

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität
Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

Die urämische Neuropathie – ein Vitamin-B₁₂-Mangel?

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Anna Seager

aus Augsburg

Würzburg, März 2022



Referent: Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Koreferentin: Prof. Dr. med. Udo Bahner

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Das in vorliegender Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten. Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mitgemeint, soweit die Aussagen dies erfordern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Chronische Nierenerkrankungen	1
1.2	Urämische Neuropathie	2
1.2.1	Begriffserklärung.....	2
1.2.2	Epidemiologie.....	2
1.2.3	Klinische Manifestation.....	3
1.2.4	Ätiologie	3
1.2.4.1	Urämietoxine.....	3
1.2.4.2	Elektrolytveränderungen	4
1.2.4.3	Vitaminmangel	5
1.2.5	Diagnostik.....	5
1.2.6	Therapeutische Optionen bei urämischer Neuropathie.....	6
1.3	Vitamin B₁₂.....	7
1.3.1	Vitamin-B ₁₂ -bezogene Laboranalysen	9
1.3.1.1	Vitamin-B ₁₂ -Biomarker	9
1.3.1.2	Veränderungen der laborchemische Vitamin-B ₁₂ -Metabolite bei Niereninsuffizienz.....	10
1.3.2	Vitamin-B ₁₂ -Mangel	13
1.3.2.1	Epidemiologie.....	13
1.3.2.2	Ätiologie	13
1.3.2.3	Klinische Manifestation des Vitamin-B ₁₂ -Mangels.....	13
1.3.2.4	Therapie des Vitamin-B ₁₂ -Mangels	14
1.4	Zielsetzung und Hypothese der Studie.....	15
1.4.1	Zielsetzung	15
1.4.2	Hypothesen	15
2	Patienten, Material und Methoden	16
2.1	Patientenkollektiv	16
2.2	Ethikvotum.....	16
2.3	Zusammenfassung des Studienablaufs	17
2.4	Klinische Untersuchungen.....	17
2.4.1	Laborchemische Diagnostik	17
2.4.2	Dialyseverfahren und Dialysequalität.....	17

2.4.3	Anamnese und neurologische Untersuchung.....	18
2.4.3.1	Schmerz	19
2.4.3.2	Muskelkraft	19
2.4.3.3	Vibrationsempfinden	20
2.4.3.4	Standardisierte Neuropathie-Scores.....	21
2.4.4	Quantitative Sensorische Testung	21
2.4.4.1	Thermische Detektionsschwellen	22
2.4.4.2	Taktile Detektionsschwellen	23
2.4.5	Elektroneurographie	23
2.4.5.1	Motorische Neurographie (N. tibialis)	24
2.4.5.2	Sensible Neurographie (N. suralis).....	24
2.5	Intervention: Vitamin-B₁₂-Substitution.....	25
2.6	Statistische Methoden	25
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Laborparameter des Vitamin B₁₂-Stoffwechsels vor und nach Intervention ...	28
3.3	Klinische Daten der Patienten	31
3.3.1	Klinische Charakteristika	31
3.3.2	Quantitative Sensorische Testung	33
3.3.3	Elektroneurographie	36
3.3.3.1	N. suralis	37
3.3.3.2	N. tibialis.....	37
3.4	Lineare Regressionsanalyse.....	39
4	Diskussion.....	40
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	40
4.2	Signifikante Veränderungen der Laborparameter des Vitamin-B₁₂- Stoffwechsels nach Intervention	41
4.2.1	Erhöhter Methylmalonsäure-Spiegel bei Dialysepatienten und signifikanter Abfall des Methylmalonsäure-Spiegels nach Vitamin-B ₁₂ -Substitution	41
4.2.2	Methodenbedingt fehlende Aussage von Holo-TC nach Vitamin-B ₁₂ - Substitution	44
4.2.3	Signifikanter Anstieg des laborchemisch messbaren Vitamin-B ₁₂ -Spiegels nach Vitamin-B ₁₂ -Substitution	45
4.2.4	Signifikante Absenkung der Homocystein-Werte bei deutlicher Erhöhung während des Studieneinschlusses	46

4.2.5	Zusammenfassung der gemessenen Parameter des Vitamin-B ₁₂ - Stoffwechsels vor und nach Intervention	47
4.3	Typische klinische Befunde der UN mit teils signifikanten Veränderungen nach Intervention	48
4.3.1	Hohe Prävalenz der UN bei Dialysepatienten mit fortgeschrittenen Befunden in der klinischen Diagnostik bei milder oder fehlender Symptomatik	48
4.3.2	Gering schmerzhaftete Beteiligung ohne signifikante Veränderung nach Intervention	49
4.3.3	Beeinträchtigtetes Temperaturempfinden durch Beteiligung von kleinen Fasern.....	50
4.3.4	Vibrationsempfinden als Frühmarker, die MDT als möglicher Verlaufparameter der UN mit signifikanter Veränderung nach Intervention	51
4.3.5	Ausgeprägte Beteiligung in der Elektroneurographie mit signifikanter Zunahme der Amplitude des N. suralis nach Intervention	53
4.3.6	Zusammenfassung der neurologischen Befunde	56
4.4	Fehlender Zusammenhang zwischen MMA und Ausprägung der UN	56
4.5	Kritik und Grenzen der vorliegenden Arbeit	57
4.6	Ausblick.....	58
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis.....	60

Appendix

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Tabelle zur Diskussion
V	Materialverzeichnis
VI	Danksagung
VII	Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen haben in den heutigen Industrienationen bei Erwachsenen eine Prävalenz von zehn Prozent (National Kidney Foundation et al., 2002; Baumgaertel et al., 2014). Laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie litten im Jahr 2019 weltweit circa 850 Millionen Menschen an einer Nierenerkrankung. In Deutschland sind dies circa fünf Millionen Menschen, davon sind circa 80 000 Menschen terminal niereninsuffizient (Albers, 2019). Terminal niereninsuffizient bedeutet, dass es zu einer hochgradigen Einschränkung der Nierenfunktion gekommen ist und zur Erhaltung des Lebens eine chronischer Dialysetherapie durchgeführt werden muss. Diese kann entweder mittels Hämodialyse (in der Regel drei Dialysebehandlungen über jeweils vier bis fünf Stunden pro Woche) oder Peritonealdialyse (tägliche Dialyse als Heimverfahren) erfolgen. Während in Entwicklungsländern die chronische Nierenerkrankung (CKD: chronic kidney disease) meist durch eine Glomerulonephritis oder durch eine interstitielle Nephritis entsteht, werden Menschen in Industrienationen am häufigsten durch eine langjährige Diabeteserkrankung oder einen Bluthochdruck chronisch niereninsuffizient (Krishnan and Kiernan, 2009). Weitere Ursachen sind (Auto-)Immunerkrankungen, angeborene Erkrankungen (z.B. Zystennieren), Urinabflussstörungen sowie Medikamenteneinnahme (Bundesverband Niere E.V.). Trotz Dialysetherapie ist die Morbidität und Mortalität der Dialysepatienten dramatisch höher als bei der Allgemeinbevölkerung und die Lebensqualität deutlich herabgesetzt (Mapes et al., 2003). Dafür verantwortlich sind vor allem schwer verlaufende kardiovaskuläre Erkrankungen, eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen und Infektionen, aber auch die typischen renalen Begleiterkrankungen wie die arterielle Hypertonie, die renale Anämie, der sekundäre Hyperparathyreoidismus sowie Störungen des Elektrolyt-; Säure-Basen- und Wasserhaushaltes. Für die Prognose und die Lebensqualität der Dialysepatienten sind aber auch neurologische Komplikationen von entscheidender Bedeutung.

1.2 Urämische Neuropathie

1.2.1 Begriffserklärung

Langfristig kommt es bei einer Vielzahl der Patienten mit fortgeschrittener, beziehungsweise dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (ESRD: end stage renal disease), neben kardiovaskulären und metabolischen Folgeerkrankungen zu neurologischen Komplikationen (Levey et al., 2003). Hierzu gehören: Kognitive Dysfunktion, Restless-Legs-Syndrom, Karpaltunnelsyndrom, urämische Myopathie, sowie periphere und/oder autonome Neuropathien (Krishnan and Kiernan, 2009). Die periphere Neuropathie gehört heute zu den häufigsten neurologischen Komplikationen bei ESRD (Yu et al., 2017). 1963 nutzten Asbury et al. erstmalig den Begriff "urämische Polyneuropathie" um distal betonte, sensomotorische Veränderungen durch urämische Toxine zu beschreiben (Babu, M. Madhusudhana, et al., 2015; Camargo et al., 2019). Der Begriff (Poly-)Neuropathie (PNP) definiert generalisierte Erkrankungen mit möglicher Beteiligung sensibler, motorischer und/oder autonomer Nerven. Hierbei kann es sowohl zu Schädigungen des Axons (axonale PNP), als auch zu Schädigung der Myelinscheide (demyelinisierende PNP), beziehungsweise beider Anteile kommen (Heuss et al., 2012).

1.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der urämischen (Poly-)Neuropathie (UN) bei Patienten mit ESRD liegt heute zwischen 60 bis 100 % (Bolton, 1980; Tilki et al., 2009; Shekar et al., 2017). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Said, 2013). Die große Spannweite der Angaben beruht auf der Anwendung von unterschiedlichen Kriterien für die Diagnostik der UN (Kandil et al., 2012; Camargo et al., 2019). Zusätzlich leiden viele Diabetiker an einem diabetischen Spätsyndrom und so möglicherweise differentialdiagnostisch auch an einer (zusätzlichen) diabetischen Neuropathie (Baumgaertel et al., 2014).

1.2.3 Klinische Manifestation

Die UN bleibt lange asymptomatisch und äußert sich klinisch meist erst bei einer GFR < 15 ml/min (Babu, M. Madhusudhana et al., 2015; Camargo et al., 2019). Sie ist charakterisiert durch ein distales – vor allem die unteren Extremitäten betreffendes -symmetrisches Auftreten. Erst im fortgeschrittenen Verlauf kommt es zu einer Beteiligung der oberen Extremitäten. Frühzeichen sind Missempfindungen (Parästhesien), ein vermindertes Temperaturempfinden (vor allem Kälteempfinden), ein gestörtes Vibrationsempfinden (Pallhypästhesie), Taubheitsgefühl, sowie Schmerzen unterschiedlicher Ausprägung (z.B. Burning-Feet-Syndrom). Später kommt es häufig zu einem Restless-Legs-Syndrom, zu teilweise starkem Dauerschmerz, sowie im Extremfall zu einer Beteiligung des motorischen Systems mit Muskelatrophien und Lähmungen (Brouns and De Deyn, 2004; Babu, M. Madhusudhana, et al., 2015).

1.2.4 Ätiologie

1.2.4.1 Urämietoxine

Die Pathogenese der UN ist nicht geklärt. Retinierte Urämietoxine, insbesondere Moleküle mit einer mittleren Molmasse von 300 bis 12 000 Dalton (Da) (MM: middle molecules) wie Myoinositol, Methylguanidine, β 2-Mikroglobulin und Parathormon (PTH), waren und sind weiterhin Fokus der Ursachensuche. Diese MM sind bei Patienten mit ESRD, verglichen mit gesunden Kontrollgruppen, häufig erhöht (Vanholder et al., 2003). Ein potentiell neurotoxischer Effekt dieser Substanzgruppe konnte jedoch bislang nur für PTH nachgewiesen werden (Slatopolsky, Martin and Hruska, 1980; Brouns and De Deyn, 2004). Da die Urämietoxine auch als wesentliche pathogenetische Faktoren für die schlechte Prognose von Dialysepatienten verantwortlich gemacht werden, wurde in der Vergangenheit das Hauptaugenmerk auf eine Verbesserung der Dialysetherapie mit möglichst optimaler Entfernung der Urämietoxine gelegt. Durch neue technische Entwicklungen wie High-Flux Dialysatoren und die Einführung neuer Dialysemethoden wie der Hämodiafiltration zur verbesserten Elimination von MM, sowie der Intensivierung des Dialyseregimes (Steigerung der Frequenz und Dauer der

einzelnen Dialysebehandlungen, lange Nachtdialysen) ist dies durchaus gelungen (Canaud et al., 2006; Saran et al., 2006). In großen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mortalität der Dialysepatienten bei gesteigerter Dialyseeffektivität und effektiver Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus tatsächlich zurück geht (Tentori et al., 2015). Dennoch ist die Gesamtprognose der Dialysepatienten weiterhin schlecht und die Lebensqualität weiterhin reduziert, sodass nach weiteren verbesserungsfähigen Faktoren gesucht werden muss und diese behandelt werden müssen. In besonderem Maße trifft dies für die Neuropathie zu, die sich durch Steigerung der Dialyseeffektivität kaum zu bessern ließ, sodass die MM-Hypothese kritisch hinterfragt werden muss (Kiernan et al., 2002; Krishnan and Kiernan, 2007)

1.2.4.2 Elektrolytveränderungen

Eine weitere mögliche Ursache für die UN sind Elektrolytveränderungen, wie sie bei Dialysepatienten häufig vorkommen. Vor allem die Hyperkaliämie ist ein bekanntes Problem bei chronischer Niereninsuffizienz, da sie unter anderem zu tödlichen Herzrhythmusstörungen führen kann (Einhorn et al., 2009). Kalium hat zudem einen Einfluss auf das Ruhemembranpotential von Nerven- und Muskelzellen, sodass auch hochnormale Kaliumspiegel hier einen möglichen schädigenden Effekt haben (Bostock et al., 2004). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Nerven von Dialysepatienten vor allem vor der Dialyse in einem chronisch depolarisierten Zustand befinden. Der Grad der Depolarisation korrelierte signifikant mit der Höhe des Kaliumspiegels. Dieses Phänomen war durch die Dialyse rückläufig (Kiernan et al., 2002; Krishnan et al., 2005). Der zugrunde liegende pathophysiologische Prozess ist noch nicht abschließend geklärt. Möglicherweise kommt es durch die Hyperkaliämie zu einer Störung des axonalen Ruhemembranpotentials und zu einer Aktivierung von Calcium-vermittelten Prozessen, die in einer axonalen Schädigung resultieren (Stys et al., 1995; Bostock et al., 2004)

1.2.4.3 Vitaminmangel

Bei Dialysepatienten besteht ein erhöhtes Risiko für eine Unterversorgung mit Mikronährstoffen wie Vitaminen und Mineralstoffen. Manifeste Vitaminmangelerkrankungen wie Beriberi oder Skorbut sind bei Dialysepatienten selten. Häufiger zeigen sich eine gestörte Immunfunktion, Anämie und Neuropathie. Hinzu kommt, dass diese Symptome der Klinik der Urämie ähneln und häufig dafür verkannt werden (Descombes et al., 1993; Murgan, 2010). Diätische Einschränkungen zur Vermeidung einer Hyperkaliämie und -phosphatämie, Phasen der Appetitlosigkeit, hohes Alter und Behinderung durch Multimorbidität sind häufige Ursachen für eine ungenügende Zufuhr. Zusätzlich führt eine urämische Gastritis neben einer Sub- oder Anazidität häufig zu Malabsorptionen im Gastrointestinaltrakt (Bartz, 2009; Murgan, 2010). Weiterhin wird in Studien immer wieder der Verdacht erhoben, dass insbesondere wasserlösliche Vitamine wie Vitamin C, Folsäure und B-Vitamine bei der Dialyse verloren gehen (Heinz et al., 2008; Saifan et al., 2013; Sirover et al., 2015).

Ob und wie eine Vitaminsubstitution bei Dialysepatienten durchgeführt werden soll, wird kontrovers diskutiert und bislang gibt es hierfür keine klare Empfehlung (Murgan, 2010). Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann sich klinisch ähnlich wie die UN äußern (siehe 1.3.2), sodass auf der Suche nach dem Pathomechanismus der UN auch ein möglicher Mangel an Vitamin B₁₂ diskutiert werden muss.

1.2.5 Diagnostik

Zur Diagnostik der UN ist neben einer ausführlichen Anamnese und neurologischen Untersuchungen die Durchführung einer Elektroneurographie notwendig. Ergänzend kann eine Quantitative Sensorische Testung (QST) durchgeführt werden. Da die UN häufig erst bei vorangeschrittener Erkrankung symptomatisch wird, sollten Risikopatienten orientierend auf eine UN untersucht werden (Ghazan-Shahi et al., 2015).

Die Elektroneurographie gilt bei symptomatischen Patienten als Goldstandard. Gegebenenfalls kann auch eine Nervenbiopsie, beispielsweise des N. suralis durchgeführt werden (Krishnan and Kiernan, 2007). Elektroneurographisch zeigt sich

üblicherweise das Bild einer axonalen Degeneration mit segmentalem Myelinverlust (Laaksonen et al., 2002). Veränderungen in der Amplitude geben Aufschluss über die Anzahl der funktionalen Axone eines Nervens. Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) ist abhängig von der Funktion der Myelinscheide der Nervenfasern (Said, 2013).

Die klinische Untersuchung und die Bestimmung von thermischen und taktilen Detektionsschwellen mittels der standardisierten Methoden einer QST eignen sich gut um den Verlauf der UN und die Dialyseeffektivität zu beurteilen (Said, 2013).

Da eine Vielzahl von neuropathischen Symptomen nicht quantifizierbar ist und subjektiven Wahrnehmungen unterlegen sind, sollte zusätzlich eine psychologische Einschätzung mittels Fragebögen und Neuropathie-Scores erfolgen. Mit dieser Vorgehensweise kann die UN besser klassifiziert werden (Nowicki et al., 2009; Ku et al., 2012).

1.2.6 Therapeutische Optionen bei urämischer Neuropathie

Die Behandlung der UN erfolgt bislang meist symptomatisch und die bisherigen therapeutischen Optionen umfassen zumeist die Behandlung neuropathischer Schmerzen und unangenehmer Missempfindungen (Raouf et al., 2020). Analog zur Behandlung der diabetischen Neuropathie kommen hierbei vor allem Analgetika (Opioide und Nicht-Opioide), Antikonvulsiva (z.B. Pregabalin und Gabapentin), sowie Antidepressiva (z.B. Amitriptylin oder Duloxetin) zum Einsatz (Santoro et al., 2013; Witzel et al., 2015). Durch die Erhöhung der Dialyседosis und durch die Einführung von neuen Dialysemethoden, wie der Hämodiafiltration, konnte eine Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie der diagnostischen Parameter beschrieben werden (Deger et al., 2011; Arnold et al., 2013; Ghazan-Shahi et al., 2015). Die Nierentransplantation gilt bislang als einzige definitive Behandlung, um das Voranschreiten der UN zu verhindern. Eine bereits manifeste klinische Symptomatik ist jedoch selten reversibel und zudem abhängig von der Krankheitsdauer vor der Transplantation (Bolton et al., 1971; Bolton, 1976; Ho et al., 2012).

Die hohe Prävalenz der UN unter Dialysepatienten fordert allerdings eine intensive Auseinandersetzung mit möglichen therapeutischen Optionen. Aufgrund der

Komplexität der Erkrankung und Überlappung mit anderen Krankheitsbildern, zum Beispiel der diabetischen Neuropathie, besteht eine Forderung nach neuen Therapie- und Präventionsmaßnahmen.

1.3 Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ (Cobalamin) ist ein wasserlösliches Vitamin, welches ausschließlich in Mikroorganismen synthetisiert wird. Es hat eine Molmasse von 1355 Dalton (Da) und zählt per Definition zu den Molekülen mittlerer Molmasse. Es handelt sich dabei um eine komplexe Organometall-Verbindung, welche auf einem Corrin-Ringsystem mit einem zentralen Kobalt-Ion basiert. In seinem strukturellen Aufbau ähnelt es dem Porphyrin-Ring des Häm-Moleküls. An den freien axialen Bindungen können verschiedene Liganden binden. In seiner biologisch aktiven Form bindet das Kobalt-Ion mit einer Methylgruppe (Methylcobalamin) oder mit einer 5'-Desoxyadenosylgruppe (Adenosylcobalamin). Bei der chemisch synthetisierten und für die Substitution verwendeten Form wird eine Cyano- oder eine Hydroxygruppe gebunden. Hydroxy- und Cyanocobalamin werden nach der Substitution in eine der biologisch aktiven Formen umgewandelt (Löffler, 2008). Die wichtigste Aufnahmequelle für den Menschen sind tierische Lebensmittel (Milchprodukte, Fleisch, Eier). In pflanzlichen Nahrungsprodukten ist es nur in Spuren vorhanden (Institute of Medicine, 1998). Nach der Nahrungsaufnahme wird Vitamin B₁₂ im Speichel an R-Bindeproteine (Haptocorrine) und im terminalen Ileum in einem pH-abhängigen Prozess auf den Intrinsic-Faktor (IF) übertragen. Der IF wird in den gastralen Parietalzellen gebildet. Die Endozytose erfolgt IF-abhängig über Cubilin-Rezeptoren. In den Enterozyten erfolgt die Bindung an Transcobalamin II, sodass Holo-Transcobalamin (Holo-TC) entsteht, welches als „aktives Vitamin B₁₂“ bezeichnet wird (Herrmann and Obeid, 2008). Ein kleiner Teil des Vitamin B₁₂ kann zudem über Diffusion aufgenommen werden und gelangt über den gastrointestinalen Trakt IF-unabhängig in das Blut, wo es auf Transcobalamin II übertragen wird (Vidal-Alaball et al., 2005). Ungefähr 20 % des im Blut zirkulierenden Vitamin B₁₂ ist an Holo-TC gebunden, das restliche Vitamin B₁₂ ist an Haptocorrine gebunden. Dieser Anteil ist inaktiv und kann nicht von Körperzellen aufgenommen

werden (Obeid, 2014). Nach der Bindung an Transcobalamin II wird Vitamin B₁₂ überwiegend in der Leber, aber auch in der Muskulatur gespeichert. Die Gesamtspeicherkapazität von Vitamin B₁₂ im menschlichen Körper liegt bei 2 bis 5 mg, der tägliche Verbrauch liegt bei 2 bis 5 µg. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel tritt deshalb erst nach Jahren ungenügender Zufuhr, beziehungsweise ungenügender Aufnahme auf (Clase et al., 2013). Vitamin B₁₂ ist ein wichtiger Bestandteil bei der Zellteilung und bei der Methylgruppenübertragung. Als Kofaktor ist es zum einen als Desoxyadenosylcobalamin an der Umwandlung von L-Methylmalonyl-Coenzym-A (CoA) zu Succinyl-CoA beteiligt, wo es eine tragende Rolle in der β-Oxidation von ungeradzahligen Fettsäuren spielt. Zum anderen wirkt es zusammen mit Folsäure als essentieller Kofaktor der Methioninsynthase als Methylcobalamin bei der Methylierung vom Homocystein zur essentiellen Aminosäure Methionin (Horn, 2009).

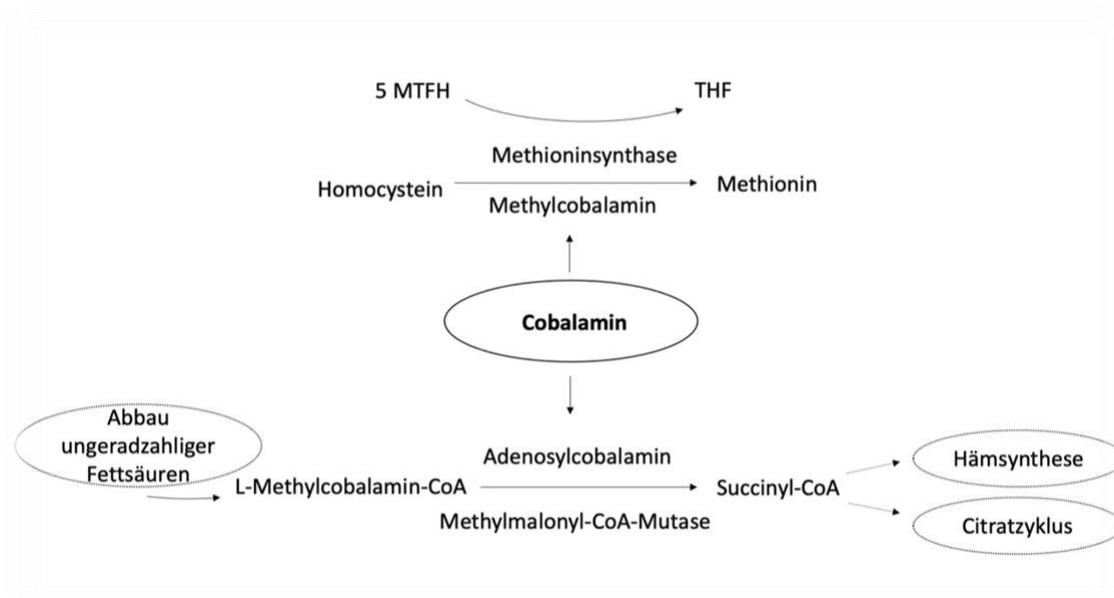


Abbildung 1: Vitamin B₁₂ als Kofaktor

MTFH = Methyl-Tetrahydrofolsäure; THF = Tetrahydrofolsäure; CoA = Coenzym A

Vitamin B₁₂ ist zudem entscheidend für die Biosynthese der DNA-Basen Purin und Pyrimidin und folglich essentiell für die Erneuerung und Vermehrung der Körperzellen, insbesondere im Rahmen der Erythropoese, sowie für die Regeneration und Neubildung von Myelinscheiden (Löffler, 2008).

