

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

Follow-Up der Studie
„Die Rolle der schlafbezogenen Atemstörungen auf das kardiovaskuläre Outcome bei
niereninsuffizienten Patienten“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Verena Legner
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Ivo Quack

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Julia Kristin

Zusammenfassung

Die zunehmende Prävalenz innerhalb der letzten drei Jahrzehnte unterstreicht die klinische Relevanz des Schlafapnoesyndroms als häufigstes Beschwerdebild der schlafbezogenen Atemstörungen deutlich. In der Allgemeinbevölkerung gilt sie als Risikofaktor für Hypertonie und kardiovaskuläre Ereignisse. Innerhalb der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass die Schlafapnoe die Nierenfunktion beeinflusst und umgekehrt. Insgesamt ist dieser Zusammenhang jedoch wenig erforscht und insbesondere Untersuchungen mit nierentransplantierten Patienten sind kaum vorhanden. In unserem Follow-Up der Studie „Die Rolle der schlafbezogenen Atemstörungen auf das kardiovaskuläre Outcome bei niereninsuffizienten Patienten“ untersuchten wir den Einfluss einer Schlafapnoe auf verschiedene klinische Parameter bei 120 leichen- und lebendnierentransplantierten Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren. Neben der Hospitalisierungsdauer nach Transplantation erfassten wir die Anzahl der verordneten Antihypertensiva, die für die Nierenfunktion spezifischen Laborparameter, die Gewebepерfusion des Transplantats anhand der Pulsatilitätsindices, das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie Todesfälle. In einer zweiten Gruppe untersuchten wir 36, zur Transplantation gelistete, Patienten hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Schlafapnoe, kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen.

Nierentransplantierte Patienten mit Schlafapnoe wiesen nach Transplantation eine signifikant längere stationäre Verweildauer (24 Tage) auf als Patienten ohne Schlafapnoe (18 Tage) ($p = 0,019$). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl verordneter Antihypertensiva wurde nicht festgestellt. Der AHI korrelierte signifikant mit verschiedenen Nierenretentionsparametern (Kreatinin: $p = 0,012$; Kreatinin-GFR: $p = 0,033$; Cystatin C: $p = 0,067$; Cystatin C-GFR: $p = 0,040$). Lebendnierentransplantierte Probanden mit Schlafapnoe zeigten in allen vier Jahren nach Transplantation signifikant höhere Pulsatilitätsindices als Probanden ohne Schlafapnoe (1. Jahr: $p = 0,017$; 2. Jahr: $p = 0,009$; 3. Jahr: $p = 0,006$; 4. Jahr: $p = 0,001$). Hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Schlafapnoe auf kardiovaskuläre Ereignisse nach Transplantation wurden die Mediane der AHI von Patienten mit (15,8/h) und ohne (5,5/h) stattgehabtem Ereignis verglichen. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Mediane der AHI zwischen den nach Transplantation verstorbenen (5,5/h) und überlebenden (5,8/h) Probanden nicht bedeutend. Patienten auf der Transplantationswarteliste ohne erlittenes kardiovaskuläres Ereignis wiesen einen AHI von 5,2/h, Probanden mit Ereignis einen AHI von 19,0/h auf. Im Untersuchungszeitraum verstorbene Probanden der Warteliste hatten mit 12,9/h einen höheren AHI als überlebende Patienten (9,2/h).

Wir konnten einen Einfluss der Schlafapnoe auf verschiedene relevante Parameter nach Nierentransplantation feststellen. Patienten mit Schlafapnoe blieben postoperativ länger im Krankenhaus. Eine längere stationäre Verweildauer ist ein Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Die Belastung des Gesundheitssystems steigt ebenfalls.

Es wurde kein erhöhter postoperativer Bedarf an antihypertensiven Medikamenten bei vorliegender Schlafapnoe nachgewiesen. Es zeigte sich jedoch ein Jahr nach Leichennierentransplantation eine ungünstigere Nierenfunktion. Dieser dargestellte Zusammenhang ist neu und konnte zuvor so nicht gezeigt werden. Der Pulsatilitätsindex ist ein Marker zur Beurteilung der Transplantatperfusion- und funktion. Eine Erhöhung kann für vermehrten Widerstand und somit für eine herabgesetzte Perfusion sprechen. In allen vier Beobachtungsjahren wiesen Patienten mit Schlafapnoe höhere Indices auf als Probanden ohne Schlafapnoe, mit signifikanten Unterschieden bei den lebendnierentransplantierten Patienten. Bei geringer Fallzahl kardiovaskulärer Ereignisse konnte kein signifikanter Einfluss einer Schlafapnoe auf das Auftreten von Ereignissen nachgewiesen werden. Die AHI-Mediane waren jedoch im Fall eines Ereignisses, sowohl bei den transplantierten- als auch bei den gelisteten Probanden, deutlich höher. Weitere Studien sind nötig, um diesen Zusammenhang mit einer größeren Fallzahl zu untersuchen. Eine direkt erhöhte Sterblichkeit durch Schlafapnoe wurde in den getesteten Kollektiven nicht festgestellt.

Abstract

Sleep apnea is recognised as a risk factor for arterial hypertension and cardiovascular events in the general population. There is now a growing body of evidence that sleep apnea influences renal function and vice versa. However, the link between the two of them is still not fully understood and especially studies on patients with kidney transplants are scarce. In our follow-up of the study 'The influence of sleep-related breathing disorders on the cardiovascular outcome in patients with renal insufficiency' we examined the influence of sleep apnea on several outcome parameters in 120 living donor- and cadaveric renal transplanted patients over a period of four years. We measured the duration of hospitalisation after the transplant, the amount of antihypertensive drugs, renal functional parameters (blood), tissue perfusion of the transplant based on the pulsatility index and the occurrence of cardiovascular events. In a second cohort, consisting of 36 patients listed for a kidney transplant, we examined the correlation between sleep apnea, cardiovascular events and deaths.

Kidney transplanted patients with sleep apnea were hospitalised for longer (24 days) than patients without sleep apnea (18 days) ($p = 0,019$). There was no significant difference in the number of antihypertensive drugs taken by the two groups. However, there was a significant correlation between the AHI and renal parameters (Creatinine: $p = 0,012$; Creatinine GFR: $p = 0,033$; Cystatin C: $p = 0,067$; Cystatin C GFR: $p = 0,040$).

Living donor kidney transplanted patients with sleep apnea showed significantly higher values for the pulsatility index in the four years following transplantation, compared to patients without sleep apnoea (1 year: $p = 0,017$; 2 years: $p = 0,009$; 3 years: $p = 0,006$; 4 years: $p = 0,001$). With regard to a potential influence of cardiovascular events after transplantation, the median of AHI in patients with (15,8/h) and without (5,5/h) cardiovascular events were compared. In comparison the median AHI barely differed in patients who died (5,5/h) and patients who survived (5,8/h) after transplantation.

Patients on the transplantation waiting list without any cardiovascular event presented with a median AHI of 5,2/h, whereas patients that had suffered from a cardiovascular event showed median of 19,0/h. Deceased patients from the waiting list showed a higher median AHI (12,9/h) than the patients who survived (9,2/h).

In this study an influence of sleep apnea on different parameters after kidney transplantation was established. Patients with sleep apnea were hospitalised for a longer period of time postoperatively. A longer duration of hospitalisation is a risk factor for increased morbidity and mortality. The burden on the health system is likewise increased. Kidney transplanted patients suffering from sleep apnea did not require more antihypertensive drugs.

One year after a cadaveric transplant patients without sleep apnea presented with better renal functional parameters than patients suffering from sleep apnea. This has not been reported previously and is a novel finding.

The pulsatility index is a marker for the evaluation of perfusion and function of the transplant. An increased pulsatility index may be a sign for increased resistance and resulting in decreased perfusion. In the four years post-op, patients with sleep apnea presented with higher indices than patients without sleep apnea. In the cohort of patients with living donor kidney transplants the difference is significant.

Due to the small number of cases with cardiovascular incidents overall, a significant influence of sleep apnea on the occurrence of events was not detected. Nevertheless, the AHI median in transplanted patients as well as in patients on the transplantation list were distinctly higher in the case of a cardiovascular event. More studies are necessary to examine this link with a larger number of cases. A directly increased rate of mortality in patients with sleep apnea could not be established.

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continuous positive airway pressure
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
NTX	Nierentransplantation
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PI	Pulsatilitätsindex
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RI	Resistive Index
SA	Schlafapnoe
SAS	Schlafapnoesyndrom

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Schlafapnoesyndrom	1
1.1.1	Definition, Symptome und Pathophysiologie.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Diagnosesicherung	2
1.1.4	Therapiemöglichkeiten	2
1.2	Kardiovaskuläres Risiko bei Schlafapnoe	3
1.2.1	Schlafapnoe als kardiovaskulärer Risikofaktor	3
1.2.2	Einfluss der Schlafapnoe auf die Entwicklung einer Hypertonie und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse	4
1.2.3	Einfluss des Schlafapnoesyndroms auf die Mortalität	5
1.3	Schlafapnoe bei Niereninsuffizienz	6
1.3.1	Die Nierenfunktion und diagnostische Laborparameter.....	6
1.3.2	Der Pulsatilitätsindex in den Nierenarterien.....	8
1.3.3	Hypervolämie und ihr Einfluss auf die Schlafapnoe	9
1.3.4	Lebend- versus Leichenspende.....	10
1.3.5	Hospitalisierungszeiten bei Nierentransplantation	11
1.4	Ziele der Arbeit	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Patientenakquise	12
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3	Datensammlung	12
2.4	Cystatin C	13
2.5	Statistische Auswertung.....	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Deskriptive Statistik für die Gruppe der nierentransplantierten Patienten	16
3.1.1	Geschlechterverteilung	16
3.1.2	Altersverteilung	16
3.1.3	Leichen- und Lebendtransplantate.....	17
3.1.4	Prävalenz der Schlafapnoe.....	17
3.2	Deskriptive Statistik für die Patienten der Warteliste.....	18
3.2.1	Geschlechterverteilung	18
3.2.2	Altersverteilung	18
3.2.3	Prävalenz der Schlafapnoe.....	19

3.3	Analytische Statistik	19
3.3.1	Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Nierentransplantation	19
3.3.2	Anzahl der verordneten Antihypertensiva zum Zeitpunkt von zwei und drei Jahren nach Nierentransplantation	22
3.3.3	Nierenparameter von leichen- und lebendnierentransplantierten Patienten im Follow Up über 4 Jahre	23
3.3.4	Nierenparameter nach Transplantation bei Schlafapnoe	28
3.3.5	Pulsatilitätsindex.....	37
3.3.6	Kardiovaskuläre Ereignisse nach Nierentransplantation	44
3.3.7	Todesfälle nach Nierentransplantation	45
3.3.8	Kardiovaskuläre Ereignisse der Patienten auf der Warteliste	45
3.3.9	Todesfälle von Patienten auf der Warteliste.....	46
4	Diskussion	47
4.1	Überblick	47
4.2	Krankenhausaufenthalt bei Nierentransplantation.....	47
4.3	Antihypertensiva	49
4.4	Nierenfunktion	50
4.5	Pulsatilitätssindex	53
4.6	Kardiovaskuläre Ereignisse	55
4.7	Mortalitätsrisiko.....	57
4.8	Schlussfolgerungen	59
	Literatur- und Quellenverzeichnis	61

1 Einleitung

1.1 Das Schlafapnoesyndrom

1.1.1 Definition, Symptome und Pathophysiologie

Das Schlafapnoesyndrom (SAS) ist das häufigste Beschwerdebild der schlafbezogenen Atemstörungen und durch eine Verminderung des Atemflusses (Hypopnoen) und Atemstillstände (Apnoen) charakterisiert [1].

Es gibt typische nächtliche und während des Tages auftretende Symptome. Patienten klagen über Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und morgendliche Kopfschmerzen. Die Unfallrate im Straßenverkehr ist aufgrund der Müdigkeit und der Gefahr eines Sekundenschlafes erhöht [2]. Während der Nacht leiden die Patienten unter einem unruhigen Schlaf, Zuständen von Atemnot und Nykturie [1].

Bei einer Apnoe sinkt der Atemfluss für eine Dauer von mindestens zehn Sekunden um mindestens 90 % des Ausgangswertes. Eine Hypopnoe bezeichnet den Abfall des Atemflusses um mindestens 30 % für eine Dauer von ebenfalls mindestens zehn Sekunden in Kombination mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung oder auftretenden Arousals [3].

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bezeichnet die Anzahl der auftretenden Apnoen und Hypopnoen pro Stunde und wird für die Einteilung des SAS in verschiedene Schweregrade verwendet. Treten die Apnoen und Hypopnoen ohne subjektive Symptome auf, handelt es sich definitionsgemäß um eine Schlafapnoe (SA) und nicht um ein SAS. Eine verbreitete Einteilung definiert die SA bei einem vorliegenden AHI ≥ 5 und $< 15/h$ als mild, bei einem AHI von ≥ 15 und $< 30/h$ als moderat und mit einem AHI von $\geq 30/h$ als schwer [4].

Je nach Ursache wird die SA als obstruktiv, nicht obstruktiv (zentral) oder als eine Kombination aus einer obstruktiven und nicht obstruktiven Komponente definiert. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird häufig von einem komplett verschlossenen oberen Atemweg begleitet [5]. Die retropalatale Region ist am häufigsten betroffen, doch auch der retroglossale und hypopharyngeale Bereich kann Ursache der Atemwegsverengung sein [6]. Während innerhalb der Wachzustände die verengten Atemwege im Pharynx durch eine Aktivierung der dilatorischen Muskulatur kompensiert werden, fehlt diese Regulation im Schlaf, sodass es zu rezidivierenden Apnoen und einer verminderten Sauerstoffsättigung kommt [5].

Im Fall einer zentralen SA liegt eine mangelnde Funktion des Atemkontrollsystems vor. Eine Durchgängigkeit des Atemapparates ist, anders als bei der obstruktiven Form, gegeben, entsprechende Atembemühungen bleiben jedoch aus [7]. Es kann sowohl ein gesteigerter als auch reduzierter Atemantrieb vorliegen. Im ersten Fall liegt eine gesteigerte Sensitivität für pCO_2 Schwankungen vor, die zu Hyperventilation und Hypokapnie führen [8]. Die zentrale SA steht häufig mit neurologischen- und kardialen Erkrankungen im Zusammenhang [3].

Die Folge von Apnoen und Hypopnoen sind Sauerstoffentsättigungen des Blutes, Erregungszustände und Schlaffragmentationen, die zu wiederholten Überkompensierungen des aktivierten Sympathikussystems führen [9].

Die Phasen von Reoxygenisierung und Reperfusion führen zu einer vermehrten

Produktion von freien Sauerstoffradikalen und oxidativem Stress, welcher die Entwicklung von Endothelschädigungen begünstigt, die wiederum einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen [10].

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des SAS sowie die medizinischen Folgen haben in den letzten vier Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen. Seit den 1980er Jahren stieg mit dem Bekanntwerden der Risiken die Aufmerksamkeit und das Interesse für das Krankheitsbild des SAS. Trotzdem ist auch heute ein erheblicher Teil der betroffenen Patienten noch immer nicht diagnostiziert und therapiert [11]. Die Prävalenz des SAS nahm in den letzten Jahren deutlich zu. Aktuell sind 3 - 9 % der Frauen und 10 - 17 % der Männer betroffen. Je nach Untergruppierung wie Alter, BMI und Geschlecht bedeutet diese Entwicklung einen relativen Anstieg zwischen 14 und 55 % in den letzten zwei Jahrzehnten. Eine wesentliche Ursache ist die zunehmende Verbreitung von Übergewicht und Adipositas [12]. Die HypnoLaus Studie von 2015 identifizierte in einer Kohorte von 2121 Probanden, die phänotypisch Risikofaktoren für Diabetes, Hypertension und ein Metabolisches Syndrom aufwiesen, 49,7 % der Männer und 23,4 % der Frauen als OSA-Patienten [13].

Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines SAS ist Übergewicht. Weitere Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht und höheres Alter [12].

1.1.3 Diagnosesicherung

Der Goldstandard zur Diagnostik eines SAS ist die Polysomnographie, die über Nacht in einem Schlaflabor durchgeführt wird. Es werden verschiedene Parameter überwacht und aufgezeichnet, zu denen das EKG, EEG, EOG, EMG, die Sauerstoffsättigung, thorakale und abdominale Atembemühungen sowie der oronasale Atemfluss gehören [11].

Zur Diagnosestellung eines SAS gehören neben einem, in der Polysomnographie gemessenen, AHI von ≥ 5 zusätzlich eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit oder mindestens zwei der folgenden Beschwerden: Wiederkehrendes Aufwachen oder Erstickungsanfälle während des Schlafes, unerholbarer Schlaf oder Konzentrationsschwierigkeiten [4].

1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Neben allgemeinen Maßnahmen, die eine Änderung der Lebensgewohnheiten bedeuten wie Gewichtsreduktion, Änderung der Schlafposition sowie Verzicht auf Schlafmittel und Alkohol stellt die CPAP- (continuous positive airway pressure) Therapie laut S3-Leitlinie [14] den Goldstandard zur Behandlung des SAS dar. Der mittels einer Maske applizierte Druck bewirkt eine „pneumatische Schienung“ und verhindert einen Kollaps der Atemwege [15].

Eine weiterentwickelte Form der CPAP- ist die APAP- (automatic positive airway pressure) Therapie, die in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat und für Patienten mit einem obstruktiven SAS gleichwertig zur CPAP-Therapie eingesetzt werden

kann. Eine Alternative bietet bei Patienten mit einem OSAS geringerer bis mittelgradiger Ausprägung eine Unterkieferprotrusionsschiene [14].

Im Fall einer erfolglosen CPAP-Therapie bietet die Mund- und Rachenchirurgie mit der Uvulopalatoplastik eine erfolgsversprechende Therapieform [16]. Bei oropharyngealer Obstruktion aufgrund einer Tonsillenhyperplasie ist eine Tonsillektomie empfohlen [14]. Ein modernerer, ebenfalls invasiver, Ansatz ist die Nervenstimulation. Die Neurostimulation des N. hypoglossus eignet sich insbesondere für Patienten mit OSAS. Durch eine Reduktion der Obstruktion im oberen Respirationstrakt führt sie zu einer Reduktion der Apnoen und Hypopnoen und einer Verbesserung der Symptomatik. Diese invasive Methode sollte allerdings nur zum Einsatz kommen, wenn eine Überdruckbeatmung nicht angewendet werden kann oder der Patient auf diese nicht anspricht [17].

Eine unilaterale Stimulation des N. phrenicus eignet sich unter Umständen für Patienten mit einer symptomatischen, mittel- bis schwergradigen zentralen SA. Randomisierte Langzeitstudien fehlen zu dieser Methode allerdings noch [18].

Peppard et al. zeigten in ihrer „Longitudinal Study of Moderate Weight change and Sleep-Disordered Breathing“, dass bereits eine moderate Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung des SAS führt. Eine Gewichtsabnahme von 10 % verbesserte den AHI-Wert um 26 %. Auf eine Gewichtszunahme von 10 % folgte im Mittel ein Anstieg des AHI-Wertes um 32 %. Begleitend zu anderen Therapieformen soll dem Patienten daher bei Übergewicht initial grundsätzlich eine Gewichtsreduktion empfohlen werden [19].

1.2 Kardiovaskuläres Risiko bei Schlafapnoe

1.2.1 Schlafapnoe als kardiovaskulärer Risikofaktor

Faktoren wie Tabakkonsum, Übergewicht, Alter und metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie sind schon lange Zeit als Risikofaktoren für kardiozerebrovaskuläre Erkrankungen akzeptiert. Inzwischen wurde dargelegt, dass auch das alleinige Bestehen einer OSA, unabhängig von den oben genannten Faktoren, das Risiko erhöht. In den groß angelegten Studien Wisconsin Sleep Cohort Study und Sleep Heart Health Study zeigte sich eine erhöhte Odds Ratio für kardiovaskuläre Erkrankungen bei OSA-Patienten [20] [21].

Das Vorliegen einer SA erhöht ebenfalls das Auftreten von, vor allem nächtlichen, ventrikulären Arrhythmien [22]. In der Sleep Heart Health Study wurde eine zwei- bis vierfach erhöhte Odds Ratio für komplexe Herzrhythmusstörungen bei Probanden mit schlafbezogenen Atemstörungen wie dem SAS gegenüber gesunden Probanden festgestellt. Vorhofflimmern wurde vierfach, ventrikuläre Tachykardien drei- und ventrikuläre Ektopien fast zweimal so häufig beobachtet [20]. Patienten mit Vorhofflimmern und OSA erlitten nach primär erfolgreicher Kardioversion häufiger Rezidive als Patienten ohne OSA [23].

Es besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen OSA und bradykarden Herzrhythmusstörungen wie Sinusbradykardien, Sinusarresten und AV-Blockierungen unterschiedlichen Grades [24]. Bradyarrhythmien treten vermutlich als Folge der vagalen

Antwort auf die Apnoen auf [25].

Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt sowohl eine Berücksichtigung der SA als Differentialdiagnose für Ursachen von Bradyarrhythmien als auch als Forschungsgegenstand zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes [26]. Gami u.a. zeigten in ihrer groß angelegten Studie mit 10.701 Probanden einen, unabhängig von bekannten Risikofaktoren wie beispielsweise Alter, Hypertonie oder KHK, bestehenden Zusammenhang zwischen nächtlicher Hypoxie und dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes [27]. Insgesamt können akute und chronische Effekte der OSA auf das Herz-Kreislaufsystem unterschieden werden. Die akuten Auswirkungen umfassen die oben beschriebenen Arrhythmien. Die chronischen Folgen bestehen in arterieller Hypertonie, Arteriosklerose sowie deren Komplikationen [28].

1.2.2 Einfluss der Schlafapnoe auf die Entwicklung einer Hypertonie und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse

Die OSA ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität wie dem Auftreten von Apoplex, Hypertension und Herzinsuffizienz assoziiert [29]. Zu diesem Ergebnis kam die Follow-Up-Studie „Obstructive Sleep Apnea Independently Increases the Incidence Of Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events“ aus dem Jahr 2017. Sie zeigte ein für die Patienten mit nachgewiesener OSA zweifach höheres Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden als für Patienten ohne OSA.

Peppard u.a. zeigten bereits im Jahr 2000 in einer Analyse der Daten der Wisconsin Sleep Cohort Study einen Zusammenhang zwischen SA und dem Bestehen einer Hypertension 4 Jahre später im Rahmen ihres Follow Up. Ihre Analyse stützte die Theorie, dass die SA einen Risikofaktor für die arterielle Hypertension darstellt. Selbst Personen mit nur sehr mildem Apnoe-Hypopnoe-Index von 0,1 bis 4,9 boten eine 42 % höhere Wahrscheinlichkeit 4 Jahre später an einer Hypertonie zu leiden als die Personen ohne Apnoe-Hypopnoe-Episoden. Probanden mit einer milden oder mittelgradigen SA zeigten zwei- bis dreifach häufiger eine Hypertension im Follow Up als Probanden ohne Apnoen und Hypopnoen [30].

Molnar u.a. untersuchten in der Studie „Sleep Apnea Is Associated with Cardiovascular Risk Factors among Kidney Transplant Patients“ die Prävalenz von Hypertension sowie die Verordnung von Antihypertensiva bei nierentransplantierten Patienten sowie Patienten, die sich auf der Transplantations-Warteliste befanden. Diese ist eine der wenigen Studien mit einer größeren Fallzahl, die sich mit der Anzahl von antihypertensiven Medikamenten bei niereninsuffizienten Patienten mit OSA beschäftigt. Die Zahl der nierentransplantierten Patienten, die mit drei oder mehr Antihypertensiva behandelt wurden, war in der Patientengruppe mit OSA zweimal höher als in der Gruppe ohne OSA. Trotz der medikamentösen Therapie ließen sich bei den Personen mit OSA signifikant höhere systolische Blutdrücke messen als in der Gruppe ohne OSA. Das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Ereignisse war für nierentransplantierte Patienten mit OSA zweifach höher als für Probanden ohne OSA. Die durchschnittliche, nächtliche Sauerstoffsättigung korrelierte umgekehrt sowohl mit dem 10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines Apoplexes sowie auch

koronarer Herzerkrankungen [31]. Nächtliche Hypoxie fördert bei Patienten mit schwergradiger Niereninsuffizienz eine Erhöhung der linksventrikulären Masse und die Entstehung von konzentrischem LV-Remodeling. Studien haben bei Dialysepatienten einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Wanddicke des linken Ventrikels und der nächtlichen Sauerstoffsättigung gezeigt [32].

