6 ± 25.9
REM latency (min)	112.5 ± 78.2	128.6 ± 90.2*	95.7 ± 61.3	112.2 ± 85.2	103.8 ± 71.9	134.0 ± 96.4*	126.1 ± 86.6	139.0 ± 87.5
Sleep efficiency (%)	81.6 ± 12.0	81.5 ± 11.3	83.2 ± 10.3	82.9 ± 9.9	83.3 ± 11.6	81.4 ± 13.6	79.7 ± 12.6	80.4 ± 10.2
WASO (min)	77.6 ± 58.4	76.2 ± 49.3	68.5 ± 49.6	73.1 ± 51.1	69.9 ± 53.5	75.1 ± 50.6	86.9 ± 63.7	79.9 ± 46.8
Arousal index (/h)	36.0 ± 18.4	33.5 ± 16.5*	21.0 ± 8.7	22.8 ± 10.6	27.8 ± 9.5	30.0 ± 12.3	48.3 ± 18.1	46.3 ± 15.8

Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; n - number of patients; TST - total sleep time; N - non-rapid eye movement; REM - rapid eye movement; WASO - wakefulness after sleep onset; min - minute.

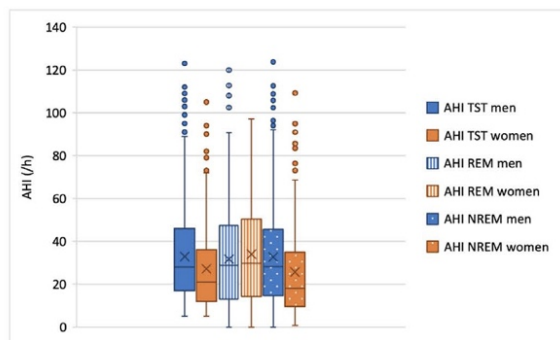


Fig. 3. Comparison of AHI between male and female patients concerning TST, REM, and NREM.
Abbreviations: AHI - apnea-hypopnea index; TST - total sleep time; REM - rapid eye movement; NREM - non-rapid eye movement; h - hour.

moderate OSA showed a significant difference between men and women (21.4 ± 5.9 vs. 18.4 ± 5.3 per hour; $P < .001$). Mean oxygen desaturation was significantly greater in male than in female patients (4.8 ± 1.9 vs. $4.5 \pm 1.7\%$; $P = .008$). No difference was observed among the three severity levels ($P > .05$, see Table 4). The ODI was significantly higher in men than women (29.9 ± 20.3 vs. $22.4 \pm 19.4\%$; $P < .001$). In the mild and moderate OSA group, men also showed significantly higher values than women concerning ODI (see Table 4). The percentage of oxygen desaturation below 90% ($\text{SaO}_2 < 90\%$) was significantly greater in male compared to female patients (9.4 ± 14.0 vs. $6.8 \pm 11.7\%$; $P = .003$) but not among the three severity levels ($P > .05$, see Table 4).

3.4. Position dependency of the OSA

AHI, AI, and HI were determined in a supine and lateral position to investigate the sleep-position dependence of OSA. The AHI in the supine position (AHI_{Back}) was significantly higher in men than in women (45.7 ± 26.7 vs. 36.1 ± 22.7 per hour; $P < .001$). This difference was also significant in the moderate and severe OSA groups (see Table 5). The AI_{Back} was significantly greater for men than for women (27.2 ± 25.9 vs. 17.3 ± 20.0 per hour; $P < .001$). This difference was also significant in the moderate and severe OSA groups (see Table 5). There was no significant difference about HI in the supine position (HI_{Back}) between men and women overall ($P > .05$). However, there was a significant difference between men and women in the severe OSA group. Here, women presented greater HI than men (23.4 ± 15.6 vs. 18.7 ± 12.8 per hour; $P = .004$). The AHI in the lateral position (AHI_{Side}) was significantly greater in male patients than in female patients (23.5 ± 22.8 vs. 19.0 ± 22.9 per hour; $P = .008$). No differences were apparent when severity was considered ($P > .05$, see Table 5). The AI in lateral position (AI_{Side}) showed a significantly higher index in women than men (7.7 ± 15.1 vs. 10.7 ± 17.8 per hour; $P = .009$). In the three severity groups, the values of the two sexes were similar ($P > .05$, see Table 5). No significant difference was found when the HI in the lateral position (HI_{Side}) was considered ($P > .05$, see Table 5).

4. Discussion

This study examines sex differences in sleep-disordered breathing in an extensive German population with focus on a detailed analysis of polysomnographic differences in OSA ($\text{AHI} \geq 5/h$) in 878 men and 247 women. Previous research has suggested that more men than women seem to be affected by OSA [15]. Differences in obesity [16], upper airway anatomy [17–19], neuro-

Table 4
Comparison of respiratory events during sleep in male and female patients with classification into OSA severity levels.

	Total		Mild OSA		Moderate OSA		Severe OSA	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	n = 878	n = 247	n = 187	n = 79	n = 279	n = 81	n = 412	n = 87
AHI _{TST} (/h)	32.9 ± 21.2	27.2 ± 20.2***	9.5 ± 2.8	9.3 ± 2.8	22.0 ± 4.2	20.9 ± 4.2*	50.9 ± 16.9	49.4 ± 17.6
AHI _{REM} (/h)	31.8 ± 22.3	34.0 ± 23.8	12.6 ± 8.2	15.7 ± 11.9*	24.5 ± 15.2	31.5 ± 18.0**	45.3 ± 22.2	52.9 ± 22.5**
AHI _{NREM} (/h)	32.7 ± 22.3	25.7 ± 21.1***	8.7 ± 3.9	8.0 ± 3.5	21.4 ± 5.9	18.4 ± 5.3***	51.3 ± 18.2	48.6 ± 19.2
Mean desaturation (%)	4.8 ± 1.9	4.5 ± 1.7**	3.6 ± 0.7	3.8 ± 0.5	4.3 ± 1.2	4.3 ± 1.1	5.7 ± 2.3	5.3 ± 2.3
ODI (/h)	29.9 ± 20.3	22.4 ± 19.4***	10.4 ± 6.6	8.1 ± 5.2**	20.7 ± 11.0	16.2 ± 6.7***	45.0 ± 17.8	41.1 ± 20.9
SaO ₂ <90% (%)	9.4 ± 14.0	6.8 ± 11.7**	1.1 ± 2.0	1.4 ± 3.2	4.3 ± 6.6	4.3 ± 6.3	16.7 ± 16.8	14.1 ± 16.0

*** indicates P < .001; ** indicates P < .01; * indicates P < .05.
Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; n - number of patients; AHI - apnea-hypopnea index; TST - total sleep time; REM - rapid eye movement; ODI - oxygen desaturation index; SaO₂<90% - oxygen desaturation below 90%; h - hour.