1.3.1 Vitamin-B₁₂-bezogene Laboranalysen

1.3.1.1 Vitamin-B₁₂-Biomarker

Bei klinischem und anamnestischem Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel sollte eine laborchemische Untersuchung durchgeführt werden. Eine Blutbild-Analyse kann eine makrozytäre Anämie detektieren, welche häufig bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel auftritt. Diese Methode ist jedoch wenig sensitiv und spezifisch, da eine Anämie auch bei einem fortgeschrittenen Vitamin-B₁₂-Mangel ausbleiben oder durch andere Ursachen entstehen kann (Obeid, 2017). Zur laborchemischen Beurteilung des Vitamin-B₁₂-Status stehen vier bestimmbare Parameter zur Verfügung: Gesamt-Cobalamin (Gesamt-Vitamin-B₁₂), Holo-TC, Methylmalonsäure (Englisch: Methylmalonic acid, MMA) und Homocystein.

Das Gesamt-Cobalamin stellt sowohl das an Haptocorrine als auch das an Transcobalamin gebundene Vitamin B₁₂ dar. Es handelt sich um eine kostengünstige Untersuchung und gilt als Diagnostik der ersten Wahl (Herrmann and Obeid, 2008).

Holo-TC bezeichnet den Komplex aus Vitamin B₁₂ und Transcobalamin II. Bei einem latenten Vitamin-B₁₂-Mangel verfügt der Körper nicht über ausreichend verwertbares Vitamin B₁₂. Ein niedriger Holo-TC-Spiegel zeigt die Negativbilanz der Vitamin-B₁₂-Speicher an und gilt als frühester Marker eines Vitamin-B₁₂- Mangels. Eine klinische Symptomatik findet sich in diesem Stadium meist noch nicht (Nexo and Hoffmann-Lücke, 2011).

Bei bestehendem funktionellen Vitamin-B₁₂-Mangel kommt es zu einer Erhöhung von MMA und Homocystein. Bei intrazellulärem Vitamin-B₁₂-Mangel kommt es durch eine verminderte Aktivität der Methylmalonyl-CoA-Mutase zu einer Konzentrationserhöhung von MMA. Die Umwandlung von Homocystein zu Methionin bleibt durch das fehlende Vitamin B₁₂ als essentieller Kofaktor aus.

Für Diagnostik und Screening bei Verdacht auf Vitamin-B₁₂-Mangel gibt es bislang keinen anerkannten Algorithmus. Obwohl Holo-TC ein früher Marker und MMA ein funktioneller Marker des Vitamin-B₁₂-Status ist, ist deren Aussagekraft häufig limitiert (siehe 1.3.1.2). Zudem ist die Bestimmung von MMA teuer und erfordert spezielle

Messtechniken wie Massenspektrometrie. Erniedrigte Holo-TC-Spiegel sind zusammen mit erhöhten Spiegeln für MMA und Homocystein indikativ für einen metabolisch manifesten Vitamin-B₁₂-Mangel. Klinische Symptome können vorliegen, jedoch bleiben diese lange inapparent, nicht zuletzt auch aufgrund des breiten Symptomspektrums (siehe 1.3.2.3) (Herrmann and Obeid, 2008).

1.3.1.2 Veränderungen der laborchemische Vitamin-B₁₂-Metabolite bei Niereninsuffizienz

Die Diagnostik eines Vitamin-B₁₂- Mangels gestaltet sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz schwierig. Konzentrationen von MMA und Homocystein sind bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stark erhöht. Jedoch zeigen sich Vitamin B₁₂ und Holo-TC ebenfalls erhöht, was gegen einen reinen Vitamin-B₁₂-Mangel spricht. Die Ursachen hierfür sind noch nicht abschließend geklärt (Carmel et al., 2001; Obeid et al., 2005b). Tabelle 1 stellt die Veränderungen der genannten Vitamin-B₁₂-Biomarker bei Niereninsuffizienz und Vitamin-B₁₂-Mangel zusammenfassend dar.

Tabelle 1: Vitamin-B₁₂-Biomarker bei Vitamin-B₁₂-Mangel und bei Niereninsuffizienz

Biomarker	Indikation	Veränderung bei Vitamin-B ₁₂ -Mangel	Veränderung bei Niereninsuffizienz
Gesamt-Cobalamin	Globaler Vitamin-B ₁₂ -Status	↓	→ / ↑
Holo-TC	Aktives Vitamin B ₁₂	↓	→ / ↑
MMA	Funktioneller Vitamin-B ₁₂ -Marker	↑	↑
Homocystein	Funktioneller Vitamin-B ₁₂ -Marker	↑	↑

→ norm; ↑ erhöht

Laut Herrmann und Obeid korrelierten in einer Studie mit 1034 Patientenproben alle vier Biomarker positiv mit den Serumkreatinin-Spiegeln (Herrmann and Obeid, 2013). Bereits 1962 konnten Beckett und Matthews eine verminderte Ausscheidung von

radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ bei Niereninsuffizienz nachweisen (Beckett and Matthews 1962; Obeid, 2017). Carmel et al. identifizierten die Niereninsuffizienz als eine der Hauptursachen für einen erhöhten Vitamin-B₁₂-Spiegel. Die Ursachen hierfür sind noch nicht geklärt. Mögliche Mechanismen sind ein veränderter Vitamin-B₁₂-Metabolismus, eine reduzierte renale Filtration und eine veränderte Homöostase. So stehen ein erhöhtes Serumkreatinin und ein erniedrigtes Serumalbumin im Zusammenhang mit erhöhtem Vitamin B₁₂. Freies Vitamin B₁₂ wird ähnlich wie Inulin glomerulär filtriert und nicht reabsorbiert. Eine Schlüsselrolle in der Wiederaufnahme von filtriertem Vitamin B₁₂ scheint der Cubilin-Rezeptor zu spielen. Dieser endozytäre Rezeptor ist verantwortlich für die intestinale Absorption von Vitamin B₁₂ im terminalen Ileum und für die Reabsorption von Albumin und Vitamin B₁₂ im proximalen Tubulus. Eine Veränderung dieses Cubilin-Rezeptors scheint bei der Entstehung und Entwicklung der chronischen Niereninsuffizienz eine tragende Rolle zu spielen und ist Gegenstand aktueller Forschung (Christensen et al., 2013; Obeid, 2017; Romi et al., 2021).

Des Weiteren scheint auch die Transcobalamin-vermittelte Wiederaufnahme von Vitamin B₁₂ im proximalen Tubulus gestört zu sein. Holo-TC wird glomerulär filtriert und in den Tubuluszellen via Megalin reabsorbiert (Obeid et al., 2005a). Eine verminderte renale Transcobalaminfiltration und eine dadurch bedingte sekundäre Akkumulation von Holo-TC erklären möglicherweise erhöhte Werte für Holo-TC bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Die Holo-TC-Konzentration gibt somit nicht den funktionellen Vitamin-B₁₂-Status bei Patienten mit Niereninsuffizienz korrekt wieder (Obeid et al., 2005b).

Zusätzlich konnte in In-vitro-Modellen eine verminderte Aufnahme von Vitamin B₁₂ im peripheren Blut in prädialytischen Proben nachgewiesen werden. Ein verminderter intrazellulärer Vitamin-B₁₂-Spiegel führt möglicherweise zu einer Akkumulation von Homocystein und MMA bei normalem, beziehungsweise hochnormalem extrazellulären Vitamin-B₁₂-Spiegel (Obeid et al., 2005b).

Homocystein ist bei Patienten mit ESRD drei- bis fünffach erhöht. Die Hyperhomocysteinämie (HHCY) hat in dieser Patientengruppe eine Prävalenz von 85 bis 100 % und ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Alfthan, Aro and Gey, 1997;

Martí-Carvajal et al., 2017; Aren and Bhardwaj, 2019). Der genaue Pathomechanismus für die HHCY bei Niereninsuffizienz ist nicht geklärt. In vergangenen Studien konnte jedoch wiederholt gezeigt werden, dass Homocystein und die GFR negativ miteinander korrelieren. Dieser Zusammenhang deutet womöglich darauf hin, dass Homocystein wie Kreatinin glomerulär filtriert wird und es bei Niereninsuffizienz zu einer reduzierten Plasmaclearance von Homocystein kommt (Friedmann et al., 2001; Garibotto et al., 2003). Jedoch lässt sich hierdurch die HHCY bei ESRD nur bedingt erklären. Zusammen mit Folsäure und Vitamin B₆ ist Vitamin B₁₂ ein bestimmender Faktor für den Homocystein-Spiegel. Eine gestörte Folsäure- und Vitamin-B₁₂-abhängige Remethylierung können zu einer Homocystein-Akkumulation führen. Zudem konnten ältere Arbeiten bei Hämodialysepatienten eine signifikante Absenkung der Homocystein-Spiegel durch eine Substitution mit B-Vitaminen und Folsäure erzielen (Dierkes et al., 1999; Obeid et al., 2005b; Tayebi et al., 2016).

Hvas et al. untersuchten 2000 den Zusammenhang zwischen erhöhten MMA-Werten und einem möglichen Vitamin-B₁₂-Mangel bei 1255 Probanden. Auch im Normbereich von Kreatinin konnte ein stark positiver Zusammenhang zwischen Kreatinin und MMA dargestellt werden. Andere Autoren argumentierten, dass die MMA-Werte bei Niereninsuffizienz nur milde erhöht sind, während sich bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel die MMA-Werte häufig deutlich erhöht (> 800 nmol/l) zeigen (Savage et al., 1994; Herrmann et al., 2001; Saifan et al., 2013). Folglich muss davon ausgegangen werden, dass MMA als alleiniger Biomarker für die Diagnostik eines Vitamin-B₁₂-Mangels bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet ist (Hvas et al., 2000).

Laut Herrmann und Obeid ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Abgrenzung zu einem echten Vitamin-B₁₂-Mangel nur durch eine therapeutische MMA-Absenkung im Rahmen einer Vitamin-B₁₂-Substitution möglich (Herrmann and Obeid, 2008). Herrmann et al. postulieren, dass ein signifikanter MMA-Rückgang von > 270 nmol/l nach Vitamin-B₁₂-Substitution geeignet ist, um einen Vitamin-B₁₂-Mangel vor Behandlung nachzuweisen (Herrmann et al., 2005).

1.3.2 Vitamin-B₁₂-Mangel

1.3.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz eines laborchemisch manifesten Vitamin-B₁₂-Mangels liegt bei Personen in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen bei $\leq 3\%$, bei den ≥ 70 -Jährigen bei $\approx 6\%$. Jedoch zeigen eine Vielzahl von symptomfreien Patienten normwertige Vitamin-B₁₂-Spiegel, bei allerdings erhöhten Werten für MMA und Homocystein. Dieser subklinisch funktionelle Vitamin-B₁₂-Mangel ist bei Menschen über 65 Jahre weit verbreitet und betrifft 10 bis 30 %, sodass davon ausgegangen werden muss, dass ein Vitamin-B₁₂-Mangel in der Bevölkerung häufiger als bisher angenommen auftritt (Herrmann et al., 2000; Obeid et al., 2004; Allen, 2009; Conzade et al., 2017).

1.3.2.2 Ätiologie

Risikofaktoren für die Entstehung eines Vitamin-B₁₂-Mangels sind eine zu geringe Zufuhr bei vegetarischer oder veganer Ernährung und bei einem chronischen Alkoholabusus. Zudem sind Patienten im hohen Alter durch Mangelernährung gefährdet. Ursachen einer Vitamin-B₁₂-Maldigestion sind unter anderem eine verminderte Magensäureproduktion im Rahmen einer Infektion mit *Helicobacter pylori* oder die Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren. Eine Vitamin-B₁₂-Malabsorption entsteht häufig durch einen Mangel an IF. Dieser kann, wie bei der perniziösen Anämie, durch Autoantikörper verursacht sein oder nach gastrointestinalen Eingriffen entstehen. Einen erhöhten Vitamin-B₁₂-Bedarf haben darüber hinaus Schwangere und stillende Frauen, sowie Patienten mit Autoimmunerkrankungen (Herrmann et al., 2003b; Toh et al., 2012; Lam et al., 2013; Stabler, 2013).

1.3.2.3 Klinische Manifestation des Vitamin-B₁₂-Mangels

Klinisch bleibt ein Vitamin-B₁₂-Mangel lange asymptomatisch oder äußert sich durch unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung. Bei einem manifesten Vitamin-B₁₂-Mangel kann es zu hämatologischen, neurologischen und gastrointestinalen Störungen kommen (Stabler and Allen, 2004). Neurologische und

psychiatrische Symptome wie kognitive Störungen, Depression und Demenz können Monate bis Jahre vor Manifestation hämatologischer Veränderungen auftreten (Herrmann and Obeid, 2008). Die funikuläre Myelose bezeichnet eine spinale Demyelinisierung der Hinterstränge, sowie der Pyramiden- und Kleinhirnseitenstränge. Klinisch äußert sie sich durch distal betonte symmetrische Parästhesien, Pallhypästhesien (Störung des Vibrationsempfindens und des Lagesinns), Ataxie und spastische Paresen (Herold, 2016). Durch den Vitamin-B₁₂-Mangel kommt es zu einer gestörten DNA-Synthese und folglich im Rahmen der Hämatopoese zu einer Kernreifungsstörung. Diese resultiert in einer makrozytären Anämie. Durch die asynchrone Entwicklung von Zytoplasma und Nuklei zeigen sich morphologisch makrozytäre Erythrozyten (MCV > 110 fl) und hypersegmentierte neutrophile Granulozyten (Herrmann and Obeid, 2008). Das hyperzelluläre und dysplastische Knochenmark ähnelt stark dem Bild einer akuten Leukämie (Stabler, 2013). Seltene, mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel assoziierte Komplikationen sind die Hunter-Glossitis (Atrophie der Zungenschleimhaut), Thrombosen, Infertilität, sowie eine Hyper- und Hypopigmentierung der Haut (Stabler, 2013).

1.3.2.4 Therapie des Vitamin-B₁₂-Mangels

Die „European Food Safety Authority“ empfiehlt eine Tagesdosis von 4 µg pro Tag für gesunde Erwachsene (2015). Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann im Bedarfsfall im Rahmen einer oralen, intramuskulären oder intravenösen Substitution ausgeglichen werden. Die Dauer und Anwendungsform ergibt sich aus der Höhe und der Genese des Mangels (Obeid et al., 2019). Da sich die UN klinisch ähnlich einem Vitamin-B₁₂-Mangel manifestieren kann, wird die nebenwirkungsarme Vitaminsubstitution als Behandlungsmöglichkeit diskutiert (Kuwabara et al., 1999; Koyama et al. 1996).

1.4 Zielsetzung und Hypothese der Studie

1.4.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den laborchemischen Vitamin-B₁₂-Status bei Dialysepatienten zu erheben und einen Zusammenhang mit der urämischen Neuropathie (UN) im longitudinalen Verlauf unter Substitution zu untersuchen.

1.4.2 Hypothesen

- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen hohen MMA-Spiegeln und der Ausprägung der UN, gemessen an der Elektroneurographie, der QST sowie den Neuropathie-Scores.
- Es kommt nach einer Vitamin-B₁₂-Substitution, im Vergleich zu den Messungen vor Substitution, zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, zu verbesserten Messwerten für die Elektroneurographie und der QST. Laborchemisch kommt es zu einem Anstieg des Vitamin-B₁₂-Spiegels und zu einem Rückgang von MMA und Homocystein.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für diese prospektive Studie wurden von 2016 bis 2018 insgesamt 54 Langzeitdialysepatienten aus dem KfH Nierenzentrum Würzburg (KfH: Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.) rekrutiert. Alle Patienten unterzogen sich einer regelmäßigen Zentrums- oder Heimdialyse, die entweder als Hämodialyse oder als Peritonealdialyse durchgeführt wurde. Es wurden Patienten mit neuropathischen Symptomen und ohne ausgewählt, um so ein möglichst heterogenes Patientenkollektiv zu erhalten. Voraussetzungen für die Teilnahme waren Volljährigkeit, sowie eine regelmäßige Dialysebehandlung von mindestens einem Jahr. Ausschlusskriterien für Teilnahme waren eine ausgeprägte pAVK (Stadium IV), Alkoholabusus, Hinweis auf eine hereditäre PNP, akute Infekte sowie eine aktuell durchgeführte chemotherapeutische oder immunsuppressive Therapie. Die Patienten wurden in mündlicher und schriftlicher Form über den Ablauf und die Ziele der Studie, über die Art der Untersuchungen, die Behandlung, sowie die zu erwartende Wirkung und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Alle Patienten gaben vor Beginn der Studie, unter Hinweis auf die Freiwilligkeit der Teilnahme, ihr mündliches und schriftliches Einverständnis. Es wurde eine ausreichende Bedenkzeit eingeräumt.

2.2 Ethikvotum

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (zuletzt novelliert 2013 in Fortaleza, Brasilien) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg geprüft und als ethisch unbedenklich eingestuft (Ethikvotum Nr. 80/17).

2.3 Zusammenfassung des Studienablaufs

Die Untersuchungen wurden von Dezember 2016 bis Januar 2018 im KfH Nierenzentrum Würzburg und in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Die Patienten unterzogen sich bei Studienbeginn einer ausführlichen klinischen und laborchemischen Diagnostik. Alle Patienten erhielten nach Abschluss der klinischen und laborchemischen Untersuchungen eine Vitamin-B₁₂-Substitution (Cyanocobalamin) über einen Zeitraum von vier Monaten. Anschließend wurde die klinische und laborchemische Testbatterie wiederholt.

2.4 Klinische Untersuchungen

2.4.1 Laborchemische Diagnostik

Die Labordiagnostik erfolgte durch das MVZ Labor Dr. Limbach, Heidelberg. Die Blutproben wurden vom Pflegepersonal des KfH Nierenzentrums bei Hämodialysepatienten nach dem sogenannten „langen Intervall“ (72 Stunden nach der letzten Hämodialyse) vor Beginn der Dialyse entnommen. Bei Peritonealdialysepatienten erfolgte die Laborentnahme im Rahmen des Ambulanzbesuchs. Es wurden folgende Laborparameter bestimmt: kleines Blutbild, C-reaktives Protein (CRP), Serumelektrolyte, Parathormon, Albumin, Bikarbonat und Erythropoetin. Bei bekanntem Diabetes mellitus erfolgte eine zusätzliche Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes. Zur Erhebung des Vitamin-B₁₂-Status wurden Vitamin B₁₂, Methylmalonsäure (MMA), Homocystein, Holo-Transcobalamin (Holo-TC), sowie Folsäure im Serum gemessen.

2.4.2 Dialyseverfahren und Dialysequalität

Nierenersatzverfahren (Dialyse) unterteilt man in extrakorporale (Hämodialyse - HD) und intrakorporale (Peritonealdialyse) Verfahren. Bei den extrakorporalen Verfahren werden harnpflichtige Substanzen entlang einer semipermeablen Membran (Dialysefilter) mittels passiver Diffusion (vor allem niedermolekulare Stoffe) oder mittels

Konvektion (vor allem mittelmolekulare Stoffe) entfernt. Die Hämodiafiltration (HDF) kombiniert Diffusion und Konvektion und ermöglicht damit eine sehr effektive Entfernung von Urämietoxinen (Pedrini et al., 2011). Extrakorporale Dialyseverfahren werden intermittierend, in der Regel drei Mal pro Woche, durchgeführt. Die Peritonealdialyse (Bauchfelldialyse) ist ein intrakorporales Verfahren. Dabei dient das Peritoneum (Bauchfell) als semipermeable Membran; nach Einleitung einer Spülflüssigkeit (Dialysat) in den Bauchraum kommt es durch den Kontakt mit dem Peritoneum zur Elimination von vorwiegend niedermolekularen Urämietoxinen. Das Verfahren kann ambulant, kontinuierlich oder intermittierend durchgeführt werden (Nowack, Birck, Weinreich; 2009).

Zur Validierung der Dialysequalität wurde der Kt/V (single pool) Wert als Qualitätsparameter bestimmt. Der Kt/V entspricht der Dialyседosis bei der Hämodialyse. Er wird nach der Daugirdas-Formel ermittelt (K = Harnstoff-Clearance durch das Dialyseverfahren in ml/min, t = Dialyседauer in Minuten, V = Harnstoff-Verteilungsvolumen in ml). Durch diese Formel lässt sich der Quotient aus dem Plasmaanteil, der während der Hämodialysebehandlung von Harnstoff gereinigt wird und dem Harnstoffverteilungsvolumen näherungsweise berechnen. Bei der Peritonealdialyse wird der wKt/V (w = Wochendosis) anhand von Dialysatvolumen/24 h, Harnstoff im Serum, im Dialysat sowie im Urin, Restausscheidung, Alter, Körpergröße, -gewicht und Geschlecht ermittelt. Der Wert ist dimensionslos (Daugirdas, 1993; Labor Dr. Limbach & Kollegen, 2018). Es gilt ein Normwert >1.2 (Wochendosis) bei dreimal wöchentlich durchgeführter Dialyse (Gilmore, 2006).

2.4.3 Anamnese und neurologische Untersuchung

Im Rahmen der Erstuntersuchung erfolgte bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese und eine neurologische Untersuchung anhand des standardisierten Anamnese- und Untersuchungsbogens für Polyneuropathiepatienten des Universitätsklinikums Würzburg (Üceyler & Sommer, Neurologie Universitätsklinik Würzburg, 2015; siehe IV). Dieser umfasst neben Fragen und Untersuchungen zu Schmerz, Sensibilität, Motorik und Koordination die Erhebung standardisierter

Neuropathie-Scores. Für alle Untersuchungen wurde die rechte Körperhälfte als Testareal verwendet.

2.4.3.1 Schmerz

Jeder Patient wurde im Rahmen der neurologischen Anamnese hinsichtlich seiner Schmerzen befragt. Hier wurden neben dem Schmerzcharakter (brennend, stechend, elektrisierend, reißend, drückend, ziehend), die Lokalisation sowie die maximale und mittlere Schmerzstärke erfragt. Die Schmerzstärke wurde einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0 bis 10 zugeordnet, wobei 0 der Schmerz- oder Symptombefreiheit und 10 der maximal vorstellbaren Schmerz- oder Symptomstärke entspricht.

2.4.3.2 Muskelkraft

Die Beurteilung der Muskelkraft erfolgte anhand von Faustschlussvigorimetrie und MRC- (Medical Research Council) Summenscore. Mittels des Martin Vigorimeter (Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, Deutschland) wurde die Faustschlusskraft der rechten Hand gemessen. Der Patient drückt hierbei mit maximal möglicher Kraft auf einen, für die Größe seiner Handinnenfläche ausgewählten, Gummiball. Der durch die Muskelkraft entstehende Luftdruck wird über einen Schlauch auf ein Manometer übertragen. Für Frauen und Männer ergeben sich unterschiedliche Normwerte. Die Messung wurde für diese Studie je drei Mal wiederholt und der beste Wert gezählt. Das Verfahren zeichnet sich insbesondere durch seine leichte Handhabung und die gute Inter- und Intraobserver-Reproduzierbarkeit aus (Merkies et al., 2000).

Der modifizierte MRC-Summenscore erfasst die Kraft einzelner Muskeln oder Muskelgruppen auf einer Skala von 0 bis 5, wobei 0 eine komplette Lähmung und 5 eine normale Kraft bezeichnet. Mit diesem Verfahren können relevante klinische Veränderungen im Bereich der Motorik detektiert und quantifiziert werden (siehe Tabelle 2) (Merkies et al., 2003).

Tabelle 2: Kraftgrade nach Janda

Beschreibung	Kraftgrad
Normale Kraft	5/5
Bewegung gegen leichten Widerstand	4/5
Bewegung gegen die Schwerkraft möglich	3/5
Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich	2/5
Sichtbare und/oder tastbare Kontraktion, ohne Bewegung	1/5
Keine muskuläre Aktivität, komplette Lähmung	0/5

Für die Prüfung der oberen Extremitäten werden Schulterabduktion, Armbeuger und -strecker, Hand- und Fingerstrecker, sowie die Fingerspreizung erfasst. Für die untere Extremität werden Hüftbeuger, Kniestrecker, Fußbeuger und -strecker, sowie Großzehenbeuger und -strecker untersucht. Für untere und obere Extremität ergibt sich jeweils eine maximal mögliche Punktzahl von 30 Punkten und somit insgesamt ein maximaler Gesamtsummenscore von 60 Punkten.

2.4.3.3 Vibrationsempfinden

Die Prüfung der Pallästhesie (Vibrationsempfinden) erfolgte mittels Stimmgabel (64 Hz) mit graduierter Einteilung von 1/8 nach Rydel und Seiffer (1903). Die Stimmgabel wird hierbei schwingend auf das Untersuchungsareal (Großzehe und Malleolus medialis) gebracht und der Patient gibt an, wann er die Vibration nicht mehr spürt. Der entsprechende Wert wird in Achteln dokumentiert. Das Untersuchungsverfahren eignet sich gut für die Beurteilung von dick myelinisierten Aß-Fasern (Zaslansky and Yarnitsky, 1998) und es existieren altersabhängige Normwerte (Martina et al., 1998).

Die Prüfung des Lagesinns erfolgte am rechten Großzehengrundgelenk. Hierfür wird die rechte Großzehe des Patienten bei geschlossenen Augen seitlich am Endgelenk bewegt

und der Patient gibt die Richtung der Bewegung an. Es wurde zwischen intaktem und aufgehobenem Lagesinn in dieser Lokalisation unterschieden.

2.4.3.4 Standardisierte Neuropathie-Scores

Um die motorische Funktionsbeeinträchtigung der Patienten im Alltag zu beurteilen, wurde der Overall-Disability-Sum-Score (ODSS) erhoben. Dieser umfasst Fragen zur Fein- und Grobmotorik der oberen Extremität, zum Beispiel: selbstständiges Ankleiden und das Benutzen von Besteck. Zudem werden dem Patienten Fragen zur Funktion der unteren Extremität gestellt: Probleme beim Gehen, Einsatz von Gehhilfen bis hin zur Rollstuhlpflicht und Bettlägerigkeit. Es können Punkte von 0 bis 12 erreicht werden, wobei eine geringe Punktzahl eine geringe motorische Beteiligung bedeutet (Merkies et al., 2002).

