

Aus dem Bereich
Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Der Zusammenhang zwischen Vitamin B₁, B₆, B₁₂ und peripheren Neuropathien und
Schmerzen: Systematischer Review und Metaanalyse anhand von Beobachtungs- und
Interventionsstudien**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020**

vorgelegt von: Johannes Stein
geb. am: 12.09.1994 in Andernach

Doktormutter: Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid
2. Betreuer: Prof. Dr. med. Jürgen Geisel, M.A.

Tag der Promotion: 05.05.2021
Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid
Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
1.1	Summary	6
2	Abkürzungsverzeichnis	7
3	Einleitung	8
3.1	Periphere Neuropathien	8
3.1.1	Begriffsdefinition	8
3.1.2	Prävalenz und Epidemiologie.....	8
3.1.3	Klassifikation.....	9
3.1.3.1	Symptomatik.....	9
3.1.3.2	Verteilungstypen.....	11
3.1.3.3	Zeitlicher Verlauf	12
3.1.3.4	Ätiologie und Pathogenese	12
3.1.3.5	Art der neurologischen Schädigung	15
3.1.4	Neuropathischer Schmerz.....	16
3.1.5	Diagnostik	16
3.1.6	Therapie.....	17
3.2	B-Vitamine	19
3.2.1	Vitamin B ₁	19
3.2.2	Vitamin B ₆	22
3.2.3	Vitamin B ₁₂	24
3.3	Schmerz.....	27
4	Methodik	29
4.1	Zielsetzung und Fragestellung.....	29
4.2	Systematischer Review.....	30
4.3	Metaanalyse.....	33
5	Ergebnisse	36
5.1	Systematischer Review.....	36
5.1.1	Beobachtungsstudien	37
5.1.2	Interventionsstudien	43
5.2	Metaanalyse.....	45
5.2.1	Beobachtungsstudien.....	45
5.2.1.1	Vitamin B ₁₂ und periphere Neuropathien	45
5.2.1.2	Methylmalonsäure und periphere Neuropathien	49
5.2.1.3	Homocystein und periphere Neuropathien	51
5.2.1.4	Vitamin B ₁ und Vitamin B ₆ und periphere Neuropathien	52

5.2.2	Interventionsstudien	52
5.2.2.1	Vitamin B ₁ -Therapie peripherer Neuropathien	52
5.2.2.2	Vitamin B ₆ -Therapie peripherer Neuropathien	53
5.2.2.3	Vitamin B ₁₂ -Therapie peripherer Neuropathien	54
5.2.2.4	Vitamin B ₁ -, B ₆ - und B ₁₂ -Kombinationstherapie peripherer Neuropathien	54
6	Diskussion	55
7	Fazit.....	60
8	Anhang	61
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	103
10	Literaturverzeichnis.....	104
10.1	Eingeschlossene Beobachtungs- und Interventionsstudien der Metaanalyse.....	104
10.2	Sonstige Literatur	108
11	Studienregistrierung	117
12	Publikation.....	117
13	Danksagung.....	117
14	Lebenslauf	118

1 Zusammenfassung

Der Vitamin B-Komplex spielt eine wichtige Rolle für die Funktionalität des Nervensystems. Ein Mangel an Vitaminen dieser wasserlöslichen Gruppe wird mit dem Auftreten verschiedener neurologischer Krankheiten assoziiert. Bei vielen dieser Krankheiten kann unter Substitution der entsprechenden Vitamine eine Verbesserung der Symptomatik beobachtet werden (Heinrich et al. 2014). Periphere Neuropathien und andere Schmerzzustände werden häufig mit einem Mangel an Vitamin B₁, B₆ oder B₁₂ in Verbindung gebracht (Calderón-Ospina et al. 2020). Die Anwendung dieser Vitamine in der allgemeinen Therapie von peripheren Neuropathien und nicht-neuropathischen Schmerzzuständen ergab bisher keine eindeutigen Ergebnisse (Ang et al. 2008; Gazoni et al. 2016).

Ein systematischer Review mit anschließender Metaanalyse wurde durchgeführt, um anhand von Beobachtungsstudien den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitaminstatus (B₁, B₆ oder B₁₂) und peripheren Neuropathien oder anderen nicht-neuropathischen Schmerzzuständen zu überprüfen. Zudem wurde anhand von Interventionsstudien untersucht, ob durch eine Behandlung mit den genannten Vitaminen eine Verbesserung der Symptome erzielt werden kann. Für die Literaturrecherche wurden die Online-Suchportale „PubMed“ und „World of Science“ durchsucht.

46 Beobachtungs- und 7 Interventionsstudien wurden für die Metaanalyse identifiziert. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen peripheren Neuropathien und niedrigen Vitamin B₁₂-Werten [geschätzte Gesamteffektgröße (95% Konfidenzintervall) = 1,51 (1,23-1,84); Cochran Q-Test $I^2 = 43,3\%$, $p = 0,004$; 34 Studien] sowie erhöhten Konzentrationen von Methylmalonsäure [2,53 (1,39-4,60); $I^2 = 63,8\%$, $p = 0,005$; 9 Studien] und Homocystein [3,48 (2,01-6,04); $I^2 = 70,6\%$, $p < 0,001$; 15 Studien]. Für Vitamin B₁ und B₆ konnten ebenfalls positive Zusammenhänge nachgewiesen werden, diese waren jedoch statistisch nicht signifikant. Unter der Behandlung mit Vitamin B₁ als Mono- oder Kombinationstherapie konnte eine signifikante Verbesserung der Neuropathie-Symptome nachgewiesen werden [5,34 (1,87-15,19); $I^2 = 64,6\%$, $p = 0,059$; 3 Studien]. Auch die Behandlung mit Vitamin B₆, B₁₂ oder einer Kombination aller drei Vitamine ergab Verbesserungen für die Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Aufgrund der geringen Anzahl von nicht-neuropathischen Schmerzstudien konnten keine Aussagen für diese Fragestellung getroffen werden.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass Patienten mit peripherer Neuropathie unabhängig von der jeweiligen Grunderkrankung eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen niedrigen Vitamin B₁₂-Status aufweisen (anhand von Vitamin B₁₂, Methylmalonsäure oder Homocystein). Die geringe Anzahl an verfügbaren Interventionsstudien deutet zudem auf einen positiven Effekt der genannten Vitamine in der Behandlung von peripheren Neuropathien hin. Die Erkennung und Behandlung von Vitaminmangelzuständen bei Patienten mit peripheren Neuropathien und allen weiteren Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für Neuropathien einhergehen, stellt somit einen potenziellen Ansatz in der Prävention und Behandlung von peripheren Neuropathien dar.

1.1 Summary

The association between vitamin B₁, B₆, B₁₂ and peripheral neuropathies and pain: systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies

B vitamins are essential for the functionality of the nervous system. A vitamin deficiency of this water-soluble group is associated with various neurological diseases. Symptom improvement can be observed in many of these diseases when the deficient vitamins are substituted (Heinrich et al. 2014). Peripheral neuropathies and other pain conditions are often associated with deficiencies of vitamin B₁, B₆ or B₁₂ (Calderón-Ospina et al. 2020). Using these vitamins in the general treatment of peripheral neuropathies and non-neuropathic pain conditions has shown mixed results (Ang et al. 2008; Gazoni et al. 2016).

We conducted a systematic review and meta-analysis to verify the associations between low vitamin status (B₁, B₆ or B₁₂) and peripheral neuropathies or other non-neuropathic pain conditions using observational studies. In addition, we used interventional studies to investigate whether treatment with the above-mentioned vitamins can improve symptoms. Online databases "PubMed" and "World of Science" were searched for literature.

46 observational and 7 intervention studies were identified for the meta-analysis. A significant positive association was found between peripheral neuropathies and low vitamin B₁₂ levels [estimated total effect size (95% confidence interval) = 1.51 (1.23-1.84); Cochran Q-Test $I^2 = 43.3\%$, $p = 0.004$; 34 studies] and elevated concentrations of methylmalonic acid [2.53 (1.39-4.60); $I^2 = 63.8\%$, $p = 0.005$; 9 studies] and homocysteine [3.48 (2.01-6.04); $I^2 = 70.6\%$, $p < 0.001$; 15 studies]. Positive associations were also found for vitamin B₁ and B₆, but these were not statistically significant. Treatment with vitamin B₁ as monotherapy or combination therapy showed a significant improvement in neuropathic symptoms [5.34 (1.87-15.19); $I^2 = 64.6\%$, $p = 0.059$; 3 studies]. Treatment with vitamin B₆, B₁₂ or a combination of all three vitamins also showed improvements for patients, but without statistical significance. Due to the small number of studies no conclusions could be drawn for non-neuropathic pain conditions.

In summary, the present study shows that patients with peripheral neuropathy are more likely to have a low vitamin B₁₂ status (based on vitamin B₁₂, methylmalonic acid or homocysteine) regardless of the underlying disease. The small number of available interventional studies also indicates a positive effect of the above-mentioned vitamins in the treatment of peripheral neuropathies. The detection and treatment of vitamin deficiencies in patients with peripheral neuropathies and all other diseases associated with an increased risk of neuropathies represent a potential approach in the prevention and treatment of peripheral neuropathies.

2 Abkürzungsverzeichnis

α-ET	erythrozytäre α -Transketolase
%	Prozent
μmol	Mikromol
EAST	erythrozytäre Aspartat-Aminotransferase
GABA	γ -Aminobuttersäure
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
h	Stunden
HCY	Homocystein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HoloTC	Holotranscobalamin
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Studienteilnehmer
N.	Nervus
ng	Nanogramm
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
nmol	Nanomol
NSAIDs	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PLP	Pyridoxalphosphat
PN	periphere Neuropathie/Neuropathien
PNP	Polyneuropathie
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adenosylmethionin
Total n	Gesamtanzahl Studienteilnehmer
TPP	Thiaminpyrophosphat
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

3 Einleitung

3.1 Periphere Neuropathien

3.1.1 Begriffsdefinition

Periphere Neuropathien (PN) bezeichnen die Schädigung von Nervenstrukturen innerhalb des peripheren Nervensystems. Dabei können Neurone, deren Hüllstrukturen oder Blutgefäße betroffen sein. Schäden treten an sensiblen, motorischen und autonomen Strukturen auf. Die neurologische Symptomatik kann dabei vielfältig sein. Man unterscheidet in Poly- und Mononeuropathien (Marchettini et al. 2006). Bei der generalisierten peripheren Polyneuropathie sind mehrere Nervenstrukturen innerhalb des peripheren Nervensystems geschädigt. Die Krankheitsursachen hierfür sind vielfältig (Hacke 2016). Eine Mononeuropathie hingegen bezeichnet die Schädigung eines einzelnen peripheren Nervens. Grund hierfür sind häufig akute Traumata oder Nervenkompressionssyndrome (Misra et al. 2008). Von peripheren Neuropathien sind zentrale Formen abzugrenzen, bei denen es beispielsweise durch spinale Traumata, Schlaganfälle oder im Rahmen einer Multiplen Sklerose zu Schäden am zentralen Nervensystem kommt (Baron 2006). Im deutschen klinischen Sprachgebrauch wird der Begriff der Polyneuropathie überwiegend für Schäden an multiplen peripheren Nervenstrukturen verwendet und schließt die zentralen Neuropathien somit aus. Die vorliegende Arbeit verwendet den Begriff der peripheren Neuropathie. Dieser schließt sowohl mono- als auch polyneuropathische Krankheitsbilder mit ein.

3.1.2 Prävalenz und Epidemiologie

Die Prävalenz peripherer Neuropathien ist schwer ermittelbar da regional starke Unterschiede in den Risikofaktoren der Erkrankung existieren. Für periphere Polyneuropathien wird eine weltweite altersabhängige Prävalenz von ca. 2,4-8% geschätzt (Hughes 2002; Sommer et al. 2018). 20-30% aller peripheren Neuropathien gelten als idiopathisch. Die bekannten Hauptursachen in Entwicklungsländern sind ansteckende Infektionskrankheiten, in Ländern mit hohem sozio-ökonomischen Status sind es die Folgen von Diabetes mellitus, Alkoholabusus und Chemotherapie. Insgesamt sind in westlichen Ländern höhere Fallzahlen zu beobachten. Die Prävalenz nimmt weltweit zu, besonders in Industrieländern bei Patienten über 50 Jahren (Hanewinkel et al. 2016). Etwa bei 30-40% aller peripheren Polyneuropathien liegt ein Diabetes mellitus zugrunde, während ca. 5% auf infektiöse Prozesse zurückzuführen sind.

Für die weltweite Prävalenz peripherer Mononeuropathien gibt es keine genauen Schätzungen. Bei ca. 3% aller Verletzungen der Extremitäten kommt es zu Schäden an peripheren Nerven, besonders durch mechanische Traumata. Die oberen Extremitäten sind dabei häufiger betroffen (Dahlin et al. 2017). Schwieriger ist eine Aussage für die nicht verletzungsbedingte Schädigung einzelner peripherer Nerven.

Diese können beispielsweise durch genetische, endokrine oder metabolische Prozesse sowie durch mechanische Überlastung entstehen. Am häufigsten wird das Karpaltunnelsyndrom beschrieben, bei dem es zur Einengung des N. medianus im Karpaltunnel kommt (Wipperman et al. 2016). Die Prävalenz für diese Erkrankung wird mit ca. 3,8% für westliche Industrienationen angegeben (Atroshi et al. 2019).

3.1.3 Klassifikation

Periphere Neuropathien lassen sich anhand verschiedener Systeme klassifizieren. Die Symptomatik erlaubt eine Aussage über das betroffene neurologische System, den Verteilungstyp, der sich nach der Lokalisation der Symptome richtet, und den zeitlichen Verlauf der Krankheit (Masuhr et al. 2013; Sommer et al. 2018). Die Gliederung nach Ätiologie und Pathogenese sowie eine Zuordnung zu Art der neurologischen Schädigung stellt eine weitere Möglichkeit zur Klassifikation dar (Hacke 2016). Für eine Zusammenfassung siehe **Tab. 1**.

Tab. 1: Klassifikation peripherer Neuropathien	
Klassifikationssystem	Unterteilung
Symptomatik	• neurologisches System (motorisch, sensibel, autonom, sensomotorisch, gemischt) • Verteilungstyp (symmetrisch, asymmetrisch) • Zeitverlauf (akut, subakut, chronisch)
Ätiologie und Pathogenese	• erworben: infektiös, metabolisch/endokrin, immunvermittelt, vaskulär/ischämisch, exogen toxisch, nutritiv, paraproteinämisch/paraneoplastisch, mechanisch • hereditär
Art neurologischen Schädigung	• axonal • demyelinisierend
In Anlehnung an Hacke 2016; Marchettini et al. 2006; Masuhr et al. 2013	

3.1.3.1 Symptomatik

Periphere Neuropathien können das sensorische, motorische oder autonome Nervensystem betreffen und sich durch unterschiedliche neurologische Symptome äußern. Hierbei überwiegen meist die sensorischen Befunde, wobei es häufig zu kombinierten Störungen der verschiedenen Nervensysteme kommt (Marchettini et al. 2006). Beispiele für die unterschiedlichen Symptomklassen und deren Befunde oder Testungen sind in **Tab. 2** zusammengefasst. Zu Beginn wird meist über eine veränderte Schmerz- und Sensibilitätswahrnehmung berichtet, die oft in strumpf- oder handschuhförmig begrenzten Arealen an den distalen Extremitäten auftritt (Azhary et al. 2010; Hughes 2002). Spontane Parästhesien und Dysästhesien sowie evozierte Allodynien bezeichnet man als positive sensorische Befunde. Hypästhesien jeglicher Art werden als negative sensorische Befunde bezeichnet (Baron 2006).

Tab. 2: Symptomatik peripherer Neuropathien

Sensorisch spontan positiv	
Parästhesien/ Dysästhesien	Kribbeln, Ameisenlaufen, einschließend brennende Schmerzen, Gefühl von Nadelstichen und Elektroschocks, Pelz-/Wattegefühl, Einschnürungs- und Umwickelungsgefühl
Sensorisch evoziert positiv	
thermische Allodynie	brennende Schmerzen bei Aufsetzen einer temperierten, normal nicht schmerzhaften Metallrolle auf der Haut (z.B. 10 und 45°C)
mechanische Allodynie	Dehnungs- und Druckschmerz bei normal nicht schmerzhaften dynamischen (Bestreichen mit Pinselhaar) oder statischen (Fingerdruck) Hautberührungen
Sensorisch negativ	
Taubheit	Monofilament-Test
Pallhypästhesie	herabgesetztes Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest)
Hypalgesie	herabgesetztes Schmerzempfinden (PinPrick-Test)
Thermhypästhesie	herabgesetztes Temperaturempfinden beim Aufsetzen einer temperierten Metallrolle auf die Haut (z.B. 10 und 45°C)
gestörte Propriozeption	Gangunsicherheit, Fallneigung (Romberg-Test), Störung Lageempfinden
Motorisch	
abgeschwächte Eigenreflexe	z.B. Achillessehnenreflex
Paresen	anfänglich distal betont, Kraftgrad 1-4, meist beginnend mit Fuß- und Zehenheber bei PNP, eng umgrenzte Muskelgruppe bei Mononeuropathien
Plegien	schlaffe Lähmung, Kraftgrad 0, bei PNP meist Fuß- und Zehenheber
Muskelatrophie, Krämpfe, Faszikulationen	bei PNP v.a. Beinmuskulatur, bei Mononeuropathie z.B. Thenarmuskulatur (Karpaltunnelsyndrom)
Autonom	
kardiovaskulär	orthostatische Hypotonie, Schwindel, Ruhetachykardie, fehlende Anpassung der Herzfrequenz bei physiologischer Aktivität (Valsalva-Manöver, Schellong-Test), Dysregulationen des peripheren Gefäßbetts (trophische Störungen, Hauttrockenheit, Ulcera)
gastrointestinal	intestinale Parese, Obstipation, Diarrhoe, verspätete Magenleerung, Übelkeit, postprandiales Erbrechen
sudomotorisch	fehlende/reduzierte Schweißabsonderung (Anhydrose), verstärktes Schwitzen in handschuh-/strumpfförmigen Arealen (Hyperhydrose)
urogenital	Blasendysfunktion (verspäteter Miktionsreflex, verminderte Detrusor-Aktivität, inkomplette Blasenentleerung), erektile Dysfunktion
Hirnnervenbeteiligung	
N. II ¹	sensorisch: Sehverlust, Papillenstauung
N. III/VI	motorisch: Augenmotilitätsstörungen, Doppelbilder
N. VII	motorisch: Parese der mimischen Muskulatur
N. VIII	sensorisch: Taubheit
N. X	autonom: kardiovaskulär

¹ N.II wird mitunter nicht als peripherer Nerv, sondern als zentrale Bahn bezeichnet. Er wird jedoch der Vollständigkeit halber mit aufgeführt (Sonne et al. 2019).

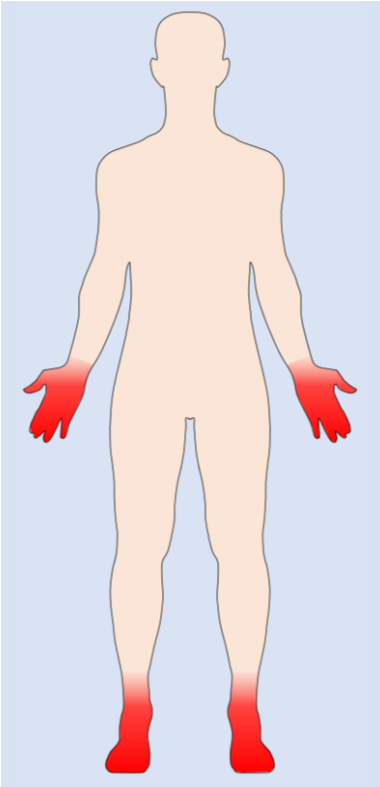
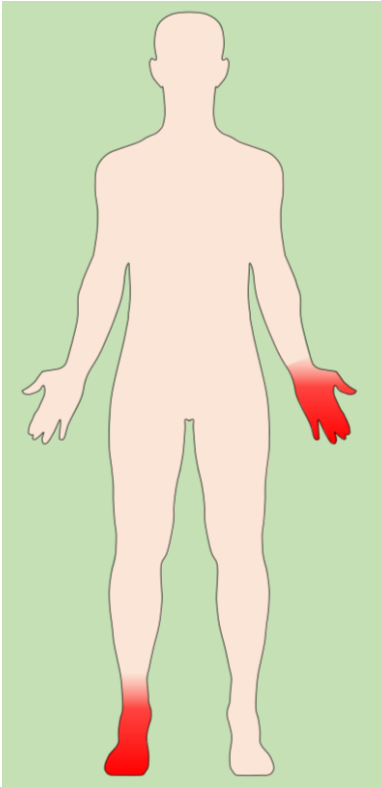
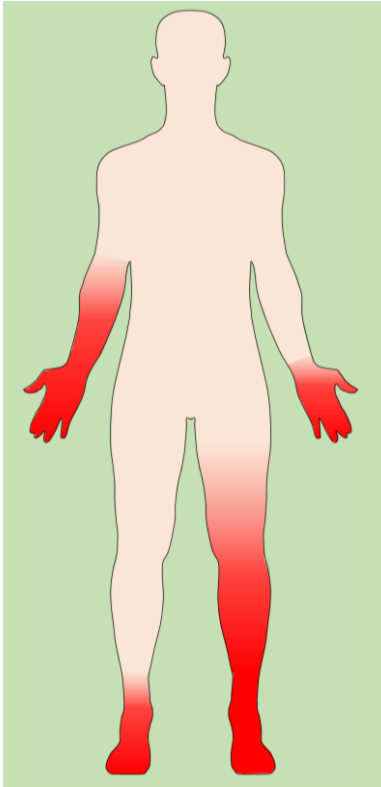
In Anlehnung an Baron 2006; Behbehani 2007; Berlitz 2011; Freeman 2005; Heuß et al. 2019; Marchettini et al. 2006; Masuhr et al. 2013; Pirker et al. 2017; N. = Nervus; PNP = Polyneuropathie; II = opticus; III = oculomotorius; VI = abducens; VII = facialis; VIII = vestibulocochlearis; X = vagus; °C = Grad Celsius

Autonome Symptome äußern sich überlagert von sensorischen Befunden oftmals nur subklinisch (Freeman 2005). Motorische Befunde treten meist erst bei fortgeschrittener Krankheit auf und können von distal betonten Paresen bis hin zu völligen Lähmungserscheinungen führen (Masuhr et al. 2013). Zusätzlich kann es zu Ausfallerscheinungen einzelner Hirnnerven kommen, was sich ebenfalls sensorisch, motorisch oder autonom äußern kann (Behbehani 2007; Heuß et al. 2019).

