AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EREKTILE DYSFUNKTION IST BEI PATIENTEN MIT VERDACHT AUF OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE MIT EINER EINGESCHRÄNKTEN VIGILANZLEISTUNG ASSOZIIERT

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Yannick Matthias Kleemann

2014

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EREKTILE DYSFUNKTION IST BEI PATIENTEN MIT VERDACHT AUF OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE MIT EINER EINGESCHRÄNKTEN VIGILANZLEISTUNG ASSOZIIERT

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Yannick Matthias Kleemann

2014

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Okka Hamer
Tag der mündlichen Prüfung:	24.04.2015

Inhalt

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen		1
1.	Einleitung	3
1.1	Erektile Dysfunktion – Definition	3
1.2	Erektile Dysfunktion – Epidemiologie	3
1.3	Physiologie der Erektion	4
1.4	Klassifikation der erektilen Dysfunktion	6
1.5	Die Pathophysiologie vaskulär und endothelial verursachter erektiler Dysfunktion	7
1.6	Zusammenhang zwischen erektiler Dysfunktion, kardiovaskulären Erkrankungen und endothelialer Dysfunktion	9
1.7	Vigilanz – Definition	10
1.8	Zusammenhang zwischen Vigilanz, vaskulärer und endothelialer Dysfunktion	10
1.9	Fragestellung	11
2.	Patienten und Methoden	12
2.1	Patientenauswahl und Studienzeitraum	12
2.2	Vorbereitung der Patienten	13
2.3	Tagesschläfrigkeit – Messung und Definitionen	13
2.4	Erektile Funktion – Messung und Definitionen	14
2.5	Vigilanz – Messung und Definitionen	14
2.6	Polysomnographie	19
2.7	Statistische Analysen	20
3.	Ergebnisse	22
3.1	Allgemeine Ergebnisse	22
3.2	Assoziation erektile Dysfunktion - Vigilanz	27
3.3	Assoziation Tagesschläfrigkeit - Vigilanz	31
3.4	Lineare Regressionsmodelle	34
4.	Diskussion	52
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.2	Zusammenhang zwischen erektiler Dysfunktion, erektiler Funktion und Vigilanz	53

4.3 Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanz 54
4.4 Vergleich zwischen erektiler Dysfunktion und Tagesschläfrigkeit hinsichtlich Vigilanz 55
4.5 Methodenkritik 56
5. Schlussfolgerungen 59
Quellenverzeichnis 60
Danksagung 68
Lebenslauf 69

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AR	Anstieg richtiger Reaktionen
ART	Anstieg der Reaktionszeit
ASS	Acetylsalicylsäure
cGMP	Guanosinmonophosphat
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EF	Erektile Funktion, Domäne des IIEF-15
ED	Erektile Dysfunktion
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonooxid-Synthase
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HRS	Herzrhythmusstörungen
IIEF-15	International Index of Erectile Function 15
KHK	Koronare Herzerkrankung
MWRT	Mittlere Reaktionszeit
nNOS	Neuronale Stickstoffmonooxid-Synthase
NO	Stickstoffmonooxid
OR	Odds-Ratio
paVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PLM	Periodische Beinbewegungen
meanSaO_2	Mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung
SR	Streuung richtiger Reaktionen

SRT	Streuung der Reaktionszeit
SUMF	Summe falscher Reaktionen
SUMR	Summe richtiger Reaktionen

1. Einleitung

1.1 Erektile Dysfunktion – Definition

Erektile Dysfunktion (ED) ist definiert als andauernde Unfähigkeit, eine für sexuelle Aktivität zufriedenstellende Erektion zu erlangen und aufrecht zu erhalten (1).

1.2 Erektile Dysfunktion – Epidemiologie

Die ED betrifft ca. 20% der männlichen Bevölkerung (2,3), weltweit sind mehr als 150 Millionen Männer erkrankt (4). Die Schätzungen zur Prävalenz der ED fallen in der Literatur zwar sehr unterschiedlich aus, es hat sich jedoch stets gezeigt, dass mit steigendem Alter die Häufigkeit der ED zunimmt: So leiden zwischen 2% bis 9% der Männer unter 40 Jahren an einer ED im Vergleich zu bis zu 70% der Über-70-Jährigen (5). Entsprechend nimmt auch der Schweregrad der ED mit dem Alter zu (6), ebenso wie die Inzidenz: Johannes et al. berechneten hier Neuerkrankungsraten von 12 pro 1000 Personen pro Jahr bei Unter-50-Jährigen und 46 pro 1000 Personen pro Jahr bei Über-60-Jährigen (7).

Unabhängig vom Alter sind neben psychologischen bzw. psychiatrischen Risikofaktoren wie Stress (6) und Depression (8–10) vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus mit der ED assoziiert (2,3,6,8,11,12).

Ebenso scheinen Symptomatiken der unteren Harnwege (lower urinary tract symptoms) ein Risikofaktor für die ED zu sein (3,6) – wenngleich die zugrundeliegende Pathophysiologie noch nicht geklärt ist.

Auch der individuelle Lebensstil kann die Entstehung einer ED beeinflussen: Während Übergewicht und Bewegungsmangel eine ED begünstigen (2,6,11), herrscht Uneinigkeit über den Einfluss des Rauchens auf die ED: Zigarettenkonsum wird zwar häufig als Risikofaktor angeführt (11,12), diese Assoziation wird allerdings auch in größeren Studienkollektiven (n>2500) nicht immer bestätigt (3,6). Aufgrund des Einflusses des Rauchens auf die endotheliale Funktion und der starken Assoziation der ED mit endothelialer Dysfunktion erscheint eine Beziehung zwischen Zigarettenkonsum und ED – zumindest in indirekter Form – als sehr wahrscheinlich (13).

1.3 Physiologie der Erektion

Einen detaillierten Überblick über die Physiologie der Erektion lieferten Lue et al. (1) sowie Dean und Kollegen (14):

Durch sexuelle Stimuli hervorgerufene Nervenimpulse bewirken die Ausschüttung von Neurotransmittern aus den Nervenendigungen im Corpus cavernosum sowie relaxierender Mediatoren aus den penilen Endothelzellen. Dies führt über die Relaxation der zuführenden Arterien und Arteriolen und der Erweiterung der Sinusoide zu verstärktem Bluteinstrom bzw. Blutanstauung in den Schwellkörpern. Zusätzlich werden durch die Sinusoiderweiterung die subtunicalen Venenplexus komprimiert und der Blutabfluss somit zum Erliegen gebracht.

Der durch Druck auf die Glans penis ausgelöste Bulbocarvernosus-Reflex führt darüber hinaus zur Kontraktion der Musculi bulbocavernosus und ischiocavernosus, was eine weitere Drucksteigerung (bis zu mehreren Hundert mmHg) in den Schwellkörpern zur Folge hat.

Die Mechanismen der Blutanstauung und Druckerhöhung in den Schwellkörpern bringen den Penis letztendlich in seine erigierte Position.

Stickstoffmonooxid (NO) aus lokalen Nervenendigungen und Endothelzellen scheint hierbei der grundlegende relaxierende Mediator zu sein (1,15–17). NO erhöht über die Aktivierung einer Guanylatcyclase die zytosolische Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in den glatten Muskelzellen. cGMP wiederum aktiviert eine Proteinkinase, deren phosphorylierende Aktivität über die Öffnung von Kaliumkanälen, die Blockierung von Kalziumkanälen und die Aufnahme von Kalzium in das endoplasmatische Retikulum letztendlich zur Hyperpolarisation der Zelle und Abnahme der Kalziumkonzentration im Zellplasma führt. Dies bewirkt die für die Erektion notwendige Relaxation der glatten Muskulatur.

Entsprechend führt der Abbruch der oben genannten Vorgänge zur Erschlaffung des Penis: Sympathikusaktivierung bei der Ejakulation, Abbau der Second Messenger durch Phosphodiesterasen und ein Abbruch der Ausschüttung der relaxierenden Mediatoren führen zur Wiederherstellung des ursprünglichen Tonus von Gefäßen und Muskulatur und damit dem Ausfluss des angestauten Blutes aus den Schwellkörpern.

1.4 Klassifikation der erektilen Dysfunktion

Die Klassifikation der ED im folgenden Abschnitt ist nach der International Society of Impotence Research (18) sowie Dean et al. (14) aufgeführt und wurde bereits von den Kollegen Arzt und Kleemann zusammengefasst (19):

- Psychogen: Erhöhter Sympathikotonus oder verstärkte periphere Katecholaminausschüttung können die für die Erektion nötige Erschlaffung der glatten penilen Muskulatur unterbinden (20). Ebenso können Versagensängste, Beziehungsprobleme aber auch übergeordnete psychiatrische Ursachen wie Depression Auslöser einer ED sein (1,9,10).
- Neurogen: Neurologische Störungen und Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Enzephalitis, Tumoren) sowie Traumata auf zerebraler, spinaler oder peripherer Ebene können eine ED verursachen. Letztgenannte sind nicht zuletzt iatrogen – durch Operationen im Beckenbereich (z.B. Prostatektomie) – bedingt (14).
- Endokrinologisch: Störungen der hypothalamisch-hypophysären Achse – ob angeboren oder erworben – können zu Hypogonadismus und damit auch zu ED führen. Andere hormonelle Störungen wie Hypothyreoidismus oder Hyperprolactinämie tragen ebenfalls zur Entwicklung einer ED bei (1,14,21).
- Vaskulär: Insuffizienter arterieller Zufluss in die Schwellkörper aufgrund mangelnder Relaxation und Gefäßstenosen in Kombination mit inadäquater Kompression der subtunicalen Venenplexus aufgrund nicht ausreichender Sinusoiderweiterung führen zu einer ED – häufig in Anwesenheit vaskulärer Risikofaktoren wie Atherosklerose, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Endotheliale Dysfunktion in Form eines Ungleichgewichts

konstriktorischer und relaxierender Mediatoren fördert diese Form der ED zusätzlich (1,14,22).

1.5 Die Pathophysiologie vaskulär und endothelial verursachter erektiler Dysfunktion

Vaskuläre Erkrankungen und endotheliale Dysfunktion nehmen eine entscheidende Rolle in der Entstehung der ED ein (1,7,11,12,17,22). Im Folgenden soll daher die Pathophysiologie der vaskulär bedingten ED genauer erläutert werden.

