

Einfluss des Dialyse-Shunts am Arm auf elektroneurographische Parameter
des Nervus medianus bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Susanne Kresse

Betreuer:

apl. Prof. Dr. med. Malte Kornhuber

Gutachter*in:

Prof. Dr. Markus Otto, Halle (Saale)
PD Dr. Petra Baum, Leipzig

Datum der Verteidigung: 06.05.2024

Referat

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind auf spezielle Nierenersatzverfahren wie die Hämodialyse angewiesen. Die Dialysebehandlung erfordert die Anlage eines AV-Shunts, die in den meisten Fällen am Arm erfolgt. Bisher gibt es kaum Studien, die sich mit der Auswirkung des AV-Shunts auf die Funktion der Nerven des Unterarms beschäftigen.

Diese Arbeit untersucht an 91 Dialysepatienten mittels elektroneurographischer Untersuchungen, inwiefern sich die Parameter des N. medianus am Shunt-Arm von denen der Gegenseite unterscheiden. Des Weiteren werden die Einflussfaktoren Diabetes mellitus, Fistelfluss und Lage des Shunts am Ober- oder Unterarm genauer beleuchtet und die Korrelation der Messwerte der Neurografie mit den klinischen Symptomen der Patienten untersucht.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Funktionsreduktion des N. medianus am Shunt-Arm. Insbesondere die Werte der sensiblen Summenaktionspotenziale sind im Fistelarm im Vergleich zur Gegenseite eindeutig reduziert, was für eine vermehrte axonale Degeneration der Nervenfasern am Fistelarm spricht. Diese rein objektiv gemessene Nervenschädigung ist ebenso zu beobachten, ohne dass die Patienten klinische Symptome wie „Kältegefühl“, „Taubheitsgefühl“ oder „Schmerz“ bemerken. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse eine Akzelerierung der axonalen Schädigung durch einen hohen Fistelfluss und die Lage des Shunts am Unterarm. Bei Diabetikern sind die Auswirkungen des Dialyse-Shunts auf den ipsilateralen N. medianus geringer, was sich jedoch auf die bereits deutliche Vorschädigung durch die diabetische Neuropathie zurückführen lässt.

Insgesamt gibt die vorliegende Arbeit einen Überblick zur Komplexität der Einflussfaktoren auf die Nervenschädigung durch die Dialyfefistel, was eine intensiviertere interdisziplinäre Zusammenarbeit von Nephrologen, Gefäßchirurgen und Neurologen unbedingt erfordert.

Kresse, Susanne: Einfluss des Dialyse-Shunts am Arm auf elektroneurographische Parameter des N. medianus bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 50 Seiten, 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Dialyse.....	1
1.2 Shunt	5
1.2.1 Allgemeines zur Shuntchirurgie.....	5
1.2.2 Komplikationen des arteriovenösen Hämodialysezugangs.....	6
1.3 Nervus medianus.....	8
1.3.1 Anatomie und Verlauf.....	8
1.3.2 Funktion.....	8
1.4. Elektroneurographie.....	9
2. Zielstellung	12
3. Material und Methodik	13
3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs	13
3.2 Elektroneurografie.....	15
3.3 Statistische Auswertung.....	18
3.4 Ethische Aspekte	18
4. Ergebnisse	19
4.1 Klinische Untersuchungsergebnisse	19
4.2 Ergebnisse der Neurografie.....	19
4.2.1 Grundgesamtheit	19
4.2.2 Aufteilung in Diabetiker und Nicht-Diabetiker	20
4.2.3 Aufteilung nach Fistelfluss	22
4.2.4 Aufteilung nach neurologischen Symptomen am Fistelarm	24
4.2.5 Aufteilung in Oberarm- und Unterarm-Shunt	27
5. Diskussion.....	30
5.1 Einfluss der Dialysefistel auf die Medianusfunktion	30
5.2 Abhängigkeit der Medianusschädigung von verschiedenen Faktoren.....	33
5.2.1 Einflussfaktor Diabetes mellitus	33
5.2.2 Einflussfaktor Fistelfluss.....	35
5.2.3 Einflussfaktor Fistellage	36
5.3 Aussagekraft der verschiedenen Parameter der Elektroneurografie	38
5.4 Karpaltunnelsyndrom	40
5.5 Bewertung, Einordnung und Vergleich	42
5.6 Klinische Relevanz, Therapiemöglichkeiten und Ausblick	43

6. Zusammenfassung	46
7. Literatur.....	47
8. Thesen.....	49
Anhang.....	50
Erklärungen	51
Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	51
Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben	51
Eidesstattliche Erklärung zur selbständigen Verfassung der Dissertation	51
Danksagung.....	52

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
a.v.	arteriovenös
AVF	arteriovenöse Fistel
DHIS	Distales Hypoperfusions-Ischämie-Syndrom
DML	distale motorische Latenz
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IMN	ischämische monomele Neuropathie
Lig.	Ligamentum
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
M.	Musculus
Mot Ampl	Amplitude der motorischen SAP
Mot NLG	motorische Nervenleitgeschwindigkeit
ms	Millisekunde(n)
m/s	Meter pro Sekunde
mV	Millivolt
µV	Mikrovolt
MSAP	Muskelsummenaktionspotenzial
PTFE	Polytetrafluorethylen
R.	Ramus
SAP	Summenaktionpotenzial
SD	Standardabweichung
Sens Ampl	Amplitude der sensiblen SAP
Sens NLG	sensible Nervenleitgeschwindigkeit
SNAP	sensibles Nervenaktionspotenzial
V.	Vena
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema extrakorporaler Dialysekreislauf, (Solf 2002).....	3
Abbildung 2: Phalentest beidseitig (links) und einseitig (rechts) (eigene Aufnahme)	14
Abbildung 3: Motorische NLG-Messung, distal (eigene Aufnahme).....	15
Abbildung 4: Motorische NLG-Messung, proximal (links) und Abstand zwischen beiden Stimulationsorten (rechts) (eigene Aufnahme)	16
Abbildung 5: Sensible NLG-Messung (eigene Aufnahme)	17
Abbildung 6: Durchschnittliche sensible Summenaktionspotenziale der verschiedenen Gruppen.....	29
Abbildung 7: Korrelation sens. SAP - Fistelfluss.....	36
Abbildung 8: Sensible NLG in Abhängigkeit von der palmaren Temperatur	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach Hörl und Altmeyer 2004. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).	1
Tabelle 2: Charakteristik des Patientenkollektivs, $n_{\text{ges}} = 91$	13
Tabelle 3: Diagnosen des Patientenkollektivs, absolute Häufigkeit (Fortsetzung auf nachfolgender Seite).....	13
Tabelle 4: Charakteristik des Patientenkollektivs anhand typischer Symptome und Risikofaktoren	19
Tabelle 5: Untersuchungsergebnisse der Neurografie (Mittelwert \pm SD).....	20
Tabelle 6: Untersuchungsergebnisse der Neurografie in der Diabetiker-Gruppe (Mittelwert \pm SD)	21
Tabelle 7: Untersuchungsergebnisse der Neurografie in der Nicht-Diabetiker-Gruppe (Mittelwert \pm SD)	22
Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse der Neurografie bei Patienten mit einem Fistelfluss ≤ 979 ml/min (Mittelwert \pm SD)	23
Tabelle 9: Untersuchungsergebnisse der Neurografie bei Patienten mit einem Fistelfluss > 979 ml/min (Mittelwert \pm SD)	23
Tabelle 10: Neurografie-Ergebnisse Patienten mit neurologischen Symptomen am Fistelarm (Mittelwert \pm SD).....	25
Tabelle 11: Neurografieergebnisse Patienten, die bzgl. Schmerzen, Taubheits- und Kältegefühl der fistelseitigen Hand beschwerdefrei sind (Mittelwert \pm SD)	26
Tabelle 12: Ergebnisse der Neurografie Unterarmshunt-Gruppe (Mittelwert \pm SD)	27
Tabelle 13: Ergebnisse der Neurografie Oberarmshunt-Gruppe. (Mittelwert \pm SD)	28
Tabelle 14: Fallzahlen verschiedener Studien	42

1. Einleitung

1.1 Dialyse

Im Jahr 2019 standen 10.320 Personen auf der Eurotransplant-Warteliste für eine neue Niere. Von, laut der Stiftung Organtransplantation, insgesamt 13.985 Menschen, die auf ein Spenderorgan warten, sind damit 74% auf eine neue Niere angewiesen (siehe Anhang 2). Die terminale Niereninsuffizienz ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung und spezielle Nierenersatzverfahren werden im Hinblick auf die lange Warteliste immer essentieller. Die Aufgaben der Niere sind vielfältig und für das Überleben notwendig. Dazu gehören u.a. die Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Produktion von Hormonen, wie zum Beispiel Erythropoietin für die Erythrozytensynthese oder Vitamin D3 zur Steuerung des Kalzium- und Knochenstoffwechsels und die Ausscheidung von Abbauprodukten, wie Harnstoff und Kreatinin. Fallen die Nieren aus, führt dies zur Akkumulation von Stoffwechselendprodukten sowie Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Werden die Konzentrationen von Kalium, Calcium und Natrium dadurch aus dem Gleichgewicht gebracht, kann dies zu Herzrhythmusstörungen, Gefäßverkalkungen, Blutdruckentgleisungen und anderen im schlimmsten Fall lebensbedrohlichen Reaktionen führen. Im terminalen Stadium der Niereninsuffizienz ist daher eine künstliche Aufrechterhaltung der Nierenfunktion notwendig, solange die Patienten auf eine passende Spenderniere warten.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach Hörl und Altmeyer 2004. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Schädigung mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Schädigung mit milder Einschränkung der GFR	60-89
3	Moderate Einschränkung der GFR	30-59
4	Schwere Einschränkung der GFR	15-29
5	Terminales Nierenversagen	< 15 bzw. Dialyse

In Deutschland sind die häufigsten Indikationen für die Eintragung in die Warteliste für eine Nierentransplantation die Zystische Nierenkrankheit, die Chronische Nierenkrankheit, das chronische nephritische Syndrom, Diabetes mellitus und die Hypertensive Nierenkrankheit (bezogen auf alle Neuanmeldungen des Jahres 2019, Stiftung Organspende Eurotransplant, siehe Anhang 3).

Zum Zwecke der Nierenersatztherapie, an Stelle oder bis zu einer Nierentransplantation, finden Verfahren wie Hämodialyse oder Peritonealdialyse Anwendung. Dialysiert wird ein Patient bei schwerer, nicht einstellbarer Hypertonie aufgrund der Niereninsuffizienz, schwerer Urämie einhergehend mit hämorrhagischer Diathese und/oder neurologischen Komplikationen, urämisch bedingter Übelkeit und Erbrechen oder einer $GFR < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2\text{KO}$ (Geberth und Nowack 2014). Auch bei lebensbedrohlicher Hyperkaliämie oder metabolischer Azidose, Hypervolämie mit Lungenödem oder therapieresistenten peripheren Ödemen ist die Einleitung einer Nierenersatztherapie absolut indiziert (Geberth und Nowack 2014). Die Dauerdialysetherapie ist hierbei als eine Übergangstherapie zu verstehen, die durchgeführt wird, bis eine Organspende für den betroffenen Patienten möglich ist. Viele Patienten warten jedoch Jahre bis Jahrzehnte auf eine Spenderniere oder sind für eine Organtransplantation gänzlich ungeeignet.

Laut dem jüngsten freigegebenen Jahresbericht des Datenanalytikers zur Qualität in der Dialyse nach QSD-RL des Jahres 2017, der auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht wurde, gibt es in Deutschland 94.072 Dialysepatienten, die in 729 ambulanten Dialyse-Einrichtungen behandelt werden. Von 4.662 Patienten, die 2017 erstmalig eine Nierenersatztherapie begonnen haben, begannen 4.130 (89%) die Therapie mit Hämodialyse und 532 (11%) mit Peritonealdialyse (Gemeinsamer Bundesausschuss). Das häufigste Nierenersatzverfahren ist also nach wie vor die Hämodialyse. Bei diesem Verfahren wird das Blut des Patienten über einen extrakorporalen Kreislauf durch einen Dialysator gepumpt, wo dann der Stoffaustausch stattfindet.

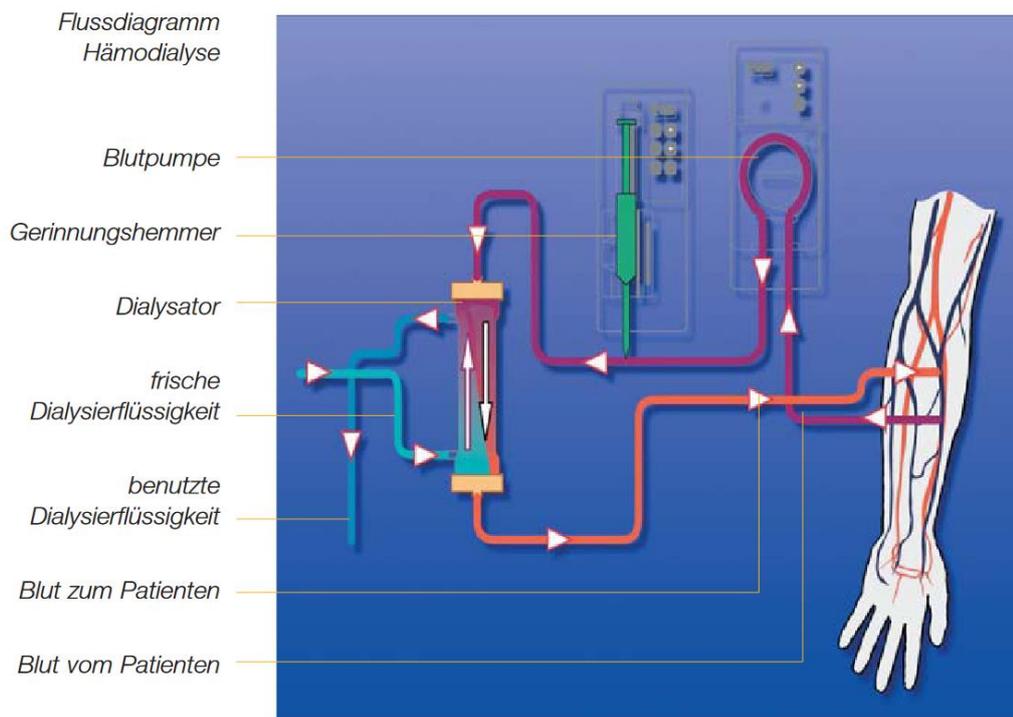


Abbildung 1: Schema extrakorporaler Dialysekreislauf, (Solf 2002)