3.1.3.2 Verteilungstypen

Anhand der Lokalisation betroffener Nerven kann man verschiedene polyneuropathische Verteilungstypen unterscheiden, wobei sich symmetrische von asymmetrischen Formen abgrenzen lassen (Heuß et al. 2019). In **Abb. 1** sind diese anhand von Beispielen dargestellt.

Abb. 1: Verteilungstypen peripherer Polyneuropathien

Symmetrisch	Asymmetrisch	
Distal symmetrische Polyneuropathie	Mononeuropathia multiplex	Schwerpunkt-polyneuropathie
		
z.B. HIV-PN, exogen toxische oder diabetische PN	z.B. vaskulitische, diabetische oder exogen toxische PN	z.B. diabetische oder exogen toxische PN

 = Bereiche der Parästhesien und Dysästhesien

In Anlehnung an Barohn et al. 2013; Blaes 2015; Hacke 2016; Kaur et al. 2011; Masuhr et al. 2013; *HIV* = *Humanes Immundefizienz-Virus*, *PN* = *periphere Neuropathie/Neuropathien*

Bei der distal symmetrischen Polyneuropathie kommt es an den distalen Extremitäten beidseits zu Sensibilitätsstörungen in Strumpf- und Handschuhform und im weiteren Verlauf zu einer distal betonten Verminderung von Eigenreflexen und Muskelkraft (Masuhr et al. 2013). Bei der Mononeuropathie beschränkt sich die Symptomatik unilateral auf das Versorgungsgebiet eines einzelnen peripheren Nervens, wobei sensorische und motorische Befunde vorrangig distal der Nervenschädigung auftreten, jedoch auch nach proximal ausstrahlen können (Wipperman et al. 2016). Sind mehrere periphere Nerven betroffen, die in ihren Versorgungsgebieten jedoch nicht aneinander grenzen, spricht man von einer Mononeuropathia multiplex (Misra et al. 2008). Bei einer Schwerpunktpolyneuropathie kommt es neben einem symmetrischem Verteilungsmuster zusätzlich zum Befall einzelner Nerven, was somit insgesamt einem asymmetrischen Verteilungstyp entspricht (Berlit 2011). Grundsätzlich beschränken sich autonome Symptome eher auf distal-symmetrische Verteilungsmuster (Freeman 2005).

3.1.3.3 Zeitlicher Verlauf

Der zeitliche Verlauf der Symptomatik erlaubt zusätzlich eine Einteilung in akute, subakute und chronische Formen peripherer Neuropathien (Misra et al. 2008). Bei den meisten polyneuropathischen Erkrankungen kommt es zu einem progredienten Symptomverlauf. Sind elektromyographisch bereits Muskelschäden aufgrund neuronaler Denervierung festzustellen, handelt es sich bereits um ein weit fortgeschrittenes Stadium (Heuß et al. 2019; Singh et al. 2014). **Tab. 3** fasst die zeitlichen Verläufe anhand von Beispielen zusammen.

Tab. 3: Zeitlicher Verlauf peripherer Neuropathien		
Einteilung	Symptomatischer Verlauf	Beispiele
akut/subakut	rascher Beginn, Rückbildung beginnt innerhalb 4.-8. Woche	• Hyperakute vaskulitische Mononeuropathie (Beginn nach 24-72h) • Akute inflammatorische demyelinisierende PNP/Guillain-Barré-Syndrom (Höhepunkt 4. Woche, Ende $\leq$ 8. Woche)
chronisch	Persistenz > 12. Woche	• Chronische inflammatorische demyelinisierende PNP (persistierende Progredienz > 8. Woche) • diabetische Polyneuropathie
In Anlehnung an Misra et al. 2008; Singh et al. 2014; <i>h</i> = Stunden; PNP = Polyneuropathie		

3.1.3.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen für die Schädigung peripherer Nervenstrukturen sind vielseitig und ermöglichen eine Klassifikation nach ätiologischen Aspekten. Dabei kommt es häufig zu Überschneidungen. Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass ein großer Anteil peripherer Neuropathien als idiopathisch gilt (Hanewinkel et al. 2016). **Tab. 4** richtet sich nach den gängigsten ätiologischen Gliederungen.

Tab. 4: Ätiologische Klassifikation peripherer Neuropathien

Erworben	Beispiele
infektiös	HIV, Cytomegalievirus (HHV5), Varizella-Zoster-Virus (HHV3), Epstein-Barr-Virus (HHV4), Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae
metabolisch/endokrin	Diabetes mellitus, Urämie, Akromegalie, Hypothyreose
immunvermittelt	Akute inflammatorische demyelinisierende PNP/Guillain-Barré-Syndrom, Chronische inflammatorische demyelinisierende PNP, Radikuloplexus-Neuropathie, Sarkoidose, Vaskulitiden (Polyarteritis nodosa)
vaskulär/ischämisch	periphere arterielle Verschlusskrankheit, Embolien
exogen toxisch	Umweltgifte (Thallium, Arsen, Blei, Insektizide), Medikamente (Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Antikoagulantien, Methotrexat)
nutritiv	Vitaminmangel durch Malabsorption/-nutrition (B ₁ , B ₂ , B ₆ , Folsäure, B ₁₂ , E)
paraproteinämisch/ paraneoplastisch	monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, Bronchialkarzinom, malignes Lymphom, Morbus Waldenström
mechanisch	Kompression, Durchtrennung, Dehnung (Operationen, Traumata, metabolisch)
Hereditär	Beispiele
	motorisch-sensible Neuropathien (z.B. Charcot-Marie-Tooth-Krankheit), sensorische und autonome Neuropathien, Porphyrie, Amyloidose
Idiopathisch	
In Anlehnung an Barohn et al. 2013; Blaes 2015; Borsook et al. 2013; Bourque et al. 2015; Brizzi et al. 2014; De Freitas 2007; Hacke 2016; Hanewinkel et al. 2016; Masuhr et al. 2013; Nukada et al. 1996; <i>HHV</i> = <i>Humanes Herpesvirus</i> ; <i>HIV</i> = <i>Humanes Immundefizienz-Virus</i> ; <i>PNP</i> = <i>Polyneuropathie</i>	

Infektiös

Eine Vielzahl viraler oder bakterieller Infektionen wird mit peripheren Neuropathien assoziiert, wobei die genaue Pathogenese nicht immer bekannt ist. Es kommt sowohl zu direkten Schäden durch die Erreger als auch zu indirekten Schäden, beispielsweise im Rahmen schwerer Entzündungsreaktionen (Brizzi et al. 2014; De Freitas 2007). Über parasitär bedingte periphere Neuropathien ist wenig bekannt (Walker et al. 2005). Neuropathien, die während erregerbedingten Infektionen auftreten, jedoch auf die unerwünschte Arzneimittelwirkung des Therapeutikums zurückzuführen sind, werden der exogen toxischen Ätiologie zugeordnet.

Metabolisch

Metabolisch bedingte periphere Neuropathien treten aufgrund von pathologisch veränderten Stoffwechselwegen bei Funktionsstörungen von inneren Organen und endokrinen Drüsen auf. Im Vergleich zu den weniger gut erforschten und selteneren Formen bei einer Hypothyreose oder chronischen Urämie, sind periphere Neuropathien aufgrund eines Diabetes mellitus sehr häufig. Hierbei wird die langanhaltende Hyperglykämie als ursächlich für die Schäden an peripheren Nerven angesehen (Comi et al. 1998). Verschiedene Pathomechanismen sind erforscht, wobei die vermehrte Entstehung von freien Sauerstoffspezies im Vordergrund steht. Durch die Aktivierung des Polyol-Wegs als

alternativer Weg der Glukoseverwertung, kommt es verstärkt zu Bildung von freien Sauerstoffspezies sowie zu Veränderungen an der Zellmembran. Eine verminderte Nervenperfusion und zelluläre Dysfunktionen führen schließlich zur Schädigung peripherer Nerven (Schreiber et al. 2015; Singh et al. 2014). Zusätzlich kommt es durch nichtenzymatische Glykierungen von neuronalen Proteinen zur Bildung von „Glykierten Endprodukten“. Diese führen ebenfalls zu einer gesteigerten Bildung von freien Sauerstoffspezies (Comi et al. 1998; Kaur et al. 2011).

Immunvermittelt

Bei immunvermittelten peripheren Neuropathien richten sich autoimmune Reaktionen gegen Strukturen des peripheren Nervensystems. Zellulär können T-Lymphozyten neuronale Strukturen selbst oder indirekt durch Rekrutierung von Makrophagen angreifen, während humoral autoreaktive Antikörper durch B-Lymphozyten produziert werden. Die genauen Pathomechanismen sind jedoch noch nicht geklärt (Bourque et al. 2015). Das bekannteste Beispiel für immunvermittelte periphere Neuropathien ist das Guillain-Barré-Syndrom, meist ausgelöst durch eine erregerbedingte Infektion (Berlit 2011).

Vaskulär/ischämisch

Periphere Neuropathien bei denen es im Zuge von metabolischen, immunvermittelten und entzündlichen Prozessen zu vaskulären Schäden kommt, werden auch als eigenständige Gruppe zusammengefasst. Hierzu gehören ebenfalls periphere Gefäßverschlüsse, die aufgrund von Ischämien neuronale Schäden verursachen. Ein Beispiel dafür ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (Nukada et al. 1996).

Exogen toxisch

Bei exogen toxischen Neuropathien kommt es nach Aufnahme von spezifischen Substanzen zu neuronalen Schäden, wobei die neurotoxische Wirkung von den jeweiligen Substanzen selbst oder ihren Metaboliten ausgeht. Hierbei steht besonders die toxische Wirkung von Alkohol/Acetaldehyd bei chronischem Alkoholabusus sowie einer Vielzahl an Medikamenten und Umweltgiften im Vordergrund (Sommer et al. 2018). Als Beispiele für neurotoxische Medikamente sind verschiedene Chemotherapeutika sowie antiretrovirale und antibakterielle Medikamente zu nennen (Brizzi et al. 2014; Hacke 2016).

Nutritiv

Verschiedene Vitamine sind für die Funktion und den Erhalt von peripheren Nerven von Bedeutung. Eine unzureichende Nahrungsaufnahme dieser Vitamine resultiert in einem Vitaminmangel und wird mit der Entstehung von peripheren Neuropathien assoziiert (Hammond et al. 2013). Neben einer unzureichenden Nahrungsaufnahme existieren viele Ursachen für Vitaminmangelzustände. Die Bedeutung eines Mangels an Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ für die Entstehung peripherer Neuropathien wird unter **Punkt 3.2** ausführlich besprochen.

Paraproteinämisch/paraneoplastisch

Zu paraproteinämischen Neuropathien kommt es bei einer Reihe von Krankheiten, bei denen es aufgrund einer abnormalen Proliferation von B-Lymphozyten beziehungsweise Plasmazellen zur Produktion von monoklonalen Antikörpern kommt, die sich in den Strukturen peripherer Nerven ablagern und deren Funktionalität beeinflussen (Rison et al. 2016). Bei paraneoplastischen Polyneuropathien kommt es zu Schäden peripherer Nervenstrukturen, die durch eine Immunreaktionen des Körpers gegen die eigentliche Neoplasie verursacht werden. Dies wird als Remote-Effekt bezeichnet. Ursächlich hierfür sind bestimmte Antigene des Tumors, die Ähnlichkeiten mit körpereigenen neuronalen Strukturen aufweisen. Abzugrenzen hiervon sind Schäden durch eine direkte Tumordinfiltration oder endogen toxische Chemotherapeutika (Giometto et al. 2012; Hacke 2016).

Mechanisch

Zu mechanisch bedingten Neuropathien kommt es durch eine Vielzahl von traumatischen Ereignissen. Hierbei kommt es zu Kompressionen, Durchtrennungen oder Dehnungen von peripheren Nerven (Borsook et al. 2013). Auch ein primär metabolischer Prozess, der eine Ödembildung im umgebenden Gewebe bewirkt, kann zur Schädigung führen (Padua et al. 2001).

Hereditär

Im Gegensatz zu den bisher genannten erworbenen Neuropathien kommt es bei hereditären Formen zur Vererbung von Mutationen auf spezifischen Genen. Ein Vielzahl dieser Neuropathie-Gene sind bekannt, deren Unversehrtheit für die Struktur und Funktionalität von peripheren Nerven von Bedeutung ist und die in mutierter Form zu neuronalen Schäden führen (Eggermann et al. 2018). Periphere Neuropathien, die im Zuge einer vererbten Systemerkrankung auftreten, beispielsweise bei der Porphyrie oder Amyloidose, werden ebenfalls zu den hereditären Formen gezählt (Sitzer et al. 2018).

3.1.3.5 Art der neurologischen Schädigung

Mittels elektrophysiologischen Untersuchungen kann überprüft werden, ob es sich um einen axonalen und demyelinisierenden Nervenschaden handelt, wobei die genaue Einteilung aufgrund von Mischtypen nur selten möglich ist (Azhary et al. 2010). So beobachtet man in der Elektroneurographie bei axonalen Schäden normale oder nur wenig verzögerter Nervenleitgeschwindigkeiten, wohingegen es bei demyelinisierenden Schäden zu deutlich herabgesetzten Nervenleitgeschwindigkeiten kommen kann (Heuß et al. 2019). Eine Besonderheit stellen Small-Fiber-Neuropathien dar. Hierbei sind ausschließlich A δ - und C-Fasern betroffen, wohingegen größere Nervenfasern in peripheren Nerven nicht beschädigt sind. Somit lässt sich in der elektrophysiologisch keine Pathologie erkennen und eine Stanzbiopsie der Haut ist erforderlich, um die Diagnose einer Small-Fiber-Neuropathie zu stellen (Sitzer et al. 2018).

3.1.4 Neuropathischer Schmerz

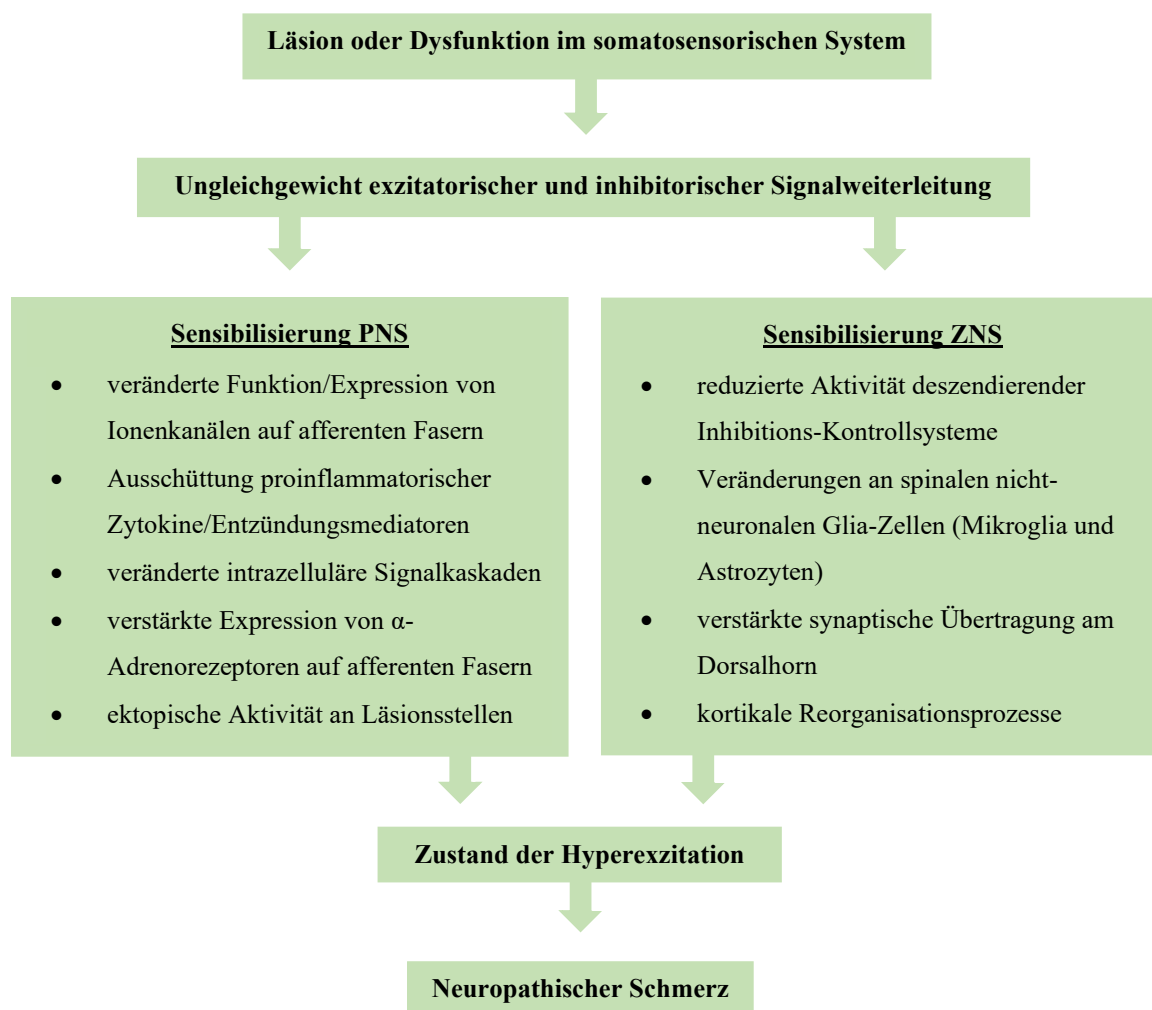
Ein häufig verwendeter Begriff im Zusammenhang mit neuropathischen Erkrankungen ist der neuropathische Schmerz. Diese Schmerzen werden definiert als Folge einer Läsion oder Fehlfunktion des somatosensorischen Systems (Colloca et al. 2017; Treede et al. 2008). Oft wird mit neuropathischen Schmerzen die Symptomatik von neuropathischen Erkrankungen zusammengefasst. Obwohl hierbei immer sensorische Befunde gemeint sind, existiert keine einheitliche Definition. Die meisten Autoren schließen in diese sowohl sensorische Positivsymptome (insbesondere spontan einschießende brennende Schmerzen und evozierte Allodynien) als auch sensorische Negativsymptome wie Taubheit und Sensitivitätsverluste mit ein (Cavalli et al. 2019; Schlereth 2019) (**Tab. 2**).

Mit einer Prävalenz von 7–10% der Bevölkerung liegen neuropathische Schmerzen im Bereich von peripheren Neuropathien (Colloca et al. 2017; Hughes 2002; Sommer et al. 2018). Als Ursache für neuropathische Schmerzen wird ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Signalweiterleitung im somatosensorischen peripheren und zentralen System angenommen, aus dem eine Hyperexzitation resultiert (Colloca et al. 2017). Erklärungen für die Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen stammen zum Großteil aus Tiermodellen, jedoch sind auch humane Studien immer häufiger Gegenstand aktueller Forschung (Cavalli et al. 2019; Nickel et al. 2012). **Abb. 2** fasst diese Erkenntnisse zusammen.

3.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik peripherer Neuropathien umfasst eine ausführliche Anamneseerhebung, klinisch-neurologische Untersuchungen, ein Standardlabor sowie einen Nachweis für eine gestörte Nervenfunktion mittels elektrophysiologischer Untersuchungen (Baron 2006; Diener et al. 2012). Zu Beginn sollte die Identifizierung von möglichen Grunderkrankungen erfolgen. Anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und Standardlabor lassen sich häufige Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus und Alkoholabusus erkennen, jedoch kann die tatsächliche Ätiologie dadurch auch verdeckt werden (Heuß et al. 2019). Anhaltspunkte für die Anamnese und klinische Tests sind in **Tab. 2** nachzulesen. Ist die Ätiologie dadurch nicht feststellbar oder haben sich erste abklärungswürdige Hinweise ergeben, erfolgt weitere Zusatzdiagnostik. Diese kann aus einem erweiterten Labor (z.B. Antikörper-Suchtests, Vitamin- und Hormonstatus, Toxikologie, Liquoranalytik), genetischen Tests, bildgebender Diagnostik und Biopsien von Haut, Nerven und Muskeln bestehen (Masuhr et al. 2013; Misra et al. 2008; Schreiber et al. 2015).

Abb. 2: Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen



In Anlehnung an Baron 2000; Colloca et al. 2017; Nickel et al. 2012; Treede et al. 2008; *PNS* = *peripheres Nervensystem*; *ZNS* = *zentrales Nervensystem*

3.1.6 Therapie

Die Therapie peripherer Neuropathien beginnt mit der Behandlung der Grunderkrankung, soweit diese durch diagnostische Maßnahmen bekannt ist. Bei diabetischen Neuropathien sollte initial eine Änderung der Lebensgewohnheiten angestrebt werden (z.B. Gewichtsreduktion und Ernährungsumstellung) und gegebenenfalls eine medikamentöse Blutzuckereinstellung erfolgen (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012). Alkoholkarenz und eine ausreichende Vitaminsubstitution sind bei alkoholischen und nutritiv bedingten Neuropathien indiziert (Chopra et al. 2012). Bei infektiösen Formen steht die Erregerbekämpfung mit Antibiotika und Virostatika im Vordergrund, bei immunvermittelten und vaskulären Formen eine geeignete Immunmodulation (Blaes 2015; Brizzi et al. 2014). Exogen-toxische Neuropathien werden durch die Beendigung der Exposition zum schädlichen Agens und eine eventuelle Giftelemation im Organismus therapiert (Hacke 2016). Dringend benötigte,

jedoch neurotoxisch wirkende Medikamente sollten in ihrer Dosis reduziert und das Therapieschema umgestellt werden (Sitzer et al. 2018). Im Zuge mechanischer Neuropathien können invasive Eingriffe für eine Entlastung der neuronalen Strukturen nötig sein (Eroğlu et al. 2018). Kausale Therapiemöglichkeiten für hereditäre Neuropathien sind zur Zeit nicht vorhanden und werden in klinischen Studien erforscht (Eggermann et al. 2018; Sitzer et al. 2018).