Nächtliche Hypoxie ist ein unabhängiger Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Dialysepatienten [33]. Zocalli u.a. untersuchten in ihrer Studie „Nocturnal Hypoxemia Predicts Incident Cardiovascular Complications in Dialysis Patients“ 50 dialysepflichtige Patienten im Rahmen eines Follow Up über 32 Monate. Die durchschnittliche, nächtliche Sauerstoffsättigung der Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, war signifikant niedriger als die derjenigen Probanden, die ereignisfrei blieben. Die durchschnittliche, nächtliche Sauerstoffsättigung stellte sich, nach dem Lebensalter, als zweitwichtigster Faktor für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses heraus. Bereits eine 1 % ige Erniedrigung der mittleren Sauerstoffsättigung erhöhte das Ereignisrisiko um 33 %. Lag die mittlere SaO₂ < 95 %, bedeutete dies ein fünffach höheres Risiko für ein Ereignis während des Beobachtungszeitraumes gegenüber der Patienten, deren durchschnittliche SaO₂ oberhalb dieses Grenzwertes lag [33].

In einer Studie von Kufoer u.a. mit 39 Probanden, von denen die Mehrheit unter einer schweren OSA litten, wurde der Einfluss einer CPAP-Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität untersucht. Bereits in der ersten nächtlichen Anwendung von CPAP wurde ein Rückgang der Herzfrequenzvariabilität besonders in non-REM-Schlafphasen festgestellt. Geschlecht und Übergewicht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis [34].

Taglieri u.a. untersuchten in ihrem Review „Cystatin C and Cardiovascular Risk“ die Zusammenhänge zwischen Cystatin C, Inflammation, Arteriosklerose und kardiovaskulären Ereignissen. Sie stellten Cystatin C als einen möglichen Indikator für das kardiovaskuläre Risiko heraus [35].

An dieser Stelle zeigt sich der enge Zusammenhang zwischen bestehender SA, kardiovaskulärem Risiko und einer Niereninsuffizienz mit erhöhten Cystatin C Serumwerten.

1.2.3 Einfluss des Schlafapnoesyndroms auf die Mortalität

Seit inzwischen mehreren Jahrzehnten sind das SAS und ihre Folgeerkrankungen Thema von wissenschaftlichen Publikationen. Bereits 1995 konnte von Lavie u.a. gezeigt werden, dass das SAS indirekt das Mortalitätsrisiko steigert, da es ebenfalls als ein Risikofaktor für die Hypertonie gilt. Die schwerwiegenden Folgeerkrankungen sind verantwortlich für die erhöhte Sterblichkeit bei SAS-Patienten [36].

Marin u.a. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie das Risiko für tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei Männern mit behandelter und nicht behandelter SA. Männer mit schwerer, unbehandelter SA erlitten signifikant häufiger oben genannte Ereignisse als Männer mit unbehandelter milder bis moderater SA oder Männer mit behandelter SA mittels CPAP-Therapie [37].

Im 18-Jahres-Follow Up der Wisconsin Sleep Cohort Studie zeigte sich die unbehandelte SA als ein von Geschlecht, Alter und BMI unabhängiger Faktor für eine signifikant höhere Gesamtmortalität in der Allgemeinbevölkerung. Die Zahl der überlebenden Probanden während des Beobachtungszeitraums war im Gegensatz zu Patienten ohne SA mit zunehmender Schwere der SA geringer.

Todesfälle kardiovaskulärer Ursache traten bei Probanden mit SA tendenziell häufiger auf als bei Patienten ohne SA. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch zunächst nicht nachgewiesen werden. Ein Ausschluss der Patienten, die anamnestisch das regelmäßige Durchführen einer CPAP-Therapie angaben, veränderte das Ergebnis für die Gesamtmortalität. Der Zusammenhang zwischen unbehandelter SA und Todesfällen kardiovaskulärer Ursache wurde statistisch signifikant [38].

Die Busselton Health Study, die 380 Probanden umfasste und von denen 95 eine diagnostizierte OSA aufwiesen, zeigte ein, von kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiges, gesteigertes Gesamtmortalitätsrisiko bei vorhandener, mittel-bis schwergradiger OSA [39].

Neben dem, bereits oben genannten, untersuchten Einfluss der Schlafapnoe auf das kardiovaskuläre Risiko beschäftigten sich Zocalli u.a. in Ihrer Studie auch mit einer möglichen Auswirkung der nächtlichen Sauerstoffsättigung auf die Mortalitätsrate bei Dialysepatienten. Sowohl die durchschnittliche als auch die minimale SaO₂ als auch die Anzahl der Hypo-/und Apnoen war in der Gruppe der Verstorbenen und der Überlebenden ähnlich. Ein Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden [33].

1.3 Schlafapnoe bei Niereninsuffizienz

1.3.1 Die Nierenfunktion und diagnostische Laborparameter

Neben den Zusammenhängen zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen gibt es auch Verbindungen zu renalen Erkrankungen. Die Krankheitsbilder der OSA und der chronischen Niereninsuffizienz begünstigen sich gegenseitig.

Der AHI ist ein unabhängiger Faktor für die chronische Niereninsuffizienz und korreliert positiv mit der Nierenfunktionseinschränkung wie eine Studie 2011 zeigte. 18 % der Patienten mit schwerer OSA litten ebenfalls an chronischer Niereninsuffizienz.

Eine gleichzeitige Erkrankung an arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus bestand nicht [40].

Entgegengesetzt leiden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermehrt an einer SA. In einer Studie mit 254 niereninsuffizienten, nicht dialysepflichtigen, Patienten wurde bei 27 – 57 % mittels Polysomnographie eine SA diagnostiziert. Die Prävalenz der SA nahm mit der Schwere der Niereninsuffizienz zu [41].

Dieser Zusammenhang ist bei Betrachtung der ähnlichen Risikofaktoren wie Übergewicht, arterieller Hypertension und Diabetes mellitus für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz sowie einer SA gut nachzuvollziehen [42].

In einer 2016 durchgeführten Studie wurde eine mögliche Beeinflussung des Cystatin C durch das OSAS bei Probanden ohne bekannte Komorbiditäten untersucht. Patienten mit OSAS wiesen signifikant höhere Cystatin C-Werte auf als die Personen aus der Kontrollgruppe. Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Cystatin

C und der des RDI (Respiratory Disturbance Index) sowie der Dauer, in der sich die Sauerstoffsättigung während der Polysomnographie $< 90\%$ befand. Eine negative Korrelation wurde für die Höhe des Cystatin C und der durchschnittlichen, nächtlichen Sauerstoffsättigung gemessen [43]. Insgesamt ist der direkte Zusammenhang zwischen Parametern der SA und denen einer eingeschränkten Niereninsuffizienz wenig erforscht. Es existieren kaum Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen. Eine Atemunterstützung mittels CPAP kann zu einem Rückgang der Cystatin C-Werte bei OSA-Patienten führen [44].

Neben Cystatin C wird Kreatinin im Serum als Laborparameter zur Beurteilung der renalen Funktion bestimmt. Es ist ein Produkt des Muskelstoffwechsels, dessen Konzentration im Blutserum bestimmt werden kann. Es wird hauptsächlich über die Nieren durch Filtration ausgeschieden und gibt so Auskunft über die Filtrationsfähigkeit. Ein Anstieg ist erst ab einer Einschränkung der Nierenleistung um mindestens 50 Prozent zu messen. Geringe Funktionseinschränkungen sind daher anhand des Serumkreatinins nicht zu erkennen [45]. Beeinflusst wird die Kreatininkonzentration von der vorhandenen Muskelmasse sowie von körperlicher Betätigung. Cystatin C ist ebenfalls ein Indikator für die Nierenleistung und im Vergleich zu Kreatinin weniger störanfällig. Es wird konstant produziert und ist im Gegensatz zu Kreatinin weder von der Muskelmasse noch von Alter, Geschlecht, Sekretion oder Resorption abhängig [46]. Cystatin C ist ein Proteinase-Inhibitor. Es wird von allen kernhaltigen Zellen produziert [47], in den Glomeruli frei filtriert, in den proximalen Tubuli reabsorbiert und katabolisiert, jedoch nicht sezerniert. Es wird davon ausgegangen, dass Cystatin C daher fast vollständig von der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) abhängig und dem Serumkreatinin als Marker für die Nierenfunktion möglicherweise überlegen ist [48]. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit einer möglichen Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin - mit unterschiedlichen Ergebnissen [46].

Cystatin C wird zur Diagnostik der Niereninsuffizienz verwendet und gilt aufgrund der höheren Sensitivität gegenüber Kreatinin und des schnelleren Anstiegs als guter Marker, um nach Nierentransplantationen eine Transplantatverschlechterung festzustellen [49].

Die Unabhängigkeit des Cystatin C von anderen Faktoren außer der Nierenfunktion ist nicht endgültig belegt. In einer groß angelegten Studie mit 8058 Probanden zeigten sich höheres Alter, höheres Gewicht, Zigarettenkonsum und erhöhtes CRP assoziiert mit gesteigerten Cystatin C-Werten [50].

Eine Untersuchung mit 3418 Probanden ergab, dass die alleinige Verwendung von Cystatin C nicht zu empfehlen ist und die genaueste Abschätzung der GFR mittels einer Kombination aus Kreatinin, Cystatin C, Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppierung erlangt wird [51].

Eine Metaanalyse, bei der 11 bevölkerungsbasierte Studien und 5 Kohortenstudien mit chronisch kranken Nierenpatienten berücksichtigt wurden, stellte sich Cystatin C allein oder in Kombination mit Kreatinin als ein besserer prognostischer Marker heraus als Kreatinin allein [52].

Cystatin C gilt auch als Marker für das kardiovaskuläre Risiko. Es korreliert mit der Entwicklung einer Hypertension wie eine Kohortenstudie mit 2767 Patienten zeigte, die zu Studienbeginn weder an einer Hypertension noch an kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen litten. Eine Erhöhung des Cystatin C war statistisch signifikant mit einem höheren Risiko assoziiert, in den nächsten 3 Jahren eine Hypertension zu entwickeln [53].

Die Abschätzung der GFR kann aus der Serumkonzentration von Kreatinin oder Cystatin C erfolgen. Die GFR ist das Primärurinvolumen, das durch die Nieren pro Zeiteinheit filtriert wird und der wichtigste Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion. Als Clearance wird das Plasmavolumen bezeichnet, das durch die Nieren pro Zeiteinheit von einer Substanz bereinigt wird (ml/h) [45].

1.3.2 Der Pulsatilitätsindex in den Nierenarterien

Der Pulsatilitätsindex (PI) wird im Rahmen der Duplexsonographie ermittelt und lässt Aussagen über den arteriellen Blutfluss in den Nierengefäßen zu. Er kann Hinweise auf eine Verschlechterung der Transplantatfunktion nach Nierentransplantation geben [54]. Der PI berechnet sich aus der Differenz zwischen der maximalen systolischen (Vpeak) und der diastolischen Flussgeschwindigkeit (Vdiast), geteilt durch die mittlere Flussgeschwindigkeit (Vmean):

$$(V_{\text{peak}} - V_{\text{diast}}) / V_{\text{mean}}$$

Ein normwertiger PI liegt im Bereich von 1,36 – 1,56 [55].

Ein weiterer gebräuchlicher Index ist der renal arterial resistive index (RI), der sich aus der folgenden Formel ergibt:

$$(V_{\text{peak}} - V_{\text{diast}}) / V_{\text{peak}}$$

Ein RI zwischen 0,6 und 0,8 gilt als normwertig [55]. Werte über 0,9 weisen auf einen erhöhten vaskulären Widerstand hin [56].

Zu den möglichen Komplikationen nach einer Nierentransplantation gehören u.a. die Nierenarterienstenose und Thrombosen der Nierengefäße [54].

Die Dopplersonographie gilt als noninvasives Verfahren zum first-line Screening für den Transplantatempfänger hinsichtlich arteriosklerotischer Veränderungen nach Nierentransplantation und spielt eine zentrale Rolle hinsichtlich des Outcomes [57].

Nezami u.a. fanden in Ihrer Studie mit 273 nierentransplantierten Patienten eine direkte lineare Korrelation zwischen der Höhe des PI und der des Serumkreatinins. Patienten mit nach Transplantation auftretender Nierenarterienstenose wiesen signifikant höhere Kreatininwerte auf als Patienten ohne stenotische Veränderungen. Insgesamt waren 10,3 % der Probanden von einer Nierenarterienstenose betroffen [54].

McArthur u.a. untersuchten den PI als möglichen prognostischen Faktor für die Transplantatfunktion. Sie fanden eine negative Korrelation zwischen dem PI im Zeitraum von einer Woche bis drei Monaten nach Transplantation und der GFR zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTX. Patienten mit einem höheren PI hatten nach einem Jahr

eine signifikant niedrigere GFR als Patienten mit einem niedrigerem PI [58]. Mocny u.a. stellten einen Zusammenhang zwischen den sonographischen Indices PI und RI und einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats her. Patienten, bei denen sich postoperativ eine verspätete Funktionsaufnahme zeigte, boten bereits intraoperativ höhere PI- und RI-Werte als die Probanden mit regulärer Funktionsaufnahme. Intraoperative PI-Werte $\geq 1,9$ bedeuteten ein 12-fach höheres Risiko für eine verspätete Funktionsaufnahme. Postoperativ blieben die Werte bei den betroffenen Patienten stabil signifikant höher [57].

1.3.3 Hypervolämie und ihr Einfluss auf die Schlafapnoe

Eine Nierentransplantation stellt in der Theorie den idealen Weg zur Korrektur einer SA dar. Es besteht eine bidirektionale Beeinflussung zwischen der Nierenfunktion und der Ausprägung einer SA. Mallamaci u.a. verglichen die Ergebnisse von 163 Polysomnographieuntersuchungen nierentransplanteder Patienten mit denen von Personen in der Allgemeinbevölkerung, deren Alter, Geschlecht und BMI übereinstimmten. Die Dauer und Häufigkeiten von auftretenden Enttäuschungen sowie die durchschnittliche und minimale Sauerstoffsättigung unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht. Die Prävalenz der SA unter den transplantierten Patienten war nicht größer als in der Allgemeinbevölkerung. Drei der Patienten erlitten ein Transplantatversagen. Bei allen drei Patienten verstärkte sich nach dem Versagen die SA mit einer Erhöhung des RDI sowie der Zahl der Enttäuschungen pro Stunde [59]. Eine Verbesserung der SA wurde ebenfalls im Rahmen der Dialyse beobachtet. Hwu u.a. veröffentlichten 2017 eine Metaanalyse, anhand derer erneut deutlich wurde, dass Patienten mit SA ein höheres Risiko für eine reduzierte Nierenfunktion mit einer erniedrigten GFR haben als Patienten ohne SA. Es besteht eine signifikante Beziehung zwischen beiden Krankheitsbildern unabhängig von einem bestehenden Diabetes mellitus. Hwu u.a. stellten außerdem heraus, dass bereits eine leichtgradige SA mit dem Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion einhergeht [60].

Im Rahmen einer Niereninsuffizienz kommt es, wie auch bei herzinsuffizienten Patienten, zu Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes wie einer sich entwickelnden Hypervolämie. Diese wird als eine wesentliche Ursache für die Pathogenese der SA angenommen. Lyons u.a. veröffentlichten 2017 Ergebnisse ihrer Studie „The effect of fluid overload on sleep apnoea severity in haemodialysis patients“, in denen sie den Flüssigkeitshaushalt dialysepflichtiger Patienten mit einem AHI $< 15/h$ mit dem von Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ verglichen. Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen war in der Gruppe mit dem AHI $\geq 15/h$ um 2,6 Liter höher als in der Gruppe, deren AHI $< 15/h$ betrug. Auch das Flüssigkeitsvolumen an Hals, Thorax und Beinen war in der erstgenannten Gruppe signifikant höher [61].

Eine Reduktion der Körperflüssigkeit um 2,2 l im Rahmen der Ultrafiltration bewirkte einen Rückgang des AHI um 36 % ohne dass eine Änderung bei den Urämiemparametern oder im Säure-Basen-Status vorlag [62]. Die Infusion von 2 Litern 0,9 % iger Kochsalzlösung bewirkte einen hochsignifikanten dreifachen Anstieg des AHI bei Männern ≥ 40 Jahren. Der AHI jüngerer Männer wurde durch die Infusion nicht

signifikant beeinflusst [63].

Friedmann u.a. erreichten in ihrer Studie „Relationship Between Overnight Rostral Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea in Drug-Resistant Hypertension“ ähnliche Ergebnisse. Sie maßen bei Probanden mit Hypertension das nächtlich mobilisierte Flüssigkeitsvolumen aus den Beinen in den Oberkörper sowie den Waden- und Halsumfang. Die Höhe des AHI stand in einem engen Zusammenhang zu der Menge der verlagerten Flüssigkeit aus den Beinen in Richtung des Oberkörpers während der Nacht. Patienten mit einer hohen Menge an Flüssigkeitsverschiebung zeigten einen signifikant höheren AHI [64].

In einer Studie von Bucca u.a. wurde der Einfluss einer intensiven Diuretikatherapie auf die SA untersucht. Die Verabreichung von Furosemid und Spironolacton für drei Tage reduzierte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schwerer SA den AHI, die Ödeme der oberen Luftwege, den Kollaps des Pharyngealraumes und führte so zu einer Verbesserung der SA [65].

1.3.4 Lebend- versus Leichenspende

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1952 in Boston durchgeführt. Es handelte sich um eine Lebendtransplantation, die zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt wurde [66].

Da eine Leichen- oder Lebendspende unterschiedliche Voraussetzungen mit sich bringt, werden die beiden Patientengruppen in dieser Studie separat voneinander betrachtet.

Die Vorteile liegen auf der Seite der Lebendspende. Spender und Empfänger befinden sich in derselben Klinik, die Ischämiezeit ist dementsprechend kurz. Lebendspender müssen gesund und in einer guten körperlichen Verfassung sein, daher sind Transplantate von Lebendspendern in der Regel von besserer Qualität als von postmortalen Spendern. Bei Leichenspenden kann es durch den Hirntod des Spenders zu einer sekundären Nierenschädigung kommen. Lebendspendentransplantationen zeigen bessere Outcomes hinsichtlich des Transplantat- und Patientenüberlebens [67].

Ein weiterer Vorteil der Lebendspende ist die Möglichkeit, bereits mit bzw. vor Beginn der Dialysepflichtigkeit die Transplantation durchzuführen. Die Dialysezeit ist negativ mit dem Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert und ist für Empfänger von Lebendspenden häufig nicht notwendig [68].

Veröffentlichte Prozentzahlen zu Transplantat- und Patientenüberleben unterscheiden sich in diversen Studien, jedoch sind die Ergebnisse für Empfänger von Lebendspenden insgesamt besser. Nach den Daten der Organ Procurement Transplant Network sind Lebendspenden in 80 % der Fälle nach fünf Jahren noch funktionsfähig. Dem gegenüber stehen 67 % bei den Leichenspenden. Die 5-Jahres-Überlebensrate für lebendnierentransplantierte Patienten beträgt 90 %, für leichennierentransplantierte Patienten 82 % [67].

1.3.5 Hospitalisierungszeiten bei Nierentransplantation

In einer Untersuchung mit 273 Patienten betrug die mittlere Liegedauer nach erfolgter Nierentransplantation 26.8 ± 13.2 Tage [54]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Analyse von ca. 620 Patienten an der Universitätsklinik in Wien im Rahmen des European Senior Program (ESP). Die mittlere Liegedauer betrug 26-28 Tage. Die Empfänger wurden in Altersgruppen von 50-59,9 Jahren; 60 - 64,9 Jahren und ≥ 65 Jahren unterteilt [69].

In Wien wurde ebenfalls der Einfluss des Alters-Matching auf die Liegedauer untersucht. Von 103 > 65 -jährigen Patienten erhielten 57,3 % ein altersgematchtes Organ (ESP = European Senior Program) und 42,7 % ein Organ eines < 65 -jährigen Spenders (ETKAS = Eurotransplant-kidney-allocation system). Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten in der ESP-Gruppe betrug $27,3 \pm 13,4$ Tage, die der ETKAS-Gruppe $30,5 \pm 18,2$ [69].

Untersuchungen zum Einfluss einer Schlafapnoe auf die Hospitalisierungsdauer nach Nierentransplantation fehlen bisher.

1.4 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss einer SA auf den Krankheitsverlauf von nierentransplantierten sowie niereninsuffizienten Patienten, die sich auf einer Transplantationswarteliste befinden.

Vergleichsweise ausführlich untersucht sind bereits die Zusammenhänge zwischen SA, Hypertension und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei nierengesunden Personen. Daten zum kardiovaskulären Risiko bei niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten mit SA existieren nur vereinzelt.

Es wurden Studien durchgeführt, die Hinweise darauf geben, dass eine SA Einfluss auf die Nierenparameter haben könnte. Eine regelmäßige Erhebung der Nierenwerte nach Nierentransplantation im Rahmen eines Follow Up bei Patienten mit SA ist nicht bekannt. Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss der SA auf die stationäre Behandlungsdauer bei Nierentransplantation beschäftigen, existieren bisher nicht.

Die Durchführung einer Duplexsonographie und die Ermittlung des PI nach Nierentransplantation ist eine routinemäßige Untersuchung. Studien haben einen Zusammenhang zwischen der Höhe des PI und der Nierenparameter festgestellt. Wie möglicherweise eine SA wiederum den PI beeinflussen kann, wurde bisher nicht untersucht.

In dieser Studie werden insbesondere folgende Fragestellungen behandelt:

Hat das Vorliegen einer SA Einfluss auf

- die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen der Nierentransplantation?
- die Anzahl der verordneten Antihypertensiva in den Jahren nach der Transplantation?
- den Verlauf der Nierenwerte und des PI nach erfolgter Nierentransplantation?
- das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse?
- die Mortalität?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenakquise

Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein Follow-Up der Studie „Die Rolle der schlafbezogenen Atemstörungen auf das kardiovaskuläre Outcome bei niereninsuffizienten Patienten“ an der Uniklinik Düsseldorf (Ethikvotum Nummer 3426).

Für die oben genannte, als Hintergrund für dieses Follow-Up dienende, Studie wurden alle Patienten an der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf ausgewählt, die ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen und im Rahmen der Nachsorge einer Nierentransplantation im Zeitraum von 2009-2011 oder im Rahmen einer Listung bei Eurotransplant betreut wurden.

Die Probanden erhielten mündlich sowie schriftlich alle notwendigen Informationen und wurden über das Studiendesign aufgeklärt. Nach erfolgter Einverständniserklärung umfasste die Patientenpopulation für die oben genannte Studie 163 bereits transplantierte Patienten sowie 77 Probanden, die sich auf der Warteliste bei Eurotransplant befanden. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit sind 41 Patienten der Warteliste transplantiert worden, sodass die Zahl der transplantierten Patienten 204 Personen umfasste.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In der Einleitung wird deutlich, dass der Flüssigkeitshaushalt einen erheblichen Einfluss auf das Ausmaß einer SA haben kann. Perioperativ erhalten nierentransplantierte Patienten in der Regel mehrere Liter Infusionslösungen. Aufgrund dieser prä- und postoperativ intravasalen Flüssigkeitsunterschiede und da die Nierentransplantation selbst die SA bereits bessern kann, wurden in dieser Studie alle nierentransplantierten Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, deren Polysomnographieuntersuchung erst nach erfolgter Nierentransplantation durchgeführt wurde.

Für die Auswertung standen daher die Daten von 120 nierentransplantierten Patienten sowie von 36 Patienten der Warteliste zur Verfügung.

Für das vorliegende Follow-Up war keine erneute Aufklärung der Patienten notwendig. Das erforderliche Ethikvotum mit der Nummer 3426 liegt vor.