Die zentrale Rolle von NO als relaxierender Mediator bei der Erektion wurde oben bereits erwähnt; Maas und Kollegen (22) haben die pathophysiologischen Mechanismen, die die NO-vermittelte Wirkung bei der Erektion einschränken können, bereits beschrieben:

- Die Expression sowohl der endothelialen (eNOS) also auch der neuronalen NO-Synthase (nNOS) in den penilen Nervenendigungen unterliegt komplexen Regulationsmechanismen (23,24). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck (25) und eine hohe Konzentration von oxidiertem Low-density-Lipoprotein (26) wurden bereits für die Down-Regulation der eNOS in Verbindung gebracht, ebenso erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine (27–29), die im Rahmen atherosklerotischer Veränderungen vermehrt gebildet werden (30). Ein Ergebnis dieses Mechanismus kann die ED sein (22).
- Oxidativer Stress kann über diverse Mechanismen die NO-Verfügbarkeit einschränken: Zum einen über die direkte Reaktion von Superoxid-Anionen mit NO unter Bildung von Peroxynitrit, das selbst wiederum vasodilatorische

Enzyme hemmt (31–33). Zum anderen ist oxidativer Stress mit der erniedrigten Verfügbarkeit von Tetrahydrobiopterin assoziiert (34), das als Co-Faktor für NO-Synthasen benötigt wird (24). Zusätzlich kann die im Rahmen von endothelialer Dysfunktion - z.B. bei koronarer Herzerkrankung (KHK) -erniedrigte Aktivität von Dismutasen (35), die für den Abbau von Superoxid-Anionen verantwortlich sind, zur verringerten NO-Verfügbarkeit beitragen (36,37). Diese Vorgänge legen nahe, dass oxidativer Stress zur Enstehung einer ED beiträgt (38,39).

- L-Arginin-Analoga – insbesondere asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) als Inhibitor – beeinflussen den Stoffwechselweg der NO-Synthese, bei der letztendlich NO aus L-Arginin entsteht (40–42). Entsprechend sind erhöhte ADMA-Level assoziiert mit endothelialer Dysfunktion und kardiovaskulären Risikofaktoren (43–49) und daher liegt es nahe, dass ADMA auch bei der Pathogenese der ED eine Rolle spielt (22).

Ferner kann auch – unabhängig oder zusätzlich zu NO-abhängigen Einschränkungen in der Relaxation der glatten penilen Muskulatur – eine Verschiebung in der Homöostase vasokonstriktorischer und –dilatorischer Mediatoren (erhöhte Plasmalevel vasokonstriktorischer Eikosanoide und von Angiotensin Ⅱ, verminderte Bildung von Bradykinin) zur Manifestation einer ED beitragen (22,50,51).

Zusammengefasst erscheint es nach Betrachtung der genannten Pathomechanismen als sehr wahrscheinlich, dass die endotheliale Dysregulation und Dysfunktion – vor allem in Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren – eine große Rolle bei der Entstehung der ED spielen. Bisherige Studien, bei denen die ED in einem Schlaflaborkollektiv mit der nächtlichen Sauerstoffsättigung assoziiert

war (52) und sich unter CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) in mittel- bis schwergradigen Fällen verbesserte (53), unterstützen diese Theorie.

1.6 Zusammenhang zwischen erektiler Dysfunktion, kardiovaskulären Erkrankungen und endothelialer Dysfunktion

Der Zusammenhang zwischen ED, kardiovaskulärem Risiko und endothelialer Dysfunktion wurde bereits von den Kollegen Arzt und Kleemann zusammengefasst (19):

Die ED teilt sich Risikofaktoren mit kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung (KHK), Schlaganfall und Diabetes mellitus und tritt bei Patienten mit eben diesen Risikofaktoren und Erkrankungen gehäuft auf (2,3,6–8,11,12,54,55). Angesichts der oben beschriebenen Pathophysiologie der ED überrascht es kaum, dass endotheliale Dysfunktion in Form eingeschränkter Vasodilatation als gemeinsame Ursache sowohl der ED als auch kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen wird (56,57). ED stellt dabei die Erstmanifestation der endothelialen Dysfunktion als Beginn systemischer inflammatorischer, atherosklerotischer Prozesse im Gefäßsystem dar, die aufgrund des kleinen Durchmessers der penilen Gefäße bereits vor anderen vaskulären Erkrankungen in Erscheinung tritt (58,59). Endotheliale Dysfunktion findet sich also schon in ED-Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren (60,61) und mit fortschreitenden atherosklerotischen Prozessen nimmt auch die Prävalenz der ED zu (62) bzw. die erektile Funktion (EF) lässt nach (63). Auch der Schweregrad der KHK – als ein mögliches Endstadium endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose – steigt mit nachlassender EF (64).

Das Vorliegen einer ED erhöht das Risiko für folgenschwere Erkrankungen auf anderen Gefäßebenen deutlich: Das Risiko für periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) ist um 75% erhöht (65), jenes für akuten Myokardinfarkt verdoppelt (66). Ebenso steigt das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls bei mittel- bis schwergradiger ED um 43%. Da sich die ED bis zu 3 Jahre vor derartigen kardiovaskulären Erkrankungen manifestiert (55), empfehlen viele Autoren, die ED als Screeningparamater zu nutzen, um das systemische Voranschreiten endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose rechtzeitig zu erkennen (54,62,65–68).

1.7 Vigilanz – Definition

Vigilanz bezeichnet die Fähigkeit eines Organismus seine Wachheit und Aufmerksamkeit gegenüber Stimuli über längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten (69,70).

1.8 Zusammenhang zwischen Vigilanz, vaskulärer und endothelialer Dysfunktion

Bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen treten nicht nur mikro – und zerebrovaskuläre sowie endotheliale Schäden und Dysfunktionen in Form von beispielsweise Schlaganfällen, oxidativem Stress und erhöhten Inflammationsmarkern gehäuft auf, diese Patienten können auch unter erhöhter subjektiver Tagesschläfrigkeit leiden (71–73). Auch bei gesunden Probanden erhöht Tagesschläfrigkeit das Risiko für Bluthochdruck (74). Erhöhte Tagesschläfrigkeit ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse, allen voran für Schlaganfälle, für die das Risiko im Vergleich zu nicht schläfrigen Patienten bis zu

dreifach erhöht ist (75–77). Diese Beobachtungen legen nahe, dass dieser Zusammenhang auf gemeinsamen pathophysiologischen Ursachen beruht. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass erhöhte Tagesschläfrigkeit – und damit verbundene eingeschränkte Vigilanz – ein Surrogat für endotheliale und vaskuläre Dysfunktion auf zerebraler Ebene sind – wie Bédard und Kollegen bereits 1991 vermuteten (78). Die Tatsache, dass bei exzessiver Tagesschläfrigkeit das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen stärker erhöht ist als für kardiovaskuläre (76), unterstützt diese Hypothese.

1.9 Fragestellung

Die ED ist als hauptsächlich endotheliale und vaskuläre Erkrankung zu verstehen. Ziel dieser Untersuchung war es daher, herauszufinden, ob die ED – als Surrogat für endotheliale und vaskuläre Dysfunktion – unabhängig von Schlafstörungen mit einer eingeschränkten Vigilanzleistung – als Surrogat für endotheliale und vaskuläre Dysfunktion auf zerebraler Ebene - assoziiert ist.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Studienzeitraum

Die Methodik dieser Studie wurde in den folgenden Abschnitten nach Popp und Kollegen zusammengefasst (78a).

In diese Studie eingeschlossen wurden konsekutive männliche Patienten, die sich zwischen Juni 2006 und Juni 2007 mit Verdacht auf OSA im Schlaflabor der Klinik Donaustauf vorstellten. Der Verdacht einer OSA mit der Notwendigkeit einer diagnostischen Polysomnographie erschloss sich aus den Symptomen der Patienten (morgendliche Müdigkeit, starkes Schnarchen, Schläfrigkeit) sowie einem polygraphischen Schlafapnoe-Screening, das die Patienten vor ihrer Überweisung an das Schlaflabor zuhause durchgeführt hatten.

Ausschlusskriterien waren psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, die Einnahme von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Hypogonadismus sowie schwergradige Lungenerkrankungen.

Von den insgesamt 420 Patienten, die an das Schlaflabor überwiesen wurden, wurden 7 wegen neurologischer Einschränkungen ausgeschlossen. 2 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie aufgrund fehlenden Sprachverständnisses außer Stande waren, den Fragebogen zur sexuellen Funktion auszufüllen. Bei 19 weiteren Patienten lag kein Vigilanztest vor oder wurde abgebrochen, sodass diese in der Studie nicht untersucht werden konnten. 1 Patient wurde ausgeschlossen, da aufgrund der bei ihm vorliegenden 498 Fehlreaktionen im 25-minütigen Vigilanztest davon auszugehen ist, dass der Proband die Aufgabenstellung des Tests nicht

ausreichend verstanden hatte. 10 Patienten lehnten zudem eine Teilnahme an der Studie ab.

Es verblieben also 381 Patienten zur Analyse in dieser Studie.

Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.2 Vorbereitung der Patienten

Die medizinische Vorgeschichte der Patienten wurde anamnestisch erfasst; zudem wurden bei allen Patienten eine allgemeine körperliche Untersuchung sowie eine Blutdruckmessung in sitzender Position durchgeführt. Die Körpermasse wurde in normaler Alltagskleidung mit einer digitalen Personenwaage gemessen.

Klinisch relevante Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, KHK, paVK, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, COPD, Asthma bronchiale, Depression, neurologische und psychiatrische Erkrankungen) und die aktuelle Einnahme von Medikamenten wurden anamnestisch erfasst oder Arztbriefen entnommen.

2.3 Tagesschläfrigkeit – Messung und Definitionen

Die subjektive Tagesschläfrigkeit wurde mithilfe des Epworth-Sleepiness-Scale-Fragebogens (ESS) (79) bestimmt, welchen die Studienteilnehmer vor ihrer Diagnostiknacht im Schlaflabor ausfüllten. Dabei wurde ein Ergebnis von ≥10 Punkten (erreichbare Punktzahlen: 0 bis 24) als exzessive Tagesschläfrigkeit definiert (80).

2.4 Erektile Funktion – Messung und Definitionen

Der International Index of Erectile Function 15 (IIEF-15) diente der Erfassung der erektilen und sexuellen Funktion der Probanden (81,82). Dieser Fragebogen, den die Patienten ebenfalls vor ihrer Nacht im Schlaflabor ausfüllten, ist unterteilt in die 5 Domänen erektile Funktion (EF) (30 Punkte erreichbar), Zufriedenheit mit Geschlechtsverkehr (15 Punkte erreichbar), Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen und insgesamte sexuelle Zufriedenheit (jeweils 10 Punkte erreichbar). Insgesamt sind 75 Punkte erreichbar; die Mindestpunktzahl beträgt 5.