In den meisten Fällen führt die Behandlung der Grunderkrankung nur zu einer unzureichenden Verbesserung und eine zusätzliche Schmerztherapie wird eingeleitet (Azhary et al. 2010). Aufgrund von Nebenwirkungen bei langfristiger Einnahme und unzureichender Evidenz sind häufig verwendete Nicht-Opioide-Analgetika wie NSAIDs oder Paracetamol bei neuropathischen Schmerzen nicht zu empfehlen (Baron 2006; Schlereth 2019). Die medikamentöse Therapie ist mit den in **Tab. 5** aufgeführten Medikamenten einzuleiten.

Tab. 5: Medikamentöse Therapie bei neuropathischen Schmerzen

Systemische Therapie

Erste Wahl

- Antikonvulsiva: Gabapentin und Pregabalin
- Antidepressiva: Trizyklische Antidepressiva, Duloxetin (SSNRI)

Einzelfallprüfung oder Off-Label-Use

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin
- Antidepressiva: Venlafaxin (SSNRI)

Dritte Wahl

- Schwachpotentes Opioide + SSNRI: Tramadol
- Hochpotente Opioide
- Cannabinoide

Topische Therapie

Erste Wahl

- Lidocain-Pflaster (5%)
- Capsicain-Pflaster (8%); auch zweite Wahl bei jeglichen neuropathischen Schmerzen

Dritte Wahl

- Botulinumtoxin

In Anlehnung an Schlereth 2019; SSNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Unter Berücksichtigung der zum Teil starken Nebenwirkungsprofile erfolgt zu Beginn eine Mono- und gegebenenfalls Kombinationstherapie mit Erstwahl-Medikamenten. Bei unzureichender Wirkung können im Einzelfall Medikamente im Off-Label-Use angewendet werden. Als höchste Eskalationsstufe stehen Drittwahl-Medikament zur Verfügung (Schlereth 2019). Das allgemeine Therapiekonzept sollte multimodale und interdisziplinäre Ansätze verfolgen. Dabei können auch ergo-, physio-, und psychotherapeutische Behandlungen in Betracht gezogen werden (Baron 2006; Sommer et al. 2018).

3.2 B-Vitamine

B-Vitamine stellen eine für den menschlichen Organismus essenzielle Stoffgruppe dar und werden unter dem Begriff des Vitamin B-Komplex zusammengefasst. Als Cofaktoren werden sie für eine Vielzahl biochemischer Reaktionen im Energiemetabolismus benötigt. Zu den acht wasserlöslichen B-Vitamin gehören Thiamin (B₁), Riboflavin (B₂), Niacin (B₃), Pantothersäure (B₅), Pyridoxin/Pyridoxamin/Pyridoxal (B₆), Biotin (B₇), Folsäure (B₉) und Cobalamin (B₁₂) (Martin et al. 2016). Obwohl der Vitamin-Komplex eine Gruppe von heterogenen Stoffen bezeichnet, wird dieser häufig mit der Funktionalität des Nervensystems in Verbindung gebracht, weshalb die Vitamine auch als neurotrop gelten (Calderón-Ospina et al. 2020).

Es existieren verschiedene neurologische Krankheitsbilder, die mit einem Mangelzustand dieser Vitamine assoziiert werden. Hierzu werden auch neuropathische Erkrankungen und bestimmte Schmerzzustände gezählt. In vielen Fällen kann unter Vitaminsubstitution eine Rückbildung der Symptomatik beobachtet werden (Gazoni et al. 2016; Hammond et al. 2013; Heinrich et al. 2014). Aufgrund der kostengünstigen und guten Verfügbarkeit besteht der Ansatz, den Vitaminkomplex als Add-On-Therapie oder eingeständiges Therapeutikum zu etablieren. Viele klinische Studien wurden und werden dazu durchgeführt, jedoch ist die Evidenzlage nicht eindeutig geklärt (Ang et al. 2008). In den Empfehlungen zur Behandlung von peripheren Neuropathien und anderen schmerzhaften Zuständen spiegelt sich der Einsatz von B-Vitaminen nicht wieder (Anekar et al. 2020; Becker et al. 2013; Schlereth 2019).

In Zusammenschau der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse, ist besonders das neuroprotektive Potential der für den Menschen essentiellen Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ von Interesse, zumal eine Supplementation dieser Vitamine zur Verbesserung der neurologischen Funktion führen kann, ohne dass überhaupt ein Mangelzustand besteht (Calderón-Ospina et al. 2020). Nachfolgend werden diese drei Vitamine genauer besprochen. Neben allgemeinen Informationen wird gezielt auf die Funktion der Vitamine im Nervensystem und auf die potenziellen Pathomechanismen im Rahmen eines Vitaminmangels eingegangen, die zu neurologischen Symptomen und Schmerzen führen können.

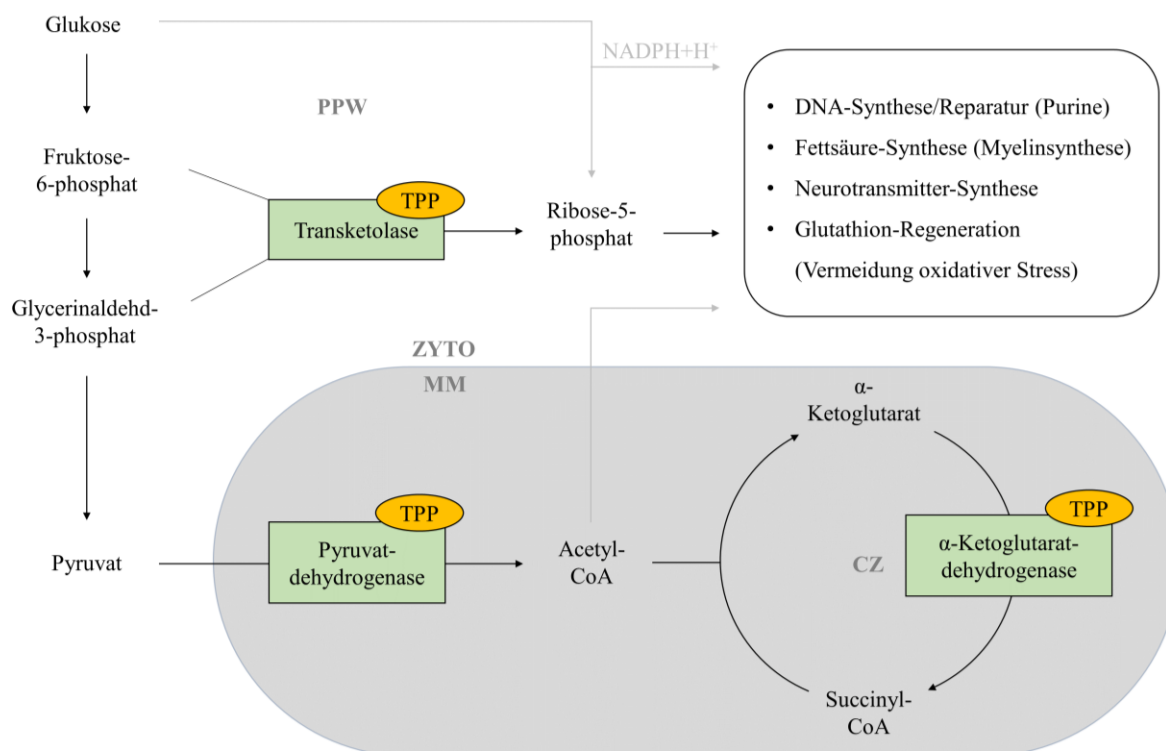
3.2.1 Vitamin B₁

Vitamin B₁, auch Thiamin genannt, ist ein für den Menschen essenzielles wasserlösliches und hitzeinstabiles Vitamin, dass besonders in Fleisch-, Fisch- und Vollkornprodukten sowie in Innereien oder Nüssen vorkommt (Kerns et al. 2015). Das Molekül besteht aus einem Pyrimidin- und Thiazolring (Karlson et al. 2005). Bei einer suffizienten Versorgung beträgt die Gesamtmenge an Thiamin im Körper 25-30 mg. Es wird in der Leber gespeichert und die Vorräte reichen ohne externe Zufuhr ca. 18 Tage. Für Erwachsene wird eine Tagesdosis von 1,0-1,2 mg empfohlen (Martel et al. 2020; Pourhassan et al. 2018).

Die Absorption des Vitamins kann durch andere Nahrungsmittelbestandteile reduziert werden und erfolgt im Dünndarm, vor allem im Duodenum und Jejunum. Da nur natives Thiamin absorbiert werden kann, muss phosphoryliertes Thiamin zuerst luminal dephosphoryliert werden. Die Absorption erfolgt bei niedrigen Konzentrationen aktiv durch einen natriumabhängigen Transport, bei hohen Konzentrationen durch passive Diffusion (Stahl et al. 2008). Im Blut kann Thiamin in freier oder ein- bis dreifach phosphorylierter Form vorliegen. Das zweifach phosphorylierte Thiamindiphosphat (TDP), synonym auch Thiaminpyrophosphat (TPP), ist die metabolisch aktive Form. In den Erythrozyten gespeichert macht es ca. 80% des im Blut vorhandenen Thiamins aus (Whitfield et al. 2018).

TPP stellt einen essenziellen Bestandteil des zellulären Energiemetabolismus dar. Als Cofaktor dreier wichtiger Schlüsselenzyme bestimmt es maßgeblich die Umwandlung von Glucose in energiereiche Substrate, die für die ATP-Produktion des Organismus benötigt werden. Die drei Enzyme sind der Pyruvatdehydrogenase-Komplex der Glykolyse, der α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex im Citratzyklus sowie die Transketolase im Pentosephosphatweg (Calderón-Ospina et al. 2020). TPP ist zusätzlich an einer funktionierenden Myelin-Synthese, der Regeneration des antioxidativ wirkenden Glutathions und der Synthese von verschiedenen Neurotransmittern beteiligt (Martel et al. 2020). Alle genannten Vorgänge lassen somit auf eine neuroprotektive Wirkung von Vitamin B₁ schließen. Die biochemischen Reaktionen sind in **Abb. 3** zusammengefasst.

Abb. 3: Thiaminpyrophosphat (B₁) als Cofaktor



In Anlehnung an Bjørke Monsen et al. 2003; Calderón-Ospina et al. 2020; Heinrich et al. 2014; Klein Geltink et al. 2019; CZ = Citratzyklus; MM = Mitochondrienmatrix; NADPH+H⁺ = Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (reduziert); PPW = Pentosephosphatweg; TPP = Thiaminpyrophosphat; ZYTO = Zytosol

Die klinischen Erscheinungsformen eines Thiamin-Mangels werden unter dem Begriff der Beriberi zusammengefasst. Bei der feuchten Beriberi ist vor allem das kardiovaskuläre System betroffen, z.B. in Form von peripheren Ödemen oder einer Myopathie. Bei der trockenen Beriberi kommt es zu peripheren Neuropathien (Shible et al. 2019). Ein weiteres Krankheitsbild ist die Wernicke-Enzephalopathie. Diese schließt sich häufig an die trockene Beriberi an und zeichnet sich durch degenerative Prozesse im Gehirn aus, die grundsätzlich reversibel sind. Zu beobachten sind Störungen der Okulomotorik, Ataxien und Verwirrheitszustände (Galvin et al. 2010). Das Korsakow-Syndrom hingegen äußert sich durch irreversible Konfabulationen, Amnesien und Gangstörungen und tritt häufig im Zuge einer unbehandelten Wernicke-Enzephalopathie auf. Zusammen werden diese beiden Krankheitsbilder auch als Wernicke-Korsakoff-Syndrom bezeichnet (Akhouri et al. 2020). Da es häufig zu Überschneidungen der verschiedenen Krankheitsbilder kommt, spricht man allgemein auch von einer Thiamin-Mangel-Krankheit (Whitfield et al. 2018).

Ursächlich für einen Thiamin-Mangel kann ein Alkoholabusus sein, wobei es zu einer verminderten Aufnahme des Vitamins kommt. Zusätzlich wird die Verstoffwechselung und Speicherung von Thiamin in der Leber erschwert, wenn diese bereits von Leberzirrhose betroffen ist (Bémeur et al. 2014). Weitere Gründe für einen Thiamin-Mangel sind beispielsweise Mangelernährung, gastrointestinale Operationen, Malabsorptionssyndrome oder eine verstärkte Ausscheidung von Thiamin, beispielsweise bei Diuretika-Einnahme, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus (Kerns et al. 2015).

In der Praxis haben sich verschiedene Marker in der Diagnostik eines Vitamin B₁-Mangels etabliert, jedoch gibt es keinen einheitlichen Referenzwert. Zu den direkten Verfahren gehört die Bestimmung des Gesamt-Thiamins im Vollblut ($< 75 \text{ nmol/L}$) oder des TPP im Vollblut ($< 70 \text{ nmol/L}$) (Whitfield et al. 2018). Die TPP-Konzentration kann ebenfalls in den Erythrozyten, im Serum oder Plasma bestimmt werden. Zu den indirekten Verfahren gehört die Aktivitätsbestimmung der TPP-abhängigen α -Transketolase in den Erythrozyten (α -ET) die als Index angegeben wird (α -ET-Index $\geq 1,15$ oder 15%) (Turck et al. 2016).

Je nach Symptomatik unterscheiden sich die Angaben für die Dosierung und Darreichungsform für eine Vitamin B₁-Therapie. Die WHO empfiehlt bei einem geringen Mangel 10 mg/Tag oral für eine Woche, gefolgt von 3-5 mg/Tag oral für mindestens 6 Wochen. Bei einem schweren Mangel sollte initial zusätzlich eine einmalige erhöhte Dosis von 50-100 mg i.v. verabreicht werden (WHO 1999). Bei akuten Behandlungen sollte eine parenterale Gabe bevorzugt werden, besonders für die Therapie der Wernicke-Enzephalopathie, bei der initial noch höhere Dosen zum Einsatz kommen (Galvin et al. 2010). Eine Toxizität von Thiamin konnte für die herkömmlichen Dosierungen nicht nachgewiesen werden. Vereinzelt wurden toxische Effekte für Tagesdosierungen im Grammbereich beschrieben (Marshall et al. 2014).

3.2.2 Vitamin B₆

Vitamin B₆ bezeichnet eine Gruppe von Verbindungen, die als Grundgerüst einen Pyridinring besitzen, wobei sich die einzelnen Verbindungen in der Restgruppe der vierten Position des Pyridins unterscheiden. Je nachdem, ob es sich um eine Methylamin-, Hydroxymethyl- oder Aldehydgruppe handelt, unterscheidet man in Pyridoxamin, Pyridoxin oder Pyridoxal. Im menschlichen Körper bildet die phosphorylierte Form des Pyridoxals, Pyridoxalphosphat (PLP), die aktive Form des Vitamins (Parra et al. 2018). Für Erwachsene wird eine tägliche Aufnahme von 1,0-1,7 mg des essenziellen und wasserlöslichen Vitamins empfohlen. In besonders hohen Konzentrationen kommt es in Fisch- und Fleischprodukten, Nüssen und Hülsenfrüchten vor (Brown et al. 2020).

Die Absorption von Vitamin B₆ erfolgt im Jejunum und Ileum. Im Darmlumen wird das Vitamin vor Absorption dephosphoryliert und von anderen Molekülen abgespalten. Zu resorbierendes Pyridoxin stammt dabei vor allem aus pflanzlichen Nahrungsbestandteilen, Pyridoxal und Pyridoxamin aus tierischen. Die dephosphorylierten Vitamin B₆-Formen gelangen vor allem durch passive Diffusion in die Enterozyten (Dalto et al. 2017). Im Leberparenchym entstehen erneut phosphorylierte Derivate, die in den großen Blutkreislauf freigesetzt werden. Im Blutplasma werden diese an Albumin gebunden oder in den Erythrozyten an Hämoglobin gebunden transportiert. Insgesamt werden dann ca. 80-90% der Gesamtmenge des Vitamins im Muskel an die Glykogenphosphorylase gebunden (Elmadfa et al. 2019). Eine besondere Bedeutung kommt PLP bei der Entstehung von Einkohlenstoff-Überträgern (C₁-Überträger) zu. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Umwandlung von Homocystein (HCY) in Methionin. Aus dieser Aminosäure entsteht S-Adenosylmethionin (SAM). Dieses Molekül stellt den universellen Methyl-Donator im Metabolismus dar und ist für eine Vielzahl von biochemischen Reaktionen erforderlich, beispielsweise für die Hormon- oder Proteinbiosynthese (Calderón-Ospina et al. 2020). Da die Reaktion von HCY zu Methionin auch auf Vitamin B₁₂ als Cofaktor angewiesen ist, besteht hier eine enge Verbindung zwischen den beiden Vitaminkreisläufen (**Abb. 4**). Zusätzlich werden C₁-Überträger für die Purin- und teilweise für die Pyrimidin-Synthese benötigt und haben damit einen entscheidenden Einfluss auf die Synthese der DNA und Reparaturmechanismen neuronaler Strukturen (Shuvalov et al. 2017). Ein weiterer Erklärungsansatz für die neuronale Bedeutung des Vitamins sind PLP-abhängige Enzyme der Myelin- und Neurotransmittersynthese (Dalto et al. 2017; Lowther et al. 2010). Ein niedriger Vitamin B₆-Spiegel steigert zusätzlich die Umwandlung von HCY in S-Adenosylhomocystein (SAH), womit verschiedene Methylierungs-Reaktionen durch SAM eingeschränkt werden. Bezogen auf die Funktion und den Erhalt von Nervenstrukturen wird eine Hyperhomocysteinämie oder die Akkumulation von SAH in Kombination mit einem Mangel an Vitamin B₆ für neurotoxische Effekte verantwortliche gemacht (Obeid et al. 2006; Parra et al. 2018).

Ein Vitamin B₆-Mangel kann sich bei älteren Menschen durch eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, Alzheimer-Demenzen, kardiovaskuläre Ereignisse und Krebserkrankungen äußern (Spinneker et al. 2007). Bei Neugeborenen und jüngeren Patienten wird ein Mangel des

inhibitorisch wirksamen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) für ein verstärktes Auftreten von Krampfanfällen verantwortlich gemacht. Zudem werden Hauterosionen, Lippenentzündungen, Zungenatrophien und mikrozytäre Anämien mit einem B₆-Mangel assoziiert (Parra et al. 2018; Tong 2014).

Die Gründe für einen Mangel an Vitamin B₆ sind vielfältig. Ursächlich können eine Mangelernährung im Rahmen eines Alkoholabusus oder eine durch Zöliakie bedingte Malabsorption sein (Henry et al. 2002). Bei Dialysepatienten kann eine verstärkte Eliminierung des Vitamins aus dem Organismus den Mangel auslösen. Zudem sind verschiedene Medikamente bekannt (z.B. das Tuberkulosemedikament Isoniazid), die den Metabolismus des Vitamins beeinflussen. Eine Inaktivierung des Vitamins kann ebenfalls durch die Akkumulierung von bestimmten Substanzen bewirkt werden, die im Rahmen von angeborenen Stoffwechselstörungen anfallen (z.B. bei einer Hyperprolinämie) (Clayton 2006).

Für die Diagnostik eines Vitamin B₆-Mangels wird der Einsatz von mehr als einem direkten oder indirekt-funktionellen Vitaminmarker empfohlen. Bei der Bestimmung konzentriert man sich häufig auf die Messung des PLP-Spiegels, da es im Plasma die größte B₆-Fraktion ausmacht. Auch Pyridoxal (PL) kann als zweitgrößte Fraktion im Plasma bestimmt werden. Die kleinste Plasmafraktion, Pyridoxinsäure (PA), wird über den Urin ausgeschieden und kann ebenfalls bestimmt werden (Ueland et al. 2015). Die Aussagekraft der beschriebenen Serum-Marker kann stark durch zusätzliche Faktoren beeinflusst werden. So wird der PLP-Spiegel beispielsweise durch Entzündungen, Alkoholkonsum und die Albuminkonzentrationen im Serum beeinflusst (Chiang et al. 2005). Für die direkten Marker gelten die folgenden Referenzwerte als ungefähre Indikator für einen Vitaminmangel: Plasma-PLP $\leq$ 20-30 nmol/L, Plasma-PL $<$ 5 nmol/L und Urin-PA $\leq$ 3 μ mol/L im 24-Stunden-Urin. Als indirekt-funktioneller Marker eignet sich die Aktivitätsbestimmung der erythrozytären Aspartat-Aminotransferase (EAST-Index $>$ 1,6) (Spinneker et al. 2007; Vasilaki et al. 2008). Weniger häufig werden als indirekte Vitaminmarker auch Metabolite verwendet, deren Konzentration im Plasma durch PLP-abhängige Enzyme beeinflusst werden (z.B. Serin, Glycin und Cystathionin) (Lamers et al. 2009) (**Abb. 4**).

Die Substitutionstherapie eines Vitamin B₆-Mangels erfolgt in der Regel oral, kann jedoch in akuten Situationen, z.B. bei Krampfanfällen, auch intravenöse erfolgen. Die Tagesdosierungen reichen je nach Symptomausprägung von 25 bis 600 mg (Brown et al. 2018). Von besonderem Interesse ist die potenziell neurotoxische Wirkung des Vitamins in hohen Dosierungen. Diese manifestiert sich als neurologische Symptomatik, die einem Vitamin B₆-Mangel ähnelt. Eine einheitliche Meinung zu den genauen Dosierungen, ab denen eine Toxizität auftritt, besteht jedoch nicht. Bei den meisten Berichten treten die Symptome nach einer monatelangen und hochdosierten Therapie auf. Eine Überdosierung durch Vitamin B₆-haltige Lebensmittel ist nicht möglich, jedoch durch freiverkäufliche Nahrungsergänzungsmittel (Hammond et al. 2013; Parra et al. 2018).