2.3 Datensammlung

Im Rahmen des Follow Up wurden verschiedene Laborparameter in einem Abstand von ein bis vier Jahren nach durchgeführter Nierentransplantation erfasst. Erhoben wurden Werte für die Serumkonzentration von Kreatinin, Cystatin C, jeweils die aus der Kreatinin- und Cystatin C-Konzentration ermittelte glomeruläre Filtrationsrate (Kreatinin-GFR, Cystatin C-GFR) sowie der Pulsatilitätsindex (PI) der Nierenarterien. Es wurde die stationäre Aufenthaltsdauer nach Nierentransplantation und die Anzahl der verordneten antihypertensiven Medikamente zum Zeitpunkt von zwei und drei Jahren nach Nierentransplantation ermittelt. Es wurde geprüft, ob die Patienten kardiovaskuläre Ereignisse erlitten und die Mortalitätsrate während des Studienzeitraums untersucht. Die Krankenhausaufenthaltsdauer nach Transplantation, die Labordaten zu Kreatinin,

Cystatin C, Kreatinin-GFR, Cystatin C-GFR, die PI-Werte und das Todesdatum im Falle eines Versterbens des Patienten während des Studienzeitraums wurden im Krankenhausinformationssystem medico® eingesehen.

Daten zu der Anzahl verordneter Antihypertensiva und stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen wurden Arztbriefen entnommen, die ebenfalls im System medico® hinterlegt waren. Zu einem kardiovaskulären Ereignis zählten ein erlittener Myokardinfarkt (NSTEMI = Non-ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI = ST Elevation Myocardial Infarction), ein Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA).

Patientendaten, die nicht in medico® hinterlegt waren, wurden über die Datenbank des Transplantbüros des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben sowie über Einsicht in die Papierakte des Patienten.

Der jeweilige AHI der Patienten wurde im Rahmen der oben genannten, vorausgegangenen Studie in einer Polysomnographieuntersuchung gemessen und in unsere Studie übernommen.

Die Polysomnographie umfasst die Aufzeichnung von Atemfluss, Atmungsanstrengung, Sauerstoffsättigung, Körperlage sowie ein Langzeit-EKG, die Ableitung der Hirnströme (Elektroenzephalogramm = EEG), die Messung der Augenbewegungen (Elektrookulogramm) und der Muskelaktivität (Elektromyogramm).

Der AHI ergibt sich aus der Summe der Atemstillstände (Apnoen) und Zuständen verminderten Atemflusses (Hypopnoen) pro Stunde Schlaf. Definitionsgemäß gilt ein AHI ≥ 5 als pathologisch.

Nierentransplantierte Patienten werden in der Medizin als homogene Gruppe wahrgenommen. Studien mit nierentransplantierten Probanden betrachten diese ebenfalls häufig als Einheit. In dieser Arbeit wird daher zunächst bei jedem Parameter die Gesamtheit der nierentransplantierten Patienten als Gesamtkohorte betrachtet. Im zweiten Schritt werden die Untersuchungen dann noch einmal für die leichen- und lebendnieren-transplantierten Patienten separat durchgeführt, da postmortale- und Lebendspenden, wie unter 1.3.4 beschrieben, unterschiedliche Voraussetzungen mit sich bringen.

2.4 Cystatin C

Ab dem 30.01.2013 erfolgte zur Bestimmung des Cystatin C im Zentrallabor eine Umstellung eines bislang nicht standardisierten Tests auf ein standardisiertes Testverfahren der Firma Siemens.

Siemens hatte den N Latex Cystatin C Assay an den IFCC-Standard angepasst. Durch die Anpassung des Assays ergab sich eine ca. 17 % höhere Wertelage für den gesamten Messbereich. Durch das Laboratorium der Universitätsklinik Düsseldorf wurde dementsprechend der Faktor 0,17 ermittelt, mit dem die Cystatin C-Werte des alten Tests an das neue Verfahren angepasst und die Werte umgerechnet werden konnten. Auf diese Weise war eine Vergleichbarkeit der Daten unabhängig vom Testverfahren gewährleistet. Dies ist vor Anfertigung der statistischen Auswertung erfolgt.

Die eGFR (estimated GFR) änderte sich nicht, da die Formel zur Berechnung der eGFR entsprechend mitkorrigiert wurde. Daher war hier keine Umrechnung notwendig.

Am 23.12.2013 erfolgte ein Wechsel auf den Immunoassay von Roche (CYSC2-

Assay). Da auch dieser Test gegen den IFCC-Standard kalibriert war, kam es zu keinen Änderungen der Cystatin C-Messwerte. Die berechneten eGFR-Werte blieben unverändert.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistik Version 25 für Windows. Metrische Variablen wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Testes auf Normalverteilung geprüft. Die nominalen Variablen wurden mittels der Standardabweichung beschrieben. Für metrische, unabhängige Variablen wurde der T-Test verwendet. Bei einem signifikanten Ergebnis wurde die Effektstärke Cohen's d berechnet. Cohen's $d < 0,5$ bedeutet einen kleinen, $d = 0,5-0,8$ einen mittelgradigen und $d > 0,8$ einen großen Effekt.

Beim T-Test handelt es sich um einen recht „robusten“ statistischen Test. Liegt ein ausreichend großer Stichprobenumfang vor, darf der T-Test auch bei fehlender Normalverteilung angewendet werden. Es kann allerdings zu Fehlentscheidungen kommen, wenn heterogene Varianzen und gleichzeitig sehr ungleiche Stichprobenumfänge vorliegen. Der Levene-Test testet die Varianzgleichheit und ist bei SPSS bereits im T-Test enthalten. Ist die Signifikanz $> 0,05$, wird die Nullhypothese, die von gleichen Varianzen in den Gruppen ausgeht, nicht verworfen. Je nach Ergebnis wird die zweiseitige Signifikanz im entsprechenden Feld „Varianzen sind gleich“ oder „Varianzen sind nicht gleich“ (= Welch-Test) abgelesen.

Bei jedem T-Test werden T' und df' angegeben. T' ist eine Prüfgröße, die aus den Mittelwerten, den Standardfehlern und der Stichprobengröße berechnet wird. df' bezeichnet die Freiheitsgrade, die das Aussehen der t-Verteilung bestimmen und somit auch festlegen, ab wann ein Wert signifikant wird.

Im Fall von Mehrfachmessungen wurde zur Vermeidung der Alphafehlerkumulierung die Bonferroni-Korrektur angewendet.

Bei fehlender Normalverteilung und nicht ausreichend großem Stichprobenumfang wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dieser nonparametrische Test bildet Ränge unter den zwei unabhängigen Stichproben und untersucht, ob sich deren zentralen Tendenzen unterscheiden. Das Vorzeichen des berechneten Z-Wertes zeigt die Richtung des Unterschiedes der beiden Gruppen an. Ein negatives Z bedeutet höhere Werte der zweiten Gruppe, ein positives Z höhere Werte der ersten Gruppe. Je weiter Z von Null entfernt ist, desto mehr unterscheiden sich die beiden Gruppen.

Zum Vergleich von mehreren Gruppen wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet und im Fall eines signifikanten Ergebnisses die Effektstärke r' berechnet. r' liegt immer zwischen 0 und 1.

Der Zusammenhang zwischen den getesteten Variablen wird je nach Höhe des r' interpretiert:

$r < 0,3$ schwacher Zusammenhang

$0,3 \leq r < 0,5$ mittelgroßer Zusammenhang

$r \geq 0,5$ starker Zusammenhang

Bei nicht parametrischen Tests wurden anstatt Mittelwert und Standardabweichung der Median und Interquartilsabstand angegeben.

Korrelationen wurden bei normalverteilten Daten mittels des Pearson Koeffizienten, bei nicht normalverteilten Daten anhand des Spearman Koeffizienten angegeben.

Ein p-Wert < 0,05 ist als statistisch signifikant definiert, ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 als Tendenz zur Signifikanz.

Bei Fragen zur Auswertung der erhobenen Daten wurde die Statistikberatung der Universität Düsseldorf in Anspruch genommen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Normalverteilung. Sie beinhaltet jeden erhobenen Parameter, unterteilt in die Gesamtkohorte, leichen- und lebendnierentransplantierte Patienten.

Parameter	Gesamtkohorte	Leichennieren-transplantierte	Lebendnieren-transplantierte
Apnoe-Hypopnoe-Index	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Krankenhausaufenthalt	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	Ø NV	Ø NV	NV
Kreatinin 2 Jahre nach NTX	Ø NV	NV	Ø NV
Kreatinin 3 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Kreatinin 4 Jahre nach NTX	Ø NV	NV	Ø NV
Kreatinin-GFR 1 Jahr nach NTX	Ø NV	NV	Ø NV
Kreatinin-GFR 2 Jahre nach NTX	NV	NV	NV
Kreatinin-GFR 3 Jahre nach NTX	NV	NV	Ø NV
Kreatinin-GFR 4 Jahre nach NTX	NV	NV	NV
Cystatin C 1 Jahr nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Cystatin C 2 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Cystatin C 3 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Cystatin C 4 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	NV
Cystatin C-GFR 1 Jahr nach NTX	NV	NV	NV
Cystatin C-GFR 2 Jahre nach NTX	NV	NV	NV
Cystatin C-GFR 3 Jahre nach NTX	NV	NV	NV
Cystatin C-GFR 4 Jahre nach NTX	NV	NV	NV
PI 1 Jahr nach NTX	NV	NV	Ø NV
PI 2 Jahre nach NTX	Ø NV	NV	Ø NV
PI 3 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
PI 4 Jahre nach NTX	NV	NV	NV
Antihypertensiva 2 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Antihypertensiva 3 Jahre nach NTX	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Kardiovaskuläre Ereignisse	Ø NV	Ø NV	Ø NV
Todesfälle	Ø NV	Ø NV	Ø NV

Tabelle 1: Normalverteilung der erhobenen Parameter für die Gesamtkohorte, leichen- und lebendnierentransplantierte Patienten.

Anmerkungen: NV = Normalverteilung; Ø NV = keine Normalverteilung

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik für die Gruppe der nierentransplantierten Patienten

3.1.1 Geschlechterverteilung

Die Kohorte der nierentransplantierten Patienten umfasst 120 Patienten und setzt sich aus 42 Frauen und 78 Männern zusammen.

Abb. 1 gibt einen Überblick über die Geschlechterverteilung.

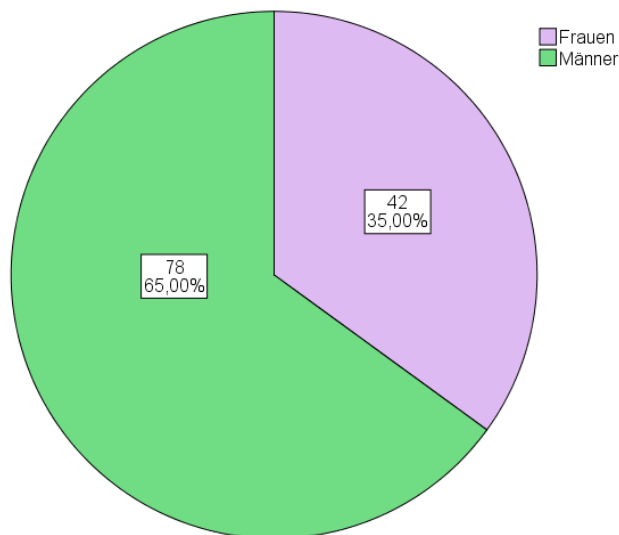


Abb. 1: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppe nierentransplantierter Patienten.

3.1.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung innerhalb der Kohorte zum Zeitpunkt der Polysomnographieuntersuchung reicht von 18–76 Jahren. Das mittlere Alter beträgt 49 Jahre, der Median liegt bei 50 Jahren.

Abb. 2 stellt die Altersverteilung dar.

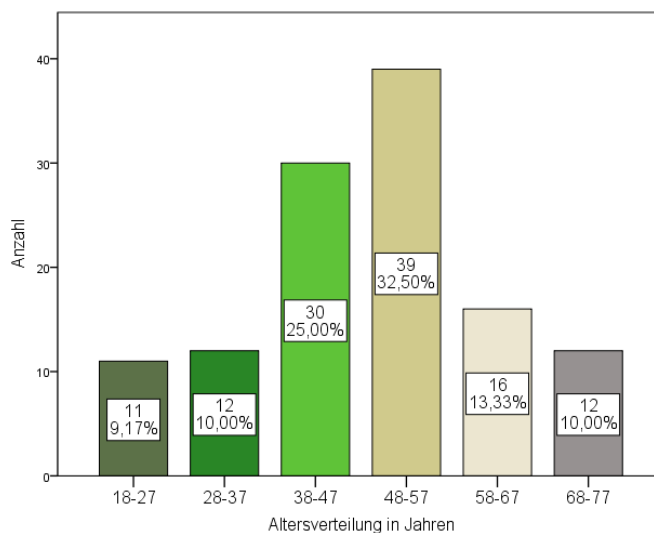


Abb. 2: Altersstufen der nierentransplantierten Patienten.

3.1.3 Leichen- und Lebendtransplantate

Wie in Abb. 3 wiedergegeben, erhielten 55 der 120 transplantierten Patienten ein Lebendtransplantat (45,83 %). 65 Patienten wurden leichennierentransplantiert (54,17 %).

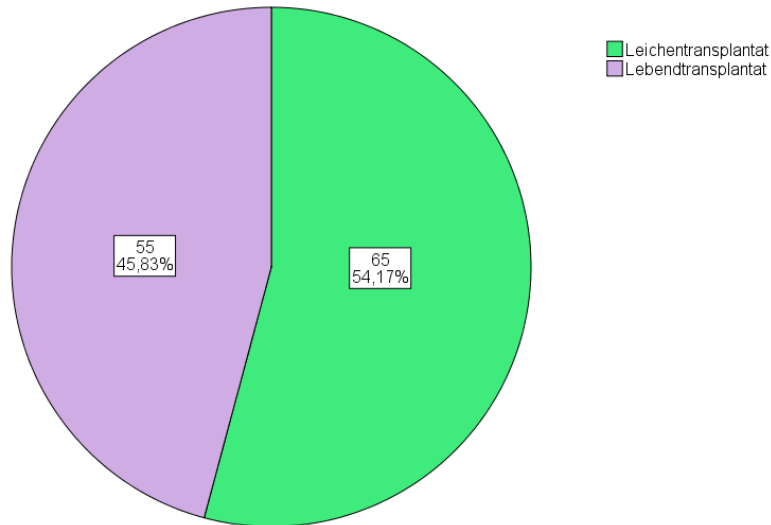


Abb. 3: Anteile der Leichen- und Lebendspenden an allen Nierentransplantaten.

3.1.4 Prävalenz der Schlafapnoe

64 der 120 nierentransplantierten Patienten (53,33 %) sind von einer SA betroffen. Bei 34 Probanden (28,33 %) ist die SA leichtgradig (AHI 5-14/h), bei 22 Patienten (18,33 %) mittelgradig (AHI 15-29/h) und bei 8 Probanden (6,67 %) schwer (AHI ≥ 30 /h) ausgeprägt. 53 Patienten (44,17 %) boten einen AHI < 5 /h und gelten definitionsmäßig als gesund. Bei 3 Patienten (2,5 %) konnte der AHI nicht gemessen werden. Abb. 4 veranschaulicht diese Verteilung.

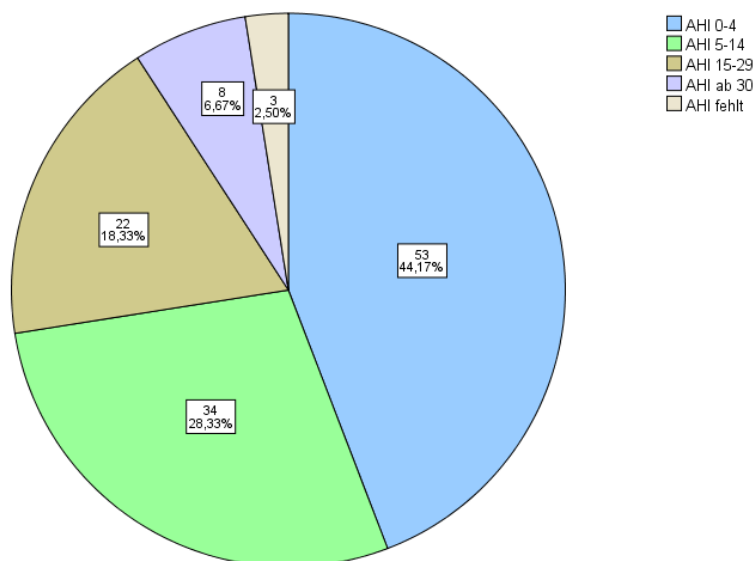


Abb. 4: Stufeneinteilung des Apnoe-Hypopnoe-Index.
Schweregrade der Schlafapnoe nierentransplantierten Patienten.

3.2 Deskriptive Statistik für die Patienten der Warteliste

3.2.1 Geschlechterverteilung

Die Warteliste umfasst 36 Patienten, aufgeteilt in 12 Frauen und 24 Männer.

Abb. 5 stellt die Geschlechterverteilung dar.

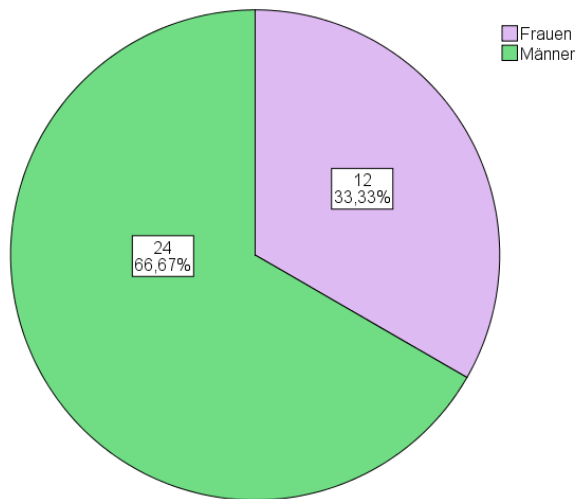


Abb. 5: Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppe auf der Warteliste.

3.2.2 Altersverteilung

Die Patienten der Warteliste waren zum Zeitpunkt ihrer Polysomnographie zwischen 25 und 77 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter beträgt 55, der Median 57 Jahre.

Abb. 6 zeigt die verschiedenen Altersstufen.

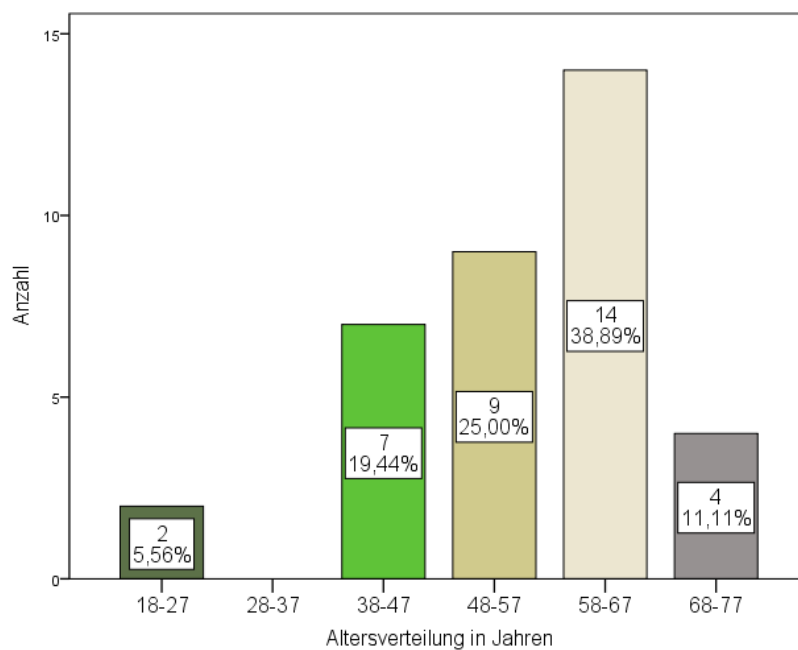


Abb. 6: Altersstufen der Patientengruppe auf der Warteliste

3.2.3 Prävalenz der Schlafapnoe

21 der 36 Patienten (58,33 %) der Warteliste leiden unter einer SA. Bei 10 Probanden (27,78 %) ist die SA leichtgradig (AHI 5-14/h), bei 6 Patienten (16,67 %) mittelgradig (AHI 15-29/h) und bei 5 Probanden (13,89 %) schwer (AHI ≥ 30 /h) ausgeprägt. Mit einem AHI < 5 /h gelten 10 Probanden (27,78 %) als gesund. Bei 5 Patienten (13,89 %) war eine Messung des AHI nicht möglich. Abb. 7 veranschaulicht die Verteilung der Schweregrade.

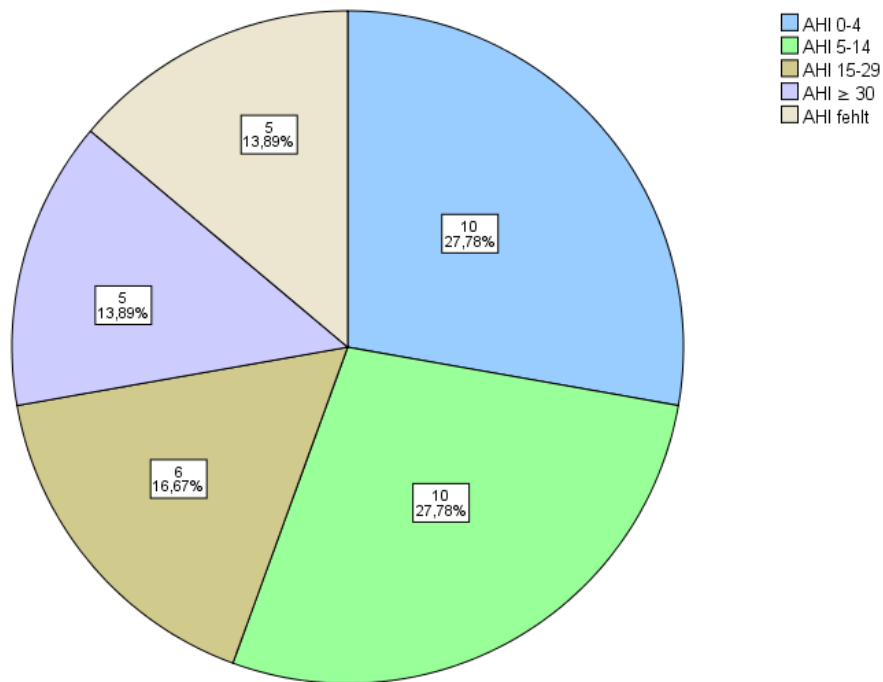


Abb. 7: Stufeneinteilung des Apnoe-Hypopnoe-Index.
Schweregrade der Schlafapnoe bei den Patienten auf der Warteliste.

3.3 Analytische Statistik

3.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Nierentransplantation

Es wurde die Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes im Rahmen der Nierentransplantation erhoben. Bei Betrachtung der Gesamtheit aller nierentransplantierten Patienten beträgt die mittlere stationäre Liegedauer 21 Tage. Patienten, die eine Leichennierenspende erhielten, befanden sich durchschnittlich 23 Tage, Patienten mit einer Lebendnierenspende 19 Tage in stationärer Behandlung.

Tabelle 2 gibt über die Liegezeiten der drei oben genannten Gruppen einen Überblick.

Krankenhausaufenthalt in Tagen	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamtkohorte	118	10	90	21,15	14,41
Leichennierentransplantierte	63	12	90	23,35	17,45
Lebendnierentransplantierte	55	10	69	18,64	9,42

Tabelle 2: Stationäre Liegedauer für die Gesamtkohorte, leichen- und lebendnieren-transplantierte Patienten.

Es wurde ein möglicher Einfluss der SA auf die stationäre Behandlungsdauer untersucht.

Die Daten sind nicht normalverteilt. Bei ausreichend großem Stichprobenumfang darf der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet werden. Im Fall eines signifikanten Ergebnisses im T-Test wurde zur Prüfung der Effektstärke Cohen's d als Effektgröße berechnet.

Die Gesamtkohorte der transplantierten Patienten weist bei bestehender SA eine signifikant längere mittlere Liegedauer von insgesamt 24 Tagen gegenüber der Gruppe ohne SA mit einer mittleren Aufenthaltsdauer von 18 Tagen auf ($p = 0,019$).

Cohen's d beträgt 0,53. Der Zusammenhang zwischen einer SA und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ist als mittelgroß einzustufen.

In der Gruppe der Leichennierentransplantierten blieben Patienten mit SA durchschnittlich 27 Tage, ohne SA 19 Tage in stationärer Behandlung. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,047$).

Cohen's d beträgt 0,61. Auch für Empfänger eines Leichentransplantats besteht ein mittelgroßer Zusammenhang zwischen einer SA und der stationären Behandlungsdauer.