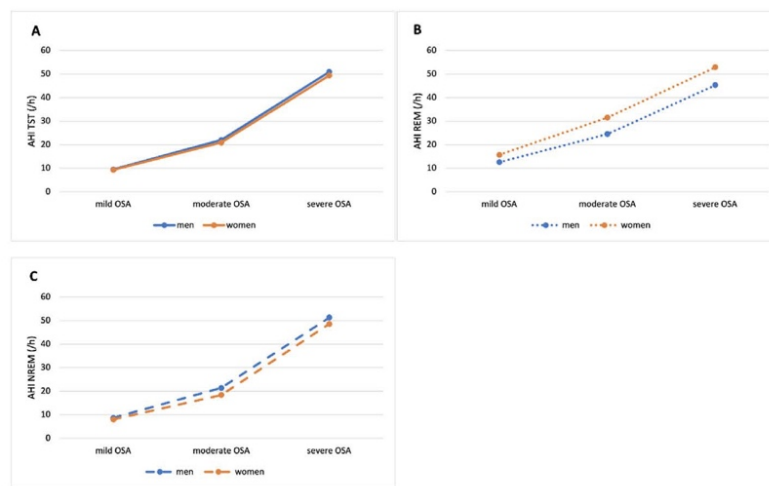


Fig. 4. Comparison of AHI between male and female patients concerning TST (A), REM (B), and NREM (C) with classification into OSA severity levels.
Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; AHI - apnea-hypopnea index; TST - total sleep time; REM - rapid eye movement; NREM - non-rapid eye movement; h - hour.

Table 5
Comparison of positional dependence of OSA in male and female patients with classification into OSA severity levels.

	Total		Mild OSA		Moderate OSA		Severe OSA	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
	n = 878	n = 247	n = 187	n = 79	n = 279	n = 81	n = 412	n = 87
AHI _{Back} (/h)	45.7 ± 26.7	36.1 ± 22.7***	21.7 ± 18.2	20.5 ± 14.7**	37.1 ± 19.7	30.8 ± 14.3	62.3 ± 22.7	55.52 ± 21.5*
AI _{Back} (/h)	27.2 ± 25.9	17.3 ± 20.0***	6.7 ± 11.8	5.4 ± 8.5	16.6 ± 15.9	12.6 ± 12.9*	43.6 ± 25.7	33.0 ± 23.1***
HI _{Back} (/h)	18.5 ± 12.5	19.0 ± 12.6	15.1 ± 12.5	15.2 ± 10.3	20.5 ± 11.5	18.2 ± 9.7	18.7 ± 12.8	23.4 ± 15.6**
AHI _{Side} (/h)	23.5 ± 22.8	19.0 ± 22.9**	5.3 ± 3.7	4.6 ± 3.5	13.2 ± 8.7	12.6 ± 9.4	38.6 ± 24.5	38.5 ± 28.5
AI _{Side} (/h)	10.7 ± 17.8	7.7 ± 15.1**	0.7 ± 1.3	0.5 ± 1.0	3.3 ± 4.6	3.1 ± 4.4	20.3 ± 22.0	18.8 ± 21.1
HI _{Side} (/h)	12.8 ± 10.8	11.4 ± 11.9	4.6 ± 3.2	4.1 ± 3.0	10.0 ± 6.2	9.6 ± 6.8	18.4 ± 12.3	19.8 ± 15.3

*** indicates P < .001; ** indicates P < .01; * indicates P < .05.
Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: OSA - obstructive sleep apnea; n - number of patients; AHI - apnea-hypopnea index; AI - apnea index; HI - hypopnea index; back - supine position; side - lateral position; h - hour.

coordinative breathing control [20], hormonal factors [21], and aging [22] have been proposed as explanatory factors. Studies have indicated that these differences may also be reflected polysomnographically [11] and clinically [9]. Therefore, sex differences can be expected to play a role in phenotyping OSA, resulting in a useful tool for classifying patients into prognostic and therapeutic categories.

4.1. Population

The ratio of men to women diagnosed with obstructive sleep apnea in our patient collective was 3.5:1. This finding confirms previous reports implying a ratio of men to women between 1.5:1 to 3.5:1 [5–8]. Furthermore, data suggest that our collective is a representative sample, thereby allowing sex-specific comparisons

of OSA. However, women not only differ in the incidence of OSA from men, but they also tend to have somewhat atypical clinical findings concerning the leading symptoms, making the OSA harder in women to diagnose properly. Women are more likely to exhibit difficulty falling asleep and staying asleep, daytime sleepiness, lack of energy, insomnia, morning headaches, mood swings, and nightmares. In contrast, men tend to suffer from snoring, observed apneas, and excessive daytime sleepiness [9,23].

In line with previous studies, female patients in our investigation were also significantly older than male patients [10,24]. The higher age of onset of OSA in women is attributed to the protective effect of female sex hormones (estrogen and progesterone). On the one hand, this is due to a hormonally increased activity of the genioglossus muscle, which reduces the tendency of the upper respiratory tract to collapse [25]. On the other hand, progesterone has been shown to increase chemosensitivity to hypercapnia and hypoxia as chemical stimulants for ventilation [26]. Several studies have demonstrated that postmenopausal women are significantly more likely to develop sleep apnea than premenopausal women [7,21,27,28]. This premise is supported by the evidence that postmenopausal women on hormone replacement therapy (HRT) show a lower prevalence of OSA than postmenopausal women without HRT [7]. In contrast, the male sex hormone testosterone does not seem to have a protective effect on OSA development [29]. In both male and female populations, it was observed that the average age of patients also increased with increasing OSA severity. Age-related changes in anatomical conditions probably explain this finding. Studies have shown that the upper airway size decreases with age in both men and women. This promotes upper airway collapsibility and increases the severity of OSA [22].