Zur weiteren Analyse wurde ausschließlich die EF-Domäne betrachtet. Eine ED lag vor bei Punktzahlen von ≤25 in dieser Domäne. Weiterhin wurden die Ergebnisse in 2 Schweregrade unterteilt: Dabei wurden Punktzahlen von 11 bis 25 als leichtgradige ED, Punktzahlen von 1 bis 10 als schwergradige ED definiert.

2.5 Vigilanz – Messung und Definitionen

Die Vigilanzleistung wurde mithilfe des Wiener-Testsystems in der Testform Quatember-Maly erfasst (83). Diesen Vigilanztest führten die Probanden am Morgen nach ihrer Diagnostiknacht im Schlaflabor in einem separaten Raum in ruhiger Umgebung durch.

Der Vigilanztest dauert in der Form nach Quatember-Maly 25 Minuten (bestehend aus 20 Teilzeiten à 1 Minute 15 sec.) und wird an einem Testcomputer mit Bildschirm durchgeführt; als Eingabegerät dient eine Tastatur (Abbildung 1). Die Aufgabe des Probanden ist es, auf möglichst viele der im Testverlauf insgesamt 100 gezeigten Reize durch Drücken einer Reaktionstaste auf der Tastatur zu reagieren. Der Monitor zeigt dabei einen Kreis, auf dessen Bahn ein leuchtender

Punkt entlang zieht (Abbildung 2). Der leuchtende Punkt bewegt sich dabei in Schritten, die er im Abstand von 1,5 sec. im Uhrzeigersinn absolviert. Eine Teilzeit (1 Minute 15 sec.) besteht also aus insgesamt 50 solcher Schritte. Macht der Punkt einen Sprung (d.h., er macht gleich 2 Schritte auf einmal), stellt dies den kritischen Reiz dar, auf den der Proband mit Drücken der Reaktionstaste reagieren sollte. Pro Teilzeit werden 5 dieser kritischen Reize gezeigt; über den gesamten Testverlauf sind es insgesamt 100.

Dabei erfasst das Testsystem folgende Vigilanzparameter:

- Summe richtiger Reaktionen (SUMR): Die Gesamtanzahl der Reaktionen, mit denen der Proband über den gesamten Testverlauf auf die kritischen Reize richtig reagiert hat. „Richtig“ bedeutet, dass der Proband nach einem kritischen Reiz die Reaktionstaste noch vor dem nächsten Schritt des leuchtenden Punktes betätigt.
- Anstieg richtiger Reaktionen (AR): Der Anstieg der Regressionsgeraden der berechneten Regression der richtigen Reaktionen über die 20 Teilzeiten.
- Streuung richtiger Reaktionen (SR): Die Streuung der richtigen Reaktionen über die 20 Teilzeiten.
- Summe falscher Reaktionen (SUMF): Die Gesamtanzahl der falschen Reaktionen über den gesamten Testverlauf. „Falsch“ bedeutet, dass die Reaktionstaste ohne zuvor gezeigten kritischen Reiz gedrückt wurde.
- Mittelwert der Reaktionszeit (MWRT, in 1/100 sec.): Die Zeit, die der Proband nach gezeigtem kritischen Reiz durchschnittlich zum Drücken der Reaktionstaste benötigt hat.

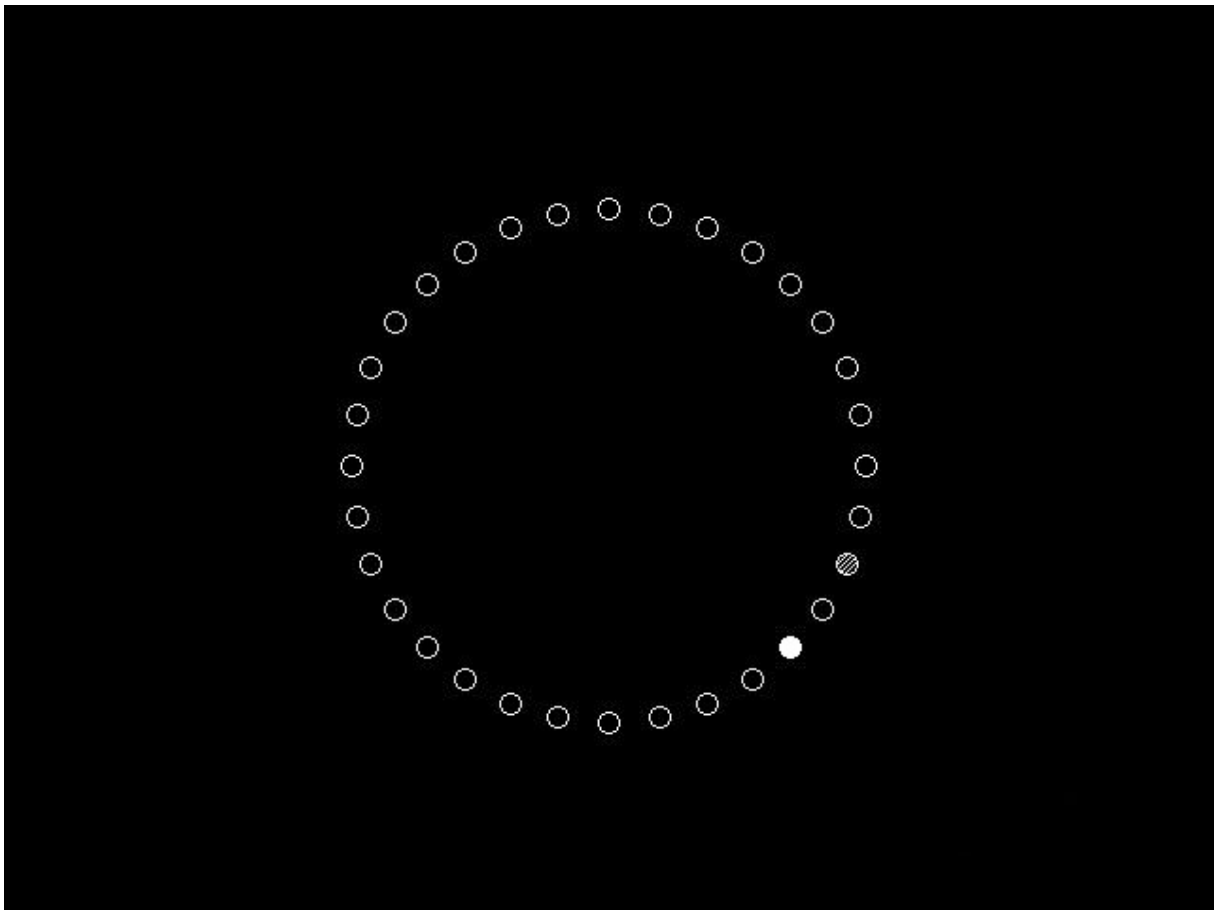
- Anstieg der Reaktionszeit (ART): Der Anstieg der Regressionsgeraden der berechneten Regression der Reaktionszeit bei kritischen Reizen über die 20 Teilzeiten.
- Streuung der Reaktionszeit Richtige (SRT): Die Streuung der Reaktionszeit bei kritischen Reizen über die 20 Teilzeiten.

In dieser Untersuchung wurde einen Vigilanzparameter bei einem Probanden als eingeschränkt definiert, wenn dieser innerhalb des Studienkollektivs auf der gängigen 16. Perzentile oder darunter lag.

Eine insgesamt eingeschränkte Vigilanz lag vor, wenn 2 oder mehr der 7 Vigilanzparameter ≤16. Perzentile entsprachen.

Abbildung 1. Testmonitor und Tastatur, Quelle: Wiener Testsystem Manual

Abbildung 2. Vigilanztest nach Quatember-Maly, Quelle: www.schuhfried.com



2.6 Polysomnographie

Alle Patienten erhielten über Nacht eine Polysomnographie (MEPAL-System, Martinsried, Deutschland).

Dabei wurden folgende Parameter erhoben:

- Elektroenzephalogramm (EEG)
- Elektromyogramm (EMG) an Unterkiefer und Bein
- Elektrookulogramm
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Körperhaltung im Schlaf (Rücken-, Bauch- und Seitenlage)
- Nasaler Atemfluss
- Brust- und Bauchatemexkursionen über induktive Plethysmographie
- Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter
- Schnarchgeräusche über ein Mikrofon

Da ein kleiner Teil der Patienten (n=15; 4%) schon bei der Auswertung des ambulant durchgeführten polygraphischen Schlafapnoe-Screenings eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer OSA aufzeigte, wurde bei diesen Patienten eine sogenannte Split-Night-Polysomnographie durchgeführt: Hier besteht der erste Teil der Nacht aus der regulären diagnostischen Polysomnographie, während die Patienten in der zweiten Nachthälfte eine PAP-Therapie (positive airway pressure) erhielten (Brainlab, Schwarzer, München, Deutschand).

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wurde definiert als die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf und nach den Kriterien der American Academy of

Sleep Medicine berechnet (84). Bei Patienten, die eine Split-Night-Polysomnographie erhielten, wurden nur die Daten aus dem Diagnostikteil, nicht jedoch aus dem Therapieteil der Nacht, in die Analyse miteinbezogen.

Die in dieser Analyse verwendeten Daten zu periodischen Beinbewegungen („periodic leg movements“ = PLM) und der entsprechende als PLM pro Stunde Schlaf definierte PLM-Index wurden automatisch anhand der polysomnographisch erfassten Beinbewegungen erhoben und ausgewertet (REMbrandt PSG Software, Embla, Ontario, Kanada). Da die Auswertung bei einigen Patienten fehlerhaft war bzw. die Messung nicht stattfand, wurden die PLM-Daten von insgesamt 377 Probanden erfasst. Um atmungsbedingte Ereignisse zu eliminieren, wurde hier nach Möglichkeit nicht auf die Daten aus der ersten Diagnostiknacht sondern auf jene aus der letzten Therapie-Einstellungsnacht zurückgegriffen. Somit stammen lediglich bei 14 Patienten die PLM-Daten aus der Diagnostiknacht, die der restlichen 363 Patienten aus der letzten Therapie-Einstellungsnacht.

2.7 Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Die Unterschiede bei den Charakteristika zwischen Patienten mit und ohne ED wurden bei kontinuierlichen Variablen mit dem t-Test, bei binären Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Für Vergleiche zwischen den ED-Schweregraden und dem Restkollektiv wurde bei binären Variablen ebenfalls der Chi-Quadrat-Test angewandt, bei kontinuierlichen Variablen die einfaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA).

Die Assoziationen zwischen EF respektive ESS und den Vigilanzparametern wurde mithilfe linearer Regressionsmodelle untersucht. Die multivariate Adjustierung für signifikante Störvariablen erfolgte nach Maldonado und Greenland (85).