Die beschriebene Tendenz wird bei den lebendnierentransplantierten Patienten ebenfalls festgestellt (SA: 20 Tage, keine SA: 17 Tage), das Signifikanzniveau wird hier nicht erreicht.

Die Tabellen 3-8 sowie die Abb. 8 geben die genannten Ergebnisse wieder.

	SA (ja/nein)	n	Mittelwert	Standardabweichung
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	ja	62	24,08	18,29
	nein	53	18,04	7,24

Tabelle 3: Mittlere Liegedauer der Gesamtkohorte mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: SA = Schlafapnoe.

	T	df	Sig. (2-seitig)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	-2,392	82,178	0,019**

Tabelle 4: T-Test für unabhängige Stichproben.

Unterschiede in der stationären Liegedauer der Gesamtkohorte, abhängig vom Vorliegen einer Schlafapnoe.

Anmerkungen: T = Prüfgröße mit df = Freiheitsgraden.

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

	SA (ja/nein)	n	Mittelwert	Standard-abweichung
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	ja	35	27,14	21,81
	nein	25	18,96	7,89

Tabelle 5: Mittlere Liegedauer nach Leichennierentransplantation mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: SA = Schlafapnoe.

	T	df	Sig. (2-seitig)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	2,04	45,43	0,047**

Tabelle 6: T-Test für unabhängige Stichproben. Unterschiede in der stationären Liegedauer nach Leichennierentransplantation, abhängig vom Vorliegen einer Schlafapnoe.

Anmerkungen: T = Prüfgröße mit df = Freiheitsgraden.

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

	SA (ja/nein)	n	Mittelwert	Standard-abweichung
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	ja	27	20,11	11,57
	nein	28	17,21	6,65

Tabelle 7: Mittlere Liegedauer nach Lebendnierentransplantation mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: SA = Schlafapnoe.

	T	df	Sig. (2-seitig)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	-1,14	53	0,258

Tabelle 8: T-Test für unabhängige Stichproben. Unterschiede in der Liegedauer nach Lebendnierentransplantation, abhängig vom Vorliegen einer Schlafapnoe.

Anmerkungen: T = Prüfgröße mit df = Freiheitsgraden.

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

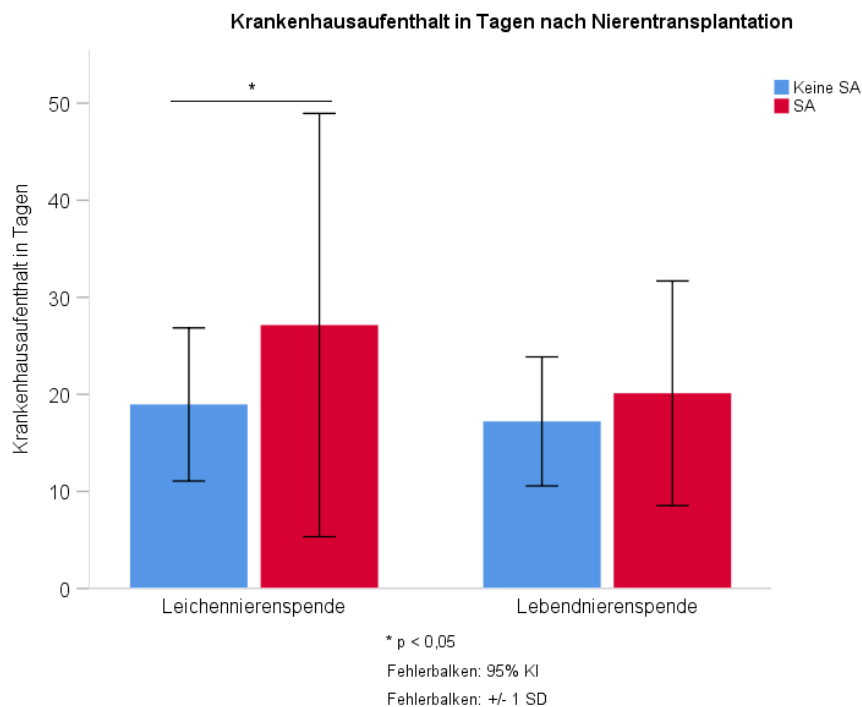


Abb. 8: Stationäre Verweildauer nach Leichen- und Lebendnierentransplantation mit und ohne diagnostizierter Schlafapnoe der Empfänger.

Anmerkungen: KI = Konfidenzintervall. SD = Standardabweichung.

3.3.2 Anzahl der verordneten Antihypertensiva zum Zeitpunkt von zwei und drei Jahren nach Nierentransplantation

Anhand der Arztbriefe wurde die Anzahl der verordneten Antihypertensiva zum Zeitpunkt von zwei und drei Jahren nach erfolgter Nierentransplantation erhoben. Die Daten sind nicht normalverteilt. Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer SA und der Anzahl der Antihypertensiva vorliegt.

Nach zwei Jahren erhielten die Patienten zwischen null und vier Blutdruckmedikamente. Es bestand kein Unterschied darin, ob die Probanden eine Leichen- oder Lebendnierenspende erhalten haben.

Ein Jahr später hat sich die Medikamentenanzahl in der Gruppe der

lebendnierentransplantierten Patienten nicht geändert (Minimum = 0, Maximum = 4). Die leichennierentransplantierten Patienten erhielten zwischen 0 und 6 Blutdruckmedikamenten.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorliegens einer SA festgestellt.

Tabelle 9 stellt die Mittelwerte für die Gesamtheit aller transplantierten Patienten sowie für die Leichen- und Lebendtransplantat-Empfänger jeweils mit und ohne diagnostizierter SA dar.

Messzeitpunkte der Parameter	SA (ja/nein)	n	Gesamtkohorte	n	Leichennieren-transplantierte	n	Lebendnieren-transplantierte	s/ns
Antihypertensiva 2 Jahre nach NTX	ja	44	2,30 ± 1,23	23	2,17 ± 1,30	21	2,43 ± 1,17	ns
	nein	41	2,20 ± 1,29	20	2,45 ± 1,28	21	1,95 ± 1,28	
Antihypertensiva 3 Jahre nach NTX	ja	40	2,40 ± 1,26	21	2,24 ± 1,45	19	2,58 ± 1,02	ns
	nein	39	2,36 ± 1,31	17	2,71 ± 1,40	22	2,09 ± 1,19	

Tabelle 9: Anzahl der verordneten Antihypertensiva zum Zeitpunkt von zwei und drei Jahren nach NTX für die Gesamtkohorte, leichen- und lebendnierentransplantierte Patienten, jeweils mit und ohne diagnostizierter Schlafapnoe.

Anmerkungen: SA = Schlafapnoe. NTX = Nierentransplantation. s = signifikant. ns = nicht signifikant.

3.3.3 Nierenparameter von leichen- und lebendnierentransplantierten Patienten im Follow Up über 4 Jahre

Im Rahmen des Follow Up wurden die Serumwerte für Kreatinin, Kreatinin-Clearance (Kreatinin-GFR), Cystatin C und Cystatin C-Clearance (Cystatin C-GFR) zum Zeitpunkt von einem, zwei, drei und vier Jahren nach Nierentransplantation erhoben.

Die Tabellen 10-13 sowie Abb. 9-12 zeigen den Verlauf der einzelnen Parameter für die Gesamtkohorte, die Leichen- und die Lebendnierentransplantierten.

Messzeitpunkte des Kreatinins (mg/dl)	Gesamtkohorte	Leichennieren-transplantierte	Lebendnieren-transplantierte
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	1,62 ± 0,63	1,64 ± 0,65	1,60 ± 0,61
Kreatinin 2 Jahre nach NTX	1,57 ± 0,61	1,58 ± 0,59	1,55 ± 0,63
Kreatinin 3 Jahre nach NTX	1,60 ± 0,60	1,66 ± 0,61	1,55 ± 0,59
Kreatinin 4 Jahre nach NTX	1,64 ± 0,63	1,69 ± 0,68	1,61 ± 0,60

Tabelle 10: Kreatinin-Mittelwerte der Gesamtkohorte, leichen- und lebendnieren-transplantierten Patienten mit und ohne SA zum Zeitpunkt von 1-4 Jahren nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation

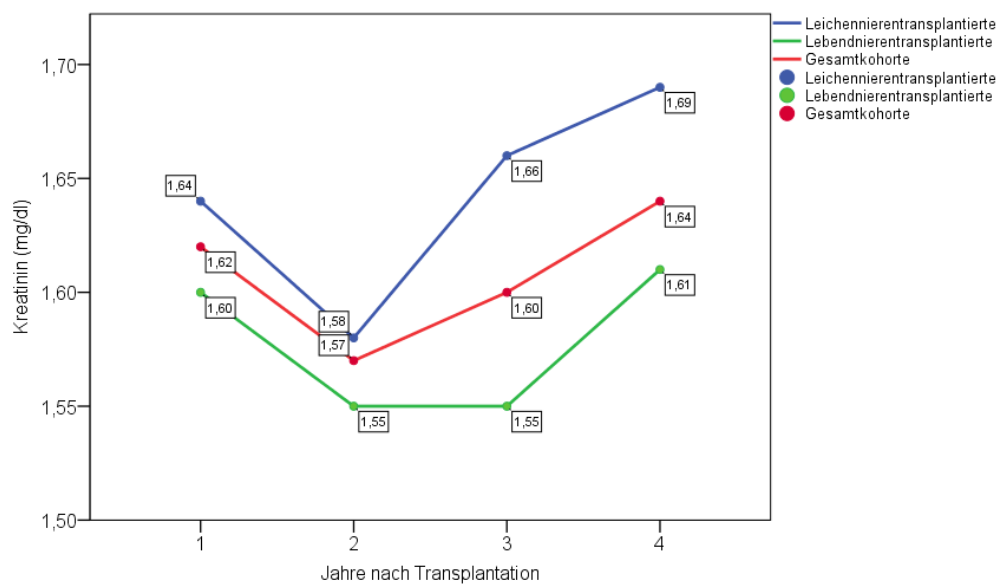


Abb. 9: Verlauf der Kreatininwerte nach NTX

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation

Messzeitpunkte der GFR (ml/min)	Gesamtkohorte	Leichennieren-transplantierte	Lebendnieren-transplantierte
Kreatinin-GFR 1 Jahr nach NTX	48,14 ± 16,45	46,39 ± 16,92	49,78 ± 15,99
Kreatinin-GFR 2 Jahre nach NTX	50,64 ± 17,78	49,27 ± 18,70	52,05 ± 16,90
Kreatinin-GFR 3 Jahre nach NTX	49,49 ± 17,54	47,35 ± 18,89	51,43 ± 16,18
Kreatinin-GFR 4 Jahre nach NTX	50,08 ± 17,68	48,28 ± 19,16	51,33 ± 16,70

Tabelle 11: Kreatinin GFR-Mittelwerte der Gesamtkohorte, leichen- und lebendnieren-transplantierten Patienten mit und ohne SA zum Zeitpunkt von 1-4 Jahren nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

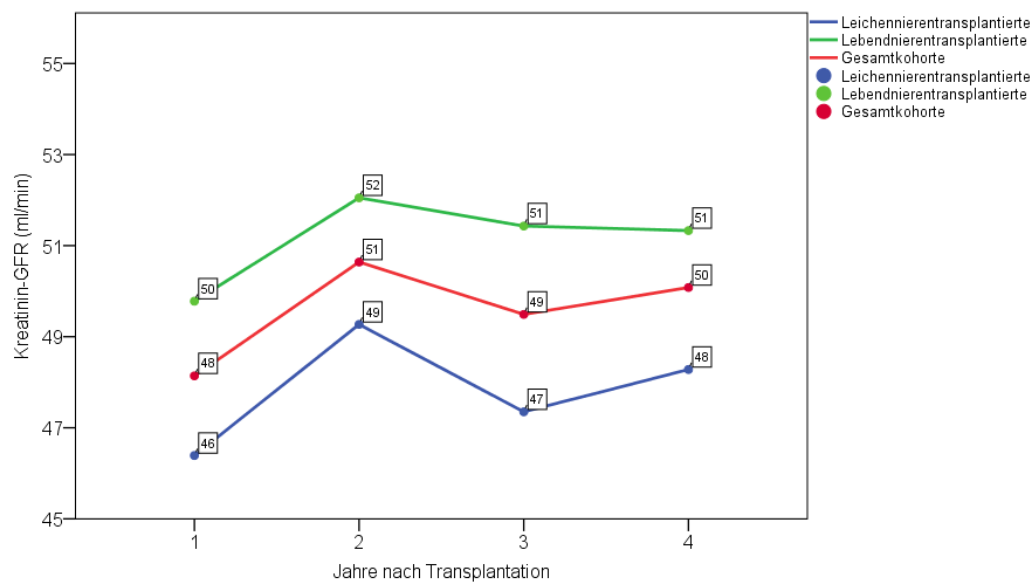


Abb. 10: Verlauf der Kreatinin-GFR-Werte nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation

Messzeitpunkte des Cystatin C (mg/dl)	Gesamtkohorte	Leichennieren-transplantierte	Lebendnieren-transplantierte
Cystatin C 1 Jahr nach NTX	1,82 ± 0,61	1,92 ± 0,65	1,73 ± 0,57
Cystatin C 2 Jahre nach NTX	1,76 ± 0,60	1,83 ± 0,67	1,69 ± 0,51
Cystatin C 3 Jahre nach NTX	1,76 ± 0,64	1,91 ± 0,80	1,61 ± 0,41
Cystatin C 4 Jahre nach NTX	1,73 ± 0,58	1,86 ± 0,68	1,63 ± 0,48

Tabelle 12: Cystatin C-Mittelwerte der Gesamtkohorte, leichen- und lebendnieren-transplantierten Patienten mit und ohne SA zum Zeitpunkt von 1-4 Jahren nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

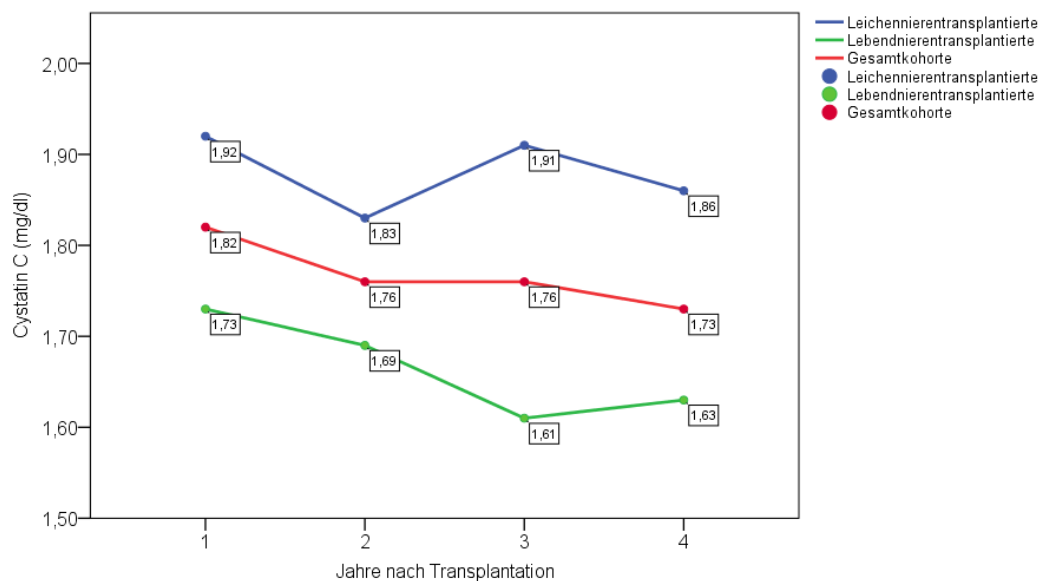


Abb. 11: Verlauf der Cystatin C-Werte nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

Messzeitpunkte der GFR (ml/min)	Gesamtkohorte	Leichennieren-transplantierte	Lebendnieren-transplantierte
Cystatin C-GFR 1 Jahr nach NTX	49,75 ± 16,42	45,98 ± 14,38	53,26 ± 17,56
Cystatin C-GFR 2 Jahre nach NTX	50,78 ± 17,88	47,40 ± 17,16	54,07 ± 18,16
Cystatin C-GFR 3 Jahre nach NTX	49,83 ± 18,17	45,11 ± 19,30	54,20 ± 16,08
Cystatin C-GFR 4 Jahre nach NTX	47,34 ± 17,45	42,59 ± 18,24	50,87 ± 16,18

Tabelle 13: Cystatin C-GFR-Mittelwerte der Gesamtkohorte, leichen- und lebendnieren-transplantierten Patienten mit und ohne SA zum Zeitpunkt von 1-4 Jahren nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

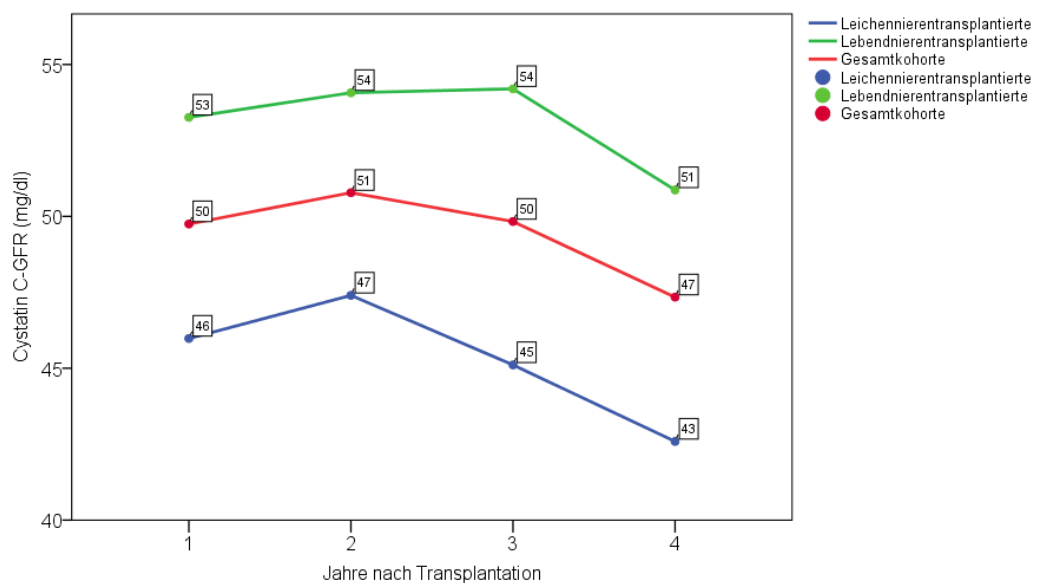


Abb. 12: Verlauf der Cystatin C-GFR-Werte nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

3.3.4 Nierenparameter nach Transplantation bei Schlafapnoe

Es wurden mögliche Unterschiede zwischen den Nierenwerten von Patienten mit und ohne SA untersucht.

Initial wurde die Gesamtheit aller transplantierten Patienten betrachtet. Im Anschluss wurden die Messwerte der leichen- und lebendnierentransplantierten Patienten separat untersucht.

Es erfolgte eine Unterteilung der obengenannten Gruppen in Probanden ohne SA ($AHI < 5/h$) und mit SA ($AHI \geq 5/h$).

In der Gesamtkohorte zeigten sich bei Patienten mit vorliegender SA ($AHI \geq 5/h$) zu allen vier Messzeitpunkten höhere Kreatinin- und niedrigere Kreatinin-GFR-Werte als bei den Probanden ohne SA. Bei Vorliegen einer großen Stichprobe, ähnlicher Stichprobengröße beider Gruppen und keinen extremen Ausreißern kann trotz fehlender Normalverteilung der T-Test angewendet werden.

Im ersten Jahr nach Transplantation ist der Mittelwertunterschied zwischen den Gruppen für den Kreatininwert signifikant ($p = 0,038$). Cohen's d beträgt 0,50.

Die Effektstärke des AHI auf das Kreatinin zu diesem Zeitpunkt ist dementsprechend mittelgroß.

Zum Zeitpunkt von vier Jahren nach Nierentransplantation besteht zwischen den Kreatininwerten beider Gruppen ein Unterschied mit Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,081$).

Die Tabellen 14 und 15 stellen die Mittelwerte sowie das Ergebnis des T-Testes für die Kreatininwerte dar.

Messzeitpunkte der Parameter	SA (ja/nein)	n	Mittelwert	Standard-abweichung	s/ns/ts
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	ja	49	1,75	0,78	s (p = 0,038)
	nein	43	1,48	0,39	
Kreatinin 2 Jahre nach NTX	ja	45	1,61	0,71	ns
	nein	40	1,52	0,5	
Kreatinin 3 Jahre nach NTX	ja	43	1,69	0,75	ns
	nein	39	1,50	0,38	
Kreatinin 4 Jahre nach NTX	ja	37	1,76	0,82	ts (p= 0,081)
	nein	33	1,51	0,29	
Kreatinin-GFR 1 Jahr nach NTX	ja	49	47,02	19,18	ns
	nein	43	49,91	13,17	
Kreatinin-GFR 2 Jahre nach NTX	ja	45	51,60	20,05	ns
	nein	40	49,90	15,44	
Kreatinin-GFR 3 Jahre nach NTX	ja	43	50,09	21,08	ns
	nein	39	49,21	13,12	
Kreatinin-GFR 4 Jahre nach NTX	ja	37	49,51	21,83	ns
	nein	33	50,67	12,11	
Cystatin C 1 Jahr nach NTX	ja	42	1,90	0,74	ns
	nein	38	1,72	0,44	
Cystatin C 2 Jahre nach NTX	ja	43	1,71	0,60	ns
	nein	40	1,81	0,60	
Cystatin C 3 Jahre nach NTX	ja	38	1,74	0,70	ns
	nein	37	1,75	0,56	
Cystatin C 4 Jahre nach NTX	ja	36	1,83	0,72	ns
	nein	31	1,63	0,36	
Cystatin C-GFR 1 Jahr nach NTX	ja	42	49,10	18,68	ns
	nein	38	50,76	14,13	
Cystatin C-GFR 2 Jahre nach NTX	ja	43	53,77	19,66	ns
	nein	40	47,98	15,70	
Cystatin C-GFR 3 Jahre nach NTX	ja	38	52,08	21,85	ns
	nein	37	48,32	12,97	
Cystatin C-GFR 4 Jahre nach NTX	ja	36	46,67	20,28	ns
	nein	31	47,97	14,10	

Tabelle 14: Kreatinin-, Kreatinin-GFR-, Cystatin C- und Cystatin C-GFR-Mittelwerte der Gesamtkohorte mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. SA = Schlafapnoe. s = signifikant; ns = nicht signifikant; ts = Tendenz zur Signifikanz.

Messzeitpunkte des Kreatinins (mg/dl)	T	df	Sig. (2-seitig)
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	2,108	72,328	0,038**
Kreatinin 2 Jahre nach NTX	0,695	78,878	0,489
Kreatinin 3 Jahre nach NTX	1,424	63,184	0,159
Kreatinin 4 Jahre nach NTX	1,782	46,087	0,081*

Tabelle 15: T-Test für unabhängige Stichproben.

**Unterschiede der Kreatininwerte 1-4 Jahre nach NTX,
abhängig vom Vorliegen einer Schlafapnoe.**

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. T = Prüfgröße mit df = Freiheitsgraden.

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Bei Mehrfachmessungen im Rahmen des Follow-Up (Jahre 1 – 4) wird für alle Nierenwerte die Bonferroni-Korrektur angewendet. Nach der Korrektur wird das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die Schwere der SA ebenfalls einen Einfluss auf das Kreatinin zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTX hat. Es wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test unter Angabe der Mediane zum Vergleich der einzelnen AHI-Gruppen durchgeführt. Mit einem $AHI < 5$ gelten die Probanden als gesund. Ein $AHI \geq 5$ und < 15 definiert eine leichte, ein $AHI \geq 15$ und < 30 eine mittelschwere und ein $AHI \geq 30$ eine schwere SA.

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Mediane, abhängig vom Schweregrad der SA.

	N	Median	Interquartilsabstand
AHI 0-4,9	43	1,40	0,60
AHI 5-14,9	24	1,70	0,98
AHI 15-29,9	19	1,60	0,60
AHI ab 30	6	2,15	1,58

Tabelle 16: Kreatininwerte zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Nierentransplantation unterteilt nach Schweregraden der Schlafapnoe.