Zunächst wird zwischen arteriellem Gefäßzugang und Blutpumpe der hier negative arterielle Druck gemessen und in der Regel ein Antikoagulans, hauptsächlich unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin, zugegeben. Der Blutfluss sollte mindestens 250-300 ml/min betragen, da bei diesem Verfahren das Ziel die Elimination vor allem niedermolekularer Stoffe ist und in diesem Bereich die Clearance, also die Effizienz der Behandlung, vom Blutfluss abhängig ist. Der eigentliche Stoffaustausch findet dann im Dialysator statt. Der Dialysator besteht aus einem Hohl-faserbündel, durch welches das Blut geleitet wird. Die Hohlfasern bestehen in der Regel aus Polysulfon, welches die Eigenschaften einer semipermeablen Membran gewährleistet. Diese Hohlfasern werden außen von der Dialysierflüssigkeit, dem Dialysat, umströmt. Hierbei handelt es sich um eine bzgl. Elektrolytgehalt und Gehalt an Puffersubstanzen definierte Lösung, welche den physiologischen Verhältnissen des menschlichen Blutes entspricht. Bei der Hämodialyse beruht der Stoffaustausch auf Diffusion und Ultrafiltration. Dialysat und Blut fließen im Dialysator nach dem Gegenstromprinzip aneinander vorbei, um einen möglichst großen Konzentrations-

gradienten der harnpflichtigen Substanzen aufrecht zu erhalten. Über die dazwischen liegende semipermeable Membran diffundieren die harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut in das Dialysat. Nach dem Verlassen des Dialysators wird das Blut im venösen Schenkel über den Luftblasenfänger geleitet, wo der Rücklaufdruck, oder auch venöser Druck, gemessen wird und eine venöse Luftfalle bei Luftnachweis den extrakorporalen Kreislauf mittels einer Klemmvorrichtung stoppt, um Luftembolien zu vermeiden. Über den venösen Gefäßzugang gelangt das gereinigte Blut dann wieder in den Körperkreislauf. Um nicht nur nieder- sondern auch mittelmolekulare Stoffe eliminieren zu können, wurde zusätzlich das Prinzip der Hämofiltration entwickelt, bei dem der Stofftransport vorrangig über Konvektion erfolgt. Demnach hängt die Clearance weniger vom Konzentrationsgradienten, sondern vielmehr von der Menge der filtrierte Flüssigkeit und den Membraneigenschaften ab. Bei dem Verfahren der Hämofiltration sind also im Vergleich zur Hämodialyse hochpermeable Membranen und hohe Austauschvolumina verbunden mit hohen Blutflüssen ausschlaggebend. Ein drittes Verfahren, das die Vorteile von Hämodialyse und Hämofiltration verbindet, ist die Hämodiafiltration. Diese kann eine bessere Gesamteliminationsrate von kleinmolekularen und mittelmolekularen Substanzen erreichen als die Einzelverfahren. Auch hier sind eine hochpermeable Membran und ein hoher Blutfluss erforderlich (Hörl und Altmeyer 2004). Bei einem Blutfluss von 250-300 ml/min dauert eine Dialysebehandlung durchschnittlich 4-6 Stunden und muss dreimal in der Woche durchgeführt werden. Um ein solches Flussvolumen zu erreichen, braucht man für die Hämodialyse einen speziellen Gefäßzugang. Hierzu wird ein AV-Shunt angelegt oder besonders für die Akutdialyse, als intermediärer, aber auch als Dauerzugang, ein Zentralvenöser Katheter verwendet. 1961 wurde von Shaldon erstmals ein perkutan eingeführter, einlumiger Katheter mit seitlichen Perforationen für die Dialysebehandlung eingesetzt (Hörl und Altmeyer 2004). Im Vergleich zu nativen Shunts sind zentralvenöse Katheter jedoch mit erheblichen Risiken wie Infektionsgefahr oder der Induktion von zentralvenösen Stenosen behaftet (Hepp und Koch 2017). Daher wird als häufigster Hämodialysezugang der AV-Shunt am Arm bevorzugt.

1.2 Shunt

1.2.1 Allgemeines zur Shuntchirurgie

Die Anlage eines AV-Shunts für die Hämodialyse ist ein komplexer Vorgang, der einer guten Planung unter Beachtung der individuellen Gegebenheiten wie Begleiterkrankungen und anatomische Besonderheiten der Leitungsbahnen am Arm jedes einzelnen Patienten bedarf. Zunächst lässt sich unterscheiden zwischen einer nativen arteriovenösen Fistel (AVF) und einem synthetischen arteriovenösen Interponat, dem Prothesenshunt. Die klassische Dialysefistel ist der sogenannte Brescia-Cimino-Shunt (Unterarmshunt), eine native AVF, bei der die V. cephalica antebrachii mit der A. radialis anastomosiert wird, am häufigsten in Seit-zu-End-Technik (Hepp und Koch 2017). Als Alternative sind hier noch die Ulnarisfistel und die Brachialisfistel zu nennen. Bei der Ulnarisfistel wird die Vena basilica antebrachii mit der Arteria ulnaris Seit-zu-End anastomosiert, hierbei handelt es sich auch um einen Unterarmshunt. Für die Brachialisfistel wird die A. brachialis mit Ablauf über die V. cephalica oder V. basilica verwendet, hierbei handelt es sich um einen Oberarmshunt. Erst wenn die Möglichkeit einer nativen AVF nicht mehr besteht, sollte ein Prothesenshunt in Betracht gezogen werden: „Die Anlage arteriovenöser Interponate, wenn noch eine direkte Fistel möglich ist, ist obsolet. Sie führt meist dazu, dass periphere, ursprünglich noch taugliche Gefäße bei Versagen des Interponats nicht mehr zu verwenden sind.“ (Hepp und Koch 2017). Eine englische Studie aus dem Jahr 2003 untersuchte 74 Patienten mit Brachiobasilikafisteln und verglich sie bezüglich Durchgängigkeits- und Komplikationsraten mit den Werten aus der Literatur für Polytetrafluorethylen-Interponate. Die Autoren stellten fest, dass Brachiobasilika-Fisteln langfristig gute Durchgängigkeitsraten haben (66% nach 1 Jahr, 52% nach 2 Jahren und 43% nach 3 Jahren) und dass die Komplikationsrate hoch, jedoch geringer als bei PTFE-Interponaten ist. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine Brachiobasilikafistel dem PTFE-Interponat vorgezogen werden sollte (Taghizadeh et al. 2003). Jedoch gilt zu bedenken, dass die V. basilica für die Anastomisierung mit der A. brachialis am Oberarm vorverlagert werden muss. Ein synthetisches Interponat ist üblicherweise indiziert, wenn eine bereits bestehende native AVF versagt. Dies kann beispielsweise entstehen durch Venenobliteration,

insuffizienten arteriellen Einstrom in eine an sich noch gute Punktionsvene, aneurysmatische Degeneration der Shuntvene, übermäßigen Blutfluss durch die native AVF mit resultierender peripherer Ischämie oder Rechtsherzüberlastung. Die zentrale Region für den Einsatz eines arteriovenösen Interponats ist die Ellenbeuge. Die Prothese wird dann üblicherweise in Form einer Schleife („loop“), seltener als gerade Strecke („straight“), als Unterarm- oder ggf. auch als Oberarm-Interponat innenseitig implantiert. Die eingesetzte Kunststoffprothese hat einen Standarddurchmesser von 6 mm und eine Länge von 30 – 40 cm für die Loop-Konfiguration (Hepp und Koch 2017).

1.2.2 Komplikationen des arteriovenösen Hämodialysezugangs

Dass es bei der Anlage eines solchen arteriovenösen Shunts eine Vielzahl von Komplikationen gibt, ist naheliegend. Es kann direkt nach der OP, z.B. durch Nahtinsuffizienz, zu Blutungen kommen oder zu einem geringen venösen Fluss. Im späteren Stadium kommt es in einem Teil der Fälle zu Infektionen, Entwicklung eines Aneurysmas und/oder eines falschen Aneurysmas, Fistelvenenstenose, kongestive Herzinsuffizienz, Steal-Syndrom, ischämische Neuropathie, Thrombose oder Lymphödem. Auch zu nennen ist die neointimale Hyperplasie, die als häufigster Grund für das Versagen einer AVF angesehen wird (Stolic 2013). Das Steal-Syndrom ist ein Phänomen, bei dem der Blutfluss durch die AVF verschoben wird. Das Blut aus der Arterie fließt, besonders bei hohem Flussvolumen, durch den Shunt über die Vene direkt zurück nach zentral, ohne die Hand passiert zu haben. Dies kann zu Ischämie, Hypoxie und Nekrose distal der AV-Fistel führen (Stolic 2013). Jedoch liegt meist eine latente Form des Steal-Syndroms vor, was nur zu einer leichten Ischämie mit Symptomen wie leichtem Kältegefühl oder Taubheit in der Hand hauptsächlich während der Dialyse führt. Ein gravierendes Steal-Syndrom, das Interventionen erfordert, sei eher selten (Padberg et al. 2008). Eine weitere sehr wichtige Komplikation ist die Neuropathie. Direkt nach OP treten Taubheit, Kältegefühl oder Kribbelparästhesien durch Hämatome und Gewebeschwellungen, die auf Nerven drücken, auf. Diese neuropathischen Beschwerden sollten nach ca. 4 Wochen durch Rückgang der Schwellungen sistieren (MacRae et al. 2016). Eine schwerere akute Form ist die ischämische monomele Neuropathie (IMN), bei der es zu einem

Infarkt der kleinen Vasa nervosa aller drei Armnerven kommt, was sich in tiefem und brennendem Schmerz, Schwäche und sensorischen Veränderungen besonders distal in einer sonst warmen Hand äußert. Die Kennmuskeln aller drei Unterarmnerven (N. medianus, N. ulnaris und N. radialis) können schwach oder paralytisch sein. Das Endergebnis ist eine Klauenhanddeformität mit Funktionsverlust und starken neuropathischen Schmerzen. Die IMN tritt meist direkt nach der OP auf und erfordert eine sofortige Rückverlegung des Shunts (Thermann und Kornhuber 2011, MacRae et al. 2016). Weitere Ursachen für Neuropathie können sein: Die ischämische Neuropathie aufgrund einer Minderdurchblutung distal der AVF, Einklemmung und Kompression eines Nervs als Folge der Shuntanlage oder auch urämische und diabetische Polyneuropathie, die beide durch bilaterale Symmetrie gekennzeichnet sind und typisch für Patienten mit chronischem Nierenversagen sind. Sie verschlechtern sich mit der Dauer der Primärerkrankung (Padberg et al. 2008). Abschließend ist noch als wichtige neurologische Komplikation beim Dialysepatienten das Karpaltunnelsyndrom zu nennen. Beim Karpaltunnelsyndrom kommt es zu einer Kompression des N. medianus unter dem Ligamentum carpi transversum. Symptome sind Schmerzen oder Taubheitsgefühle typischerweise im Daumen und in den ersten beiden Fingern, besonders nächtlich und während der Dialyse, und Muskelschwäche der Daumenabduktion und -opposition. Tinel- oder Phalen-Zeichen sind anders als beim Karpaltunnelsyndrom anderer Genese hier jedoch selten positiv (MacRae et al. 2016). „Die Schaffung eines Zugangs kann eine bereits bestehende Neuropathie verschlimmern, und tatsächlich ist das Karpaltunnelsyndrom bei Hämodialysepatienten (in bis zu 9%) häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Zu den Gründen gehören eine erhöhte Anzahl von Patienten mit Diabetes, Urämie, Beta-2-Mikroglobulin-Akkumulation und das Vorhandensein eines AV-Zugangs. Das Risiko eines Karpaltunnelsyndroms ist auf der Seite des AV-Zugangs höher als im Nicht-AV-Zugangsarm. Ein AV-Zugang kann das Risiko eines Karpaltunnelsyndroms durch das Vorhandensein von Hämatomen, Pseudoaneurysmen, Ödemen, venöser Hypertonie im Karpaltunnel oder durch ein Steal-Syndrom erhöhen.“ (MacRae et al. 2016).

1.3 Nervus medianus

1.3.1 Anatomie und Verlauf

Der N. medianus ist neben dem N. ulnaris und dem N. radialis einer der drei Hauptnerven am Unterarm. Er entspringt aus den Rückenmarkssegmenten C6 bis Th1 aus dem Fasciculus lateralis und medialis des Plexus brachialis. In der Achselhöhe ventral der A. axillaris legen sich beide Faszikel zum vollständigen N. medianus zusammen und bilden dadurch die sogenannte Medianusschlinge oder auch Medianusgabel auf der A. axillaris. Zusammen mit der A. brachialis, V. basilica, Vv. brachiales, N. ulnaris, und N. cutaneus antebrachii medialis verläuft der N. medianus oberhalb der A. brachialis dann durch den Sulcus bicipitalis medialis, also die Rinne zwischen M. biceps brachii und M. triceps brachii im proximalen Oberarm und zwischen M. biceps brachii und M. brachialis im distalen Oberarm. Im unteren Drittel des Oberarms überkreuzt der N. medianus im Regelfall die A. brachialis und tritt mit ihr in die Ellenbeuge ein. Diese verlässt er zwischen caput ulnare und caput humerale des M. pronator teres, wo es (selten) zu einer proximalen Nervus-Medianus-Läsion mit typischer Schwurhand aufgrund der Einklemmung des N. medianus zwischen den beiden Köpfen des M. pronator teres kommen kann. Nach dem Durchtritt durch den Pronatorenkanal verläuft der N. medianus am ventralen Unterarm in der sogenannten Medianusstraße zwischen M. flexor digitorum superficialis und M. flexor digitorum profundus zum Handgelenk. Durch den Karpaltunnel (Canalis carpi) gelangt der N. medianus zur Hand. Im Karpaltunnel liegt er zwischen dem Retinaculum Mm. flexorum (im klinischen Sprachgebrauch „Lig. carpi transversum“ genannt), das den Karpaltunnel palmar begrenzt, und den Ansatzsehnen der Finger- und Daumenflexoren, die ebenfalls durch den Canalis carpi ziehen, in einem eigenen Gleitspalt. Nach Verlassen des Karpaltunnels teilt sich der N. medianus in der Hohlhand in seine sensiblen und motorischen Endäste auf (Schünke et al. 2018).

1.3.2 Funktion

Der N. medianus steuert die Pronation von Unterarm und Hand, Handbeugung und Radialabduktion, Beugung der Mittelphalangen, Beugung der Endphalangen des 2. und 3. Fingers, Beugung und Abduktion (zusammen mit dem N. radialis) des Daumens und die Opposition des Daumens gegen den kleinen Finger (Grehl und

Reinhardt 2016). Seine sensiblen Äste ziehen zu den Gelenkkapseln des Ellenbogen- und Handgelenks, zum Daumen und dem 2. und 3. Finger sowie zur radialen Seite des Ringfingers. Bei einer proximalen Schädigung des N. medianus, dem Pronator-teres-Syndrom, kommt es zur typischen Schwurhandbildung bei Faustschlussversuch, da die Flexion des Zeige- und Mittelfingers nicht mehr möglich ist, demzufolge leiden die Patienten unter einer gestörten Greiffunktion. Opposition des Daumens und Pronation des Handgelenks sind nicht zureichend möglich und es kommt zur Atrophie der Thenarmuskulatur sowie zu Sensibilitätsstörungen in der radialen Handfläche sowie den ersten drei und der radialen Hälfte des vierten Fingers. Die Patienten können z.B. eine Flasche aufgrund der Unfähigkeit zur Daumenabduktion nicht mehr vollständig umfassen (positives Flaschenzeichen). Bei der distalen Läsion des N. medianus hingegen, zum Beispiel beim Karpaltunnelsyndrom, zeigt sich keine Schwurhand, sondern die Symptomatik beginnt mit Par- und Dysästhesien besonders an den Fingerkuppen von Zeige- und Mittelfinger sowie des Daumens. Da der Druck im Karpaltunnel typischerweise nach und nach ansteigt, werden die Symptome im Verlauf stärker und es kommen motorische Ausfälle der Thenarmuskulatur mit entsprechenden Atrophiezeichen hinzu. Die Sensibilität im Thenarbereich bleibt hingegen erhalten, da der R. palmaris n. medianus schon vor dem Karpaltunnel abzweigt. Das Flaschenzeichen ist hier ebenfalls positiv.

