

Zur Frage der urämischen Polyneuropathie nach Nierentransplantationen*

B. Mamoli, H. Kopsa, F. Gerstenbrand, R. Kotzaurek und K. Pateisky

Neurologische Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner)
und I. Medizinische Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Deutsch)

Eingegangen am 5. Juli 1974

Uraemic Polyneuropathy after Renal Transplantation

Summary. Neurological examinations were performed and motor nerve conduction velocity and amplitude of EMG potentials recorded, before and after operation (kidney transplantation), in 11 patients with uraemic polyneuropathy. There was partial improvement in 6 cases after operation but the peripheral symptomatology worsened in 5 cases. There was a correlation between the clinical and electrophysiological findings. Improvement was noted in the patients who had minor or no postoperative complications. The polyneuropathy became worse in a patient who required the transplant because of a chronic casting reaction which was followed by a uraemic metabolic state.

It was striking that after successful transplants, in spite of low serum creatinine levels, a deterioration of the peripheral symptoms occurred in 3 patients who had the additional complications of intercurrent infections, steroid diabetes with elevated blood sugar levels (180—400 mg^o₁₀₀), etc. The improvement of the peripheral symptomatology in 2 patients after transplants, in spite of a steroid diabetes, demonstrates the independence of the uraemic polyneuropathy from the diabetic neuropathic syndrome.

Key words: Polyneuropathy, uraemic — Transplantation, renal — Electrophysiologic examinations.

Zusammenfassung. 11 Patienten mit urämischer Polyneuropathie und einer Nierentransplantation wurden prä- und postoperativ klinisch untersucht sowie die maximale motorische NMG und die EMG-Summenpotentialamplitude bestimmt. In 6 Fällen kam es post transplantationem zu einer teilweisen Rückbildung und in 5 Fällen zu einer Verschlechterung der peripheren Symptomatik. Die klinischen und electrophysiologischen Untersuchungen ergaben übereinstimmende Ergebnisse. Eine Rückbildungstendenz zeigte sich bei jenen Patienten, die postoperativ keine oder nur geringgradige Komplikationen aufwiesen. In 1 Fall, bei dem infolge irreversibler chronischer Abstoßungsreaktion die Transplantektomie notwendig war und somit neuerlich eine urämische Stoffwechsellaage bestand, fand sich eine Pro-

* Auszugsweise vorgetragen am 6. Donau-Symposium für Neurologie, Wien, 24.—26. 10. 1973.

grediens der Neuropathie. Auffällig war, daß bei 3 Patienten trotz eines niedrigen Serumkreatininspiegels es zu einer Verschlechterung der peripheren Symptomatik kam. Gerade bei diesen Patienten traten jedoch vermehrt Komplikationen auf, im Sinne von interkurrenten Erkrankungen, insbesondere Steroid-Diabetes mit NBZ-Werten zwischen 180 und 400 mg% etc.

An Hand zweier Patienten, welche nach der Transplantation einen Steroid-Diabetes entwickelten und bei denen sich trotzdem die periphere Symptomatik gebessert hat, wird die Selbständigkeit der urämischen Polyneuropathie unterstrichen.

I. Einleitung

Auf die Arbeiten von Charcot [4] und später von Hegstrom *et al.* [10] und Asbury [1, 2], welche auf den Zusammenhang zwischen der chronischen renalen Insuffizienz und dem Auftreten von Polyneuropathien aufmerksam machten, folgten mehrfach Mitteilungen unter anderem von Tenckhoff *et al.* [20], Konotey-Ahulu *et al.* [13], Prill [19], Thomas *et al.* [21], Döbelstein *et al.* [6], Nielsen [16, 17] sowie Döbelstein [7]. Klinisch handelt es sich um vorwiegend die unteren Extremitäten symmetrisch betreffende sensibel-motorische Neuropathien mit distaler Betonung, welche gelegentlich, meist anfänglich mit Beschwerden in der Art von „restless legs“ einhergehen [3, 16, 23]. Männer sollen häufiger als Frauen befallen werden [18, 23].