Compared with data from other studies [10,30], the BMI in our study was comparatively low in the entire patient population. One reason for this could be that the predominantly privately insured patients in this study have a higher level of education and a comparatively healthier lifestyle associated with different dietary habits. In contrast to some studies showing that women with OSA are more obese than men [10,16,31], there was no significant difference in BMI between the sexes in our study, neither in total nor in the severity of respiratory disturbances. In line with our results, Vagiakis et al. also reported no sex differences in the BMI of OSA patients in their study conducted on a large sample of Greek patients [32]. The included OSA patients had an average BMI between 25 and 30 kg/m², representing an overweight patient population. Only in the category of severe OSA did both men and women exceed the threshold of 30 kg/m² and thus counted as obese.

4.2. OSA-severity distribution

Examination of the sex distribution among the three OSA-severity levels showed that female patients tended to have less severe OSA than male patients. This result aligns with previous studies [10,15,33]. Almost 50% of male OSA patients were diagnosed with severe OSA compared to only about 35% of the female patients. There are several explanations for this. Men seem to be more affected by BMI as a risk factor for developing OSA than women, mainly due to their tendency to have fat deposits on the upper body [17]. In addition, men tend to have a longer pharynx, regardless of height, which also promotes upper airway collapse [18].

4.3. Sleep architecture

Men and women showed a difference in the duration of the N3 sleep phase, also known as slow-wave sleep (SWS). Female patients had a longer SWS than male patients. Studies showed that in SWS, the number of apneas is reduced by increased activity of the

genioglossus muscle [34]. Consequently, women have a more significant proportion of TST, in which they are protected from apnea development. This may be part of why AHI_{TST} is generally lower in women than in men. As a result, OSA is falsely underdiagnosed in women. In addition, Schneider et al. [20] examined neuromuscular responses to upper airway obstruction during NREM sleep. Upper airway obstruction may elicit neuromuscular responses that attenuate or compensate for the obstruction. To maintain minute ventilation during upper airway obstruction, both men and women showed similar increases in the inspiratory duty cycle. However, females showed a greater increase in respiratory rate than males. The inspiratory duty cycle, but not the respiratory rate, determines an individual's ability to compensate for inspiratory airflow limitation during sleep and may represent a quantitative phenotype for susceptibility to obstructive sleep apnea. Additionally, women are less susceptible to ventilatory instability in the presence of upper airway obstruction due to lower metabolic rate and lung dead space volume than men. Therefore, it stands to reason that the individual expression of compensatory mechanisms influences the expression of OSA [20].

4.4. Respiratory events during sleep

We could show that AHI_{TST} and AHI_{NREM} turned out to be much higher in men than in women, which is in line with previous studies [10,11,32,35]. The difference in AHI_{NREM} may be attributed to the shorter duration of SWS in men [32]. Meanwhile, no difference between the sexes could be found in AHI_{REM}. When considering the individual severity levels, women had a significantly higher AHI_{REM} than men at each level. When examining the overall groups, the missing significance can be attributed to the very different spread of values in the individual subgroups. This observation supports the theory that women tend to have REM-associated apneas [10,12,33]. Koo et al. explained this by losing hormonal protective mechanisms in REM sleep. Therefore, REM sleep, characterized by muscle atonia and decreased chemosensitivity, abolishes the tonic and positive ventilatory effects of female sex hormones. Consequently, they become more susceptible to upper airway collapse [12].

4.5. Oxygen desaturation

Oxygen desaturations were more frequent in male OSA patients than in female patients. In addition, saturation drops below 90% SaO₂ occurred significantly more often in men. Previous studies also demonstrated that men with OSA desaturate more frequently than women. However, the ODI becomes similar when postmenopausal women are compared with men of the same age [10]. The present study found that the ODI of male and female patients in the mild and moderate OSA groups were significantly different. In the severe OSA group, the ODI became more similar concerning sex. With increasing OSA severity, the difference in ODI between the sexes disappeared. The AHI_{TST} and AHI_{NREM} also showed similar expression levels with no significant difference in severe OSA expression between the sexes. In severe OSA expression, age and BMI had the highest mean values in both men and women. Consequently, our data suggest that with increasing age and BMI, sex differences play a minor role in the pathogenesis of OSA. Age-related changes in anatomical conditions and the pharyngeal mass burden should be attributed to a more crucial role in developing OSA with increasing BMI and age.

4.6. Position dependency of the OSA

The investigation of sleep position dependence of OSA, divided

into OSA severity, revealed a significantly higher AHI and AI in the supine position in male patients in overall terms and mild and severe OSA. Previously conducted studies reached the same conclusion [10,33]. Martin et al. investigated the effects of supine position on the upper airway area at the oropharyngeal junction. They found that the oropharyngeal junction area decreased more in men than in women when lying down. They also noted that increasing neck circumference correlates significantly with decreasing pharyngeal volume in the supine position in men. In contrast, women in the supine position showed an increased pharyngeal diameter with increasing neck circumference. Accordingly, women seem to be better able to counteract the resulting mass load by lying on their backs than men. This observation may be explained by an increased tone of the genioglossus muscles [22]. Longer duration in the supine position of men during the night as a promoting factor for the sex differences is unlikely because O'Connor et al. showed that men and women spend similar amounts of time in the supine position during the night [33]. Another explanation for the sex differences in the positional dependence of OSA might be sex differences in lung volume. Avraam et al. found no difference in the decrease in lung volume between the sexes in any sleep position or phase. The reduction in lung volume was favored by increasing BMI and the supine position compared with the lateral position to the same extent in men and women [36].

5. Conclusion

In summary, female OSA patients were older than male patients, also in the individual OSA groups. No sex-specific difference in BMI could be detected. Men and women were, on average, overweight. In the men studied, BMI increased with increasing severity. Women were less likely to show severe OSA than men. Men presented less SWS than women in terms of sleep architecture. AHI_{TST} was significantly greater in male patients than in female patients. Female patients were more prone to REM-associated OSA and less prone to apneas in NREM sleep, especially in moderate OSA levels. The ODI and SaO₂<90% were more significant in men than in women. In the presence of severe OSA, the ODI was similar between the sexes. Men showed a strong positional dependency. Their AHI in the supine position was significantly higher than the AHI of women. With increasing age and BMI the sex-specific differences become less significant and the data of men and women seem to converge. Accordingly, age-related changes in anatomical conditions and pharyngeal mass loading with increasing age and BMI seem to play a crucial role in OSA development.