1.4. Elektroneurographie

Zur elektrophysiologischen Diagnostik peripherer Nervenläsionen nutzt man unter anderem die Elektroneurografie. Zur Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus wird die sogenannte differente Ableitelektrode über dem Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis positioniert. Die sogenannte indifferente Ableitelektrode (Referenzelektrode) wird weiter distal, am vorderen Daumengelenk über der Muskelsehne angebracht („Belly-Tendon-Methode“). Es wird eine Erdungselektrode proximal der Ableitelektroden am Handgelenk befestigt. Nun reizt man den N. medianus zunächst distal unmittelbar proximal des Handgelenks mit einer Stimulationselektrode, wobei die Kathode dieser in Stimulationsrichtung zum Zielmuskel gerichtet liegt. Die Stromstärke des Reizimpulses wird ge-

steigert, bis keine Veränderung der Amplitude in der Reizantwort mehr zu erkennen ist. Dann wird die Stromstärke nochmals um etwa 10% erhöht. Diese sogenannte supramaximale Stimulation stellt sicher, dass alle Nervenfasern erreicht werden. Das gleiche Procedere wiederholt man an einem zweiten proximaleren Stimulationsort, ungefähr auf Höhe der Ellenbeuge. Die Entfernung zwischen beiden Stimulationsorten wird gemessen. Daraufhin kann die Nervenleitgeschwindigkeit als Quotient aus der Distanz beider Stimulationsorte und der Differenz der Latenzen am distalen und am proximalen Stimulationsort berechnet werden.

Anhand der bei der Stimulation aufgezeichneten Kurve kann auch die Amplitude der Summenaktionspotenziale ermittelt werden, indem man „Peak-to-Peak“ vom negativen zum positiven Gipfel des Summenaktionspotenzials misst.

Für die Messung der sensiblen NLG genügt ein Stimulationsort, da hier keine Synapsen zwischen Stimulations- und Ableitelektrode liegen. Hier unterscheidet man zwischen orthodromer und antidromer Reizmethode. Bei der orthodromen Methode wird die Stimulationselektrode meist mit Ringelektroden distal am Finger angebracht und die Ableitelektrode proximal. Bei der in der vorliegenden Arbeit angewendeten antidromen Methode wird die Stimulationselektrode proximal am Handgelenk angebracht und die Ableitelektrode distal als Oberflächenelektrode am Zeigefinger für die Messung am N. medianus. Analog zur Messung der motorischen NLG befindet sich eine Erdungselektrode zwischen Ableit- und Reizelektrode und der Nerv wird supramaximal stimuliert. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit kann nun direkt als Quotient aus Strecke zwischen Stimulations- und Ableitort und Latenz berechnet werden.

Die Amplitude kann analog zur Messung der motorischen NLG ermittelt werden. Wegen der hier meist relativ kleinen Antwortpotenziale ist eine Mittelung der Antwortpotenziale von mehreren Einzelstimuli erforderlich. Zudem wird die sensible Reizantwort mindestens einmal reproduziert.

Die bei der Elektroneurografie ermittelten Parameter dienen zur Diagnostik peripherer Nervenläsionen. Während im Allgemeinen eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit auf eine Schädigung der isolierenden Mantelzellen der Nervenzellen, im peripheren Nervensystem also den Schwannschen Zellen, hinweist, lässt eine Reduzierung der Amplituden der Summenaktionspotenziale eher auf eine

Schädigung der Axone selbst schließen. Denn, werden die durch die Schwannschen Zellen gebildeten Myelinscheiden zerstört (Demyelinisierung), wird die saltatorische Erregungsleitung entlang der Nervenfasern gestört und demzufolge sinkt die Leitgeschwindigkeit. Werden jedoch die Axone geschädigt, so dass sie degenerieren, so sinkt die Amplitude der Summenaktionspotenziale.

2. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist, mittels elektroneurografischer Untersuchungen des N. medianus an Dialysepatienten aufzudecken, inwiefern sich die Nervenfunktion am Fistelarm im Vergleich zur Gegenseite verändert. Weiterhin soll diese Arbeit Hinweise liefern, welche Einflussfaktoren die Nervenschädigung am Fistelarm vorantreiben, um Anstöße zu liefern, welche Bereiche bei der Shuntanlage und -pflege zu überdenken sind. Hierzu sollen die Einflussfaktoren Diabetes mellitus, Fistelfluss und Lage des Shunts am Ober- oder Unterarm genauer beleuchtet werden. Außerdem soll geprüft werden, inwiefern klinische Symptome der Patienten mit den Messwerten der Neurografie korrelieren.

3. Material und Methodik

3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs

Zur Klärung der Fragestellung, inwiefern sich die AV-Fistel beim Dialysepatienten auf die Funktion des N. medianus am betroffenen Arm auswirkt, wurde das Patientenkollektiv der Dialysepraxis Eisleben (siehe Anhang 1) herangezogen. Die Dialysepatienten in der Praxis wurden ausgewählt nach Alter (mindestens 18 Jahre), Vorliegen der Diagnose „Terminale Niereninsuffizienz“ (ICD- Kode: N18.5) und Vorliegen eines intakten Hämodialysezugangs an einem Arm. Nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis ergab sich eine Stichprobe von n=91 Patienten (53 Männer und 38 Frauen; Durchschnittsalter 68,8 Jahre; Median 71 Jahre; Altersspanne 24 – 90 Jahre). Zur Verteilung weiterer Patientencharakteristika siehe Tabelle 2 und 3.

Tabelle 2: Charakteristik des Patientenkollektivs, $n_{ges} = 91$

Kriterium	Einteilung	Anzahl der Patienten
Alter	< 65 Jahre	33
	≥ 65 Jahre	58
Geschlecht	männlich	53
	weiblich	38
Fistellage	Oberarmfistel	54
	Unterarmfistel	37
Diabetiker	Ja	44
	Nein	47
Fistelfluss	≤ 979 ml/min	46
	> 979 ml/min	45

Tabelle 3: Diagnosen des Patientenkollektivs, absolute Häufigkeit
(Fortsetzung auf nachfolgender Seite)

Hauptdiagnose	Anzahl
Diabetische Nephropathie (N08.3 G)	34
Vaskuläre Nephropathie (I12.00 G)	20
Interstitielle Nephropathie (N12 G)	14
Zystennieren (Q61.3 G)	7

Hauptdiagnose	Anzahl
chronische Glomerulonephritis (N03)	5
Alport-Syndrom (Q87.8 G)	2
Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes (N08.5 G)	5
Metastasiertes Prostatakarzinom (C61 G) mit Z.n. Radiatio und Chemotherapie	1
Nierenversagen nach Chemotherapie (N99.0 G)	1
Glomerulopathie unklarer Genese	2

Vor der Neurografie wurden alle Patienten klinisch untersucht mit besonderem Schwerpunkt auf Symptome wie Taubheitsgefühle, Schmerzen oder Kältegefühl im Shuntarm. Klinisch wurden zudem bei allen Patienten das Hoffmann-Tinel-Zeichen sowie das Phalen-Zeichen untersucht und das Ergebnis dokumentiert. Ein positives Hoffmann-Tinel-Zeichen liegt vor, wenn bei Perkussion des N. medianus auf Höhe des Karpalkanals Parästhesien in den ersten drei Fingern der entsprechenden Hand auftreten. Zur Testung des Phalen-Zeichens wird der Patient gebeten, beide Hände für ca. eine Minute in Palmarflexionsstellung aufeinander zu drücken, sodass sich beide Handgelenke in maximaler Flexion befinden und es bei vorliegendem Karpaltunnelsyndrom zu einer Kompression des N. medianus im Karpalkanal kommt. Alternativ dazu kann auch jede Hand einzeln getestet werden (siehe Abb. 2)



Abbildung 2: Phalentest beidseitig (links) und einseitig (rechts) (eigene Aufnahme)

Bei positivem Phalentest sind während des Manövers Parästhesien in den ersten drei Fingern der betroffenen Hand zu spüren, manche Patienten geben auch erst

nach dem Manöver einen „Stromfluss“ oder Wärmegefühl an.

Der aktuelle Fistelfluss sowie die Fistelzeit und die Dialysezeit wurden dokumentiert. Des Weiteren wurde vermerkt, ob es sich um eine Ober- oder Unterarmfistel handelt. Es wurde außerdem bei jedem Patienten erfasst, ob ein Diabetes mellitus vorliegt.

3.2 Elektroneurografie

Die Nervenleitungsuntersuchung wurde von einer ausgebildeten medizinisch-technischen Assistentin für Funktionsdiagnostik (MTA-F) innerhalb eines Monats in der Dialysepraxis Eisleben durchgeführt. Für die Messungen wurde ein Neurowerk EMG2 System, Gelenau, Deutschland genutzt. Die Raumtemperatur betrug während der Messungen 23°C und die Hauttemperatur der Handinnenseite jedes Patienten wurde direkt vor der Neurografie gemessen, weil die Nervenleitgeschwindigkeit mit der Temperatur zunimmt (Helmholtz H und Baxt N. 1871). Für die motorische Nervenleitungsuntersuchung wurde die differente oder aktive Elektrode über dem Muskelbauch des M. abductor pollicis brevis positioniert. Die indifferente oder Referenzelektrode wurde reizfern, also weiter distal, am vorderen Daumengelenk, über der Muskelsehne angebracht. Die Erdungselektrode in Form eines Erdungsbandes wurde proximal von den Ableitelektroden am Handgelenk befestigt. Zunächst wurde der N. medianus distal unmittelbar hinter dem Handgelenk mit einer Stimulationselektrode, 7 cm von der Ableitelektrode entfernt, gereizt. Die Kathode (also „Minus“ Elektrode) liegt dabei distal, d.h. zum Zielmuskel gerichtet und gibt die Stimulationsrichtung an.



Abbildung 3: Motorische NLG-Messung, distal (eigene Aufnahme)

Die Messung erfolgte unter supramaximaler Stimulation, d.h. alle Nervenfasern wurden stimuliert. Dies wurde erreicht durch eine Erhöhung der Stromstärke, bis keine Veränderung der Amplitude in der Reizantwort mehr zu erkennen war. Ein zweiter proximaler Stimulationsort lag in der Ellenbeuge, etwa 20 cm vom distalen Stimulationsort entfernt.



Abbildung 4: Motorische NLG-Messung, proximal (links) und Abstand zwischen beiden Stimulationsorten (rechts) (eigene Aufnahme)

In den elektroneurographischen Kurven wurden am Bildschirm Latenzcursors am ersten Abgang des motorischen Summenaktionspotenzials von der Grundlinie gesetzt und zur Messung der distalen motorischen Latenz und zur Messung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit herangezogen.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit wurde dann aus der Differenz der Latenzen nach distaler und proximaler Stimulation und der Distanz zwischen den beiden Reizorten errechnet. Für die Amplitudenmessung wurden am Bildschirm Cursors an der distalen stimulierten Reizantwort über dem Hochpunkt und dem nachfolgenden Tiefpunkt gesetzt.

Für die sensible Nervenleitungsuntersuchung wurde die antidrome Methode gewählt. Das heißt, die Stimulationselektroden wurden proximal am Handgelenk und die Ableitelektroden distal der differentiellen Oberflächenelektrode am Zeigefinger angebracht. Dabei lag die differentielle Elektrode über der Phalanx proximalis und die indifferentere weiter distal über der Phalanx media. Der Abstand zwischen Stimuluskathode und differentieller Ableitelektrode wurde mit Zentimetermaß bestimmt. Das

Erdungsband verblieb wie bei der motorischen Nervenleitungsuntersuchung zwischen Reiz- und Ableitelektrode am Handgelenk. Zur Bestimmung der Latenz wurde am Bildschirm ein Cursor am ersten negativen Abgang der sensiblen Reizantwort gesetzt oder am Tiefpunkt der der negativ (nach oben) gerichteten Reizantwort eventuell vorausgehenden positiven Welle. Zur Amplitudenmessung wurden am Bildschirm Cursors am Hochpunkt der Reizantwort und dem nachfolgenden Tiefpunkt gesetzt.

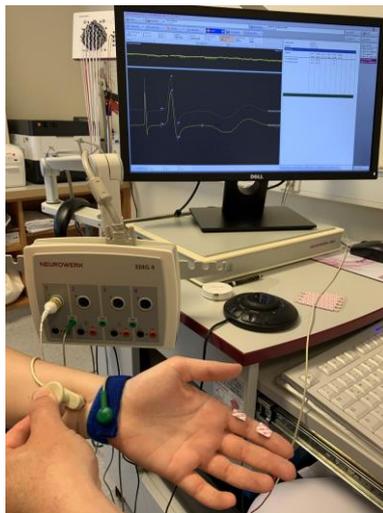


Abbildung 5: Sensible NLG-Messung (eigene Aufnahme)

Die Stimulation erfolgte zyklisch mit einer Frequenz von 1 Hz. Es wurden je 2 Mittelungskurven nach je 10 Stimuli generiert, um die Reproduzierbarkeit sicherzustellen. Auf diese Weise wurden folgende Parameter sowohl am Shuntarm als auch am Nicht-Shuntarm der Dialysepatienten bestimmt:

- motorische Nervenleitgeschwindigkeit
- Amplitude des motorischen Summenaktionspotenzials
- distale motorische Latenz
- sensible Nervenleitgeschwindigkeit
- Amplitude des sensiblen Summenaktionspotenzials

Diese Werte erlauben verschiedene Rückschlüsse auf die Art und Intensität der Nervenschädigung: Eine Amplitudenreduktion der Muskelsummenaktionspotenzi-

ale (MSAP) und der sensiblen Nervenaktionspotenziale (SNAP) spricht für eine axonale Schädigung, während eine Verzögerung der NLG oder der DML eher auf eine Demyelinisierung hinweist. Als Normalwert für die motorische NLG des N. medianus ist ein Wert > 49 m/s anzusehen und für die sensible NLG > 43 m/s, wobei dieser abhängig ist von Alter, Temperatur und Körpergröße. Die Amplitude des Summenaktionspotenzials sollte beim motorischen Teil $> 4,1$ mV sein und beim sensiblen Teil > 8 mV. Die DML sollte unter $4,5$ ms liegen. (Chen et al. 2016)

3.3 Statistische Auswertung

Arithmetische Mittelwerte, Häufigkeiten und der Median wurden nach Standardmethoden berechnet. Der Vergleich der Nervenparameter (sensible NLG, Amplitude des sensiblen Summenaktionspotenzials, motorische NLG, Amplitude des motorischen Summenaktionspotenzials und DML) zwischen Shunt-Arm und nicht-Shunt-Arm erfolgte mittels Wilcoxon matched pairs Test für nicht normalverteilte, verbundene Stichproben. Für die statistische Betrachtung zwischen verschiedenen Patientengruppen (z.B. Nicht-Diabetiker vs. Diabetiker, unverbundene Stichprobe) wurde der Mann Whitney U-Test verwendet. Zur Berechnung wurde die Statistik-Software „Statistica“ des Herstellers „StatSoft“, (Version 4.3) verwendet.

3.4 Ethische Aspekte

Die Patientenrechte und die Patientensicherheit wurden im Sinne der Deklaration von Helsinki allzeit beachtet und geschützt. Ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt wurde vor Beginn der Studie eingeholt (Kennnummer 55/16).

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Untersuchungsergebnisse

Von den 91 Patienten gaben 28 Patienten (31%) Taubheitsgefühle und 20 Patienten (22%) Kältegefühle am Fistelarm an. Über Schmerzen am Fistelarm klagten 10 Patienten (11%). Nur 52 Patienten, also mit 57% gerade einmal etwas über die Hälfte war bezüglich dieser drei neurologischen Symptome am Fistelarm beschwerdefrei. 44 Patienten, also mit 48% fast die Hälfte, sind Diabetiker. Der durchschnittliche Fistelfluss beträgt 1110 ml/min und der Median liegt bei 979 ml/min. Bei 78 Patienten konnten klinische Karpaltunneltests verwertet werden. Bei 12 von 78 Patienten (15%) wurde ein positives Klopff- und/oder Phalen-Zeichen festgestellt. Davon bei 3 Patienten nur auf der Fistelseite, bei 3 Patienten beidseitig und bei 6 Patienten nur auf der Gegenseite. Bei 66 von den 78 Patienten (85%) war keines der beiden Karpaltunnelzeichen positiv zu testen.