The diagram illustrates the Methionine Cycle and its connections to other metabolic pathways. At the center is the **Methionin-Synthase** enzyme, which is regulated by **M-CBL** (Methionine-Adenosyltransferase Cofactor B). This enzyme catalyzes the conversion of **Methionin** to **SAM** (S-adenosylmethionine) and **HCY** (homocysteine). **SAM** is a methyl donor for various biological processes, including **Membranlipide** synthesis, **Neurotransmitter-Synthese (Adrenalin, ...)**, and **Genregulation**. **HCY** is converted to **Cystathionin** by the enzyme **PLP** (Pyridoxal phosphate). **Cystathionin** is then converted to **THF** (tetrahydrofolate) by the enzyme **PLP**. **THF** is a cofactor for **Serin-Hydroxy-Methyltransferase**, which converts **Serin** and **Glycin** to **Methylen-THF**. **Methylen-THF** is a cofactor for **DNA-Synthese**, specifically for the synthesis of **Purine (Guanin + Adenin)** and **Pyrimidine (Thymidin)**. **Methylen-THF** is also converted to **Methyl-THF**, which is a cofactor for **Methionin-Synthase**. **Methyl-THF** is also converted to **THF** by the enzyme **PLP**. **THF** is a cofactor for **Serin-Hydroxy-Methyltransferase**, which converts **Serin** and **Glycin** to **Methylen-THF**. **THF** is also a cofactor for **Proteinbiosynthese**.

In Anlehnung an Bjørke Monsen et al. 2003; Calderón-Ospina et al 2020; Heinrich et al. 2014; *HCY* = Homocystein; *M-CBL* = Methylcobalamin; *PLP* = Pyridoxalphosphat; *SAM* = S-Adenosylmethionin; *SAH* = S-Adenosylhomocystein; *THF* = Tetrahydrofolat

Das wasserlösliche Vitamin B₁₂ besteht aus einem ringförmigen Corrin-Grundgerüst in dessen Zentrum ein Cobalt-Atom an fünf Stickstoffatome und einen weiteren austauschbaren Liganden gebunden ist. Synonym wird daher der Begriff Cobalamin verwendet (Mathews et al. 2007). Je nachdem, welche Restgruppe als sechster Ligand an das Cobalamin gebunden ist, unterscheidet man zwischen enzymatisch aktiven und inaktiven Formen. Die beiden enzymatisch aktiven Formen sind Methyl- und 5'-Desoxyadenosylcobalamin. Hydroxycobalamin und das synthetisch erzeugte Cyanocobalamin hingegen sind inaktive Vorstufen und müssen im Organismus zunächst in enzymatisch aktive Formen überführt werden. (O'Leary et al. 2010; Obeid et al. 2015)

Der menschliche Organismus ist auf eine externe Zufuhr des Vitamins angewiesen. Da es in der Natur nur in tierischen Produkten vorkommt, ist das Risiko für einen Vitaminmangel bei rein veganer Ernährung daher besonders hoch und eine Substitutionstherapie sollte eingeleitet werden (Woo et al. 2014). Für Erwachsene wird eine tägliche Aufnahme von 4,0 µg empfohlen und gespeicherte Gesamtmenge im Körper beträgt 3-5 mg. Somit können die Speicherreserven mitunter länger ausreichen (EFSA Panel 2015; Hacke 2016).

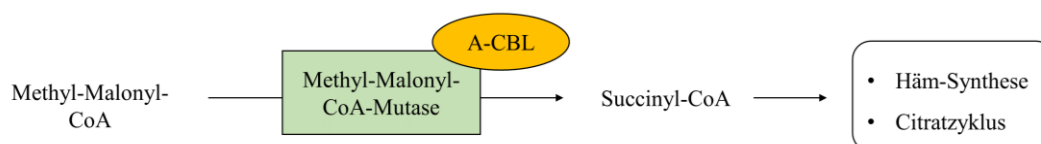
Vitamin B₁₂ wird im Magen durch Magensäure und Enzyme von den Nahrungsbestandteilen gelöst und nach Bindung an das Transportprotein Haptocorrin (Transcobalamin I) ins Duodenum transportiert. Hier

erfolgt eine Freisetzung des Vitamins durch pankreatische Enzyme und eine erneute Komplexbildung mit dem Glykoprotein Intrinsic Factor. Dieser Komplex kann im terminalen Ileum resorbiert werden. (Kozyraki et al. 2013). In den Enterozyten wird das Vitamin an das Transportprotein Transcobalamin II gebunden. Circa 20% des Gesamt-Cobalamins im Körper zirkulieren an Transcobalamin II gebunden im Serum. Dieser Komplex wird als Holotranscobalamin (HoloTC) bezeichnet. Der restliche Anteil wird an Haptocorrin gebunden und hauptsächlich in der Leber gespeichert (Quadros et al. 2013).

Methylcobalamin wird als Cofaktor bei der zytosolischen Remethylierung von HCY zu Methionin benötigt. Methionin ist als essentielle Aminosäure wichtig für die Proteinbiosynthese und kann, in S-Adenosylmethionin (SAM) umgewandelt, Methyl-Donator für viele weitere biochemische Reaktionen sein (Calderón-Ospina et al. 2020). Auf die hier vorliegende enge Verbindung zum Vitamin B₆-Metabolismus wurde bereits unter **Punkt 3.2.2** hingewiesen. Durch einen Methylcobalamin-Mangel sinkt die Remethylierungsrate von HCY zu Methionin und es kommt zur Hyperhomocysteinämie. Ein Mangel an 5'-Desoxyadenosylcobalamin bewirkt die Akkumulation von Methylmalonyl-CoA. Dieses wird verstärkt zu Methylmalonsäure (MMA) hydrolysiert (Bjørke Monsen et al. 2003). Folglich sind erhöhte HCY- und MMA-Spiegel im Plasma wichtige Marker für die Diagnostik eines Vitamin B₁₂-Mangels (**Abb. 4**). 5'-Desoxyadenosylcobalamin hingegen ist als Cofaktor an der mitochondrialen Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA beteiligt. Succinyl-CoA wird im Citratzyklus oder bei der Porphyrin-Synthese als Substrat benötigt (Burch et al. 2018; Takahashi-Iñiguez et al. 2012) (**Abb. 5**).

Abb. 5: 5'-Desoxyadenosylcobalamin (B₁₂) als Cofaktor

Mitochondrienmatrix



In Anlehnung an Bjørke Monsen et al. 2003; Burch et al. 2018; Calderón-Ospina et al. 2020; Takahashi-Iñiguez et al. 2012; *A-CBL = 5'-Desoxyadenosylcobalamin*

Klinisch kann eine Mangelversorgung mit Vitamin B₁₂ durch eine Vielzahl von Symptomen in Erscheinung treten. Diese können von leichter Müdigkeit bis hin zu schweren neurologischen Schäden reichen, wobei die genaue Pathogenese nicht immer eindeutig geklärt ist. Hämatologisch kommt es häufig zu megaloblastären Anämien, verminderten Haptoglobin- sowie gesteigerten Retikulozyten-Konzentrationen (Langan et al. 2017). Gastrointestinal kann sich ein Mangel z.B. durch Diarrhoen, Anorexie oder eine Glossitis äußern. Auch die Haut kann in Form von Hyperpigmentierung oder auffallender Blässe betroffen sein (Demir et al. 2013). Neuropsychiatrische Symptome wie Antriebslosigkeit, Depressionen, Psychosen und Demenz sind zu beobachten (Tufan et al. 2012). Im

zentralen Nervensystem kann ein Vitamin B₁₂-Mangel zu Demyelinisierungen des Rückenmarks führen, die als Funikuläre Myelose beschrieben werden. Sensibilitätsverluste, ein vermindertes Vibrations- und Lageempfinden sowie Gangunsicherheit können die Folge sein. Treten zusätzlich Schmerzen und ein vermindertes Temperaturempfinden auf, sollte an die Beteiligung von peripheren Nerven gedacht werden. Oft ist nicht eindeutig zu erkennen, ob die Nervenschädigung zentral oder peripher vorliegt (Berlit 2011).

Vitamin B₁₂ wird dementsprechend eine entscheidende Rolle für die Funktionalität von peripheren und zentralen Nerven zugewiesen. Es wird vermutet, dass eine niedrige Syntheserate des Methyl-Donators SAM, eine Homocysteinämie sowie ein erhöhter Spiegel an MMA zu Myelinschäden und einer verminderten Neurotransmitter-Synthese führen (Calderón-Ospina et al. 2020; Gröber et al. 2013).

Als Ursache für einen Vitamin B₁₂-Mangel sind Mangelernährung, Malabsorption, autoimmune Prozesse wie der perniziöse Anämie oder operativen Eingriffe am GI-Trakt zu nennen (Hammond et al. 2013). Diskutiert wird zudem ein medikamenteninduzierter Mangel durch Metformin oder Protonenpumpenhemmer sowie ein verstärkter Verbrauch bei oxidativem Stress (van de Lagemaat et al. 2019; Miller 2018).

Der untere Referenzwert der Vitamin B₁₂-Gesamtkonzentration wird häufig mit ca. 200 ng/L angegeben (Grzybowski 2014). Diese kostengünstige Bestimmung weist jedoch nur eine geringe Sensitivität und Spezifität auf und erniedrigte Werten sind mitunter erst bei fortgeschrittener Symptomatik zu beobachten. Für die Prävention eines symptomatisch-manifesten Vitamin B₁₂- Mangels ist die Bestimmung der Gesamtkonzentration somit ungeeignet (Herrmann et al. 2008). HoloTC hingegen gilt als früher diagnostischer Marker. Ein niedriger Spiegel weist auf eine negative Vitamin B₁₂-Bilanz hin und kann auch bei fehlender Symptomatik einen sich entwickelnden Vitaminmangel vermuten lassen, jedoch wird die alleinige Verwendung dieses Markers nicht empfohlen (Golding 2016; Serefhanoglu et al. 2008). Eine Hyperhomocysteinämie und erhöhte MMA-Spiegel lassen sich auch durch eine Vielzahl von anderen Gründen erklären und sollten im Rahmen der Diagnostik abgeklärt werden (z.B. Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Rauchen oder hohes Lebensalter) (Bjørke Monsen et al. 2003). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diagnostik eines Vitamin B₁₂-Mangels vorzugsweise mit der Bestimmung von HoloTC beginnt, dem sich gegebenenfalls eine MMA-Bestimmung anschließt (Herrmann et al. 2013).

Bei der Therapie eines Vitamin B₁₂-Mangels steht die orale, subkutane oder intramuskuläre Applikation im Vordergrund. Ein allgemeiner Konsens über die am besten geeignete Substitutionsform des Cobalamins besteht nicht (Obeid et al. 2015; Paul et al. 2017). Für die Therapie werden Tagesdosen von 1000-2000 µg empfohlen, wobei über eine mögliche Überdosierung nichts bekannt ist (Allen 2012; Langan et al. 2017).

3.3 Schmerz

Schmerz bezeichnet klassischerweise die sensorische Wahrnehmung, die den Körper vor einer drohenden Gewebsverletzung warnt oder eine stattgehabte Schädigung signalisiert. Diese Schmerzdefinition wurde bis heute vielfach modifiziert und sieht eine Unterteilung in verschiedene Schmerzformen vor. Somit wird eine Aussage über die jeweilige Pathogenese möglich und es lassen sich Schmerzen abgrenzen, die nicht durch reine Gewebsschäden zu erklären sind (Kröner-Herwig et al. 2004).

Als erste Schmerzform sind nozizeptive Schmerzen zu nennen. Sie werden durch die mechanische, thermische oder chemische Stimulation von Nozizeptoren ausgelöst. Je nach Gewebe, in dem sich die stimulierten Nozizeptoren befinden, spricht man von Oberflächenschmerz (kutane Nozizeptoren), Tiefenschmerz (Nozizeptoren der Skelettmuskeln, Sehnen und Knochen) oder viszeralem Schmerz (Nozizeptoren der inneren Organe) (Gallacchi et al. 2005; Gold et al. 2010). An den Nozizeptoren erfolgt im Rahmen der Transduktion die Übertragung des primären Reizes in elektrische Signale. Diese werden über afferente A δ - (schnell leitend) und C-Nervenfasern (langsam leitend) auf das zweite Neuron im Dorsalhorn des Rückenmarks übertragen. Über den Tractus spinothalamicus gelangen die elektrischen Signale vom Dorsalhorn zum Thalamus und werden auf das dritte Neuron umgeschaltet. Von hier gelangen die Informationen in den primär sensorischen Kortex, wo der Schmerz bewusst wahrgenommen wird (Steeds 2016). Die Schmerzstärke korreliert nicht unbedingt mit der Intensität des Gewebeschadens, sondern wird zu großen Teilen auch durch schmerzhemmende descendierende Bahnen beeinflusst (Ossipov et al. 2014). Prinzipiell gilt für nozizeptive Schmerzen, dass der Ort der Nozizeptor-Reizung auch dem Ort des wahrgenommenen Schmerzes entspricht. Eine Ausnahme bilden viszerale Schmerzen. Diese können neben ihrem Entstehungsort zusätzlich auch an der Körperfläche empfunden werden, was als übertragener Schmerz bezeichnet wird. So lassen sich bestimmte schmerzhafte Hautareale als Head-Zone einem inneren Organ zuordnen. Grund dafür ist die Projektion von kutanen und viszerale Afferenzen auf ein gleiches Areal im Rückenmark (Beissner et al. 2011). Während viszerale Schmerzen häufig nicht gut zu lokalisieren sind und z.B. als krampfhaft oder bohrend beschrieben werden, sind die übrigen nozizeptiven Schmerzen meist besser lokalisierbar und werden unter anderem als stechend oder scharf charakterisiert. Die Beschreibungen des Schmerzcharakters durch den Patienten kann jedoch nicht immer eindeutig einer bestimmten Schmerzform zugeteilt werden (Wilkie 2001). Als medikamentöse Therapie nozizeptiver Schmerzen kommen im Rahmen von Stufen-Schemata NSAIDs und niedrig- bis hochpotente Opioide zum Einsatz (Anekar et al. 2020). Zusammenfassend entsprechen nozizeptive Schmerzen in ehester Linie der oben genannten klassischen Schmerzdefinition.

Als weitere Schmerzform sind neuropathische Schmerzen zu nennen. Diese entstehen durch Schäden oder Dysfunktionen im somatosensorischen System und wurden bereits ausführlich unter **Punkt 3.1.4** besprochen.

Da Schmerzen häufig sowohl eine nozizeptive als auch eine neuropathische Komponente aufweisen, hat sich der Begriff des Mixed Pain als eingeständige Schmerzform etabliert. Als bekanntestes Beispiel gelten Schmerzen des unteren Rückens (Lumbalsyndrom, low back pain). Hierbei wird der Schmerz zum einen durch nozizeptive Stimulation im muskuloskelettalen Apparat, zum anderen durch die neuropathische Kompression von spinalen Nervenwurzeln erzeugt (Nickel et al. 2012). Die Pharmakotherapie gemischter Schmerzen muss deswegen sowohl neuropathisch als auch nozizeptiv wirksame Komponenten enthalten und ist zum Beispiel als Monopräparat Tapentadol erhältlich (Coluzzi et al. 2019).

Als psychische Erkrankung können somatoforme Schmerzen auftreten. Hierbei liegt keine erkennbare organische Ursache für den Schmerz vor. Diese Schmerzform wird häufig unspezifischer beschrieben als nozizeptive und neuropathische Schmerzen. Als pathophysiologisch gelten Stresszustände sowie zentrale Prozesse, die eine Verknüpfung von Schmerzerlebnissen mit vorangegangenen emotional belastenden Situationen bewirken. Eine medikamentöse Therapie ist nicht indiziert, vielmehr stehen psychotherapeutische Maßnahmen im Vordergrund (Egle et al. 2000).

Bei einer Vielzahl von Schmerzen ist die strikte Einteilung in die bisher genannten Schmerzarten nicht möglich, zumal die jeweilige Pathogenese oftmals nicht genau bekannt ist. Hierfür werden andere Klassifikationssysteme verwendet, die sich unter anderem nach der zeitlichen Dauer der Symptome (chronisch vs. akut), dem Schmerzcharakter oder dem betroffenen Körperareal beziehungsweise Organsystem richten (Pioch 2005). Von großer Bedeutung sind chronische Schmerzzustände, die sich aus vormals akuten Symptomen entwickeln. Unter dem Begriff der neuronalen Plastizität kommt es zu zentralen Reorganisationsprozessen im limbischen System und im Neocortex, die unter anderem durch verschiedene psychologische Prozesse und das Ausmaß der präventiven medikamentösen Analgesie im Anfangsstadium beeinflusst werden (McCarberg et al. 2019). Die Schmerzen können nach erfolgter Chronifizierung auch ohne den ursprünglichen Schmerzreiz empfunden fortbestehen. In diesem Fall spricht man von chronischen Schmerzsyndromen, bei denen die Schmerzen ihre eigentlich Warnfunktion verloren haben (Taghizadeh et al. 2019).

4 Methodik

4.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand von Beobachtungsstudien den Zusammenhang eines insuffizienten Vitamin B₁-, B₆- oder B₁₂-Status mit peripheren Neuropathien oder Schmerzen zu untersuchen. Die folgende Hypothese wurde dafür überprüft:

„Die Wahrscheinlichkeit für einen insuffizienten Vitaminstatus (B₁, B₆ oder B₁₂) bei Patienten mit Neuropathie oder Schmerzen unterscheidet sich nicht von der bei Patienten ohne Neuropathie oder Schmerzen.“

Zudem sollte anhand von Interventionsstudien die Effektivität einer Behandlung mit Vitamin B₁, B₆, B₁₂ oder einer Kombination dieser Vitamine für Patienten mit peripheren Neuropathien oder Schmerzen überprüft werden. Hierfür wurde folgende Hypothese überprüft:

„Die Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung (Neuropathie oder Schmerzen) bei Patienten unter Vitaminbehandlung (B₁, B₆, B₁₂ oder deren Kombination) unterscheidet sich nicht von der bei unbehandelten Patienten.“

Da in diesem Umfang bisher noch keine Untersuchungen erfolgten, wurde ein systematischer Review mit anschließender Metaanalyse durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeiten wurden dabei als Odds (Chancen) dargestellt und konnten durch die Berechnung der Odds Ratios (Chancenverhältnisse) verglichen werden, siehe **Punkt 4.3** und **Tab. 7**.

4.2 Systematischer Review

Ein systematischer Review bezeichnet eine Literaturrecherche mit dem Ziel, verfügbare Primärliteratur zu einer klar formulierten Fragestellung zu identifizieren. Dazu werden vorher Kriterien festgelegt, an denen sich auch die Datenextraktion und deskriptive Aufarbeitung der Primärliteratur orientiert.

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte elektronisch anhand der Online-Datenbanken „PubMed“ und „Web of Science“. Hierfür wurden spezifische Suchbegriffe definiert (**Anhang 19**). Neben der Online-Suche wurden Studien aus Literaturreferenzen von systematischen Reviews oder Metaanalysen hinzugezogen, die bisher zur gleichen oder einer ähnlichen Thematik durchgeführt wurden. Zusätzlich erfolgt eine Identifizierung von relevanten „Grey-Literature“-Artikeln. Eine zeitliche Begrenzung des Suchzeitraumes fand nicht statt. Nur englischsprachige Literatur wurde zur Suche zugelassen. Für jede Studie wurden Titel, Autorenangabe, Abstract und Literatur-Kennzeichnung erfasst. Anschließend erfolgte die Entfernung aller Duplikate. Die Volltextsuche der Artikel erfolgte über den Institutional-Access-Zugang der Saarländischen Universitäts- und Landesbibliothek in den Online-Archiven der medizinischen Fachzeitschriften sowie in den Ortsbeständen der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin ZB MED in 50931 Köln.

Auswahl der Artikel

Im ersten Schritt des Screenings wurden die Abstracts der Studien gelesen und soweit möglich auf die vorher definierten Ausschlusskriterien überprüft (**Tab. 6**). Dies erfolgte jeweils durch zwei unabhängige Reviewer (Johannes Stein und Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid). Differenzen in den Entscheidungen wurden diskutiert und ein gemeinsamer Konsens wurde gefunden. Das Vorhandensein eines Ausschlusskriteriums führte zum direkten Ausschluss der Studie, alle anderen Studien wurden als potenziell relevant eingestuft. Nach Beschaffung der Volltexte wurden diese unabhängig voneinander von beiden Reviewern auf die Vollständigkeit aller Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Differenzen in den Entscheidungen der Reviewer wurden erneut diskutiert und die Studien anschließend final ein- oder ausgeschlossen. Die Begründung für einen Ausschluss wurde ab dem Volltext-Stadium schriftlich dokumentiert.

Für Studien, bei denen aus dem Volltext zu entnehmen war, dass die relevanten Daten zwar erhoben, jedoch nicht dokumentiert wurden, wurde Kontakt zu den Autoren hergestellt. Dabei beschränkte sich der Autorenkontakt auf Studien, die nach dem Jahr 2010 publiziert wurden. Hierfür wurden die Korrespondenz-Autoren per E-Mail kontaktiert und darum gebeten, die erforderlichen Daten zur Verfügung zu stellen. Erfolgte nach zwei Wochen keine Antwort, wurden zwei weitere E-Mails zur Erinnerung im Abstand von 2 Wochen verschickt. Erfolgte nach dem dritten Kontaktversuch keine Antwort, wurde die Studie ausgeschlossen und der Vorgang dokumentiert.