CRedit authorship contribution statement

Sinje Votteler: Investigation, Conceptualization, Writing – original draft. **Lennart Knaack:** Conceptualization, Methodology, Project administration, Resources. **Jaroslav Janicki:** Conceptualization, Resources. **Gereon R. Fink:** Validation, Writing – review & editing. **Lothar Burghaus:** Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors would like to thank all the staff of the private sleep

laboratory “Intersom Köln”, Center for Sleep Medicine and Sleep Research. Special thanks go to Dipl.-Psych. Thomas Ploch, Dr. med. Thomas Gutheil and Jens Dolfen, without whom the implementation of the study would not have been possible.

References

- [1] Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Gozal L. Update in sleep medicine 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:415–20.
- [2] Morsy NE, Farrag NS, Zaki NFW, Badawy AY, Abdelhafez SA, El-Gilany A-H, et al. Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. *Rev Environ Health* 2019;34:153–69.
- [3] Berry RBQS, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: version 2.6. Darien, American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- [4] Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med* 2019;86:2–9.
- [5] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70–81.
- [6] Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 2019;28:e12770.
- [7] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–13.
- [8] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andrieu D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:10–8.
- [9] Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:309–14.
- [10] Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath* 2018;22:241–9.
- [11] Zhou X, Zhou B, Li Z, Lu Q, Li S, Pu Z, et al. Gender differences of clinical and polysomnographic findings with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci Rep* 2021;11:5938.
- [12] Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest* 2008;134:1156–61.
- [13] Doyle-McClam M, Shahid MH, Sethi JM, Koo P. Nocturia in women with obstructive sleep apnea. *Am J Lifestyle Med* 2021;15:260–8.
- [14] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [15] Mieno Y, Hayashi M, Sakakibara H, Takahashi H, Fujita S, Isogai S, et al. Gender differences in the clinical features of sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2018;57:2157–63.
- [16] Topircanu A, Udrescu I, Udrescu M, Mihaicuta S. Gender phenotyping of patients with obstructive sleep apnea syndrome using a network science approach. *J Clin Med* 2020;9.
- [17] Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Women's Med* 1997;42:184–97.
- [18] Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388–95.
- [19] Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323–8.
- [20] Schneider H, Krishnan V, Pichard LE, Patil SP, Smith PL, Schwartz AR. Inspiratory duty cycle responses to flow limitation predict nocturnal hypoventilation. *Eur Respir J* 2009;33:1068–76.
- [21] Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J* 2018;51.
- [22] Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997;10:2087–90.
- [23] Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: clinical features. *Sleep* 2002;25:412–9.
- [24] Li Z, Li Y, Yang L, Li T, Lei F, Vgontzas AN, et al. Characterization of obstructive sleep apnea in patients with insomnia across gender and age. *Sleep Breath* 2015;19:723–7.
- [25] Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1985;84:1055–62. 1998.
- [26] Rowley JA, Zhou XS, Diamond MP, Badr MS. The determinants of the apnea threshold during NREM sleep in normal subjects. *Sleep* 2006;29:95–103.
- [27] Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1181–5.
- [28] Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151–5.
- [29] Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:530–2.

- [30] Rezaie L, Maazinezhad S, Fogelberg DJ, Khazaie H, Sadeghi-Bahmani D, Brand S. Compared to individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea (OSA), individuals with severe OSA had higher BMI and respiratory-disturbance scores. *Life* 2021;11.
- [31] Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996;156:2445–51.
- [32] Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006;7: 424–30.
- [33] O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1465–72.
- [34] Koutsourelakis I, Lamprou K, Vagiakis E, Zakynthinos S. Resolution of apnoeas in slow wave sleep. *Sleep Breath* 2016;20:819–20.
- [35] Walker RP, Durazo-Arvizu R, Wachter B, Gopalsami C. Preoperative differences between male and female patients with sleep apnea. *Laryngoscope* 2001;111:1501–5.
- [36] Avraam J, Dawson A, Rochford PD, Brazzale DJ, O'Donoghue FJ, Trinder J, et al. The effect of sex and body weight on lung volumes during sleep. *Sleep* 2019;42.

4. Diskussion

Diese retrospektive Studie untersuchte die polysomnographischen Geschlechtsunterschiede im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer OSA ($AHI \geq 5/h$) in einer deutschen Kohorte. Es wurden insgesamt 878 Männer und 247 Frauen in die detaillierte Analyse eingeschlossen. Frühere Studien konnten bereits Geschlechtsunterschiede in der polysomnographischen Präsentation herausarbeiten³⁸, die es nun zu bestätigen oder zu widerlegen gilt. Zur Erklärung dieser Unterschiede wurden diverse Faktoren identifiziert wie die Adipositas,³⁹ Anatomie der oberen Atemwege⁴⁰⁻⁴², neurokoordinative Atemkontrolle⁴³, hormonelle Regulation⁴⁴ und Alterungsprozesse.⁴⁵ Es ist daher anzunehmen, dass die geschlechtsspezifische Phänotypisierung der OSA die genauere Einteilung der Betroffenen in prognostische und therapeutische Gruppen ermöglicht.

4.1 Population

In den frühen 90er Jahren wurde die OSA mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 60:1 bis 10:1 primär als Erkrankung der Männer beschrieben.⁴⁶ Das derzeit postulierte Verhältnis von Männern zu Frauen schwankt zwischen 1,5:1 und 3,5:1.⁴⁷⁻⁵⁰ In der untersuchten Kohorte betrug das Verhältnis 3,5:1. Demnach ist unser Kollektiv repräsentativ für einen geschlechtsspezifischen Vergleich der OSA. Die Verschiebung hin zum gegenwärtig angenommenen Verhältnis kann vor allem durch vermehrte Einbeziehung von Frauen in die Studien erklärt werden.⁴⁶