Tabelle 4: Charakteristik des Patientenkollektivs anhand typischer Symptome und Risikofaktoren

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Taubheit im Fistelarm	28	31%
Kältegefühl im Fistelarm	20	22%
Schmerz im Fistelarm	10	11%
Diabetiker	44	48%
Fistelfluss > 1000 ml/min	44	48%
Positive klinische Karpaltunneltests	12	15%

4.2 Ergebnisse der Neurografie

4.2.1 Grundgesamtheit

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt bei den Ergebnissen der Neurografie, da diese eine objektive Abschätzung der Nervenfunktion ermöglicht. Beim Vergleich der Amplituden der sensiblen SAP von Shunt-Arm-Gruppe und Nicht-Shunt-Arm-Gruppe ist der Durchschnittswert der Shunt-Arm-Gruppe um 1,91 μV geringer (7,03 vs. 8,94 μV ; $p=0,0014$) und liegt damit mehrheitlich unterhalb des Normwertes von mindestens 8 μV (Chen et al. 2016). Auch die sensible Nervenleitgeschwindigkeit

ist in der Shunt-Arm-Gruppe geringer und zwar um 1,27 m/s (42,60 vs. 43,87 m/s; $p=0,0498$). Auch hier liegt die Shunt-Arm-Gruppe im Durchschnitt unterhalb des Normwertes von mindestens 43 m/s (Chen et al. 2016). Die distale motorische Latenz ist in der Fistel-Arm-Gruppe nur gering erhöht, um 0,16 ms ($p=0,5910$), jedoch übersteigen beide Gruppen mehrheitlich den Grenzwert von maximal 4,5 ms für die DML (Chen et al. 2016). Die Amplitude der motorischen Summenaktionspotenziale ist in der Shunt-Arm-Gruppe um 0,37 mV geringer (5,94 vs. 6,31 mV; $p=0,3760$), jedoch in beiden Gruppen durchschnittlich im Normbereich ($> 4,1$ mV; Chen et al. 2016). Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ist in der Shunt-Arm-Gruppe um 2,32 m/s langsamer (46,82 vs. 49,14 m/s; $p=0,0004$) und liegt im Durchschnitt nicht mehr im Normbereich von mindestens 49 m/s (Chen et al. 2016).

Tabelle 5: Untersuchungsergebnisse der Neurografie (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,67 \pm 1,19 ms	4,51 \pm 0,87 ms	0,5910
Mot Ampl	5,94 \pm 3,43 mV	6,31 \pm 3,30 mV	0,3760
Mot NLG	46,82 \pm 5,75 m/s	49,14 \pm 6,89 m/s	0,0004**
Sens Ampl	7,03 \pm 6,53 μ V	8,94 \pm 8,77 μ V	0,0014**
Sens NLG	42,60 \pm 7,75 m/s	43,87 \pm 8,37 m/s	0,0498*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Normwerte: DML $< 4,5$ ms; mot Ampl $> 4,1$ mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl $> 8\mu$ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

4.2.2 Aufteilung in Diabetiker und Nicht-Diabetiker

48% der untersuchten Dialysepatienten in der Dialysepraxis Eisleben weisen als Begleiterkrankung einen Diabetes mellitus auf. Daher wurde die Grundgesamtheit der 91 Patienten auf eine Diabetiker- und eine Nicht-Diabetiker-Gruppe aufgeteilt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen eines Diabetes mellitus die Auswirkungen des Dialysehunts auf die Nervenfunktion des N. medianus beeinflusst. Die Diabetiker-Gruppe hat einen Umfang von $n=44$ Patienten.

Tabelle 6: Untersuchungsergebnisse der Neurografie in der Diabetiker-Gruppe (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,83 \pm 1,30 ms	4,63 \pm 0,76 ms	0,8245
Mot Ampl	5,91 \pm 3,01 mV	5,78 \pm 2,95 mV	1,0000
Mot NLG	46,89 \pm 5,16 m/s	49,01 \pm 6,31 m/s	0,0976
Sens Ampl	6,28 \pm 4,71 μ V	7,51 \pm 4,76 μ V	0,0056**
Sens NLG	40,13 \pm 6,58 m/s	41,26 \pm 8,06 m/s	0,4107

**p < 0,01; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

Besonders hervorzuheben sind hier die Durchschnittswerte der Amplituden der sensiblen Summenaktionspotenziale, die sowohl im Shunt-Arm als auch auf der Gegenseite unterhalb des Normbereiches liegen. Der Wert der Shunt-Arm-Gruppe ist hier um 1,23 μ V geringer als der der Vergleichsgruppe (6,28 vs. 7,51 μ V; p=0,0056). Auch die sensible Nervenleitgeschwindigkeit liegt auf beiden Seiten unterhalb des Normwertes (40,13 vs. 41,26 m/s; Grenzwert 43 m/s; Chen et al. 2016). Die distale motorische Latenz ist beidseitig etwas erhöht (4,83 vs. 4,63 ms; Grenze des Normalen 4,5 ms; Chen et al. 2016). Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ist in der Shunt-Arm-Gruppe zu niedrig, während die Nicht-Shunt-Arm-Gruppe noch knapp im Normbereich liegt (46,89 vs. 49,01 m/s; Grenzwert 49 m/s; Chen et al. 2016). Die Amplitude der motorischen Summenaktionspotenziale liegt in beiden Gruppen durchschnittlich im Normbereich (5,91 vs. 5,78 mV; Grenzwert 4,1 mV; Chen et al. 2016).

Im Vergleich zur Diabetiker Gruppe wurden die Durchschnittswerte der Neurografie auch in der Nicht-Diabetiker-Gruppe berechnet, welche eine Gruppenstärke von n=47 Patienten hat (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Untersuchungsergebnisse der Neurografie in der Nicht-Diabetiker-Gruppe (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,50 \pm 1,07 ms	4,40 \pm 0,96 ms	0,5097
Mot Ampl	6,19 \pm 3,71 mV	6,93 \pm 3,42 mV	0,1501
Mot NLG	46,77 \pm 6,27 m/s	49,26 \pm 7,42 m/s	0,0046**
Sens Ampl	9,02 \pm 7,51 μ V	11,12 \pm 10,84 μ V	0,0256*
Sens NLG	44,77 \pm 8,11 m/s	46,08 \pm 8,06 m/s	0,0438*

*p < 0,05; **p < 0,01; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

Die Durchschnittswerte der Amplituden der sensiblen Summenaktionspotenziale liegen in der Nicht-Diabetiker-Gruppe deutlich über denen der Diabetiker-Gruppe (Fistelseite: 9,02 vs. 6,28 μ V; p=0,0191; Gegenseite: 11,12 vs. 7,51; p=0,0149; Mann-Whitney-U-Test). Sowohl die Shunt-Arm- als auch die Nicht-Shunt-Arm-Gruppe liegen hier überwiegend im Normbereich, der Unterschied zwischen beiden beträgt 2,1 μ V (9,02 vs. 11,12 μ V; p=0,0256). Auch die sensible Nervenleitgeschwindigkeit, die distale motorische Latenz und die Amplitude der motorischen Summenaktionspotenziale beider Gruppen liegen durchschnittlich im Normbereich. Lediglich die motorische NLG der Shunt-Arm Gruppe liegt im Mittel unterhalb des Normwertes. Sie ist um 2,49 m/s langsamer als die der Gegenseite (46,77 vs. 49,26 m/s; p=0,0046).

4.2.3 Aufteilung nach Fistelfluss

Der Fistelfluss eines Dialysehunts gibt an, wie viel Blut pro Minute durch die angelegte arteriovenöse Fistel fließt. Der Median des Fistelflusses der Grundgesamtheit der Dialysepatienten der Dialysepraxis Eisleben (n=91) beträgt 979 ml/min. Eine Gruppe besteht aus denjenigen Patienten, deren Fistelfluss kleiner bzw. gleich diesen 979 ml/min ist und fasst eine Patientenanzahl von n=46. Die andere Gruppe besteht aus den Patienten mit einem Fistelfluss über 979 ml/min und fasst eine Patientenanzahl von n=45.

Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse der Neurografie bei Patienten mit einem Fistelfluss ≤ 979 ml/min (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,55 \pm 1,05 ms	4,58 \pm 0,95 ms	0,2879
Mot Ampl	6,47 \pm 3,32 mV	6,35 \pm 2,85 mV	0,7472
Mot NLG	46,81 \pm 5,02 m/s	49,00 \pm 7,00 m/s	0,0134*
Sens Ampl	8,33 \pm 7,96 μ V	10,67 \pm 11,49 μ V	0,0470*
Sens NLG	42,75 \pm 7,57 m/s	42,90 \pm 8,32 m/s	0,9937

*p < 0,05; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

Bei den Patienten der Gruppe mit dem geringeren Fistelfluss liegen die Werte der Amplitude des sensiblen SAP im Normbereich, der Wert der Shunt-Arm-Gruppe ist im Mittel um 2,34 μ V geringer (8,33 vs. 10,67 μ V; p=0,0470). Die motorische NLG ist in der Shunt-Arm-Gruppe um 2,19 m/s geringer und liegt unterhalb des Normbereiches (46,81 vs. 49,00 m/s). Die motorische NLG der Gegenseite liegt im Mittel an der unteren Grenze des Normbereichs. Die übrigen Ergebnisse der Neurografie weisen in dieser Gruppe keine nennenswerten Unterschiede zwischen Shunt-Arm- und Nicht-Shunt-Arm-Gruppe auf.

Tabelle 9: Untersuchungsergebnisse der Neurografie bei Patienten mit einem Fistelfluss > 979 ml/min (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,80 \pm 1,33 ms	4,43 \pm 0,78 ms	0,0844
Mot Ampl	5,53 \pm 3,43 mV	6,42 \pm 3,65 mV	0,0332*
Mot NLG	46,84 \pm 6,51 m/s	49,29 \pm 6,85 m/s	0,0963
Sens Ampl	7,07 \pm 4,34 μ V	8,17 \pm 3,91 μ V	0,0034**
Sens NLG	42,45 \pm 8,02 m/s	44,86 \pm 8,40 m/s	0,0023**

*p < 0,05; **p < 0,01; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

Bei den Patienten der Gruppe mit dem Fistelfluss oberhalb des Medians sind die Werte der Amplitude des sensiblen SAP auf beiden Seiten deutlich geringer, der durchschnittliche Wert der Shunt-Arm-Gruppe liegt nicht mehr im Normbereich und ist um 1,1 μV geringer als der der Gegenseite (7,07 vs. 8,17 μV ; $p=0,0034$). Bezüglich der anderen neurografischen Werte sind die Unterschiede zwischen beiden Seiten deutlicher zu erkennen als in der Gruppe von Patienten mit dem geringeren Fistelfluss. Die sensible NLG ist auf der Shuntseite im Schnitt um 2,41 m/s (42,45 vs. 44,86 m/s; $p=0,0023$) geringer als auf der Gegenseite und liegt im Gegensatz zu dieser unterhalb des Grenzwertes von 43 m/s (Chen et al. 2016). Die distale motorische Latenz ist auf der Shuntseite überwiegend pathologisch verlängert und um 0,37 ms länger als auf der Gegenseite (4,80 vs. 4,43 ms; $p=0,0844$). Die Amplitude des motorischen SAP ist auf beiden Seiten im Durchschnitt im Normbereich, jedoch auf der Shuntseite um 0,89 mV geringer (5,53 vs. 6,42 mV; $p=0,0332$). Die motorische NLG ist nur auf der Shuntseite unterhalb des Grenzwertes und durchschnittlich um 2,45 m/s langsamer als auf der Gegenseite (46,84 vs. 49,29 m/s; $p=0,0963$).

4.2.4 Aufteilung nach neurologischen Symptomen am Fistelarm

Rein pathophysiologisch betrachtet ist aufgrund der Elektroneurographie ein Unterschied in der Nervenfunktion zwischen Shunt-Arm und Nicht-Shunt-Arm bei den Untersuchungen zu erkennen. Inwiefern korrelieren diese Ergebnisse aber mit dem klinischen Erscheinungsbild? Bei der Befragung und Untersuchung der Patienten nach den Symptomen „Kältegefühl“, „Taubheitsgefühl“ oder „Schmerz“, gaben von den 91 Patienten 28 Patienten (31%) Taubheitsgefühle und 20 Patienten (22%) Kältegefühle am Fistelarm an. Über Schmerzen am Fistelarm klagten 10 Patienten (11%). Diese Patienten wurden zu einer Gruppe zusammengefasst ($n=39$) und der Gruppe von Patienten gegenübergestellt, die keines dieser drei Symptome am Fistelarm angaben ($n=52$).

Tabelle 10: Neurografie-Ergebnisse Patienten mit neurologischen Symptomen am Fistelarm (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,92 \pm 1,39 ms	4,52 \pm 0,80 ms	0,0446*
Mot Ampl	5,88 \pm 3,42 mV	6,37 \pm 3,35 mV	0,2736
Mot NLG	45,64 \pm 6,82 m/s	48,48 \pm 7,90 m/s	0,0342*
Sens Ampl	9,28 \pm 8,45 μ V	10,40 \pm 10,81 μ V	0,0170*
Sens NLG	40,79 \pm 7,08 m/s	43,03 \pm 7,81 m/s	0,0111*

*p < 0,05; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

In der Gruppe von Patienten, die mindestens eines dieser neurologischen Symptome aufwiesen, ist hervorzuheben, dass die Amplitude der sensiblen SAP auf beiden Seiten durchschnittlich im Normbereich liegt. Der Wert der Shunt-Arm-Gruppe ist um 1,12 μ V geringer als auf der Gegenseite (9,28 vs. 10,40; p=0,0170). Die sensible NLG ist in der Shunt-Arm-Gruppe im Schnitt unterhalb des Normbereichs und auf der Gegenseite grenzwertig. Der Wert der Shunt-Arm-Gruppe ist um 2,24 m/s geringer als auf der Gegenseite (40,79 vs. 43,03 m/s). Auch bezüglich der DML liegt die Shunt-Arm-Gruppe mehrheitlich nicht mehr im Normbereich. Die DML ist hier um 0,4 ms länger als die der Gegenseite (p=0,0446), welche auch hier grenzwertig ist. Die Amplitude der motorischen SAP liegt auf beiden Seiten überwiegend im Normbereich und ist auf der Fistelseite um 0,49 mV geringer als auf der Gegenseite (p=0,2736). Die motorische NLG hingegen liegt beidseits im Mittel unterhalb des Grenzwertes und ist auf der Fistelseite um 2,84 m/s langsamer als auf der Gegenseite.