In den Regressionsmodellen mit EF als unabhängiger Variable und dem jeweiligen Vigilanzparamater als abhängige Variable wurden folgende Risikofaktoren für eine eingeschränkte Vigilanzleistung bzw. ED als mögliche Störvariablen geprüft: Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, KHK, paVK, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, Depression, Punktzahl im ESS, AHI, mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung (meanSaO_2), Schlafeffizienz, PLM-Index und Betablockermedikation.

In den Regressionsmodellen mit der Punktzahl im ESS als unabhängiger Variable und dem jeweiligen Vigilanzparameter als abhängige Variable wurden folgende Risikofaktoren für eingeschränkte Vigilanz und Tagesschläfrigkeit bzw. schlafbezogene Atemstörungen als mögliche Störvariablen geprüft: Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, KHK, paVK, ED, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, COPD, Asthma bronchiale, Depression, AHI, meanSaO_2, Schlafeffizienz, PLM-Index und Betablockermedikation.

P-Werte von <0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Die statistischen Analysen wurden mit der Computersoftware SPSS für Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

381 männliche Patienten wurden in der Studie untersucht. Bei 246 Patienten (65%) bestand eine ED, davon hatten 137 (56%) eine leichtgradige und 109 (44%) eine schwergradige ED. Bei 135 Patienten bestand keine ED. Die klinischen Charakteristika sowie Komorbiditäten der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt, die Medikation in Tabelle 2.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika und Komorbiditäten der Patienten[+]. Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

	Keine ED[1] (n=135)	**ED[1] (n=246)**	**P-Wert**
Alter, Jahre	48±9	60±11	<0.001
BMI*, kg/m^2	31.9±5.4	33.4±6.2	0.019
PLM[2]-Index**	4.2±16.1	7.0±24.5	0.176
Komorbiditäten:			
Herzrhythmusstörungen, n (%)	2 (2)	17 (7)	0.020
Herzinsuffizienz, n (%)	2 (2)	5 (2)	0.702
Arterielle Hypertonie, n (%)	55 (41)	160 (65)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	8 (6)	55 (22)	<0.001
KHK[3], n (%)	6 (4)	33 (13)	0.006
paVK[4], n (%)	0 (0)	5 (2)	0.095

* n=379, ** n=377

[1] erektile Dysfunktion
[2] periodische Beinbewegungen
[3] koronare Herzerkrankung
[4] periphere arterielle Verschlusskrankheit

[+] modifizierte Darstellung nach Popp und Kollegen (78a)

Patienten ohne ED waren durchschnittlich 48 Jahre alt (Standardabweichung: ± 9 Jahre), Patienten mit ED waren durchschnittlich 60 Jahre alt (Standardabweichung: ± 11 Jahre). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.001$).

Patienten mit ED hatten zudem einen höheren BMI als jene ohne ED (33.4 ± 6.2 vs. 31.9 ± 5.4), auch dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz.

Patienten mit ED litten außerdem signifikant häufiger an Herzrhythmusstörungen (7% vs. 2%, $p=0.020$), arterieller Hypertonie (65% vs. 41%, $p<0.001$), Diabetes mellitus (22% vs. 6%, $p<0.001$) sowie KHK (13% vs. 4%, $p=0.006$).

Tabelle 2: Medikation der Patienten[+]

Medikamente	Keine ED[1] (n=135)	ED[1] (n=246)	P-Wert
Statine, n (%)	12 (9)	43 (18)	0.022
Acetylsalicylsäure, n (%)	16 (12)	48 (20)	0.056
Betablocker, n (%)	24 (18)	80 (33)	0.002
ACE-Hemmer, n (%)	23 (17)	79 (32)	0.001
AT1-Antagonisten, n (%)	7 (5)	19 (8)	0.347
Diuretika, n (%)	7 (5)	45 (18)	<0.001
Antidiabetika	5 (4)	29(12)	0.008

[1] erektile Dysfunktion

[+] modifizierte Darstellung nach Popp und Kollegen (78a)

Entsprechend ihrer Komorbiditäten wurden ED-Patienten signifikant häufiger mit Statinen, Betablockern, ACE-Hemmern, Diuretika und Antidiabetika therapiert (siehe Tabelle 2). Unterschiede in der Medikation bei Acetylsalicylsäure (ASS) und AT1-Antagonisten waren hingegen statistisch nicht signifikant.

3.2 Assoziation erektile Dysfunktion - Vigilanz

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte und die Häufigkeit der Einschränkung der einzelnen Vigilanzparameter sowie die Häufigkeit einer insgesamt eingeschränkten Vigilanzleistung innerhalb der verschiedenen Schweregrade der ED.

Tabelle 3: Assoziation Vigilanz – erektile Dysfunktion

Vigilanzparameter	Keine ED[1]	Leichtgradige ED[1]	Schwergradige ED[1]	P-Wert
	n = 135	**n = 137**	**n = 109**	
Summe richtiger Reaktionen: Mittelwert, ± SD[2]	96.6 ± 8.8	94.5 ± 8.3	91.5 ± 13.0	<0.001
Anstieg richtiger Reaktionen: Mittelwert, ± SD[2]	-0.011 ± 0.039	-0.016 ± 0.036	-0.025 ± 0.055	0.032
Streuung richtiger Reaktionen: Mittelwert, ± SD[2]	0.27 ± 0.33	0.40 ± 0.34	0.50 ± 0.43	<0.001
Summe falscher Reaktionen: Mittelwert, ± SD[2]	1.7 ± 2.0	3.4 ± 5.8	7.8 ± 14.8	<0.001
Mittlere Reaktionszeit: Mittelwert (1/100 sec.), ± SD[2]	50.6 ± 9.8	53.6 ± 10.1	54.3 ± 10.2	0.007
Anstieg der Reaktionszeit: Mittelwert (1/100 sec.), ± SD[2]	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.924
Streuung der Reaktionszeit: Mittelwert (1/100 sec.), ± SD[2]	10.6 ± 4.3	11.7 ± 4.8	13.6 ± 5.7	<0.001

[1] erektile Dysfunktion
[2] Standardabweichung

Tabelle 4: Assoziation eingeschränkte Vigilanz – erektile Dysfunktion

Vigilanzparameter	Keine ED[1]	Leichtgradige ED[1]	Schwergradige ED[1]	P-Wert
	n = 135	**n = 137**	**n = 109**	
Summe richtiger Reaktionen: Eingeschränkt, n (%)	10 (7)	24 (18)	31 (28)	<0.001
Anstieg richtiger Reaktionen: Eingeschränkt, n (%)	11 (9)	26 (19)	26 (24)	0.006
Streuung richtiger Reaktionen: Eingeschränkt, n (%)	9 (7)	21 (15)	31 (28)	<0.001
Summe falscher Reaktionen: Eingeschränkt, n (%)	8 (6)	23 (17)	38 (35)	<0.001
Mittlere Reaktionszeit: Eingeschränkt, n (%)	22 (16)	27 (20)	25 (23)	0.425
Anstieg der Reaktionszeit: Eingeschränkt, n (%)	26 (19)	19 (14)	21 (19)	0.410
Streuung der Reaktionszeit: Eingeschränkt, n (%)	19 (14)	25 (18)	33 (30)	0.006
Vigilanz insgesamt: Eingeschränkt, n (%)	26 (19)	42 (31)	43 (39)	0.002

[1] erektile Dysfunktion

Tabelle 3 zeigt eine deutliche Assoziation zwischen der ED und der Vigilanzleistung: Patienten mit schwergradiger ED schnitten beim Vigilanztest schlechter ab als jene mit leichtgradiger oder ohne ED. Patienten mit schwergradiger ED hatten im Vergleich zu Patienten ohne ED durchschnittlich 5 richtige Reaktionen (Vigilanzparameter SUMR) weniger, dabei aber mehr als vier Mal so viele falsche Reaktionen (Vigilanzparameter SUMF). Entsprechend häufiger traten mit steigendem Schweregrad der ED auch Einschränkungen bei den einzelnen Vigilanzparametern häufiger auf (Tabelle 4). So war SUMF beim höchsten ED-Schweregrad um mehr als 500% häufiger eingeschränkt als bei Patienten ohne ED. Weiterhin war der Vigilanzparameter SUMR bei 7% der Patienten ohne ED eingeschränkt im Vergleich zu 28% bei jenen mit schwergradiger ED, was einer Differenz von 400% entspricht. Auch bei den Vigilanzparametern AR, SR und SRT war eine Einschränkung bei schwergradiger ED um 300% respektive 400% bzw. 200% häufiger als bei Patienten ohne ED. Folglich trat bei schwergradigen ED-Patienten eine insgesamt eingeschränkte Vigilanzleistung mehr als doppelt so häufig auf als bei Patienten ohne ED. Alle genannten Unterschiede waren statistisch signifikant.

3.3 Assoziation Tagesschläfrigkeit - Vigilanz

Tabelle 5 zeigt die Assoziation zwischen den Vigilanzparametern bzw. deren Einschränkung und exzessiver Tagesschläfrigkeit (ESS ≥ 10).

Tabelle 5: Assoziation Vigilanz - Epworth Sleepiness Scale*

Vigilanzparameter	**ESS[1] < 10**	**ESS[1] ≥ 10**	**P-Wert**
	n = 264	**n = 110**	
Summe richtiger Reaktionen:			
Mittelwert, ± SD[2]	95.7 ± 7.9	91.3 ± 13.8	0.002
Anstieg richtiger Reaktionen:			
Mittelwert, ± SD[2]	-0.012 ± 0.039	-0.029 ± 0.052	0.003
Streuung richtiger Reaktionen:			
Mittelwert, ± SD[2]	0.34 ± 0.34	0.49 ± 0.43	0.001
Summe falscher Reaktionen:			
Mittelwert, ± SD[2]	3.5 ± 8.1	5.5 ± 11.1	0.101
Mittlere Reaktionszeit[3]:			
Mittelwert, ± SD[2]	51.2 ± 9.1	56.6 ± 11.5	<0.001
Anstieg Reaktionszeit[3]:			
Mittelwert, ± SD[2]	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.7	0.002
Streuung Reaktionszeit[3]:			
Mittelwert, ± SD[2]	11.1 ± 4.5	13.8 ± 5.7	<0.001

* n=374

[1] Epworth Sleepiness Scale
[2] Standardabweichung
[3] in 1/100 sec.