Nicht nur in der Inzidenz der OSA konnten bisher wesentliche Geschlechtsunterschiede festgestellt werden, auch die klinische Präsentation ergab bislang deutliche Abweichungen voneinander. Frauen präsentieren vorwiegend atypische Symptome wie Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen, Tagesmüdigkeit, Energiemangel, Schlaflosigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen und Alpträume.⁵¹ Bis zur Diagnosestellung vergeht demnach mehr Zeit und das Gesundheitssystem wird stärker beansprucht.⁴⁶ Im Gegensatz dazu leiden Männer überwiegend unter Schnarchen, beobachtbaren Apnoen und übermäßiger Tagesmüdigkeit.^{46,51} Shepertycky et al. stellten 130 Frauen und 130 Männer mit vergleichbarem Alter, BMI, AHI und ESS hinsichtlich der klinischen Präsentation beim Vorliegen einer OSA gegenüber. Die drei häufigsten mit der OSA in Verbindung zu bringenden Symptome wie Schnarchen, beobachtete Apnoen und exzessive Tagesschläfrigkeit wiesen keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz zwischen den Geschlechtern auf. Dennoch gaben Frauen als Hauptbeschwerde seltener Apnoen an, sondern berichteten häufiger von Schlaflosigkeit. Zu beobachten war auch, dass Frauen zum Diagnosezeitpunkt im Vergleich zu Männern häufiger Depressionen und eine Schilddrüsenunterfunktion vorwiesen.⁵¹

Unsere Analyse ergab im Einklang mit vorangegangenen Studien,^{52,53} dass OSA betroffene Frauen im Durchschnitt älter waren als die betroffenen Männer. Für diese Beobachtung bieten

die Geschlechtshormone einen Erklärungsansatz. Das höhere Erkrankungsalter der Frauen wird mit der schützenden Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone, nämlich Östrogen und Progesteron, begründet. Diese ist auf eine hormonell gesteigerte Aktivität des Musculus genioglossus zurückzuführen, wodurch die Kollapsneigung der oberen Atemwege reduziert wird.⁵⁴ Zudem erhöht Progesteron die Chemosensitivität gegenüber der Hyperkapnie und Hypoxie, welche chemische Reize für die Ventilation darstellen, und wirkt somit einer Sauerstoffentsättigung entgegen.⁵⁵ Der protektive Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone wird durch Studien gestützt, die eine höhere Prävalenz bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen nachweisen konnten.^{44,49,56,57} Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wurde nachgewiesen, dass postmenopausale Frauen, die eine Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy [HRT]) erhielten, eine geringere OSA-Prävalenz aufwiesen als postmenopausale Frauen ohne HRT.⁴⁹ Im Gegensatz dazu hat das männliche Sexualhormon Testosteron keine vorbeugende Wirkung auf die Entwicklung einer OSA. Wie gezeigt werden konnte, scheint die therapeutische Einnahme von Testosteron die Entstehung einer OSA zu unterstützen.⁵⁸

In Bezug auf das Erkrankungsalter war in unserer Studie festzustellen, dass mit zunehmendem Schweregrad das Durchschnittsalter sowohl im weiblichen als auch im männlichen Kollektiv anstieg. Martin et al. konnten zeigen, dass Männer und Frauen mit zunehmendem Alter eine verringerte Größe der oberen Atemwege aufwiesen. Die Kollapsibilität der oberen Atemwege steigt mit abnehmender Größe der Luftwege. Diese altersbedingte Veränderung der Anatomie bietet eine mögliche Erklärung für die Zunahme des Schweregrads bei steigendem Alter.⁴⁵

Bisherige Studien ergaben, dass Frauen mit OSA fettleibiger sind als Männer.^{39,52,59} Diese Beobachtung konnte in unserer Kohorte nicht bestätigt werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied im BMI zwischen den Geschlechtern, weder insgesamt noch bei Betrachtung der einzelnen Schweregrade nachgewiesen werden. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen konnte auch eine in Griechenland durchgeführte Studien keine Geschlechtsunterschiede bei Betrachtung des BMI von OSA-Betroffenen feststellen.⁶⁰ In dem von uns untersuchten männlichen und weiblichen Kollektiv ist der BMI im Vergleich zu Daten anderer Studien^{52,61} niedrig. Die Ursache könnte darin liegen, dass die Stichprobe hauptsächlich aus Privatversicherten besteht, die einen höheren Bildungsgrad aufweisen und einen tendenziell gesünderen Lebensstil pflegen, der mit anderen Ernährungsgewohnheiten einhergeht. Die eingeschlossenen OSA-Betroffenen konnten in der Gesamtbetrachtung mit einem durchschnittlichen BMI zwischen 25-30 kg/m² als übergewichtig eingestuft werden. Bei der Betrachtung der einzelnen Schweregrade fiel insbesondere in der männlichen und weiblichen Gruppe der Bereich der schweren OSA auf. Diese Kategorie war die einzige, in der sich ein adipöses Kollektiv ermitteln ließ. Der durchschnittliche BMI überschritt sowohl bei den

Männern als auch bei den Frauen den Schwellenwert von 30 kg/m². Somit ist eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der OSA und dem BMI naheliegend. In Übereinstimmung damit stellten Rezaie et al. ebenfalls fest, dass der AHI der zu untersuchenden Personen mit zunehmendem BMI anstieg.⁶¹ Hauptursache scheinen parapharyngeale Fettpolster zu sein, die mit steigendem BMI zunehmen und vor allem bei OSA-Betroffenen nachzuweisen sind. Die daraus resultierende zunehmende Massenbelastung im parapharyngealen Bereich begünstigt den Kollaps der oberen Atemwege.⁶² Viszerale Fettansammlungen können ebenfalls den Schweregrad der OSA durch eine Verringerung des funktionellen Restlungenvolumens der Lunge beeinflussen.⁶³ Adipositas stellt somit einen der größten Risikofaktoren für die Entwicklung einer OSA dar.⁶⁴