Tabelle 11: Neurografieergebnisse Patienten, die bzgl. Schmerzen, Taubheits- und Kältegefühl der fistelseitigen Hand beschwerdefrei sind (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,49 \pm 1,00 ms	4,50 \pm 0,93 ms	0,3344
Mot Ampl	6,10 \pm 3,39 mV	6,39 \pm 3,20 mV	0,5033
Mot NLG	47,72 \pm 4,66 m/s	49,63 \pm 6,08 m/s	0,0047**
Sens Ampl	6,66 \pm 4,44 μ V	8,81 \pm 6,98 μ V	0,0123*
Sens NLG	43,83 \pm 8,01 m/s	44,45 \pm 8,76 m/s	0,5442

*p < 0,05; **p < 0,01; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

Interessanterweise ist in der Gruppe von Patienten, die bzgl. der drei genannten Symptome am Shunt-Arm beschwerdefrei sind, die Amplitude der sensiblen SAP auf beiden Seiten geringer als in der Patientengruppe mit vorliegenden Symptomen (Fistelseite: 6,66 vs. 9,28 μ V; p=0,4469; Gegenseite: 8,81 vs. 10,40 μ V; p=0,9739; Mann-Whitney-U). Auf der Fistelseite liegt der Wert nicht mehr im Normbereich und ist um 2,15 μ V geringer als auf der Gegenseite (6,66 vs. 8,81 μ V; p=0,0123). Die Nicht-Shunt-Arm-Gruppe liegt bezüglich der Amplitude der sensiblen SAP noch im Normbereich. Die sensible NLG hingegen liegt in dieser Gruppe beidseits durchschnittlich im Normbereich, auf der Fistelseite ist sie nur um 0,62 m/s geringer (43,83 vs. 44,45 m/s; p=0,5442). Die DML liegt beidseitig durchschnittlich grenzwertig im Normbereich und ist auf keiner Seite nennenswert erhöht im Vergleich zur anderen Seite. Auch die Werte der Amplitude der motorischen SAP sind auf Fistel- und Gegenseite annähernd gleich. Hier liegen die Werte auf beiden Seiten durchschnittlich im Normbereich. Die motorische NLG hingegen liegt in der Shunt-Arm-Gruppe nicht mehr im Normbereich und ist um 1,91 m/s langsamer (47,72 vs. 49,63 m/s; p=0,0047) als auf der Gegenseite, wo sie durchschnittlich noch oberhalb des Grenzwertes liegt.

4.2.5 Aufteilung in Oberarm- und Unterarm-Shunt

Wie schon bei den theoretischen Grundlagen erläutert, wird in der Shuntchirurgie bevorzugt ein Unterarmshunt als Dialysezugang angelegt. Der Oberarmshunt ist eher die 3. Wahl, wenn keine Form des Unterarmshunts möglich ist. In diesem Sinne stellte sich die Frage, ob auch im hier vorliegenden Patientenkollektiv hinsichtlich der Messwerte des N. medianus eine Überlegenheit des Unterarmshunts gegenüber dem Oberarmshunt feststellbar ist. Hierzu wurde die Grundgesamtheit erneut in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Unterarmshunt-Gruppe fasst n=54 Patienten. Die Oberarmshunt-Gruppe fasst n=37 Patienten.

Tabelle 12: Ergebnisse der Neurografie Unterarmshunt-Gruppe (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,64 \pm 1,05 ms	4,51 \pm 0,86 ms	0,5988
Mot Ampl	5,78 \pm 3,51 mV	6,36 \pm 3,44 mV	0,1683
Mot NLG	45,94 \pm 5,75 m/s	47,87 \pm 6,17 m/s	0,0043**
Sens Ampl	6,57 \pm 3,30 μ V	9,14 \pm 6,17 μ V	0,0007**
Sens NLG	43,30 \pm 7,90 m/s	44,25 \pm 8,92 m/s	0,1881

*p < 0,05; **p < 0,01; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

In der Unterarmshunt-Gruppe liegt die Amplitude der sensiblen SAP auf der Fistelseite nicht mehr im Normbereich. Der Wert ist um 2,57 μ V niedriger als auf der Gegenseite (6,57 vs. 9,14 μ V; p=0,0007), wo er im Mittel noch deutlich im Normbereich liegt. Die Amplituden der motorischen Summenaktionspotenziale sind fistelseitig zwar etwa 10% niedriger als auf der Gegenseite. Dieser Unterschied erreicht allerdings keine statistische Signifikanz. Die sensible NLG liegt beidseits im Durchschnitt im Normbereich, hier ist sie in der Shunt-Arm-Gruppe um 0,95 m/s langsamer als auf der Gegenseite (43,30 vs. 44,25 m/s; p=0,1881). Weiterhin nennenswert ist die motorische NLG, die beidseits durchschnittlich unterhalb des Grenzwertes liegt und in der Shunt-Arm-Gruppe um 1,93 m/s langsamer ist als auf der Gegenseite (45,94 vs. 47,87 m/s; p=0,0043).

Tabelle 13: Ergebnisse der Neurografie Oberarmshunt-Gruppe. (Mittelwert \pm SD)

	Fistelseite	Gegenseite	p-Wert
DML	4,71 \pm 1,39 ms	4,51 \pm 0,90 ms	0,7453
Mot Ampl	6,35 \pm 3,22 mV	6,41 \pm 2,98 mV	0,8876
Mot NLG	48,11 \pm 5,58 m/s	51,07 \pm 7,53 m/s	0,0346*
Sens Ampl	9,42 \pm 9,16 μ V	9,95 \pm 11,68 μ V	0,2494
Sens NLG	41,51 \pm 7,51 m/s	43,29 \pm 7,55 m/s	0,1332

*p < 0,05; Normwerte: DML < 4,5 ms; mot Ampl > 4,1 mV; mot NLG > 49 m/s; sens Ampl > 8 μ V; sens NLG > 43 m/s (Chen et al. 2016)

In der Oberarmshunt-Gruppe liegt die Amplitude der sensiblen SAP auf beiden Seiten durchschnittlich klar im Normbereich, der Wert der Shunt-Arm-Gruppe unterscheidet sich nur gering um 0,53 μ V von dem der Nicht-Shunt-Arm-Gruppe (9,42 vs. 9,95 μ V; p=0,2494). Die sensible NLG hingegen liegt auf der Fistelseite überwiegend nicht mehr im Normbereich und ist im Schnitt um 1,78 m/s langsamer als auf der Gegenseite (41,51 vs. 43,29 m/s; p=0,1332). Weiterhin nennenswert ist die motorische NLG, die auf der Fistelseite ebenfalls unterhalb des Normbereiches liegt. Hier ist sie im Mittel um 2,96 m/s langsamer (48,11 vs. 51,07 m/s; p=0,0346) als auf der Gegenseite, wo sie im Durchschnitt innerhalb des Normbereiches liegt.

Wenn man die Ergebnisse bei den Patienten mit Unterarmfistel mit denen mit Oberarmfistel mit Mann Whitney U-Test vergleicht, so gibt es keine signifikanten Unterschiede, auch nicht für die motorischen und sensiblen Amplituden auf der Fistelseite. Die fistelseitigen Amplitudendifferenzen machen motorisch 9% und sensibel immerhin 30% aus. Es ist gut denkbar, dass bei einer größeren Stichprobe diese Amplitudendifferenzen signifikant ausfallen würden.

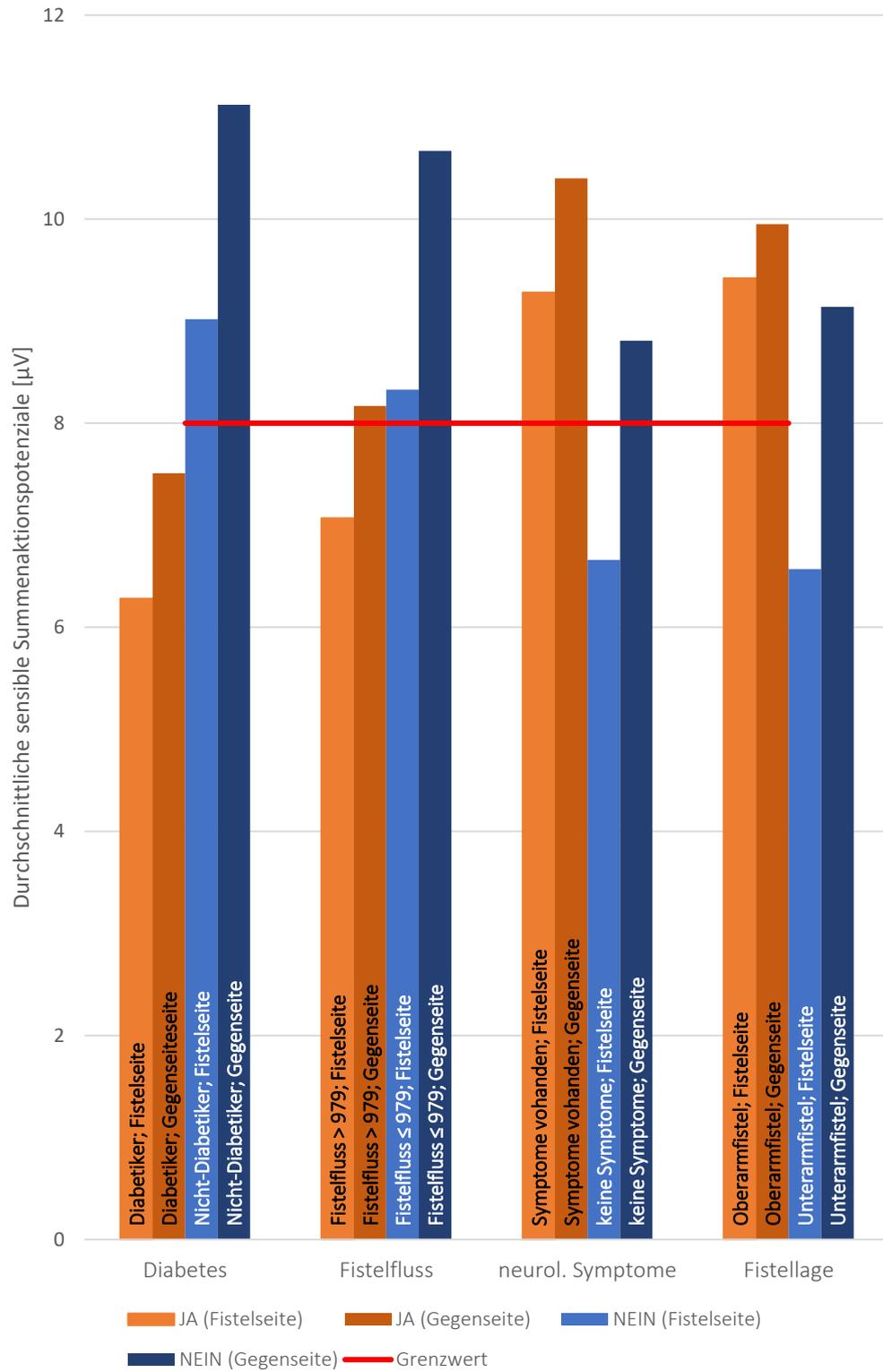


Abbildung 6: Durchschnittliche sensible Summenaktionspotenziale der verschiedenen Gruppen

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war darzustellen, ob und in welchem Ausmaß die AV-Fistel des Dialysepatienten die Funktion des N. medianus am entsprechenden Arm beeinflusst. Die elektroneurografischen Untersuchungen der 91 Patienten in der Dialysepraxis Eisleben ergaben, dass die durchschnittlichen Werte der Amplitude der sensiblen SAP sowie der sensiblen und motorischen NLG im Fistelarm deutlich unter den durchschnittlichen Werten der Gegenseite liegen. Des Weiteren wurde der Fragestellung nachgegangen, inwiefern sich Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus und ein hoher Fistelfluss auf diesen Einfluss auswirken. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob es einen Unterschied bzgl. der Nervenfunktion zwischen Ober- und Unterarmfistel gibt und ob die elektroneurographischen Messwerte mit den klinischen Beschwerden der Patienten korrelieren.

5.1 Einfluss der Dialysefistel auf die Medianusfunktion

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass die AV-Fistel einen vorantreibenden Einfluss insbesondere auf die axonale Degeneration des N. medianus am entsprechenden Arm hat. Bis auf die Amplitude der motorischen SAP liegen alle neurografischen Mittelwerte der Fistel-Arm-Gruppe außerhalb des hier angenommenen Normalbereiches nach Chen et al. 2016, während die entsprechenden Werte der Vergleichsgruppe innerhalb des genannten Normalbereiches liegen. Woher kommt dieser Unterschied zwischen Fistelarm und Gegenseite, welcher Mechanismus steckt hinter der Nervenschädigung? Leon und Asif von der University of Miami Miller School of Medicine beschrieben 2007 in einem umfassenden Review das „Distale Hypoperfusions-Ischämie-Syndrom“ (DHIS) als Ursache neurologischer Beschwerden in der Hand, wie Kältegefühl, Taubheit und Handschmerz, beim Dialysepatienten. Laut Leon und Asif 2007 kann eine Ischämie der Hand durch das sogenannte Steal-Syndrom verursacht werden, welches durch einen Blutentzug aus den widerstandsreichen Unterarmarterien in den widerstandsarmen AV-Zugang eine Hypoperfusion der Hand verursacht. Die Mehrheit sowohl der Unterarm- als auch der Oberarm-Shunts zeigte jedoch einen solchen retrograden Fluss, völlig ohne Zeichen von Handschmerz oder Ischämie. Das Aufzeigen eines retrograden Flusses sei daher kein Prädiktor für distale Ischämie. Eine ähnliche These findet man

auch in der Übersichtsarbeit über die wichtigsten chronischen Komplikationen der AV-Fisteln für die Hämodialyse von Stolic 2013: „There is evidence that the steal syndrome in risk groups may occur in 75–90% of patients after creation of an AVF. This phenomenon remains clinically asymptomatic until the moment when compensatory mechanisms for perfusion by peripheral arteries are exhausted.“ (Stolic 2013). Neben dem Steal-Syndrom an sich sind laut Leon und Asif 2007 weitere zum Teil damit einhergehende Faktoren ursächlich für das DHIS beim Dialysepatienten. Die Autoren zitieren Studien, welche zeigten, dass arterielle Stenoseherde eine distale Hypoperfusion verursachen und zu einer Ischämie der Hand führen. In anderen Fällen sei die distale Arteriopathie als Folge einer generalisierten Gefäßverkalkung und Diabetes der Verursacher. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Ischämie der Hand beim Dialysepatienten prägen Leon und Asif 2007 den Begriff „Distales Hypoperfusions-Ischämie-Syndrom“ statt des Begriffes „Steal-Syndrom“. Diese Betrachtungen legen nahe, dass eine Minderdurchblutung der Hand, unter anderem verursacht durch den AV-Zugang, die Nerven der Hand beeinträchtigt. Wie genau entsteht der ischämische Schaden am Nervengewebe? Petrescu et al. 2007 untersuchten anhand von myelinisierten Axonen aus den Dorsalwurzelzellen von Ratten die ionischen Mechanismen der ischämischen Nervenschädigung. Sie fanden heraus, dass sich in der ischämischen Situation Calciumionen in peripheren Axonen anlagern. Dieser Calciumionenüberschuss könnte für den axonalen Schaden ursächlich sein und wird laut Petrescu et al. 2007 vermutlich verursacht durch reversen Na-Ca-Austausch, angetrieben durch eine axonale Natriumionenakkumulation durch spannungsabhängige Tetrodotoxin-sensitive Natriumkanäle. Neben dieser Studie, die den axonalen Schaden durch Ischämie beschreibt, gibt es eine Studie, die sich mit der Demyelinisierung durch Ischämie befasst. Iida et al. 2004 fanden heraus, dass die Schwann-Zelle ein spezifisches Ziel der oxidativen Schädigung nach Ischämie ist. Anhand von Ratten, die eine 4-stündige Ischämie der Hintergliedmaßen durchliefen, gefolgt von unterschiedlich langen Reperfusionsdauern von 0 Stunden bis 42 Tagen, untersuchten sie das Gewebe mittels spezifischer Marker nach apoptotischen Zellen. Iida et al. 2004 kommen zu dem Schluss, dass die Apoptose von Schwann-Zellen während der Reperfusion stattfindet und auch dann weitergeht, wenn sich die Axone regenerieren. Die Apoptose von Schwann-Zellen