Tab. 6: Ein- und Ausschlusskriterien**Einschlusskriterien**

Für Observationsstudien gilt:

- Querschnittsstudien, Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien,
- Exposure: niedriger oder normaler Vitamin B₁, B₆ und/oder B₁₂-Status anhand
 1. direkter Bestimmung im Blut (Serum oder Plasma) oder Urin; oder
 2. Bestimmung von Homocystein (HCY) oder Methylmalonsäure (MMA) als B₁₂-Marker im Serum, Plasma oder Urin; oder
 3. Aktivitätsbestimmung von B₁- und B₆-abhängigen Enzymen
- Outcome: periphere Neuropathie/Schmerzstatus vorhanden oder nicht vorhanden; keine Beschränkungen in der Erhebungsmethode (subjektiv/self-reported oder objektiv, klinische Untersuchung, Fragebögen, Symptomschilderungen, Score-Systeme, Patientenakten, Datenbanken, ...); vermutete Ätiologie bei neuropathischen Studien: HIV/andere virale Infektionen, Krebs, Niereninsuffizienz, Chemotherapie, Alkohol, Diabetes mellitus, KTS, Parkinson, idiopathisch (wenn Einordnung nicht möglich)

Für Interventionsstudien gilt:

- randomisierte kontrollierte Studien, quasi-randomisierte Studien, Blindstudien (einfach oder doppelt verblindet), offene Studien (open-label)
- Kollektiv aus Patienten mit peripherer Neuropathie/Schmerzstatus
- Exposure: Intervention oder keine Intervention (Kontrolle) mit Vitamin B₁, B₆ und/oder B₁₂
 - Intervention mit Vitamin B₁, B₆ und/oder B₁₂ allein oder in Kombination mit anderen Vitaminen, Kräuterextrakten oder anderen Medikamenten; keine Einschränkungen in der chemischen Form (Thiaminhydrochlorid, Befotiamin, Cyanocobalamin, Methylcobalamin, Hydroxycobalamin), Dosierung, Form der Administration oder Anwendungsdauer der B-Vitamine)
 - Kontrolle:
 1. Placebo; oder
 2. keine Behandlung; oder
 3. Active-Placebo (Vitamine vs. Kräuterextrakte; Vitamine vs. die gleichen Vitamine in Dosierungen unterhalb der täglichen Bedarfsmenge; Vitamine plus Medikament vs. das gleiche Medikament ohne Vitamine)
- Outcome: Verbesserung oder keine Verbesserung/Verschlechterung der peripheren Neuropathie/des Schmerzstatus nach Behandlung; keine Einschränkungen in der Erhebungsmethode der Krankheitsveränderung (subjektiv/self-reported oder objektiv, klinische Untersuchung, Fragebögen, Symptomschilderungen, Score-Systeme, Patientenakten, Datenbanken, ...)

Ausschlusskriterien

- Duplikate
- Nicht englischsprachige Artikel
- Review-Artikel, Case Reports, Case Series, Studienprotokolle
- Gesamtanzahl Studienteilnehmer (Total n) < 20
- Studienteilnehmer alle < 18 Jahren
- Vitaminmangel und/oder Vitaminsubstitution bei allen Studienteilnehmern
- Studien ohne „Konzentrationsbestimmung von“ Vitamin B₁, B₆ und/oder B₁₂ oder deren Biomarkern oder „Behandlung mit“ Vitamin B₁, B₆ und/oder B₁₂
- Studienteilnehmer mit Leberzirrhose (Zusammenhang mit erhöhtem Vitamin B₁₂ im Plasma)
- hereditäre, optische und autonome Neuropathien
- Neuropathien induziert durch Vitamin B₆-Intoxikation
- Schmerzen durch akute Traumata, Unfälle oder Operationen
- Schwangere/stillende Studienteilnehmer
- Nur für Beobachtungsstudien:
 - Erfassung des Vitamin-Status anhand des Liquor cerebrospinalis
 - Vitaminsupplementation im gesamten Patientenkollektiv
 - Eindeutige Zuordnung zu PN/Schmerz nicht möglich

-
- Nur für Interventionsstudien:
 - Vitamine vs. Standardmedikament in der Behandlung von peripheren Neuropathien/Schmerzen (da kein Beweis existiert, dass Vitamine die gleiche Effektivität wie herkömmliche Standardmedikamente besitzen)
 - Neuropathie-Studien mit Karpaltunnelsyndrom
 - Neuropathie-Studien mit lokaler Behandlung (z.B. Post-Zoster-Neuralgie)
-

HCY = Homocystein, HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KTS = Karpaltunnelsyndrom; MMA = Methylmalonsäure, Total n = Gesamtanzahl Studienteilnehmer; vs = versus

Datenextraktion

Für jede eingeschlossene Studie wurde eine Datenextraktionsbogen angelegt, um die Informationen einheitlich zusammenzufassen (**Anhang 20**). Folgende Informationen wurden hierfür erhoben: Erstautor, Veröffentlichungsjahr, Studiendesign, Studiensetting, Studienteilnehmer (Herkunftsland, Rekrutierungszeitraum, Anzahl, Geschlechterverteilung, Alter, Medikamenteneinnahme und Komorbiditäten), Ein- und Ausschlusskriterien der Originalstudie, vermutete Hauptursache der peripheren Neuropathie/des Schmerzzustandes und Kriterien für eine Neuropathie-/Schmerz-Diagnose. Für Beobachtungsstudien wurden die gemessenen Vitaminmarker, Labormethoden und Definition eines niedrigen Vitamin-Status dokumentiert, für Interventionsstudien die Kriterien für eine Verbesserung der Symptome und Angaben zu Inhaltsstoffen, Dosierung, Anwendungsdauer und Applikation der Vitaminbehandlung. Jeder Studie wurde zudem eine interne Identifizierungsnummer zugeordnet. Um Exposure und Outcome jeweils binär abzubilden, wurden folgende spezifische Patientenzahlen erfasst: niedriger Vitaminstatus bei PN/Schmerzen; niedriger Vitaminstatus ohne PN/Schmerzen; normaler Vitaminstatus bei PN/Schmerzen; normaler Vitaminstatus ohne PN/Schmerzen (für Beobachtungsstudien); Verbesserung der PN/Schmerzen unter Vitaminbehandlung; keine Verbesserung der PN/Schmerzen unter Vitaminbehandlung; Verbesserung der PN/Schmerzen ohne Vitaminbehandlung; keine Verbesserung der PN/Schmerzen ohne Vitaminbehandlung (für Interventionsstudien) (siehe Felder a, b, c, d in **Tab. 7**). Diese Zahlen wurden in eine 2x2-Kontingenztafel eingetragen. Wurden bei einer Beobachtungsstudie multiple Definitionen für die PN- oder Schmerz-Diagnose angegeben, wurden für die gleiche Studie mehreren Kontingenztabellen erstellt. Dies wurde ebenfalls für Interventionsstudien durchgeführt, bei denen die Verbesserung der PN oder Schmerzen als multiple Outcomes definiert wurden.

Die Informationen aller Datenextraktionsbögen wurden in eine Excel-Tabelle überführt. Die zum Teil unterschiedlichen Einheiten der Vitaminmarker wurden auf eine gemeinsame Einheit umgerechnet (nmol/L für B₁ und B₆, ng/L für B₁₂, µmol/L für MMA und HCY). Der Prozess der Datenextraktion und Aufbereitung wurde ebenfalls durch beide Reviewer gegenseitig überprüft.

4.3 Metaanalyse

Eine Metaanalyse stellt die statistische Zusammenführung von bereits generierten Ergebnissen dar. Sie erlaubt die Zusammenfassung der gesamten vorhandenen Evidenz und deren Auswertung in Bezug auf eine definierte Fragestellung. Hierfür werden die Effektgrößen der einzelnen Studien zu einer geschätzten Gesamteffektgröße (pooled effect size) kombiniert. Im Falle der vorliegenden Arbeit wurde die Metaanalyse im Anschluss an den systematischen Review durchgeführt.

Berechnung der Effektgröße

Um der Fragestellung mit einer Metanalyse nachzugehen, wurde für jede eingeschlossene Studie eine zu analysierende Effektgröße erstellt. Hierfür wurden anhand der Kontingenztabelle die Odds Ratios (OR) und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) der einzelnen Studien berechnet (**Tab. 7**). Für die Beantwortung der oben genannten Fragestellung wurden die Odds Ratios in Wahrscheinlichkeiten überführt [$P = OR/(1+OR)$].

Tab. 7: Berechnung der Effektgröße: Odds Ratio (95%-KI)

2x2 Kontingenztabelle:

- für Beobachtungsstudien

		PN/Schmerz	
		+	-
Vitaminstatus	niedrig	a	b
	normal	c	d

- für Interventionsstudien

		Behandlung	
		Vitamine	keine Vitamine/Placebo
Veränderung PN/Schmerz	verbessert	a	b
	nicht verbessert	c	d

Berechnung OR:

- $(a/c) / (b/d) = (a/c) \times (d/b) = (a/b) \times (d/c)$

Berechnung 95%-KI:

- unteres 95%-KI-Limit = $e^{\ln(OR) - 1,96 \times SE(\ln(OR))}$
- oberes 95%-KI-Limit = $e^{\ln(OR) + 1,96 \times SE(\ln(OR))}$

KI = Konfidenzintervall; ln = Logarithmus naturalis; OR = Odds Ratio; PN = periphere Neuropathie/ Neuropathien; SE = Standardfehler; +/- = vorhanden/nicht vorhanden

Analyseprogramm

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Comprehensive Meta-Analysis Software Programm (Version 3, ©2006-2020 Biostat, Inc.). Da eine große Heterogenität der einzuschließenden Studien zu erwarten war, wurden die Analysen im Random-Effects-Model durchgeführt. Mit dem Cochran-Q-Test wurde die Heterogenität der Studien überprüft und als I^2 erfasst. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sowie die geschätzte Gesamteffektgröße wurden als Forest Plot in logarithmierter Form dargestellt. Die Berechnung des Publikationsbias erfolgte durch den Regressionstests nach Egger (Hypothese: Regressionsabschnitt = 0) und wurde als Funnel Plot illustriert (Standardfehler der logarithmierten Odds Ratios). Wenn erforderlich, wurde dieser durch die Trim-and-Fill-Methode nach Duval and Tweedie ergänzt, um die angepasste Effektgröße unter Berücksichtigung nicht publizierter Studien abzuschätzen.

Hauptanalyse

Für alle Beobachtungsstudien mit demselben Vitaminmarker wurde eine eigene Analyse durchgeführt (B₁, B₆, B₁₂, MMA, HCY). Wurden in einer Studie mehrere Vitaminmarker berichtet, wurden diese alle in die jeweiligen Analysen eingeschlossen. Wenn eine Studie beispielsweise die Werte für B₁₂ und MMA enthielt, wurden diese zum einen in der B₁₂- als auch in der MMA-Analyse verwendet. Bei den Interventionsstudien wurden drei Analysen für die Behandlung mit Vitamin B₁, B₆ oder B₁₂ durchgeführt. Dabei wurden sowohl Monotherapien des entsprechenden Vitamins als auch Kombinationstherapien mit anderen Vitaminen in die jeweilige Analyse eingeschlossen. Eine Analyse wurde ab der Anzahl von 3 oder mehr Studien durchgeführt.

Für Studien mit mehreren möglichen binären Outcomes wurden in der Hauptanalyse die am objektivsten erscheinenden Testverfahren verwendet. Die am wenigsten objektiv erscheinenden Testverfahren hingegen wurden in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossen. Die Zuteilung der Outcomes in Haupt- und Sensitivitätsanalysen wurde einvernehmlich durch beide Reviewer getroffen. Bei Beobachtungsstudien wurden z.B. klinische Untersuchungen oder Score-Systeme anhand neurologischer Untersuchungsbefunde für die Hauptanalyse ausgewählt, während Symptomschilderungen oder Score-Systeme anhand berichteter Symptome in der Sensitivitätsanalyse verwendet wurden. Wenn bei Beobachtungsstudien zwei Erhebungszeitpunkte zur Auswahl standen (Follow-Up-Design), wurde der frühere Zeitpunkt als weniger fortgeschrittener Krankheitszustand in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossen (z.B. Patienten vor einer Behandlung), der spätere Zeitpunkt als weiter fortgeschrittener Krankheitszustand in die Hauptanalyse (z.B. gleiche Patienten nach zweijähriger Behandlung). Bei Interventionsstudien wurden für die Hauptanalyse klinische Untersuchungen oder Veränderungen von schweren Symptomen verwendet, während die Veränderungen von leichteren Symptomen in der Sensitivitätsanalyse ausgewertet wurden.

Subgruppenanalyse

Um potenzielle Ursachen für die Heterogenität der Studien zu erkennen, wurde die Verteilung der Studien im Forest-Plot visuell und unter der Berücksichtigung der Ergebnisse des systematischen Reviews auf Gruppierungsmöglichkeiten überprüft. Relevante Faktoren, wie geographische und zeitliche Trends, wurden identifiziert. Waren drei oder mehr Studien pro Gruppe vorhanden, wurden diese als eigene Subgruppe analysiert.

Sensitivitäts-Analyse

Um den Einfluss einzelner Studien auf die geschätzte Gesamteffektgröße zu überprüfen, wurden alle Hauptanalysen jeweils unter dem Ausschluss einer einzelnen Studie als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Zudem wurden die verschiedenen Vitamin B₁₂-Marker in einer Sensitivitätsanalyse kombiniert (Vitamin B₁₂-Gesamtstatus). Hierzu wurden den Markern verschiedene Prioritäten zugeordnet. Wenn Plasma- oder Serumwerte für Vitamin B₁₂ bekannt waren, wurde die Studie als Marker erster Ordnung in die Analyse eingeschlossen. MMA-Studien wurden als Marker zweiter Ordnung eingeschlossen, wenn keine Blutwerte für Vitamin B₁₂ vorhanden waren. Studien mit HCY als Marker dritter Ordnung wurden nur eingeschlossen, wenn keine Werte für B₁₂ oder MMA berichtet wurden. Die Sensitivitätsanalysen im Rahmen multipler binärer Outcomes wurden bereits in der Beschreibung der Hauptanalyse besprochen. Sie umfassen die weniger objektiven Outcome-Definitionen.

Bewertung der Studienqualität

Die Bewertung der Studienqualität erfolgte für die Beobachtungsstudien anhand der „Newcastle-Ottawa-Scale“ für Fall-Kontroll-Studien (Wells et al. 2019) und einer modifizierten Form für Querschnittsstudien (Modesti et al. 2016). Die damit berechneten Scores erlaubten eine Einteilung in Studien mit guter, ausreichender und schlechter Gesamtqualität (Sharmin et al. 2017) (**Anhang 17**).

Für die Interventionsstudien wurde die zweite Version des „Cochrane risk-of-bias tool“ (RoB2) für randomisierte Studien verwendet (Sterne et al. 2019) (**Anhang 18**). Alle Studien wurden unabhängig von ihrer Qualität in die Datenerhebung eingeschlossen.

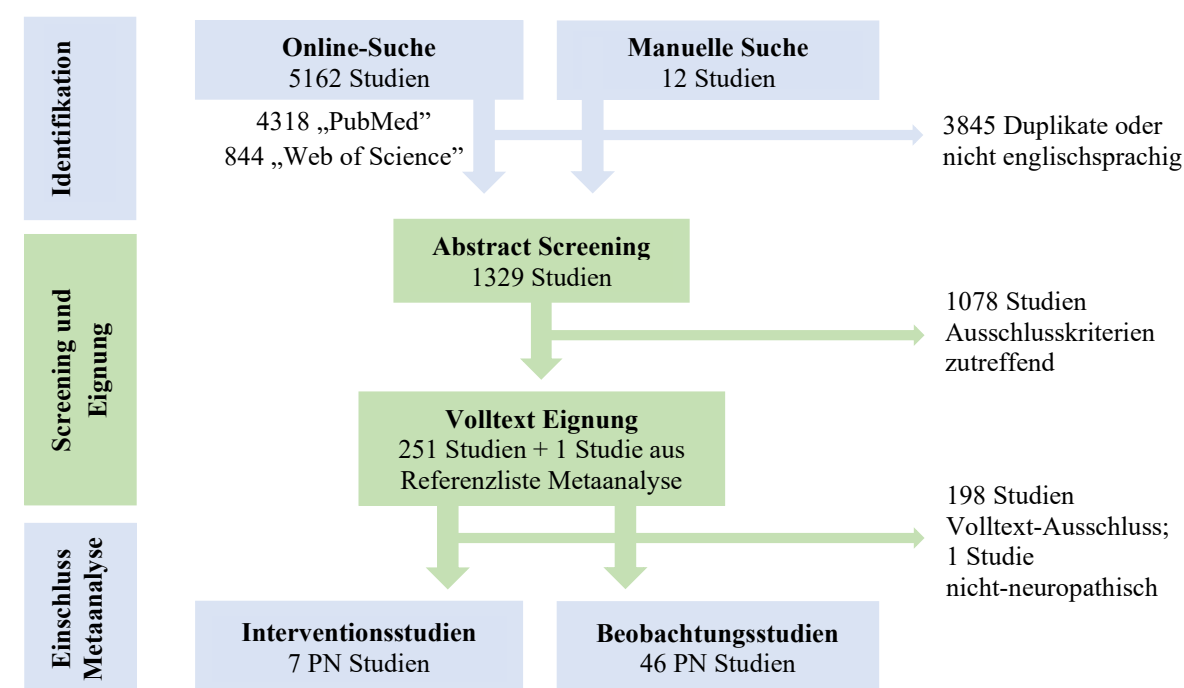
5 Ergebnisse

5.1 Systematischer Review

Die elektronische Literatursuche in „PubMed“ und „Web of Science“ erfolgte am 18. September 2018 und ergab 5162 Artikel. 12 weitere Artikel wurden manuell anhand von Literaturreferenzen oder „Grey-Literature“ identifiziert. Nach der Entfernung von Duplikaten und nicht englischsprachigen Artikeln verblieben 1329 Artikel für das Abstract-Screening. Aufgrund von zutreffenden Ausschlusskriterien wurden hierbei 1078 Artikel einvernehmlich ausgeschlossen, womit 251 Artikel verblieben. Da ein weiterer Artikel aus der Referenzliste einer Metaanalyse mit ähnlicher Thematik bezogen werden konnte, erhöhte sich die Zahl für das Volltext-Screening auf 252 Artikel. Für 36 Volltexte mit fehlenden relevanten Informationen wurden die Autoren kontaktiert und in 13 Fällen wurden die angefragten Daten übermittelt. Von den 23 unbeantworteten Artikeln, konnten sieben Arbeiten durch das Abschätzen aus Figuren oder Tabellen der Publikationen eingeschlossen werden, während die übrigen 17 Artikel ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden im Volltext-Screening 198 Artikel einvernehmlich ausgeschlossen, weil sie Ausschlusskriterien enthielten oder die Einschlusskriterien unzureichend erfüllten. Die Gründe für den Ausschluss von Studien im Volltext-Stadium sind im Anhang dokumentiert (**Anhang 21**). Am Ende der Literatursuche konnten 46 Beobachtungsstudien zu Vitamin B-Markern in Patienten mit und ohne PN identifiziert werden, während es bei den Beobachtungsstudien mit nicht-neuropathischen Schmerzzuständen nur eine Studie war (Okumus et al. 2010). Diese Studie zu nicht-neuropathischen Schmerzen konnte im weiteren Verlauf nicht analysiert werden (weniger als 3 Studien). Zusätzlich wurden sieben Interventionsstudien zur Vitaminbehandlung von peripheren Neuropathien identifiziert. Studien zur Vitaminbehandlung bei nicht-neuropathischen Schmerzen wurden nicht gefunden. Der gesamte Suchprozess ist in **Abb. 6** als Flow-Diagramm dargestellt.

Für die meisten Beobachtungsstudien konnte eine ausreichende Studienqualität nachgewiesen werden (**Anhang 17**). Bei den Interventionsstudien ergab sich in der Mehrzahl eine fragwürdige Studienqualität, jedoch wurde die Bewertung häufig anhand von nicht berichteten Informationen getroffen und nicht aufgrund eines klar erkennbaren Bias (**Anhang 18**).

Abb. 6: Systematischer Review (Flow-Diagramm)



PN = periphere Neuropathie/Neuropathien

5.1.1 Beobachtungsstudien

Eine Auflistung der 46 eingeschlossenen Beobachtungsstudien findet sich in **Tab. 8**. Die erfassten Vitaminmarker, Kontingenztabellen und berechneten Effektgrößen der einzelnen Studien sind in **Tab. 9** aufgeführt. Weitere Informationen zu PN-Diagnosekriterien (**Anhang 1**), Ein- und Ausschlusskriterien, ursprünglichem Studienziel, Geschlechterverteilung (**Anhang 2**) und Bestimmungsmethoden der Vitaminmarker (**Anhang 3**) wurden dokumentiert. Die jeweiligen Studiennummern (#) in den Tabellen erlauben eine Zuordnung zu den Literaturangaben der eingeschlossenen Beobachtungsstudien unter **Punkt 10.1**.