4.2 OSA-Schweregradverteilung

Bei Betrachtung der einzelnen OSA-Schweregrade innerhalb der männlichen und weiblichen Kohorte zeigte sich, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger zu einer leichteren Form der OSA neigten. Eine schwere OSA konnte bei 35,2% der Frauen diagnostiziert werden, während 46,9% der Männer einen AHI \geq 30/h aufwiesen. Diese Divergenz wurde bereits in früheren Studien publiziert.^{52,65,66} Aktuell beschäftigt sich die Forschung mit der verstärkten Neigung zur schweren Ausprägung der OSA bei Männern. Multiple Faktoren scheinen die Pathogenese der OSA zu beeinflussen. Zum einen tendieren Männer anatomisch zu einem längeren Rachen, unabhängig von der Körpergröße. Mit Längenzunahme des Pharynx steigt auch die Kollapsneigung der oberen Atemwege.⁴¹ Zum anderen neigen Männer vorrangig zu Fettablagerungen am Oberkörper.⁴⁰ Folglich besitzt der BMI als Risikofaktor für die Entstehung einer OSA möglicherweise einen größeren Einfluss auf das männliche als auf das weibliche Geschlecht. Zur genaueren Untersuchung der geschlechtsspezifischen Fettverteilung führten Whittle et al. eine Magnetresonanztomographie (MRT)-gestützte Studie durch. Im Fokus stand die Betrachtung des Weichteilvolumens des Halses bei Männern und Frauen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Männer ein größeres Gesamtvolumen der Halsweichteile aufwiesen, die jedoch nicht mit Fett als Füllmasse, sondern mit fettfreiem Weichteilgewebe gefüllt waren. Es wurde festgestellt, dass Männer im Vergleich zum restlichen Körpergewebe einen erhöhten Fettanteil im Halsbereich aufwiesen, während bei Frauen das Gegenteil der Fall war. Außerdem konnte durch MRT-gesteuerte Messungen nachgewiesen werden, dass Männer in den vorderen Segmenten innerhalb der Unterkieferlinie auf Höhe des Gaumens einen höheren Fettanteil als Frauen aufwiesen. Die Studie erbrachte den Nachweis einer erhöhten Massenbelastung der Atemwege bei Männern und die daraus resultierende Begünstigung der Entstehung einer OSA.⁴²

4.3 Schlafarchitektur

In unserer Studie wurde die Dauer der einzelnen Schlafphasen (N1, N2, N3 und REM) der weiblichen und männlichen OSA-Betroffenen untersucht. Die N3-Schlafphase ist auch als Slow-Wave-Sleep (SWS) bekannt. Auffällig war, dass Frauen eine signifikant längere Zeit in der SWS-Phase während der Nacht verbrachten. Koutsourelakis et al. haben festgestellt, dass der SWS durch eine erhöhte Aktivität des Musculus genioglossus gekennzeichnet ist, wodurch die Wahrscheinlichkeit von Apnoen sinkt.⁶⁷ Aufgrund dessen sind Frauen ein längeres Zeitintervall der Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time [TST]) vor Apnoen geschützt. Das Resultat ist ein insgesamt niedrigerer AHI_{TST} bei Frauen im Vergleich zu Männern, weshalb der AHI als alleiniges Diagnosekriterium in Frage gestellt werden sollte. Sowohl die Diagnosestellung als auch die Schweregradeinteilung der OSA werden derzeit anhand des AHI vorgenommen.³ Aufgrund der limitierten Korrelation zwischen dem AHI und den charakteristischen Symptomen und Komorbiditäten der OSA wurde ein neues Bewertungssystem, bekannt als die Baveno-Klassifikation, entwickelt. Diese Klassifikation legt einen besonderen Schwerpunkt auf die Erfassung der Symptombelastung sowie der Auswirkungen der OSA auf die Endorgane. Basierend auf diesen Parametern werden die OSA-Betroffenen einer von vier Gruppen (A,B,C,D) zugeordnet, die einer differenzierten Schweregradeinteilung der OSA entsprechen. Anhand dieser Gruppierung leitet die Baveno-Klassifikation therapeutische Empfehlungen ab. Somit verschiebt sich der Fokus weg von der alleinigen Verwendung des AHI als Maß für die Schwere der OSA hin zu einer Einteilung basierend auf OSA-Phänotypen.⁶⁸

4.4 Respiratorische Ereignisse im Schlaf

Die Analyse unserer Daten befasste sich mit der Häufigkeit der respiratorischen Ereignisse während der TST sowie in der REM- und Non-REM-Phase. Dabei wurde die Anzahl der respiratorischen Ereignisse auch unter Berücksichtigung der OSA-Schweregrade in den Schlafphasen betrachtet. Im Einklang mit vorangegangenen Studien^{38,52,60,69} zeigten Männer deutlich höhere Werte sowohl im AHI_{TST} als auch im $AHI_{Non-REM}$. Frauen scheinen durch die gesteigerte Aktivität des Musculus genioglossus im SWS vor respiratorischen Ereignissen geschützt zu sein.⁶⁷ Dementgegen verbringen Männer einen kürzeren Zeitraum im SWS und sind dadurch anfälliger für Aussetzer der Atmung und weisen folglich einen höheren $AHI_{Non-REM}$ auf.⁶⁰ Bei Betrachtung des AHI in der REM-Schlafphase konnte kein Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht festgestellt werden. Unter Berücksichtigung der Schweregrade wurde jedoch in jeder Ausprägung ein signifikant höherer AHI_{REM} bei den Frauen im Vergleich zu den Männern festgestellt. Mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz bei Betrachtung der Gesamtgruppen ist die unterschiedliche Streuung der Werte in den einzelnen Untergruppen. Diese Beobachtung unterstützt die bisherige Annahme, dass

Frauen vermehrt zu Apnoen im REM-Schlaf neigen.^{52,65,70} Begründet wird dies mit dem Verlust der hormonellen Schutzmechanismen im REM-Schlaf. Die tonischen und positiv ventilatorischen Effekte der weiblichen Geschlechtshormone gehen verloren, womit die Frauen anfälliger für einen Kollaps der oberen Atemwege werden.⁷⁰ Ein wichtiger Aspekt, der hierbei berücksichtigt werden muss, ist die Einschränkung des AHI als ausschließliches diagnostisches Instrument. Der REM-Schlaf repräsentiert eine deutlich kürzere Schlafphase, sodass der AHI_{TST} bei Frauen tendenziell geringer ausfällt als bei Männern. Dies resultiert in einer potenziellen Unterdiagnose einer OSA bei Frauen.