könne zur Beeinträchtigung der axonalen Funktion und der Effizienz der Faserregeneration beitragen. „Although ischemia to nerve causes fiber degeneration, reperfusion following ischemia adds the additional insult of an inflammatory response and oxidative injury.“ (Iida et al. 2004). Damit sagen die Autoren sinngemäß, wenngleich die Ischämie am Nerv eine Faserdegeneration verursacht, so kommt bei der auf die Ischämie folgenden Reperfusion der zusätzliche Schaden einer Entzündungsreaktion und einer oxidativen Schädigung hinzu. In der Literatur gibt es also deutliche Hinweise darauf, dass die Nerven der Hand des Fistelarms beim Dialysepatienten aufgrund einer chronischen multifaktoriell bedingten Hypoperfusion einen ischämischen Schaden erleiden, was die Minderung der Funktion des N. medianus in den vorliegenden Ergebnissen zumindest teilweise erklären dürfte. Eine weitere mögliche Ursache für die Funktionseinbuße des N. medianus am Fistelarm könnte eine mechanische Reizung des Nervs durch den AV-Shunt sein. Der N. medianus verläuft in unmittelbarer Nachbarschaft zur A. brachialis am unteren Oberarmdrittel (siehe Einleitung), somit besteht die Möglichkeit, bei der Anlage einer Brachialisfistel (Oberarmshunt) den Nerv zu schädigen oder durch die Veränderung der Lage von Nerv und Blutleiter zueinander einen Engpass für den Nerv zu schaffen. Kann die A. brachialis nicht mit der V. cephalica anastomosiert werden, wird üblicherweise die V. basilica als Ablauf herangezogen (siehe Einleitung). Auch bei der Ulnarisfistel (Unterarmshunt) wird die V. basilica verwendet. Diese muss zu diesem Zwecke am Oberarm vorverlegt werden, was durch den gemeinsamen Verlauf von N. medianus und V. basilica im Sulcus bicipitalis medialis auch hier zur Schaffung eines Engpasses für den N. medianus führen könnte. Des Weiteren kann es durch die Anlage einer AV-Fistel mit Ablauf über die V. basilica neben der ohnehin angestrebten Volumenzunahme der Vene zu einem venösen Rückstau und damit weiterer Erweiterung des Durchmessers des Blutleiters führen. Dies könnte zu einer chronischen Druckbelastung des N. medianus im Oberarm mit eventuell einhergehender direkter mechanischer Nervenfaserschädigung oder indirekter ischämischer Schädigung aufgrund kompressionsbedingter Durchblutungsstörungen des Nervs führen. Jede Form des AV-Shunts im Ober- oder Unterarm könnte raumfordernd sein und Druck auf den N. medianus ausüben. Tierexperimentell führt

schon eine 2 Stunden andauernde Druckbelastung des Nervs von 50 mm Hg zu einer Verlangsamung des Blutflusses in den Venolen, aber auch zu einer erheblichen Beeinträchtigung des anterograden und retrograden axonalen Transports (Rydevik et al. 1980). In einer weiteren tierexperimentellen Studie führte bereits ein Druck von 30 mm Hg über 8 Stunden zu einem dreifachen Anstieg des endoneuralen Flüssigkeitsdrucks. Dieser wird mit druckbedingten endoneuralen Ödemen und Beeinträchtigung des intrafaszikulären Kapillarflusses/intraneuralen mikrovaskulären Flusses assoziiert (Lundborg et al. 1983). Die Autoren sprechen vom "miniature compartment syndrome".

5.2 Abhängigkeit der Medianusschädigung von verschiedenen Faktoren

Um der Frage nach der Abhängigkeit des Ausmaßes des Nervenschadens von verschiedenen Faktoren nachzugehen, wurde das Patientenkollektiv in jeweils zwei Gruppen aufgeteilt. Es wurde untersucht, welchen Einfluss Diabetes mellitus, ein hoher Fistelfluss und die Lage des Shunts am Ober- oder Unterarm auf die Schädigung des N. medianus durch die Fistel haben.

5.2.1 Einflussfaktor Diabetes mellitus

Das Patientenkollektiv wurde für diese Gegenüberstellung in eine Diabetiker- und eine Nicht-Diabetiker-Gruppe aufgeteilt. Mit 44 vs. 47 Patienten sind beide Gruppen ungefähr gleich stark. Auffallend zu Beginn ist, dass in der Diabetiker-Gruppe, bis auf die Amplitude der motorischen SAP auf beiden Seiten und die motorische NLG auf der Nicht-Fistelseite, alle elektrophysiologischen Nervenparameter-Mittelwerte außerhalb des hier angenommenen Normalbereiches nach Chen et al. 2016 liegen, während in der Nicht-Diabetiker-Gruppe alle Mittelwerte, bis auf die motorische NLG der Fistelseite, innerhalb des genannten Normbereiches liegen. Dieser Umstand ist mit der hyperglykämiebedingten Mikroangiopathie und Neuropathie bei Langzeit-Diabetikern erklärbar. Diabetische Polyneuropathie ist üblicherweise bilateral symmetrisch (Padberg et al. 2008). Sowohl Leon und Asif 2007 als auch Stolic 2013 berichten von erhöhten Komplikationsraten des AV-Zugangs bei Diabetikern. Leon und Asif 2007 stellten in ihrem Review ein häufigeres Auftreten des

DHIS bei Diabetikern und Rauchern fest. Stolic 2013 berichtet von gehäuftem Auftreten ischämischer Polyneuropathie bei Diabetikern mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. In einem weiteren umfassenden Review von Padberg et al. 2008 wird Diabetes mellitus als Risikofaktor für ein high-flow Steal-Syndrom genannt. Macht der AV-Shunt beim Diabetiker also einen größeren Schaden am N. medianus als beim Nicht-Diabetiker? Der bereits durch den dauerhaft erhöhten Blutzucker vorgeschädigte Nerv könnte anfälliger für die oben beschriebene Shunt-induzierte ischämische und druckbedingte Nervenschädigung sein. Hinzukommend könnte die shuntinduzierte Ischämie der Hand durch die bereits vorgeschädigten Gefäße des Diabetikers ausgeprägter sein als beim Nicht-Diabetiker. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in der Diabetiker-Gruppe nur geringe Unterschiede zwischen Fistelseite und Gegenseite. Der deutlichste Unterschied zeigt sich im Vergleich der Amplituden der sensiblen SAP. Hier ist der Wert der Shunt-Arm-Gruppe auf der Fistelseite um $1,23 \mu\text{V}$ geringer als auf der Gegenseite ($6,28$ vs. $7,51 \mu\text{V}$; $p=0,0056$). In der Nicht-Diabetiker-Gruppe hingegen finden sich deutlichere Unterschiede zwischen Fistelarm und Gegenseite sowohl bei den Werten der Amplitude der sensiblen SAP ($2,1 \mu\text{V}$ Unterschied; $9,02$ vs. $11,12 \mu\text{V}$; $p=0,0256$), als auch der sensiblen ($1,31 \text{ m/s}$ Unterschied; $44,77$ vs. $46,08 \text{ m/s}$; $p=0,0438$) und motorischen NLG ($2,49 \text{ m/s}$ Unterschied; $46,77$ vs. $49,26 \text{ m/s}$; $p=0,0046$). Dieser recht geringe Unterschied zwischen Fistelarm und Gegenseite in der Diabetiker-Gruppe lässt zunächst vermuten, dass der Schaden am N. medianus bei Diabetespatienten eher nicht wesentlich durch den AV-Shunt akzeleriert wird. Zu bedenken ist bei dieser Schlussfolgerung jedoch, dass aufgrund der auch auf der Gegenseite stark erniedrigten Werte in der Diabetiker-Gruppe ein geringerer Unterschied zwischen Fistelseite und Gegenseite plausibel ist. Zudem zeigt sich im direkten Vergleich der Amplituden der sensiblen SAP des Nicht-Shuntarms der Diabetikergruppe mit denen der Nicht-Diabetikergruppe ein Unterschied von $3,61 \mu\text{V}$ zugunsten der Nicht-Diabetikergruppe ($11,12$ vs. $7,51$; $p=0,0149$; Mann-Whitney-U-Test). Im Vergleich der Amplituden der sensiblen SAP des Shuntarms beider Gruppen zeigt sich ebenso ein deutlicher Unterschied, hier von $2,74 \mu\text{V}$, findet sich doch in der Diabetikergruppe eine Amplitude von nur $6,28 \mu\text{V}$ und in der Nicht-Diabetikergruppe eine Amplitude von $9,02 \mu\text{V}$ der SAP des Fistelarms ($p=0,0191$; Mann-Whitney-U-Test).

5.2.2 Einflussfaktor Fistelfluss

Das bereits angesprochene Steal-Syndrom bzw. „Distale Hypoperfusions-Ischämie-Syndrom“ (siehe 5.1) beschreibt einen retrograden Fluss des Blutes durch den Shunt, ohne die Hand passiert zu haben. Ist der Abstrom distal der Anastomose relativ gering z.B. aufgrund erhöhter Gefäßwiderstände bei Diabetikern und Rauchern, begünstigt das einen retrograden Blutfluss. Auch ein zu hohes Shuntvolumen kann zu einem verstärkten retrograden Fluss führen. Begünstigt also ein hoher Fistelfluss die ischämische oder mechanische Schädigung des N. medianus? Da es in der Literatur bisher keine genauen Zahlen bezüglich einer Obergrenze für den Fistelfluss gibt, wurde in dieser Arbeit zur Aufteilung des Patientenkollektivs in eine Gruppe mit hohem Fistelfluss und eine Gruppe mit niedrigerem Fistelfluss der Median der Grundgesamtheit von 979 ml/min verwendet. In der Gruppe von Patienten mit einem Fistelfluss ≤ 979 ml/min liegen die meisten Ergebnisse der Neurografie auf beiden Seiten im Normbereich oder nur knapp unterhalb des Grenzwertes nach Chen et al. 2016. Die Amplitude der sensiblen SAP und die motorische NLG sind auf der Fistelseite im Mittel deutlich geringer als auf der Gegenseite (vgl. Tabelle 7; $p=0,0470$ und $0,0134$). In der Gruppe mit dem hohen Fistelfluss hingegen liegen auf der Fistelseite bis auf die Amplitude der motorischen SAP alle Werte deutlich außerhalb des Normbereichs, während die entsprechenden Werte der Gegenseite allesamt im Normbereich liegen. Die Verringerung der Amplitude der sensiblen SAP auf der Fistelseite im Vergleich zur Gegenseite ist hier noch deutlicher ausgeprägt (vgl. Tabelle 8: $p=0,0034$), wenn auch geringer im absoluten Zahlenwert. Die geringere Differenz lässt sich jedoch mit dem deutlich niedrigeren Wert der Amplitude der sensiblen SAP auf der Gegenseite im Vergleich zur Gruppe mit geringerem Fistelfluss erklären, der hier als zufällig anzusehen ist. (sensibles SAP der Gegenseite: niedriger vs. hoher Fluss: $10,67$ vs. $8,17$ μV ; $p=0,6196$; Mann-Whitney-U). In der Gruppe mit hohem Fistelfluss > 979 ml/min sind zudem die sensible NLG und die Amplitude der motorischen SAP auf der Fistelseite deutlich verringert im Vergleich zur Gegenseite ($p=0,0023$ und $0,0332$). Ferner ist die distale motorische Latenz fistelseitig tendenziell verlängert im Vergleich zur Gegenseite ($4,80 \pm 1,33$ ms vs. $4,43 \pm 0,78$ ms; $p=0,0844$). Auch die motorische NLG des N. medianus war auf der Seite der Dialysefistel tendenziell langsamer als auf der Gegenseite

($46,84 \pm 6,51$ m/s vs $49,29 \pm 6,85$ m/s; $p=0,0963$). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass bei einem höheren Fistelfluss die Reduktion der Funktion des N. medianus im Vergleich zur Gegenseite ausgeprägter ist als bei niedrigerem Fistelfluss. Konkret deuten die Daten am ehesten darauf hin, dass ein höherer Fistelfluss eine Konstellation begünstigt, die einem Karpaltunnelsyndrom entspricht. Wie in der folgenden Abbildung anhand der Trendlinie zu erkennen, nimmt die Amplitude der sensiblen SAP der Fistelseite mit steigendem Fistelfluss ab.

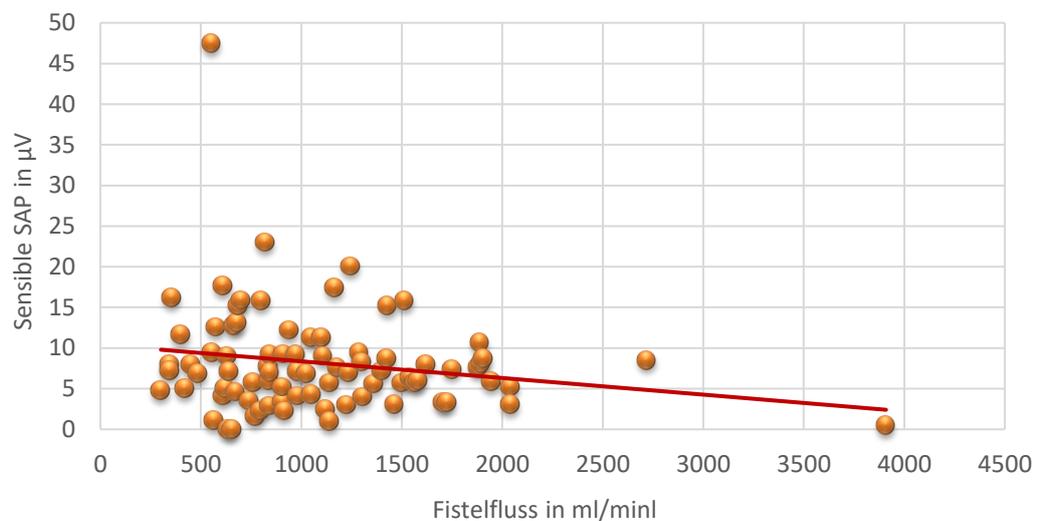


Abbildung 7: Korrelation sens. SAP - Fistelfluss

5.2.3 Einflussfaktor Fistellage

In der Praxis wird bei der Anlage einer AV-Fistel für die Dialyse bevorzugt die A. radialis oder als zweite Wahl A. ulnaris verwendet (siehe Einleitung). Beide Formen des Shunts sind als Unterarmshunt zu bezeichnen. Da der autologe Zugang bevorzugt möglichst distal angelegt werden sollte, wird der Unterarmshunt dem Oberarmshunt vorgezogen (Hepp und Koch 2017). Der Oberarmshunt, bei dem man die A. brachialis verwendet, wird in der Praxis wenn möglich vermieden (Padberg et al. 2008). Der Oberarmshunt wird assoziiert mit einem höheren Risiko für ein high-flow steal-syndrom (Padberg et al. 2008), schwerer ischämischer Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes und pAVK (Stolic 2013) und vermehrten Armschwellungen (MacRae et al. 2016). Tordoir et al. 2004 fanden heraus, dass sich in 10-25%

der Patienten mit brachiocephaler und brachiobasilicaler AV-Fistel eine symptomatische Ischämie entwickelt, während es bei Unterarmfisteln nur 4-6% sind. (Tordoir et al. 2004). Jedoch finden sich in der Literatur auch Hinweise auf eine Überlegenheit der Oberarm- gegenüber der Unterarmfistel. Laut MacRae et al. 2016 sei die brachiobasilicale Oberarmfistel mit besseren Ausreifungs- und Durchgängigkeitsraten verbunden als die Unterarmfistel. Beispielsweise lägen die Reifungsraten bei 80% und die 1-Jahres-Primärdurchgängigkeitsraten bei 70%. (MacRae et al. 2016). Hepp und Koch 2017 berichten von einer Überlegenheit des Oberarmshunts gegenüber des Unterarmshunts bei älteren Patienten und Diabetikern: „Die Brachialisfistel ist nach der autologen Unterarmfistel der Dialysezugang der Wahl, sie kann für ältere Patienten, speziell Diabetiker, auch als primärer Zugang empfohlen werden.“ (Hepp und Koch 2017).