Anmerkungen: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index

Die Probanden ohne SA weisen den niedrigsten Kreatininwert auf, den höchsten Wert zeigen die Patienten mit schwerer SA, gefolgt von den Probanden mit leichter SA. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte im Kruskal-Wallis-Test nicht nachgewiesen werden ($p = 0,1$).

Eine durchgeführte Korrelationsanalyse ergab in der Gesamtkohorte eine Tendenz zur Signifikanz hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem AHI und der Höhe des Kreatinins zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTX ($p = 0,081$).

Leichennierentransplantierte Patienten

Nach der Unterteilung der Kohorte in leichen- und lebendnierentransplantierte Patienten waren die einzelnen Stichproben für die Durchführung des T-Testes bei fehlender Normalverteilung zu klein. Es wurde bei geringerer Störanfälligkeit in kleinen Gruppen und besserer Vergleichbarkeit zu anderen Studien die Korrelationsanalyse angewendet.

Tabelle 17 zeigt die Mittelwerte der Nierenparameter für die leichennierentransplantierten Patienten sowie den erreichten Signifikanzwert aus der Korrelationsanalyse.

Messzeitpunkte der Parameter	SA (ja/nein)	n	Mittelwert	Standard-abweichung	s/ns/ts
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	ja	24	1,83	0,79	s (p = 0,012)
	nein	19	1,43	0,39	
Kreatinin 2 Jahre nach NTX	ja	23	1,60	0,63	ns
	nein	19	1,56	0,59	
Kreatinin 3 Jahre nach NTX	ja	22	1,77	0,72	ns
	nein	16	1,51	0,43	
Kreatinin 4 Jahre nach NTX	ja	17	1,84	0,84	ns
	nein	11	1,46	0,25	
Kreatinin-GFR 1 Jahr nach NTX	ja	24	44,21	19,07	s (p = 0,033)
	nein	19	50,00	14,76	
Kreatinin-GFR 2 Jahre nach NTX	ja	23	50,04	19,46	ns
	nein	19	48,89	19,11	
Kreatinin-GFR 3 Jahre nach NTX	ja	22	46,59	21,04	ns
	nein	16	49,06	16,93	
Kreatinin-GFR 4 Jahre nach NTX	ja	17	47,18	21,91	ns
	nein	11	49,64	15,93	
Cystatin C 1 Jahr nach NTX	ja	20	2,06	0,81	ts (p = 0,067)
	nein	17	1,75	0,40	
Cystatin C 2 Jahre nach NTX	ja	21	1,77	0,61	ns
	nein	19	1,88	0,75	
Cystatin C 3 Jahre nach NTX	ja	20	1,90	0,80	ns
	nein	15	1,89	0,81	
Cystatin C 4 Jahre nach NTX	ja	17	1,97	0,83	ns
	nein	11	1,74	0,38	
Cystatin C-GFR 1 Jahr nach NTX	ja	20	44,50	17,00	s (p = 0,040)
	nein	17	47,71	11,63	
Cystatin C-GFR 2 Jahre nach NTX	ja	21	50,05	17,93	ns
	nein	19	45,00	16,93	
Cystatin C-GFR 3 Jahre nach NTX	ja	20	47,25	22,71	ns
	nein	15	43,60	13,70	
Cystatin C-GFR 4 Jahre nach NTX	ja	17	42,82	21,99	ns
	nein	11	41,36	12,11	

Tabelle 17: Kreatinin-, Kreatinin-GFR-, Cystatin C- und Cystatin C-GFR-Mittelwerte der leichennierentransplantierten Patienten mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. s = signifikant; ns = nicht signifikant; ts = Tendenz zur Signifikanz.

Der AHI wurde gegen Kreatinin und Cystatin C sowie gegen die Kreatinin GFR und Cystatin C GFR korreliert. Wie in Tabelle 18 dargestellt, liegt ein signifikantes Ergebnis zum Zeitpunkt von einem Jahr für die Korrelation AHI - Kreatinin ($p = 0,012$, Korrelationskoeffizient $0,379$ = mittelgroßer, positiver Zusammenhang), AHI - Kreatinin-GFR ($p = 0,033$, Korrelationskoeffizient $-0,327$ = mittelgroßer, negativer Zusammenhang) und AHI – Cystatin C-GFR ($p = 0,040$, Korrelationskoeffizient $-0,340$ = mittelgroßer, negativer Zusammenhang) vor.

Eine Tendenz zur Signifikanz besteht für die Korrelation AHI – Cystatin C ($p = 0,067$).

Korrelationen nach Spearman		Apnoe-Hypopnoe-Index
Apnoe-Hypopnoe-Index	Korrelationskoeffizient	1,000
	Sig. (2-seitig)	
	n	62
Kreatinin (mg/dl) 1 Jahr nach NTX	Korrelationskoeffizient	0,379
	Sig. (2-seitig)	0,012**
	n	43
Cystatin C (mg/dl) 1 Jahr nach NTX	Korrelationskoeffizient	0,304
	Sig. (2-seitig)	0,067*
	n	37
Kreatinin-GFR (ml/min) 1 Jahr nach NTX	Korrelationskoeffizient	-0,33
	Sig. (2-seitig)	0,033**
	n	43
Cystatin C-GFR (ml/min) 1 Jahr nach NTX	Korrelationskoeffizient	-0,340
	Sig. (2-seitig)	0,040**
	n	37

Tabelle 18: Korrelationen zwischen AHI und Nierenparametern zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Leichennierentransplantation.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation

** $p < 0,1$; * $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Abb. 13 bis 16 geben die Ergebnisse der Korrelationen zwischen AHI und Nierenparametern wieder.

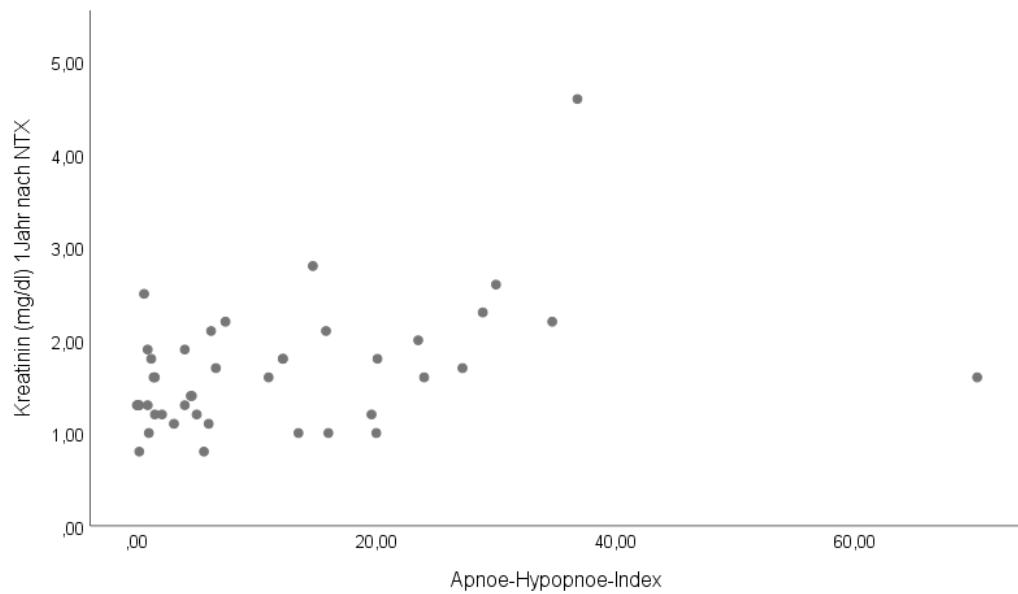


Abb. 13: Korrelation zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index und dem Kreatinin zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Leichennierentransplantation.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation

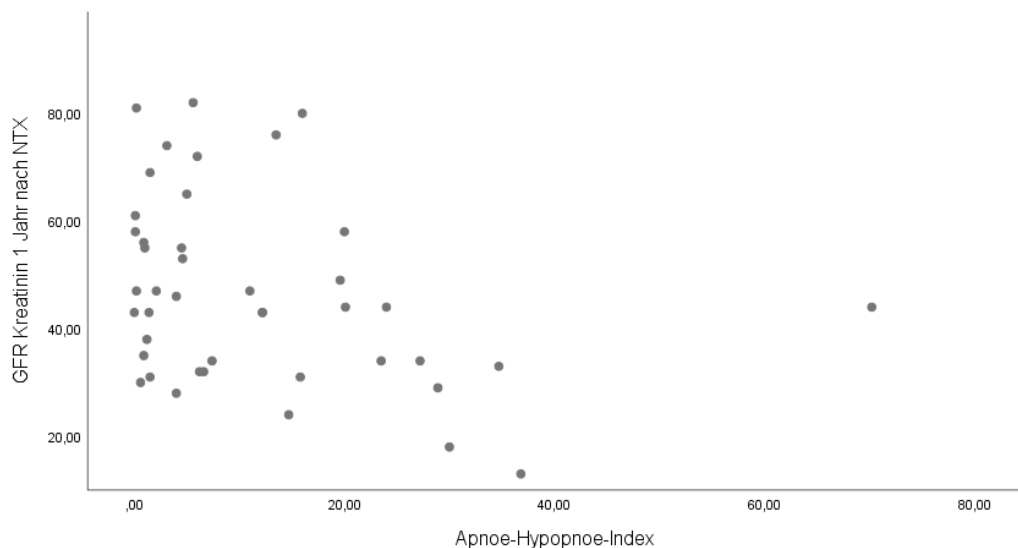


Abb. 14: Korrelation zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index und der Kreatinin-GFR zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Leichennierentransplantation.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

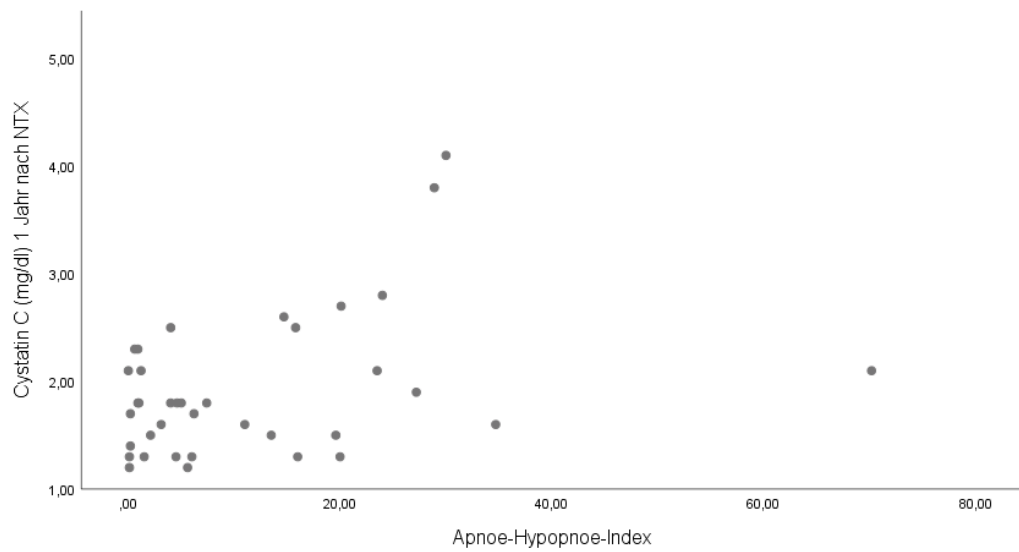


Abb. 15: Korrelation zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index und dem Cystatin C zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Leichennierentransplantation.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

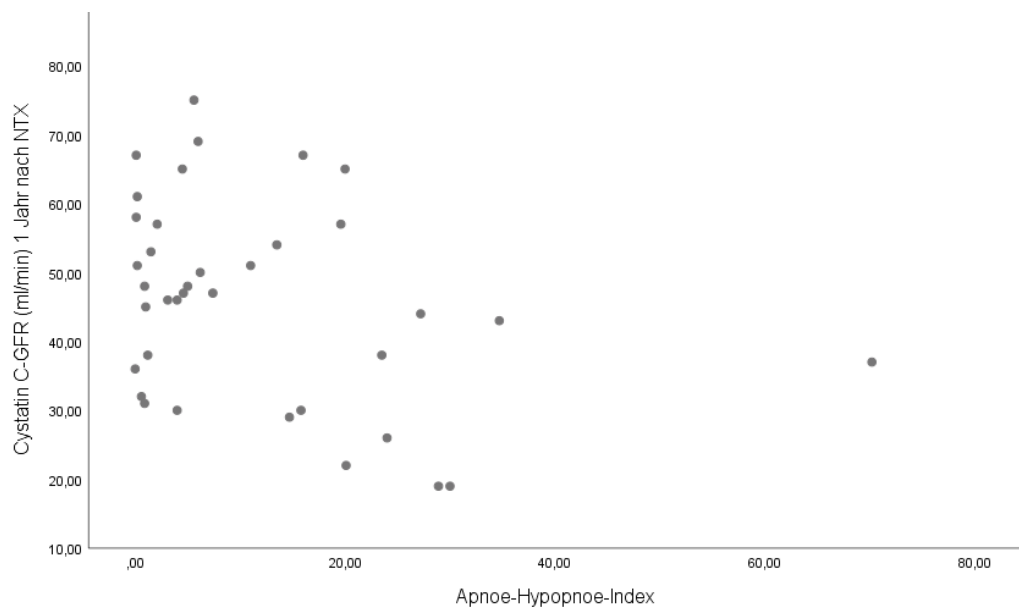


Abb. 16: Korrelation zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index und der Cystatin C-GFR zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Leichennierentransplantation.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

Lebendnierentransplantierte Patienten

In der Gruppe der lebendnierentransplantierten Patienten bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Nierenfunktion der Probanden mit und ohne SA.

Tabelle 19 gibt einen Überblick zu den Mittelwerten der erhobenen Parameter.

Messzeitpunkte der Parameter	SA (ja/nein)	n	Mittelwert	Standard-abweichung	s/ns
Kreatinin 1 Jahr nach NTX	ja	25	1,67	0,77	ns
	nein	24	1,52	0,39	
Kreatinin 2 Jahre nach NTX	ja	22	1,62	0,80	ns
	nein	21	1,48	0,41	
Kreatinin 3 Jahre nach NTX	ja	21	1,60	0,78	ns
	nein	23	1,50	0,34	
Kreatinin 4 Jahre nach NTX	ja	20	1,70	0,80	ns
	nein	22	1,53	0,31	
Kreatinin-GFR 1Jahr nach NTX	ja	25	49,72	19,28	ns
	nein	24	49,83	12,08	
Kreatinin-GFR 2 Jahre nach NTX	ja	22	53,23	20,98	ns
	nein	21	50,81	11,59	
Kreatinin-GFR 3 Jahre nach NTX	ja	21	53,76	20,98	ns
	nein	23	49,30	10,08	
Kreatinin-GFR 4 Jahre nach NTX	ja	20	51,50	22,12	ns
	nein	22	51,18	10,09	
Cystatin C 1 Jahr nach NTX	ja	22	1,75	0,65	ns
	nein	21	1,70	0,48	
Cystatin C 2 Jahre nach NTX	ja	22	1,65	0,59	ns
	nein	21	1,74	0,43	
Cystatin C 3 Jahre nach NTX	ja	18	1,57	0,53	ns
	nein	22	1,65	0,29	
Cystatin C 4 Jahre nach NTX	ja	19	1,70	0,60	ns
	nein	20	1,57	0,34	
Cystatin C-GFR 1 Jahr nach NTX	ja	22	53,27	19,53	ns
	nein	21	53,24	15,72	
Cystatin C-GFR 2 Jahre nach NTX	ja	22	57,32	20,98	ns
	nein	21	50,67	14,37	
Cystatin C-GFR 3 Jahre nach NTX	ja	18	57,44	20,11	ns
	nein	22	51,55	11,68	
Cystatin C-GFR 4 Jahre nach NTX	ja	19	50,11	18,53	ns
	nein	20	51,60	14,05	

Tabelle 19: Kreatinin-, Kreatinin-GFR-, Cystatin C- und Cystatin C-GFR-Mittelwerte der lebendnierentransplantierten Patienten mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. SA = Schlafapnoe. s = signifikant. ns = nicht signifikant.

3.3.5 Pulsatilitätsindex

Es wurde der PI zum Zeitpunkt von ein, zwei, drei und vier Jahren nach Transplantation untersucht. Die Tabellen 20-22 sowie die Abb. 17 stellen die PI-Mittelwerte der einzelnen Jahre für die Gesamtkohorte sowie für die Leichen- und Lebendspendenempfänger separat dar.

Die leichennierentransplantierten Patienten haben zu allen vier Zeitpunkten im Mittel einen höheren PI als die Probanden, die eine Lebendspende erhalten haben.

Gesamtkohorte	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
PI 1 Jahr nach NTX	98	0,99	2,33	1,43	0,29
PI 2 Jahre nach NTX	83	1,01	2,3	1,45	0,28
PI 3 Jahre nach NTX	83	1,01	2,63	1,52	0,31
PI 4 Jahre nach NTX	69	0,93	2,57	1,51	0,37

Tabelle 20: Pulsatilitätsindex der Gesamtkohorte 1-4 Jahre nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

Leichennieren-trans-plantierte	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
PI 1 Jahr nach NTX	51	1,00	2,07	1,48	0,29
PI 2 Jahre nach NTX	42	1,01	2,30	1,51	0,32
PI 3 Jahre nach NTX	40	1,07	2,17	1,53	0,29
PI 4 Jahre nach NTX	29	0,98	2,50	1,52	0,36

Tabelle 21: Pulsatilitätsindex der leichennierentransplantierten Patienten 1-4 Jahre nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

Lebendnieren-trans-plantierte	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
PI 1 Jahr nach NTX	47	0,99	2,33	1,38	0,29
PI 2 Jahre nach NTX	41	1,02	1,93	1,39	0,21
PI 3 Jahre nach NTX	43	1,01	2,63	1,50	0,33
PI 4 Jahre nach NTX	40	0,93	2,57	1,50	0,38

Tabelle 22: Pulsatilitätsindex der lebendnierentransplantierten Patienten 1-4 Jahre nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

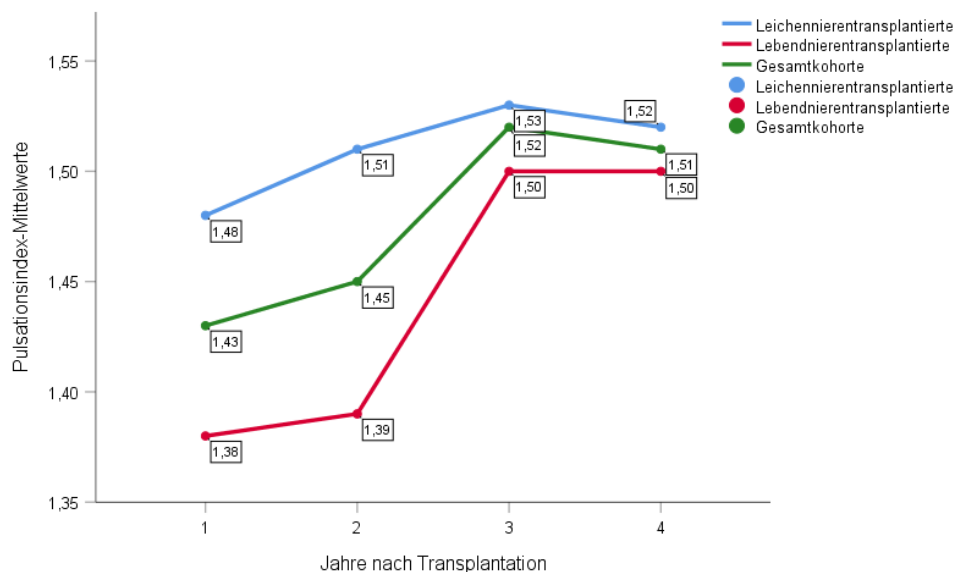


Abb. 17: Verlauf des Pulsatilitätsindex nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

Wir untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe des AHI und der des PI. Es wurden zunächst die Gesamtkohorte, dann die Lebend- und Leichennierentransplantierten separat betrachtet. Zunächst wurden jeweils zwei Gruppen (Probanden mit/ohne SA) gebildet. Bei ausreichend großer Stichprobe wird der T-Test angewendet. In der Gesamtkohorte wird eine deutliche Tendenz höherer PI-Werte bei Patienten mit SA gegenüber der Patienten ohne SA deutlich.

Zum Zeitpunkt von vier Jahren ist der mittlere PI der Patienten mit SA hochsignifikant höher als der PI der Patienten ohne SA ($p = 0,001$). Cohen's d beträgt 0,86. Der Effekt des AHI auf den PI zum Zeitpunkt von vier Jahren nach erfolgter Transplantation ist daher als groß einzustufen.

Die Tabellen 23-24 sowie die Abb. 18 geben einen Überblick zum Verlauf des PI. Bei anschließender Durchführung des nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test wurden die Mediane angegeben.

Messzeitpunkte	SA (ja/nein)	n	Median	Interquartilsabstand	s/ns
PI 1 Jahr nach NTX	nein	45	1,27	0,23	ns
	ja	50	1,43	0,37	
PI 2 Jahre nach NTX	nein	39	1,33	0,27	ns
	ja	42	1,42	0,40	
PI 3 Jahre nach NTX	nein	38	1,33	0,19	ns
	ja	43	1,45	0,45	
PI 4 Jahre nach NTX	nein	32	1,30	0,47	s
	ja	36	1,57	0,50	

**Tabelle 23: Pulsatilitätsindex der Gesamtkohorte mit und ohne SA
1-4 Jahre nach NTX.**

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex. SA = Schlafapnoe.
s = signifikant. ns = nicht signifikant.

Messzeitpunkte	T	df	Sign. (2-sei- tig)
PI 1 Jahr nach NTX	-1,330	93	0,187
PI 2 Jahre nach NTX	-0,609	79	0,544
PI 3 Jahre nach NTX	-1,588	79	0,116
PI 4 Jahre nach NTX	-3,475	66	0,001***

**Tabelle 24: T-Test für unabhängige Stichproben.
Pulsatilitätsindex der Gesamtkohorte mit und ohne Schlafapnoe
1-4 Jahre nach NTX.**

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.
T = Prüfgröße mit df = Freiheitsgraden.
* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Aufgrund der Mehrfachmessung (Jahre 1 – 4) wird die Bonferroni-Korrektur angewendet. Auch nach Korrektur bleibt das Ergebnis hochsignifikant.

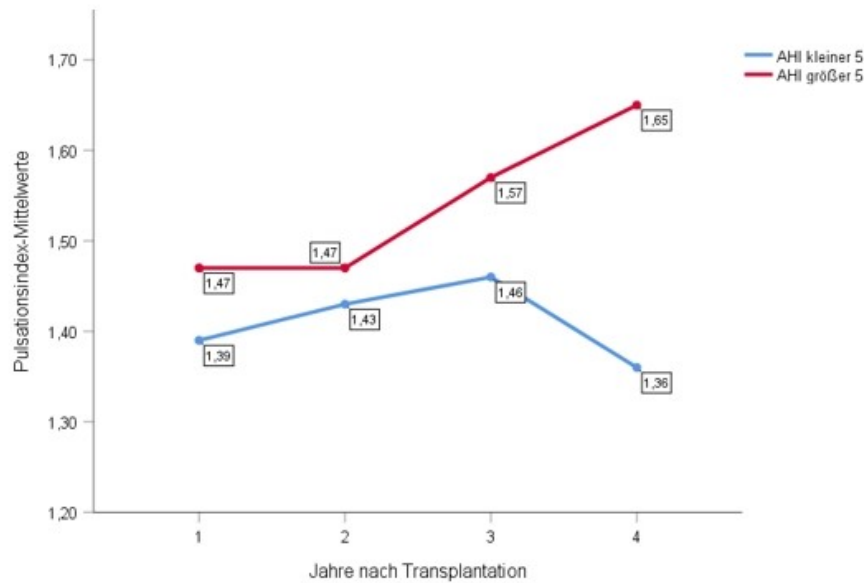


Abb. 18: Verlauf des Pulsatilitätsindex der Gesamtkohorte mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation.