Der modifizierte Toronto-Neuropathy-Clinical-Score (mTCNS) erfasst Neuropathie-Symptome (Fußschmerz, Taubheitsgefühl, Kribbeln, Muskelschwäche, Ataxie und Symptome an den Armen) und bewertet, wie stark die Symptome mit Alltag und Wohlbefinden des Patienten interferieren. Zusätzlich werden Befunde (Spitz/Stumpf, Temperatur, Oberflächensensibilität, Vibration und Lagesinn) erhoben. Insgesamt können 33 Punkte erreicht werden, wobei eine hohe Punktzahl einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht. Der mTCNS ist ein valides Testverfahren um insbesondere distal symmetrische Neuropathie zu quantifizieren (Bril et al., 2009; Abraham et al., 2018).

2.4.4 Quantitative Sensorische Testung

Die QST ist ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Bestimmung von thermischen und sensorischen Detektionsschwellen. Sie erfasst die quantitative Funktion von sowohl dick myelinisierten A β -Fasern und dünn myelinisierten A δ -Fasern, sowie unmyelinisierten C-Fasern (Krumova et al., 2012). Die Testung erfolgt in einem durch den DFNS (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz) zertifizierten QST-Labor und anhand einer standardisierten Testbatterie (Rolke et al., 2010). Diese beinhaltet eine Handlungsanweisung für den Untersucher und einen

standardisierten Wortlaut, um dem Patienten den Ablauf der Untersuchung zu erklären. Anschließend erfolgt der Vergleich mit alters- und geschlechtsabhängigen Normwerten (siehe IV; Magerl et al., 2010). In dieser Studie wurde ein individueller und verkürzter Ablauf verwendet, der nun im Folgenden dargestellt wird.

2.4.4.1 Thermische Detektionsschwellen

Die thermischen Detektionsschwellen wurden mittels des computergestützten Gerät Thermal-Sensory-Analyzer II (TSA II Medoc Inc., Ramat Yishai, Israel) bestimmt. Vor Beginn der Untersuchung erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Testablauf und eine Demonstration an einem unabhängigen Hautareal (in dieser Studie: linker Fuß). Während des gesamten Testablaufs wurde sichergestellt, dass dem Patienten eine Einsicht des Computerbildschirms nicht möglich ist. Die erforderliche Hauttemperatur des Patienten betrug mindestens 28 °C. Bei Bedarf erfolgte vorab eine Erwärmung der Extremität mittels Warmwasserbad und die Hauttemperatur wurde vor Beginn der Untersuchung erneut kontrolliert. Am standardisierten Messort (rechter Fuß) wurde im Anschluss eine Thermode mit einem Peltier-Element auf der Haut platziert. Auf einer Kontaktfläche von 9 cm² wurden durch die Abgabe von computergesteuerten Reizen die verschiedenen Eigenschaften der Temperaturwahrnehmung erfasst. Die Basistemperatur beträgt zu Beginn jeder Untersuchung 32 °C. Aus Sicherheitsgründen schaltet sich das Gerät automatisch bei 0 °C und 50 °C ab. Die Messung der Schwellen erfolgt mittels kontinuierlich an- oder absteigender Temperaturstimuli von 1 °C/s. Sobald der Patient die in seiner Hand liegende Stopp-Taste drückt, wird die Messung beendet. Im Anschluss an jede Messung kehrt die Temperatur der Thermode automatisch zur Ausgangstemperatur 32 °C zurück. Zur Bestimmung der Schwellen erfolgten jeweils drei Messungen aus welchen anschließend ein Mittelwert gebildet wurde.

In dieser Studie wurden die Wahrnehmungsschwellen für kalte (CDT: cold detection threshold) und warme (WDT: warm detection threshold) Reize ermittelt. Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL: thermal sensory limen). Die Temperatur wechselt hier zwischen warmen und kalten Reizen. Sobald der

Patient eine Temperaturveränderung feststellt, drückt er auf die Stopptaste und gibt an, ob es sich um einen kalten oder warmen Reiz handelt. Zwischen den Reizen erfolgt keine Rückkehr zur Ausgangstemperatur. Insgesamt werden sechs Temperaturreize abgegeben. Empfindet der Patient einen kalten Reiz als warm, heiß oder schmerzhaft heiß, wird dies als paradoxe Hitzeempfindung (PHS: paradoxical heat sensation) dokumentiert.

2.4.4.2 Taktile Detektionsschwellen

Die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle (MDT: mechanical detection threshold) erfolgte mittels standardisierter von-Frey-Haare (OptiHair₂ von Frey Filamente MARSTOCK^{nervetest}, Deutschland). Diese bestehen aus Glasfaserfilamenten und sind unempfindlich gegenüber Temperaturschwankungen und Feuchtigkeit (Fruhstorfer et al., 2001). Die von-Frey-Haare besitzen eine einheitliche Kontaktfläche (< 1 mm²) und eine abgerundete Oberfläche, um eine Aktivierung von Nozizeptoren zu vermeiden (Rolke et al., 2010). Sie werden senkrecht auf die Haut aufgebracht und wirken durch unterschiedliche Durchmesser mit verschiedenen Intensitäten (0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 64; 128; 256 und 512 mN).

Während der Untersuchung blickt der Patient nicht auf das zu untersuchende Areal und bestätigt die Berührungswahrnehmung mit einem „Ja“. Anhand der modifizierten Grenzwert–Methode (methods of limits) werden, beginnend bei 16 mN, die Haare auf die Haut des rechten Fußes mit der jeweils nächstniedrigeren Intensität gesetzt. Der untere Schwellenwert entspricht der Intensität, die der Patient nicht mehr wahrnimmt. Anschließend erfolgt die Applikation von höheren Reizintensitäten, bis diese erneut durch den Patienten wahrgenommen werden (oberer Schwellenwert). Insgesamt erfolgte die Bestimmung von fünf unter- und überschwelligen Werten, aus welchen ein Mittelwert gebildet wurde (Rolke et al., 2010).

2.4.5 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie wurde in Ergänzung zur klinischen Untersuchung durchgeführt. Sie dient der Beurteilung der Beteiligung großer myelinisierter A α -Fasern mit

motorischer und sensibler Funktion und eignet sich gut um den Verteilungstyp (symmetrische oder asymmetrische Neuropathie) darzustellen oder um zwischen einer Neuropathie mit Axonschädigung („axonale Neuropathie“) oder Myelinschädigung („demyelinisierende Neuropathie“) zu unterscheiden (Heuß et al., 2019). Typisch für eine Demyelinisierung ist die Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), sowie eine pathologische Verlängerung der F-Wellen und der distalen motorischen Latenz (dmL). Gegebenenfalls kommt es zu einer Aufsplitterung und Abnahme der Amplitude. Eine axonale Läsion zeigt sich durch eine Amplitudenabnahme/-verlust, sowie durch eine Erniedrigung der NLG (Bischoff C. et al., 2008). In dieser Studie wurde standardisiert ein motorischer Nerv (N. tibialis) und ein sensibler Nerv (N. suralis) untersucht. Die Messung erfolgte auf der rechten Seite nach standardisiertem Verfahren und unter Vergleich mit laborinternen Normwerten (Kimura Jun, 2001). Die neurographischen Messungen erfolgten vor Substitutionsbeginn und nach Beendigung der Substitutionstherapie.

2.4.5.1 Motorische Neurographie (N. tibialis)

Zur Bestimmung der motorischen Nervenfunktion des N. tibialis wurde dieser distal am Malleolus medialis und proximal im Bereich der Fossa poplitea supramaximal stimuliert. Die Ableitelektrode wurde über dem Musculus abductor hallucis platziert und die abgeleitete Antwort wurde nach distaler und proximaler Stimulation als CMAP-Amplitude (muskuläres Summenaktionspotenzial, compound muscle action potential) gemessen. Darüber hinaus wurden die distale motorische Latenz (dmL), die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und die F-Welle bestimmt. Entsprechend der laborinternen Normwerte gilt eine CMAP Amplitude > 10 mV, eine NLG > 40 m/s, eine $dmL \leq 6$ ms als normal. Für die F-Welle gelten eine Persistenz ≥ 80 % und eine Latenz ≤ 61 ms bei einer Körpergröße von 175 cm als normwertig.

2.4.5.2 Sensible Neurographie (N. suralis)

Die sensible Neurographie des N. suralis erfolgte mittels nervennahen Oberflächenelektroden. Die Reizung erfolgt antidrom (distal) zur Ableitung der SNAP-Amplitude (sensibles Nervenaktionspotential, sensory nerve action potential). Mit Hilfe

des Abstands der Elektroden und der Latenz wurde zudem die NLG ermittelt (Berlit, 2006). Da es bei vielen Neuropathien zuerst zu einer sensiblen Schädigung kommt, eignet sich der N. suralis mit einem robust aufzuzeichnenden SNAP gut für die Erkennung einer sensiblen Neuropathie (Mendell Jerry R. et al., 2001). Entsprechend der laborinternen Normwerte gilt eine SNAP-Amplitude bei Alter < 65 Jahre: $\geq 10 \mu\text{V}$, bei Alter > 65 Jahre: $\geq 5 \mu\text{V}$ als normal. Der Normwert für die NLG liegt bei $\geq 40 \text{ m/s}$.

2.5 Intervention: Vitamin-B₁₂-Substitution

Alle Patienten erhielten nach Abschluss der o.g. initialen klinischen und laborchemischen Untersuchungen eine Vitamin-B₁₂-Substitution (Cyanocobalamin) über einen Zeitraum von vier Monaten. Bislang gilt die parenterale Gabe von Vitamin-B₁₂ bei neurologischer Manifestation eines Mangels als Therapie der Wahl (Obeid, 2017). Hämatologische und neurologische Veränderungen konnten bei Bolaman et al. und Kuzminski et al. nach drei beziehungsweise vier Monaten nachgewiesen werden. Orale und intramuskuläre Applikation gelten als gleichwertig (Kuzminski et al., 1998; Bolaman et al., 2003). In dieser Studie wurde die orale Anwendung für Heimdialysepatienten (Peritoneal- oder Heimhämodialyse) gewählt. Diese Patienten erhielten täglich 1000 μg Vitamin B₁₂ per os (B₁₂ Ankermann®). Patienten der Hämodialyse erhielten nach Ende der Dialyse dreimal wöchentlich 1000 μg Vitamin B₁₂ intravenös (B₁₂ Ankermann®). Die Präparate wurden durch die Firma Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (Böblingen) unentgeltlich für die Studiendauer zur Verfügung gestellt.

2.6 Statistische Methoden

Die Erhebung der Daten der QST erfolgte unter Benutzung des Thermal-Sensory-Analyzer-TSA II und der dazugehörigen Software. Das QST-Formblatt beinhaltet die durch Software berechneten Mittelwerte der einzelnen Testmodalitäten sowie Geschlecht und Alter. Einige QST-Parameter (CDT, WDT, TSL & MDT) sind nicht normalverteilt (Mücke et al., 2014).

Um den Zusammenhang zwischen MMA und den Variablen der Neuropathie zu beschreiben, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei bezeichnet MMA die unabhängige Variable (Prädiktorvariable) und die Daten der Elektroneurographie, QST und Neuropathie-Scores die abhängigen Variablen (Kriteriumsvariablen). Zur Prüfung, ob das Regressionsmodell signifikant ist, wurde ein F-Test durchgeführt. Die Nullhypothese des F-Tests besagt, dass MMA keinen Einfluss auf die abhängigen Variablen hat und wird bei $p \leq 0.05$ verworfen. Der Regressionskoeffizient beschreibt die Veränderung der abhängigen Variable, wenn die unabhängige Variable (MMA) um eine Einheit ansteigt (1 nmol/l). Das Bestimmtheitsmaß (R^2) gibt an, welcher Anteil der Varianz in der abhängigen Variable durch die unabhängige Variable erklärt werden kann. Es können Werte zwischen 0 und 1 angenommen werden, wobei 0 bedeutet, dass das Modell keine Erklärungskraft besitzt, 1 bedeutet, dass alle beobachteten Werte durch das Modell vorhergesagt werden können.

Die statistische Auswertung erfolgte, unterstützt vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie Ulm, mittels des Programms Statistical-Analysis-Software (SAS Institute Inc., Version 9.4). Da bei einer Fallzahl unter 100 nicht zuverlässig geprüft werden kann, ob eine Normalverteilung vorliegt, wurden verteilungsfreie Verfahren gewählt. Um die Korrelation zwischen zwei Variablen zu beschreiben, wurde jeweils eine bivariate Punktwolke gezeichnet und der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Er eignet sich, um auch bei kleinen Stichproben und Daten mit Ausreißern eine Korrelation zu berechnen. Er ist auf den Wert zwischen 0 und 1 normiert. Die Vorher-Nachher-Differenzen wurden mit dem Vorzeichenrangtest für Wertepaare nach Wilcoxon verwendet. Der Begriff Wertepaar definiert die Anzahl der Differenzen, die jeweils intraindividuell gebildet und in Ränge umgewandelt werden (Gaus and Muche, 2017). Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau $p \leq 0.05$ gewählt.

3 Ergebnisse

Die angegebenen Fallzahlen (N) bei den jeweiligen Untersuchungen geben die Anzahl der Patienten wieder, die sich der Untersuchung zu beiden Zeitpunkten unterzogen und deren Ergebnisse verwertet werden konnten. Für den Vergleich der jeweiligen Messwerte der einzelnen Untersuchungen vor und nach Substitution wurde für jedes Merkmal die intraindividuelle Differenz gebildet und daraus folgend der Median aller Differenzen. Dieser wird im Folgenden bei den einzelnen Untersuchungsmerkmalen mit aufgeführt. Alle weiteren Ergebnisse werden im Median angegeben.

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 54 Patienten (38 Männer, 16 Frauen) für diese Studie rekrutiert. Davon beendeten 48 die Studie. Davon kam es bei zwei Patienten nach Beginn der Vitamin-B₁₂-Substitution zu einem stammbetonten makulopapulösen Exanthem, welches nach Abbruch der Therapie rasch abklang. Drei weitere Patienten verstarben vor Ende der viermonatigen Therapiephase – ursächlich waren in allen Fällen kardiovaskuläre Ereignisse. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 57 Jahre (Spannweite: 24 - 84). Das mediane Alter der Männer betrug ebenso wie im Gesamtkollektiv 57 Jahre (Spannweite: 24 - 84). Das mediane Alter der Frauen betrug 49 Jahre (Spannweite: 35 - 76). Die mediane Dialysedauer betrug neun Jahre (Spannweite 1 - 39). Zwei Patienten unterzogen sich einer reinen Hämodialyse, 47 Patienten wurden mittels Hämodiafiltration (HDF) dialysiert. Sechs Patienten wurden mittels Peritonealdialyseverfahren (CAPD / CPPD) dialysiert. Die mediane Substitutionszeit betrug 4.7 Monate (Spannweite: 3.6 bis 5.5 Monate). Tabelle 3 gibt den Grund der Dialysepflicht und deren Häufigkeitsverteilung wieder.

Tabelle 3: Grund der Dialysepflicht

Primäre Nierenerkrankung	Anzahl der Patienten
Glomerulonephritis	20
Arterielle Hypertonie	9
Schrumpfnieren unklarer Genese	6
Autosomal-Dominante Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	6
Chronische Pyelonephritis	2
Diabetes mellitus	2
Andere Ursachen	9

3.2 Laborparameter des Vitamin B₁₂-Stoffwechsels vor und nach Intervention

Alle Patienten außer einem hatten erhöhte Homocystein- und MMA-Werte. Hierbei handelte es sich um den jüngsten Studienteilnehmer (Alter 24 Jahre). Jedoch konnte für keinen der untersuchten Patienten ein erniedrigter Vitamin-B₁₂-Spiegel nachgewiesen werden. Bei 3/49 Patienten zeigte sich ein erniedrigter Holo-TC Spiegel. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Laborparameter bei Studienbeginn.

Tabelle 4: Ergebnisse der Laborparameter vor Substitution

Laborparameter	N	Einheit	Median	Spannweite	Normbereich
Vitamin B ₁₂	54	pmol/l	374	191 - 1476	145 - 569
Holo-TC	49	pmol/l	> 128 *	41 - 128	> 60
Methylmalonsäure	54	nmol/l	767	162 - 2920	50 - 300
Homocystein	49	µmol/l	25	8.9 - 84.3	< 12

*Der Wert > 128 pmol/l ist der maximal messbare Wert im zuständigen Labor

Die messbare Obergrenze für Vitamin B₁₂ im zuständigen Labor beträgt 1476 pmol/l, was bei der Betrachtung der Werte nach Substitution berücksichtigt werden muss. Im Vergleich zu den Werten vor Substitution kam es durch die Vitamin-B₁₂-Substitution zu einem signifikanten Anstieg um im Median 1061 pmol/l ($p < 0.0001$) (siehe Abbildung 2A).

Die Werte für Holo-TC zeigten im Vergleich zu den Werten vor Substitution keine signifikante Veränderung. Abbildung 2B zeigt die laborchemischen Messwerte vor und nach der Substitution mit Vitamin B₁₂. Die laborchemisch messbare Obergrenze für Holo-TC betrug 128 pmol/l, weswegen keine vernünftige Aussage hinsichtlich eines möglicherweise signifikanten Anstiegs getroffen werden kann, da die genannte Obergrenze von allen Patienten nach Einnahme der Vitamin-B₁₂-Substitution erreicht wurde.

Im Vergleich zu den Werten vor Substitution, kam es zu einem signifikanten Abfall der MMA um im Median -130 nmol/l ($p < 0.0001$). Bei 13/43 (30 %) der Patienten konnte ein MMA-Abfall > 270 nmol/l (Median: -398 nmol/l, $p = 0.01$) nachgewiesen werden (siehe 1.3.1.2). Bei 11/43 (26 %) der Patienten kam es während der Substitutionsphase weiterhin zu einem Anstieg der Werte für MMA (Median: +101 nmol/l, $p = 0.003$). Abbildung 2C zeigt die Verteilung der Messwerte vor und nach der Vitamin-B₁₂-Substitution.

Es konnte ein signifikanter Abfall der Homocystein-Werte nach Substitution, im Vergleich zu den Werten vor Substitution, um im Median 5.1 μ mol/l verzeichnet werden ($p < 0.0001$), was in Abbildung 2D dargestellt ist. Tabelle 5 zeigt die Laborparameter nach Substitution.

Tabelle 5: Ergebnisse der Laborparameter nach Substitution

Laborparameter	ΔN	Einheit	Median der Differenz	p-Wert
Vitamin B ₁₂	43	pmol/l	1061	< 0.0001
Holo-TC	38	pmol/l	0	0.001
Methylmalonsäure	43	nmol/l	- 130	< 0.0001
Homocystein	38	$\mu\text{mol/l}$	- 5.1	< 0.0001

ΔN = Anzahl der Probanden vor und nach Intervention, aus denen die intraindividuelle Differenz gebildet werden konnte.

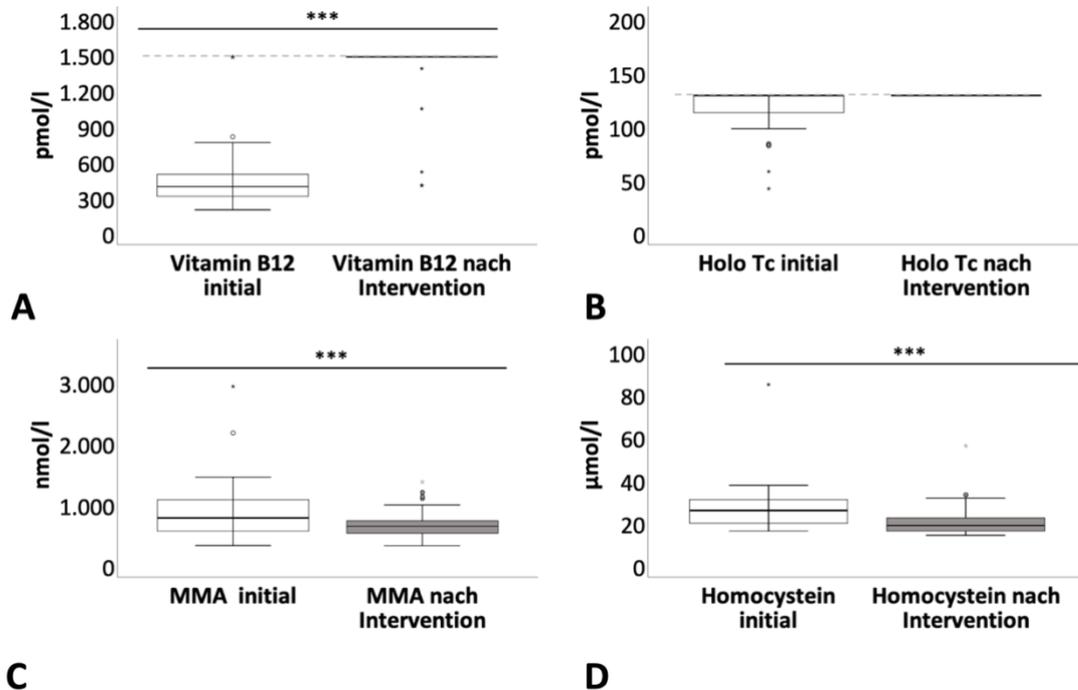


Abbildung 2: Boxplot-Darstellung der laborchemisch ermittelten Parameter des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels vor (weiß) und nach Intervention (grau) in Form von Substitution mit Vitamin B₁₂. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Vitamin-B₁₂-Spiegels sowie eine signifikante Erniedrigung des Methylmalonsäure- (MMA), sowie Homocysteinspiegels nach erfolgter Intervention. Für Holo-TC ließen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen, wobei jedoch die statistische Aussagekraft aufgrund der laborchemisch bestimmbaren Obergrenze mit 1476 pmol/l für Vitamin B₁₂ und 128 pmol/l für Holo-TC eingeschränkt ist. Abkürzungen: Holo-

TC = Holotranscobalamin; MMA = Methylmalonsäure; ° = Ausreißer; * = extreme Ausreißer; *** = Signifikanzniveau $p < 0.0001$; ____ = laborbedingt messbare Obergrenze

3.3 Klinische Daten der Patienten

3.3.1 Klinische Charakteristika

Tabelle 6: Häufigkeit einer Neuropathie bei den Probanden

	Gesamtzahl	Neuropathie elektro-physiologisch vorhanden	Neuropathie nicht nachweisbar
Subjektiv Symptomatisch	33/54 (61.1 %)	33/33 (100 %)	0
Keine subjektiven Symptome, aber klinische Zeichen*	9/54 (16.7 %)	9/9 (100 %)	0
Weder Symptome noch klinische Zeichen	12/54 (22.2 %)	10/12 (83.3 %)	2/12 (16.7 %)

*klinische Zeichen - in der neurologischen körperlichen Untersuchung detektierbar

Von den 54 Studienteilnehmern konnte bei Studienbeginn eine Neuropathie mittels elektrophysiologischer und klinischer (körperlicher) Untersuchung bei 52/54 (96.2 %) der Probanden nachgewiesen werden. Davon waren 33/54 (61.1 %) auch subjektiv symptomatisch. Neun weitere Patienten (16.7 %) gaben keine neuropathiespezifischen Symptome an, jedoch fanden sich in der klinischen Untersuchung für eine Neuropathie typische Beschwerden. Bei zehn (18.5 %) weiteren Probanden konnte eine Neuropathie nur durch die Elektroneurographie bestätigt werden.

Zu Beginn dieser Studie zeigten sich klinisch relevante Beeinträchtigungen (ODSS Score >1) bei fünf Patienten für die untere Extremität und bei einem Patienten für die obere Extremität. Für den mTCNS zeigten sich die häufigsten Auffälligkeiten (Score >1) für das Temperatur- (50%) und das Vibrationsempfinden (44.4 %). Bezüglich der Symptome gaben die Patienten am häufigsten Parästhesien (26/54; 48.2 %) und Taubheitsgefühle

(20/54; 37.0 %) an. Fußschmerzen zeigten sich bei 9/54 (16.7 %) der teilnehmenden Patienten. Insgesamt gaben 13/54 Patienten (23.6 %) Schmerzen auf einer NRS Skala > 1 an. Für die Faustschluss-Vigorimetrie zeigten sich, unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Normwerte, bei 21/47 (44.7 %) der Patienten Einschränkungen. Ein fehlender Achillessehnenreflex (ASR) zeigte sich bei 31.5 % (17/54) der Patienten. Tabelle 7 stellt die klinischen Charakteristika der Patienten bei Studieneinschluss dar.