Um der Frage nachzugehen, inwiefern sich der Unter- bzw. Oberarmshunt auf den N. medianus auswirkt, wurde das Patientenkollektiv in dieser Arbeit in eine Unterarmshunt- und eine Oberarmshunt-Gruppe aufgeteilt. Tatsächlich finden sich in den Ergebnissen der Elektroneurografie die niedrigeren Werte in der Unterarmshunt-Gruppe. Ausgenommen hiervon ist die sensible NLG. Die Werte sind jedoch nicht nur auf der Fistel- sondern auch auf der Gegenseite niedriger als in der Oberarmshunt-Gruppe, wobei die Vergleichstests zwischen Oberarm- und Unterarmshuntgruppe keine repräsentativen Unterschiede ergaben.

Die Ergebnisse sind zudem differenziert zu betrachten, da die Gruppenstärke nicht gleich verteilt ist. 54 der Dialysepatienten hatten einen Unterarmshunt, während nur 37 Patienten einen Oberarmshunt besaßen. Zudem findet sich in der Unterarmshuntgruppe ein durchschnittliches Alter von 68,0 Jahren und ein Diabetikeranteil von 46%, während das Durchschnittsalter der Oberarmshuntgruppe 71,2 Jahre und der Diabetikeranteil 51% beträgt.

Allerdings zeichnen sich sehr deutlich Verringerungen der Amplitude der sensiblen SAP und der motorischen NLG auf der Fistelseite im Vergleich zur Gegenseite in der Unterarmshunt-Gruppe ab. In der Oberarmshunt-Gruppe zeigt sich hingegen lediglich eine eindeutige Verringerung der motorischen NLG auf der Fistelseite im Vergleich zur Gegenseite. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Unterarmfistel den N. medianus stärker beeinträchtigt. Die Oberarmfistel scheint den Nerv an sich

nicht so stark zu schädigen, während bei der Unterarmfistel ein axonaler Schaden im Vordergrund steht (vgl. Tab. 11). Die hier anscheinende Überlegenheit der Oberarmfistel gegenüber der Unterarmfistel in Bezug auf das Ausmaß der Nervenschädigung ist möglicherweise mit der hohen Anzahl an älteren Patienten und Diabetikern (s.o.) zu erklären. Eine Überlegenheit der Oberarm- gegenüber der Unterarmfistel bei älteren Patienten und Diabetikern wurde, wie oben genannt, bereits in der Literatur beschrieben. Der hohe Fistelfluss, der mit der Oberarmfistel in Verbindung gebracht wird, könnte sich bei diesen Patienten, die verstärkt unter fortgeschrittener Angiosklerose leiden, positiv auf die Durchblutung des Unterarms und der Hand auswirken. Aufgrund des höheren Gefäßdurchmessers der A. brachialis gegenüber der A. radialis oder A. ulnaris, ergibt sich bei der Brachialisfistel (Oberarmfistel) ein höherer Volumenstrom, da dieser direkt proportional zur 4. Potenz des Innenradius des Blutgefäßes ist (Hagen-Poiseuille-Gesetz). Dieser höhere Volumenstrom des Blutes könnte eine Erklärung dafür sein, dass die Patienten mit Oberarmfistel weniger beeinträchtigte Durchschnittswerte in der Neurografie zeigen als die Patienten mit Unterarmfistel. Vergleicht man jedoch den durchschnittlichen Fistelfluss der Oberarmshunt- mit dem der Unterarmshunt-Gruppe, ist nur ein geringer, nicht repräsentativer Unterschied zu sehen. Die Patienten mit Oberarmshunt haben einen durchschnittlichen Fistelfluss von 1143,8 ml/min und die Patienten mit Unterarmshunt haben einen durchschnittlichen Fistelfluss von 1087,3 ml/min, was nur einen Unterschied von 56,5 ml/min zugunsten des Oberarmshunts ausmacht ($p=0,335$).

Daraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass der Volumenstrom nicht alleiniger ausschlaggebender Faktor für die Überlegenheit der Oberarmfistel gegenüber der Unterarmfistel in Bezug auf das Ausmaß der Nervenschädigung ist. Wahrscheinlich spielen andere Faktoren wie zum Beispiel die anatomische Lage der verschiedenen verwendeten Blutleiter zum N. medianus eine Rolle.

5.3 Aussagekraft der verschiedenen Parameter der Elektroneurografie

Hofmeijer et al. 2013 untersuchten die Anfälligkeit motorischer und sensibler Axone für ischämischen Schaden. Hierzu wurden die motorischen und sensiblen

SAP am N. medianus bei 5 Patienten gemessen, während mittels einer Oberarmmanschette, aufgepumpt auf 200 mm Hg, Ischämie im Arm induziert wurde. Diese wurde aufrechterhalten, bis sowohl die sensiblen als auch die motorischen SAP verschwunden waren, bzw. maximal eine Stunde. Hierbei stellten die Autoren fest, dass die sensiblen SAP zeitiger nicht mehr messbar waren als die motorischen SAP, die sensiblen Axone also früher unerregbar werden. In weiterführenden Untersuchungen stellten sie eine Assoziation mit einer schnelleren Depolarisation und einer früheren persistierenden Natrium-Kanal-Inaktivierung in den sensiblen Axonen fest. Die Autoren vermuten eine unterschiedliche Ionenkanalzusammensetzung von motorischen und sensiblen Axonen als Ursache hierfür. Die Untersuchungsergebnisse von Hofmeijer et al. 2013 liefern eine mögliche Erklärung dafür, warum in den in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnissen zumeist die Amplitude der sensiblen SAP deutliche Verringerungen zeigt, während die Amplitude der motorischen SAP in den meisten Fällen unbeeinflusst bleibt. Einen weiteren Erklärungsansatz liefert folgende Theorie. Die Ableitung der motorischen SAP erfolgt über den Muskelfasern, statt direkt über den Nervenfasern, wie es bei der Ableitung der sensiblen SAP der Fall ist. Geht eine motorische Nervenfasern zugrunde, bleiben die von ihr innervierten Muskelfasern bestehen und werden im Laufe der Zeit durch Aussprossung von den übrig gebliebenen Nervenfasern innerviert. Auf lange Zeit könnte dadurch der Untergang einzelner motorischer Nervenfasern in der Neurografie nicht mehr erkennbar sein. Des Weiteren ist die Auswertung der NLG ebenfalls differenziert zu betrachten, da die NLG temperaturabhängig ist, wie im folgenden Diagramm anhand der Trendlinie zu erkennen ist. Beispielhaft sind hier die Werte der sensiblen NLG auf der Fistelseite in Abhängigkeit von der Temperatur der entsprechenden Hand aufgetragen.

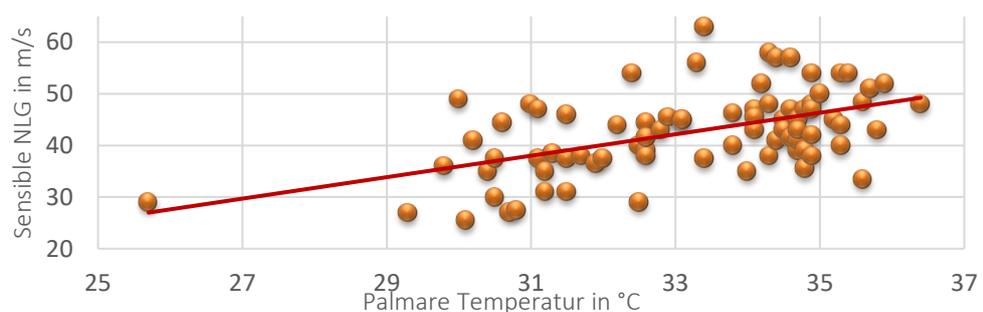


Abbildung 8: Sensible NLG in Abhängigkeit von der palmaren Temperatur

Anhand der Trendlinie erkennt man einen Anstieg der NLG mit steigender Temperatur der Hand. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor bei der Auswertung der NLG-Werte ist vermutlich die Tatsache, dass ein Untergang besonders dicker und damit schnell leitender Nervenzellen eine Verminderung der NLG nach sich zieht. Dies liegt daran, dass sich die Nervenleitgeschwindigkeitsmessung an den schnellstleitenden Fasern orientiert. Dabei wird zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit die erste Abweichung von der Grundlinie zu Beginn des motorischen Summenaktionspotenzials herangezogen. Die durch Verlust der schnellstleitenden Nervenfasern verminderte maximale NLG würde also einen demyelinisierenden Schaden vortäuschen, obwohl doch in Wahrheit lediglich ein axonaler Schaden dahintersteckt. Daher bleibt als verlässlichster Wert in Bezug auf eine tatsächliche Beeinträchtigung der Nervenfunktion des N. medianus die Amplitude der sensiblen SAP. Die durchschnittlichen Werte der Amplitude der sensiblen SAP der einzelnen Patientengruppen sind in Abbildung 6 einander gegenübergestellt. Der Grenzwert wurde zur Orientierung als durchgehende Linie mit dargestellt.

5.4 Karpaltunnelsyndrom

Bei den Untersuchungen des N. medianus kommt man nicht umhin, das Karpaltunnelsyndrom als eine der bekanntesten Störungen des N. medianus zu betrachten. Bei Hämodialysepatienten ist das Karpaltunnelsyndrom häufiger zu finden als in der Allgemeinbevölkerung (MacRae et al. 2016). Risikofaktoren wie Diabetes, Urämie, Akkumulation von beta-2-Mikroglobulin und der AV-Zugang mit potentiell folgender Hämatom- oder Ödembildung, Pseudoaneurysmen, venöse Hypertonie im Canalis carpi oder Steal-Syndrom können beim Dialysepatienten ein Karpaltunnelsyndrom begünstigen (MacRae et al. 2016). Carolus et al. 2015 untersuchten Dialysepatienten und nierentransplantierte Patienten im Vergleich zu einer nicht nieren-erkrankten Kontrollgruppe auf das Karpaltunnelsyndrom, indem sie die sogenannte Wrist-to-Forearm-Ratio sonografisch an beiden Armen der insgesamt 50 Probanden ermittelten. Alle Probanden waren bzgl. der Hand symptomfrei. Die Dialysepatienten hatten bei der Wrist-to-Forearm-Ratio deutlich höhere Werte als die gesunde Kontrollgruppe. Auch in der Gruppe der Nierentransplantierten fanden sie

höhere Werte, die sich nicht wesentlich von denen der Dialysepatienten unterscheiden. Daraus schlossen Carolus et al. 2015, dass das Karpaltunnelsyndrom durch Aufhebung der Dialyse wahrscheinlich nicht reversibel sei. Des Weiteren merken die Autoren die Überlegenheit der sonografischen Untersuchung des N. medianus im Gegensatz zur Elektroneurographie an. Als Schnittbildverfahren gebe sie einen deutlicheren Einblick in morphologische Veränderungen des Nervs wie beispielsweise eine Schwellung durch dauerhafte Kompression. Eine zusätzliche sonografische Untersuchung des N. medianus wäre für die hier vorliegende Arbeit zweifellos eine Bereicherung gewesen, wenngleich die Elektroneurografie als das genaueste Diagnoseverfahren hinsichtlich insbesondere nicht klassischem Karpaltunnelsyndrom und koexistenter Neuropathien gilt (Padberg et al. 2008). Jedoch wird auch das Karpaltunnelsyndrom wie oben erwähnt durch die AV-Fistel begünstigt. Die hier durchgeführten klinischen Karpaltunneltests dienen lediglich zur groben Orientierung, geben jedoch keinen verlässlichen Hinweis auf die tatsächliche Zahl an Karpaltunnelsyndrom-Patienten im hier vorliegenden Patientenkollektiv. Selten liegt bei Dialysepatienten mit Karpaltunnelsyndrom ein positives Tinel- oder Phalen-Zeichen vor (MacRae et al. 2016). Oft ist es daher selbst für erfahrene Neurologen schwierig, beim Dialysepatienten das Karpalsyndrom von anderen Formen der Nervenschädigung zu differenzieren (Padberg et al. 2008). Die diabetische Polyneuropathie hat zudem oft zur Folge, dass Patienten eventuelle Schmerzen aufgrund eines Karpaltunnelsyndroms kaum wahrnehmen, wodurch ein Karpaltunnelsyndrom bei den Dialysepatienten mit Diabetes klinisch nicht sicher zu diagnostizieren ist. Da neben Schmerzen und Taubheitsgefühlen in der Hand auch eine Parese der Daumenadduktion zu den Symptomen des Karpaltunnelsyndroms gehört, wäre eine gezielte Untersuchung hinsichtlich Kraft- und Muskelschwundes des Thenars möglicherweise aufschlussreich gewesen. Jedoch ist anzumerken, dass ein Karpaltunnelsyndrom ebenso wie die diabetisch-hyperglykämische und urämische Schädigung des N. medianus nicht selten bilateral symmetrisch auftritt (Leon und Asif 2007; Padberg et al. 2008) und damit nicht für die Verringerung der Nervenfunktion auf der Fistelseite im Vergleich zur Gegenseite ursächlich sein sollte.

5.5 Bewertung, Einordnung und Vergleich

Im Vergleich zu anderen Studien ist die hier vorliegende Fallzahl von 91 Patienten relativ groß. Es wurde jedoch im Vorfeld keine Fallzahlberechnung durchgeführt, sondern das Patientenkollektiv der Dialysepraxis Eisleben als Gelegenheitsstichprobe hergenommen. In Tabelle 14 sind die Fallzahlen einiger der zitierten Studien aufgelistet zum Vergleich der Fallzahl der vorliegenden Arbeit mit 91 Patienten.

Tabelle 14: Fallzahlen verschiedener Studien

Studie	Fallzahl
Hofmeijer et al. 2013	5
Jujo et al. 2017	28
Carolus et al. 2015	50
Taghizadeh et al. 2003	74

Die Vermutung, dass eine Ischämie oder eine Druckschädigung des Nervs die Nervenfunktion am Shuntarm beeinflusst, konnte anhand der elektroneurografischen Untersuchungen des N. medianus bestärkt werden. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich überwiegend um eine axonale Schädigung, da die Amplitude der SAP auf der Fistelseite deutlich herabgesetzt ist. Die leichte NLG-Verlangsamung auf der Fistelseite dürfte eher Folge des Verlustes schnellleitender Nervenfasern sein. Auch die These, dass ein hoher Fistelfluss, der in der Literatur mit dem Steal-Syndrom in Verbindung gebracht wird, die Schädigung des Nervs wahrscheinlich vorantreibt, konnte anhand der Ergebnisse bekräftigt werden. Bezüglich der Über- oder Unterlegenheit des Oberarm- gegenüber des Unterarmshunts kommt die Literatur zu unterschiedlichen Schlüssen. Diese Arbeit kann hierzu als Ergebnis beitragen, dass die Amplitude der sensiblen SAP bei den Patienten mit Unterarmshunt im Schnitt relativ deutlich reduziert ist, während bei den Patienten mit Oberarmshunt im Durchschnitt kaum eine Verringerung der Amplitude der sensiblen SAP erkennbar ist. Dies lässt vermuten, dass der Unterarmshunt anders als der Oberarmshunt zu einer axonalen Schädigung des N. medianus prädisponiert.