Tabelle 6: Assoziation eingeschränkte Vigilanz - Epworth Sleepiness Scale*

Vigilanzparameter	**ESS[1] < 10**	**ESS[1] ≥ 10**	**P-Wert**
	n=264	**n=110**	
Summe richtiger Reaktionen:			
Eingeschränkt, n (%)	33 (13)	31 (28)	<0.001
Anstieg richtiger Reaktionen:			
Eingeschränkt, n (%)	31 (12)	32 (29)	<0.001
Streuung richtiger Reaktionen:			
Eingeschränkt, n (%)	30 (11)	30 (27)	<0.001
Summe falscher Reaktionen:			
Eingeschränkt, n (%)	41 (16)	28 (26)	0.024
Mittlere Reaktionszeit:			
Eingeschränkt, n (%)	34 (13)	39 (36)	<0.001
Anstieg Reaktionszeit:			
Eingeschränkt, n (%)	35 (13)	31 (28)	0.001
Streuung Reaktionszeit:			
Eingeschränkt, n (%)	42 (16)	35 (31)	0.001
Vigilanz insgesamt:			
Eingeschränkt, n (%)	57 (22)	53 (48)	<0.001

* n=374

[1] Epworth Sleepiness Scale

Tabellen 5 und 6 zeigen, dass die Vigilanzleistung mit exzessiver Tagesschläfrigkeit deutlich abnahm: So zeigten sich sowohl signifikante Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Vigilanzparameter zwischen exzessiv schläfrigen und den restlichen Patienten als auch eine signifikante Häufung der Einschränkung der Vigilanzparameter bei exzessiver Tagesschläfrigkeit. Die einzige Ausnahme bildete hier der Vigilanzparameter SUMF, dessen Mittelwert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erbrachte. Die insgesamte Vigilanzleistung war hingegen wieder mit exzessiver Tagesschläfrigkeit assoziiert: In der exzessiv schläfrigen Gruppe trat eine eingeschränkte Vigilanzleistung mehr als doppelt so häufig auf wie in der Vergleichsgruppe (48% vs. 22%, $p<0.001$).

3.4 Lineare Regressionsmodelle

Um zu prüfen, ob die EF unabhängig von Störvariablen mit der Vigilanzleistung assoziiert ist, wurden lineare Regressionsmodelle mit EF (Punktzahl der EF-Domäne des IIEF-15) als kontinuierliche unabhängige Variable und den Vigilanzparametern als kontinuierlichen abhängigen Variablen erstellt (Tabellen 7 bis 13). In den multivariaten Modellen sind nur die signifikanten Störvariablen aufgeführt. Insgesamt wurden folgende Risikofaktoren für eine eingeschränkte Vigilanzleistung bzw. ED als mögliche Störvariablen geprüft: Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, KHK, paVK, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, COPD, Asthma bronchiale, Depression, Punktzahl im ESS, AHI, SaO2mean, Schlafeffizienz, PLM-Index und Betablockermedikation.

Tabelle 7: Lineares Regressionsmodell,

Summe richtiger Reaktionen als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	1.23 (1.12 – 1.36)	<0.001	1.11 (0.99 – 1.25)	0.066
Alter			0.93 (0.85 – 1.03)	0.170
Arterielle Hypertonie			0.1 (0.01 – 0.75)	0.026
PLM[2]-Index*			1.01 (0.97 – 1.05)	0.666

* n=377

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15
[2] periodische Beinbewegungen

Tabelle 8: Lineares Regressionsmodell,

Anstieg richtiger Reaktionen* als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	1.06 (1.02 – 1.10)	0.012	1.04 (1.00 – 1.09)	0.055
Arterielle Hypertonie			0.63 (0.25 – 1.57)	0.319
meanSaO_2			1.11 (0.95 – 1.30)	0.179

* Variable wurde mit 100 multipliziert um Effekte besser darzustellen

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15

Tabelle 9: Lineares Regressionsmodell,

Streuung richtiger Reaktionen* als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	0.41 (0.28 – 0.58)	<0.001	0.52 (0.34 – 0.81)	0.004
Alter			1.26 (0.87 – 1.84)	0.227
Arterielle Hypertonie			$1.32*10^3$ (0.53 – $3.29*10^6$)	0.072

* Variable wurde mit 100 multipliziert um Effekte besser darzustellen

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15

Tabelle 10: Lineares Regressionsmodell,

Summe falscher Reaktionen als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	0.77 (0.71 – 0.84)	<0.001	0.87 (0.80 – 0.95)	0.003
Alter			1.10 (1.02 – 1.19)	0.016
Diabetes mellitus			3.43 (0.40 – 29.49)	0.261
meanSaO_2			0.64 (0.49 – 0.83)	0.001
PLM[2]-Index*			0.98 (0.94 – 1.01)	0.167

* n=377

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15
[2] periodische Beinbewegungen

Tabelle 11: Lineares Regressionsmodell,

mittlere Reaktionszeit als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	0.88 (0.80 – 0.97)	0.011	0.90 (0.80 – 1.01)	0.073
Alter			1.07 (0.96 – 1.19)	0.215
Schlafeffizienz			1.09 (1.00 – 1.19)	0.048

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15

Tabelle 12: Lineares Regressionsmodell,

Anstieg der Reaktionszeit als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	1.00 (1.00 – 1.01)	0.452		

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15

Tabelle 13: Lineares Regressionsmodell,

Streuung der Reaktionszeit als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
EF[1]	0.89 (0.85 – 0.94)	<0.001	0.91 (0.87 – 0.96)	<0.001
Diabetes mellitus			3.33 (0.86 – 12.88)	0.082
SaO2mean			0.78 (0.66 – 0.93)	0.005

[1] Erektile Funktion nach IIEF-15

Die univariaten Regressionsmodelle zeigen, dass EF – mit Ausnahme von ART – mit allen Vigilanzparametern statistisch signifikant assoziiert ist. So führt das Erlangen eines zusätzlichen Punktes in der EF-Domäne des IIEF-15 zu einer 23-prozentigen Wahrscheinlichkeit, auch im Vigilanztest mit einer weiteren richtigen Reaktion besser abzuschneiden ($p<0.001$). Eine bessere EF ist zudem mit einer konstanteren Leistung im Vigilanztest verbunden: Sowohl in Bezug auf die Streuung der richtigen Reaktionen (OR=0.41, $p<0.001$) als auch hinsichtlich der Streuung der Reaktionszeit (OR=0.89, $p<0.001$). Auch eine Steigerung der Leistung während des Vigilanztests (Parameter AR) ist mit einer besseren EF assoziiert (OR=1.06, $p=0.012$). Außerdem ist ein zusätzlicher Punkt in der EF mit einer 12-prozentigen Wahrscheinlichkeit verbunden, MWRT um 1/100 Sekunde zu senken ($p=0.011$). Hochsignifikant ist auch die Assoziation zwischen EF und SUMF: Mit 23-prozentiger Wahrscheinlichkeit sinkt bei Verbesserung der EF um einen Punkt die Anzahl der Fehler im Vigilanztest um 1 ($p<0.001$).

Nach multivariater Adjustierung für signifikante Störvariablen blieben die Assoziationen zwischen EF und SR (signifikante Störvariablen: Alter, arterielle Hypertonie; OR=0.52, $p=0.004$), EF und SUMF (signifikante Störvariablen: Alter, Diabetes mellitus, SaO2mean, PLM-Index; OR=0.87, $p=0.003$) sowie EF und SRT (signifikante Störvariablen: Diabetes mellitus, SaO2mean; OR=0.91, $p<0.001$) statistisch signifikant. Die Assoziation zwischen EF und SUMR verfehlte die statistische Signifikanz nach multivariater Adjustierung nur knapp (signifikante Störvariablen: Alter, arterielle Hypertonie, PLM-Index; OR=1.11, $p=0.066$), ebenso die Modelle EF – AR (OR=1.04, $p=0.55$) sowie EF – MWRT (OR=0.90, $p=0.073$). Die EF ist also unabhängig von bekannten Risikofaktoren für ED und eingeschränkte Vigilanz mit einer verbesserten Vigilanzleistung in Form von

Konstanz (Parameter SR und SRT) und geringerer Fehleranfällgkeit (Parameter SUMF) assoziiert. Erwähnenswert ist zudem, dass in keinem der gezeigten Modelle subjektive Tagesschläfrigkeit in Form einer erhöhten Punktzahl im ESS oder der AHI als Korrelat einer schlafbezogenen Atemstörung eine signifikante Störvariable darstellten.

In weiteren linearen Regressionsmodellen wird bei den 374 Patienten, die den ESS ausgefüllt hatten, die Assoziation zwischen Tagesschläfrigkeit und Vigilanzleistung näher untersucht (Tabellen 14 bis 20). Dafür wird die Punktzahl im ESS als kontinuierliche unabhängige Variable und die einzelnen Vigilanzparameter als kontinuierliche abhängige Variablen verwendet. Folgende Risikofaktoren für eingeschränkte Vigilanz und Tagesschläfrigkeit bzw. schlafbezogene Atemstörungen wurden als mögliche Störvariablen geprüft: Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, KHK, paVK, ED, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, COPD, Asthma bronchiale, Depression, AHI, meanSaO_2, Schlafeffizienz, PLM-Index und Betablockermedikation. In den multivariaten Modellen sind wieder nur die signifikanten Störvariablen aufgeführt.

Tabelle 14: Lineares Regressionsmodell*,

Summe richtiger Reaktionen als abhängige Variable

	Univariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	0.57 (0.46 – 0.72)	<0.001

[1] Epworth Sleepiness Scale

* Keiner der geprüften Risikofaktoren für eingeschränkte Vigilanz, Tagesschläfrigkeit und schlafbezogene Atmungsstörungen (Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, erektile Dysfunktion, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, Depression, Apnoe-Hypopnoe-Index, Sauerstoffsättigung, Schlafeffizienz, periodische Beinbewegungen und Betablockermedikation) stellte nach Maldonado und Greenland eine signifikante Störvariable dar.

Tabelle 15: Lineares Regressionsmodell*,

Anstieg richtiger Reaktionen** als abhängige Variable

	Univariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	0.81 (0.73 – 0.89)	<0.001

[1] Epworth Sleepiness Scale

* Keiner der geprüften Risikofaktoren für eingeschränkte Vigilanz, Tagesschläfrigkeit und schlafbezogene Atmungsstörungen (Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, erektile Dysfunktion, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, Depression, Apnoe-Hypopnoe-Index, Sauerstoffsättigung, Schlafeffizienz, periodische Beinbewegungen und Betablockermedikation) stellte nach Maldonado und Greenland eine signifikante Störvariable dar.