Es wurde untersucht, ob der Schweregrad der SA ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe des PI hat. Der Kruskal-Wallis-Test wurde angewendet. Zum vierten Messzeitpunkt stand nur ein Patient mit einem $AHI \geq 30/h$ zur Verfügung. Daher wurden die letzten beiden Gruppen in eine gemeinsame Gruppe ($AHI \geq 15/h$) zusammengefasst. Wie in Tabelle 25 wiedergegeben, besteht im vierten Jahr ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	PI 1 Jahr nach NTX	PI 2 Jahre nach NTX	PI 3 Jahre nach NTX	PI 4 Jahre nach NTX
Kruskal-Wallis H	1,989	2,858	3,598	11,729
df	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	0,370	0,240	0,165	0,003***

Tabelle 25: Kruskal-Wallis-Test. Unterschiede des Pulsatilitätsindex der Gesamtkohorte 1-4 Jahre nach NTX, abhängig vom Schweregrad der Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

df = Freiheitsgrade. H = Rechengröße.

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Im paarweisen Vergleich zeigt sich, dass der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen 1 ($AHI < 5$) und 3 ($AHI \geq 15$) besteht ($p = 0,003$).

Lebendnierentransplantierte Patienten:

In der Gruppe der Empfänger von Lebendtransplantaten boten die Patienten mit SA zu allen vier Messzeitpunkten einen signifikant höheren PI-Wert als die Patienten ohne SA. Bei fehlender Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Tabellen 26 und 27 stellen die Mediane sowie die signifikanten Ergebnisse dar.

Messzeitpunkte	SA (ja/nein)	n	Median	Interquartils- abstand	s/ns
PI 1 Jahr nach NTX	nein	24	1,27	0,20	s
	ja	23	1,43	0,38	
PI 2 Jahre nach NTX	nein	21	1,27	0,22	s
	ja	20	1,42	0,33	
PI 3 Jahre nach NTX	nein	22	1,33	0,14	s
	ja	21	1,53	0,50	
PI 4 Jahre nach NTX	nein	21	1,30	0,34	s
	ja	19	1,57	0,72	

Tabelle 26: Pulsatilitätsindex nach Lebendnierentransplantation mit und ohne SA der Empfänger 1-4 Jahre nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

s = signifikant, ns = nicht signifikant.

	PI 1 Jahr nach NTX	PI 2 Jahre nach NTX	PI 3 Jahre nach NTX	PI 4 Jahre nach NTX
Z	-2,398	-2,613	-2,774	-3,212
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,017**	0,009***	0,006***	0,001***

Tabelle 27: Mann-Whitney-U-Test. Unterschiede des Pulsatilitätsindex der lebendnierentransplantierten Patienten 1-4 Jahre nach NTX, abhängig vom Vorliegen einer Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex. Z = Prüfgröße.

* p < 0,1; ** p < 0,05; *** p < 0,01

Es wurden die Effektstärken berechnet.

Effektstärken:

1 Jahr nach NTX: 0,35

2 Jahre nach NTX: 0,41

3 Jahre nach NTX: 0,42

4 Jahre nach NTX: 0,51

Die Effektstärken in den Jahren eins bis drei interpretieren den Effekt der SA auf die Höhe des PI als mittelgroß, für das vierte Jahr als groß.

Nach der Bonferroni-Korrektur bleiben die Jahre zwei bis vier signifikant.

Die Abb. 19 gibt den PI zu allen vier Messzeitpunkten für die lebendnierentransplantierten Patienten mit und ohne SA wieder.

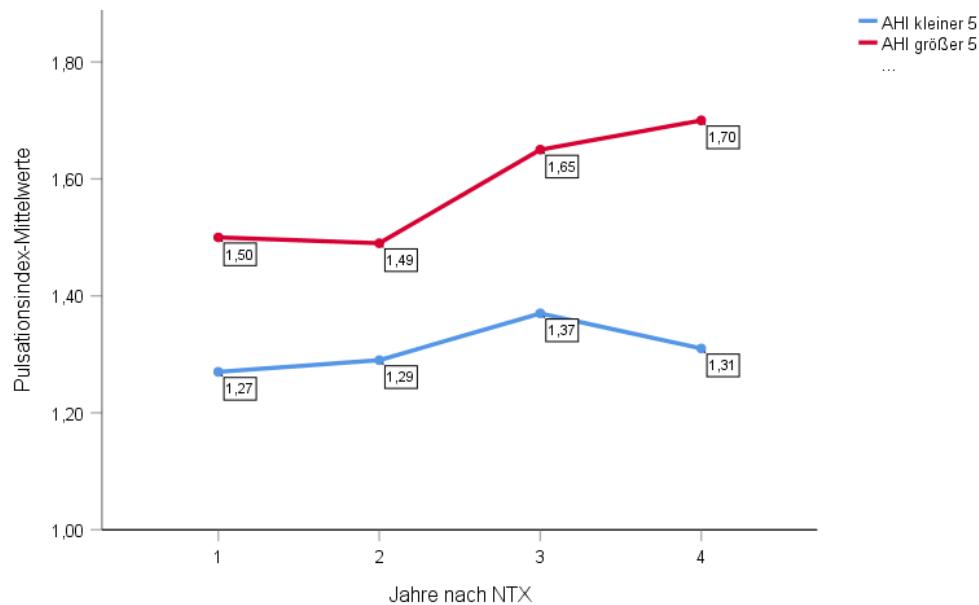


Abb. 19: Verlauf des Pulsatilitätsindex der lebendnierentransplantierten Patienten mit und ohne Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index.

Nachdem gezeigt wurde, dass sich der PI zu allen vier Messzeitpunkten zwischen der Patientengruppe mit und der ohne SA signifikant unterscheidet, wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test weiter untersucht, ob ein Unterschied zwischen den verschiedenen Schweregraden besteht.

Die Unterteilung der Gruppen erfolgte erneut in gesund ($AHI < 5$), leichte SA ($AHI \geq 5$ und < 15), mittelgradige ($AHI \geq 15$ und < 30) und schwergradige SA ($AHI \geq 30$). Im Kruskal-Wallis-Test wird für alle vier Jahre ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen. Da die Patientengruppe mit schwergradiger SA nur maximal 2 Personen enthält, wurden auch hier die letzten beiden Gruppen zu einer zusammengefasst.

Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test.

	PI 1 Jahr nach NTX	PI 2 Jahre nach NTX	PI 3 Jahre nach NTX	PI 4 Jahre nach NTX
Kruskal-Wallis H	5,925	7,364	7,698	10,610
df	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	0,052*	0,025**	0,021**	0,005***

Tabelle. 28: Kruskal-Wallis-Test. Unterschiede des Pulsatilitätsindex der lebendnierentransplantierten Patienten 1-4 Jahre nach NTX, abhängig vom Schweregrad der Schlafapnoe.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

df = Freiheitsgrade. H = Rechengröße.

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$

Für das erste Jahr besteht eine Tendenz zum signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Für die Jahre zwei, drei und vier liegt ein signifikanter Unterschied vor. Mit dem paarweisen Vergleich wurde untersucht, zwischen welchen Gruppen der Unterschied besteht:

Im zweiten Jahr liegt der signifikante Unterschied zwischen der Gruppe 1 ($AHI < 5$) und 3 ($AHI \geq 15$) vor ($p = 0,037$). Im dritten Jahr besteht zwischen Gruppe 1 und 2 ($AHI \geq 5$ und < 15) eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,061$).

Im vierten Jahr besteht der signifikante Unterschied sowohl zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p = 0,015$) als auch zwischen 1 und 2 ($p = 0,043$).

Leichennierentransplantierte Patienten:

In der Gruppe der leichennierentransplantierten Patienten wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem AHI der Probanden mit und ohne SA festgestellt.

Eine Übersicht der Mediane gibt Tabelle 29.

Messzeitpunkte	SA (ja/nein)	n	Median	Interquartilsabstand	s/ns
PI 1 Jahr nach NTX	nein	21	1,44	0,27	ns
	ja	27	1,41	0,33	
PI 2 Jahre nach NTX	nein	18	1,47	0,49	ns
	ja	22	1,44	0,48	
PI 3 Jahre nach NTX	nein	16	1,38	0,28	ns
	ja	22	1,38	0,37	
PI 4 Jahre nach NTX	Nein	11	1,42	0,66	ns
	ja	17	1,50	0,39	

Tabelle 29: Pulsatilitätsindex nach Leichennierentransplantation mit und ohne SA der Empfänger 1-4 Jahre nach NTX.

Anmerkungen: NTX = Nierentransplantation. PI = Pulsatilitätsindex.

SA = Schlafapnoe. s = signifikant, ns = nicht signifikant.

3.3.6 Kardiovaskuläre Ereignisse nach Nierentransplantation

Im Rahmen der Follow-Up-Studie wurde der mögliche Einfluss einer SA auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Es wurden die Mediane des AHI der Patienten mit und ohne stattgefundenem kardiovaskulärem Ereignis verglichen. Der Median der fünf Patienten, die nach erfolgter Nierentransplantation ein solches Ereignis erlitten, lag bei 15,8/h. Probanden ohne Ereignis hatten im Median einen AHI von 5,5/h. Tabelle 30 und Abb. 20 stellen die Mediane der beiden Gruppen dar.

	Kardiovaskuläres Ereignis	n	Median	Interquartilsabstand
Apnoe-Hypopnoe-Index	ja	5	15,8	26,2
	nein	112	5,5	12,37

Tabelle 30: Mediane des Apnoe-Hypopnoe-Index der Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis.

Aufgrund der wenigen kardiovaskulären Ereignisse wurde ausschließlich ein Vergleich der Mediane angeführt. Die Durchführung weiterer statistischer Tests ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll. Alle Patienten, die ein Ereignis erlitten, haben eine Leichennierenspende erhalten.

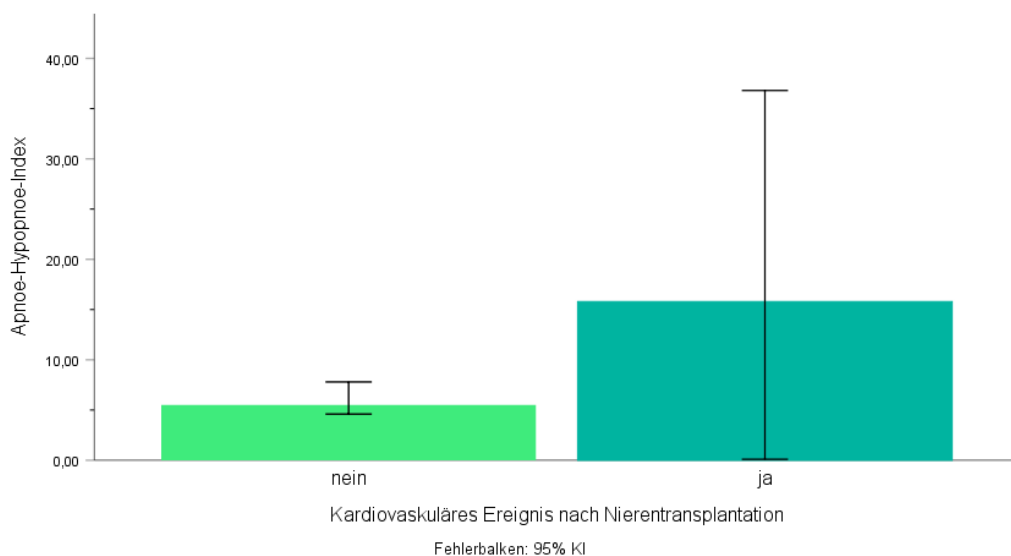


Abb. 20: Apnoe-Hypopnoe-Index der Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis nach Nierentransplantation.

Anmerkungen: KI = Konfidenzintervall.

3.3.7 Todesfälle nach Nierentransplantation

Es wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Höhe des AHI und dem Auftreten von neun Todesfällen nach bereits erfolgter Nierentransplantation geprüft. Die verstorbenen Patienten hatten im Median einen AHI von 5,5/h, die überlebenden Probanden von 5,8/h (Tabelle 31).

	Verstorben	n	Median	Interquartilsabstand
Apnoe-Hypopnoe-Index	ja	9	5,5	6,7
	nein	107	5,8	13,7

Tabelle 31: Mediane des Apnoe-Hypopnoe-Index der verstorbenen und überlebenden Patienten.

3.3.8 Kardiovaskuläre Ereignisse der Patienten auf der Warteliste

Im zweiten Teil der Auswertung wurden die Ergebnisse der Patienten auf der Warteliste untersucht. Auch für diese Gruppe wurde geprüft, ob es Unterschiede zwischen dem AHI bei Patienten mit und ohne aufgetretenem kardiovaskulärem Ereignis gibt. Patienten, die ein oder mehrere Ereignisse im Beobachtungszeitraum nach der Polygraphieuntersuchung erlitten, zeigten im Median einen höheren AHI (19,0/h) als Probanden ohne stattgefundene Ereignisse (5,2/h). Die Ergebnisse werden in Tabelle 32 und Abb. 21 wiedergegeben.

	Kardiovaskuläres Ereignis	n	Median	Interquartilsabstand
Apnoe-Hypopnoe-Index	ja	6	19,0	26,1
	nein	16	5,2	8,5

Tabelle 32: Mediane des Apnoe-Hypopnoe-Index der Patienten auf der Warteliste mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis.

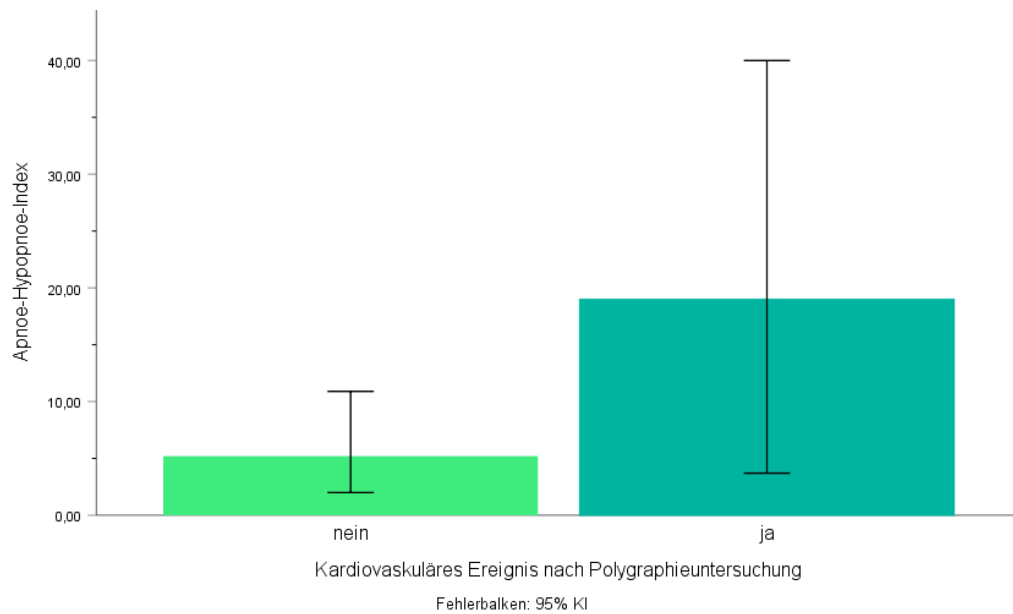


Abb. 21: Apnoe-Hypopnoe-Index der Patienten auf der Warteliste mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis.

Anmerkungen: KI = Konfidenzintervall.

3.3.9 Todesfälle von Patienten auf der Warteliste

Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Todesfällen und der Höhe des AHI untersucht. Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes verstarben, wiesen einen Median von 12,9/h, die Überlebenden von 9,2/h auf (Tabelle 33).

	Verstorben	n	Median	Interquartilsabstand
Apnoe-Hypopnoe-Index	ja	6	12,90	18,23
	nein	21	9,20	20,95

Tabelle 33: Mediane des Apnoe-Hypopnoe-Index der verstorbenen und überlebenden Patienten der Warteliste.

4 Diskussion

4.1 Überblick

Das Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss einer SA auf das Outcome von niereninsuffizienten und –transplantierten Patienten zu untersuchen. Besonders interessant ist die Auswirkung der SA auf die stationäre Liegedauer nach erfolgter Nierentransplantation, die im Fall des Vorliegens einer SA länger ausfiel. Überraschend eindeutige Ergebnisse zeigte die Untersuchung des PI, der im Follow-Up bei lebendnierentransplantieren Patienten mit SA hochsignifikant höher war als bei den Probanden ohne SA.

In der Labordiagnostik zeigten sich hinsichtlich der Nierenfunktion signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt von einem Jahr nach Leichennierentransplantation zugunsten der Patienten ohne SA.

Insgesamt erlitten weniger nierentransplantierte Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis als erwartet. Die Betrachtung des AHI zeigte jedoch höhere Werte für die Probanden mit Ereignis. Noch deutlicher war dieser Unterschied hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Schlafgesunden und den Patienten mit SA, die sich auf der Warteliste befanden.

4.2 Krankenhausaufenthalt bei Nierentransplantation

Die stationäre Aufenthaltsdauer eines Patienten ist in verschiedener Hinsicht von großer Bedeutung. Ein längerer Krankenhausaufenthalt birgt für den Patienten ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen [70], negative Folgen der Immobilität wie die Entwicklung einer Thrombose [71], eine eingeschränkte Beweglichkeit mit Abnahme der Vitalität sowie eine vermehrte psychische Belastung [72]. Morbidität und Mortalität sind erhöht [73].

Wirtschaftlich spielen überdurchschnittlich lange Krankenhausaufenthalte eine ebenfalls entscheidende Rolle und belasten das Gesundheitssystem [74].

In der vorliegenden Studie betrug die mittlere stationäre Verweildauer im Rahmen der Nierentransplantation 21 Tage. Dieses Ergebnis der Uniklinik Düsseldorf deckt sich mit dem aktuellen Kenntnisstand in der Literatur, kann jedoch eine um 2 Tage kürzere Verweildauer vorweisen als der Bundesdurchschnitt. Die Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 vom IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen - in Berlin ermittelte eine bundesweite mittlere Verweildauer von 23 Tagen und eine postoperative Verweildauer von 22 Tagen [75].

Eine für Patienten zur Verfügung gestellte Internetseite [76] gibt eine erwartete postoperative Verweildauer von 10 Tagen bis 3 Wochen an, das Mannheimer Transplantationszentrum eine Aufenthaltsdauer von 2-3 Wochen [77].

Im Rahmen der bereitgestellten Informationen für Patienten wird zunächst von dem bestmöglichen, komplikationsfreien Verlauf ausgegangen. In der vorliegenden Studie beträgt die minimale Liegedauer ebenfalls 10 Tage.

Unter Berücksichtigung der Spendermodalitäten verblieben Patienten nach einer Leichenspende mit durchschnittlich 23 Tagen länger in stationärer Behandlung als Patienten nach einer Lebendspende, die im Mittel nach 19 Tagen entlassen wurden. Das zu erwartende Outcome nach einer Lebendnierenspende ist für den Empfänger besser als nach Erhalt einer Leichennierenspende. Gründe sind ein in der Regel besserer gesundheitlicher Zustand der Lebendspender und somit auch der Transplantate, kürzere

Ischämiezeiten und eine häufig bestehende genetische Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger [67]. Der Vorteil für Empfänger einer Lebendspende ist die schnellere Verfügbarkeit eines Spenderorgans und somit eine kürzere vorangehende Dialysezeit, die sich wiederum positiv auf das Outcome nach Transplantation auswirkt. Je früher eine Transplantation erfolgen kann, desto besser das Outcome und desto höher die Wahrscheinlichkeit des Patientenüberlebens [68]. Empfänger einer Lebendspende sind meist gesünder bzw. weniger multimorbide. Die frühere Entlassfähigkeit ist mit einer insgesamt besseren Gesamtkonstitution der lebendnierentransplantierten Patienten und somit einer geringeren Anfälligkeit für postoperative Komplikationen zu erklären.

Das Ziel dieses Studienabschnittes bestand insbesondere in der Untersuchung der Auswirkung einer SA auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Patienten mit einer diagnostizierten SA hatten mit durchschnittlich 24 Tagen eine signifikant längere Verweildauer als Patienten ohne SA mit 18 Tagen ($p = 0,019$).

Bei einer separaten Betrachtung der leichennierentransplantierten Patienten wird die Differenz mit 27 Tagen (SA) gegenüber 19 Tagen (keine SA) noch größer. Hier wird ebenfalls das Signifikanzniveau erreicht. ($p = 0,047$).

Die Kohorte der lebendnierentransplantierten Patienten zeigte im Mittelwertvergleich mit 20 Tagen (SA) gegenüber 17 Tagen (keine SA) dieselbe Tendenz, das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant.

Wie oben bereits erläutert, ist bei Empfängern von Lebendspenden insgesamt das bessere Outcome zu beobachten. Präoperativ nachteilige körperliche Voraussetzungen des Empfängers bedingen bei leichennierentransplantierten Patienten eine längere postoperative stationäre Liegedauer [78]. Ein ungünstigerer postoperativer Verlauf, eine längere Regenerationszeit oder auch eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats treten nach Leichenspenden häufiger auf und bilden so die Ursache für einen längeren Krankenhausaufenthalt [75].

Dieselbe Tendenz bei den lebendnierentransplantierten Patienten, jedoch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus, könnte eine geringere Relevanz der SA bei Probanden mit besserer präoperativer Voraussetzung bedeuten. Möglicherweise hat eine zusätzliche SA bei Personen, die ohnehin schon in einem ungünstigeren gesundheitlichem Zustand sind und ein Transplantat mit nachteiligen Bedingungen wie längerer Ischämiezeit [79] erhalten, größere Folgen auf die Krankenhausaufenthaltsdauer als bei Patienten mit insgesamt besseren Voraussetzungen.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist an dieser Stelle zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, da bisher keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen hinsichtlich der postoperativen Liegedauer von nierentransplantierten Patienten mit und ohne SA bekannt sind.

In der Auswertung fiel auf, dass sich die mittleren Liegezeiten von leichen- und lebendnierentransplantierten Patienten nur um zwei Tage unterschieden, wenn die Probanden einen $AHI < 5$ aufwiesen (19 Tage gegenüber 17 Tagen). Bei einem $AHI \geq 5$ und somit einer vorliegenden SA war der Unterschied zwischen leichen- und lebendnierentransplantierten Patienten mit einer Differenz von 7 Tagen zugunsten der Lebendspendenempfänger wesentlich größer (27 Tage gegenüber 20 Tagen). Dieses Ergebnis legt den Schluss nah, dass Patienten mit guter Voraussetzung wie fehlender SA postoperativ

besser auf das vermeintlich nachteiligere Transplantat, die Leichenspende, reagieren als Patienten mit SA. Dieses Ergebnis ist allerdings vorsichtig zu interpretieren, da die Gründe für den längeren postoperativen Aufenthalt nicht bekannt sind.

Festzustellen ist, dass die SA alleine oder in Zusammenspiel mit anderen Faktoren die Krankenhausaufenthaltsdauer nach Leichennierentransplantation verlängert, was für den Patienten selber, die Krankenkassen und letztlich so auch für die Gesellschaft hinsichtlich der höheren Kosten von Bedeutung ist.

Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist an dieser Stelle nicht möglich, da Untersuchungen zu dieser Fragestellung in der Literatur bisher fehlen. Weitere Studien sind daher empfehlenswert, ein größeres Augenmerk auf dieses Thema scheint notwendig zu sein.

4.3 Antihypertensiva

Die SA gilt weitläufig als ein bedeutender und zunehmend verbreiteter, unabhängiger Risikofaktor für die arterielle Hypertension [80].

Der weitaus größte Teil der Studien beschäftigt sich mit der Allgemeinbevölkerung.

Studien mit niereninsuffizienten- oder transplantierten Patienten sind kaum verfügbar.

Diese Studie untersucht, ob sich der Zusammenhang zwischen einer SA und Hypertension auch in der verordneten Anzahl der antihypertensiven Medikamente bei nieren-transplantierten Patienten widerspiegelt.

Der Mittelwertvergleich zeigt, dass Probanden mit SA sowohl nach zwei als auch nach drei Jahren durchschnittlich geringfügig mehr Antihypertensiva erhalten als Probanden ohne SA (2,30 zu 2,20 zum Zeitpunkt von zwei Jahren und 2,40 zu 2,36 zum Zeitpunkt von drei Jahren nach NTX). Dieser Mittelwertunterschied ist jedoch marginal und statistisch nicht signifikant. Dieselbe Tendenz ist festzustellen, wenn die Gruppe der lebendnierentransplantierten Patienten separat betrachtet wird (2,43 zu 1,95 zum Zeitpunkt von zwei Jahren und 2,58 zu 2,09 zum Zeitpunkt von drei Jahren nach NTX).