Tab. 8: Übersicht der eingeschlossenen Beobachtungsstudien

(#)	Erstautor & Jahr	Land	Setting (Design)	Total n	Grund- erkrankung
(1)	Adewumi 2013	Nigeria	HIV-Patienten in HIV-Klinik (FK)	189	HIV/ART
(2)	Ahmed 2016	Südafrika	T2DM-Patienten unter Metformin-Therapie in zwei öffentlichen Diabetes-Kliniken (QS)	121	T2DM + Metformin
(3)	Ambrosch 2001	Deutsch- land	T2DM-Patienten in endokrinologischer KH- Abteilung (QS)	65	T2DM
(4)	Andréasson 2017	Schweden	Parkinson-Patienten unter ambulanter L- Dopa-Behandlung (QS)	49	Parkinson/L- Dopa

(5)	Aroda 2016	USA	T2DM-Patienten unter ambulanter Metformin- oder Placebo-Therapie nach 5 und 12 Jahren (sekundäre Analyse RCT)	1800	T2DM +/- Metformin
(6)	Bakar 2010	Türkei	Bewohner aus zwei ländlichen Regionen (FK)	237	unbekannt, idiopathisch
(7)	Biemans 2015	Niederlande	T2DM-Patienten unter Metformin-Therapie aus primären Gesundheits-Zentren (QS)	550	T2DM + Metformin
(8)	Buysschaert 2000	Belgien	T2DM-Patienten ambulant oder aus dem KH (QS)	122	T2DM +/- Metformin
(9)	Byers 1984	USA	Patienten mit KTS aus einem medizinischen Zentrum (FK)	33	unbekannt, idiopathisch
(10)	Cahill 2017	England	Epilepsiepatienten aus Epilepsie-Klinik unter Einnahme von Antiepileptika (QS)	52	Anti-epileptika
(11)	Ceravolo 2013	Italien	Parkinson-Patienten aus tertiären Überweisungs-Zentren (QS)	330	Parkinson
(12)	Chen 2011	Taiwan	KH-/Schmerzkl.-Patienten mit Herpes-Zoster-Infektion oder gesunde Kontrollen (FK)	100	Varizella-Zoster-Virus
(13)	Crespo-Burillo 2016	Spanien	Parkinson-Patienten aus der Neurologie oder Abteilung für Bewegungsstörungen im KH (QS)	84	Parkinson
(14)	d'Amour 2000	Kanada	Patienten mit unterschiedlichem Alkoholkonsum (Entzugsklinik, KH-Personal, externe Freiwillige) (FK)	99	Alkohol
(15)	de Groot-Kamphuis 2013	Niederlande	ambulante T2DM-Patienten (QS)	298	T2DM +/- Metformin
(16)	de Luis 2005	Spanien	T2DM-Patienten aus der Diabetes-Abteilung eines KH (QS)	155	T2DM
(17)	Elhadd 2018	Qatar	ambulante T2DM-Patienten eines Diabetes-Center (QS)	362	T2DM +/- Metformin
(18)	Fennelly 1964	USA	Patienten mit Alkoholabusus oder gesunde Kontrollen (FK behandelt wie QS)	69	Alkohol
(19)	Fichtenbaum 1995	USA	HIV-Patienten unter ART im KH (QS)	103	HIV/ART
(20)	Gadoth 2006	Israel	ältere Patienten aus 4 Altenheimen und 19 Tagespflege-Einrichtungen (FK)	325	unbekannt, idiopathisch
(21)	Grim 2017	Tschechien	Krebspatienten unter Chemotherapie auf onkologischer Station (QS)	70	Chemotherapie
(22)	Gupta 2018	Indien	T2DM-Patienten im KH und ambulant (QS)	50	T2DM + Metformin
(23)	Hin 2006	England	ältere Patienten, zuhause lebend und bei Hausärzten in Behandlung (QS)	1000	unbekannt, idiopathisch
(24)	Hoogeveen 1999	Niederlande	zufällige Stichprobe der allgemeinen Bevölkerung (QS)	595	T1/T2DM, unbekannt, idiopathisch
(25)	Kiebertz 1991	USA	HIV-Patienten auf neurologischer Station (QS)	49	HIV
(26)	Leishear 2012	USA	ältere Patienten aus einer etablierten Kohorten-Studie (hier Querschnitt)	2287	unbekannt, idiopathisch

(27)	Mancini 2014	Italien	Parkinson-Patienten aus einem Center für Bewegungsstörungen (QS)	150	Parkinson
(28)	Merola 2016	Italien	Parkinson-Patienten unter ambulanter LCIG-Therapie (QS)	33	Parkinson
(29)	Mold 2004	USA	ältere Patienten in hausärztlicher Behandlung (QS)	795	unbekannt, idiopathisch
(30)	Oberlin 2013	USA	Patienten aus der prospektiven etablierten NHANES 1999-2000/2001-2002 Kohorten-Studie (QS)	3015	unbekannt, idiopathisch
(31)	Park 2017	Südkorea	Parkinson-Patienten aus einem spezialisierten Parkinson-Center (QS)	43	Parkinson
(32)	Raizada 2017	Indien	ambulante T2DM-Patienten aus KH-Endokrinologie-Abteilung (QS)	183	T2DM +/- Metformin
(33)	Rajabally 2011	England	Parkinson-Patienten aus Parkinson-Center (QS)	74	Parkinson
(34)	Rispoli 2017	Italien	Parkinson-Patienten im KH (QS)	30	Parkinson
(35)	Russo 2016	Italien	ambulante T2DM-Patienten (QS)	263	T2DM +/- Metformin
(36)	Schrempf 2011	Deutschland	Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen aus der Neurologie im KH (QS)	1279	B ₁₂ -Mangel, unbekannt, idiopathisch
(37)	Solomon 2011	USA	ambulante T2DM-Patienten (FK)	370	T2DM +/- Metformin
(38)	Sun 2014	China	T2DM-Patienten im KH (QS)	176	T2DM +/- Metformin
(39)	Toth 2008	Kanada	Parkinson-Patienten aus Klinik für Bewegungsstörungen oder Kontrollen ohne Parkinson (FK)	71	Parkinson, unbekannt, idiopathisch
(40)	Toth 2010	Nur die Kontrollpersonen wurden in die Analyse eingeschlossen, da die Parkinson-Patienten dem gleichen Patienten-Kollektiv wie Toth et al., 2008 (39) entstammen.			
		Kanada	Parkinson-Patienten aus Klinik für Bewegungsstörungen oder Kontrollen (Familienangehörige) ohne Parkinson (FK)	116	Parkinson, unbekannt, idiopathisch
(41)	Tseng 2012	Taiwan	Patienten mit KTS und gesunde Kontrollen aus einem Datensatz der nationalen Krankenversicherung (FK)	47406	unbekannt, idiopathisch
(42)	van der Watt 2015	Südafrika	ambulante HIV-Patienten vor und 24 Monate nach Beginn der ART aus prospektiver Studie (hier QS)	159	HIV/ART
(43)	Veilleux 1995	Kanada	HIV-Patienten im KH (QS)	20	HIV/ART
(44)	Yang 2018	China	Patienten mit chronischer Gastritis im KH (QS)	593	unbekannt, idiopathisch
(45)	Yao 1992	USA	ältere Patienten in ambulanter internistischer oder geriatrischer Behandlung (QS)	100	B ₁₂ -Mangel, unbekannt, idiopathisch
(46)	Zambelis 2005	Griechenland	Patienten mit Alkoholabusus nach Entzugsprogramm (QS)	98	Alkohol

ART = antiretrovirale Therapie; FK = Kall-Kontroll-Studie; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KH = Krankenhaus; KTS = Karpaltunnelsyndrom; LCIG = Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel; L-Dopa = Levodopa; QS = Querschnittsstudie; RCT = randomisiert-kontrollierte Studie; Total n = Gesamtanzahl Studienteilnehmer; T1DM/T2DM = Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2

Tab. 9: Vitaminmarker und Kontingenztabellen der eingeschlossenen Beobachtungsstudien

#	Erstautor & Jahr	n	Vitamin/- marker	Vitaminstatus und PN				OR (95%-KI)
				niedrig		normal		
				PN +	PN -	PN +	PN -	
(1)	Adewumi 2013	165	MMA (Urin)	55	11	63	36	2,86 (1,33-6,15)
(2)	Ahmed 2016 ¹	121	B ₁₂	11	23	32	55	0,82 (0,35-1,90)
(3)	Ambrosch 2001	65	B ₁₂	4	1	39	21	2,15 (0,23-20,53)
		65	HCY	13	1	30	21	9,10 (1,1-74,98)
(4)	Andréasson 2017 ²	33	HCY	14	10	2	7	4,90 (0,84-28,73)
(5)	Aroda 2016	[1]: Metformin						
		775	B ₁₂	13	43	87	610	2,12 (1,10-4,10)
		[2]: kein Metformin						
		736	B ₁₂	5	35	90	606	0,96 (0,37-2,52)
(6)	Bakar 2010	237	B ₁₂	28	132	18	59	0,70 (0,36-1,35)
(7)	Biemans 2015	413	B ₁₂	32	88	64	229	1,3 (0,80-2,12)
(8)	Buysschaert 2000	122	HCY	27	11	50	34	1,67 (0,73-3,81)
(9)	Byers 1984 ²	Hauptanalyse: prozentualer EAST-Mangel						
		33	B ₆	10	2	5	16	16,0 (2,59-98,77)
		Sensitivitätsanalyse*: EAST-Index						
		33	B ₆	5	2	10	16	4,0 (0,65-24,69)
(10)	Cahill 2017 ¹	52	B ₁₂	2	5	6	39	2,6 (0,41-16,56)
(11)	Ceravolo 2013 ²	330	B ₁₂	19	73	20	218	2,84 (1,44-5,61)
		330	HCY	24	73	15	218	4,78 (2,38-9,60)
(12)	Chen 2011	100	B ₁₂	3	1	47	49	3,13 (0,31-31,14)
(13)	Crespo-Burillo ² 2016	84	B ₁₂	4	5	22	53	1,92 (0,47-7,86)
		82	MMA	2	2	24	54	2,25 (0,3-16,93)
		84	HCY	8	10	18	48	2,13 (0,73-6,26)
		83	B ₆	4	8	22	49	1,11 (0,3-4,09)
(14)	d'Amour 2000	(1): Alkohol moderat						
		30	B ₁	1	1	11	17	1,55 (0,09-27,36)
		(2): schwerer Alkoholabusus						
		43	B ₁	3	4	22	14	0,48 (0,09-2,46)
(15)	de Groot- Kamphuis 2013 ¹	298	B ₁₂	5	24	61	208	0,71 (0,26-1,94)
(16)	de Luis 2005	155	HCY	2	20	9	124	1,38 (0,28-6,85)
(17)	Elhadd 2018 ¹	Hauptanalyse: Douleur Neuropathy 4 Fragebogen (DN4)						
		[1]: Metformin						
		235	B ₁₂	4	15	69	147	0,57 (0,18-1,78)
		[2]: kein Metformin						
		64	B ₁₂	4	8	17	35	1,03 (0,27-3,9)
		Sensitivitätsanalyse*: Messung der Vibrationsschwelle						
		[1]: Metformin						
		235	B ₁₂	6	13	65	151	1,07 (0,39-2,94)
		[2]: kein Metformin						
		64	B ₁₂	4	8	21	31	0,74 (0,2-2,77)

(18)	Fennelly 1964 ²	45	B ₁	25	9	4	7	4,86 (1,15-20,63)
		26	B ₆	2	7	12	5	0,12 (0,02-0,79)
		41	B ₁₂	10	6	16	9	0,94 (0,26-3,44)
(19)	Fichtenbaum 1995	51	B ₁₂	3	1	11	36	9,82 (0,93-104,17)
(20)	Gadoth 2006	325	B ₁₂ und MMA	20	93	33	179	1,17 (0,63-2,15)
(21)	Grim 2017 ²	70	B ₁	10	7	32	21	0,94 (0,31-2,85)
		70	B ₆	11	7	31	21	1,06 (0,36-3,19)
(22)	Gupta 2018	50	B ₁₂	32	7	3	8	12,19 (2,57-57,93)
(23)	Hin 2006	Hauptanalyse: Symptom-Sign-Score						
		830	B ₁₂	15	400	15	400	1,0 (0,48-2,07)
		830	HCY	21	394	9	406	2,4 (1,09-5,31)
		830	MMA	19	396	11	404	1,76 (0,83-3,75)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: fehlender ASR (früher Marker PN)</i>						
		830	B ₁₂	184	231	176	239	1,08 (0,82-1,42)
		830	HCY	190	225	170	245	1,22 (0,92-1,6)
		830	MMA	193	222	167	248	1,29 (0,98-1,7)
(24)	Hoogeveen 1999	Hauptanalyse: definitive PN						
		594	HCY	4	148	21	421	0,54 (0,18-1,6)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: jegliche PN</i>						
		595	HCY	26	127	69	373	1,11 (0,68-1,81)
(25)	Kiebertz 1991	49	B ₁₂	10	0	24	15	13,29 (0,73-243,27)
(26)	Leishear 2012	Hauptanalyse: plötzliches Stechen, brennende/tiefe Schmerzen in Füßen/Beinen						
		228	B ₁₂	68	323	319	1577	1,04 (0,78-1,39)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Taubheit, Einschlaf- oder Nadelgefühl in den Füßen/Beinen</i>						
		228	B ₁₂	105	286	556	1340	0,88 (0,69-1,13)
(27)	Mancini 2014 ²	150	B ₁₂	14	31	13	92	3,2 (1,36-7,54)
		150	HCY	20	62	7	61	2,81 (1,11-7,13)
(28)	Merola 2016 ¹	Hauptanalyse: nach LCIG-Therapie für 24 Monate						
		23	B ₁₂	5	1	6	11	9,17 (0,86-97,7)
		23	HCY	9	2	2	10	22,50 (2,6-194,51)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: vor Beginn der LCIG-Therapie</i>						
		33	B ₁₂	0	2	10	21	- ³
		33	HCY	3	4	7	19	2,04 (0,36-11,48)
(29)	Mold 2004	795	B ₁₂	19	22	226	528	2,02 (1,07-3,8)
(30)	Oberlin 2013 ¹	310	HCY	28	12	572	2403	9,8 (4,95-19,4)
		Hauptanalyse für B ₁₂ :						
		310	B ₁₂ und MMA	273	887	327	1528	1,44 (1,2-1,72)
		<i>Sensitivitätsanalyse* für B₁₂:</i>						
		310	B ₁₂	14	81	586	2334	0,69 (0,39-1,22)
(31)	Park 2017 ²	26	B ₁₂	1	0	14	11	- ³
		19	MMA	3	1	8	7	2,63 (0,22-31,35)
(32)	Raizada 2017	Hauptanalyse: Diabetic Neuropathy Examination Score (DNE ≥ 3)						
		183	B ₁₂	19	39	49	76	0,76 (0,39-1,46)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS > 1)</i>						
		183	B ₁₂	25	33	62	63	0,77 (0,41-1,44)
(33)	Rajabally 2011 ¹	37	B ₁₂	4	4	10	19	1,90 (0,39-9,26)

(34)	Rispoli 2017 ¹	26	B ₁₂	1	2	8	15	0,94 (0,07-12,0)
		26	HCY	9	16	0	1	– ³
(35)	Russo 2016	263	HCY	24	39	55	145	1,62 (0,89-2,94)
(36)	Schrempf 2011	749	MMA	85	26	435	203	1,53 (0,95-2,44)
(37)	Solomon 2011	32	MMA	13	8	2	9	7,31 (1,25-42,81)
(38)	Sun 2014	176	B ₁₂	20	38	23	95	2,17 (1,07-4,41)
(39)	Toth 2008	71	B ₁₂	20	0	29	22	– ³
		71	MMA	47	0	2	22	– ³
		71	HCY	43	0	6	22	– ³
(40)	Toth 2010	Nur die Kontrollpersonen wurden in die Analyse eingeschlossen, da die Parkinson-Patienten dem gleichen Patienten-Kollektiv wie Toth et al., 2008 (39) entstammen.						
		49	B ₁₂	0	0	5	44	– ⁴
		46	MMA	2	7	3	34	3,24 (0,45-23,11)
		49	HCY	2	1	3	43	28,67 (1,98-414,19)
(41)	Tseng 2012	47406	B ₆	70	58	15732	31546	2,42 (1,71-3,43)
(42)	van der Watt 2015 ¹	Hauptanalyse: HIV-Patienten nach 12 Wochen ART						
		152	B ₆	16	55	21	60	0,83 (0,39-1,75)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: unbehandelte HIV-Patienten vor der ART</i>						
		157	B ₆	12	45	13	87	1,78 (0,75-4,23)
(43)	Veilleux 1995 ²	20	B ₁₂	1	7	0	12	– ³
(44)	Yang 2018 ²	593	B ₁₂	194	13	325	61	2,8 (1,5-5,23)
(45)	Yao 1992	37	B ₁₂	3	13	2	19	2,19 (0,32-15,0)
(46)	Zambelis 2005	98	B ₁₂	2	1	55	40	1,45 (0,13-16,6)

Niedrige Vitaminkonzentrationen (B₁, B₆, B₁₂), erhöhte MMA-Werte oder eine Homocysteinämie (indirekte B₁₂-Marker) weisen auf einen Vitaminmangel oder niedrigen Vitaminstatus hin. Die mit * markierten Studien wurden in der Sensitivitätsanalyse im Rahmen multipler binärer Outcomes ausgewertet. „n“ bezeichnet die Patientenzahl, die in die Analyse des jeweiligen Vitaminmarkers eingeschlossen wurden. Diese unterscheidet sich demnach zum Teil von der Gesamtanzahl der Studienteilnehmer.

¹ Die verwendete Effektgröße wurde durch zusätzliche Informationen aus dem Autorenkontakt berechnet.

² Die verwendete Effektgröße wurde von den Autoren nicht explizit dokumentiert, jedoch war diese aus den Tabellen oder Abbildungen der Originalarbeit abzuzählen/abzuschätzen.

³ Für Studien mit einer Null in der Kontingenztafel kann nach der Methode in **Tab. 7** kein Odds Ratio berechnet werden. Das Comprehensive Meta-Analysis Software Programm (Version 3.0, ©2006-2020 Biostat, Inc.) kann die fehlenden Patienten jedoch ausgleichen, weshalb die Studien mit angepassten Effektgrößen und Konfidenzintervallen in den Analysen erscheinen

⁴ Für Studien mit mehr als einer Null in der Kontingenztafel ist die Berechnung einer angepassten Effektgröße durch das Analyseprogramm nicht möglich. Die Studie konnte nicht in die Analyse eingeschlossen werden.

ART = antiretrovirale Therapie; ASR = Achillessehnenreflex; DN4 = Douleur Neuropathy 4 Fragebogen; DNE Score = Diabetic Neuropathy Examination Score; DNS Score = Diabetic Neuropathy Symptom Score; EAST = erythrozytären Aspartat-Aminotransferase; HCY = Homocystein; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KI = Konfidenzintervall; LCIG = Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel; MMA = Methylmalonsäure; n = Anzahl der Studienteilnehmer zur Berechnung der OR; OR = Odds Ratio; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ

5.1.2 Interventionsstudien

Sieben Interventionsstudien verwendeten mindestens eins der drei Vitamine (B₁, B₆, and B₁₂), um die Symptome einer PN zu behandeln. Eine Auflistung dieser Studien findet sich in **Tab. 10**. Die verabreichten Vitamine/Vitaminkombinationen, Kontingenztabelle und berechneten Effektgrößen der einzelnen Studien sind in **Tab. 11** aufgeführt. Zusätzliche Informationen zu Vitamin- und Kontrollgruppen (**Anhang 4**), Kriterien einer PN-Symptomverbesserung (**Anhang 5**), Ein- und Ausschlusskriterien, ursprünglichem Studienziel, Geschlechterverteilung (**Anhang 6**) und unerwünschten Nebenwirkungen während der Behandlung (**Anhang 7**) wurden gesondert dokumentiert. Die jeweiligen Studiennummern (#) in den Tabellen erlauben eine Zuordnung zu den Literaturangaben der eingeschlossenen Interventionsstudien unter **Punkt 10.1**.

Tab. 10: Übersicht der eingeschlossenen Interventionsstudien

(#)	Erstautor & Jahr	Land	Total n	Vitaminbehandlung und behandelte PN (Design und Setting)
(47)	Li 2016	China	232	Effekt von Vitamin B ₁₂ in der Behandlung von Patienten mit diabetischer PN (randomisiert kontrolliert doppelt verblindet, multizentrisch)
(48)	Haupt 2005	Deutschland	40	Effekt von Vitamin B ₁ in der Behandlung von Patienten mit diabetischer PN (randomisiert kontrolliert doppelt verblindet, multizentrisch)
(49)	Abbas 1997	Tansania	200	Effekt von Vitamin B ₁ +B ₆ in der Behandlung von Patienten mit diabetischer PN (kontrolliert doppelt verblindet, monozentrisch)
(50)	Shindo 1994	Japan	38	Effekt von Vitamin B ₁₂ in der Behandlung von Patienten mit diabetischer PN (open-label kontrolliert, monozentrisch)
(51)	McCann 1983	Australien	30	Effekt von Vitamin B ₆ in der Behandlung von Patienten mit diabetischer PN (kontrolliert doppelt verblindet, monozentrisch)
(52)	Vasudevan 2014	Indien	30	Effekt von Vitamin B ₁₂ + Pregabalin + α -Liponsäure in der Behandlung von Patienten mit diabetischer PN (kontrolliert doppelt verblindet, monozentrisch)
(53)	Woelk 1998	Deutschland	84	Effekt von Vitamin B ₁ oder Vitamin B ₁ +B ₆ +B ₁₂ in der Behandlung von Patienten mit alkoholischer PN (randomisiert kontrolliert doppelt verblindet, multizentrisch)

PN = periphere Neuropathie/Neuropathien, Total n = Gesamtanzahl Studienteilnehmer

Tab. 11: Intervention und Kontingenztabelle der eingeschlossenen Interventionsstudien

#	Erstautor & Jahr	n	Vitamine	Symptomveränderung PN und Behandlung				OR (95%-KI)
				verbessert		nicht verbessert		
				+ Vit	- Vit	+ Vit	- Vit	
(47)	Li 2016 ¹	Hauptanalyse: Reduktion im NDS						
		208	B ₁₂	26	29	79	74	0,84 (0,45-1,56)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Reduktion im NSS</i>						
		209	B ₁₂	35	38	70	66	0,87 (0,49-1,53)
(48)	Haupt 2005	Hauptanalyse: Behandlungseffektivität durch den Arzt						
		40	B ₁	14	8	6	12	3,5 (0,95-12,97)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Behandlungseffektivität durch den Patienten</i>						
		40	B ₁	13	6	7	14	4,33 (1,15-16,32)
(49)	Abbas 1997	167	B ₁ +B ₆	52	8	36	71	12,82 (5,5-29,86)
(50)	Shindo 1994	20	B ₁₂	7	2	4	7	6,13 (0,83-45,02)
(51)	McCann 1983	30	B ₆	9	9	7	5	0,71 (0,16-3,12)
(52)	Vasudevan 2014	Hauptanalyse: Reduktion Schmerz-Score						
		29	B ₁₂	11	10	3	5	1,83 (0,35-9,72)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Reduktion Global Assessment Score (Patient)</i>						
		29	B ₁₂	5	3	9	12	2,22 (0,42-11,83)
		nicht analysiert: Reduktion Global Assessment Score (Arzt)						
		29	B ₁₂	4	3	10	12	1,6 (0,29-8,9)
(53)	Woelk 1998	Hauptanalyse: Verbesserung der motorischen Funktion						
		42	B ₁	18	11	3	10	5,46 (1,23-24,26)
		40	B ₁ +B ₆ +B ₁₂	12	11	7	10	1,56 (0,44-5,53)
		61	B ₁ oder B ₁ +B ₆ +B ₁₂	30	11	10	10	2,73 (0,89-8,33)
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Verbesserung im Schmerz-Fragebogen</i>						
		58	B ₁	23	15	7	13	2,85 (0,92-8,78)
		54	B ₁ +B ₆ +B ₁₂	14	15	12	13	1,01 (0,34-2,95)
		84	B ₁ oder B ₁ +B ₆ +B ₁₂	37	15	19	13	1,69 (0,67-4,26)
		nicht analysiert: Verbesserung der Koordination						
		42	B ₁	13	12	6	11	1,99 (0,56-7,05)
		43	B ₁ +B ₆ +B ₁₂	8	12	12	11	0,61 (0,18-2,05)
		62	B ₁ oder B ₁ +B ₆ +B ₁₂	21	12	18	11	1,07 (0,38-3,0)

Die mit * markierten Studien wurden in der Sensitivitätsanalyse im Rahmen multipler binärer Outcomes ausgewertet. „n“ bezeichnet die Patientenzahl, die in die Analyse des jeweiligen Vitaminmarkers eingeschlossen wurden. Diese unterscheidet sich demnach zum Teil von der Gesamtanzahl der Studienteilnehmer.