Nach Tenckhoff [20] sowie Prill [19] kommt es erst bei einem Serumkreatininspiegel über 5–6 mg/100 ml Blut zur Ausbildung einer klinisch manifesten Polyneuropathie. Versuche, Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Nierendekompensation und dem Ausmaß der Polyneuropathie aufzustellen, ergaben ein negatives Ergebnis [15, 19].

Über die Rückbildungsfähigkeit der Polyneuropathie unter Dialyse wurde schon von vielen Autoren berichtet [11, 13, 14, 19, 20, 25]. Da es trotz Hämodialyse infolge chronisch urämischer Stoffwechsellage häufig zu einem Anstieg des Serumkreatinins kommen kann, stellt eine homologe Nierentransplantation die Methode der Wahl für chronisch urämische Patienten dar.

Unser Ziel war, an Hand unseres Krankengutes eine Aussage über die Rückbildungsfähigkeit der urämischen Polyneuropathie nach Nierentransplantationen zu treffen bzw. zu untersuchen, welche Faktoren nach erfolgreicher Nierentransplantation die Rückbildung der peripheren Symptomatik verhindern.

II. Krankengut und Methodik

Unsere Untersuchungen betreffen 11 Patienten, 9 männliche und 2 weibliche, im Alter zwischen 19 und 51 Jahren (Durchschnittsalter 35 Jahre).

Diagnostisch handelte es sich in 10 Fällen um eine chronische Nephritis und in 1 Fall um eine beidseitige Cystenniere. Das Serumkreatinin lag, gemessen ca.

14 Tage vor der Nierentransplantation, zwischen 8,6 und 19,4 mg/100 ml Blut mit einem Durchschnittswert von 13,7. Vor der Nierentransplantation wurden alle Patienten über einen Zeitraum von 2 bis 26 Monaten (Durchschnittsdauer 14,1 Monate) hindurch hämodialysiert. Bei allen Patienten fand sich ein erhöhter Nüchternblutzucker (NBZ) bis höchstens 110 mg%, Werte, wie sie bei urämischer Stoffwechsellage gefunden werden können. Keiner unserer Patienten wurde mit neurotoxischen Substanzen behandelt. Klinisch lag bei allen Patienten vor der Transplantation eine Polyneuropathie des sensomotorischen Typs mit symmetrischer Verteilung und mit Betonung der unteren Extremitäten vor. In 5 Fällen fanden sich an den oberen Extremitäten sensible Ausfälle.

Prä- und postoperativ wurde die maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und die Summenpotentialamplitude am N. peroneus und in 2 Fällen zusätzlich am N. tibialis bestimmt.

Technik. Der N. peroneus wurde mittels Oberflächenelektrodenpaaren in Höhe des Fibulaköpfchens mit Rechteckimpulsen einer Dauer von 0,2 msec supramaximal gereizt. Der elektromyographische Abgriff erfolgte mit Oberflächenelektroden (tendon-belly) aus dem Gebiet des M. extensor digitorum brevis. Unter Anwendung analoger Technik wurde der N. tibialis in Höhe der Kniekehle und des medialen Malleolus gereizt und vom M. abductor digiti quinti elektromyographisch abgegriffen. Zur Verstärkung und Registrierung diente eine DISA-EMG-Gerät.

III. Ergebnisse

Die Ergebnisse der maximalen motorischen NLG-Messung und der Bestimmung der Summenpotentialamplitude, der Zeitpunkt der NLG-Messung nach der Transplantation, der prä- und postoperative Kreatininspiegel zum Zeitpunkt der NLG-Bestimmung und die nach der Nierentransplantation aufgetretenen Komplikationen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Klinisch fand sich bei der Kontrolluntersuchung nach der Transplantation in 6 Fällen eine Rückbildungstendenz und in 5 Fällen eine Verschlechterung der Symptomatik. Bei jenen Patienten, bei welchen eine Besserung eintrat, ließ sich noch eine Restsymptomatik feststellen im Sinne von Sensibilitätsausfällen bzw. Hyporeflexie. 3 dieser Patienten waren subjektiv beschwerdefrei. Die klinische Besserung korrelierte mit den elektrophysiologischen Untersuchungsergebnissen.