Anders präsentieren sich die Ergebnisse in der Gruppe der leichennierentransplantierten Patienten. Probanden mit SA erhielten weniger Antihypertensiva als Probanden ohne SA (2,17 zu 2,45 nach 2 Jahren und 2,24 zu 2,71 nach drei Jahren). Auch in dieser Gruppe ist keiner der Mittelwertunterschiede statistisch signifikant. Die erwartete, vermehrte Einnahme von antihypertensiven Medikamenten bei nierentransplantierten Patienten mit SA wurde nicht bestätigt.

Mit diesem Aspekt unserer Studie am ehesten zu vergleichen ist die 2010 veröffentlichte Studie „Sleep Apnea Is Associated with Cardiovascular Risk Factors among Kidney Transplant Patients“. Es wurde die Anzahl der Patienten mit und ohne SA untersucht, die mit mindestens drei antihypertensiven Medikamenten behandelt wurde. In der Gruppe der Probanden mit SA war die Patientenanzahl, die dieses Kriterium erfüllte, proportional signifikant höher als in der Gruppe ohne SA. In einer ebenfalls durchgeführten Multivariaten Analyse (negative binomiale Regressionsanalyse) konnte ein unabhängiger Zusammenhang zwischen Alter, Bauchumfang und Höhe des AHI gezeigt werden, nicht jedoch ein unabhängiger Zusammenhang zwischen einer höheren Anzahl

an Antihypertensiva und dem AHI [31].

Interessant wäre die Untersuchung anderer Risikofaktoren wie ein hoher BMI, Diabetes oder Tabakkonsum, die ggf. separat oder in Kombination einen höheren Einfluss auf die Hypertension bei nierentransplantierten Patienten haben als der Risikofaktor SA.

Die Studie „Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea in the Setting of Kidney Disease“ untersuchte sowohl nierengesunde Probanden als auch Patienten mit chronischer- und terminaler Niereninsuffizienz. Nierentransplantierte Patienten wie in unserer Studie wurden nicht untersucht [81]. Patienten mit chronischer und terminaler Niereninsuffizienz litten signifikant häufiger unter schwerer SA und therapieresistenter Hypertonie als nierengesunde Probanden. Die terminal niereninsuffizienten Patienten mit schwerer SA waren siebenfach häufiger von therapieresistenter Hypertonie betroffen. In der Gruppe der Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht dialysepflichtig waren, bestand jedoch kein unabhängiger Zusammenhang zwischen schwerer SA und therapieresistenter Hypertonie. Eine schwere SA war daher nur bei Dialysepatienten unabhängig mit therapieresistenter Hypertonie assoziiert [81]. Eine abschließende Erklärung konnte für diesen Unterschied nicht gefunden werden. Bei Betrachtung der Pathophysiologie für die Entstehung von SA und arterieller Hypertension liegt die Annahme für einen bidirektional bestehenden, unabhängigen Zusammenhang auch bei niereninsuffizienten- und transplantierten Patienten nahe. Sowohl die SA und die Hypertension als auch die Niereninsuffizienz sind eng mit extrazellulärer Hypervolämie vergesellschaftet [64]. Weitere Faktoren wie eine Aktivierung des sympathischen vegetativen Nervensystems, Zustände renaler Ischämie und eine erhöhte Endothelinproduktion spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle. Die multifaktorielle Pathogenese macht eine exakte Zuordnung schwierig [82]. Es wird deutlich, dass der Zusammenhang zwischen SA und Hypertension bei nierenkranken Personen unterschiedlich diskutiert werden kann und nicht abschließend geklärt ist. Hinzu kommt die dünne Datenlage für nierentransplantierte Patienten.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem größeren Bedarf an antihypertensiven Medikamenten bei nierentransplantierten Patienten mit SA konnte zumindest in der vorliegenden Studie entgegen der initialen Erwartung nicht nachgewiesen werden.

4.4 Nierenfunktion

Die vorliegende Studie ist die erste Arbeit ihrer Art, die nierentransplantierte Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren nach Transplantation hinsichtlich ihrer Nierenfunktionswerte beobachtet hat und diese in einen möglichen Zusammenhang zur SA stellt. Erhoben wurden Kreatinin, Cystatin C und die jeweils aus Kreatinin und Cystatin C berechnete GFR. Probanden nach einer Lebendnierenspende zeigen im Mittel in allen vier Jahren günstigere Nierenwerte (niedrigeres Kreatinin und Cystatin C sowie eine jeweils höhere GFR) als die Probanden nach postmortaler Spende.

Ein besserer Verlauf für Patienten nach Lebendnierenspende ist zu allen vier Messzeitpunkten zu erkennen. Das IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im

Gesundheitswesen) stellt in ihrer Bundesauswertung die Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung dar. Für das Jahr 2019 waren bei 85,12 % aller nierentransplantierten, lebenden Patienten nach postmortaler Organspende zum Zeitpunkt der Entlassung eine mäßige oder gute ($\text{GFR} \geq 20 \text{ ml/min}$) Transplantatfunktion zu verzeichnen. Bei allen nierentransplantierten lebenden Patienten nach Lebendorganspende lag der Anteil mit 96,12 % deutlich höher [83].

Erfreulich ist die Stabilität der Werte innerhalb der vier Beobachtungsjahre, sowohl bei den lebend- als auch bei den leichennierentransplantierten Patienten. Schwankungen für Kreatinin und Cystatin C bewegen sich jeweils lediglich im Bereich von unter 0,1 mg/dl, die Nierenfunktion verschlechtert sich in der Zeit von vier Jahren nicht, sondern zeigt sich konstant.

Es existieren verschiedene Studien, die eine Funktionsverschlechterung der Eigennieren bei niereninsuffizienten Probanden durch eine SA zeigen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 hat die aktuelle Datenlage ausgewertet [60]. Die SA gilt inzwischen als ein unabhängiger Risikofaktor für die chronische Niereninsuffizienz [40]. Unser Follow-Up untersucht, ob sich die reduzierte Leistung von Eigennieren durch eine SA auch auf eine verschlechterte Funktion von Transplantatnieren durch das Vorliegen einer SA übertragen lässt.

In der Gesamtkohorte zeigten Patienten mit SA in allen vier Jahren während des Untersuchungszeitraumes höhere Kreatininwerte als die Probanden ohne SA. Im ersten Jahr ist dieser Unterschied zunächst statistisch signifikant (1,75 zu 1,48 mg/dl; $p = 0,038$). Im vierten Jahr besteht eine Differenz mit Tendenz zur Signifikanz (1,76 zu 1,51 mg/dl; $p = 0,081$). Zu berücksichtigen ist, dass aufgrund einer vierfachen Erhebung und Testung der Nierenwerte (Jahre eins bis vier) die Bonferroni-Korrektur angewendet werden muss. Nach durchgeführter Korrektur ist der Unterschied der Kreatininwerte nicht mehr signifikant.

In der 2014 veröffentlichten Studie „Sleep apnea is not associated with worse outcomes in kidney transplant recipients“ untersuchten Fornadi u.a. 100 nierentransplantierte Patienten hinsichtlich des Verlaufs ihrer GFR für die Dauer von 75 Monaten nach NTX. Um einen eventuellen Einfluss einer SA auf die Nierenfunktion zu prüfen, wurden verschiedene *cut-off level* verwendet (AHI 5, 15, 30). In allen Gruppen ist ein jährlicher Abfall der GFR zu erkennen. Patienten ohne SA ($\text{AHI} < 5$) zeigten einen leicht schwächeren Abfall ihrer GFR gegenüber der Probanden mit SA ($\text{AHI} \geq 5$), jedoch nur mit einer Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,084$). Während des Beobachtungszeitraumes hatten Patienten ohne SA ($\text{AHI} < 5$) stets eine bessere GFR als Probanden mit SA. Bei einem *cut-off* des AHI von 15 oder 30 war die Abnahme der GFR in der Gruppe mit niedrigerem AHI jedoch sogar signifikant größer als in der Gruppe mit einem höheren Schweregrad der SA. Die Studie konnte daher kein schlechteres Outcome hinsichtlich der Nierenfunktion für nierentransplantierte Patienten mit SA nachweisen [84].

Die Ergebnisse der beschriebenen Studie stehen mit denen unserer Arbeit grundsätzlich im Einklang. In beiden Studien gibt es zunächst Hinweise für eine schlechtere Transplantatfunktion bei Patienten mit SA. Nach Verschieben des *cut-off level* in der oben genannten Studie oder der Durchführung des Post-hoc-Tests in unserer Arbeit zeigt sich

keine signifikante Verschlechterung der Transplantatnieren im Fall des Vorliegens einer SA.

Der oben erläuterte, signifikante Unterschied für das Serumkreatinin zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTX, zugunsten der Probanden ohne SA, gilt aufgrund der mangelnden Signifikanz nach durchgeführtem Post-hoc-Test kritisch zu bewerten.

Eine weitere, bereits 2010 veröffentlichte, Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis und stellte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen fest. Es wurden 100 nierentransplantierte Patienten untersucht. Die GFR der Probanden mit und ohne SA waren mit 51 ± 18 ml/min und 52 ± 19 ml/min nahezu identisch [31]. Eine andere, bereits oben zitierte, Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem AHI und Cystatin C sowie der Cystatin C-GFR mittels Korrelationsanalysen bei Probanden ohne bekannter Nierenerkrankung [43]. Aufgrund der dünnen Datenlage in der Literatur und um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen, wendeten wir für die erhobenen Nierenparameter dieselben Tests an.

Bei der Untersuchung der Gesamtkohorte hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Höhe des Kreatinins zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTX und dem AHI ergab sich zunächst lediglich eine Tendenz zur Signifikanz. Es konnte kein eindeutig signifikanter Zusammenhang zwischen AHI und Nierenwerten bei nierentransplantierten Patienten nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis deckt sich weitestgehend mit der oben zitierten Studie [31].

Interessant ist ein Vergleich der Kreatinin-Mediane der Gesamtkohorte, abhängig vom Grad der SA. Schlafgesunde Probanden haben mit einem Median von 1,4 mg/dl ein deutlich geringeres Kreatinin als Probanden mit schwerer SA (2,15 mg/dl). Probanden mit leichter (1,7 mg/dl) und mittelschwerer SA (1,6 mg/dl) zeigen ein ebenfalls höheres Kreatinin als schlafgesunde Probanden.

Noch deutlicher präsentieren sich die Ergebnisse unserer Studie nachdem wir die Kohorte in leichen- und lebendnierentransplantierte Patienten unterteilt haben.

In der Gruppe der leichennierentransplantierten Probanden korreliert der AHI signifikant positiv mit dem Kreatininwert ($p = 0,012$) und signifikant negativ mit der Kreatinin-GFR ($p = 0,033$) sowie der Cystatin C-GFR ($p = 0,04$) zum Zeitpunkt von einem Jahr nach NTX. Die Korrelationsanalysen des AHI mit Cystatin C zeigen eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,067$).

Ein statistisch dargestellter Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsparametern leichennierentransplanterter Patienten und der Höhe des AHI und somit dem Ausmaß einer SA ist hochinteressant und konnte zuvor so nicht dargestellt werden. Es benötigt weitere Studien, um zu zeigen, ob dieses Ergebnis in anderen Untersuchungen bestätigt werden kann. Studien mit einer größeren Fallzahl leichennierentransplanterter Probanden sind wünschenswert, um zu untersuchen, ob sich dieser Zusammenhang auch zu späteren Zeitpunkten als ein Jahr nach NTX zeigen lässt. Mit zunehmenden Jahren nach NTX standen jeweils weniger Patientendaten zur Verfügung.

Die Patienten nach Lebendspende und mit diagnostizierter SA zeigten zu allen vier Messzeitpunkten ebenfalls höhere Kreatininwerte als die Probanden ohne SA. Die

Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Es scheint einen möglichen Unterschied hinsichtlich des Transplantats zu geben, ob sich eine SA nach NTX signifikant auf die Nierenfunktion auswirkt oder nicht.

Empfänger von Leichennierenspenden haben aufgrund einer längeren Ischämiezeit und einem häufig ungünstigerem Gesundheitszustand des Spenders insgesamt nachteilige Voraussetzungen im Vergleich zu Empfängern von Lebendnierenspenden [67]. Dies zeigt sich bereits unmittelbar nach der Transplantation mit einer schlechteren Funktionsaufnahme des Transplantats. Im Jahr 2019 konnte bundesweit bei 95,74 % aller nieren-transplantierten Patienten nach Lebendnierenspende eine sofortige Aufnahme der Transplantatfunktion verzeichnet werden. Nach postmortaler Organspende nahmen nur 75,41 % der Organe sofort ihre Funktion auf. Die sofortige Funktionsaufnahme ist mit höchstens einer postoperativen Dialyse definiert [83].

Eine mögliche Erklärung für den unterschiedlich starken Einfluss der SA auf die postoperativen Nierenfunktionsparameter in unserer Studie sind die multiplen ungünstigeren Voraussetzungen für die Leichenspendenempfänger. Denkbar ist daher, dass für diese Patienten zusätzliche Risikofaktoren wie die SA stärker ins Gewicht fallen und negative Verläufe begünstigen. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des AHI und der Nierenfunktion bei leichennieren-transplantierten Patienten nach einem Jahr feststellen konnten. Die Unterscheidung zwischen Lebend- und postmortaler Spende ist in der zum Vergleich stehenden Untersuchung, die zu einem anderen Ergebnis kommt [31] nicht erfolgt.

4.5 Pulsatilitätsindex

Nach erfolgter Nierentransplantation ist der PI ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der anatomischen Beschaffenheit des Spenderorgans, des Blutflusses in den Nierenarterien [57] und insbesondere zur Beurteilung der Gewebepfusion [85]. Diese wird in den Interlobärarterien gemessen. Eine suffiziente Gewebepfusion ist für die Funktion des Transplantats essenziell. Die Messung des PI und somit eine frühzeitige Erkennung einer herabgesetzten Pfusion ist notwendig, um Medikamente wie Immunsuppressiva rechtzeitig anpassen zu können [85]. Akute und chronische Abstoßungsreaktionen, Medikamentenintoxikation, Infektionen und Arteriosklerose sind Ursachen für eine Abnahme der Transplantatpfusion und -funktion [86].

Der PI der Nierenarterien eignet sich für die Erkennung stenotischer Veränderungen [54]. Da sich Gefäßstenosen negativ auf die Durchblutung des Organs und somit auf die Transplantatfunktion auswirken, gilt der PI als Screening-Parameter nach erfolgter Transplantation [57]. Er korreliert mit der Höhe des Serumkreatinins und dem Alter [54]. Dem PI wird ein prognostischer Aussagewert hinsichtlich der Transplantatfunktion zugeschrieben [58].

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig nierentransplantierte Patienten mit SA hinsichtlich des Verlaufs ihres PI über einen Zeitraum von vier Jahren nach NTX untersucht und mit nierentransplantierten Probanden ohne SA verglichen. Eine Beeinflussung des PI durch eine SA könnte dann im Umkehrschluss eine Veränderung der

Transplantatfunktion durch die SA bedeuten.

Studien zur möglichen Beeinflussung des PI durch das Vorliegen einer SA existieren bisher nicht.

Empfänger einer postmortalen Spende haben zu allen vier Messzeitpunkten einen durchschnittlich höheren PI als die Empfänger einer Lebendspende. Während der Unterschied in den ersten beiden Jahren zwischen den zwei Gruppen noch größer ist (1,48 zu 1,38 im ersten und 1,51 zu 1,39 im zweiten Jahr), gleichen sich die Werte im dritten und vierten Jahr mehr an (1,53 zu 1,50 und 1,52 zu 1,50).

Über die vier Beobachtungsjahre hinweg ist der PI in der Gruppe der leichennieren-transplantierten Patienten konstanter und zeigt lediglich mittlere Schwankungen von 0,05. Der Unterschied des PI der lebendnierentransplantierten Probanden beträgt während der vier Jahre bis zu 0,12.

Große Unterschiede zeigten die Vergleiche zwischen an SA erkrankten Patienten gegenüber schlafgesunden Probanden, die in allen vier Jahren niedrigere PI-Werte aufwiesen als Patienten mit SA. Im vierten Jahr ist dieser Unterschied statistisch signifikant (SA: 1,65, keine SA: 1,36; $p = 0,001$).

Überraschend eindeutig präsentierten sich in diesem Abschnitt unserer Studie die Ergebnisse der lebendnierentransplantierten Patienten. Zu jedem der vier Messzeitpunkte bestand ein signifikanter bis hochsignifikanter Unterschied zwischen dem PI der Probanden mit und ohne SA, wobei die Patienten mit SA jeweils die höheren Werte zeigten ($p = 0,017$; 0,009; 0,006; 0,001). Die Größe des Zusammenhangs ist laut der Effektstärke mit jedem Jahr zunehmend und für das vierte Jahr am größten.

Die Schweregrade der SA spielen in allen Beobachtungsjahren und insbesondere im vierten Jahr ebenfalls eine Rolle. Während im zweiten Jahr ein signifikanter Unterschied zwischen den schlafgesunden Probanden und den Patienten mit mindestens mittelschwerer SA besteht ($p = 0,037$), ist im vierten Jahr zusätzlich bereits ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Probanden und Patienten mit leichter SA zu verzeichnen ($p = 0,043$). Es scheint daher, dass auch schon eine geringere Ausprägung der SA einen Einfluss auf die Gewebepерfusion des Transplantats hat.

Der Einfluss der SA ist laut der statistischen Auswertung im vierten postoperativen Jahr am größten. Eine mögliche Erklärung ist, dass es sich, wie auch bei der Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen sowie einer Hypertension, um eher langfristige Auswirkungen handelt.

Interessanterweise lassen sich diese Ergebnisse nicht in der Gruppe der leichennieren-transplantierten Patienten wiedererkennen. Hier bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des PI zwischen Patienten mit und ohne SA. Es fiel auf, dass die Gruppe der Empfänger von Lebendspenden tendenziell signifikant höhere ambulant gemessene Blutdruckwerte aufwiesen als die Empfänger postmortalen Spenden.

Schlafgesunde Probanden: Leichennierentransplantation 132/78 mmHg, Lebendnierentransplantation 141/83 mmHg. $p = 0,069$.

Patienten mit SA: Leichennierentransplantation: 128/80 mmHg, Lebendnierentransplantation 136/81 mmHg. $p = 0,053$.

Hier liegt eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Einfluss der SA auf den PI in den beiden Gruppen. Es ist möglich, dass eine SA bei Patienten mit schon höheren Blutdruckwerten den Mechanismus der Hypertension und arteriosklerotischer Veränderungen noch verstärkt und Patienten mit niedrigeren Blutdruckwerten von diesem Einfluss weniger betroffen sind. Diese Theorie ist jedoch noch mit Vorsicht zu bewerten und muss zunächst durch weitere Studien überprüft werden.

Mocny u.a. zeigten 2016 in einer Untersuchung, dass nierentransplantierte Patienten mit verzögerter Funktionsaufnahme des Transplantats intra- und postoperativ signifikant höhere PI- und RI-Werte aufwiesen als Patienten ohne verzögerte Transplantatfunktion. Eine Erhöhung der Indices spricht für einen verminderten Blutfluss, welcher wiederum das Risiko für eine schlechtere Funktion erhöht [57]. Die Verschlechterung der Indices ist nicht nur mit einer renalen Beeinträchtigung vergesellschaftet, sondern auch mit systemischer Arteriosklerose bei nierentransplantierten Patienten assoziiert [87].

Im Gegensatz zur Datenlage hinsichtlich des PI existieren zumindest vereinzelte Untersuchungen, die sich mit den Zusammenhängen des renalen resistiven Index (RRI) und bestehender SA beschäftigen.

Büchner u.a. untersuchten die renale Hämodynamik und zeigten einen Einfluss der OSA auf die Höhe des RRI. Patienten, die unter OSA litten, wiesen signifikant höhere RRI-Werte auf als Probanden ohne OSA. Diese Beeinflussung war unabhängig von Diabetes mellitus, Hypertension, Alter oder initialer Nierenfunktion. Eine Reevaluierung ca. 10 Monate später ergab eine Besserung des RI bei den Probanden, die eine effektive CPAP-Therapie durchgeführt hatten. Patienten ohne effektive Therapie der OSA zeigten unveränderte Werte [88]. An diesem Punkt zeigt sich erneut die Dringlichkeit einer suffizienten Therapie bei diagnostizierter SA durch die nächtliche Anwendung einer CPAP-Maske.

4.6 Kardiovaskuläre Ereignisse

Die Erkrankung an einer SA und die damit verbundenen nächtlich erniedrigten Sauerstoffsättigungen stellen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko dar [31]. Die Wisconsin Sleep Cohort Study, die mehr als 1000 Personen über einen Zeitraum von 24 Jahren beobachtete, ermittelte für unbehandelte Probanden mit schwerer SA ein 2,6-fach höheres Risiko an einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz zu erkranken als für schlafgesunde Probanden. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer SA und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses [21]. Ein Review aus neun relevanten Studien kam zu dem Ergebnis eines bestehenden Zusammenhangs zwischen OSA und dem Auftreten eines Apoplexes [89]. Eine weitere Metaanalyse bestätigt ebenfalls ein erhöhtes Apoplex-Risiko durch eine SA [90]. In einer groß angelegten retrospektiven Studie von 2017 war das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in der OSA-Gruppe gegenüber der Probandengruppe ohne OSA um den Faktor 1,95 erhöht. Bei einem Großteil der Ereignisse handelte es sich um einen Apoplex [29]. Besonders der Zusammenhang zwischen OSA und einem zerebrovaskulärem Insult wird in mehreren Studien berichtet, aber auch ein vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären

Ereignissen. Der Einfluss der SA auf eine ischämische Herzerkrankung mit erhöhter Mortalität wird hingegen kontrovers diskutiert [89]. Roca u.a. fanden bei Personen mit OSA signifikant höhere Troponin T-Werte als bei schlafgesunden Probanden und sehen diese als möglichen Frühmarker für ungünstige myokardiale Auswirkungen an [91].

Ob sich ein Zusammenhang zwischen SA und kardiovaskulärem Risiko nicht nur in der Gesamtbevölkerung, sondern auch bei niereninsuffizienten und -transplantierten Personen darstellen lässt, ist bisher lediglich in einem geringen Umfang untersucht. Molnar u.a. ermittelten für nierentransplantierte Patienten mit OSA anhand des Framingham Score [92] ein doppelt so hoch geschätztes 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer kardialen Erkrankung sowie ein ebenfalls zweifach höheres Risiko für das Auftreten eines Apoplexes als für nierentransplantierte Probanden ohne OSA [31].

In unserer Untersuchung wurden kardiovaskuläre Ereignisse nach Nierentransplantation berücksichtigt. Fünf der 117 Probanden (4,3 %) erlitten ein oder mehrere Ereignisse. Die fünf betroffenen Patienten hatten mit einem Median von 15,8/h einen deutlich höheren AHI als die Probanden ohne Ereignis (5,5/h). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen war lediglich ein Mittelwertvergleich möglich. Für eine statistische Auswertung war die Fallzahl zu klein.

Zu Beginn unserer Studie haben wir eine größere Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse erwartet. Die Registrierung der Ereignisse erfolgte anhand von Arztbriefen. Es ist fraglich, ob es möglicherweise mehr kardiovaskuläre Ereignisse gab als angegeben. Häufig werden Diagnosen aus vorigen Arztbriefen kopiert. Wurde ein Patient aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses in einer anderen Klinik behandelt, wird dieses nur in den aktuellen Brief aufgenommen, wenn der Patient von dem Ereignis berichtet oder einen entsprechenden Brief vorlegt.

Einen signifikanten Hinweis für einen direkten Zusammenhang zwischen SA und auftretenden kardiovaskulären Ereignissen bei nierentransplantierten Patienten gibt es aktuell nicht. In der bereits erwähnten Studie „Sleep Apnea Is Associated with Cardiovascular Risk Factors among Kidney Transplant Patients“ von Molnar u.a. wurde ebenfalls lediglich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzerkrankung berechnet [31]. Bei der aktuell sehr dünnen Datenlage sind weitere Untersuchungen, speziell mit an SA erkrankten, nierentransplantierten Probanden, notwendig.