** Variable wurde mit 100 multipliziert um Effekte besser darzustellen

Tabelle 16: Lineares Regressionsmodell,

Streuung richtiger Reaktionen* als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	5.75 (2.42 – 13.71)	<0.001	6.94 (2.97 – 16.23)	<0.001
Alter			2.04 (1.51 – 2.77)	<0.001

* Variable wurde mit 100 multipliziert um Effekte besser darzustellen

[1] Epworth Sleepiness Scale

Tabelle 17: Lineares Regressionsmodell,

Summe falscher Reaktionen als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	1.19 (0.96 – 1.48)	0.106		

[1] Epworth Sleepiness Scale

Tabelle 18: Lineares Regressionsmodell*,

mittlere Reaktionszeit als abhängige Variable

	Univariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	1.86 (1.47 – 2.34)	<0.001

[1] Epworth Sleepiness Scale

* Keiner der geprüften Risikofaktoren für eingeschränkte Vigilanz, Tagesschläfrigkeit und schlafbezogene Atmungsstörungen (Alter, BMI, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, erektile Dysfunktion, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale, Depression, Apnoe-Hypopnoe-Index, Sauerstoffsättigung, Schlafeffizienz, periodische Beinbewegungen und Betablockermedikation) stellte nach Maldonado und Greenland eine signifikante Störvariable dar.

Tabelle 19: Lineares Regressionsmodell,

Anstieg der Reaktionszeit als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	1.02 (1.01 – 1.04)	0.001	1.02 (1.01 – 1.03)	0.004
Alter			0.99 (0.99 – 1.00)	0.013
Schlafeffizienz			1.01 (1.00 – 1.01)	0.062
Depression			0.61 (0.32 – 1.17)	0.138

[1] Epworth Sleepiness Scale

Tabelle 20: Lineares Regressionsmodell,

Streuung der Reaktionszeit als abhängige Variable

	Univariat		Multivariat	
Unabhängige Variable	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**	**Odds-Ratio (95% CI)**	**P-Wert**
ESS[1]	1.32 (1.18 – 1.48)	<0.001	1.28 (1.14 – 1.44)	<0.001
meanSaO$_2$			0.77 (0.65 – 0.92)	0.004

[1] Epworth Sleepiness Scale

Subjektive Tagessschläfrigkeit (mit ESS erfasst) zeigt mit allen Vigilanzparametern in den univariaten Regressionmodellen – SUMF ausgenommen – statistisch signifikante Assoziationen. SUMR ist in besonders hohem Maße mit subjektiver Tagessschläfrigkeit assoziiert (OR=0.57, p<0.001): Bei einem um einen Punkt höheren Ergebnis im ESS (und damit verstärkter Tagesschläfrigkeit) liegt eine 43-prozentiges Risiko vor, im Vigilanztest eine richtige Reaktion weniger zu haben. Keiner der geprüften möglichen Risikofaktoren für eingeschränkte Vigilanz und Tagesschläfrigkeit bzw. schlafbezogene Atemstörungen hatte einen signifikanten Einfluss auf dieses Modell; es fanden sich also keine signifikanten Störvariablen, für die multivariat hätte adjustiert werden müssen. Gleiches gilt für MWRT (OR=1.86, p<0.001): Pro zusätzlichem Punkt im ESS steigt das Risiko, MWRT um eine Hundertstelsekunde zu verlängern, um 86 Prozent. Auch in diesem Modell erreichte keine der geprüften möglichen Störvariablen statistische Signifikanz. Auch die Konstanz der Vigilanzleistung nimmt mit zunehmender Tagesschläfrigkeit ab: Sowohl SR (OR=5.75, p=<0.001) als auch SRT (OR=1.32, p<0.001) zeigen deutliche Zunahmen bei steigender Punktzahl im ESS. Auch diese Modelle blieben nach multivariater Adjustierung für Alter bzw. meanSaO_2 robust (OR=5.73, p<0.001 bzw. OR=1.26, p<0.001). Zwar sind auch AR und ART signifikant und unabhängig von Risikofaktoren mit der Punktzahl im ESS assoziiert, allerdings spielen sich Änderungen hier in sehr kleinem Maße ab.

Die Vigilanzleistung ist also durchaus stark mit der Punktzahl im ESS assoziiert. Lediglich die Fehleranfälligkeit (SUMF) zeigt keine Abhängigkeit von Tagesschläfrigkeit.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen EF bzw. ED und einer objektiv gemessenen Vigilanzleistung besteht. Nach aktuellem Wissensstand gibt es bisher noch keine Studie, die diesen Zusammenhang untersucht hat.

Als Hauptergebnis konnte nachgewiesen werden, dass mit steigendem Schweregrad der ED die Vigilanzleistung signifikant abnimmt und eine Einschränkung der einzelnen Vigilanzparameter und der insgesamten Vigilanzleistung häufiger auftreten. Die linearen Regressionsmodelle bestätigten die Robustheit des Zusammenhangs zwischen EF und Vigilanz: Die EF ist unabhängig von den von uns geprüften Risikofaktoren für ED und eingeschränkte Vigilanz mit den Vigilanzparametern SR, SUMF und SRT assoziiert.

Zudem konnten bisherige Ergebnisse in der Literatur (86–88) bestätigt werden, dass auch bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit Vigilanzeinschränkungen häufiger auftreten als bei weniger schläfrigen Patienten. Die linearen Regressionsmodelle, die zeigten, dass die Punktzahl im ESS-Fragebogen unabhängig von Risikofaktoren mit allen Vigilanzparametern (mit Ausnahme von SUMF) assoziiert ist, untermauern den Zusammenhang zwischen Tagesschläfrigkeit und Vigilanz.

Zuletzt bestätigt diese Studie die hohe Prävalenz der ED (65% der Probanden), die jedoch selbst mit Rücksicht auf das Durchschnittsalter der untersuchten Probanden (56 ± 12 Jahre) vorangegangene Studienergebnisse übersteigt (2,3,6,55).

4.2 Zusammenhang zwischen erektiler Dysfunktion, erektiler Funktion und Vigilanz

Es darf angenommen werden, dass die Ursachen einer eingeschränkten Vigilanz – wie die der ED (12,17,22,56–58,60,61) – auf vaskulärer und endothelialer Ebene liegen. Die bisherige Studienlage erhärtet diesen Verdacht (74–78). Auch die Ergebnisse der in dieser Untersuchung verwendeten linearen Regressionsmodelle, in denen multivariat neben dem Alter vor allem vaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, meanSaO_2 und Bluthochdruck signifikante Störvariablen für die Assoziation zwischen EF und den Vigilanzparametern darstellten, sprechen für diese pathophysiologischen Gemeinsamkeiten.

Die Tatsache, dass mit steigendem Schweregrad der ED alle Vigilanzparameter (mit Ausnahme von ART) signifikant schlechter ausfielen und auch eine eingeschränkte Vigilanz signifikant häufiger vorlag, spricht für einen starken Zusammenhang zwischen ED und Vigilanzleistung. Auffallend ist zudem, dass die EF in den Regressionsmodellen unabhängig von Risikofaktoren für ED und eingeschränkte Vigilanz mit den Parametern SUMF, SR und SRT assoziiert war. Bemerkenswert ist dabei vor allem, dass die Parameter für schlafbezogene Atmungsstörungen (AHI, Schlafeffizienz, meanSaO_2) die Assoziation zwischen EF und Vigilanzparametern kaum oder gar nicht beeinflussten.

Dieser Umstand kann dergestalt interpretiert werden, dass Patienten mit abnehmender EF stärker in ihrer Konzentration schwanken (Parameter SR und

SRT) und als Resultat mehr Fehler in Form falscher Reaktionen machen (Parameter SUMF).

Die Effektgröße dieser Ergebnisse darf als klinisch relevant betrachtet werden, da insbesondere die Vigilanzleistung bei schwergradiger ED nicht nur signifikant schlechter ist als bei leichtgradiger oder fehlender ED, sondern hinsichtlich der Parameter SUMR, SR, und SRT auch auf einem Niveau liegt wie bei exzessiver Tagesschläfrigkeit; bei der Fehleranzahl lagen schwergradige ED-Patienten sogar vor Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit (siehe Tabellen 3 bis 6). Auf der anderen Seite zeigen die linearen Regressionsmodelle dieser Studie, dass bereits bei geringer Verbesserung der EF auch die Vigilanzleistung signifikant verbessert wird: So erhöht ein zusätzlicher Punkt in der EF-Domäne des IIEF-15 die Wahrscheinlichkeit, im Vigilanztest einen Fehler weniger zu machen um 23% bzw. 13% nach multivariater Adjustierung (siehe Tabelle 10). Bei einer durchschnittlichen Fehleranzahl im untersuchten Kollektiv von 4 entspricht dies bereits einer Verbesserung um 25%.

4.3 Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanz

Patienten mit subjektiver exzessiver Tagesschläfrigkeit schnitten beim Vigilanztest deutlich schlechter ab als weniger schläfrige Patienten (siehe Tabellen 5 und 6). Hierbei stechen die Vigilanzparameter SUMR und MWRT besonders hervor: Schläfrige Patienten hatten durchschnittlich 5 richtige Reaktionen weniger ($p=0.002$) und reagierten um fast 11% langsamer ($p<0.001$). Die linearen Regressionsmodelle bestätigten den starken Zusammenhang zwischen Tagesschläfrigkeit und Vigilanz. Abgesehen von SUMF waren alle Vigilanzparameter mit der Punktzahl im ESS assoziiert – auch nach multivariater

Adjustierung. Ein zusätzlicher Punkt im ESS verringerte die Wahrscheinlichkeit, im Vigilanztest eine weitere richtige Reaktion zu erlangen um 43% während das Risiko für eine um 1 Hundertstelsekunde verlängerte Reaktionszeit um 86% stieg. Daraus lässt sich schließen, dass Tagesschläfrigkeit die Patienten in ihrer Aufmerksamkeit derart einschränkt, dass sie die vorgegebenen Reize seltener und diese auch deutlich langsamer wahrnehmen und entsprechend reagieren. Dies bestätigt vorangegangene Studien, die einen Zusammenhang zwischen Tagesschläfrigkeit und Vigilanz zeigten (87,88) – ebenso wie in dieser Untersuchung auch hinsichtlich der mangelnden Reaktionen auf Reizvorgaben (86).

4.4 Vergleich zwischen erektiler Dysfunktion und Tagesschläfrigkeit hinsichtlich Vigilanz

Wie bereits erwähnt ist die Vigilanzleistung bei schwergradiger ED vergleichbar mit jener bei exzessiver Tagesschläfrigkeit. Auch die Häufigkeit einer insgesamt eingeschränkten Vigilanzleistung ist mit 39% bzw. 48% auf vergleichbarem Niveau. Überschneidungen der Patienten in beiden Gruppen sind dabei relativ gering; 29% der Patienten mit schwergradiger ED gaben auch gleichzeitig exzessive Tagesschläfrigkeit an, entsprechend waren ED und exzessive Tagesschläfrigkeit nicht assoziiert (p=0.900). Bei genauerer Betrachtung zeigen jedoch vor allem die Regressionsmodelle, dass Tagesschläfrigkeit mit einer allgemein reduzierten Vigilanzleistung verbunden ist, bei der besonders Reaktionszeit (Parameter MWRT) und Reizantwort (Parameter SUMR) beeinträchtigt sind. Falsche Reaktionen (Parameter SUMF) dagegen waren nicht mit Tagesschläfrigkeit assoziiert. Auf der anderen Seite ist die Vigilanzleistung bei ED bzw. abnehmender EF vor allem von Inkonstanz (Parameter SR und SRT) und falschen Reaktionen (Parameter SUMF)

geprägt – die Assoziation mit SUMR und MWRT waren hier zwar auch signifikant, nach multivariater Adjustierung jedoch nicht mehr robust.