4.5 Sauerstoffentsättigung

Die Untersuchung der durchschnittlichen Anzahl von Sauerstoffentsättigungen ergab sowohl, dass Männer häufiger als Frauen entsättigten als auch, dass die Sauerstoffentsättigungen schwerwiegender ausfielen. Sättigungsabfälle unter 90% Sauerstoffsättigung (SpO_2) traten signifikant häufiger im männlichen als im weiblichen Kollektiv auf. Außerdem wurde die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen pro Stunde unter 3% des Ausgangswertes (oxygen desaturation index [ODI]), untersucht. Der ODI der Männer fiel in der Gesamtbetrachtung sowie in den Untergruppen der leichten und mittleren OSA signifikant höher aus. Basoglu et al. stellten ebenfalls fest, dass Männer mit OSA häufiger von Sauerstoffentsättigungen betroffen sind als Frauen.⁵² Lag hingegen eine schwere OSA vor, glich sich der ODI beim Vergleich der Geschlechtergruppen an. Demnach ging bei zunehmendem OSA-Schweregrad der Unterschied im ODI verloren. Ebenso konnte bei Betrachtung des AHI_{TST} und $AHI_{Non-REM}$ in der Subgruppe einer schweren OSA-Ausprägung kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, der bei leichter und mittlerer OSA gegeben war. Sowohl die männliche Kohorte als auch die weibliche Kohorte wiesen bei Vorliegen einer schweren OSA den höchsten Mittelwert bezüglich Alter und Geschlecht auf. Folglich rücken bei zunehmendem Alter und BMI die geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Hintergrund. Stattdessen sollten den altersbedingten Veränderungen der Anatomie und der pharyngealen Massenbelastung bei Übergewichtigkeit in Bezug auf die Pathogenese der OSA eine entscheidende Rolle zugeschrieben werden.

4.6 Lageabhängigkeit der OSA

In unserer Studie wurde der Einfluss der Schlafposition auf die OSA unterteilt nach OSA-Schweregraden untersucht. In der Gesamtbetrachtung sowie bei leichter und schwerer OSA ergab sich für das männliche Kollektiv ein signifikant höherer AHI in Rückenlage. Bereits durchgeführte Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen.^{52,65} Die Rückenlage als Schlafposition hat Auswirkungen auf die Fläche der oberen Atemwege am oropharyngealen Übergang. Bei Männern nimmt die Fläche in dieser Position stärker ab als bei Frauen. Eine Flächenabnahme korreliert mit einem zunehmenden Apnoe-Risiko.⁴⁵ Ein

weiterer Erklärungsansatz für geschlechtsspezifische Lageabhängigkeit bietet das Lungenvolumen, wobei die OSA durch eine verringerte funktionelle Residualkapazität (FCR) begünstigt wird.⁷¹ Es wurden genauere Untersuchungen zum Einfluss der Schlafposition (Rücken- oder Seitenlage) auf die FRC bei sowohl normal- als auch übergewichtigen Männern und Frauen durchgeführt. Dabei detektierten Avraam et al. keinen Geschlechtsunterschied in der Abnahme des Lungenvolumens in jeglicher Schlafposition. Die Abnahme des Lungenvolumens wurde bei Männern und Frauen im gleichen Umfang vom zunehmenden BMI und von der Rückenlänge im Vergleich zur Seitenlage beeinflusst.⁷² Obwohl Männer und Frauen unterschiedlich stark von der Rückenlage als Risikofaktor für die Entstehung einer Apnoe beeinflusst sind, spielt der Zeitfaktor offenbar keine Rolle. O'Connor et al. konnten zeigen, dass beide Geschlechtergruppen ähnlich viel Zeit während der Nacht in der Rückenlage verbringen.⁶⁵

4.7 Schlussfolgerung

Die detaillierte Analyse der anthropometrischen, schlafmorphologischen und respiratorischen Daten ergab diverse Unterschiede im Vergleich der männlichen und weiblichen Kohorte. Einige der in der Literatur beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede, wie ein generell höherer AHI bei Männern, konnten bestätigt werden. Im Gegensatz dazu konnten andere, wie ein geschlechtsspezifischer Unterschied im BMI, widerlegt werden.

Es wurde deutlich, dass sich mit zunehmendem Alter und BMI die Messdaten der Männer und Frauen angleichen und die geschlechtsspezifischen Unterschiede eine untergeordnete Rolle spielten. In der Pathophysiologie der OSA sollte daher mit zunehmendem Alter und BMI den altersbedingten anatomischen Veränderungen und der steigenden Massenbelastung im pharyngealen Bereich eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden. Aus therapeutischer Sicht bietet vor allem die Gewichtsreduktion einen Ansatzpunkt, der bei übergewichtigen OSA-Betroffenen verfolgt werden sollte.

An mehreren Stellen wurde deutlich, dass der AHI als alleiniges Diagnosekriterium möglicherweise nicht ausreichend ist. Frauen, die generell zu REM-assoziiertes OSA neigen und mehr Zeit im SWS verbringen, tendieren im Vergleich zu den Männern zu einem geringeren AHI_{TST} .

5. Literaturverzeichnis

1. Crönlein T, Galetke W, Young P. Schlafmedizin 1x1, Praxisorientiertes Basiswissen. Heidelberg: Springer; 2017.
2. Frank MG, Heller HC. The Function(s) of Sleep. *Handb Exp Pharmacol* 2019; **253**: 3-34.
3. Riemann D, Baum E, Cohrs S, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2017; **21**(1): 2-44.
4. Borbély A. Das Geheimnis des Schlafs: Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung: Deutsche Verlags-Anstalt GmbH; 1984.
5. Basner M. Arousal threshold determination in 1862: Kohlschütter's measurements on the firmness of sleep. *Sleep Med* 2010; **11**(4): 417-22.
6. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1929; **87**(1): 527-70.
7. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; **118**(3062): 273-4.
8. Stuck BA, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß H-G. Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie. Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
9. Bischofberger J. Integrative Leistungen des zentralen Nervensystems. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, et al., eds. Duale Reihe Physiologie. 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2012: 754- 96.
10. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* 2017; **93**(4): 747-65.
11. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* 2006; **21**(6): 482-93.
12. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). 3rd ed: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; **14**(6): 540-5.
14. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; **28**(2): 193-213.
15. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; **131**(7): 485-91.
16. Ong TH, Raudha S, Fook-Chong S, Lew N, Hsu AA. Simplifying STOP-BANG: use of a simple questionnaire to screen for OSA in an Asian population. *Sleep Breath* 2010; **14**(4): 371-6.