Die SA stellt in der Allgemeinbevölkerung zweifelsfrei einen kardiovaskulären Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung dar. Eine aktuelle Studie von 2019 wies einen Zusammenhang zwischen der Schwere der SA und arteriosklerotischer Plaques nach [93]. Der Nachweis eines direkten Zusammenhangs der SA mit konkreten kardiovaskulären Ereignissen erscheint schwieriger, ist vor wenigen Jahren in einer Untersuchung allerdings ebenfalls gelungen [21]. Unter der Berücksichtigung, dass die koronare Herzerkrankung bekanntermaßen einen maßgeblichen Risikofaktor für ein kardiovaskuläres Ereignis darstellt [94], ist auch die direkte Auswirkung der SA auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse plausibel. Ob dieser Zusammenhang auch auf nierentransplantierte Patienten übertragen werden kann, muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Im zweiten Teil unserer Studie wurde ein möglicher Einfluss der SA auf niereninsuffiziente, sich auf der Warteliste befindenden, Patienten hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Berücksichtigt wurden lediglich Ereignisse, die nach der Polysomnographie aufgetreten sind, da bei weiter zurückliegenden Ereignissen nicht sichergestellt ist, ob zu dem jeweiligen Zeitpunkt bereits eine SA vorlag. Die Prävalenz von Ereignissen war unter den Warteliste-Patienten erheblich größer als bei den bereits transplantierten Probanden.

Sechs Probanden erlitten ein Ereignis, 16 Probanden blieben ereignisfrei. Anhand der Arztbriefe konnte für 14 Patienten nicht zweifelsfrei erhoben werden, ob ein Ereignis stattgefunden hat. Bei drei dieser 14 Probanden konnte ermittelt werden, dass sie während des Beobachtungszeitraumes verstorben waren.

Die Patienten, die ein Ereignis erlitten, zeigten einen deutlich höheren AHI (Median: 19,0/h) als die Probanden ohne Ereignis (Median: 5,2/h).

In der Literatur liegen kontroverse Ergebnisse vor. Zocalli u.a. zeigten für Dialysepatienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen nächtlichen Sauerstoffsättigung und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Die Durchschnittswerte der ereignisfreien Probanden waren signifikant höher. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis war bei einer durchschnittlichen Sauerstoffsättigung von < 95 % fünffach höher als bei Probanden mit Werten > 95 % [33].

Zu gegensätzlichen Ergebnissen kam eine Studie mit 88 Dialysepatienten, die keinen Zusammenhang zwischen einer SA und auffälligen, kardiovaskulären Untersuchungen sah [95]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Studie nicht explizit auf das Erfassen kardiovaskulärer Ereignisse ausgelegt war, sondern allgemeine Zusammenhänge zwischen einer SA, organischen Auffälligkeiten, Blutwerten und Medikamenten betrachtet wurden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Anzahl der Studien noch zu gering ist, um verlässliche Aussagen hinsichtlich des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei niereninsuffizienten Personen mit SA treffen zu können. Wir konnten in unserer Studie keinen direkten signifikanten Zusammenhang nachweisen, auch wenn Probanden, die ein Ereignis erlitten, im Medianvergleich einen deutlich höheren AHI aufwiesen als Probanden ohne Ereignis.

4.7 Mortalitätsrisiko

Da die SA als kardiovaskulärer Risikofaktor für die Allgemeinbevölkerung gilt, ergibt sich folgerichtig die Frage, ob die SA ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit sich bringt. Das ESC (European Society of Cardiology) spricht sich für eine Aufnahme der SA als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod aus (Evidenzlevel IIb) [26].

Die Busselton Health Study ermittelte die mittelgradige und schwere SA als unabhängigen Risikofaktor für eine gesteigerte Mortalitätsrate, eine milde SA war hingegen nicht mit einer erhöhten Sterberate assoziiert [39]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einem Follow-Up der Wisconsin Sleep Cohort Study veröffentlicht. Eine unbehandelte SA war signifikant mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert [38].

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2013 mit ca. 10.700 Probanden, die über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet wurden, zeigte sich die SA als unabhängiger Risikofaktor für den plötzlichen Herztod [27].

Das möglicherweise gesteigerte Mortalitätsrisiko für nierentransplantierte Personen mit SA wird kontrovers diskutiert. Fornadi u.a. stellten in ihrer Studie mit 100 nierentransplantierten Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit und ohne SA hinsichtlich der Gesamtmortalität fest [84]. Eine vorangegangene Studie sah jedoch eine bestehende ausgeprägte Tagesschläfrigkeit als obligat für einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Mortalität und SA an [96]. Diese ausgeprägte Tagesschläfrigkeit wurde von den Probanden aus Fornadis Untersuchung nicht angegeben. In wie weit die Tagesschläfrigkeit als alleiniger Faktor als ausschlaggebend gewertet werden kann, ist allerdings ebenfalls kritisch zu sehen. In der oben genannten Untersuchung [96], die die Tagesmüdigkeit als obligaten Faktor sah, waren nur ältere Probanden berücksichtigt (> 65 Jahre) und die Tagesschläfrigkeit war erst in Kombination mit einem AHI von $\geq 20/h$ signifikant mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert.

Fornadis Ergebnisse decken sich mit denen unserer Studie. Es verstarben neun Patienten aller nierentransplantierten Probanden (7,8 %). Der Median war in beiden Gruppen ähnlich. Er betrug bei den Verstorbenen 5,5/h und bei den Überlebenden 5,8/h.

Sechs Patienten der Warteliste (22,2 %) verstarben während des Follow-Up. Dementsprechend war die prozentuale Sterberate unter den Probanden auf der Warteliste gegenüber der unter den transplantierten Patienten deutlich höher. Die verstorbenen Patienten der Warteliste zeigten im Vergleich zu den Überlebenden einen höheren AHI-Median von 12,9/h, der Median der Überlebenden betrug 9,2/h.

Ein Überlebensvorteil der transplantierten Patienten gegenüber denen auf der Warteliste ist nachvollziehbar und deckt sich mit dem aktuellen literarischen Wissensstand.

Molnar u.a. berechneten in Ihrer Studie mit 100 nierentransplantierten - und 50 Warteliste-Patienten den Charlson Comorbidity Index (CCI) und so die Wahrscheinlichkeit des 10-Jahres-Überlebens [97] beider Gruppen. Die Probanden der Warteliste hatten ein statistisch signifikant höheres Risiko, in den nächsten zehn Jahren zu versterben als die Patienten, die bereits ein Organ erhalten hatten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den nierentransplantierten Patienten mit und ohne SA war allerdings, wie bei unseren Ergebnissen, nicht festzustellen. Der CCI-Score der Probanden mit und ohne SA war ähnlich [31].

Während Zoccali u.a. keine Assoziation zwischen der durchschnittlichen und minimalen nächtlichen Sauerstoffsättigung sowie der Anzahl der Hypoxien und einer erhöhten Gesamtmortalität bei dialysepflichtigen Patienten feststellen konnten [33], kam eine aktuelle, prospektive Studie aus dem Jahr 2018 zu einem anderen Ergebnis. Ca. 560 dialysepflichtige Probanden wurden untersucht. Patienten mit OSA hatten ein insgesamt signifikant höheres Sterberisiko während der Beobachtungszeit sowie ein erhöhtes Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben [98]. Es wurden keine Angaben gemacht, ob es sich bei den Probanden um Patienten auf einer Transplantationswarteliste handelte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die SA als ein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität in der Gesamtbevölkerung zu sehen ist. Eine aktuelle Untersuchung konnte ein erhöhtes Sterberisiko auch für Dialysepatienten mit SA feststellen; ein Ergebnis, dem ältere Studien noch widersprechen. Wir konnten diesen Bezug in unserer Studie ebenfalls nicht herstellen. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es sich bei unserer wie auch bei der Untersuchung von Zoccali [33] um eine retrospektive Studie handelt. Die aktuelle Studie [98], die einen Zusammenhang zwischen OSA und Mortalitätsrate darlegt, wurde prospektiv erhoben und umfasst eine größere Fallzahl. Eine Verbindung zwischen SA und einer erhöhten Sterberate bei nierentransplantierten Patienten ließ sich bisher nicht zeigen.

4.8 Schlussfolgerungen

Aufgrund der großen Prävalenz der SA und ihrer erheblichen gesundheitlichen Konsequenzen, sollte auf ihr ein besonderes Augenmerk liegen. Unser Follow Up ist eine der wenigen Untersuchungen, die niereninsuffiziente und -transplantierte Probanden über einen Verlauf von vier Jahren hinsichtlich der Auswirkungen ihrer SA beobachteten. Die Limitationen dieser Studie müssen ebenfalls betrachtet werden. Die bereits zu Beginn erfasste, größere Fallzahl an nierentransplantierten Patienten musste reduziert werden. Andernfalls wäre eine Verzerrung der Ergebnisse durch Patienten, bei denen die Polysomnographie erst nach Nierentransplantation durchgeführt wurde, möglich gewesen. Um lediglich Patienten miteinander zu vergleichen, die polysomnographisch vor ihrer Transplantation untersucht wurden, nahmen wir eine Reduzierung der Patientenzahl in Kauf.

Interessante Ergebnisse erhoben wir hinsichtlich des Einflusses einer SA auf die Krankenhausaufenthaltsdauer und Nierenfunktion transplantierte Patienten. Da jeder zusätzliche Hospitalisierungstag Kosten im Gesundheitssystem verursacht und eine zusätzliche Gefahr für Patienten hinsichtlich nosokomialer Infektionen darstellt, sollte der Risikofaktor einer SA ernst genommen werden. Gerade in der aktuellen Lage der Organknappheit müssen optimale Voraussetzungen für das Spenderorgan geschaffen werden. Eine effektive Behandlung der SA und somit eine Reduzierung des Risikos einer Transplantatverschlechterung muss höchste Priorität haben.

Überrascht waren wir von der deutlichen Beziehung zwischen einer SA und dem PI bei lebendnierentransplantierten Probanden, die sich in allen Beobachtungsjahren widerspiegelte. Wir konnten lediglich vermuten, warum dieser Zusammenhang nur für lebend-, nicht aber für leichennierentransplantierte Probanden gilt. Weitere Studien sind notwendig, um eine Kausalität zwischen SA und PI-Werten erneut zu prüfen. Sollte sich der Zusammenhang bestätigen, könnte auch hier ein ungünstiger PI-Verlauf möglicherweise durch eine suffiziente Behandlung der SA vermieden werden.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, ist das Risiko für eine Verzerrung durch Confounder gegeben. Unsere Studie stellt neue Zusammenhänge heraus, die durch weitere Untersuchungen geprüft werden müssen.

Aufgrund einer geringen Fallzahl kardiovaskulärer Ereignisse war die Untersuchung eines möglichen Einflusses durch die SA schwierig. Eine Evaluierung durch Arztbriefe ist

möglicherweise nicht ausreichend verlässlich, da Daten zu Ereignissen unter Umständen nicht weitergegeben werden.

Mit unserem Follow-Up untersuchten wir, teilweise erstmals beobachtete, Einflüsse der SA auf verschiedene Parameter niereninsuffizienter- und transplantierten Patienten. Es zeigten sich mit der Hospitalisierungszeit, den Nierenfunktionsparametern und dem PI mehrere hochinteressante Ergebnisse, welche die Bedeutung der SA für die Patienten in Dialyse- und Transplantationszentren unterstreichen.

Der nächste Schritt ist die Überprüfung unserer dargestellten Zusammenhänge mittels prospektiver Studien.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bisogni, V., et al., *The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea*. J Thorac Dis, 2016. **8**(2): p. 243-54.
2. Kalsi, J., et al., *Sleep versus non-sleep-related fatal road accidents*. Sleep Med, 2018. **51**: p. 148-152.
3. Somers, V.K., et al., *Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)*. Circulation, 2008. **118**(10): p. 1080-1111.
4. *Sleep-Related Breathing Disorders in Adults-Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research*. Sleep, 1999. **22**(5): p. 667-89.
5. Dempsey, J.A., et al., *Pathophysiology of sleep apnea*. Physiol Rev, 2010. **90**(1): p. 47-112.
6. Thapa, A., et al., *Pharyngeal airway analysis in obese and non-obese patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Med J Armed Forces India, 2015. **71**(Suppl 2): p. S369-75.
7. Pietrock, C. and S. von Haehling, *Sleep-disordered breathing in heart failure: facts and numbers*. ESC Heart Fail, 2017. **4**(3): p. 198-202.
8. Javaheri, S., *A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure*. N Engl J Med, 1999. **341**(13): p. 949-54.
9. White, D.P., *Pathophysiology of obstructive sleep apnoea*. Thorax, 1995. **50**: p. 797-804.
10. Schulz, R., et al., *Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in obstructive Sleep Apnea: Impact of Continuous Positive Airway Pressure Therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 566-70.
11. Punjabi, N.M., *The epidemiology of adult obstructive sleep apnea*. Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 136-43.
12. Peppard, P.E., et al., *Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults*. Am J Epidemiol, 2013. **177**(9): p. 1006-14.
13. Heinzer, R., et al., *Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study*. The Lancet Respiratory Medicine, 2015. **3**(4): p. 310-318.
14. *S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“*. [Zugriff 03.07.2018]; https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/leitlinien/s3/S3-Leitlinie_Nicht_erholsamer_Schlaf-Schlafstoerungen.pdf
15. Ballester, E., et al., *Evidence of the Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(2): p. 495-501.
16. Tsou, Y.A., et al., *The effect of tongue base suspension with uvulopalatopharyngoplasty on sleep quality in obstructive sleep apnea*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 8788.
17. Malhotra, A., *Hypoglossal-nerve stimulation for obstructive sleep apnea*. N Engl J Med, 2014. **370**(2): p. 170-1.
18. Germany, R., A. Pleister, and W.T. Abraham, *Identification and Treatment of Central Sleep Apnoea: Beyond SERVE-HF*. Cardiac Failure Review, 2018. **4**(1): p. 1.

19. Peppard, P.E., et al., *Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing*. *Jama*, 2000. **284**(23): p. 3015-21.
20. Mehra, R., et al., *Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(8): p. 910-6.
21. Hla, K.M., et al., *Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study*. *Sleep*, 2015. **38**(5): p. 677-84.
22. Bitter, T., et al., *Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(1): p. 61-74.
23. Kanagala, R., et al., *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation*. *Circulation*, 2003. **107**(20): p. 2589-94.
24. Becker, H.F., et al., *Heart block in patients with sleep apnoea*. *Thorax*, 1998. **53**(3): p. 29-32.
25. Zwillich, C., et al., *Bradycardia during Sleep Apnea*. *J Clin Invest.*, 1982. **69**(6): p. 1286-92.
26. Priori, S.G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(41): p. 2793-2867.
27. Gami, A.S., et al., *Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(7): p. 610-6.
28. Schulz, R., et al., *Obstruktive Schlafapnoe - ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor*. *Dtsch Arztebl.*, 2006. **103**(12): p. A-776.
29. Lin, Y.S., P.H. Liu, and P.H. Chu, *Obstructive Sleep Apnea Independently Increases the Incidence of Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events: A Retrospective Population-Based Follow-Up Study*. *Acta Cardiol Sin*, 2017. **33**(6): p. 656-663.
30. Peppard, P.E., et al., *Prospective Study of the Association between sleep-disordered breathing and Hypertension*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(19): p. 1378-83.
31. Molnar, M.Z., et al., *Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(1): p. 125-32.
32. Zoccali, C., et al., *Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients*. *Kidney Int*, 1998. **53**(4): p. 1078-84.
33. Zoccali, C., F. Mallamaci, and G. Tripepi, *Nocturnal Hypoxemia Predicts Incident Cardiovascular Complications in Dialysis Patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(3): p. 729-33.
34. Kufof, E., et al., *Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e33769.
35. Taglieri, N., W. Koenig, and J.C. Kaski, *Cystatin C and cardiovascular risk*. *Clin Chem*, 2009. **55**(11): p. 1932-43.
36. Lavie, P., et al., *Mortality in Sleep Apnea Patients: A Multivariate Analysis of Risk Factors*. *Sleep*, 1995. **18**(3): p. 149-157.
37. Marin, J.M., et al., *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. *The Lancet*. **365**(9464): p. 1046-1053.

38. Young, T., et al., *Sleep disordered breathing and mortality-eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort*. Sleep, 2008. **31**(8): p. 1071-8.
39. Marshall, N.S., et al., *Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study*. Sleep, 2008. **31**(8): p. 1079-85.
40. Chou, Y.T., et al., *Obstructive sleep apnea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(7): p. 2244-50.
41. Nicholl, D.D.M., et al., *Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia*. Chest, 2012. **141**(6): p. 1422-1430.
42. Mirrakhimov, A.E., *Obstructive sleep apnea and kidney disease: is there any direct link?* Sleep Breath, 2012. **16**(4): p. 1009-16.
43. Archontogeorgis, K., et al., *Cystatin C Levels in Middle-Aged Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Pulm Med, 2016. **2016**: p. 8081723.
44. Zhang, X.B., et al., *Effect of continuous positive airway pressure on serum cystatin C among obstructive sleep apnea syndrome patients*. Int Urol Nephrol, 2014. **46**(10): p. 1997-2002.
45. Hallbach, J., *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg*. 2nd ed. 2006, München: Thieme.
46. Laterza, O.F., C.P. Price, and M.G. Scott, *Cystatin C-An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate?* Clin Chem, 2002. **48**(5): p. 699-707.
47. Abrahamson, M., et al., *Structure and expression of the human cystatin C gene*. Biochem J., 1990. **268**(2): p. 287-94.
48. Poge, U., et al., *Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients*. Kidney Blood Press Res, 2003. **26**(1): p. 55-60.
49. Le Bricon, T., et al., *Changes in Plasma Cystatin C after Renal Transplantation and Acute Rejection in Adults*. Clin Chem, 1999. **45**(12): p. 2243-9.
50. Knight, E.L., et al., *Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement*. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1416-21.
51. A, S.L., et al., *Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine- a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(3): p. 395-406.
52. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function*. N Engl J Med, 2013. **369**(10): p. 932-43.
53. Kestenbaum, B., et al., *Differences in Kidney Function and Incident Hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Ann Intern Med., 2008. **148**(7): p. 501-8.
54. Nezami, N., et al., *Doppler Ultrasonographic Indexes in Kidney Transplant Recipients: its relationship with kidney function*. Iran J Kidney Dis., 2007. **1**(2): p. 82-7.
55. Krumme, B., et al., *Determinants of intrarenal Doppler Indices in stable renal allografts*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(5): p. 813-6.
56. Wise, A., L.A. Cox, and B.W. Long, *Renal Transplant: A Review*. Journal of Diagnostic Medical Sonographie, 1998. **14**(2): p. 60-6.
57. Mocny, G., et al., *The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation*. Folia Med Cracov, 2016. **56**(4): p. 51-62.
58. McArthur, C., C.C. Geddes, and G.M. Baxter, *Early Measurement of Pulsatility and Resistive Indexes: Correlation with Long-term Renal Transplant Function Radiology*, 2011. **259**(1): p. 278-85.
59. Mallamaci, F., et al., *Sleep disordered breathing in renal transplant patients*. Am J Transplant, 2009. **9**(6): p. 1373-81.

60. Hwu, D.W., et al., *The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes-a systematic review and meta-analysis*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 313.
61. Lyons, O.D., et al., *The effect of fluid overload on sleep apnoea severity in haemodialysis patients*. Eur Respir J, 2017. **49**(4).
62. Lyons, O.D., et al., *Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(11): p. 1287-94.
63. Yadollahi, A., et al., *A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men*. Sleep, 2014. **37**(10): p. 1699-705.
64. Friedman, O., et al., *Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension*. Hypertension, 2010. **56**(6): p. 1077-82.
65. Bucca, C.B., et al., *Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure*. Chest, 2007. **132**(2): p. 440-6.
66. Guild, W.R., et al., *Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin*. Trans Am Clin Climatol Assoc., 1955-1956. **67**: p. 167-73.
67. Dominguez-Gil, B., et al., *Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option*. Nefrologia, 2010. **30 Suppl 2**: p. 3-13.
68. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Effect of waiting time on renal transplant outcome*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 1311-7.
69. Fabrizi, V., *Nierentransplantation bei älteren Menschen*. Nephro Script, 2005. **8**(4): p. 32-34.
70. *Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016: Abschlussbericht*. [Zugriff 29.04.2019]; https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf
71. Engbers, M.J., et al., *The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population*. J Thromb Haemost, 2014. **12**(3): p. 290-6.
72. Gullich, I., et al., *Prevalence of anxiety in patients admitted to a university hospital in southern Brazil and associated factors*. Revista Brasileira de Epidemiologia, 2013. **16**(3): p. 644-657.
73. McAdams-DeMarco, M.A., et al., *Frailty, Length of Stay, and Mortality in Kidney Transplant Recipients: A National Registry and Prospective Cohort Study*. Ann Surg, 2017. **266**(6): p. 1084-1090.
74. Pourfarziani, V., et al., *Costs and Length of Hospitalizations Following Kidney Transplantation*. Iran J Kidney Dis., 2009. **3**(2): p. 103-8.
75. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Nierentransplantation*. [Zugriff 01.08.2018]; https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/ntx/QSKH_NTX_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf
76. *Transplantation verstehen*. [Zugriff 19.07.2019]; <https://www.transplantation-verstehen.de/etappen/die-operation/was-passiert-nach-der-operation>
77. *Transplantationszentrum Mannheim*. [Zugriff 18.07.2019]; <https://w2.umm.de/transplantationszentrum-mannheim/nierentransplantation/operation/>
78. Lorenz, E.C., et al., *Relationship between pre-transplant physical function and outcomes after kidney transplant*. Clin Transplant, 2017. **31**(5).

79. Serrano, O.K., et al., *The Relationships Between Cold Ischemia Time, Kidney Transplant Length of Stay, and Transplant-related Costs*. Transplantation, 2019. **103**(2): p. 401-411.
80. Lombardi, C., M.F. Pengo, and G. Parati, *Systemic hypertension in obstructive sleep apnea*. J Thorac Dis, 2018. **10**(Suppl 34): p. S4231-S4243.
81. Abdel-Kader, K., et al., *Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease*. J Hypertens, 2012. **30**(5): p. 960-966.
82. Campese, V.M., N. Mitra, and D. Sandee, *Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment?* Kidney Int, 2006. **69**(6): p. 967-73.
83. *Bundesauswertung 2019 Nierentransplantation*. 15.12.2020:
https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/ntx/QSKH_NTX_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf
84. Fornadi, K., et al., *Sleep apnea is not associated with worse outcomes in kidney transplant recipients*. Sci Rep, 2014. **4**: p. 6987.
85. Scholbach, T., E. Girelli, and J. Scholbach, *Tissue pulsatility index: a new parameter to evaluate renal transplant perfusion*. Transplantation, 2006. **81**(5): p. 751-5.
86. Rademacher, J., et al., *The renal arterial resistance index and renal allograft survival*. The new England Journal of Medicine, 2003. **349**(2): p. 115-24.
87. Heine, G.H., et al., *Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients*. Kidney Int, 2005. **68**(2): p. 878-85.
88. Buchner, N.J., et al., *The renal resistance index is increased in mild-to-moderate obstructive sleep apnoea and is reduced under continuous positive airway pressure*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(3): p. 914-20.
89. Loke, Y.K., et al., *Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. **5**(5): p. 720-8.
90. Wang, X., et al., *Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Int J Cardiol, 2013. **169**(3): p. 207-14.
91. Querejeta Roca, G., et al., *Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(12): p. 1460-5.
92. Wilson, P.W.F., et al., *Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories*. Circulation, 1998. **97**: p. 1837-1847.
93. Somuncu, M.U., et al., *The Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Coronary Plaque: A Coronary Computed Tomographic Angiography Study*. Acta Cardiol Sin, 2019. **35**: p. 325-334.
94. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011: Herold, G. 231-234.
95. Abassi, M.R., et al., *Sleep Disorders in ESRD Patients Undergoing Hemodialysis*. Acta Med Iran, 2016. **54**(3): p. 176-184.
96. Gooneratne, N.S., et al., *Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults*. Sleep, 2011. **34**(4): p. 435-442
97. Charlson, M.E., et al., *A new Method of Classifying Comorbidity*. J Chron Dis, 1987. **40**(5): p. 373-383.
98. Kerns, E.S., et al., *Obstructive Sleep Apnea Increases Sudden Cardiac Death in Incident Hemodialysis Patients*. Am J Nephrol, 2018. **48**(2): p. 147-156.