Tabelle 7: Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs bei Studieneinschluss

<u>ODSS-Score</u>	
Funktionsbeeinträchtigung Arme (Score ≥ 1)	1/54 (1.9 %)
Funktionsbeeinträchtigung Beine (Score ≥ 1)	5/54 (9.3 %)
<u>mTCNS-Score</u>	
<u>Vorhandene Symptome (Score ≥ 1)</u>	
Fußschmerzen	9/54 (16.7 %)
Taubheitsgefühl	20/54 (37.0 %)
Kribbeln	26/54 (48.2 %)
Muskelschwäche	10/54 (18.5 %)
Ataxie	10/54 (18.5 %)
Symptome an den Armen	4/54 (7.4 %)
<u>Pathologischer Untersuchungsbefund (Score ≥ 1)</u>	
Spitz/Stumpfdetektion	13/54 (23.6 %)
Temperaturempfinden	27/54 (50.0 %)
Oberflächensensibilität	18/54 (35.2 %)
Vibrationsempfinden	24/54 (44.4 %)
Lagesinn	6/54 (11.1 %)
<u>Schmerz</u>	
Schmerzhaft (NRS ≥ 1)	13/54 (24.0 %)
Schmerzlos (NRS = 0)	42/54 (77.7 %)
<u>MRC-Kraft (< 30 Punkte)</u>	
Obere Extremität	5/54 (9.2 %)
Untere Extremität	10/54 (18.5 %)

Insgesamt ließen sich nach der Intervention keine signifikanten Veränderungen der genannten klinischen Parameter und der Untersuchungsscores feststellen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinische Untersuchungen vor und nach Substitution

Messvariable	Fallzahl	Einheit	Vor Substitution	Nach Substitution	Median der Differenzen	p-Wert
Faustschluss	41	kPa	78.98	81.67	2.0	0.26
Schmerz	46	NRS	0.83	0.48	0	0.063
MRC	47	Janda	118.15	118.49	0	0.45
Pallästhesie *	47	1/8	5.2	5.57	0	0.45
Pallästhesie °	47	1/8	5.92	5.98	0	0.94
ODSS	47	x/12	0	0	0	0.197
TCNS	47	x/33	4	3	0	0.67

* Großzehe, ° Malleolus medialis

3.3.2 Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) wurde zu Studienbeginn bei 47 Patienten durchgeführt. Hierbei zeigten sich vor allem Auffälligkeiten bei der Empfindung von Kältereizen (CDT) (31.9%). Diese Patienten benötigen im Vergleich zu Menschen aus der gleichen Alters- und Geschlechtergruppe deutlich niedrigere Temperaturen (einen erhöhten Schwellenwert) um einen Reiz als kalt zu empfinden. Zusätzlich empfanden 38.3 % der Patienten kalte Reize als warm (PHS). Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse für die QST bei Studienbeginn.

Tabelle 9: Quantitative Sensorische Testung (QST) bei Studieneinschluss

QST Parameter	Abweichung von Normwerten *
CDT	15/47 (31.9 %)
WDT	7/47 (14.9 %)
TSL	8/47 (17.0 %)
MDT	8/46 (17.4%)
PHS	18/47 (38.3 %)

CDT: Cold detection threshold, WDT: warm detection threshold, TSL: thermal sensory limen, MDT: mechanical detection threshold, PHS: paradoxical heat sensation, * alters- und geschlechtsspezifisch (siehe IV; Magerl et al., 2010)

Bei Betrachtung der Ergebnisse für die QST im Vorher-Nachher-Vergleich nach erfolgter Intervention konnte eine signifikante Veränderung für die taktile Detektionsschwelle (MDT) nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den Messungen vor Substitution zeigte sich eine Abnahme im Median um -1.77 mN ($p < 0.0001$). Der Schwellenwert für die Wahrnehmung mechanischer Reize war demnach nach Substitution niedriger. Für alle weiteren QST-Parameter konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden. Tabelle 10 und Abbildung 3 zeigen zusammenfassend die Messwerte für die QST.

Tabelle 10: QST vor und nach Substitution

Messvariable	MDT	WDT	CDT	TSL	PHS
Fallzahl (N)	39	40	40	39	40
Median vor Substitution	4.01 mN	7.83 °C	- 4.8 °C	19.11 °C	0
Median nach Substitution	1.23 mN	8.6 °C	- 4.66 °C	17.62 °C	1
Median der Differenz	- 1.77 mN	0.68 °C	0.2 °C	0.42 °C	0
p-Wert	< 0.0001	0.27	0.37	0.87	0.76

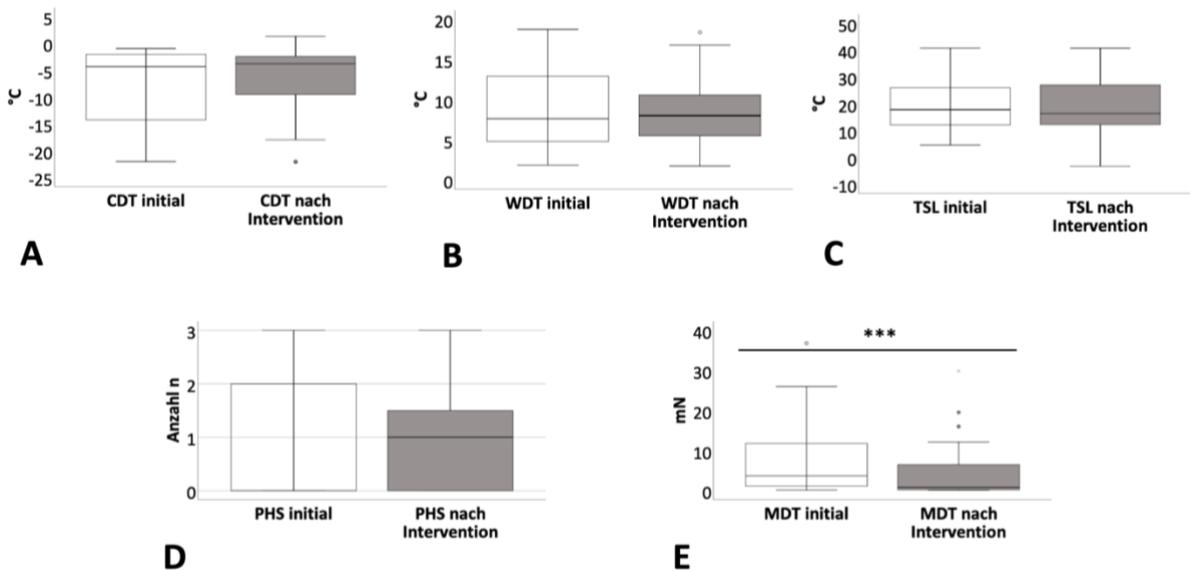


Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der QST-Parameter vor (weiß) und nach Intervention (grau) in Form von Substitution mit Vitamin B₁₂. Es fand sich eine signifikante Verbesserung der MDT (siehe E). Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen für CDT, WDT, TSL und PHS. Abkürzungen: CDT = cold detection threshold; WDT = warm detection threshold; TSL = thermal sensory limen; MDT = mechanical detection threshold; PHS = paradoxical heat sensation; ° = Ausreißer; *** = Signifikanzniveau $p < 0.0001$

3.3.3 Elektroneurographie

Die teilnehmenden Patienten erhielten eine elektroneurographische Diagnostik zu Studienbeginn. Hierbei konnte für den N. tibialis bei 9 Patienten (16.7 %) und für den N. suralis bei 17 Patienten (31.5 %) keine Reizantwort nachgewiesen werden. Für die Patienten mit noch messbarer Reizantwort zeigten sich für beide Nerven vorwiegend Auffälligkeiten bei Messung der Amplituden (CMAP und SNAP) mit begleitender Veränderung der NLG. Am häufigsten betroffen zeigte sich die Amplitude des N. suralis (73 %). Die F-Wellen-Latenz des N. tibialis zeigte sich insgesamt bei 24/53 (45.3 %) der Patienten pathologisch verändert, wovon sich bei 15 dieser 24 Patienten (62.5 %) keine messbare Reizantwort zeigte. Tabelle 11 stellt die Ergebnisse der Elektroneurographie vor Substitution dar.

Tabelle 11: Elektroneurographie vor Substitution

<u>N. tibialis</u>	
Fehlende Reizantwort	9/54 (16.7 %)
<u>Pathologische* Ergebnisse der messbaren Reizantworten</u>	
dmL Verlängerung	1/45 (2.0 %)
Reduktion der distalen Amplitude	20/45 (44.4 %)
Reduktion der proximalen Amplitude	31/45 (69.0 %)
Reduktion der NLG	17/45 (37.8 %)
<u>N. suralis</u>	
Fehlende Reizantwort	17/54 (31.5 %)
<u>Pathologische* Ergebnisse der messbaren Reizantworten</u>	
Reduktion der Amplitude	27/37 (73.0 %)
Reduktion der NLG	14/37 (38.0 %)

*Die Bezeichnung „pathologisch“ bezieht sich auf die unter Absatz 2.4.5 ff. beschriebenen Referenzwerte.

Insgesamt konnte bei 46 Patienten eine elektroneurographische Messung nach der Substitutionsphase durchgeführt werden.

3.3.3.1 N. suralis

Im Vergleich zu der Messung vor Substitution ließ sich für den N. suralis ein signifikanter Anstieg der Amplitude um im Median 1.05 μV vermerken ($p = 0.001$). Patienten zeigten demnach in der Messung nach Substitution eine Erhöhung der SNAP-Amplitude. In der Messwiederholung der NLG konnte keine Veränderung nachgewiesen werden. Tabelle 12 und Abbildung 4 zeigen die Werte des N. suralis vor und nach Substitution.

Tabelle 12: N. suralis-Messwerte vor und nach Substitution

Messwerte	Amplitude μV	NLG (m/s)
Median vor Substitution	2.65	37.55
Median nach Substitution	3.9	38.7
Median der Differenzen	1.05	0
p-Wert	0.001	0.64

Fallzahl (N) = 46

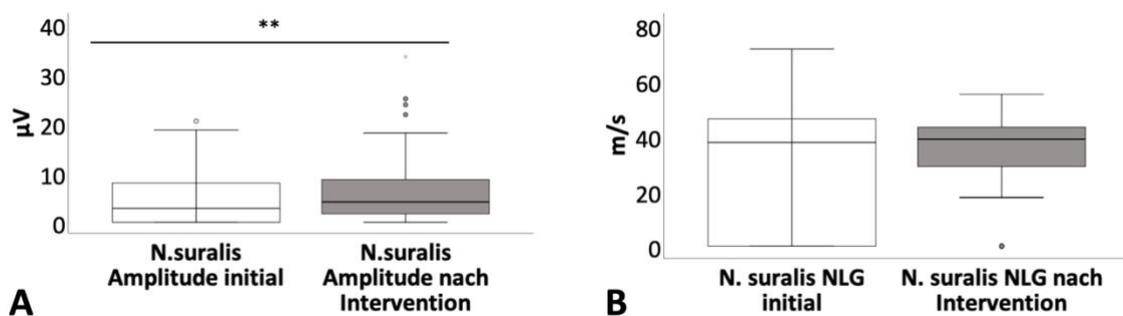


Abbildung 4: Boxplot für die Amplitude des N. suralis. Vergleich der Werte vor und nach Substitution. ° = Ausreißer; * = extreme Ausreißer; ** Signifikanzniveau = $p < 0.001$

3.3.3.2 N. tibialis

Es fanden sich keine Veränderungen in den Messungen des N. tibialis nach Substitution für die distale und proximale Amplitude, die F-Wellen-Latenz und die NLG. Durch die

Substitution kam es sogar zu einer Verschlechterung der dmL (Verlängerung), diese war jedoch nicht signifikant ($p = 0.19$). Tabelle 13 zeigt die Messwerte vor und nach Substitution, die Differenz sowie die p-Werte für Latenz, distale und proximale Amplitude, F-Wellen-Latenz und NLG des N. tibialis.

Tabelle 13: N. tibialis-Messwerte vor und nach Substitution

	dmL (ms)	Distale Amplitude (mV)	Proximale Amplitude (mV)	F-Wellen- Latenz (ms)	NLG (m/s)
Median vor Substitution	4.1	7.99	4.88	53.2	40.45
Median nach Substitution	4.7	6.38	3.4	50.9	38.1
Median der Differenzen	0.25	0	0	0	0
p-Wert	0.19	0.72	0.48	0.44	0.8

Fallzahl (N) = 46

3.4 Lineare Regressionsanalyse

Für keinen der erhobenen Neuropathie-Parameter konnte ein möglicher Einfluss durch MMA nachgewiesen werden. Erhöhte MMA-Werte korrelieren demnach nicht mit der Ausprägung der UN. Tabelle 14 zeigt die Daten der linearen Regressionsanalyse.

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse

Variablen der Neuropathie	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	R ²
N. tibialis NLG	-0.00908	0.00511	0.0816	0.0583
N. tibialis Latenz distal	-0.00134	0.0008104	0.1055	0.0506
N. tibialis Amplitude distal	-0.00299	0.00249	0.2352	0.0275
N. tibialis Amplitude proximal	-0.00273	0.00175	0.1242	0.0457
N. suralis Amplitude	0.00232	0.00184	0.2118	0.0304
N. suralis NLG	-0.00152	0.00667	0.8211	0.0010
Kaltschwelle	0.00005164	0.00251	0.9837	0.0000
Warmschwelle	0.00078439	0.00156	0.6175	0.0057
TSL	0.00065033	0.00304	0.8314	0.0010
Taktile Detektionsschwelle	-0.00704	0.06876	0.9189	0.0002
PHS	0.00081663	0.0003374	0.0197	0.1174
ODSS	0.00028508	0.0003444	0.4117	0.0135
mTCNS	0.00361	0.00272	0.1909	0.0340

Einfache lineare Regression mit MMA als unabhängiger Variable. R²: Bestimmtheitsmaß

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Vitamin-B₁₂-Status bei Dialysepatienten zu erheben und einen eventuellen Zusammenhang mit der UN zu untersuchen. Hierfür erhielten die Patienten eine ausführliche neurologische und laborchemische Diagnostik vor und nach erfolgter, hochdosierter Vitamin-B₁₂-Substitution. Dialysepatienten zeigten bei Studienbeginn laborchemisch erhöhte MMA- und Homocystein-Werte, sowie normwertige Holo-TC-Werte. Die Vitamin-B₁₂-Spiegel zeigten sich nicht erniedrigt. Nach der Substitutionsphase konnte laborchemisch sowohl für MMA als auch für Homocystein eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden. Durch die Substitution kam es zu einem signifikanten Anstieg des Vitamin-B₁₂-Spiegels. Patienten zeigten eine meist subjektiv milde, mittels klinischer und elektrophysiologischer Testung nachweisbare Neuropathie. Im Vorher-Nachher-Vergleich konnte in der elektrophysiologischen Untersuchung eine signifikante Verbesserung der Amplitude des N. suralis nachgewiesen werden. Für den N. tibialis zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. In der QST kam es zu einer Abnahme der taktilen Detektionsschwelle (MDT). In den klinischen Untersuchungen konnten für Faustschluss, Schmerz und Pallästhesie keine Unterschiede nachgewiesen werden. Ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der MMA und den Diagnostik-Markern für die UN wurde mittels linearer Regression untersucht. Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse, sodass ein Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte. Erhöhte MMA-Werte korrelieren demnach nicht mit der Ausprägung der UN.

4.2 Signifikante Veränderungen der Laborparameter des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels nach Intervention

4.2.1 Erhöhter Methylmalonsäure-Spiegel bei Dialysepatienten und signifikanter Abfall des Methylmalonsäure-Spiegels nach Vitamin-B₁₂-Substitution

In der vorliegenden Studie konnte in Einklang mit vorangegangenen Studien nachgewiesen werden, dass Dialysepatienten erhöhte MMA-Spiegel aufweisen (Herrmann et al., 2005; Obeid et al., 2005a; Iqbal et al., 2013). Interessant ist die große Spannweite der MMA-Werte von 162 bis 2920 nmol/l innerhalb der untersuchten Patientengruppe (Normwert 50 bis 300 nmol/l). Laut Herrmann und Obeid korreliert die Höhe der MMA-Spiegel mit dem Grad der Niereninsuffizienz. Eine Vorhersage von MMA durch eGFR (estimated GFR), Cystatin C oder Kreatinin ist jedoch nicht möglich (Herrmann and Obeid, 2013). Da alle eingeschlossenen Patienten dialysepflichtig waren und die residuale Nierenfunktion daher zu vernachlässigen ist, stellt sich die Frage, ob die MMA-Werte mit der Dauer der Dialysepflicht korrelieren. Dies wurde nicht untersucht. Lediglich bei einem einzigen Patienten, einem 24-jährigen Mann (jüngster Proband), ließen sich normwertige MMA-Spiegel (162 nmol/l) nachweisen. Dieser Patient war zu Studienbeginn bereits acht Jahre dialysepflichtig war. Daher kann zusätzlich diskutiert werden, ob das Alter möglicherweise einen größeren Einfluss auf den MMA-Spiegel als, wie bislang angenommen, die Schwere der Niereninsuffizienz (erhöhte Kreatininspiegel) hat. 2009 stellten Vogiatzoglou et al. bei 6946 Patienten im Alter von 47 bis 74 Jahren fest, dass erhöhte Kreatininwerte die erhöhten MMA-Spiegel im Alter nur bedingt erklären: „*One important finding is that the age-related increase in creatinine explains only a modest part of high MMA in elderly*“ (Vogiatzoglou et al., 2009). Es bedarf daher weiterer Untersuchungen der MMA-Spiegel bei Patienten mit ESRD in verschiedenen Altersgruppen, um zu klären, welche Auswirkung das Alter auf den MMA-Spiegel bei ESRD hat.

Durch die Vitamin-B₁₂-Substitution konnte bei der Gesamtstudienpopulation eine signifikante MMA-Absenkung erzielt werden. Jedoch ließ sich für keinen der Patienten eine Absenkung in den Normbereich erreichen. In vorliegender Arbeit konnte bei 13/43

(30 %) Patienten eine MMA-Absenkung > 270 nmol/l erreicht werden, sodass ein Vitamin-B₁₂-Mangel bewiesen werden konnte (Herrmann et al., 2005; siehe 1.2.1.2). All diese Patienten hatten vor Substitution massiv erhöhte MMA-Werte (Spannweite: 773 bis 2920 nmol/l). Aktuell gibt es immer noch keine offiziell bestehenden Referenzwerte für MMA bei Niereninsuffizienz. Eine Arbeitsgruppe um Saifan et al. untersuchte 132 Dialysepatienten vor und nach einer Vitamin-B₁₂-Substitution. Bei Patienten mit MMA-Werten > 800 nmol/l konnten bei 58.25 % (60/103) der Patienten im Blutausschlag die, für den Vitamin-B₁₂-Mangel typischen, makrozytären Erythrozyten (MCV > 110 fl) und hypersegmentierten neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden. Zudem stellten die Autoren fest, dass der Erythropoetin-Bedarf bei den Patienten durch eine intramuskuläre Vitamin-B₁₂-Substitution über vier Monate signifikant reduziert wird (Saifan et al., 2013). MMA-Spiegel > 800 nmol/l bei Dialysepatienten sind möglicherweise hinweisend auf einen intrazellulären Vitamin-B₁₂-Mangel (Savage et al., 1994; Herrmann et al., 2001; Saifan et al., 2013).

Signifikante MMA-Reduktionen bei Dialysepatienten im Rahmen einer Vitamin-B₁₂-Substitution wurden bereits in vorangegangenen Studien nachgewiesen und sind hinweisend für einen Vitamin-B₁₂-Mangel (Moelby et al., 2000; Obeid et al., 2005b; Iqbal et al., 2013). Die verwendeten Dosierungen und Darreichungsformen der genannten Studien werden in Tabelle 15 dargestellt. Iqbal et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 17 Dialysepatienten vor und nach einer Vitamin-B₁₂-Substitution. Patienten mit MMA-Werten > 750 nmol/l vor der Substitution zeigten eine signifikante Reduktion durch die Vitamingabe. Zudem zeigte sich, dass MMA-Werte > 750 nmol/l den größten prädiktiven Wert für die Diagnostik eines Vitamin-B₁₂- Mangels hatten. Ferner bestätigen die Autoren, dass eine MMA-Absenkung > 270 nmol/l nach Vitamin-B₁₂-Substitution beweisend für einen Vitamin-B₁₂-Mangel ist (Herrmann et al., 2005; Iqbal et al., 2013). Mögliche Unterschiede der einzelnen Substitutionsformen zeigen sich erst durch langfristige Beobachtungen nach Ende der Substitutionsphase. Obeid et al. substituierten Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ und Folsäure intravenös und konnten fünf Monate nach Ende der einmonatigen Substitutionsphase konstante MMA-Spiegel nachweisen. Zudem postulierten die Autoren, dass MMA-Werte > 700 nmol/l nach einer

Substitution auf eine verminderte Nierenfunktion zurückzuführen sind. Hohe bis sehr hohe Vitaminspiegel sind möglicherweise notwendig, um eine Aufnahme in das Gewebe und somit eine langfristige MMA-Absenkung zu erzielen (Obeid et al., 2005b). Moelby et al. verzeichneten neun Monate nach Ende der intramuskulären Vitamin-B₁₂-Substitution einen signifikanten MMA-Anstieg, der durch eine neu begonnene orale Substitution wieder gesenkt werden konnte. Zudem konnten die Autoren feststellen, dass die inverse Beziehung von MMA und Vitamin B₁₂ einen asymptotischen Verlauf bei Vitamin-B₁₂-Werten um 700 pmol/l erreicht. Danach kam es zu keiner weiteren MMA-Absenkung. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei 700 pmol/l die Speicher bei Dialysepatienten gesättigt sind (Moelby et al., 2000). Eine Sättigung der Speicher deutlich über dem Normbereich impliziert womöglich, dass höhere Vitaminspiegel für einen ausgeglichenen Vitaminhaushalt bei Dialysepatienten benötigt werden.

Eine weitere interessante Erkenntnis der vorliegenden Arbeit ist, dass es bei 11/43 (26 %) der Patienten nach der Substitutionsphase statt des zu erwartenden Abfalls zu einem MMA-Anstieg um im Median 101 nmol/l ($p = 0.003$) kam. Davon erhielt nur ein Patient eine reine orale Substitution (Peritonealdialyse), sodass dieses Ergebnis nicht allein durch eine mangelnde Compliance erklärt werden kann. Eine altersbedingte Erhöhung erscheint für den kurzen Studienzeitraum unwahrscheinlich. Verminderte oder gestörte intrazelluläre Vitamin-B₁₂-Aufnahmen sind bei ESRD bekannt (siehe 1.3.1.2; Herrmann und Obeid, 2005; Obeid, M. Kuhlmann, et al., 2005). Womöglich kommt es trotz supraphysiologischer Dosierung von Vitamin B₁₂ durch eine gestörte intrazelluläre Aufnahme zu einem funktionellen Mangel und einem damit verbundenem MMA-Anstieg. Der Median der Werte vor und nach Substitution bei diesen Patienten liegt bei 551 nmol/l und 662 nmol/l. Basierend auf der Hypothese, dass ein Vitaminmangel meist erst bei MMA-Werten > 800 nmol/l bei Patienten mit ESRD auftritt, liegt die Ursache der Erhöhung womöglich in der verminderten renalen Funktion. Die Blutentnahmen erfolgten bei allen Patienten nach dem sogenannten langen Intervall (nach zwei dialysefreien Tagen – durch die dreimalige Dialyse in der Woche gibt es ein „langes Intervall“), sodass eine MMA-Akkumulation möglich erscheint. Ähnliche Ergebnisse ließen sich in vorangegangenen Arbeiten bislang nicht finden.

Konsequenz aus diesen Ergebnissen war, dass eine initial angedachte Einteilung der Patienten in drei Gruppen abhängig vom MMA-Spiegel (< 300 nmol/l, 301 bis 799 nmol/l, > 800 nmol/l) letztendlich nicht zu realisieren war, da bei einem Median von 767 nmol/l nicht ausreichend Patienten in die untere und mittlere Subgruppe eingeschlossen werden konnten und somit eine verwertbare statistische Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

4.2.2 Methodenbedingt fehlende Aussage von Holo-TC nach Vitamin-B₁₂-Substitution

Für Holo-TC zeigte sich vor Substitution ein Median von 128 µmol/l. Dies entspricht der im zuständigen Labor messbaren Höchstgrenze. Einen, bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel zu erwartenden Anstieg von Holo-TC durch die Substitution, konnte in der vorliegenden Arbeit aufgrund der messtechnischen Limitation (Erreichen der labortechnisch messbaren Höchstgrenze vor Substitution) nicht nachgewiesen werden. Aussagen zur diagnostischen Relevanz von Holo-TC konnten daher durch diese Arbeit nicht getroffen werden. Die Gründe für die Erhöhung von Holo-TC bei ESRD sind weiter abschließend nicht geklärt. Mögliche Ursachen sind eine fehlende renale Filtration und eine verminderte Reabsorption im proximalen Tubulus, zudem kommt es womöglich durch die extrem kurze Halbwertszeit von Holo-TC (sechs Minuten) zu einer Zunahme der Syntheserate von Holo-TC (Herrmann et al., 2005). In einer Arbeit von Obeid et al. konnte zudem nachgewiesen werden, dass es bei ESRD zu einer gestörten zellulären Aufnahme von Holo-TC kommt und daher womöglich erhöhte zirkulierende Holo-TC-Spiegel notwendig sind, um die intrazelluläre Vitamin-B₁₂-Homöostase aufrechtzuerhalten (Obeid et al., 2005a). In vorangegangenen Arbeiten von Iqbal et al. und Herrmann et al. konnte gezeigt werden, dass die Holo-TC-Werte bei Dialysepatienten vor einer Vitamin-B₁₂-Substitution negativ mit den MMA-Werten (vor Substitution) korrelieren. Insbesondere bei Patienten mit initial hohen MMA-Werten (> 750 nmol/l) und Holo-TC < 260 pmol/l stellte die Arbeitsgruppe von Iqbal et al. einen signifikanten Anstieg von Holo-TC durch eine Vitamin-B₁₂-Substitution fest. Eine alleinige Aussagekraft von Holo-TC bei Dialysepatienten konnte die Arbeitsgruppe um

Iqbal jedoch nicht feststellen. Holo-TC kann daher bei ESRD ergänzend zu MMA bestimmt werden um die laborchemischen Veränderungen durch eine Substitution besser beurteilen zu können (Herrmann et al., 2003a; Iqbal et al., 2013).