¹ Die verwendete Effektgröße wurde durch zusätzliche Informationen aus dem Autorenkontakt berechnet.

KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Studienteilnehmer zur Berechnung der OR; NDS = Neuropathy Disability Score; NSS = Neuropathy Symptom Score; OR = Odds Ratio; PN = periphere Neuropathie/Neuropathien; + Vit = Vitamine erhalten; - Vit = keine Vitamine erhalten

5.2 Metaanalyse

5.2.1 Beobachtungsstudien

5.2.1.1 Vitamin B₁₂ und periphere Neuropathien

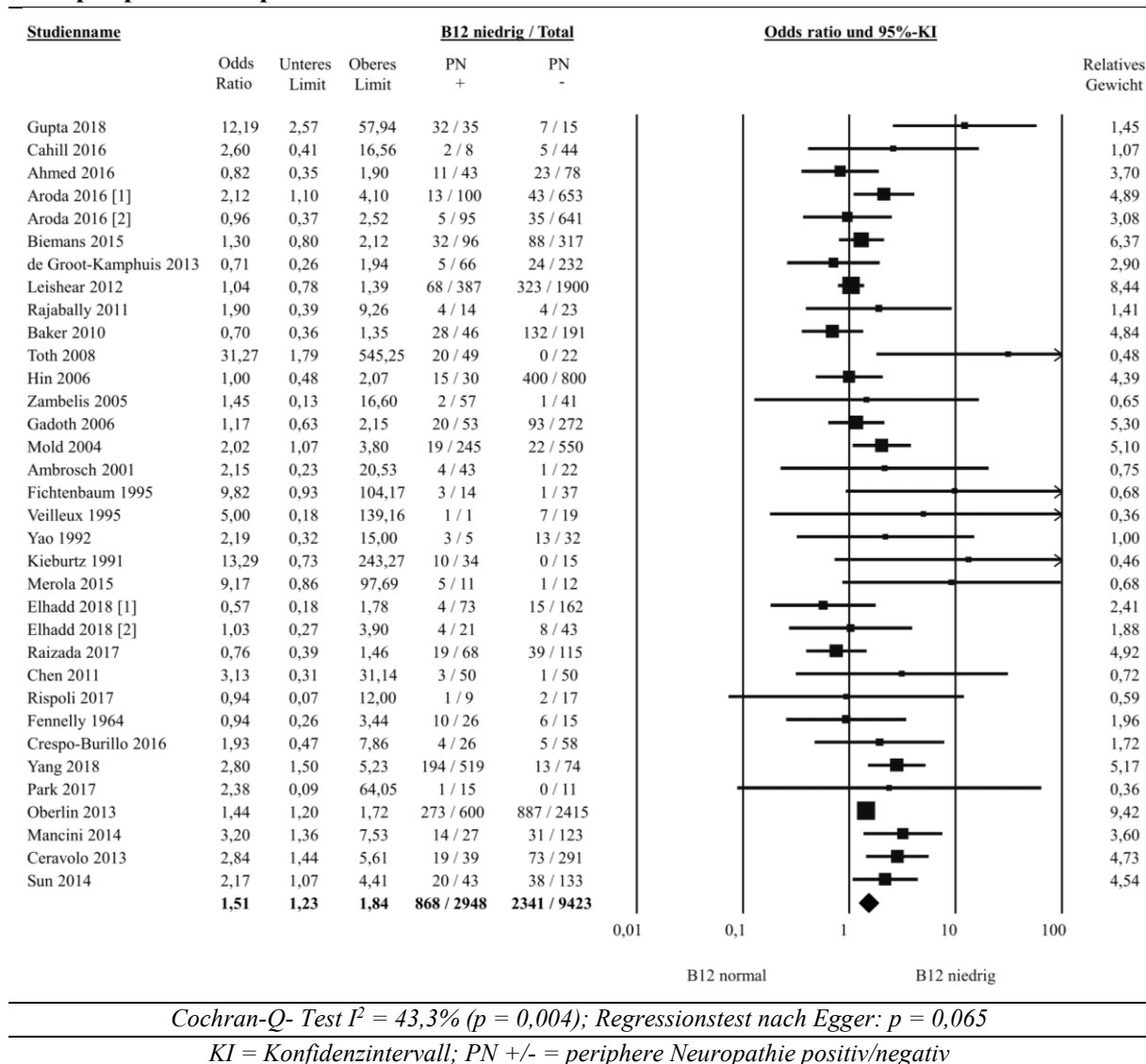
In 34 der 46 Beobachtungsstudien wurden Werte für die Vitamin B₁₂-Konzentrationen im Plasma oder Serum angegeben (**Tab. 9**). Für die Studie von Toth et al. (40) war eine Odds Ratio-Berechnung nicht möglich, da diese Studie keine Patienten mit niedrigen Vitamin B₁₂-Werten enthielt (alle > 250 ng/L). Die Studien von Aroda et al. (5) und Elhadd et al. (17) enthielten jeweils zwei unterschiedliche Gruppen deren Patientenkollektive sich nicht überschneiden und somit beide in die Analyse aufgenommen werden konnten (als Gruppe [1] und [2]). Die Cut-Off-Konzentrationen für einen niedrigen Vitaminstatus lagen im Bereich von < 150-352 ng/L (**Anhang 3**). Insgesamt schloss die Analyse 2948 Patienten mit PN und 9423 ohne PN ein. Die geschätzte Gesamteffektgröße betrug 1,51 (1,23-1,84) und zeigte somit einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B₁₂-Werten und PN (**Abb. 7**). Patienten mit PN zeigten somit eine 60,2% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für niedrige Vitamin B₁₂-Werte im Vergleich zu Patienten ohne PN. Die eingeschlossenen Studien zeigten eine moderate Heterogenität (Cochran-Q-Test $I^2 = 43,3\%$, $p = 0,004$). Ein Publikationsbias lag nicht vor ($p = 0,065$) (**Anhang 8**).

Subgruppenanalyse

Tab. 12 fasst die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammen. Die Forrest Plots der jeweiligen Subgruppenanalysen finden sich zudem in detaillierter Form mit allen eingeschlossenen Studien in **Anhang 8**.

Bezogen auf die Herkunfts-Kontinente zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B₁₂-Werten und PN bei 12 europäischen [1,66 (1,20-2,31); $I^2 = 13,4\%$, $p = 0,314$; $n = 2406$] sowie elf nordamerikanischen Studien [1,55 (1,14-2,10); $I^2 = 44,8\%$, $p = 0,053$; $n = 7855$]. Für zehn asiatischen Studien zeigte sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang, jedoch war dieser nicht signifikant [1,43 (0,87-2,36); $I^2 = 63,5\%$, $p = 0,003$; $n = 1989$].

Wenn die Studien nach dem Jahr der Publikation gegliedert wurden, ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang nur bei den 22 Studien, die nach dem Jahr 2010 veröffentlicht wurden [1,54 (1,22-1,94); $I^2 = 48,5\%$, $p = 0,006$; $n = 9752$]. Ein positiver Zusammenhang wurde auch für fünf Studien vor dem Jahr 2000 [2,64 (0,93-7,50); $I^2 = 18,2\%$, $p = 0,299$; $n = 198$] und sieben Studien aus den Jahren 2000 bis 2010 [1,29 (0,79-2,10); $I^2 = 43,8\%$, $p = 0,099$; $n = 2421$] nachgewiesen, jedoch waren die Ergebnisse für diese beiden Subgruppen nicht signifikant.

Abb. 7: Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin B₁₂-Blutkonzentration und peripher Neuropathie

Als vermutete Grunderkrankung der PN wurde in 11 Studien Diabetes mellitus ($n = 3094$, überwiegend T2DM), in drei Studien eine HIV-Infektion ($n = 120$), in sieben Studien eine Parkinson-Erkrankung ($n = 676$) und in zwei Studien ein chronischer Alkoholabusus genannt ($n = 139$). Für elf Studien wurde von den Autoren keine Angabe zur Ätiologie der PN gemacht. Diese wurden als unbekannt/idiopathisch klassifiziert ($n = 8342$). Da für die zwei Alkohol-Studien Zambelis et al. (46) und Fennelly et al. (18) eine Analyse nicht möglich war (weniger als drei Studien), wurden diese der unbekannten/idiopathischen Subgruppe zugeordnet ($n = 8481$). Eine signifikante geschätzte Gesamteffektgröße konnte in der HIV-Subgruppe [9,20 (1,85-45,82); $I^2 = 0\%$, $p = 0,908$], der Parkinson-Subgruppe [2,74 (1,74-4,31); $I^2 = 0\%$, $p = 0,894$] und in der Subgruppe mit unbekannter/idiopathischer Grunderkrankung festgestellt werden [1,37 (1,06-1,78); $I^2 = 43,6\%$, $p = 0,047$]. Für die Diabetes-Subgruppe ergab sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant [1,27 (0,86-1,85); $I^2 = 49,7\%$, $p = 0,030$].

Für die 11 Diabetes-Studien wurde zudem nach Metformin-Therapie differenziert. In fünf Studien erhielten alle Patienten Metformin. Diese wurden zu einer Subgruppe zusammengefasst ($n = 1572$). Die restlichen sechs Studien bildeten die zweite Subgruppe und enthielten Patienten ohne Metformin-Therapie oder mit unbekanntem Metformin-Status ($n = 1522$). Für beide Subgruppen zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B₁₂-Werten und PN, jedoch waren die Ergebnisse für die Metformin-Subgruppe [1,50 (0,77-2,94); $I^2 = 69,1\%$, $p = 0,011$] und auch für die Subgruppe ohne oder mit unbekannter Metformin-Therapie [1,10 (0,72-1,68); $I^2 = 16,3\%$, $p = 0,309$] nicht signifikant. Die eingeschlossenen Studien wurden für eine weitere Subgruppenanalyse nach der Definition eines niedrigen Vitamin B₁₂-Wertes unterteilt. Die erste Subgruppe mit Cut-Off-Konzentrationen für einen niedrigen Vitaminstatus ≥ 205 ng/L umfasste 14 Studien und ergab eine signifikante geschätzte Gesamteffektgröße [1,71 (1,20-2,43); $I^2 = 56,3\%$, $p = 0,005$; $n = 6487$], genauso wie die zweite Subgruppe, bestehend aus 18 Studien, die einen niedrigen Vitamin B₁₂-Wert anhand einer Cut-Off-Konzentration < 205 ng/L definierten [1,38 (1,04-1,83); $I^2 = 37,3\%$, $p = 0,056$; $n = 4991$].

Tab. 12: Subgruppenanalyse für den Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin B₁₂-Blutkonzentrationen und peripher Neuropathie

Subgruppen	Studien-anzahl	n	Geschätzte Gesamt-Effektgröße (95%-KI)	Cochran-Q-Test I^2
Kontinente				
1) Asien	10	1989	1,43 (0,87-2,36)	63,5% ($p = 0,003$)
2) Europa	12	2406	1,66 (1,20-2,31)	13,4% ($p = 0,314$)
3) Nordamerika	11	7855	1,55 (1,14-2,10)	44,8% ($p = 0,053$)
Jahr der Publikation				
1) vor 2000	5	198	2,64 (0,93-7,50)	18,2% ($p = 0,299$)
2) 2000-2010	7	2421	1,29 (0,79-2,10)	43,8% ($p = 0,099$)
3) nach 2010	22	9752	1,54 (1,22-1,94)	48,5% ($p = 0,006$)
Grunderkrankung				
1) Diabetes mellitus	11	3094	1,27 (0,86-1,85)	49,7% ($p = 0,030$)
2) HIV	3	120	9,20 (1,85-45,82)	0% ($p = 0,908$)
3) Parkinson Krankheit	7	676	2,74 (1,74-4,31)	0% ($p = 0,894$)
4) unbekannt/idiopathisch	13	8481	1,37 (1,06-1,78)	43,6% ($p = 0,047$)
Metformin-Therapie in Patienten mit T2DM				
1) nur Metformin	5	1572	1,50 (0,77-2,94)	69,1% ($p = 0,011$)
2) kein Metformin/Metformin gemischt/unbekannt	6	1522	1,10 (0,72-1,68)	16,3% ($p = 0,309$)
Cut-Off-Konzentration für niedrigen Vitaminstatus				
1) hoch (≥ 205 ng/L)	14	6487	1,71 (1,20-2,43)	56,3% ($p = 0,005$)
2) niedrig (< 205 ng/L)	18	4991	1,38 (1,04-1,83)	37,3% ($p = 0,056$)

Die Forrest Plots der jeweiligen Subgruppenanalysen finden sich in detaillierter Form mit allen eingeschlossenen Studien in Anhang 8.

HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KI = Konfidenzintervall; L = Liter; n = Anzahl der Studienteilnehmer zur Berechnung der geschätzten Gesamteffektgröße; ng = Nanogramm; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2

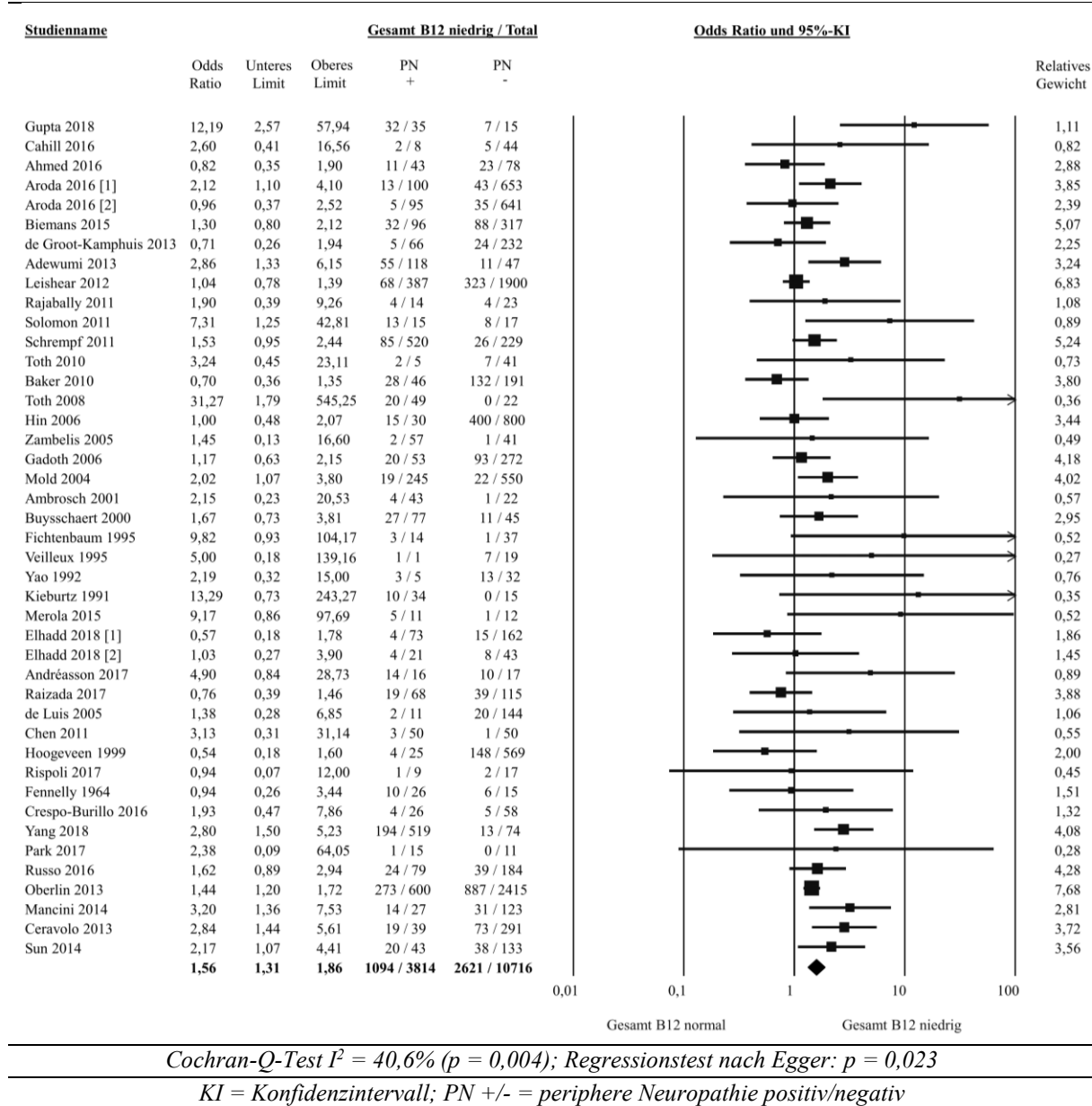
Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse veränderte sich unter Ausschluss einer jeweils einzelnen Studie der Hauptanalyse die geschätzte Effektgröße nur sehr gering. Der positive Zusammenhang zwischen niedrigem Vitaminstatus und PN blieb in allen Berechnungen signifikant (**Anhang 8**).

Wurden die verschiedenen Vitamin B₁₂-Marker (Serum/Plasma Vitamin B₁₂, MMA, HCY) zu einer Analyse zusammengefasst (Gesamtstatus Vitamin B₁₂), erhöhte sich die Studienanzahl auf 43. Somit konnten 3814 Patienten mit NP und 10716 Patienten ohne NP erfasst werden. Die signifikante geschätzte Gesamteffektgröße ergab mit 1,56 (1,31-1,86) bei moderater Studienheterogenität ($I^2 = 40,6\%$, $p = 0,004$) ein ähnliches Ergebnis wie die Hauptanalyse (**Abb. 8**). Da ein signifikanter Publikationsbias vorlag ($p = 0,023$), wurde mit der Trim-and-Fill-Methode eine angepasste geschätzte Gesamteffektgröße unter Berücksichtigung von 10 nichtpublizierten Studien berechnet. Diese betrug 1,37 (1,24-1,52) und entsprach einer 57,8% höheren signifikanten Wahrscheinlichkeit für einen niedrigen Vitamin B₁₂-Status (anhand der drei Vitaminmarker) bei PN-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne PN (**Anhang 8**).

Für die Sensitivitätsanalyse im Rahmen von multiplen binären Outcomes konnten bei sechs Studien alternative Kriterien für die Definition einer PN nachgewiesen werden (**Tab. 9** und **Anhang 1**). Bei Elhadd et al. (17) wurde die Messung der Vibrationsschwelle am Fuß verwendet, bei Hin et al. (23) ein fehlender Achillessehnenreflex. Für Leishear et al. (26) ließ sich alternativ ein Taubheitsgefühl in den unteren Extremitäten analysieren, für Merola et al. (28) die Daten zum Zeitpunkt vor Beginn der Parkinson-Therapie. Bei Raizada et al. (32) wurde ein alternatives Score-System verwendet, das sich nach berichteten Symptomen richtete. Zusätzlich wurde für die Studie von Oberlin et al. (30) eine alternative Definition für einen niedrigen Vitamin B₁₂-Status identifiziert. Die Cut-Off-Konzentration für die Kontingenztafel ließ sich im Vergleich zur Hauptanalyse mit < 350 ng/L auch auf einen Wert von < 200 ng/L festsetzen (**Anhang 3**). Auch diese Alternative wurde in die Sensitivitätsanalyse der alternativen Outcomes aufgenommen. Insgesamt wurden somit sieben der ursprünglichen 34 Studien für diese Sensitivitätsanalyse ausgetauscht. Die geschätzte Gesamteffektgröße blieb signifikant bei 1,42 (1,14-1,78; $I^2 = 50,8\%$ ($p < 0,001$)). Patienten mit PN zeigten somit eine 58,7% höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigen Vitamin B₁₂-Wert im Vergleich zu Patienten ohne PN. Verglichen mit der Hauptanalyse (60,2%) wurde also ein ähnliches Ergebnis erzielt, jedoch war ein signifikanter Publikationsbias festgestellt ($p = 0,006$). Nach Anwendung der Trim-and-Fill-Methode (11 unveröffentlichte Studien) ergab die angepasste geschätzte Gesamteffektgröße 1,06 (0,94-1,19). Die graphischen Darstellungen für die Sensitivitätsanalyse nach multiplen binären Outcomes finden sich in **Anhang 8**.