Die Normalisierungstendenz äußerte sich in 5 Fällen (1, 3, 4, 5, 6) durch eine Zunahme der maximalen motorischen NLG. Einmal (Fall 2) blieb die NLG zwar unverändert, doch kam es zu einer Verkürzung der distalen Latenz von 5,4 auf 4,0 msec. Bei 1 Patienten (Fall 7) lag im präoperativen Befund eine indirekte Unerregbarkeit des N. peroneus vor. Die bei diesem Patienten 2 Monate nach der Transplantation durchgeführte Kontrolle zeigte unveränderte Verhältnisse. Bei den weiteren 4 Patienten (Fälle 8, 9, 10, 11) wurde postoperativ eine Verlangsamung der NLG beobachtet.

Tabelle 1. Prä- und postoperative Bestimmung der maximalen motorischen NLG und der Summenpotentialamplitude

Pat. Nr.		Vor der Transplantation			Zeitp.d.NLG Messung n. Transp.Monate	Nach der Transplantation		Komplikationen
		N.Peroneus NLG in m/Sek.	Serumkreatinin mg/100ml	Summenpot. Amplitude		NLG in m/Sek.	Serumkreatinin mg/100ml	
1	N.Tib. 28	36	16,1	2.500 10.000	4	41 38	1,7 10.000	—
2	46 Dist.Latenz.54	46	8,6	10.000	9	46 Dist.40 Latenz	1,6 10.000	Steroid-Diab.(NBZ bis 150mg%)
3	39 N.Tib. 34	39	16,0	3.000 5.000	12	41 42	1,1	—
4	30	30	11,0	2.000	18	45	1,0	—
5	34	34	19,4	2.000	24	41	1,1	Steroid-Diab.(NBZ bis 150mg%)
6	42	42	10,4	5.000	26	49	0,8	—
7	n.i.	n.i.	14,1	—	2	n.i.	15,4	Soor Sepsis Diabetesentgleisung (NBZ bis 300mg%)/4Wochen vor NLG Messung
8	44	44	12,4	2.000	13	36	2,2	Steroid-Diab.(NBZ bis 250 mg%)
9	48	48	18,0	5.000	9	39	0,9	Lymphcyste Kreatinin 5,4 mg/100ml Steroid Diab.(NBZ bis 180mg%)
10	45	45	12,0	5.000	20	36	11,9	Nephrektomie wegen Abstoßung (4 Monate vor NLG) 2x Nierentransp.; 1x Nephrektomie;
11	47	47	13,0	3.000	18	38	3,4	Soorsepsis 2x Diabetesentgleisung (NBZ bis 400mg%)

N. I. = nicht leitfähig. Die EMG-Summenpotentialamplitude ist in Mikrovolt angegeben.

IV. Diskussion

Das auffälligste Ergebnis der mitgeteilten Untersuchung scheint uns die Beobachtung zu sein, daß bei jenen Patienten, bei welchen keine oder nur geringgradige Komplikationen post transplantationem auftraten, es zu einer Besserung der peripheren Ausfälle kam. Die Rückbildungsfähigkeit der urämischen Polyneuropathie nach erfolgreicher Nierentransplantation steht im Einklang mit den bisherigen Angaben in der Literatur [6, 8, 9, 13, 20, 22—24].

Bei Patienten, bei welchen wegen Unverträglichkeit des transplantierten Organs neuerlich eine urämische Stoffwechsellaage mit Kreatininwerten über 8 mg/100 ml Blut eintrat, ist die Verschlechterung der peripheren Symptomatik verständlich. Dies trifft in der vorliegenden Studie für einen der Patienten zu (Fall 10).