4.2.3 Signifikanter Anstieg des laborchemisch messbaren Vitamin-B₁₂-Spiegels nach Vitamin-B₁₂-Substitution

Analog zu vorangegangenen Studien zeigten die Probanden zu Studienbeginn hochnormale Vitamin-B₁₂-Spiegel, die im Rahmen der Substitutionsphase signifikant anstiegen. Bei keinem der teilnehmenden Patienten konnten die für einen Mangel typischen niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegel nachgewiesen werden. Wesentliche Limitation ist jedoch die niedrige Aussagekraft von Vitamin-B₁₂-Werten und der Biomarker MMA, Holo-TC und Homocystein bei Niereninsuffizienz (Herrmann et al., 2005). In dieser Studie wurde durch die Substitutionsphase die labortechnische Obergrenze von Vitamin B₁₂ von 1476 pmol/l erreicht, sodass darüber hinaus keine Aussage möglich ist.

Während der Substitutionsphase kam es bei zwei Patienten nach ungefähr zwei Wochen durch die intravenöse Vitamin-B₁₂-Substitution zu einem stammbetonten makulopapulösen Exanthem. Ein Wechsel auf eine orale Darreichungsform erbrachte keine Besserung. Nach Absetzen der Vitamin-B₁₂-Substitution kam es bei beiden Patienten innerhalb weniger Tage zu einem Sistieren der Symptomatik. Beide Patienten schieden auf eigenen Wunsch aus der Studie aus. Über die Anwendung von supraphysiologischen Vitamin-B₁₂-Dosierungen und deren Nebenwirkungen ist bislang wenig bekannt. Symptome wie akneiforme Hautveränderungen, Juckreiz und Diarrhoe wurden beschrieben (Clase et al., 2013; Schulte et al., 2014). Andere Autoren hingegen postulieren, dass hohe Vitamin-B₁₂-Einnahmen keinen toxischen Effekt haben und schlussfolgern, dass es keine Höchstgrenze für Vitamin B₁₂ gibt (Bailey, 2004; Simpson et al., 2010). Insgesamt fehlen jedoch aktuelle Daten. Insbesondere frühere Arbeiten sahen keinen Bedarf für eine Vitaminsubstitution bei Dialysepatienten. Eine prospektive Arbeit von Ramirez et al. und Descombes et al. stellte bei HD-Patienten nach einjähriger Beobachtungsphase normwertige Vitamin-B₁₂-Spiegel fest, sodass sie einen Mangel ausschlossen (Ramirez et al., 1986; Descombes et al., 1993). Cross et al. untersuchten

2011 die Ausscheidung von Vitamin B₁₂ bei 34 HDF-Patienten. Während der Dialyse blieben die Vitamin-B₁₂-Spiegel stabil, sodass die Autoren zum Schluss kamen, dass eine zusätzliche Zufuhr unnötig sei (Cross and Davenport, 2011). Hier sollte jedoch kritisch hinterfragt werden, inwiefern das Serum-Cobalamin das Gewebe-Cobalamin widerspiegelt und eine Schlussfolgerung auf den funktionellen Vitamin-B₁₂-Status möglich ist (Moelby et al., 2000). Unklar bleibt daher weiterhin, ob und wie viel Vitamin B₁₂ bei Dialysepatienten substituiert werden sollte. Aktuell gelten für Dialysepatienten die gleichen Normbereiche wie für die Gesamtpopulation und es existieren keine Richtlinien, sondern lediglich Empfehlungen. Die 2007 erschienene „European Best Practice Guidelines“ (EBPG) empfiehlt bei Dialysepatienten die zusätzliche Substitution des täglichen Bedarfs an Vitamin B₁₂ (circa 2.4 µg). Megadosen sollten vermieden werden. Herkömmliche Vitaminpräparate sind für Dialysepatienten nicht geeignet, da diese zu viel Calcium und Phosphat enthalten (Stradtman, 2008). Auf dem Markt verfügbare Multivitaminpräparate für Dialysepatienten enthalten jedoch unterschiedlich hohe Dosierungen: 6 µg (Renavit®), 2.4 µg (Verenal®) oder gar kein Vitamin B₁₂ (Dreisavit®). Es bedarf daher aktuellerer Untersuchungen, um eine Aussage diesbezüglich treffen zu können.

4.2.4 Signifikante Absenkung der Homocystein-Werte bei deutlicher Erhöhung während des Studieneinschlusses

Die Werte für Homocystein zeigten sich bei den Studienpatienten zu Beginn deutlich erhöht (Median 25 µmol/l; Normbereich < 12 µmol/l). Gemäß der Literatur liegt die Prävalenz der HHCY bei ESRD zwischen 85 bis 100 % (Tayebi et al., 2016; Aren and Bhardwaj, 2019). Diese Ergebnisse konnten bestätigt werden. Entsprechend der Werte für MMA wies nur der jüngste Patient normwertige Homocystein-Spiegel auf. Bisher gibt es keine publizierten Untersuchungen zu jungen Patienten mit ESRD und Homocystein.

Durch die Substitution konnte eine signifikante Absenkung ($p < 0.0001$ bzw. Absenkung um im Median 5,1 µmol/l) erzielt werden, jedoch ließen sich bei keinem der

eingeschlossenen Patienten normwertige Homocystein-Spiegel ($< 12 \mu\text{mol/l}$) erreichen. Dieses Phänomen wurde bereits in älteren Arbeiten beschrieben (Dierkes et al., 1999; Obeid et al., 2005b; Tayebi et al., 2016). Obeid et al. (siehe Tabelle 15) erzielten innerhalb der ersten zwei Wochen eine Homocystein-Absenkung von 50 %, insgesamt hatten 72 % der teilnehmenden Probanden nach Substitution Homocystein-Spiegel $< 15 \mu\text{mol/l}$. Das Ausmaß der Absenkung korrelierte dabei mit der Höhe der Homocystein-Spiegel vor Substitution. In vorliegender Studie konnte eine Absenkung von im Median 20.4 % erzielt werden. Obeid et al. substituierten im Gegensatz zu dieser Studie zusätzlich Vitamin B₆ und Folsäure, was möglicherweise die stärkere Homocystein-Reduktion erklärt (Obeid et al., 2005b). Zu dieser Erkenntnis kam auch die 2015 publizierte Analyse von Amini et al. (Amini et al., 2015). Über die Notwendigkeit einer Homocystein-Reduktion wird weiterhin kontrovers diskutiert. HHCY erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, jedoch konnten zuletzt aktualisierte Analysen der Cochrane Library eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität durch eine Homocystein-senkende Therapie, sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit ESRD, nicht nachweisen (Nigwekar et al., 2016; Martí-Carvajal et al., 2017).

4.2.5 Zusammenfassung der gemessenen Parameter des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels vor und nach Intervention

Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit die Ergebnisse vorangegangener Studien bestätigen. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel lässt sich bei Dialysepatienten nur durch eine MMA-Absenkung im Rahmen einer Vitamin-B₁₂-Substitution bestätigen. Vitamin B₁₂, Holo-TC und MMA allein haben keine Aussagekraft bei Niereninsuffizienz, da weiterhin unklar ist, in welchem Ausmaß diese Laborveränderungen durch die Niereninsuffizienz allein oder durch einen Vitamin-B₁₂-Mangel entstehen. Da Dialysepatienten ein erhöhtes Risiko für eine Malnutrition haben, sollte eine routinemäßige Überprüfung von Vitaminen und Mikronährstoffen erfolgen.

4.3 Typische klinische Befunde der UN mit teils signifikanten Veränderungen nach Intervention

4.3.1 Hohe Prävalenz der UN bei Dialysepatienten mit fortgeschrittenen Befunden in der klinischen Diagnostik bei milder oder fehlender Symptomatik

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein möglichst heterogenes und realitätsnahes Patientenkollektiv bei Dialysepflicht zu schaffen. Eine initial geplante Einteilung in Patienten mit und ohne neuropathische Symptome musste nach Beginn der Studie verworfen werden. Patienten mit klinisch nachweisbaren neuropathischen Symptomen zeigten ein elektrophysiologisch meist weit vorangeschrittenes Krankheitsbild ohne messbare elektrische Aktivität. Somit war von einer weitestgehend irreversiblen Nervenschädigung auszugehen. Von den 54 Studienteilnehmern konnte bei Studieneinschluss klinisch und/oder elektrophysiologisch eine Neuropathie bei 52/54 (96.2 %) der Probanden nachgewiesen werden, nur 61.1 % der Probanden war symptomatisch. Klinisch zeigte sich eine distal betonte Neuropathie mit geringer Beteiligung der oberen Extremitäten (mTCNS: 5.5 %). Zudem zeigte sich die UN im Vergleich zu anderen Neuropathien gering schmerzhaft (16.4 % mit Fußschmerzen). Obwohl die Zahl der betroffenen Patienten hoch ist, hatten nur 5/54 Patienten eine Neuropathie, die die motorische Funktion im Alltag beeinträchtigt (ODSS > 1). Es handelte sich in den meisten Fällen um eine klinisch milde Neuropathie. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen vorangegangene Studien (Laaksonen et al., 2002; Tilki et al., 2009; Shekar et al., 2017; Duraisamy and Parthasarathy, 2018): Hinsichtlich der Prävalenz der UN, gibt es durch die unterschiedlichen Formen der Diagnostik große Schwankungen. In der Literatur wird diese mit Werten zwischen 60 bis 100 % angegeben (Tilki et al., 2009; Shekar et al., 2017; Mambelli et al., 2012). Tilki et al. untersuchten 42 Hämodialysepatienten: Hiervon waren 40 Probanden (95.2 %) symptomatisch; bei insgesamt 41 Patienten (97.6 %) konnte eine UN durch die klinische Untersuchung und Elektroneurographie diagnostiziert werden (Tilki et al., 2009). Shekar et al. untersuchten 50 Patienten: Hiervon waren 21 Patienten (41 %) symptomatisch; insgesamt konnten in der klinischen Untersuchung und Elektroneurographie 39 Patienten (78 %) mit UN

identifiziert werden (Shekar et al., 2017). Mambelli et al. untersuchten 225 Hämodialysepatienten anhand des MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument). Dieser ist ähnlich aufgebaut wie der mTCNS (Moghtaderi et al., 2006). Hierbei zeigten 136 Patienten einen auffälligen Score (≥ 3), jedoch konnte bei 101 Patienten eine weitere mögliche Ursache für eine Neuropathie (z.B. Diabetes mellitus, Alkoholabusus, vaskuläre Erkrankungen) festgestellt werden, sodass lediglich 37 Patienten (16.4 %) mit einer UN identifiziert wurden (Mambelli et al., 2012). Die große Spannweite der Häufigkeit und die sich meist klinisch milde präsentierende Neuropathie gibt Anlass zur Forderung eines einheitlichen Algorithmus zur Diagnostik einer UN.

4.3.2 Gering schmerzhaftes Beteiligung ohne signifikante Veränderung nach Intervention

In vorliegender Studie zeigte sich die UN gering schmerzhaft. Insgesamt ist bei Dialysepatienten die Beurteilung der Schmerzdimension und -genese durch die häufigen Begleiterkrankungen erschwert. In einer Untersuchung von 205 Hämodialysepatienten zeigte sich der muskuloskelettale Schmerz führend (61.3 %), während der neuropathische Schmerz nur 12.6 % ausmachte (Davison & Jhangri, 2005). Der neuropathische Schmerz wird wahrscheinlich durch C-Fasern und A δ -Fasern vermittelt (Haanpää et al., 2011). Eine geringe Beteiligung von C-Fasern bei der UN, wie sie von vergangenen Studien postuliert wurde, bedingt so wahrscheinlich, dass sich die UN weniger stark schmerzhaft äußert (Yosipovitch et al., 1995; Laaksonen et al., 2002). Mit fortschreitender Neuropathie kommt es jedoch später oft zu einer Zunahme der Schmerzen (Said, 2013). Durch die Substitution kam es in der vorliegenden Arbeit zu keiner Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Eine 1999 durchgeführte Studie untersuchte zehn Dialysepatienten mit UN. Dabei wurden die Patienten vor und nach einer sechsmonatigen intravenösen Vitamin-B₁₂-Substitution mit 500 μ g (drei Gaben pro Woche) untersucht. Das Neuropathic Pain Grading nach Dyck et al. zeigte sich nach Substitution signifikant reduziert (Dyck et al., 1976; Kuwabara et al., 1999). Die von den Autoren verwendete Einteilung des Schmerzes wurde jedoch nur in vier statt in dieser Arbeit verwendete zehn Stufen (siehe 2.4.3.1) eingeteilt (0 = kein Schmerz; 3 = starke

Schmerzen, mit häufiger Einnahme von Analgetika). Zudem gibt diese Einteilung wenig Aufschluss über Schmerzcharakter und -genese. Haanpää et al. empfehlen neben der numerischen Schmerzskala den PGIC- (Patient global impression of change) oder CGIC- Fragebogen (Clinial global impression of change) zu verwenden. Zudem sollte die „Number needet to treat“ (NNT) mit einer Schmerzreduktion von 30 % bis 50 % berechnet werden, um eine Veränderung der neuropathischen Schmerzen durch eine Therapie besser zu evaluieren (Haanpää et al., 2011).

4.3.3 Beeinträchtigttes Temperaturempfinden durch Beteiligung von kleinen Fasern

In der klinischen Untersuchung zeigte sich die größte Beeinträchtigung beim Temperaturempfinden (mTCNS 47.3 %). Auch in der QST bestätigte sich dieser Befund. Patienten hatten vor allem Probleme bei der Empfindung von Kältereizen (CDT 31.9 %) und stufte diese häufig als warm ein (PHS 38.3 %). Bereits 1995 konnten Yosipovitch et al. in einer ähnlichen Studie bei 42 % der Probanden paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) feststellen (Yosipovitch et al., 1995). Eine weitere Studie um Laaksonen konnte bei Dialysepatienten eine abnormale CDT bei 60 % der Probanden nachweisen (Laaksonen et al., 2002). Da das Kälteempfinden durch dünn myelinisierte A δ -Fasern und das Wärmeempfinden durch unmyelinisierte C-Fasern vermittelt wird, postulieren beide Arbeitsgruppen, dass dünn myelinisierte Axone stärker als unmyelinisierte Axone bei der UN beeinträchtigt werden. Durch die Vitamin-B₁₂-Substitution konnte keine signifikante Verbesserung für die thermische QST erzielt werden. Neben dem prolongierten Krankheitsverlauf von Patienten mit ESRD und der damit einhergehenden potenziell fortgeschrittenen (subklinischen) Neuropathie, ist ein weiterer möglicher Grund die zu kurze Substitutionsdauer.

Eine Beeinträchtigung von C-Fasern und A δ -Fasern mit begleitenden, meist brennenden Schmerzen ist typisch für die Small-Fiber-Neuropathie (SFN) (Devigili et al., 2008). In der Literaturanalyse ergaben sich bezüglich der Beteiligung von kleinen Fasern (Englisch: small fibers) bei der UN wenig Daten. Einige wenige Autoren sehen die Beteiligung von „small fibers“ bei der UN als eigene Entität (Lindblom and Tegnér, 1985; Soylemez et al.,

2020). Gegen diese Hypothese spricht jedoch, die für die UN typische Beteiligung von großen Nervenfasern (siehe 4.3.5). Typisch für die SFN ist eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD). Vorangegangene Arbeiten konnten bei laborchemisch und klinisch neurologisch vorhandenem Vitamin-B₁₂-Mangel eine reduzierte IENFD nachweisen (Güneş et al., 2017). Eine Hautbiopsie bei Patienten mit UN wurde bislang nicht untersucht und wäre für die weiterführende Diagnostik, insbesondere vor und nach einer Vitamin-B₁₂-Substitution, interessant.

4.3.4 Vibrationsempfinden als Frühmarker, die MDT als möglicher

Verlaufparameter der UN mit signifikanter Veränderung nach Intervention

Neben der gestörten Temperaturwahrnehmung ergaben sich in der klinischen Untersuchung am häufigsten ein vermindertes Vibrationsempfinden (44.4 %), ein fehlender Achillessehnenreflex (31.5 %), sowie eine beeinträchtigte Oberflächensensibilität (mTCNS: 35.2 %, MDT: 17.4 %). Andere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Bei einer Untersuchung von 312 PNP-Patienten zeigten sich die oben genannten Untersuchungsbefunde ebenfalls am häufigsten pathologisch. Die Kombination einer Reflextestung der Achillessehne mit dem Vibrationsempfinden ergab die höchste Sensitivität (88 %) zur Diagnostik einer PNP (Abraham et al., 2017). Duraisamy und Parthasarathy untersuchten 60 Hämodialysepatienten anhand des MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument). Die häufigsten Pathologien waren neben dem Fehlen des Achillessehnenreflexes (40.2 %) das fehlende Vibrationsempfinden an der Großzehe (21.64 %), sowie eine beeinträchtigte Oberflächensensibilität (34.02. %) (Duraisamy, Parthasarathy, 2018). Diese Veränderungen weisen auf eine gestörte Funktion von dick myelinisierten Fasern (A α -Fasern und A β -Fasern) hin (Laaksonen et al., 2002; Said, 2013). Zudem konnte in einer weiteren Arbeit eine positive Korrelation zwischen dem Vibrationsempfinden und Positivsymptomen (wie Parästhesien und Schmerzen) dargestellt werden (Laaksonen et al., 2002). Erhöhte Vibrationsschwellen und fehlende Reflexe sind häufig die ersten klinischen Zeichen der UN (Lindblom and Tegnér, 1985; Said, 2013) und sollten zur Frühdiagnostik eingesetzt werden. Für den Diabetes mellitus Typ 1 und 2 existieren Leitlinien mit genauen Vorgaben für die

Diagnostik einer diabetischen Neuropathie. Diese beinhalten die Untersuchung des Achillessehnenreflexes, des Vibrationsempfindens sowie die Testung mit Monofilamenten zur Überprüfung der großen Nervenfasern. Die Funktion von kleinen Nervenfasern wird beispielsweise mit Tip Therm (Temperaturempfindung) und Neurotip (Schmerzempfindung) überprüft (Khan et al., 2012). Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie mit ESRD werden nicht routinemäßig auf eine Neuropathie untersucht. Ein Untersuchungsalgorithmus analog zur diabetischen Neuropathie eignet sich womöglich zur Frühdiagnostik einer UN.

Für die Neuropathie-Scores konnte keine Veränderung durch die Vitamin-B₁₂-Substitution erzielt werden. Mögliche Ursache hierfür ist, dass sich der ODSS und mTCNS zwar gut für die Diagnostik und das Staging einer PNP eignen, möglicherweise aber nicht für die Verlaufsbeurteilung. In einer aktuellen Untersuchung von Patienten mit nicht-diabetischen Neuropathien korreliert der TCNS stark mit den SNAP- und CMAP-Amplituden. Die Ausprägung der klinischen Manifestation einer Neuropathie stellt sich demnach vor allem im Ausmaß der axonalen Degeneration dar. Mögliche Positivveränderungen der Amplituden durch Reinnervation können potentiell nur disproportional oder nicht ausreichend im mTCNS wiedergespiegelt werden (Abraham et al., 2018).

Nach der Vitamin-B₁₂-Substitution benötigten die teilnehmenden Probanden einen signifikant niedrigeren mechanischen Schwellenwert (mechanische Detektionsschwelle, MDT), um Sensibilitätsunterschiede feststellen zu können (-1.77 mN, $p < 0.0001$). Die MDT und das Vibrationsempfinden eignen sich laut vorangegangenen Arbeiten als Verlaufsparemeter (Said, 2013). Insbesondere durch die leichte Anwendbarkeit der MDT lässt sich die Untersuchung schnell im klinischen Ablauf etablieren und kann so gegebenenfalls analog zur Vorsorgediagnostik bei der diabetischen Neuropathie, eingesetzt werden (Perkins et al., 2010).

Eine Verbesserung des Vibrationsempfindens konnte durch die Vitamin-B₁₂-Substitution nicht erzielt werden. Koyama et al. führten 1996 eine Studie mit zwölf Hämodialysepatienten durch. Die Patienten wurden vor einer 6-monatigen Substitution

mit 500 µg Vitamin B₁₂ neurologisch untersucht. Keiner der Patientin wies vor der Intervention subjektiv neuropathische Symptome auf. In der elektroneurographischen Messung von N. ulnaris und N. tibialis zeigten sich ebenfalls keine Auffälligkeiten. Jedoch zeigten sich bei der Messung des Vibrationsempfindens sowohl für die unteren als auch oberen Extremitäten pathologische Werte. Nach der Substitution konnte eine signifikante Verbesserung des Vibrationsempfindens in den unteren Extremitäten erzielt werden (Koyama et al., 1996). Eine mögliche Ursache, warum es in vorliegender Studie zu keiner Verbesserung des Vibrationsempfindens kam, liegt womöglich in der bereits fortgeschrittenen Erkrankung (pathologische Messwerte in der Elektroneurographie) der teilnehmenden Patienten. Weiterführende Studien mit aktuellen Daten liegen nicht vor. Insgesamt ergeben sich in der Literatur bezüglich der Sensitivität und Spezifität für die MDT und das Vibrationsempfinden sehr unterschiedliche Daten (Dros et al., 2009; Wang et al., 2017). Es bedarf daher Untersuchungen mit größeren Fallzahlen in unterschiedlichen Patientengruppen.

4.3.5 Ausgeprägte Beteiligung in der Elektroneurographie mit signifikanter Zunahme der Amplitude des N. suralis nach Intervention

Elektroneurographisch ergab sich das Bild einer, für die urämische Neuropathie typischen, axonal betonten Neuropathie mit Demyelinisierungszeichen. (Laaksonen et al., 2002). 5/54 (9.3 %) Patienten zeigten messbare pathologische Veränderungen für beide untersuchten Nerven bei Studienbeginn. Bei 19/54 Patienten fand sich entweder für den N. suralis oder für den N. tibialis eine fehlende Reizantwort. Häufiger betroffen war hiervon der N. suralis. Hier zeigten 17 Patienten keine Reizantwort. In einer anderen Studie mit 42 Dialysepatienten konnte eine fehlende Reizantwort im Vergleich nur bei fünf Patienten festgestellt werden (Tilki et al., 2009). Eine fehlende Reizantwort geht meist mit einer kompletten axonalen Schädigung oder einer sehr schweren Demyelinisierung im Sinne eines kompletten Leitungsblock einher. Somit zeigten mehr als ein Drittel der Patienten eine bereits fortgeschrittene Neuropathie bei Studieneinschluss (Berlit, 2006).

Wie andere axonale Neuropathien entsteht die UN meist chronisch, über einen längeren Zeitraum und verursacht somit eine fortschreitende Erniedrigung der SNAP-Amplitude. Diese Erniedrigung des SNAP kann zudem durch die begleitende chronische Demyelinisierung durch Konduktionsblock und Chronodispersion verstärkt werden (Buchner et al., 2018). Bei fehlender Reizantwort ist eine Verlaufskontrolle somit nicht mehr möglich. Eine aktuelle Arbeit um Lai et al. untersuchte die SNAP des N. suralis bei diabetischer Neuropathie. Bei 30 % der Patienten zeigte sich keine messbare SNAP. Die Autoren empfehlen bei diesen Patienten als Screening- und Verlaufsparemeter bei der Elektroneurographie den sogenannten CAS (Composite amplitudes score) aus CMAP und SNAP zu verwenden. Dieser korrelierte positiv mit dem TCNS (Lai et al., 2020). Somit ist trotz eingeschränkter Beurteilbarkeit der SNAP eine Verlaufskontrolle möglich. Weitere Untersuchungen der neurographischen Messparameter, insbesondere bei Patienten mit fehlender Reizantwort sind für die UN notwendig.

Elektroneurographische Veränderungen ohne entsprechende klinische Symptome haben bei Dialysepatienten eine hohe Prävalenz. Diese neurographischen Veränderungen korrelieren mit der Dauer und dem Grad der CKD (Madhusudhana Babu et al., 2015). Einen Zusammenhang zwischen der Elektroneurographie und der Entwicklung von Positiv- und Negativsymptomen bei ESRD wurde durch Laaksonen et al. beschrieben. Plussymptome wie Schmerz und Parästhesien korrelieren laut Laaksonen et al. mit der Amplitude des N. suralis (Pearson $r = -0.612$, $p = 0.003$) (Laaksonen et al., 2002). Die Messung der Amplitude des N. suralis ist laut Krishnan et al. der sensitivste Parameter für die Diagnostik der UN und war in einer 2005 durchgeführten Studie bei 50 % der Betroffenen reduziert (Krishnan et al., 2005). In vorliegender Studie zeigten nur zwei Patienten mit auffälliger Elektroneurographie normwertige Messwerte für den N. suralis.