17. Basner M, Dinges DF. Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep* 2011; **34**(5): 581-91.
18. Weeß HG, Sauter C, Geisler P, et al. Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit—Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2000; **4**(1): 20-38.
19. Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann Work Expo Health* 2020; **64**(4): 350-67.
20. Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen: American Academy of Sleep Medicine; 2007-2020.
21. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; **52**: 3-6.
22. Patzak A. Kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Pulswellenlaufzeit – Für welche Anwendungsgebiete ist sie attraktiv? *Kliniker* 2015.
23. Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Goza L. Update in Sleep Medicine 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 415-20.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; **328**(17): 1230-5.
25. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015; **7**(8): 1311-22.
26. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med* 2019; **86**(9 Suppl 1): 2-9.
27. Heiser C, Eckert D. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Hno* 2019; **67**(9): 654-62.
28. Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol (1985)* 2014; **116**(3): 302-13.
29. Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep* 2007; **9**(6): 529-34.
30. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015; **29**(12): 705-12.
31. André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality. *Respir Res* 2020; **21**(1): 35.
32. Jehan S, Farag M, Zizi F, et al. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep Med Disord* 2018; **2**(5): 120-5.
33. Mok Y, Tan CW, Wong HS, How CH, Tan KL, Hsu PP. Obstructive sleep apnoea and Type 2 diabetes mellitus: are they connected? *Singapore Med J* 2017; **58**(4): 179-83.
34. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med* 2019; **380**(15): 1442-9.

35. Herkenrath SD, Randerath WJ. Stellenwert der Unterkieferprotrusionsschiene. *Pneumo News* 2020; **12**(1): 27-36.
36. Srijithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **5**: CD010990.
37. Just M, Dietz A. Chirurgische Therapieoptionen bei obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen und Schnarchen: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2019.
38. Zhou X, Zhou B, Li Z, et al. Gender differences of clinical and polysomnographic findings with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 5938-.
39. Topîrceanu A, Udrescu L, Udrescu M, Mihaicuta S. Gender Phenotyping of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Using a Network Science Approach. *J Clin Med* 2020; **9**(12).
40. Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Womens Med* 1997; **42**(3): 184-97.
41. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1388-95.
42. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; **54**(4): 323-8.
43. Schneider H, Krishnan V, Pichard LE, Patil SP, Smith PL, Schwartz AR. Inspiratory duty cycle responses to flow limitation predict nocturnal hypoventilation. *Eur Respir J* 2009; **33**(5): 1068-76.
44. Huang T, Lin BM, Markt SC, et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J* 2018; **51**(3).
45. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997; **10**(9): 2087-90.
46. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features. *Sleep* 2002; **25**(4): 412-9.
47. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2017; **34**: 70-81.
48. Fietze I, Laharnar N, Obst A, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 2019; **28**(5): e12770.
49. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**(3 Pt 1): 608-13.
50. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; **3**(4): 310-8.
51. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; **28**(3): 309-14.

52. Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath* 2018; **22**(1): 241-9.
53. Li Z, Li Y, Yang L, et al. Characterization of obstructive sleep apnea in patients with insomnia across gender and age. *Sleep Breath* 2015; **19**(2): 723-7.
54. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol (1985)* 1998; **84**(3): 1055-62.
55. Rowley JA, Zhou XS, Diamond MP, Badr MS. The determinants of the apnea threshold during NREM sleep in normal subjects. *Sleep* 2006; **29**(1): 95-103.
56. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(9): 1181-5.
57. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001; **120**(1): 151-5.
58. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**(2 Pt 1): 530-2.
59. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996; **156**(21): 2445-51.
60. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006; **7**(5): 424-30.
61. Rezaie L, Maazinezhad S, Fogelberg DJ, Khazaie H, Sadeghi-Bahmani D, Brand S. Compared to Individuals with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea (OSA), Individuals with Severe OSA Had Higher BMI and Respiratory-Disturbance Scores. *Life (Basel)* 2021; **11**(5).
62. Li Y, Lin N, Ye J, Chang Q, Han D, Sperry A. Upper airway fat tissue distribution in subjects with obstructive sleep apnea and its effect on retropalatal mechanical loads. *Respir Care* 2012; **57**(7): 1098-105.
63. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)* 2005; **99**(4): 1592-9.
64. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. *Aust Fam Physician* 2017; **46**(7): 460-3.
65. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**(5): 1465-72.
66. Mieno Y, Hayashi M, Sakakibara H, et al. Gender Differences in the Clinical Features of Sleep Apnea Syndrome. *Internal Medicine* 2018; **57**(15): 2157-63.
67. Koutsourelakis I, Lamprou K, Vagiakis E, Zakyntinos S. Resolution of apnoeas in slow wave sleep. *Sleep and Breathing* 2016; **20**(2): 819-20.

68. Randerath WJ, Herkenrath S, Trembl M, et al. Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the Baveno classification. *ERJ Open Res* 2021; **7**(1).
69. Walker RP, Durazo-Arvizu R, Wachter B, Gopalsami C. Preoperative differences between male and female patients with sleep apnea. *Laryngoscope* 2001; **111**(9): 1501-5.
70. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest* 2008; **134**(6): 1156-61.
71. Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2009; **32**(12): 1579-87.
72. Avraam J, Dawson A, Rochford PD, et al. The effect of sex and body weight on lung volumes during sleep. *Sleep* 2019; **42**(10).

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: HYPNOGRAMM.....	5
ABBILDUNG 2: POLYSOMNOGRAPHISCHE DARSTELLUNG MEHRERER AUF EINANDERFOLGENDER APNOEN	14
ABBILDUNG 3: POLYSOMNOGRAPHISCHE DARSTELLUNG MEHRERER AUF EINANDERFOLGENDER HYPOPNOEN	15
ABBILDUNG 4: POLYSOMNOGRAPHISCHE DARSTELLUNG EINES RERA MIT NACHFOLGENDEM AROUSAL.....	16

6.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DER SCHLAFSTÖRUNGEN NACH INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDER-3	6
TABELLE 2: ERLÄUTERUNG DER EINZELNEN PARAMETER DER POLYSOMNOGRAPHIE	11
TABELLE 3: SCHWEREGRADEINTEILUNG DER OBSTRUKTIVEN SCHLAFAPNOE	17