Es scheint also, dass sowohl ED als auch Tagesschläfrigkeit mit eingeschränkter Vigilanz assoziiert sind – jedoch mit unterschiedlichen Auswirkungen. Dies passt zum multidimensionalen Charakter der Tagesschläfrigkeit (87,89) und ist ein Indiz dafür, dass die Vigilanzeinschränkung bei vorliegender ED auf einem anderen Pathomechanismus aufbaut. Ob dabei der Einfluss dieser Form der Vigilanzeinschränkung auf die Lebensqualität im Alltag ähnlich groß ist wie bei exzessiver Tagesschläfrigkeit (87), bleibt fraglich und muss noch geklärt werden. Die hier gezeigte starke Assoziation zwischen ED und EF auf der einen und Vigilanzleistung auf der anderen Seite spricht für die Annahme gemeinsamer Pathomechanismen der ED und Vigilanzeinschränkung auf vaskulärer und endothelialer Ebene. Es sind jedoch weitere Studien mit genauerer Untersuchung dieser Pathophysiologie notwendig, um diese Vermutung zufriedenstellend zu bestätigen. Die Tatsache, dass die in dieser Studie geprüften Störvariablen – insbesondere die Risikofaktoren für schlafbezogene Atmungsstörungen – in den multivariaten Regressionsmodellen kaum Einfluss auf die Assoziation zwischen EF bzw. ESS und Vigilanzleistung zeigten, bekräftigt die Hypothese einer gemeinsamen Pathophysiologie von ED und eingeschränkter Vigilanz sowie deren nähere Untersuchung in zukünftigen Studien umso mehr.

4.5 Methodenkritik

Da es sich bei dieser Studie um eine Querschnittsanalyse handelt und EF und Vigilanzleistung zum gleichen Zeitpunkt gemessen wurden, kann keine Aussage darüber getroffen werden, in welcher zeitlichen Abfolge ED und

Vigilanzeinschränkung auftraten und ob diese tatsächlich auf einer gemeinsamen Pathophysiologie beruhen. Angesichts des hohen Alters des hier untersuchten Kollektivs (56±12 Jahre) mit den entsprechenden Begleiterkrankungen und nicht zuletzt aufgrund der hohen Prävalenz des Schlafapnoesyndroms (91%) waren viele Risikofaktoren für eine eingeschränkte Vigilanz vorhanden, die den Zusammenhang dieser mit der ED beeinflussen könnten. Jedoch zeigten die linearen Regressionsmodelle, dass die EF mit den Vigilanzparametern SR, SUMF und SRT assoziiert ist – unabhängig von Risikofaktoren für ED und eingeschränkte Vigilanz. Dies spricht letztendlich für die Vermutung einer gemeinsamen Pathophysiologie von ED und Vigilanzeinschränkung, was jedoch von zukünftigen Studien noch bestätigt werden muss. Vorstellbar wären hier Studien, die mittels moderner Bildgebungsverfahren (Magnetresonanztomographie, Computertomographie) das zerebrale Gefäßsystem bei Patienten mit eingeschränkter Vigilanz genauer untersuchen und so weitere Hinweise auf deren pathophysiologischen Mechanismen – beispielsweise in Form von zerebralen Mikroläsionen – liefern. Zudem wären Langzeitstudien, die nicht nur die Häufigkeit sondern auch die zeitliche Abfolge des gemeinsamen Auftretens von ED und Vigilanzeinschränkung erfassen, hilfreich, um diesen Zusammenhang genauer zu verstehen.

Weiterhin wurde in dieser Studie als Cutoff für die Einschränkung der Vigilanzparameter die gängige 16. Perzentile gewählt (90) und als insgesamt eingeschränkte Vigilanz das Vorliegen zweier oder mehr eingeschränkter Parameter definiert. Es fehlte jedoch ein altersentsprechendes, für die Allgemeinbevölkerung repräsentatives Referenzkollektiv ebenso wie Referenzangaben für Vigilanzleistungen in der Literatur, mit denen die Vigilanzleistungen hätten verglichen werden können. Als Referenz wurde also das

eigene Studienkollektiv herangezogen. Hinsichtlich der häufigsten Komorbiditäten unterschieden sich die Probanden jedoch nicht von der allgemeinen Bevölkerung: Die Prävalenz von Bluthochdruck (56%) war altersentsprechend (91–93), jene von Diabetes mellitus (17%) nur leicht erhöht (94,95). Dennoch handelt sich bei den untersuchten Probanden um ein Schlaflaborkollektiv, das mit seinem hohen Anteil an Schlafapnoepatienten (91%) auch ein erhöhtes Risiko für Vigilanzeinschränkungen mit sich bringt (78,88). Daher ist die Vigilanzleistung des gesamten Kollektivs als eher unterdurchschnittlich einzuordnen, während der hier festgelegte Cutoff besonders schwere Fälle von Vigilanzeinschränkung aufzeigt.

Eine weitere Schwäche dieser Studie stellen die automatisch ausgewerteten PLM-Daten dar, die nicht manuell nach AASM-Kriterien (96) bearbeitet wurden. Daher wurden hier nach Möglichkeit nicht die Daten aus der ersten Diagnostiknacht sondern jene aus der letzten Therapie-Einstellungsnacht herangezogen, um gemäß AASM-Kriterien atmungsbedingte Ereignisse weitestgehend zu eliminieren. Insgesamt stammen also lediglich bei 14 Patienten die PLM-Daten aus der Diagnostiknacht, die der restlichen 363 Patienten aus der letzten Therapie-Einstellungsnacht. Angesichts des geringen Einflusses, den der PLM-Index auf die linearen Regressionsmodelle nahm, darf bezweifelt werden, ob eine manuelle Auswertung die Ergebnisse entscheidend verändert hätte.

5. Schlussfolgerungen

Mit steigendem Schweregrad der ED nimmt die Vigilanzleistung signifikant ab. Patienten mit schwergradiger ED leiden im Vergleich zu jenen ohne ED mehr als doppelt so häufig unter einer insgesamt eingeschränkten Vigilanz. Die EF ist unabhängig von Risikofaktoren für ED und eingeschränkte Vigilanz mit der Vigilanzleistung assoziiert.

Es konnte zudem der starke Zusammenhang zwischen subjektiver Tagesschläfrigkeit und Vigilanz bestätigt werden.

Es sind weitere Studien notwendig, um die Hypothese zu bestätigen, dass sich ED und Vigilanzeinschränkungen pathophysiologische Gemeinsamkeiten auf vaskulärer und endothelialer Ebene teilen.

Quellenverzeichnis

1. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 15. Juni 2000;342(24):1802–13.

2. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med. Februar 2007;120(2):151–7.

3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the „Cologne Male Survey“. Int J Impot Res. Dezember 2000;12(6):305–11.

4. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. Juli 1999;84(1):50–6.

5. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JLHR. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. International Journal of Impotence Research. Dezember 2002;14(6):422–32.

6. Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in 2869 Men Using a Validated Questionnaire. European Urology. Januar 2005;47(1):80–6.

7. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. Februar 2000;163(2):460–3.

8. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. J Urol. Juni 2004;171(6 Pt 1):2341–5.

9. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. Psychosom Med. 7. Januar 1998;60(4):458–65.

10. Shabsigh R, Klein LT, Seidman S, Kaplan SA, Lehrhoff BJ, Ritter JS. Increased incidence of depressive symptoms in men with erectile dysfunction. Urology. November 1998;52(5):848–52.

11. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, u. a. Erectile Dysfunction and Coronary Risk Factors: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. Preventive Medicine. April 2000;30(4):328–38.

12. Sullivan M e., Keoghane S r., Miller M a. w. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU International. 2001;87(9):838–45.

13. McVARY KT, CARRIER S, WESSELLS H. SMOKING AND ERECTILE DYSFUNCTION: EVIDENCE BASED ANALYSIS. The Journal of Urology. November 2001;166(5):1624–32.

14. Dean RC, Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. Urol Clin North Am. November 2005;32(4):379–v.

15. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. N Engl J Med. 20. April 1989;320(16):1025–30.

16. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun. 31. Juli 1990;170(2):843–50.

17. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ, u. a. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? Cardiovasc Res. 15. August 1999;43(3):658–65.

18. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res. Juni 1999;11(3):141–3.

19. Arzt M, Kleemann Y. Schlaf. Erektile Dysfunktion und schlafbezogene Atmungsstörungen. (02/2013):94 – 98.

20. Steers WD. Neural control of penile erection. Semin Urol. Mai 1990;8(2):66–79.

21. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. J Urol. Oktober 1989;142(4):992–4.

22. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Böger RH. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc Med. August 2002;7(3):213–25.

23. Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the „constitutive“ isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). FASEB J. Juli 1998;12(10):773–90.

24. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem J. 1. August 2001;357(Pt 3):593–615.

25. Crabos M, Coste P, Paccalin M, Tariosse L, Daret D, Besse P, u. a. Reduced basal NO-mediated dilation and decreased endothelial NO-synthase expression in coronary vessels of spontaneously hypertensive rats. J Mol Cell Cardiol. Januar 1997;29(1):55–65.

26. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem. 6. Januar 1995;270(1):319–24.

27. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J Clin Invest. 1. November 1997;100(9):2153–7.

28. Arriero MM, Rodríguez-Feo JA, Celdrán A, Sánchez de Miguel L, González-Fernández F, Fortes J, u. a. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneal tissue: regulation by Escherichia coli lipopolysaccharide. J Am Soc Nephrol. Oktober 2000;11(10):1848–56.

29. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, u. a. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. November 1997;17(11):2479–88.

30. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 14. Januar 1999;340(2):115–26.

31. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature. 3. April 1986;320(6061):454–6.

32. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. Am J Physiol. November 1996;271(5 Pt 1):C1424–1437.

33. Zou M, Yesilkaya A, Ullrich V. Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. Drug Metab Rev. Mai 1999;31(2):343–9.

34. Heitzer T, Brockhoff C, Mayer B, Warnholtz A, Mollnau H, Henne S, u. a. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation in chronic smokers : evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. Circ Res. 4. Februar 2000;86(2):E36–41.

35. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. Circulation. 16. Mai 2000;101(19):2264–70.