Durch die Vitamin-B₁₂-Substitution in vorliegender Studie konnte eine signifikante Zunahme der Amplitude des N. suralis erzielt werden. Es gibt nur wenige vorangegangene Arbeiten mit denen die dargestellten Erkenntnisse verglichen werden können, insbesondere fehlen aktuelle Daten. Eine 1999 durchgeführte Studie untersuchte zehn Dialysepatienten mit urämischer Neuropathie. Dabei wurden die

Patienten vor und nach einer sechsmonatigen intravenösen Vitamin-B₁₂-Substitution mit 500 µg (drei/Woche) untersucht. Signifikante, positive Veränderungen konnten für die motorische NLG des N. ulnaris und der sensiblen NLG des N. medianus nachgewiesen werden. Die Autoren begründeten die isolierten signifikanten Veränderungen der Elektroneurographie in den oberen Extremitäten damit, dass die Neuropathie, im Vergleich zu der in den unteren Extremitäten, noch nicht stark ausgeprägt war (Kuwabara et al., 1999). Elektroneurographische Untersuchungen der oberen Extremitäten wurden in dieser Studie nicht durchgeführt, da die UN sich betont in den unteren Extremitäten präsentiert. Eine aktuellere Arbeit von Iqbal et al. untersuchte 2013 die Wirkung einer dreimonatlichen intramuskulären Vitamin-B₁₂-Substitution (1mg) bei neun Hämodialysepatienten. Als sekundärer Endpunkt wurde ein Vergleich der neurographischen Messungen prä- und posttherapeutisch durchgeführt. Signifikante Veränderungen der CMAP und der dML konnten nicht dargestellt werden. Von einer Auswertung des SNAPs nahmen die Autoren aufgrund der großen intraindividuellen Messvarianz Abstand (Iqbal et al., 2013). In vorliegender Arbeit wurde die elektroneurographische Testung von einer Untersucherin durchgeführt, sodass die Messvarianz gering ausfällt.

In anderen Patientengruppen konnten, bei Vitamin-B₁₂-Mangel bedingten Neuropathien, nach Substitution signifikante neurographische Veränderungen verzeichnet werden. Kalita et al. untersuchten 66 Patienten ohne ESRD mit laborchemisch gesichertem Vitamin-B₁₂-Mangel vor, sowie nach drei und sechsmonatiger Substitution. Hierbei zeigte sich für die SNAP-Amplitude des N. suralis eine signifikante Verbesserung nach drei Monaten ($p = 0.03$) und nach sechs Monaten ($p = 0.01$). Für die CMAP-Amplitude konnte eine signifikante Verbesserung jedoch erst nach sechs Monaten ($p = 0.03$) festgestellt werden (Kalita et al., 2014). Da der N. suralis als frühsensitiver Marker für die Veränderungen bei Neuropathien gilt, lassen sich fehlende Veränderungen für den N. tibialis möglicherweise durch den in vorliegender Arbeit kürzeren Substitutionszeitraum begründen.

4.3.6 Zusammenfassung der neurologischen Befunde

Die urämische Neuropathie hat unter Patienten mit ESRD eine hohe Prävalenz. Klinisch präsentierte sich die Symptomatik meist milde, die unteren Extremitäten betreffend und gering schmerzhaft. Besonders deutlich zeigte sich das Ausmaß der UN in der Elektroneurographie. Hier zeigte sich die häufig ein bereits stark fortgeschrittener Befund bei milder oder gar fehlender klinischer Symptomatik. Mögliche Verlaufsparemeter in der Diagnostik der UN sind der N. suralis und die MDT. Das späte klinische Auftreten der UN bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz verstärkt zudem die Forderung nach einer routinemäßigen neurologischen Vorsorgeuntersuchung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

4.4 Fehlender Zusammenhang zwischen MMA und Ausprägung der UN

In der linearen Regressionsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen MMA und der UN nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang wurde bislang in keiner weiteren Studie untersucht. Vergangene Studien konnten einen korrelativen Zusammenhang von erhöhten MMA-Spiegeln und Neuropathien in anderen Patientengruppen darstellen. So korrelierten hohe MMA-Spiegel positiv mit der Ausprägung des neuropathischen Schmerzes bei Parkinsonpatienten (Park et al., 2017). In einer weiteren Studie konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Urin-MMA-Spiegeln (uMMA) und der diabetischen Neuropathie bei Typ-2-Diabetikern detektiert werden. Dabei wurde uMMA an den Kreatinin-Spiegel angepasst (uMMA/Kreatinin), um eine fälschliche MMA-Erhöhung durch ein erhöhtes Kreatinin auszuschließen. Dabei zeigte sich unter anderem eine signifikant inverse Korrelation zwischen uMMA/Kreatinin und den Nervenleitgeschwindigkeiten, sowie den Amplituden des N. peroneus und des N. suralis (Sun et al., 2014). Beide oben genannten Studien werden jedoch stark davon beeinflusst, dass Medikamente wie Metformin und Levodopa (L-Dopa) den Vitamin-B₁₂-Haushalt nachweislich verändern. Eine langfristige Metformin-Einnahme kann zu einer Vitamin-B₁₂-Malabsorption führen und folglich zu einer MMA-Erhöhung (Damião et al., 2016; Out et al., 2018). L-Dopa greift in den Remethylierungsprozess ein und hat Einfluss auf

den Methyltetrahydrofolat-Kreislauf. Dadurch kann es zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel mit begleitender Erhöhung von Homocystein und MMA kommen (Toth et al., 2010).

Eine Korrelation von MMA und UN konnte, beeinflusst durch die komplexen Mechanismen und der unklaren Aussagekraft von MMA bei ESRD, nicht dargestellt werden. Da Kreatinin bei ESRD nur eine geringe bis gar keine Aussagekraft besitzt, wäre diesbezüglich eine Bestimmung von uMMA/Kreatinin bei chronischen Nierenpatienten mit UN und residualer Nierenfunktion interessant.

4.5 Kritik und Grenzen der vorliegenden Arbeit

Wesentliche Limitation unseres Patientenkollektivs ist die fehlende Kontrollgruppe ohne Substitution. Zudem handelt es sich bei Dialysepatienten meist um multimorbide Patienten, sodass mögliche Komorbiditäten (exklusive der Ausschlusskriterien) als Störvariablen nicht auszuschließen sind. Das mediane Alter der Patienten betrug 57 Jahre mit einer Spannweite von 24 bis 84 Jahre. 68 % der Probanden waren männlich. Laut Jahresbericht der „European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association“ (ERA-EDTA) waren Dialysepatienten im Jahr 2016 im Median 62.4 Jahre alt, 60 % der Patienten waren männlich. In vorliegender Arbeit waren die Patienten etwas jünger; zudem war der Anteil der Männer etwas höher. Möglich ist, dass sich junge Patienten mit einem präventiven Interesse für die Teilnahme entschieden und ältere Patienten aufgrund von Komorbiditäten ausgeschlossen wurden. Da Männer häufiger an einer UN erkranken, erklärt dies womöglich auch die erhöhte Teilnahmebereitschaft unter den männlichen Probanden. Eine potenzielle Stichprobenverzerrung ist daher nicht auszuschließen. Von den 54 Patienten beendeten 47 Patienten die Studie: Es kam bei den individuellen klinischen Untersuchungen und Laboranalysen zu Datenverlusten durch Abwesenheiten, mangelnder Compliance oder zu spät begonnenen Untersuchungen, was die unterschiedlichen Fallzahlen bei den jeweiligen Untersuchungen erklärt. So wurde die QST zwei Wochen nach Beginn der elektroneurographischen Untersuchungen in unser Protokoll aufgenommen, was die nachträgliche Datenerhebung beeinträchtigte. Zudem wurde die Untersuchung zu

Beginn von einer anderen Untersucherin durchgeführt, sodass trotz guter Interobserver-Reproduzierbarkeit Abweichungen nicht auszuschließen sind. Das größte „loss to follow up“ (Englisch: bei der Nachbeobachtung verloren gegangen) zeigte sich bei der Laborkontrolle der Patienten, die eine Heimdialyse durchführten, da diese Patienten seltener im Dialysezentrum vorstellig waren. Die mediane Substitutionszeit in dieser Studie betrug 4.7 Monate (Spannweite 3.5 bis 5.5 Monate). Die große Spannweite ergibt sich aus dem unterschiedlichen zeitlichen Beginn und Ende der Substitutionsphase die abhängig vom Zeitpunkt der klinischen Untersuchung ist. Da die neurologischen Untersuchungen nicht an den gleichen Standorten wie die Dialyse durchgeführt werden konnten, ergab sich dadurch ein erhöhter Zeitaufwand bei der Organisation und der Durchführung. Mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse nach Substitution sind daher nicht auszuschließen.

4.6 Ausblick

Insgesamt konnte das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Vitamin-B₁₂-Mangel als Ursache für die UN nachzuweisen, nicht erreicht werden. Jedoch konnte ein Vitamin-B₁₂-Mangel für einen Teil der Patienten indirekt nachgewiesen werden. Der N. suralis und die MDT zeigten sich in vorliegender Arbeit mit signifikanten Verbesserungen und eignen sich womöglich als Verlaufsparemeter. Zusätzliche Studien mit größeren Patientenzahlen und Kontrollgruppen sind notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen. Zudem wäre der Vergleich einer prophylaktischen Vitamin-B₁₂-Substitution und deren Auswirkung auf die Entwicklung einer UN bei chronischen Nierenerkrankungen hilfreich. Um die Beteiligung von kleinen Nervenfasern bei der UN zu analysieren, wären Hautbiopsien bei Betroffenen interessant. Letztlich bleibt die Frage der Ausprägung der UN bei den unterschiedlichen Dialyseverfahren ungeklärt. In dieser Studie war eine Differenzierung bei der geringen Anzahl an Peritonealdialysepatienten nicht möglich. Jedoch muss davon ausgegangen werden, dass diese Patientengruppe häufiger betroffen ist, da langfristig bei Erschöpfung des Peritoneums auf ein Hämodialyseverfahren gewechselt werden muss. Größere Arbeiten mit Vergleichsgruppen sind hierfür notwendig.

5 Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Patienten mit fortgeschrittener, beziehungsweise dialysepflichtiger Niereninsuffizienz entwickelt eine Polyneuropathie. Diese beginnt in der Regel erst im späteren Verlauf der Niereninsuffizienz und zeigt morphologisch eine axonale Degeneration mit segmentalem Myelinverlust der peripheren Nerven. Klinisch ist sie charakterisiert durch ein distales, symmetrisches Auftreten. Frühzeichen sind Parästhesien, ein vermindertes Temperaturempfinden (speziell Kälteempfinden), ein gestörtes Vibrationsempfinden sowie Schmerzen unterschiedlicher Ausprägung. Die Pathogenese der UN ist nicht geklärt, sodass auf der Suche nach dem Pathomechanismus auch ein Vitamin-B₁₂-Mangel diskutiert werden muss, da dieser ähnliche Symptome wie die UN hervorrufen kann. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen den Parametern des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels und der UN darzustellen. Bei zu erwartendem Vitamin-B₁₂-Mangel sollte eine Vitamin-B₁₂-Substitution eine Verbesserung der klinischen und labordiagnostischen Parameter erzielen. In einer prospektiven Studie mit insgesamt 54 teilnehmenden Patienten wurden diese vor und nach einer Vitamin-B₁₂-Substitution klinisch und laborchemisch untersucht. Hierfür wurden die Vitamin-B₁₂-spezifischen Biomarker (MMA, Vitamin B₁₂, Homocystein und Holo-TC) gemessen. Zudem erhielten die Patienten neben einer klinischen Untersuchung eine elektroneurographische Diagnostik des N. suralis und des N. tibialis, sowie eine QST-Untersuchung. Laborchemisch konnte ein Vitamin-B₁₂-Mangel nur indirekt durch die Vitamin-B₁₂-Substitution und einen damit verbundene MMA-Reduktion um > 270 nmol/l bei 13/43 (30%) Patienten nachgewiesen werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten MMA-Werten und der UN konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Neuropathie konnte bei 96.2 % der Patienten festgestellt werden. Klinisch präsentierte sich diese meist mild und zeigte sich in 38.9 % der Fälle subklinisch. Insbesondere der N. suralis scheint ein fröhsensitiver Marker zu sein. Nach der Substitutionsphase zeigte sich die Amplitude des N. suralis signifikant erhöht. Die Messung der MDT zeigte sich ebenfalls positiv verändert und eignet sich womöglich als Verlaufsparemeter in der klinischen Untersuchung. Eine Vitamin-B₁₂-Substitution bei Patienten mit ESRD kann womöglich eine milde UN verbessern.

6 Literaturverzeichnis

- Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Albulaihe H, Breiner A, Katzberg HD, Aljaafari D, Lovblom LE, Bril V (2017) The sensitivity and specificity of the neurological examination in polyneuropathy patients with clinical and electrophysiological correlations. *PLoS One* 12.
- Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V (2018) Toronto Clinical Neuropathy Score is valid for a wide spectrum of polyneuropathies. *Eur J Neurol* 25.
- Albers B (2019) Weltnierentag 2019 - Nierengesundheit geht alle an. Überall. Dtsch Gesellschaft für Nephrol Available at: <https://www.dgfn.eu/pressemeldung/weltnierentag-2019-nierengesundheit-geht-alle-an-ueberall.html> [Accessed November 14, 2019].
- Alfthan G, Aro A, Gey KF (1997) Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 349:397.
- Allen LH (2009) How common is vitamin B-12 deficiency? 1-3. *Am J Clin Nutr* 89:693S-696S.
- Amini M, Khosravi M, Baradaran HR, Atlasi R (2015) Vitamin B12 supplementation in end stage renal diseases: a systematic review. *Med J Islam Repub Iran* 29:167.
- Anon (2015) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA J* 13.
- Aren DSK, Bhardwaj DV (2019) Association between chronic kidney disease and plasma homocysteine level - a hospital based study. *Int J Med Biomed Stud* 3:137–139.
- Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Grinius V, Lin CSY, Kiernan MC, Howells J, Jardine MJ, Krishnan A V. (2013) Effects of Hemodiafiltration and High Flux Hemodialysis on Nerve Excitability in End-Stage Kidney Disease. *PLoS One* 8:e59055.
- Asbury AK, Victor M, Adams RD (1963) Uremic Polyneuropathy. *Arch Neurol* 8:413–428.
- Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AH (1978) Search for the Uremic Toxin: Decreased Motor-Nerve Conduction Velocity and Elevated Parathyroid Hormone in Uremia. *N Engl J Med* 298:1000–1003.
- Babb AL, Ahmad S, Bergström J, Scribner BH (1981) The Middle Molecule Hypothesis in

- Perspective. *Am J Kidney Dis* 1:46–50.
- Bailey LB (2004) Folate and Vitamin B 12 Recommended Intakes and Status in the United States. *Nutr Rev* 62:S14–S20.
- Bartz K (2009) Einsatz von wasserlöslichen Vitaminen bei Hämodialysepatienten.
- Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P (2014) Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol* 119:383–393.
- Beckett, AG; Matthews, DM; Maxwell P (1962) Vitamin B12 in diabetes mellitus. *Clin Sci* 23:361–370.
- Berlit P (2006) *Klinische Neurologie*, 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Bischoff C., Dengler R., Hopf H. (2008) *EMG, NLG: Elektromyographie, Nervenleitungsuntersuchungen*, 2nd ed. Georg Thieme Verlag.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T (2003) Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. *Clin Ther* 25:3124–3134.
- Bolton CF (1976) Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. *Neurology* 26:152.
- Bolton CF (1980) Peripheral Neurophathies Associated With Chronic Renal Failure. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* 7:89–96.
- Bolton CF, Baltzan MA, Baltzan RB (1971) Effects of Renal Transplantation on Uremic Neuropathy. *N Engl J Med* 284:1170–1175.
- Bostock H, Walters RJ, Andersen K V, Murray NM, Taube D, Kiernan MC (2004) Has potassium been prematurely discarded as a contributing factor to the development of uraemic neuropathy? *Nephrol Dial Transpl* 19:1054–1057.
- Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, Perkins BA (2009) Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 26:240–246.
- Brouns R, De Deyn PP (2004) Neurological complications in renal failure: A review. *Clin Neurol Neurosurg* 107:1–16.
- Buchner H, Schönlau L, Ferbert A (2018) Neurografie des N. Suralis. *Klin Neurophysiol* 49:188–207.
- Bundesverband Niere E.V. Chronische Nierenerkrankungen Allgemeine Informationen

über die Erkrankung. (o. D.). Abgerufen am 6. Oktober 2021, von <https://www.bundesverband-niere.de/informationen/chronische-nierenerkrankungen#verschiedene>

Camargo CRS de, Schoueri JHM, Alves B da CA, Veiga GRL da, Fonseca FLA, Bacci MR (2019) Uremic neuropathy: an overview of the current literature. *Rev Assoc Med Bras* 65:469–474.

Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK (2006) Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 69:2087–2093.

Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K (2001) High serum cobalamin levels in the clinical setting - clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol* 23:365–371.

Christensen EI, Nielsen R, Birn H (2013) From bowel to kidneys: The role of cubilin in physiology and disease. *Nephrol Dial Transplant* 28:274–281.

Clase CM, Ki V, Holden RM (2013) Water-Soluble Vitamins in People with Low Glomerular Filtration Rate or On Dialysis: A Review. *Semin Dial* 26:546–567.

Conzade R, Koenig W, Heier M, Schneider A, Grill E, Peters A, Thorand B (2017) Prevalence and Predictors of Subclinical Micronutrient Deficiency in German Older Adults: Results from the Population-Based KORA-Age Study. *Nutrients* 9:1276.

Cross J, Davenport A (2011) Does online hemodiafiltration lead to reduction in trace elements and vitamins? *Hemodial Int* 15:509–514.

Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, Cruz Filho RA da, Cardoso GP, Taboada GF, Lima GAB, Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, Cruz Filho RA da, Cardoso GP, Taboada GF, Lima GAB (2016) Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 134:473–479.

Daugirdas JT (1993) Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4:1205–1213.

Davison SN, Jhangri GS (2005) The impact of chronic pain on depression, sleep, and the desire to withdraw from dialysis in hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage*

30:465–473.

- Deger SM, Reis KA, Guz G, Bali M, Erten Y (2011) A Case of an Accelerated Uremic Neuropathy. *Ren Fail* 33:371–372.
- Descombes E, Hanck AB, Fellay G (1993) Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 43:1319–1328.
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G (2008) The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 131:1912–1925.
- Dierkes J, Domröse U, Ambrosch A, Schneede J, Guttormsen AB, Neumann KH, Luley C (1999) Supplementation with vitamin B12 decreases homocysteine and methylmalonic acid but also serum folate in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 48:631–635.
- Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, Van Weert HC (2009) Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: A systematic review. *Ann Fam Med* 7:555–558.
- Duraisamy A, Parthasarathy P (2018) Study on prevalence of peripheral neuropathy among patients on hemodialysis. *Int Arch Integr Med* 5:73–80.
- Dyck PJ, Lambert EH, O'Brien PC (1976) Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 26:466–471.
- Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, Weir MR, Fink JC (2009) The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 169:1156–1162.
- Friedmann AN, Bostom AG, Selhub J, Levey A, Rosenberg IH (2001) The Kidney and Homocysteine Metabolism. *Am Soc Nephrol* 12:2181–2189.
- Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O (2001) von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain* 5:341–342.
- Garibotto G, Sofia A, Valli A, Tarroni A, Di Martino M, Cappelli V, Aloisi F, Procopio V (2003) Causes of Hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Hemodial Transplant* 9:30–33.
- Gaus W, Muche R (2017) *Medizinische Statistik*, 2nd ed. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Ghazan-Shahi S, Koh TJK, Chan CT (2015) Impact of nocturnal hemodialysis on peripheral

- uremic neuropathy. *BMC Nephrol* 16:134.
- Gilmore J (2006) KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations-2006 updates. *Nephrol Nurs J* 33:487+.
- Goldstein DA, Chui LA, Massry SG (1978) Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J Clin Invest* 62:88–93.
- Güneş HN, Bekircan-Kurt CE, Tan E, Erdem-Özdamar S (2017) The histopathological evaluation of small fiber neuropathy in patients with vitamin B12 deficiency. *Acta Neurol Belg* 118:405–410.
- Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice ASC, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152:14–27.
- Hankey GJ, Eikelboom JW (1999) Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 354:407–413.
- Heinz J, Domröse U, Westphal S, Luley C, Neumann KH, Dierkes J (2008) Washout of water-soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: Effect of high-flux and low-flux dialyser membranes. *Nephrology* 13:384–389.
- Herold G (2016) *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.
- Herrmann W, Obeid R (2005) Hyperhomocysteinemia and response of methionine cycle intermediates to vitamin treatment in renal patients. *Clin Chem Lab Med* 43:1039–1047.
- Herrmann W, Obeid R (2013) Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest* 43:231–237.
- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J (2003a) Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 41:1478–1488.
- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J (2005) The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab* 6:47–53.

- Herrmann W, Obeid R (2008) Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch Arztebl* 105:680–685.
- Herrmann W, Schorr H, Bodis M, Knapp JP, Muller A, Stein G, Geisel J (2000) Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur J Clin Invest* 30:1083–1089.
- Herrmann W, Schorr H, Geisel J, Riegel W (2001) Homocysteine, Cystathionine, Methylmalonic Acid and B-Vitamins in Patients with Renal Disease. *Clin Chem Lab Med* 39:739–746.
- Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J (2003b) Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 78:131–136.
- Heuss D, Haupt W, Kuntzer T, Löscher B, Neuendörfer B, Rautenstrauss B, Renaud S, Sommer C (2012) Leitlinien für Diagnostik bei Polyneuropathien. *Dtsch Gesellschaft für Neurol.*
- Ho DT, Rodig NM, Kim HB, Lidov HGW, Shapiro FD, Raju GP, Kang PB (2012) Rapid reversal of uremic neuropathy following renal transplantation in an adolescent. *Pediatr Transplant* 16:E296-300.
- Horn F (2009) *Biochemie des Menschen*, 4th ed. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Hvas AM, Juul S, Gerdes LU, Nexø E (2000) The marker of cobalamin deficiency, plasma methylmalonic acid, correlates to plasma creatinine. *J Intern Med* 247:507–512.
- Institute of Medicine (1998) *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Iqbal N, Azar D, Yun YM, Ghausi O, Ix J, Fitzgerald RL (2013) Serum methylmalonic acid and holotranscobalamin-II as markers for vitamin B12 deficiency in end-stage renal disease patients. *Ann Clin Lab Sci* 43:243–249.
- Kalita J, Chandra S, Bhoi SK, Agarwal R, Misra UK, Shankar SK, Mahadevan A (2014) Clinical, nerve conduction and nerve biopsy study in vitamin B12 deficiency neurological syndrome with a short-term follow-up. *Nutr Neurosci* 17:156–163.
- Kandil MR, Darwish ES, Khedr EM, Sabry MM, Abdulah MA (2012) A community-based

- epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res* 34:960–966.
- Khan C et al. (2012) Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Kurzfassung, 1. Auflage. Version 3.
- Kiernan MC, Walters RJL, Andersen K V., Taube D, Murray NMF, Bostock H (2002) Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain* 125:1366–1378.
- Kimura Jun (2001) *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice*, 3rd ed. New York: Oxford Universtiy Press, USA.
- Koyama K, Yoshida A, Takeda A, Morozumi K, Fujinami M (1996) Efficacy of methylcobalamin in subclinical uraemic neuropathy as detected by measuring vibration perception thresholds. *Nephrology* 2:25–28.
- Krishnan A V., Kiernan MC (2005) Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy. *Brain* 128:1178–1187.
- Krishnan A V., Kiernan MC (2007) Uremic neuropathy: Clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 35:273–290.
- Krishnan A V., Kiernan MC (2009) Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol* 5:542–551.
- Krishnan A V., Phoon RKS, Pussell BA, Charlesworth JA, Bostock H, Kiernan MC (2005) Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease. *Brain* 128:2164–2174.
- Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C (2012) Neuropathic Pain: Is Quantitative Sensory Testing Helpful? *Curr Diab Rep* 12:393–402.
- Ku DY, Park YS, Chang HJ, Kim SR, Ryu JW, Kim WJ (2012) Depression and life quality in chronic renal failure patients with polyneuropathy on hemodialysis. *Ann Rehabil Med* 36:702–707.
- Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, Hattori T (1999) Intravenous Methylcobalamin Treatment for Uremic and Diabetic Neuropathy in Chronic Hemodialysis Patients. *Intern Med* 38:472–475.
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J (1998) Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 92:1191–1198.

- Laaksonen S, Metsrinne K, Voipio-Pulkki LM, Falck B (2002) Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure. *Muscle and Nerve* 25:884–890.
- Labor Dr. Limbach & Kollegen (2018) Labor-Rechner: Dialysedosis - K^*t/V bei HD. Available at: <https://www.labor-limbach.de>.
- Lai YR, Huang CC, Chiu WC, Liu RT, Tsai NW, Wang HC, Lin WC, Cheng BC, Su YJ, Su CM, Hsiao SY, Chang HW, Chen JF, Ko JY, Lu CH (2020) Sural nerve sensory response in diabetic distal symmetrical polyneuropathy. *Muscle and Nerve* 61:88–94.
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA (2013) Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA* 310:2435–2442.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G (2003) National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 139:137–147.
- Lindblom U, Tegnér R (1985) Thermal sensitivity in uremic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 71:290–294.
- Löffler G (2008) *Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie*, 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Madhusudhana Babu M, Ravi Kiran M, Ravindra K, Srinivas V, Kandregula P, Vikram Vardhan R, Ravi Kumar N (2015) Clinical manifestation and prevalence of peripheral neuropathy and nerve dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Int J Res Med Sci* 3:451–455.
- Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede R-D, Maier C (2010) Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *PAIN®* 151:598–605.
- Mambelli E, Barrella M, Facchini MG, Mancini E, Sicuso C, Bainotti S, Formica M, Santoro A (2012) The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 77:468–475.
- Mapes D, Lopes A, Satayathum S et al. (2003) Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 64:339–349.

- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M (2017) Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006612.
- Martina ISJ, van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meché FGA, van Doorn PA (1998) Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:743–747.
- Mendell Jerry R., Cornblath David R., Kissel John T. (2001) *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*. New York: Oxford University Press, Inc.
- Merkies ISJ, Schmitz PIM, Samijn JP, Van Der Mech FGA, Toyka K V., Van Doorn PA (2000) Assessing grip strength in healthy individuals and patients with immune-mediated polyneuropathies. *Muscle Nerve* 23:1393–1401.
- Merkies ISJ, Schmitz PIM, Van der Meché FGA, Samijn JPA, Van Doorn PA (2002) Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:596–601.
- Merkies ISJ, Schmitz PIM, Van Der Meché FGA, Van Doorn PA (2003) Comparison between impairment and disability scales in immune-mediated polyneuropathies. *Muscle and Nerve* 28:93–100.
- Moelby L, Rasmussen K, Ring T, Nielsen G (2000) Relationship between methylmalonic acid and cobalamin in uremia. *Kidney Int* 57:265–273.
- Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H (2006) Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 108:477–481.
- Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD, Rolke R (2014) Quantitative sensorische Testung. *Der Schmerz* 28:635–648.
- Murgan I (2010) Vitamine und Spurenelemente. *Der Nephrol* 5:251–260.
- National Kidney Foundation AS et al. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-266.
- Nexo E, Hoffmann-Lücke E (2011) Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: Analytical aspects and clinical utility. In: *American Journal of Clinical Nutrition*, pp

359S-365S. Oxford Academic.

- Nigwekar SU, Kang A, Zoungas S, Cass A, Gallagher MP, Kulshrestha S, Navaneethan SD, Perkovic V, Strippoli GF, Jardine MJ (2016) Interventions for lowering plasma homocysteine levels in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004683.
- Nowack R, Birck R, Weinreich T (2009) *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal*, 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Nowicki M, Zwiech R, Dryja P, Sobański W (2009) Autonomic neuropathy in hemodialysis patients: questionnaires versus clinical tests. *Clin Exp Nephrol* 13:152–155.
- Obeid R (2014) Methylmalonsäure: Ein Biomarker für Vitamin B12-Mangel. *Dialog*:1–3.
- Obeid R (2017) *Vitamin B12: Advances and Insights*, 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC.
- Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, van den Heuvel EGHM, de Groot LCPGM, Eussen SJPM (2019) Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Front Nutr* 6:1–18.
- Obeid R, Kuhlmann M, Kirsch C-M, Herrmann W (2005a) Cellular Uptake of Vitamin B12 in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron Clin Pract* 99:c42–c48.
- Obeid R, Kuhlmann MK, Köhler H, Herrmann W (2005b) Response of homocysteine, cystathionine, and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Clin Chem* 51:196–201.
- Obeid R, Schorr H, Eckert R, Herrmann W, Fedosov SN, Sundrehagen E, Orning L (2004) Vitamin B12 status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clin Chem* 50:238–241.
- Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA (2018) Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 32:171–178.
- Park JS, Park D, Ko PW, Kang K, Lee HW (2017) Serum methylmalonic acid correlates with neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* 38:1799–1804.
- Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, Prencipe M, Baroni A, Campolo G, Manzoni C, Coli L, Ruggiero P, Acquistapace I, Auriemma L (2011) Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre

- prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 26:2617–2624.
- Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V (2010) Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: A 4-year prospective study. *Diabetes Care* 33:1549–1554.
- Rolke R, Andrews K, Magerl W, Treede RD (2010) Eine standardisierte Testbatterie für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) (D. Pfau, T. Klein, J. A. Blunk, C. Geber, E. Krumova, C. Limbeck, W. Magerl, C. Maier, A. Westermann, S. Schuh - Hofer, W. Tiede R-DT, ed)., 2.1.
- Ramirez G, Chen M, Worth Boyce H, Fuller SM, Ganguly R, Brueggemeyer CD, Butcher DE (1986) Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 30:99–106.
- Raouf M, Bettinger J, Wegrzyn EW, Mathew RO, Fudin JJ (2020) Pharmacotherapeutic Management of Neuropathic Pain in End-Stage Renal Disease. *Kidney Dis* 6:157–167.
- Romi MM, Anggorowati N, Maulida DS, Suskalangeng MWAH, Setyaningsih WAW, Ratna DC, Arfian N (2021) Upregulation of megalin, cubilin, ngal mrna expression in kidney may represent tubular injury and apoptosis in chronic condition of rat diabetic model. *Med J Malaysia* 76:87–92.
- Said G (2013) *Uremic neuropathy* (Said G, Krarup C, eds). Elsevier.
- Saifan C, Samarneh M, Shtaynberg N, Nasr R, El-Charabaty E, El-Sayegh S (2013) Treatment of confirmed B12 deficiency in hemodialysis patients improves Epogen® requirements. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 6:89.
- Santoro D, Satta E, Messina S, Costantino G, Savica V, Bellinghieri G (2013) Pain in end-stage renal disease: a frequent and neglected clinical problem. *Clin Nephrol* 79 Suppl 1:S2-11.
- Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK (2006) Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 69:1222–1228.

- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH (1994) Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 96:239–246.
- Schulte S, Barkema LW, Kardaun SH (2014) Langwieriger Verlauf eines atypischen, komedonalen Hydroxocobalamin (Vitamin-B12)-induzierten akneiformen Exanthems - Schulte - 2014 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Wiley Online Library. *Dtsch Dermatologische Gesellschaft* 12:502–504.
- Shekar CP, Narisetti V, Kumar KS, Praveen CH (2017) To study the spectrum of peripheral neuropathy in chronic kidney disease patients. *Int Arch Integr Med* 4:90–98.
- Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W (2010) Micronutrients and women of reproductive potential: Required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I - Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *J Matern Neonatal Med* 23:1323–1343.
- Sirover WD, Liu Y, Logan A, Hunter K, Benz RL, Prasad D, Avila J, Venkatchalam T, Weisberg LS, Handelman GJ (2015) Plasma ascorbic acid concentrations in prevalent patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Ren Nutr* 25:292–300.
- Slatopolsky E, Martin K, Hruska K (1980) Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol* 8:1–12.
- Soylemez, Emre U, Köse S, Tekesin A (2020) Evaluation of the presence of neuropathy and pruritus in predialysis patients. *Neurol Sci Neurophysiol* 37:4.
- Stabler SP (2013) Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med* 368:149–160.
- Stabler SP, Allen RH (2004) Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 24:299–326.
- Stradtman H (2008) Erhöhter Bedarf bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz – Sinnvolle Ergänzung von Vitaminen und Spurenelementen. *Dial aktuell* 12:214–216.
- Stys P, Ransom B, Black J, Waxman S (1995) Anoxic / ischemic injury in axons. In: *The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology*. Oxford University Press, New

York.

- Sun AL, Ni YH, Li XB, Zhuang XH, Liu YT, Liu XH, Chen SH (2014) Urinary methylmalonic acid as an indicator of early vitamin B12 deficiency and its role in polyneuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2014.
- Tayebi A, Biniiaz V, Savari S, Ebadi A, Shermeh MS, Einollahi B, Rahimi A (2016) Effect of Vitamin B12 supplementation on serum homocysteine in patients undergoing hemodialysis: A randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 27:256–262.
- Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, Andreucci VE, Fukagawa M, Frimat L, Mendelssohn DC, Port FK, Pisoni RL, Robinson BM (2015) Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: The DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol* 10.
- Tilki HE, Akpolat T, Coşkun M, Stålberg E (2009) Clinical and electrophysiologic findings in dialysis patients. *J Electromyogr Kinesiol* 19:500–508.
- Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F (2012) Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 42:269–278.
- Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, Wiebe S, Zochodne DW, Suchowersky O (2010) Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol* 68:28–36.
- Vanholder R et al. (2003) Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63:1934–1943.
- Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A (2005) Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane database Syst Rev*:CD004655.
- Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, Tell GS, Refsum H (2009) Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: Implications for assessment of vitamin B12 status. *Clin Chem* 55:2198–2206.
- Wang F, Zhang J, Yu J, Liu S, Zhang R, Ma X, Yang Y, Wang P (2017) Diagnostic Accuracy of Monofilament Tests for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2017.

- Witzel I-I, Jelinek HF, Khalaf K, Lee S, Khandoker AH, Alsafar H (2015) Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6.
- Yosipovitch G, Yarnitsky D, Mermelstein V, Sprecher E, Reiss J, Witenberg C, Hemli JA, Boner G (1995) Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 18:768–771.
- Yu X, Lu S, Gou W, Wang W, Zou S, Han Y, Wang W, Zhang J (2017) Assessment of the characteristics and quality of life of patients with uremic peripheral neuropathy. *Clin Nephrol* 87:134–139.
- Zaslansky R, Yarnitsky D (1998) Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 153:215–238.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ASR	Achillessehnenreflex
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CAS	Composite amplitudes score
CDT	Cold detection threshold
CGIC	Clincial global impression of change
CKD	Chronic kidney disease
CMAP	Compound muscle action potential
CoA	Coenzym-A
CPPD	Continuous cyclic peritoneal dialysis
CRP	C-reaktives Protein
Da	Dalton
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
dmL	Distale motorische Latenz
EBPG	European Best Practice Guidelines
eGFR	estimated GFR
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESRD	End stage renal disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HHCY	Hyperhomocysteinämie
Holo-TC	Holo-Transcobalamin
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte
IF	Intrinsic-Faktor

IPD	Intermittierende Peritonealdialyse
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
L-Dopa	Levodopa
MCV	Mean corpuscular volume
MDT	Mechanical detection threshold
MM	Middle molecules
MMA	Methylmalonsäure
MNSI	Michigan Neuropathy Screening Instrument
MRC	Medical Research Council
mTCNS	Modifizierter Toronto-Neuropathy-Clinical-Score
MTFH	Methyl-Tetrahydrofolsäure
N	Fallzahl
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NNT	Number needet to treat
NRS	Numerische Ratingskala
ODSS	Overall-Disability-Sum-Score
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGIC	Patient global impression of change
PHS	Paradoxical heat sensation
PNP	Polyneuropathie
PTH	Parathormon
QST	Quantitative Sensorische Testung
R ²	Bestimmtheitsmaß
SAS	Statistical-Analysis-Software
SFN	Small-Fiber-Neuropathie
SNAP	Sensory nerve action potential
THF	Tetrahydrofolsäure
TSA II	Thermal-Sensory-Analyzer II
TSL	Thermal sensory limen
uMMA	Urin-MMA

UN	Urämische Neuropathie
WDT	Warm detection threshold

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vitamin B ₁₂ als Kofaktor.....	8
Abbildung 2: Boxplot-Darstellung der laborchemisch ermittelten Parameter des Vitamin-B ₁₂ -Stoffwechsels vor (weiß) und nach Intervention (grau) in Form von Substitution mit Vitamin B ₁₂	30
Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der QST-Parameter vor (weiß) und nach Intervention (grau) in Form von Substitution mit Vitamin B ₁₂	35
Abbildung 4: Boxplot für die Amplitude des N. suralis. Vergleich der Werte vor und nach Substitution.	37

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitamin-B ₁₂ -Biomarker bei Vitamin-B ₁₂ -Mangel und bei Niereninsuffizienz	10
Tabelle 2: Kraftgrade nach Janda	20
Tabelle 3: Grund der Dialysepflicht.....	28
Tabelle 4: Ergebnisse der Laborparameter vor Substitution	28
Tabelle 5: Ergebnisse der Laborparameter nach Substitution.....	30
Tabelle 6: Häufigkeit einer Neuropathie bei den Probanden	31
Tabelle 7: Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs bei Studieneinschluss	32
Tabelle 8: Klinische Untersuchungen vor und nach Substitution	33
Tabelle 9: Quantitative Sensorische Testung (QST) bei Studieneinschluss	34
Tabelle 10: QST vor und nach Substitution	35
Tabelle 11: Elektroneurographie vor Substitution.....	36
Tabelle 12: N. suralis-Messwerte vor und nach Substitution	37
Tabelle 13: N. tibialis-Messwerte vor und nach Substitution.....	38
Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse.....	39
Tabelle 15: Vitamin-B ₁₂ -Biomarker in Interventionsstudien.....	5
Tabelle 16: Verwendete Software.....	6

IV Tabelle zur Diskussion

Tabelle 15: Vitamin-B₁₂-Biomarker in Interventionsstudien

	Vorliegende Arbeit		Obeid et al. 2005		Iqbal et al. 2013		Moelby et al. 2000	
	Vor*	Nach**	Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach
Fallzahl (N)	***	****	38	38	17	17	67	47
Alter (Jahre)	57 (24 - 84)		64 (45 - 81)		63 (51 - 83)		67	
Median								
Substitution Zeitraum	4.7 Monate = 143 Tage (Median)		30 Tage		90 Tage		90 Tagen	
Substitutionsform	HDF: 1000 µg i.v. (3/Woche) CAPD/Heim-HD: 1000 µg p.o. (täglich)		700 µg B12, 5mg Folsäure, 50 mg B6 i.v. (3/Woche)		1000 µg i.m. (1/Monat)		1000 µg p.o. (täglich)	
Vitamin B ₁₂ pmol/l Median (Spannweite)	374 (191 - 1476)	1476 (Δ 1061)	253 (149 - 517)	N/A	402 (276 - 1481)	739 (437 - 1481)	392	857 (Δ 834)
Holo-TC pmol/l Median (Spannweite)	> 128 (41 - 128)	128 (Δ 0)	N/A	N/A	196 (89 - 468)	312 (106 - 852)	N/A	N/A
MMA nmol/l Median (Spannweite)	767 (162 - 2920)	637 (Δ 130)	1150 (710 - 2720)	Δ 190 (80 - 830)	930 (527 - 2400)	750 (540 - 1417)	860	735
Homocystein µmol/l Median (Spannweite)	25 (8.9 - 84.3)	18.1 (Δ 5.1)	25.1	13.2	N/A	N/A	N/A	N/A

Fallzahl (N); Δ Differenz: Konzentration vor Substitution – Konzentration nach Substitution (Median); N/A: not available (Englisch: keine Daten verfügbar); i.v.: intravenös; i.m.: intramuskulär; p.o.: per os

* Vor einer Vitamin-B₁₂-Substitution

** Nach einer Vitamin-B₁₂-Substitution

*** Für die Fallzahl der Laborparameter vor Substitution siehe Tabelle 4

**** Für die Fallzahl der Laborparameter nach Substitution siehe Tabelle 5

V Materialverzeichnis

Tabelle 16: Verwendete Software

Artikel	Bezeichnung	Hersteller
Literaturverwaltungsprogramm	Mendely	Elsevier, Mendely Ltd.
Statistische Auswertung	SAS, Volume 9.4	SAS Institute, Cary, USA
Tabellenkalkulation, Textverarbeitung	Office 2010 Paket	Microsoft Inc., Redmond, USA

Untersuchungsbogen:

Untersuchungsbogen durch Üceyler & Sommer, Neurologie Universitätsklinik
Würzburg, 2015

Neuropathien Anamnese- und Untersuchungsbogen

Datum:

Patientenaufkleber

Untersucher:

1.1 Spezielle Anamnese

Spontane Schilderung der Beschwerden (z.B.: *Kribbelparästhesien der Füße, progredient, Gangunsicherheit seit ca. 1 Jahr*)

BITTE ZUTREFFENDES UMKRINGELN

Systematische Befragung

		KOMMENTAR, SONSTIGES
Erkrankungsbeginn:		
Verlaufstyp	akut subakut chronisch schubförmig	
Progredienz	ja nein	
Symptome Motorik	Paresen distal proximal Arme Beine Hände Füße Finger Zehen rechts links	
	Faszikulationen: ja nein Wenn ja, wo?	
	Atrophien: ja nein Wenn ja, wo?	
Freie Gehstrecke in Metern		
Werden beim Gehen Hilfsmittel verwendet?	ja nein Wenn ja, welche? Seit wann?	
Freies Treppensteigen in Stufen		
Symptome Sensibilität	Hypästhesie für: Berührung Schmerz Temperatur	
	Taubheitsgefühl	
	Parästhesien	
	Schmerz: ja nein (wenn ja, bitte 1.4 ausfüllen)	
Symptome autonom	Anhidrose Hypohidrose Hyperhidrose	
	Blasenstörung	
	Störung der Sexualfunktion	
	Durchfall Obstipation Völlegefühl	
	Orthostase Tachykardie	

Beeinträchtigung	Leicht mäßig schwer	
------------------	---------------------	--

1.2 Eigenanamnese

Medikamentenanamnese: BITTE JEWEILS PRÄPARAT, DOSIS und REGIME ANGEBEN		
Jemals potenziell neurotoxische Medikamente eingenommen? Z.B. Chemotherapeutika	Ja nein Wenn ja: welche? von wann bis wann? weshalb?	
Toxinanamnese	Alkohol Menge Drogen Was Menge	

1.3 Familienanamnese

PNP	Wer:	
Fußdeformität	Hohlfuß Krallenzehen dünne Waden Wer?	

1.4 Spezielle Schmerzanamnese bei schmerzhafter PNP

Schmerzhaftes Areal	Wo?	
Schmerzcharakter	Brennend stechend elektrisierend reißend drückend ziehend Einengungsgefühl	
Maximale Schmerzstärke	0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	
Mittlere Schmerzstärke	0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10	

KLINISCH-NEUROLOGISCHER UNTERSUCHUNGSBEFUND

I. Motorik, Reflexstatus, Pyramidenbahnzeichen

Händigkeit: R – L – bds.; **Gehhilfe:** keine – Rollator – 1 Stütze – 2 Stützen – Rollstuhl

Gangbild: normal – unsicher – breitbeinig – kleinschrittig – Steppergang R L bds

Zehenstand: normal – erschwert – nur mit Festhalten - nicht möglich

Zehengang: normal – erschwert – nur mit Festhalten - nicht möglich

Fersenstand: normal – erschwert – nur mit Festhalten - nicht möglich

Fersengang: normal – erschwert – nur mit Festhalten - nicht möglich

Monopedales Hüpfen: weich – verplumpt – nicht möglich R L Bds

Kniebeuge: normal – nur mit Händen – nur mit Hilfe – nicht möglich

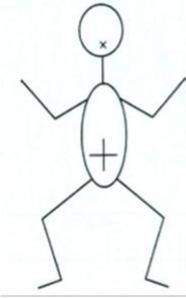
AHV: normal – Absinken – Pronation R L; **BHV:** normal – Absinken R L

Krallenzehen: ja – nein; **Hohlfüße:** ja – nein

Faszikulationen: nein – ja Arme Beine Rumpf R L bds.

Umfangsmessung	rechts	links	Faustschlussvigorimetrie (kPa)			
			Ballgröße (Standard mittlerer Ball)	klein – mittel – groß		
Oberarm 10 cm proximal des Olecranon						
Unterarm 10 cm distal des Olecranon				1.	2.	3.
Oberschenkel 20 cm proximal des Kniegelenkspaltes			Rechts (dominant?)			
Unterschenkel (in Höhe des max. Umfanges)			Links (dominant?)			

MER/PBZ:



Kloni?

Babinski?
Chaddock?
Oppenheim?
Gordon?
Strümpell?
Monakow?

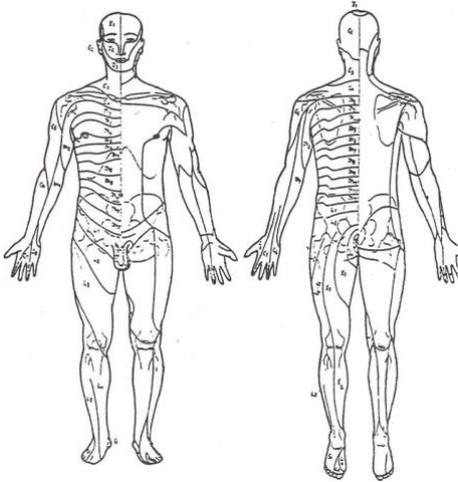
Analreflex?
Cremasterreflex?

Overall disability sum score (ODSS) (nach Merkies et al. 2002)				
Funktionsbeeinträchtigung Arme	Ø	Leicht/ mäßig	Komplett	0=Normal; 1=leichte 2= mäßige Symptome in einem/beiden Armen, ohne diese Funktionen zu beeinträchtigen; 2=mäßige Symptome in einem oder beiden Armen, die diese Funktionen beeinträchtigen aber nicht unmöglich machen; 3=schwere Symptome in einem oder beiden Armen die mind. eine aber nicht alle diese Funktionen unmöglich machen; 4=schwere Symptome mit nur noch einigen gezielte Bewegungen sind jedoch noch möglich; 5=keine gezielten Bewegungen.
Anziehen Oberkörper (ohne Knöpfe, Reißverschluss)				
Schlüssel umdrehen				
Messer und Gabel benutzen				
Knöpfe, Reißverschluss				
SCORE ARME				
Funktionsbeeinträchtigung Beine	Nein	Ja	Ø zutreffend	0=normal; 1=Gehen gestört aber Gangbild normal; 2=Geht ohne Hilfe, aber Gangbild auffällig; 3=eine Gehhilfe für 10 m; 4=zwei Gehhilfen für 10 m; 5=Rollstuhl für 10 m; 6=Rollstuhl, kann nicht gehen oder stehen, aber kann einige zielgerichtete Beinbewegungen machen; 7=Verbringt die meiste Zeit im Rollstuhl/Bett, keine zielgerichteten Beinbewegungen
Probleme beim Gehen?				
Gehhilfe?				
10 m ohne Gehhilfe				
10 m mit Gehhilfe/Hilfsperson				
10 m mit 2 Gehhilfen/1 Gehhilfe+Hilfsperson				
Rollstuhlpflichtig				
Rollstuhl – geht wenige Schritte				
Bettlägerig – wenige zielgerichtete Bewegungen				
SCORE BEINE				
SUMMENSORE				

Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) (nach Bril et al. 2009)		
SYMPTOM	Score	0: Symptom nicht vorhanden; 1: Symptom interferiert nicht mit Wohlbefinden oder Alltagsaktivitäten; 2: Symptom interferiert mit Wohlbefinden aber nicht mit Alltagsaktivitäten; 3: Symptom interferiert sowohl mit Wohlbefinden als auch mit Alltagsaktivitäten
Fußschmerz		
Taubheitsgefühl		
Kribbeln		
Muskelschwäche		
Ataxie (z.B. Gangunsicherheit)		
Symptome an den Armen		
Zwischensumme 1		
UNTERSUCHUNGSBEFUND	Score	0: Normal; 1: Reduziert an den Zehen; 2: Reduziert oberhalb Zehen bis maximal unterhalb Knöchel; 3: Reduziert bis oberhalb Knöchel und/oder abwesend an den Zehen
Spitz/Stumpfdetektion		
Temperaturrempfinden		
Oberflächensensibilität		
Vibrationsempfinden		
Lagesinn		
Zwischensumme 2		
SUMMENSORE		

	RECHTS		LINKS	
Atrophie	MRC-Grad	MUSKEL	MRC-Grad	Atrophie
		Kopfbeuger		
		Kopfstrecker		
		Schulterabduktion		
		Schulteradduktion		
		Schulteraußenrotation		
		Schulterinnenrotation		
		Scapula alata		
		Armbeuger		
		Armstrecker		
		Brachioradialis		
		Supination		
		Pronation		
		Handbeuger		
		Handstrecker		
		Fingerstrecker		
		Fingerbeuger, MCP		
		Fingerbeuger, PIP		
		Fingerbeuger, DIP		
		Fingerspreizung		
		Fingeradduktion		
		Daumenabduktion		
		Daumenadduktion		
		Daumenbeuger		
		Daumenstrecker		
		Daumenopposition		
		Bauchmuskeln ⁴		
		Hüftbeuger		
		Hüftstrecker		
		Hüftabduktion		
		Hüftadduktion		
		Kniebeuger		
		Kniestrecker		
		Fußbeuger (-heber)		
		Fußstrecker (-senker)		
		Pronation (Mm. peronei)		
		Supination (M. tib.post)		
		Großzehenbeuger (-heber)		
		Großzehenstrecker (-senker)		
		Zehenheber		
		Zehensenker		
		Zehenspreizer		
Mod. MRC Summenscore (nach Merkies et al. 2003):				
Armscore rechts:				Armscore links:
Beinscore rechts:				Beinsscore links:
Summe rechts:		+		Summe links:
	GESAMTSCORE:			

II. Sensibilität



Qualität	Befund	Schraffur Grenzlinie (Markierung des betroffenen Gebietes)
Oberflächen-sensibilität	Hyp-/ Anästhesie Parästhesie Dysästhesie Allodynie	
Schmerz-empfindung	Hyp-/ Analgesie Hyperalgesie	
Temperatur-empfindung	Hyp- Hyper- Dys-	
Vibrationsempfinden	Semiquantitativ, als x/ß an den getesteten Punkten einzeichnen	
Lagesinn	Großzehenendgelenk	
	Sprunggelenk	
	Zeigefingerendgelenk	
2-Punkte-Diskrimination	Ort: Großzehenbeere Zeigefingerbeere	Wert:

III. Koordination

Romberg: negativ – positiv – mit vermehrtem Schwanken; **Diadochokinese:** Eu – Brady – Bradydys R L bds.