5.6 Klinische Relevanz, Therapiemöglichkeiten und Ausblick

Das Thema Nervenschädigung durch die AV-Fistel bei Dialysepatienten ist ein weites Gebiet, das noch wenig bearbeitet ist, vermutlich weil es sich im Grenzgebiet von Nephrologie, Chirurgie und Neurologie befindet und der interdisziplinären Zusammenarbeit bedarf. Die akuten und die sehr schweren Nervenschäden durch AV-Shunt-Anlage sind bekannt, doch befinden sich die meisten Patienten über viele Jahre in Dialysebehandlung. Ursprünglich als Übergangslösung bis zur Nierentransplantation gedacht, wird die Dialysebehandlung für viele Patienten zur lebenslangen Routine, der AV-Shunt bleibt über viele Jahre am Arm bestehen. Demzufolge sind die chronischen Schäden durch den Dialysehunt nicht zu vernachlässigen. 43% der hier untersuchten Patienten haben bereits neurologische Symptome am Fistelarm und auch in der Gruppe von Patienten, die keinerlei Symptome verspürten, war eine deutliche Reduktion der Amplitude der sensiblen SAP zu verzeichnen. Das bedeutet, auch ein Patient, der klinisch keine neurologischen Symptome wahrnimmt, kann eine beeinträchtigte Nervenfunktion haben. Sei es aufgrund einer subklinischen Ischämie, die zwar keine akuten Schmerzen auslöst, jedoch im Laufe der Zeit den Nerv mehr und mehr schädigt oder sei es aufgrund chronischer Druckbelastung des Nervs. Welche Therapiemöglichkeiten kommen zur Reduktion der Nervenschädigung durch die AV-Fistel in Frage?

Zum einen kann man versuchen, die verschiedenen Risikofaktoren für eine Ischämie der Hand zu reduzieren, wie eine gute Einstellung des Diabetes durch Ernährungs- und Lebensstil-Umstellung und Anpassung der Medikation, um die hyperglykämische, mikrovaskuläre Angiopathie zu reduzieren. Dies ist beim Dialysepatienten komplex und eine Optimierung der Gefäßsituation in der Praxis oft schwer umsetzbar. Die diabetische Nephropathie ist als Spätschaden des Diabetes mellitus anzusehen. Somit liegen bei Diabetespatienten bereits zu Beginn der Dialysetherapie meist weitere diabetische Spätfolgen, wie eine diabetische Neuropathie und eine diabetische Mikroangiopathie vor. Es gibt jedoch Ansätze für eine gezielte Therapie der ischämischen Nervenschädigung. Petrescu et al. 2007 fanden in ihren Untersuchungen (siehe Abschnitt 6.1) heraus, dass eine Blockierung der o.g. spannungsabhängigen Tetrodotoxin-sensitiven Natriumkanäle zu einer Reduktion der Calciumionenkonzentration im Axon und damit wahrscheinlich zu einer Minderung des

ischämischen Schadens führt. Einen noch größeren Effekt stellten die Autoren bei Blockade des Na-Ca-Austauschers fest. Buyukakilli et al. 2014 untersuchten eine weitere Therapiemöglichkeit ischämischer Nervenschäden. Ziel war es, den Schaden an peripheren Nerven bei neonataler hypoxisch-ischämischer Schädigung zu minimieren. Hierzu untersuchten die Autoren mittels Elektroneurographie, welchen Einfluss Etanercept, ein Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor, auf den Ischiasnerv von neonatalen Ratten, in denen eine hypoxische Ischämie induziert wird, hat. Sie fanden heraus, dass der neuropathische Schaden, der bei den Ratten nach der hypoxischen Ischämie zu sehen war, zum Teil durch Etanercept verringert werden konnte. Buyukakilli et al. 2014 zeigten, dass Etanercept einen protektiven Effekt auf die Axone des Ischiasnerven hat, die Demyelinisierung jedoch nicht rückgängig machen kann. In kritischen Fällen von akuter schwerer Ischämie, beispielsweise auch bei monomeler Ischämischer Neuropathie, die meist akut nach der Shunt-Operation auftritt, wird üblicherweise eine sofortige Rückverlegung des Shunts vorgenommen (Thermann und Kornhuber 2011, MacRae et al. 2016). Ob eine solche Therapie bei chronisch entstandenem ischämischen Schaden hilfreich ist, ist fraglich. Das Karpaltunnelsyndrom zum Beispiel, scheint durch Aufhebung der Dialyse nicht reversibel zu sein (Carolus et al. 2015; siehe Abschnitt 6.3). Möglicherweise könnte eine endovaskuläre Revaskularisierung der mikroangiopathischen Gefäße des Unterarms, besonders bei Dialysepatienten mit Diabetes, den ischämischen Schaden reduzieren. Jujo et al. 2017 beschrieben die endovaskuläre Revaskularisierung als vielversprechende Therapieoption bei peripherer ischämischer sensorischer Neuropathie. Hierbei sollte jedoch der zusätzliche Schaden, den die Reperfusion nach der Ischämie durch Entzündungsreaktionen und oxidative Schädigungen hinzufügt, bedacht werden (Iida et al. 2004).

Die Therapiemöglichkeiten ischämischer Nervenschädigung sind komplex und es gibt verschiedene Ansätze, jedoch noch keine finale Lösung für die Behandlung ischämisch geschädigter Nerven. In dieser Arbeit konnte aufgezeigt werden, wie wichtig eine weiterreichende Forschung in diesem Bereich ist. Beispielsweise könnte eine aufbauende Studie die Auswirkungen der verschiedenen AV-Fistel-Typen auf die Nervenfunktion testen und neue Ansätze für die Wahl des richtigen Zugangs in Bezug auf die geringstmögliche Nervenschädigung geben. Man könnte

bei Patienten mit Neurografie-Ergebnissen unterhalb des Normbereichs eine bildgebende Untersuchung des N. medianus durchführen und möglicherweise Engpässe oder mechanische Reizungen durch die AV-Fistel aufdecken. Dies wiederum könnte neue Ansätze für die Operationstechnik bei Fistelanlage liefern, um die iatrogene Erzeugung solcher Engpässe zu vermeiden. Auch könnte man einen Dialysepatienten im Verlauf der Zeit elektroneurografisch untersuchen, beispielsweise vor und nach der Shunt-OP sowie fortlaufend in halbjährlichem Abstand, um zu sehen, mit welcher Geschwindigkeit der Verlust der Nervenfunktion über die Zeit der Dialyse hinweg voranschreitet.

Die Dialyse ist längst kein Übergangszustand mehr, sondern eine lebenslange Konstante im Leben der Betroffenen und daher ist es notwendig, dass die Medizin die Auswirkungen des Dialysehunts genauer betrachtet und gegebenenfalls eine Einbuße in der Lebensqualität durch shuntbedingte Nervenschädigung vom Patienten abwendet.

6. Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben gezeigt, dass die durchschnittlichen Werte der Amplitude der sensiblen SAP deutlich sowie der sensiblen und motorischen NLG des N. medianus im Fistelarm im Schnitt unter den durchschnittlichen Werten der Gegenseite liegen. Diese Befunde lassen vermuten, dass die AV-Fistel insbesondere eine axonale Schädigung des N. medianus vorantreibt. Des Weiteren konnte eine deutliche Reduktion der Nervenfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus gezeigt werden. Die Ergebnisse der Arbeit liefern einen Hinweis darauf, dass ein hoher Fistelfluss die Nervenschädigung akzelerieren kann. Des Weiteren lassen die Ergebnisse vermuten, dass die Unterarmfistel, gemessen an den sensiblen Reizantworten, mit einer größeren Einbuße an sensiblen Nervenfasern verbunden ist als die Oberarmfistel. Auch die Gruppe von Patienten, die keinerlei neurologische Symptome zeigte, wies eine Reduktion der Nervenfunktion auf, was ein Hinweis auf die schleichende Entwicklung des Nervenschadens ist, der nicht immer rechtzeitig erkannt und behandelt werden kann. Es wurden einige Ansätze für die Behandlung aufgeführt, wobei es noch keine etablierte Therapie für den ischämischen Nervenschaden gibt.

7. Literatur

- Buyukakilli B, Atici A, Balli E, Ozkan A, Gurgul S, Tasdelen B, Dagtekin O (2014) Effects of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor (etanercept) on the sciatic nerve in a hypoxic ischemia-induced neonatal rat model. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* 23: 705–713. doi: 10.17219/acem/37225
- Carolus AE, Schenker P, Dombert T, Fontana J, Viebahn R, Schmieder K, Brenke C (2015) Sonographic examination of the median nerve in dialysis patients and after renal transplantation. *Brain and behavior* 5: e00406. doi: 10.1002/brb3.406
- Chen S, Andary M, Buschbacher R, Del Toro D, Smith B, So Y, Zimmermann K, Dillingham TR (2016) Electrodiagnostic reference values for upper and lower limb nerve conduction studies in adult populations. *Muscle & nerve* 54: 371–377. doi: 10.1002/mus.25203
- Geberth S, Nowack R (2014) *Praxis der Dialyse*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Gemeinsamer Bundesausschuss 2018-07-19_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2017_Bericht
- Grehl H, Reinhardt F (2016) *Checkliste Neurologie*. Thieme, Stuttgart, New York, NY
- Helmholtz H und Baxt N. 1871 zitiert in Gutjahr-Ferber 1984 *Neurographische Normalwerte Methodik, Ergebnisse und Folgerungen*, Kapitel Die Einflußgrößen. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- Hepp W, Koch M (2017) *Dialyseshunts*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Hofmeijer J, Franssen H, van Schelven LJ, van Putten MJAM (2013) Why are sensory axons more vulnerable for ischemia than motor axons? *PloS one* 8: e67113. doi: 10.1371/journal.pone.0067113
- Hörl WH, Altmeyer P (Hrsg) (2004) *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis; Technik und Klinik*. Thieme, Stuttgart
- Iida H, Schmeichel AM, Wang Y, Schmelzer JD, Low PA (2004) Schwann cell is a target in ischemia-reperfusion injury to peripheral nerve. *Muscle & nerve* 30: 761–766. doi: 10.1002/mus.20159
- Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Shibahashi E, Shimazaki K, Sekiguchi H, Minami Y, Yamaguchi J, Ogawa H, Hagiwara N (2017) Pilot Cohort Study Assessing the Efficacy of Endovascular Revascularization in the Restoration of Peripheral Sensory Disturbance in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 81: 1919–1926. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0405
- Leon C, Asif A (2007) Arteriovenous access and hand pain: the distal hypoperfusion ischemic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2: 175–183. doi: 10.2215/CJN.02230606

- Lundborg G, Myers R, Powell H (1983) Nerve compression injury and increased endoneurial fluid pressure: a "miniature compartment syndrome". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 46: 1119–1124. doi: 10.1136/jnnp.46.12.1119
- MacRae JM, Dipchand C, Oliver M, Moist L, Yilmaz S, Lok C, Leung K, Clark E, Hiremath S, Kappel J, Kiaii M, Luscombe R, Miller LM (2016) Arteriovenous Access: Infection, Neuropathy, and Other Complications. *Canadian journal of kidney health and disease* 3: 2054358116669127. doi: 10.1177/2054358116669127
- Padberg FT, Calligaro KD, Sidawy AN (2008) Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *Journal of vascular surgery* 48: 55S-80S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.067
- Petrescu N, Micu I, Malek S, Ouardouz M, Stys PK (2007) Sources of axonal calcium loading during in vitro ischemia of rat dorsal roots. *Muscle & nerve* 35: 451–457. doi: 10.1002/mus.20731
- Rydevik B, McLean WG, Sjöstrand J, Lundborg G (1980) Blockage of axonal transport induced by acute, graded compression of the rabbit vagus nerve. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 43: 690–698. doi: 10.1136/jnnp.43.8.690
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH (2018) PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Solf A (2002) Nierenversagen Ersatzbehandlung. Ein Informationsheft für Patienten mit Nierenerkrankung und deren Angehörige. Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Hann. Münden <https://www.dialyse-online.de/phocadownload/Broschueren/Therapie/Fresenius-Therapien.pdf> (Letzter Aufruf: 17.10.2023)
- Stolic R (2013) Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 22: 220–228. doi: 10.1159/000343669
- Taghizadeh A, Dasgupta P, Khan MS, Taylor J, Koffman G (2003) Long-term outcomes of brachiobasilic transposition fistula for haemodialysis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 26: 670–672. doi: 10.1016/j.ejvs.2003.09.002
- Thermann F, Kornhuber M (2011) Ischemic monomelic neuropathy: a rare but important complication after hemodialysis access placement - a review. *The journal of vascular access* 12: 113–119. doi: 10.5301/jva.2011.6365
- Tordoir JHM, Dammers R, van der Sande FM (2004) Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 27: 1–5. doi: 10.1016/j.ejvs.2003.10.007

8. Thesen

1. Die Dialysefistel beeinflusst die Funktion des N. medianus.
2. Der verlässlichste Wert in Bezug auf eine tatsächliche Beeinträchtigung der Nervenfunktion des N. medianus ist die Amplitude der sensiblen SAP.
3. Die durchschnittlichen Werte der Amplitude der sensiblen SAP sowie der sensiblen und motorischen NLG des N. medianus liegen im Fistelarm unter den durchschnittlichen Werten der Gegenseite.
4. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass die AV-Fistel einen vorantreibenden Einfluss insbesondere auf die axonale Degeneration des N. medianus am entsprechenden Arm hat.
5. Eine Minderdurchblutung der Hand, unter anderem verursacht durch den AV-Zugang, beeinträchtigt den N. medianus.
6. Ein hoher Fistelfluss kann den Funktionsverlust des N. medianus vorantreiben.
7. Die Amplitude der sensiblen SAP ist bei den Patienten mit Unterarmshunt durchschnittlich sehr deutlich reduziert, während bei den Patienten mit Oberarmshunt im Durchschnitt kaum eine Verringerung der Amplitude der sensiblen SAP erkennbar ist. Dies lässt vermuten, dass der Unterarmshunt eine stärkere axonale Schädigung am N. medianus hervorruft als der Oberarmshunt.
8. Die Komplexität der Auswirkungen der Anlage einer Dialysefistel erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Nephrologen, Gefäßchirurgen sowie Neurologen und bedarf fortführender Forschung und Weiterentwicklung zum Wohle der Patienten.

Anhang

Anhang 1

Dialysepraxis Eisleben – Berufsausübungsgemeinschaft
Dr. med. Sven Kresse und Dr. med. Thomas Langer
Fachärzte für Innere Medizin/Nephrologie
Manuela Wallasch
Fachärztin für Innere Medizin/Nephrologie
Herner Str. 9 * 06295 Lutherstadt Eisleben
Tel:03475-663500 * Fax: 03475-663501
E-mail: dialyse.eisleben@t-online.de

Anhang 2

<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/239533/umfrage/personen-auf-der-eurotransplant-warteliste-fuer-organspenden-nach-organ/>
(Letzter Aufruf: 25.11.2020)

Anhang 3

<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/441539/umfrage/haeufigste-indikationen-bei-neuanmeldungen-fuer-eine-nierentransplantation/>
(Letzter Aufruf: 25.11.2020)

Erklärungen

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ort, Datum

Susanne Kresse

Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ort, Datum

Susanne Kresse

Eidesstattliche Erklärung zur selbständigen Verfassung der Dissertation

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Susanne Kresse

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Dr. Malte Kornhuber für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Herrn Dr. Thomas Langer danke ich im Besonderen für die Bereitschaft, spezielle Aspekte von Niereninsuffizienz und Hämodialyse zu erörtern.

Des Weiteren geht ein herzlicher Dank an meinen Vater Dr. Sven Kresse, der mich wesentlich motiviert hat, die Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Ein weiterer Dank geht an das gesamte Team der Dialysepraxis Eisleben für die gute Zusammenarbeit. Für das entgegengebrachte Vertrauen bedanke ich mich außerdem bei allen Probanden, die der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere meinem Verlobten Markus Quanz für ihre Geduld und Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.