Eine Verschlechterung der peripheren Ausfälle war aber auch bei 3 weiteren Patienten (Fälle 8, 9, 11) aufgetreten, trotz erfolgreicher Transplantation und dem Abfall des Kreatininspiegels im Serum unter der von Prill [19] und Tenckhoff [20] für die Ausbildung einer urämischen Polyneuropathie angegebenen Grenzwerte von 6—8 mg pro 100 Milliliter Blut. Gerade bei diesen Patienten fanden sich jedoch Komplikationen im Sinne eines Steroid-Diabetes mit NBZ-Werten bis 250 mg% (Fall 8), einer Lymphcyste und Steroid-Diabetes mit NBZ-Werten bis 180 mg% (Fall 9) und einer zweimaligen diabetischen Stoffwechselentgleisung mit NBZ-Werten bis 400 mg% im Rahmen einer *Candida albicans*-Sepsis (Fall 11).

Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, daß das Auftreten einer diabetischen Stoffwechsellaage mit hohen NBZ-Werten (bei unseren Fällen 180—400 mg%) sowie einer interkurrenten Erkrankung wichtige Faktoren darstellen, welche die Rückbildung der polyneuropathischen Symptomatik nach erfolgreicher Nierentransplantation verhindern.

Beispiele einer Verschlechterung der urämischen Polyneuropathie im Zusammenhang mit interkurrenten Erkrankungen werden von Tenckhoff [20] sowie von Thomas [21] während der Dialysebehandlung berichtet. Von Davison *et al.* [5] wurde auf die Intensivierung der peripheren Ausfälle bei Patienten, welche unter chronischer Dialyse an einer Serumhepatitis erkrankt waren, aufmerksam gemacht.

An Hand unseres Krankengutes können wir bezüglich der Ätiologie nur zur Frage, inwieweit die verminderte Glucosetoleranz für die Polyneuropathie verantwortlich ist, Stellung nehmen. Von mancher Seite [11, 12] wurde das Bestehen einer urämischen Polyneuropathie überhaupt in Frage gestellt und diskutiert, ob nicht in Wirklichkeit eine diabetische Neuropathie bei urämischer Stoffwechsellaage vorliege. Wir glauben, die

Selbständigkeit der urämischen Polyneuropathie an Hand jener zwei nierentransplantierten Patienten (Fälle 2, 5) unterstreichen zu können, bei denen es trotz Auftretens eines Steroid-Diabetes post transplantationem zu einer deutlichen Rückbildung der Polyneuropathie kam.