Seiltänzerengang: normal – unsicher – mit Ausfallsschritten – nicht möglich mit visueller Kontrolle ohne visuelle Kontrolle

FNV: normal – ataktisch – dysmetrisch – Intentionstremor R L bds

FFV: normal – ataktisch – dysmetrisch – Intentionstremor R L bds

GFV: normal – ataktisch – dysmetrisch – Intentionstremor R L bds

KHV: normal – ataktisch – dysmetrisch R L bds; **Rumpfataxie:** nein – ja; **Kopftremor:** nein – ja

IV. Vegetativum

Schweißsekretion: normal – Hypohidrose – Anhidrose Hände Füße

Hauttrophik: normal – rissig – dünn – ulceriert; **Nageltrophik:** normal – brüchig, **Dermographismus:** nein – ja;

Normwerte QST:

Magerl et al. 2010

Table S1_Female. QST reference values for three body areas (face, hands, feet) and five age cohorts comprising one decade each (female subjects)
(grey shading marks log₁₀ transformation of original data)

QST parameter	area	QST data - female subjects					Mean and 95%-confidence intervals (original units) - female subjects														
		20-30 y.	30-40 y.	40-50 y.	50-60 y.	>60 y.	20-30 y.			30-40 y.			40-50 y.			50-60 y.			>60 y.		
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	95%-CI (lower)	Mean	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	Mean	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	Mean	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	Mean	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	Mean	95%-CI (upper)
CDT (°C from baseline)	face	-0.030 ± 0.199	-0.035 ± 0.167	-0.004 ± 0.191	0.022 ± 0.218	0.016 ± 0.240	-0.38	-0.93	-2.29	-0.43	-0.92	-1.96	-0.42	-0.99	-2.35	-0.39	-1.05	-2.81	-0.35	-1.04	-3.07
	hand	0.046 ± 0.232	0.078 ± 0.209	0.145 ± 0.217	0.158 ± 0.229	0.187 ± 0.271	-0.39	-1.11	-3.16	-0.47	-1.20	-3.07	-0.52	-1.40	-3.73	-0.51	-1.44	-4.04	-0.45	-1.54	-5.23
	feet	0.278 ± 0.257	0.348 ± 0.258	0.417 ± 0.256	0.404 ± 0.279	0.377 ± 0.298	-0.60	-1.90	-6.03	-0.69	-2.23	-7.14	-0.82	-2.61	-8.30	-0.72	-2.53	-8.94	-0.62	-2.38	-9.13
WDT (°C from baseline)	face	0.129 ± 0.187	0.118 ± 0.174	0.153 ± 0.213	0.178 ± 0.224	0.176 ± 0.215	0.58	1.35	3.13	0.60	1.31	2.88	0.54	1.42	3.73	0.55	1.51	4.15	0.57	1.50	3.96
	hand	0.187 ± 0.193	0.210 ± 0.206	0.295 ± 0.217	0.346 ± 0.204	0.368 ± 0.211	0.64	1.54	3.67	0.64	1.62	4.11	0.74	1.97	5.24	0.88	2.22	5.59	0.90	2.34	6.06
	feet	0.565 ± 0.175	0.598 ± 0.203	0.650 ± 0.214	0.664 ± 0.215	0.657 ± 0.222	1.67	3.68	8.11	1.59	3.97	9.92	1.70	4.47	11.75	1.74	4.61	12.18	1.66	4.54	12.37
TSL (°C)	face	0.263 ± 0.208	0.261 ± 0.209	0.293 ± 0.236	0.346 ± 0.255	0.368 ± 0.281	0.72	1.83	4.69	0.71	1.82	4.67	0.68	1.96	5.71	0.70	2.22	7.02	0.66	2.33	8.30
	hand	0.362 ± 0.254	0.382 ± 0.258	0.491 ± 0.256	0.555 ± 0.212	0.570 ± 0.248	0.73	2.30	7.24	0.75	2.41	7.72	0.98	3.10	9.81	1.38	3.59	9.34	1.21	3.71	11.38
	feet	0.741 ± 0.187	0.803 ± 0.217	0.874 ± 0.208	0.900 ± 0.203	0.920 ± 0.210	2.37	5.51	12.83	2.39	6.36	16.93	2.93	7.47	19.07	3.18	7.95	19.84	3.23	8.32	21.42
CPT (°C)	face	18.00 ± 7.74	15.26 ± 8.91	14.92 ± 9.92	13.34 ± 10.41	6.75 ± 8.02	2.83	18.00	32.00	0.00	15.26	32.00	0.00	14.92	32.00	0.00	13.34	32.00	0.00	6.75	22.47
	hand	15.61 ± 7.15	13.88 ± 8.55	12.17 ± 8.71	10.74 ± 7.92	8.58 ± 8.09	1.61	15.61	29.62	0.00	13.88	30.63	0.00	12.17	29.23	0.00	10.74	26.27	0.00	8.58	24.45
	feet	14.11 ± 8.49	13.36 ± 9.08	12.16 ± 9.76	11.45 ± 9.64	9.12 ± 8.42	0.00	14.11	30.74	0.00	13.36	31.17	0.00	12.16	31.29	0.00	11.45	30.35	0.00	9.12	25.61
HPT (°C)	face	41.61 ± 4.27	42.06 ± 4.22	42.23 ± 3.90	43.04 ± 3.73	44.29 ± 3.26	33.25	41.61	49.98	33.80	42.06	50.00	34.58	42.23	49.87	35.73	43.04	50.00	37.90	44.29	50.00
	hand	42.68 ± 3.24	42.79 ± 3.65	43.49 ± 3.63	44.73 ± 2.72	45.30 ± 2.24	36.33	42.68	49.03	35.62	42.79	49.95	36.37	43.49	50.00	39.40	44.73	50.00	40.91	45.30	49.68
	feet	43.69 ± 2.80	43.96 ± 3.01	44.73 ± 2.78	45.71 ± 2.12	45.99 ± 1.99	38.20	43.69	49.19	38.06	43.96	49.85	39.29	44.73	50.00	41.56	45.71	49.86	42.08	45.99	49.89
PPT (kPa)	face	2.308 ± 0.090	2.319 ± 0.094	2.341 ± 0.103	2.359 ± 0.095	2.347 ± 0.088	135	203	306	136	209	319	138	219	350	149	228	351	149	222	331
	hand	2.547 ± 0.106	2.578 ± 0.119	2.629 ± 0.130	2.672 ± 0.104	2.650 ± 0.076	218	352	569	221	378	648	237	425	763	294	469	751	317	446	629
	feet	2.678 ± 0.123	2.701 ± 0.120	2.736 ± 0.143	2.723 ± 0.163	2.675 ± 0.132	273	476	832	292	502	863	286	544	1036	254	529	1102	261	473	858
MPT (mN)	face	1.638 ± 0.416	1.517 ± 0.380	1.431 ± 0.379	1.299 ± 0.414	1.149 ± 0.338	6.65	43.41	283.60	5.93	32.88	182.30	4.88	26.97	149.00	3.07	19.89	128.84	3.06	14.08	64.86
	hand	1.898 ± 0.361	1.873 ± 0.334	1.869 ± 0.329	1.782 ± 0.352	1.769 ± 0.334	15.52	79.14	403.43	16.52	74.65	337.30	16.74	73.98	326.91	12.36	60.53	296.37	13.02	58.77	265.28
	feet	1.841 ± 0.431	1.763 ± 0.340	1.822 ± 0.312	1.773 ± 0.369	1.673 ± 0.378	9.92	69.39	485.16	12.46	57.93	269.26	16.24	66.35	271.05	11.21	59.26	313.27	8.57	47.10	259.02
MPS (rating 0-100)	face	-0.023 ± 0.482	-0.005 ± 0.431	0.065 ± 0.466	0.170 ± 0.515	0.133 ± 0.508	0.11	0.95	8.35	0.14	0.99	6.91	0.14	1.16	9.52	0.15	1.48	15.09	0.14	1.36	13.41
	hand	-0.095 ± 0.401	-0.157 ± 0.342	-0.126 ± 0.370	-0.066 ± 0.434	-0.119 ± 0.443	0.13	0.80	4.91	0.15	0.70	3.26	0.14	0.75	3.97	0.12	0.86	6.09	0.10	0.76	5.62
	feet	-0.106 ± 0.386	-0.075 ± 0.349	-0.042 ± 0.412	-0.019 ± 0.464	-0.068 ± 0.440	0.14	0.78	4.47	0.17	0.84	4.07	0.14	0.91	5.85	0.12	0.96	7.75	0.12	0.85	6.22
WUR (ratio)	face	0.430 ± 0.251	0.414 ± 0.266	0.393 ± 0.237	0.352 ± 0.243	0.309 ± 0.287	0.87	2.69	8.37	0.78	2.59	8.60	0.85	2.47	7.21	0.75	2.25	6.74	0.56	2.04	7.42
	hand	0.401 ± 0.258	0.390 ± 0.254	0.375 ± 0.233	0.319 ± 0.241	0.269 ± 0.286	0.79	2.52	8.06	0.78	2.46	7.71	0.83	2.37	6.79	0.70	2.08	6.19	0.51	1.86	6.76
	feet	0.429 ± 0.260	0.402 ± 0.253	0.422 ± 0.236	0.403 ± 0.248	0.331 ± 0.283	0.83	2.68	8.67	0.81	2.52	7.89	0.91	2.64	7.66	0.82	2.53	7.76	0.60	2.15	7.70
MDT (mN)	face	-0.652 ± 0.161	-0.676 ± 0.131	-0.650 ± 0.132	-0.649 ± 0.140	-0.725 ± 0.055	0.11	0.22	0.46	0.12	0.21	0.38	0.12	0.22	0.41	0.12	0.22	0.42	0.15	0.19	0.24
	hand	-0.215 ± 0.338	-0.136 ± 0.318	0.023 ± 0.334	0.150 ± 0.400	0.241 ± 0.430	0.13	0.61	2.80	0.17	0.73	3.07	0.23	1.05	4.75	0.23	1.41	8.61	0.25	1.74	12.13
	feet	-0.041 ± 0.457	0.099 ± 0.440	0.321 ± 0.417	0.433 ± 0.500	0.388 ± 0.555	0.12	0.91	7.16	0.17	1.26	9.15	0.32	2.09	13.73	0.28	2.71	25.83	0.20	2.44	29.88
VDT (x8)	face	7.51 ± 0.56	7.31 ± 0.70	7.13 ± 0.83	7.06 ± 0.92	6.85 ± 0.90	6.41	7.51	8.00	5.93	7.31	8.00	5.51	7.13	8.00	5.25	7.06	8.00	5.08	6.85	8.00
	hand	7.85 ± 0.36	7.88 ± 0.29	7.82 ± 0.32	7.78 ± 0.36	7.60 ± 0.51	7.13	7.85	8.00	7.32	7.88	8.00	7.19	7.82	8.00	7.07	7.78	8.00	6.44	7.60	8.00
	feet	7.57 ± 0.69	7.62 ± 0.53	7.22 ± 0.89	6.76 ± 1.22	6.49 ± 1.51	6.21	7.57	8.00	6.59	7.62	8.00	5.48	7.22	8.00	4.36	6.76	8.00	3.53	6.49	8.00
PHS (x3)	face	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.04 ± 0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.42
	hand	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	feet	0.06 ± 0.43	0.09 ± 0.44	0.10 ± 0.44	0.24 ± 0.70	0.35 ± 0.20	0.00	0.06	0.91	0.00	0.09	0.95	0.00	0.10	0.97	0.00	0.24	1.62	0.00	0.35	0.42
DMA (rating 0-100)	face	-0.977 ± 0.135	-0.976 ± 0.130	-0.995 ± 0.024	-0.997 ± 0.017	-1.000 ± 0.000	0.00	0.01	0.19	0.00	0.01	0.19	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.10
	hand	-0.983 ± 0.082	-0.985 ± 0.079	-0.998 ± 0.017	-0.998 ± 0.014	-0.996 ± 0.022	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11
	feet	-0.987 ± 0.059	-0.986 ± 0.058	-0.994 ± 0.024	-0.998 ± 0.014	-1.000 ± 0.000	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.10

CDT: cold detection threshold, WDT: warm detection threshold, TSL: thermal sensory limen, CPT: cold pain threshold, HPT: heat pain threshold,

MDT: mechanical detection threshold, MPT: mechanical pain threshold, MPS: mechanical pain sensitivity, WUR: wind-up ratio, VDT: vibration detection threshold, PPT: pain pressure threshold.

The precise locations for sensory testing were:

- face: mid cheek, blunt pressure pain (PPT) over the masseter muscle during teeth clenching,
- hands: dorsum, blunt pressure pain (PPT) at the thenar, and
- feet: dorsum, blunt pressure pain (PPT) at the instep

Table S1_Male. QST reference values for three body areas (face, hands, feet) and five age cohorts comprising one decade each (male subjects)
(grey shading marks \log_{10} transformation of original data)

QST parameter	QST data - male subjects					mean and 95%-confidence values (original units) - male subjects																			
	20-30 y.		30-40 y.		40-50 y.		50-60 y.		>60 y.		20-30 y.			30-40 y.			40-50 y.			50-60 y.			>60 y.		
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)																	
CDT (°C from baseline)	face	-0.062 \pm 0.228	-0.088 \pm 0.214	0.008 \pm 0.202	0.015 \pm 0.224	-0.001 \pm 0.236	-0.31	-0.87	-2.43	-0.31	-0.82	-2.14	-0.41	-1.02	-2.54	-0.38	-1.03	-2.85	-0.34	-1.00	-2.90	-0.35	-1.01	-3.21	
	hand	0.035 \pm 0.223	0.024 \pm 0.228	0.090 \pm 0.270	0.126 \pm 0.261	0.209 \pm 0.234	-0.40	-1.08	-2.96	-0.38	-1.06	-2.95	-0.36	-1.23	-4.15	-0.41	-1.34	-4.35	-0.56	-1.62	-4.66	-0.57	-1.63	-5.02	
	feet	0.380 \pm 0.249	0.406 \pm 0.247	0.473 \pm 0.319	0.557 \pm 0.290	0.616 \pm 0.266	-0.78	-2.40	-7.40	-0.84	-2.55	-7.75	-0.70	-2.97	-12.55	-0.98	-3.61	-13.34	-1.24	-4.13	-13.72	-1.25	-4.14	-14.08	
WDT (°C from baseline)	face	0.104 \pm 0.228	0.072 \pm 0.206	0.160 \pm 0.214	0.168 \pm 0.240	0.135 \pm 0.254	0.45	1.27	3.55	0.46	1.18	2.99	0.55	1.44	3.80	0.50	1.47	4.36	0.43	1.37	4.30	0.44	1.38	4.66	
	hand	0.210 \pm 0.206	0.273 \pm 0.237	0.294 \pm 0.239	0.289 \pm 0.198	0.393 \pm 0.262	0.64	1.62	4.10	0.64	1.87	5.45	0.67	1.97	5.79	0.80	1.95	4.75	0.76	2.47	8.06	0.77	2.48	8.36	
	feet	0.645 \pm 0.217	0.733 \pm 0.218	0.784 \pm 0.211	0.785 \pm 0.235	0.803 \pm 0.237	1.66	4.42	11.76	2.02	5.40	14.49	2.34	6.08	15.76	2.11	6.09	17.56	2.18	6.35	18.48	2.19	6.36	19.20	
TSL (°C)	face	0.229 \pm 0.279	0.202 \pm 0.277	0.301 \pm 0.233	0.291 \pm 0.373	0.269 \pm 0.469	0.48	1.69	5.97	0.46	1.59	5.56	0.70	2.00	5.71	0.36	1.95	10.54	0.22	1.86	15.42	0.23	1.87	16.16	
	hand	0.400 \pm 0.234	0.448 \pm 0.263	0.492 \pm 0.277	0.450 \pm 0.278	0.534 \pm 0.340	0.87	2.51	7.21	0.86	2.80	9.19	0.89	3.11	10.86	0.80	2.82	9.90	0.74	3.42	15.84	0.75	3.43	16.56	
	feet	0.823 \pm 0.190	0.890 \pm 0.253	0.989 \pm 0.287	1.002 \pm 0.279	1.051 \pm 0.282	2.82	6.66	15.68	2.47	7.76	24.57	2.68	9.76	35.58	2.85	10.04	35.40	3.14	11.24	40.19	3.15	11.25	40.91	
CPT (°C)	face	13.69 \pm 9.54	15.18 \pm 10.29	13.39 \pm 10.69	8.71 \pm 8.50	9.89 \pm 8.58	0.00	13.69	32.00	0.00	15.18	32.00	0.00	13.39	32.00	0.00	8.71	25.36	0.00	9.89	26.71	0.00	10.99	26.71	
	hand	11.24 \pm 8.15	12.01 \pm 9.23	10.49 \pm 9.56	6.51 \pm 6.60	6.54 \pm 6.98	0.00	11.24	27.21	0.00	12.01	30.10	0.00	10.49	29.23	0.00	6.51	19.45	0.00	6.54	20.22	0.00	7.54	20.22	
	feet	10.65 \pm 7.90	11.10 \pm 8.94	8.77 \pm 8.62	8.85 \pm 9.01	11.19 \pm 11.00	0.00	10.65	26.12	0.00	11.10	28.61	0.00	8.77	25.67	0.00	8.85	26.50	0.00	11.19	32.00	0.00	11.19	32.00	
HPT (°C)	face	43.98 \pm 3.50	43.87 \pm 3.73	44.27 \pm 3.98	45.27 \pm 3.56	45.71 \pm 2.67	37.13	43.98	50.00	36.56	43.87	50.00	36.47	44.27	50.00	38.30	45.27	50.00	40.47	45.71	50.00	40.48	45.72	50.00	
	hand	44.28 \pm 2.86	44.99 \pm 2.86	44.81 \pm 2.88	45.62 \pm 3.07	46.95 \pm 2.53	38.68	44.28	49.88	39.38	44.99	50.00	39.17	44.81	50.00	39.61	45.62	50.00	41.98	46.95	50.00	41.99	46.96	50.00	
	feet	45.12 \pm 2.40	45.74 \pm 2.56	46.36 \pm 2.32	46.89 \pm 1.97	47.74 \pm 1.55	40.42	45.12	49.81	40.73	45.74	50.00	41.82	46.36	50.00	43.02	46.89	50.00	44.71	47.74	50.00	44.72	47.75	50.00	
PPT (kPa)	face	2.357 \pm 0.135	2.394 \pm 0.136	2.404 \pm 0.128	2.411 \pm 0.124	2.410 \pm 0.146	124	227	418	134	248	457	143	253	451	147	258	452	133	257	496	134	258	497	
	hand	2.623 \pm 0.175	2.698 \pm 0.169	2.717 \pm 0.140	2.687 \pm 0.136	2.685 \pm 0.130	190	420	925	233	499	1068	277	521	981	264	486	896	270	484	869	271	485	870	
	feet	2.765 \pm 0.191	2.791 \pm 0.192	2.788 \pm 0.145	2.733 \pm 0.159	2.678 \pm 0.151	245	582	1380	260	618	1467	319	614	1182	263	541	1110	241	476	942	242	477	943	
MPT (mN)	face	1.657 \pm 0.441	1.637 \pm 0.447	1.632 \pm 0.440	1.742 \pm 0.383	1.818 \pm 0.274	6.21	45.38	331.41	5.76	43.31	325.71	5.89	42.83	311.43	9.83	55.24	310.44	19.15	65.80	226.13	19.16	65.81	226.14	
	hand	1.918 \pm 0.428	1.948 \pm 0.415	2.031 \pm 0.380	2.028 \pm 0.365	2.061 \pm 0.309	11.97	82.80	572.54	13.62	88.72	577.90	19.38	107.48	596.08	20.50	106.66	554.95	28.45	114.96	464.47	28.46	114.97	464.48	
	feet	1.863 \pm 0.420	1.979 \pm 0.414	2.013 \pm 0.423	1.965 \pm 0.376	1.967 \pm 0.275	10.97	73.02	486.09	14.71	95.27	616.95	15.30	103.15	695.38	16.89	92.34	504.91	26.75	92.73	321.42	26.76	92.74	321.43	
MPS (0-100)	face	-0.068 \pm 0.504	-0.051 \pm 0.499	-0.109 \pm 0.461	-0.196 \pm 0.529	-0.002 \pm 0.573	0.09	0.85	8.30	0.09	0.89	8.45	0.10	0.78	6.25	0.06	0.64	6.95	0.07	0.99	13.21	0.08	0.99	13.22	
	hand	-0.127 \pm 0.417	-0.138 \pm 0.438	-0.208 \pm 0.495	-0.280 \pm 0.420	-0.195 \pm 0.359	0.11	0.75	4.90	0.10	0.73	5.25	0.07	0.62	5.78	0.08	0.53	3.49	0.13	0.64	3.23	0.14	0.64	3.24	
	feet	-0.118 \pm 0.469	-0.130 \pm 0.496	-0.162 \pm 0.494	-0.239 \pm 0.462	-0.132 \pm 0.448	0.09	0.76	6.33	0.08	0.74	6.96	0.07	0.69	6.39	0.07	0.58	4.65	0.10	0.74	5.56	0.11	0.74	5.57	
WUR (ratio)	face	0.441 \pm 0.238	0.381 \pm 0.221	0.337 \pm 0.200	0.451 \pm 0.265	0.547 \pm 0.333	0.94	2.76	8.08	0.89	2.41	6.53	0.88	2.17	5.37	0.85	2.82	9.34	0.78	3.52	15.86	0.79	3.53	15.87	
	hand	0.365 \pm 0.207	0.288 \pm 0.195	0.248 \pm 0.185	0.346 \pm 0.218	0.376 \pm 0.259	0.91	2.32	5.89	0.81	1.94	4.68	0.77	1.77	4.08	0.83	2.22	5.93	0.74	2.38	7.67	0.75	2.39	7.68	
	feet	0.419 \pm 0.227	0.413 \pm 0.255	0.380 \pm 0.247	0.386 \pm 0.207	0.427 \pm 0.290	0.94	2.63	7.30	0.82	2.59	8.18	0.79	2.40	7.32	0.96	2.43	6.20	0.72	2.68	9.89	0.73	2.69	9.90	
MDT (mN)	face	-0.608 \pm 0.228	-0.606 \pm 0.244	-0.598 \pm 0.159	-0.586 \pm 0.165	-0.569 \pm 0.199	0.09	0.25	0.69	0.08	0.25	0.75	0.12	0.25	0.52	0.12	0.26	0.55	0.11	0.27	0.66	0.12	0.27	0.67	
	hand	-0.195 \pm 0.355	-0.061 \pm 0.421	0.076 \pm 0.472	-0.051 \pm 0.443	-0.166 \pm 0.341	0.13	0.64	3.17	0.13	0.87	5.81	0.14	1.19	10.04	0.12	0.89	6.56	0.15	0.68	3.17	0.16	0.68	3.18	
	feet	0.261 \pm 0.474	0.366 \pm 0.542	0.615 \pm 0.510	0.484 \pm 0.564	0.263 \pm 0.474	0.21	1.82	15.50	0.20	2.32	26.83	0.41	4.12	41.11	0.24	3.04	38.84	0.22	1.83	15.57	0.23	1.83	15.58	
VDT (x8)	face	7.28 \pm 0.75	7.42 \pm 0.71	7.37 \pm 0.70	7.10 \pm 0.73	7.10 \pm 0.74	5.81	7.28	8.00	6.02	7.42	8.00	6.01	7.37	8.00	5.67	7.10	8.00	5.65	7.10	8.00	5.66	7.10	8.00	
	hand	7.72 \pm 0.43	7.78 \pm 0.37	7.68 \pm 0.50	7.48 \pm 0.55	7.45 \pm 0.45	6.88	7.72	8.00	7.06	7.78	8.00	6.69	7.68	8.00	6.40	7.48	8.00	6.57	7.45	8.00	6.58	7.45	8.00	
	feet	7.43 \pm 0.65	7.47 \pm 0.65	7.12 \pm 1.00	6.54 \pm 1.08	6.54 \pm 1.00	6.14	7.43	8.00	6.20	7.47	8.00	5.17	7.12	8.00	4.42	6.54	8.00	4.58	6.54	8.00	4.59	6.54	8.00	
PHS (x3)	face	0 \pm 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
	hand	0 \pm 0	0.02 \pm 0.12	0.02 \pm 0.15	0 \pm 0	0 \pm 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.26	0.00	0.02	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	feet	0.11 \pm 0.39	0.09 \pm 0.38	0.13 \pm 0.54	0.26 \pm 0.79	0.25 \pm 0.79	0.00	0.11	0.87	0.00	0.09	0.84	0.00	0.13	1.19	0.00	0.26	1.82	0.00	0.25	1.79	0.00	0.25	1.79	
DMA (0-100)	face	-0.989 \pm 0.059	-0.971 \pm 0.151	-0.960 \pm 0.180	-1.000 \pm 0.000	-1.000 \pm 0.000	0.00	0.00	0.13	0.00	0.01	0.21	0.00	0.01											

VI Danksagung

Bei Frau Prof. Dr. med. Claudia Sommer und Herrn Prof. Dr. med. Udo Bahner möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas und die fortwährende Unterstützung bei der Durchführung und Erfassung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Anna-Lena Schubert für die hervorragende und zeitintensive Betreuung. Sie stand mir in jeder Phase der Arbeit mit vielen wertvollen Ratschlägen und Anregungen bei. Zudem führte sie die zeitaufwendigen elektroneurographischen Untersuchungen durch. Ohne diese zuverlässige Mitarbeit wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau Barbara Broll danke ich für die Einarbeitung und Unterstützung bei der quantitativen sensorischen Testung.

Herr Dr. Wollmann und Herr Prof. Dr. Gaus danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studiendaten.

Danken möchte ich auch allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des KfH Dialysezentrums Würzburg, die maßgeblich zur Organisation und zum reibungslosen Ablauf der Studie beigetragen haben.

In besonderer Weise gilt mein Dank den Patientinnen und Patienten, die einwilligten und sich die Zeit nahmen, neben der Therapie an den Messungen teilzunehmen. Ohne Ihre Bereitschaft zur Teilnahme wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Großeltern, meinen Eltern Paul und Ilse, meinem Bruder Roman, meinem Partner Filip und meinen Freunden für die liebevolle und selbstverständliche Unterstützung während der gesamten Zeit des Studiums und der Promotion bedanken.