36. Strålin P, Karlsson K, Johansson BO, Marklund SL. The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase. Arterioscler Thromb Vasc Biol. November 1995;15(11):2032–6.

37. Nozik-Grayck E, Suliman HB, Piantadosi CA. Extracellular superoxide dismutase. Int J Biochem Cell Biol. Dezember 2005;37(12):2466–71.

38. Jeremy JY, Angelini GD, Khan M, Mikhailidis DP, Morgan RJ, Thompson CS, u. a. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. Cardiovasc Res. April 2000;46(1):50–4.

39. Azadzoi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. J Urol. Juli 2005;174(1):386–93.

40. Kim N, Azadzoi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. J Clin Invest. Juli 1991;88(1):112–8.

41. Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Förstermann U. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. Nitric Oxide. Februar 1997;1(1):65–73.

42. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20 Suppl 12:S60–62.

43. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, u. a. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation. 9. März 1999;99(9):1141–6.

44. Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Frend A, Shah V, Dillon MJ. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. J Hypertens. August 1997;15(8):901–9.

45. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, u. a. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): A Novel Risk Factor for Endothelial Dysfunction Its Role in Hypercholesterolemia. Circulation. 11. März 1998;98(18):1842–7.

46. Böger RH, Bode-Böger SM. Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. Semin Thromb Hemost. 2000;26(5):539–45.

47. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, u. a. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. Februar 2002;13(2):490–6.

48. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, u. a. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. Lancet. 22. Dezember 2001;358(9299):2127–8.

49. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, u. a. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 15. November 2001;88(10):1201–3.

50. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, u. a. Possible role of bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. Urology. Januar 2001;57(1):193–8.

51. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, u. a. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. Urology. November 2001;58(5):805–10.

52. Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, Hitzl AP, Wieland WF, Pfeifer M, u. a. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. J Sex Med. November 2009;6(11):3147–57.

53. Budweiser S, Luigart R, Jörres RA, Kollert F, Kleemann Y, Wieland WF, u. a. Long-Term Changes of Sexual Function in Men with Obstructive Sleep Apnea after Initiation of Continuous Positive Airway Pressure. J Sex Med. Februar 2013;10(2):524–31.

54. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? Eur Urol. September 2005;48(3):512–518; discussion 517–518.

55. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, u. a. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol. September 2003;44(3):360–364; discussion 364–365.

56. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart. März 2003;89(3):251–3.

57. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. Int J Clin Pract. Februar 2005;59(2):225–9.

58. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the „tip of the iceberg“ of a systemic vascular disorder? Eur Urol. September 2003;44(3):352–4.

59. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, u. a. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. Am J Cardiol. 26. Dezember 2005;96(12B):19M–23M.

60. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 21. Januar 2004;43(2):179–84.

61. Lojanapiwat B, Weerusawin T, Kuanprasert S. Erectile dysfunction as a sentinel marker of endothelial dysfunction disease. Singapore Med J. Juli 2009;50(7):698–701.

62. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, u. a. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. Eur Heart J. November 2006;27(22):2632–9.

63. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. Am J Cardiol. 15. Januar 2003;91(2):230–1.

64. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res. September 1997;9(3):123–6.

65. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. Is erectile dysfunction predictive of peripheral vascular disease? Aging Male. Dezember 2003;6(4):217–21.

66. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. Int J Impot Res. August 2004;16(4):350–3.

67. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, u. a. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. J Am Coll Cardiol. 27. Mai 2008;51(21):2040–4.

68. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, Koizumi T, Nakatsuji H, Kojima K, u. a. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. Int J Impot Res. April 2001;13(2):100–3.

69. Davies DR, Parasuraman R. The psychology of vigilance. Academic Press (London and New York); 1982. 288 p.

70. Warm JS. An introduction to vigilance. Sustained attention in human performance. Wiley; 1984. S. 1 – 14.

71. Nazzaro P, Schirosi G, Clemente R, Battista L, Serio G, Boniello E, u. a. Severe obstructive sleep apnoea exacerbates the microvascular impairment in very mild hypertensives. European Journal of Clinical Investigation. 2008;38(10):766–73.

72. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, u. a. Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. Circulation. 29. April 2008;117(17):2270–8.

73. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, u. a. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 15. März 2007;175(6):612–7.

74. Goldstein IB, Ancoli-Israel S, Shapiro D. Relationship between daytime sleepiness and blood pressure in healthy older adults. Am J Hypertens. September 2004;17(9):787–92.

75. Boden-Albala B, Roberts ET, Bazil C, Moon Y, Elkind MSV, Rundek T, u. a. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 1. Juli 2012;5(4):500–7.

76. Blachier M, Dauvilliers Y, Jaussent I, Helmer C, Ritchie K, Jouven X, u. a. Excessive daytime sleepiness and vascular events: the Three City Study. Ann Neurol. Mai 2012;71(5):661–7.

77. Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OFW, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. J Sleep Res. Dezember 2003;12(4):313–8.

78. Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. Chest. August 1991;100(2):367–70.

78a. Popp R, Kleemann Y, Burger M, Pfeifer M, Arzt M, Budweiser S. Impaired Vigilance Is Associated with Erectile Dysfunction in Patients with Sleep Apnea. The Journal of Sexual Medicine. February 2015. Volume 12 (2): 405-415.

79. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. Respiration. 1999;66(5):440–7.

80. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. Dezember 1991;14(6):540–5.

81. Teloken PE, Smith EB, Lodowsky C, Freedom T, Mulhall JP. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction. Urology. Mai 2006;67(5):1033–7.

82. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. Juni 1997;49(6):822–30.

83. Weeß DH-G, Sauter C, Geisler P, Böhning W, Wilhelm B, Rotte M, u. a. Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit—Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. Somnologie. 1. Februar 2000;4(1):20–38.

84. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1. August 1999;22(5):667–89.

85. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. Am J Epidemiol. 1. Dezember 1993;138(11):923–36.

86. Lee I-S, Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Number of lapses during the psychomotor vigilance task as an objective measure of fatigue. J Clin Sleep Med. 15. April 2010;6(2):163–8.

87. Gooneratne NS, Weaver TE, Cater JR, Pack FM, Arner HM, Greenberg AS, u. a. Functional Outcomes of Excessive Daytime Sleepiness in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2003;51(5):642–9.

88. Kim H, Dinges DF, Young T. Sleep-disordered breathing and psychomotor vigilance in a community-based sample. Sleep. Oktober 2007;30(10):1309–16.

89. Kim H, Young T. Subjective daytime sleepiness: dimensions and correlates in the general population. Sleep. Mai 2005;28(5):625–34.

90. U. Puhr. Wiener Testsytem Manual Vigil. Schuhfried GmbH; 2008.

91. Hajjar I KT. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the united states, 1988-2000. JAMA. 9. Juli 2003;290(2):199–206.

92. Wolf-Maier K CR. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, canada, and the united states. JAMA. 14. Mai 2003;289(18):2363–9.

93. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, u. a. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. Hypertension. 1. Januar 2004;43(1):10–7.

94. Riste L, Khan F, Cruickshank K. High Prevalence of Type 2 Diabetes in All Ethnic Groups, Including Europeans, in a British Inner City Relative poverty, history, inactivity, or 21st century Europe? Dia Care. 8. Januar 2001;24(8):1377–83.

95. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 - 2001. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. Dezember 2003;128(50):2632–8.

96. Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine; 2007.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg in Zusammenarbeit mit dem Schlaflabor der Klinik Donaustauf sowie dem Schlaflabor des Medbo Bezirksklinikums Regensburg unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Michael Arzt, Leiter des Schlaflabors der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg, entstanden. Ihm gilt mein aufrichtiger Dank für die intensive fachliche und menschliche Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Florian Gfüllner, Leiter des Schlaflabors der Klinik Donaustauf, der mit seiner Hilfestellung bei der Datenerhebung die Entstehung dieser Arbeit maßgeblich gefördert hat.

Ebenfalls gilt mein Dank Dr. phil. Roland Popp, Diplom-Psychologe am Medbo Bezirksklinikum Regensburg, für seine konstruktiven Ratschläge bei statistischen Fragestellungen und sein Expertenwissen im Fachgebiet Vigilanz.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank Prof. Dr. med. Stephan Budweiser, Chefarzt der Medizinischen Klinik III am RoMed Klinikum Rosenheim, der mit seinen Veröffentlichungen den Grundstein für diese Arbeit legte.

Allen Mitarbeitern der kooperierenden Schlaflabore und Kliniken, die mich bei der Erstellung der Dissertation stets freundlich und tatkräftig unterstützt haben, sei an dieser Stelle mein herzlicher Dank ausgesprochen.

Zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, die mir während meines gesamten Studiums stets zur Seite standen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Yannick Matthias Kleemann
Geburtsdatum	04.08.1989
Geburtsort	Ludwigsburg, Deutschland
Staatsangehörigkeit	deutsch

Ausbildung

11/2014	**Erlangung der ärztlichen Approbation**
10/2010 – 11/2014	**Universität Regensburg (Bayern, Deutschland)** Klinischer Studienabschnitt
10/2008 – 10/2010	**Universität Regensburg (Bayern, Deutschland)** Vorklinischer Studienabschnitt
09/2004 – 06/2008	**Stiftsgymnasium Sindelfingen (Gymnasium)** Abschluss: Abitur
09/2000 - 08/2004	**Ernst-Sigle-Gymnasium Kornwestheim (Gymnasium)**
09/1996 - 07/2000	**Eugen-Bolz-Grundschule (Grundschule, Kornwestheim)**

Praktika

04/2014 – 07/2014	**Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg (Regensburg, Bayern)** Teilabschnitt Praktisches Jahr
12/2013 – 04/2014	**Klinik für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg (Regensburg, Bayern)** Teilabschnitt Praktisches Jahr
10/2013 – 12/2013	**Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum**

	Regensburg (Regensburg, Bayern) Teilabschnitt Praktisches Jahr
08/2013 – 10/2013	**Department of General Surgery, Royal London Hospital (London, Vereinigtes Königreich)** Teilabschnitt Praktisches Jahr
08/2012 – 10/2012	**Taranaki Base Hospital (New Plymouth, Neuseeland)** Famulatur (Innere Medizin)
03/2012 – 04/2012	**Praxis Dr. Burger (Kornwestheim, Baden-Württemberg)** Famulatur (Pädiatrie)
02/2011 – 03/2011	**Praxis Dr. Sigle (Kornwestheim, Baden-Württemberg)** Famulatur (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
08/2009 - 10/2009 **03/2009 - 04/2009**	**Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital (Stuttgart, Baden-Württemberg)** Krankenpflegedienst im Rahmen der ärztlichen Ausbildung

Regensburg, 30. November 2014