Literatur

1. Asbury, A. K., Victor, M., Adams, R. D.: Uremic polyneuropathy. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **87**, 100—103 (1962)
2. Asbury, A. K., Victor, M., Adams, R. D.: Uremic polyneuropathy. *Arch. Neurol.* **8**, 413—428 (1963)
3. Callaghan, N.: Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology (Minneapolis)* **16**, 359—361 (1966)
4. Charcot, J. M.: Des paraplégies urinaires. Leçon sur les malades du système nerveux faites à la Salpêtrière, 2ème série, 16ème leçon, Delahaye, A., (Hrsg.) Paris, 1873, S. 249—260. English edition New York: Hafner Publishing Co. 1962
5. Davison, A. M., Williams, I. R., Mawdsley, C., Robson, J. S.: Neuropathy associated with hepatitis in patients maintained on haemodialysis. *Brit. med. J.* **1972 I**, 5797, 409—411
6. Döbelstein, H., Altmeyer, B., Edel, H., Gurland, H. J., Müller, R., Piehlmaier, H., Jabour, A.: Periphere Neuropathie bei chronischer Niereninsuffizienz, bei Dauerdialyse und nach Nierentransplantation. *Med. Klin.* **63**, 616 (1968)
7. Döbelstein, H.: Die urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und -gerät. *Klin. Wschr.* **50**, 533—535 (1972)
8. Funck-Brentano, J. L., Vantelon, J.: Les polynévrites des urémies chroniques traitées par hemodialysis répétées. *Proc. of the Internat. Congr. Nephrology, Prague 1963, Excerpta med. (Amst.), int. Congr. Ser.* **78**, 173—175 (1964)
9. Funck-Brentano, J. L., Perrin, D.: *Actualités neurologiques de l'hôpital Necker.* Edit. Med. Paris: Flammarion 1965
10. Hegstrom, R. M., Murray, J. S., Pendras, J. P., Burnell, J. M., Scribner, B. H.: Two years experience with periodic hemodialysis in treatment of chronic uremia. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Org.* **8**, 266—275 (1962)
11. Hutchings, R. H., Hegstrom, R. M., Scribner, B. H.: Glucose intolerance in patients on long-term intermittent dialysis. *Ann. intern. Med.* **65**, 275—285 (1966)
12. Jarvis, D. B., Hegstrom, R. M.: Glucose metabolism in patients with chronic uremia receiving periodic dialysis. *Clin. Res. Proc.* **10**, 94 (1962)
13. Konotey-Ahulu, F., Baillod, R., Comty, C., Heron, J. R., Shaldon, S., Thomas, P.: Effect of periodic dialysis on the peripheral neuropathy of end-stage renal failure. *Brit. med. J.* **1965 II**, 1212—1215
14. Lindholm, D. D., Burnell, J. M., Murray, J. S.: Experience in treatment of chronic uremia in outpatient community haemodialysis center. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Org.* **9**, 3 (1963)
15. Mamoli, B., Kopsa, H., Maly, J., Gerstenbrand, F., Pateisky, K., Kotzaurek, R.: Die urämische Neuropathie (Correlationsanalysen). In Vorbereitung. Auszugsweise vorgetragen am 6. Donaussymposium für Neurologie am 24. 10. 1973
16. Nielsen, V. K.: The peripheral nerve function in chronic renal failure. I. Clinical symptoms and signs. *Acta med. scand.* **190/1—2**, 105—111 (1971)

17. Nielsen, V. K.: The peripheral nerve function in chronic renal failure. II. Inter-correlation of clinical symptoms and signs and clinical grading of neuropathy. *Acta. med. scand.* **190/1—2**, 113—117 (1971)
18. Nielsen, V. K., Winkel, P.: The peripheral nerve function in chronic renal failure. III. A multivariate statistical analysis of factors presumed to affect the development of clinical neuropathy. *Acta. med. scand.* **190/1—2**, 119—125 (1971)
19. Prill, A.: Die neurologische Symptomatologie der Niereninsuffizienz. Schriftenreihe Neurology, Bd. 2. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
20. Tenckhoff, H. A., Boen, F. S., Jepsen, R., Spiegler, J.: Polyneuropathy in chronic renal insufficiency. *J. Amer. med. Ass.* **192**, 1121—1124 (1965)
21. Thomas, P. K., Hollinrake, K., Lascelles, R. G., O'Sullivan, D. J., Baillod, R. A., Moorhead, J. F., Mackenzie, J. C.: The polyneuropathy of chronic renal failure. *Brain* **94**, 761—780 (1971)
22. Tyler, H. R., Gottlieb, A. A.: Peripheral neuropathy in uremia. *Proc. of the 8th internat. Congr. of Neurology, Wien 1965, Vol. II*, pp. 351—356. Wien: Med. Akademie 1965
23. Tyler, H. R.: Neurologic disorders seen in the uremic patient. *Arch. intern. Med.* **126**, 781—786 (1970)
24. Tyler, N., Halar, E. M., Tenckhoff, H. A.: Effect of renal transplantation on motor nerve conduction velocity. *Arch. Phys. Med.* **53**, 227—231 (1972)
25. Versaci, A. A., Olsen, K. J., McMain, P. B., Nakamoto, S., Kolff, W. J.: Uremic polyneuropathy and motor conduction velocities. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Org.* **10**, 328—330 (1964)

Dr. B. Mamoli
 Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand
 Univ.-Prof. Dr. K. Pateisky
 Neurologische Universitätsklinik
 Dr. H. Kopsa
 Dr. R. Kotzaurek
 I. Medizinische Universitätsklinik
 Lazarettstraße 14
 A-1097 Wien, Österreich