Abb. 8: Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin B₁₂-Gesamtstatus und peripher Neuropathie



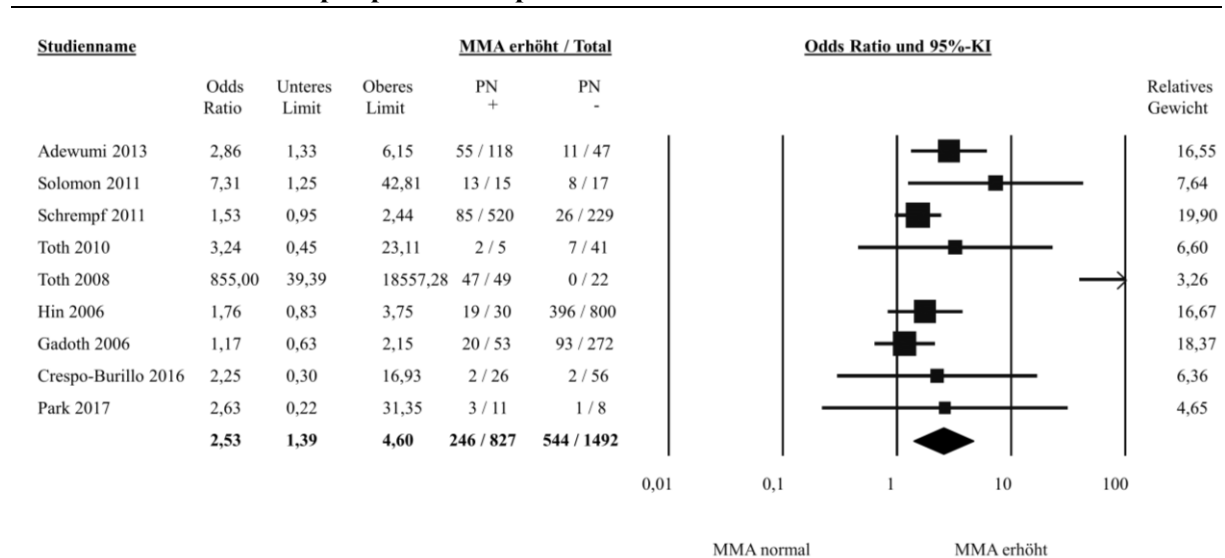
5.2.1.2 Methylmalonsäure und periphere Neuropathien

MMA-Konzentrationen wurden in neun der 46 Studien als eigenständiger Vitamin B₁₂-Marker erfasst. Die Messung erfolgte bei acht Studien im Blutplasma, während Adewumi et al. (1) die Konzentration im Urin bestimmten. Insgesamt umfasste das Kollektiv 827 Patienten mit PN und 1492 Patienten ohne PN (**Tab. 9**). Als Cut-Off-Konzentration für erhöhte MMA-Konzentrationen im Plasma wurden Werte zwischen > 0,15-0,56 µmol/L angegeben. Bei Adewumi et al. (1) wurden Werte > 3,4 mg im 24h-Urin als erhöht betrachtet (**Anhang 3**). Die geschätzte Gesamteffektgröße für den Zusammenhang zwischen erhöhten MMA-Werten und PN betrug 2,53 (1,39-4,60). Die Wahrscheinlichkeit für erhöhte MMA-Konzentration für Patienten mit PN lag somit 71,7% signifikant höher als bei Patienten ohne PN. Die Heterogenität der Studien war

groß ($I^2 = 63,8\%$, $p = 0,005$) und es zeigte sich ein signifikanter Publikationsbias ($p = 0,033$) (**Abb. 9**). Nach Anwendung der Trim-and-Fill-Methode ergab sich unter Berücksichtigung von fünf nicht publizierten Studien eine angepasste Effektgröße von 1,50 (0,81-2,78) (**Anhang 9**).

Die für Vitamin B₁₂ identifizierten Subgruppen wurden ebenfalls für die Subgruppenanalyse der MMA-Studien verwendet. Hierbei zeigten sich aufgrund der geringen Studien- und Patientenzahlen pro Subgruppe keine aussagekräftigen Ergebnisse. Auf eine weitere Darstellung wurde an dieser Stelle verzichtet.

Abb. 9: Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen erhöhter Methylmalonsäure-Blutkonzentration und peripher Neuropathie



Cochran-Q-Test $I^2 = 63,8\%$ ($p = 0,005$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,033$

KI = Konfidenzintervall; MMA = Methylmalonsäure; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ

Sensitivitätsanalyse

Die geschätzte Gesamteffektgröße veränderte sich unter Ausschluss einer jeweils einzelnen Studie der Hauptanalyse nur sehr gering. In allen Berechnungen konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen erhöhten MMA-Werten und PN nachgewiesen werden (**Anhang 9**).

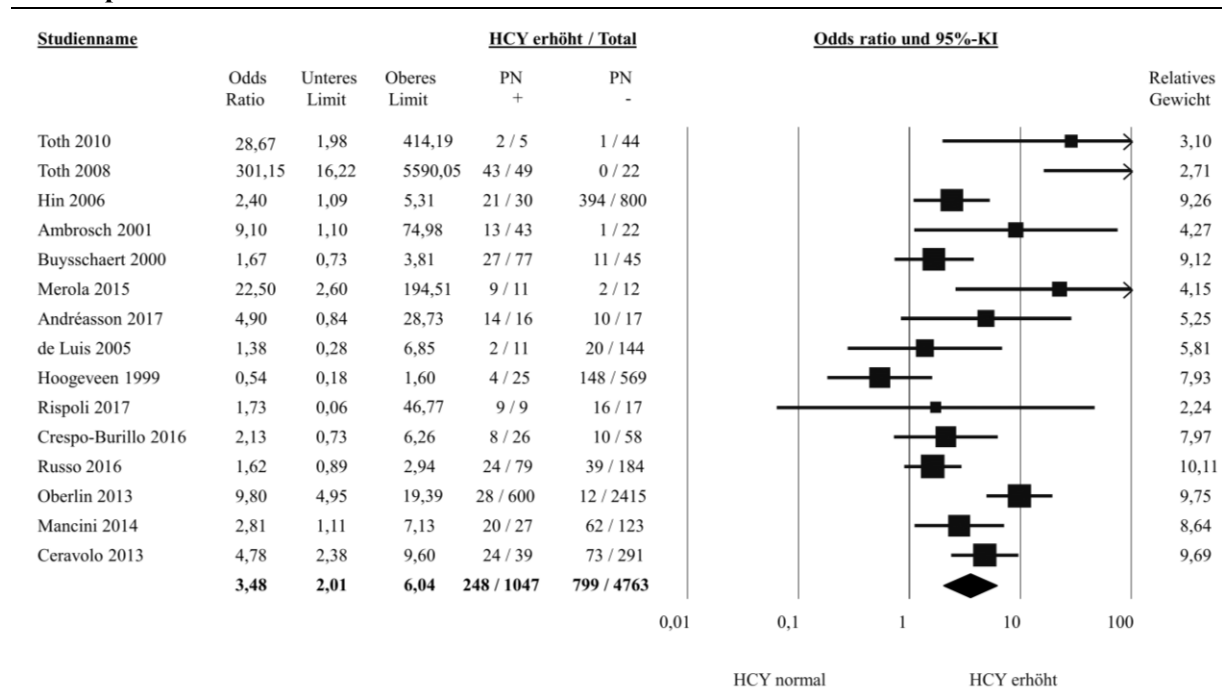
Von den insgesamt 9 MMA-Studien enthielt nur die Studie von Hin et al. (23) eine alternative Outcome-Definition, die sich für eine weitere Sensitivitätsanalyse austauschen ließ (**Tab. 9** und **Anhang 1**). Hierbei konnte ein fehlender Achillessehnenreflex alternativ für die PN-Diagnose verwendet werden. Die geschätzte Gesamteffektgröße für den Zusammenhang zwischen erhöhtem MMA-Status und PN betrug 2,20 (1,29-3,72; $I^2 = 67,8\%$, $p = 0,002$) und unterschied sich somit nur gering von der Hauptanalyse (71,7% vs. 68,8% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit). Da auch hier ein signifikanter Publikationsbias vorlag ($p = 0,023$), wurde mit der Trim-and-Fill-Methode die angepasste Gesamteffektgröße mit vier zusätzlichen unveröffentlichten Studien berechnet [1,40 (0,79-2,48)] (**Anhang 9**).

5.2.1.3 Homocystein und periphere Neuropathien

In 15 Studien wurde über Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie berichtet. So konnten 5810 Patienten identifiziert werden, von denen 1047 an PN erkrankt waren und 4763 keine PN hatten (**Tab. 9**). Die Cut-Off-Konzentrationen für die Definition einer Hyperhomocysteinämie lagen bei $> 10\text{--}20 \mu\text{mol/L}$ (**Anhang 3**). In der Studie von Andréasson et al. (4) wurde keine Cut-Off-Konzentration beschrieben (der Mittelwert lag hier bei $17,5 \mu\text{mol/L}$ und für die Analyse wurde eine Cut-Off-Konzentration von $> 12 \mu\text{mol/L}$ benutzt). Ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen einer Hyperhomocysteinämie und PN konnte festgestellt werden. Die geschätzte Gesamteffektgröße betrug 3,48 (2,01-6,04), womit Patienten mit PN im Vergleich zu gesunden Patienten eine 77,7% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Hyperhomocysteinämie hatten (**Abb. 10**). Die eingeschlossenen Studien zeigten eine große Heterogenität ($I^2 = 70,6\%$, $p < 0,001$), jedoch wurde kein Publikationsbias nachgewiesen ($p = 0,276$) (**Anhang 10**).

Auch für die HCY-Studien wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die zum Teil geringe Anzahl an Studien und Patienten pro Subgruppe ließ keine aussagekräftigen Ergebnisse zu. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind hier nicht dargestellt.

Abb. 10: Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und peripherer Neuropathie



Cochran-Q-Test $I^2 = 70,6\%$ ($p < 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,276$

HCY = Homocystein; KI = Konfidenzintervall; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ

Sensitivitätsanalyse

Unter Ausschluss einer jeweils einzelnen Studie der Hauptanalyse veränderte sich die geschätzte Gesamteffektgröße nur sehr gering. Alle Berechnungen konnten einen signifikanten positiven Zusammenhang nachweisen (**Anhang 10**).

Drei der 15 HCY-Studien ergaben eine alternative Definition für die Diagnose einer PN (**Tab. 9** und **Anhang 1**). Für Hin et al. (23) wurde alternativ ein fehlender Achillessehnenreflex verwendet. Bei Merola et al. (28) orientierte man sich am Zustand vor Beginn einer LCIG-Parkinsontherapie. Für Hoogeveen et al. (24) wurden die gleichen Kriterien wie in der Hauptanalyse verwendet, jedoch ohne Testung des Vibrationsempfindens (jegliche PN). Die Sensitivitätsanalyse nach multiplen binaren Outcomes ergab eine signifikante geschätzte Gesamteffektgröße von 2,93 (1,77-4,84; $I^2 = 77,9\%$, $p < 0,001$) und unterschied sich somit nur sehr gering von der Hauptanalyse (74,6% vs. 77,7% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit) (**Anhang 10**).

5.2.1.4 Vitamin B₁ und Vitamin B₆ und periphere Neuropathien

Im systematischen Review konnten drei Beobachtungsstudien identifiziert werden für die Vitamin B₁-Werte angegeben wurden. Insgesamt wurden 188 Patienten in die Analyse eingeschlossen (**Tab. 9** und **Anhang 3**). Die geschätzte Gesamteffektgröße ergab einen positiven Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin B₁-Status und PN, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant [1,34 (0,48-3,74); $I^2 = 39,7\%$, $p = 0,173$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis (**Anhang 11**).

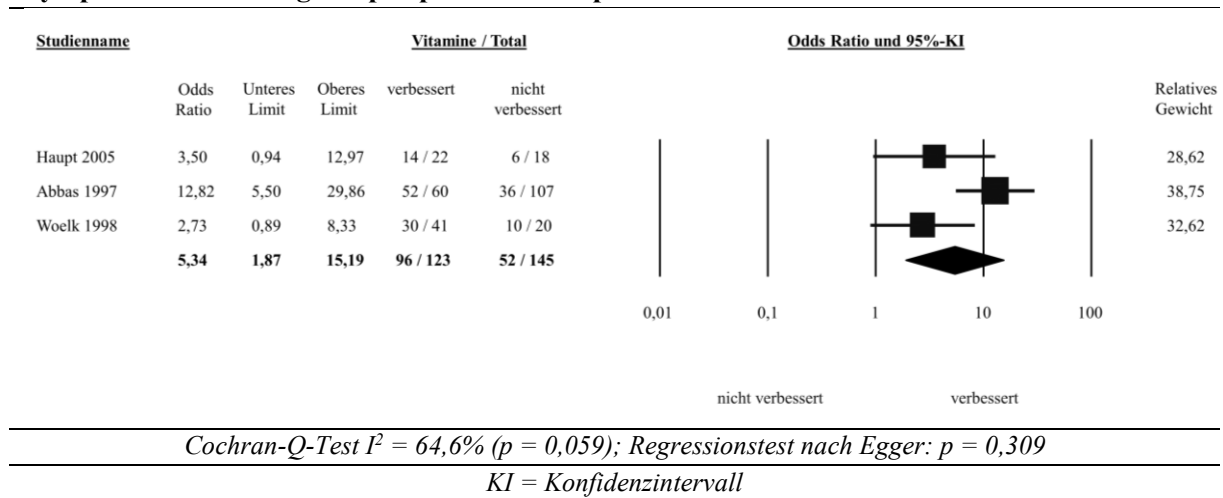
Gleiches galt für sechs Studien zu Vitamin B₆ mit insgesamt 47.770 Patienten. Auch hier wurde ein nicht-signifikanter positiver Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin B₆-Status und PN nachgewiesen [1,33 (0,58-3,05); $I^2 = 77\%$, $p = 0,001$). Dieses Ergebnis konnte ebenfalls mit den Sensitivitätsanalysen bestätigt werden (**Anhang 12**).

5.2.2 Interventionsstudien

5.2.2.1 Vitamin B₁-Therapie peripherer Neuropathien

In drei der sieben Interventionsstudien erfolgte eine Vitamin B₁-Behandlung. Bei Haupt et al. (48) erfolgte eine Monotherapie mit Vitamin B₁, bei Abbas et al. (49) eine Kombination mit Vitamin B₆ und bei Woelk et al. (53) eine Monotherapie mit Vitamin B₁ oder in Kombination mit Vitamin B₆ und B₁₂. Von den insgesamt 268 Patienten mit PN erhielten 148 Vitamin B₁ (davon 41 als Mono- und 107 als Kombinationstherapie) (**Tab. 11** und **Anhang 4**). Die geschätzte Gesamteffektgröße betrug 5,34 (1,87-15,19) bei moderater Studienheterogenität ($I^2 = 64,6$; $p = 0,059$) (**Abb. 11**). Somit zeigte sich für PN-Patienten unter Vitamin B₁-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) eine 84,2% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung im Vergleich zu unbehandelten Patienten (**Anhang 13**).

Abb. 11: Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen Vitamin B₁-Behandlung und Symptomverbesserung der peripheren Neuropathie



Sensitivitätsanalyse

Es erfolgte keine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einer jeweils einzelnen Studie der Hauptanalyse, da sonst weniger als drei Studien für die Analyse zur Verfügung standen.

Für zwei Studien ließen sich alternative Definitionen für eine Symptomverbesserung anwenden (**Tab. 11** und **Anhang 5**). Bei Haupt et al. (48) wurde die Bewertung der Behandlungseffektivität alternativ durch den Patienten vorgenommen, bei Woelk et al. (53) erfolgte die Bewertung anhand eines Schmerz-Scores auf einer numerischen Rating-Skala. Die signifikante geschätzte Gesamteffektgröße der Hauptanalyse konnte bestätigt werden 4,60 (1,24-17,12; $I^2 = 80,2\%$, $p = 0,006$) (**Anhang 13**).

5.2.2.2 Vitamin B₆-Therapie peripherer Neuropathien

Drei Interventionsstudien beschäftigten sich mit einer Vitamin B₆-Therapie in der Behandlung von PN. Bei McCann et al. (51) erfolgte diese als Monotherapie, in der Studie von Abbas et al. (49) als Kombination mit Vitamin B₁ und bei Woelk et al. (53) als Kombination mit B₁ und B₁₂. Es konnten 237 PN-Patienten eingeschlossen werden, von denen 123 Vitamine erhielten (16 als Mono- und 107 als Kombinationstherapie) (**Tab. 11** und **Anhang 4**). Die geschätzte Gesamteffektgröße ergab einen nicht-signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Vitamin B₆-Therapie (Mono- oder Kombination) und Symptomverbesserung [2,61 (0,42-16,36); $I^2 = 86,3\%$, $p = 0,001$] (**Anhang 14**).

Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse erfolgte kein Ausschluss einer jeweils einzelnen Studie der Hauptanalyse, da sonst weniger als drei Studien für die Analyse zur Verfügung standen.

Eine alternative Outcome-Definition ergab sich nur für die Studie von Woelk et al. (53) (**Tab. 11** und **Anhang 5**). Unter Verwendung eines Schmerz-Scores auf einer numerischen Rating-Skala zur Einschätzung der Symptomverbesserung bestätigte sich die nicht-signifikante Gesamteffektgröße der Hauptanalyse [2,22 (0,32-15,55); $I^2 = 89,3\%$, $p < 0,001$] (**Anhang 14**).

5.2.2.3 Vitamin B₁₂-Therapie peripherer Neuropathien

Bei vier der sieben Interventionsstudien wurde die Effektivität einer Vitamin B₁₂-Behandlung für Patienten mit PN überprüft. 297 Patienten mit PN wurden in die Analyse eingeschlossen von denen 149 Vitamin B₁₂ erhielten. Bei Li et al. (47) und Shindo et al. (50) erfolgte eine B₁₂-Monotherapie (116 Patienten). Vasudevan et al. (52) testeten Vitamin B₁₂ in Kombination mit Pregabalin und α -Liponsäure (14 Patienten) und Woelk et al. (53) in Kombination mit Vitamin B₁ und B₆ (19 Patienten) (**Tab. 11** und **Anhang 4**). Die geschätzte Gesamteffektgröße ergab einen nicht-signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Vitamin B₁₂-Mono- oder Kombinationstherapie und Symptomverbesserung der PN [1,36 (0,66-2,79); $I^2 = 28,9\%$, $p = 0,239$] (**Anhang 15**).

Sensitivitätsanalyse

Unter Ausschluss einer jeweils einzelnen Studie der Hauptanalyse veränderte sich die geschätzte Gesamteffektgröße nur sehr gering. Alle Berechnungen konnten den nicht-signifikanten positiven Zusammenhang bestätigen.

Für drei der vier Studien konnte im Vergleich zur Hauptanalyse eine alternative Definition für die PN-Symptomverbesserung angewendet werden (**Tab. 11** und **Anhang 5**). Bei Li et al. (47) wurde ein Score-System anhand berichteter Symptome (NSS) verwendet, bei Vasudevan et al. (52) das subjektive Gesamtbefinden der Patienten (Global Assessment Score) und bei Woelk et al. (53) der Wert auf einer numerischen Schmerz-Rating-Skala. Die geschätzte Gesamteffektgröße konnte den nicht-signifikanten positiven Zusammenhang ebenfalls bestätigen [1,23 (0,64-2,39); $I^2 = 28,6\%$, $p = 0,241$] (**Anhang 15**).

5.2.2.4 Vitamin B₁-, B₆- und B₁₂-Kombinationstherapie peripherer Neuropathien

Da die Anzahl an eingeschlossenen Interventionsstudien begrenzt war und die verschiedenen Studien unterschiedliche Behandlungsansätze in Dosierung, Dauer und Darreichungsform verfolgten, wurde zusätzlich eine Analyse zur Kombination aller eingeschlossenen Interventionsstudien durchgeführt (Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ sowie deren Kombination). Die insgesamt sieben Studien ergaben einen nicht-signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Vitamin B-Behandlung und Verbesserung der PN-Symptomatik [2,58 (0,98-6,79); $I^2 = 80,0\%$, $p < 0,001$] (**Anhang 16**).

Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse wurde das Ergebnis signifikant, wenn entweder die Studie von Li et al. (47) [3,36 (1,36-8,30)] oder die Studie von McCann et al. (51) [3,14 (1,09-9,09)] ausgeschlossen wurde.

Für die Studien von Li et al. (47), Haupt et al. (48), Vasudevan et al. (52) und Woelk et al. (53) konnten alternative Outcomes definiert werden. Diese sind in den bisher genannten Sensitivitätsanalysen oder in **Tab. 11** und **Anhang 5** aufgeführt. Das Ergebnis bestätigte den nicht-signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Vitamin B₁-, B₆- und B₁₂-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) und einer PN-Symptomverbesserung [2,52 (0,98-6,50); $I^2 = 80,8\%$, $p < 0,001$] (**Anhang 16**).

6 Diskussion

Diskussion der Ergebnisse

Durch den systematischen Review konnte eine große Anzahl an Beobachtungsstudien für die Metanalyse des Vitamin B₁₂-Status identifiziert werden. Die Ergebnisse ergaben einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin B₁₂-Status in Form von drei verschiedenen Vitamin-Markern (Vitamin B₁₂, MMA und HCY) und dem Vorhandensein einer PN. Dieser Zusammenhang erlaubt jedoch keine Aussage über eine eventuelle Kausalität für das Auftreten einer PN aufgrund eines niedrigen Vitaminstatus. Die Wahrscheinlichkeiten ergaben anhand der MMA- und HCY-Marker größere Werte (71,7% und 77,7%) im Vergleich zur reinen Vitamin B₁₂-Bestimmung (60,2%). Die Ergebnisse unterstützen die Empfehlung, eine Vitamin B₁₂-Statusbestimmung anhand von mehr als einem Vitaminmarker vorzunehmen (Herrmann et al. 2013). In den verschiedenen Subgruppenanalysen für Vitamin B₁₂ zeigten sich die gefundenen Zusammenhänge konsistent bezogen auf den Herkunfts-Kontinent, das Jahr der Veröffentlichung, die vermutete Grunderkrankung und die unterschiedlichen Cut-Off-Konzentrationen für die Definition einer niedrigen Vitamin B₁₂-Konzentration. Nicht signifikante Ergebnisse in den Subgruppen für asiatische Studien, Studien mit Diabetes-Patienten und Studien älter als 2010 sind möglicherweise auf die geringe Anzahl an Studien der einzelnen Subgruppen zurückzuführen. Ungeachtet dessen behielten die geschätzten Gesamteffektgrößen ihre Richtung und Stärke jedoch durchgehend bei. Für die Zusammenhänge zwischen Vitamin B₁ oder B₆ und PN war keine haltbare Schlussfolgerung möglich, da die Ergebnisse keine Signifikanz erreichten. Dies könnte ebenfalls durch die geringe Anzahl von eingeschlossenen Vitamin B₁- und B₆-Studien erklärt werden. Insgesamt zeigten die Sensitivitätsanalysen aller Beobachtungsstudien sehr ähnliche Ergebnisse wie die jeweiligen Hauptanalysen, womit die Ergebnisse zusätzlich bestätigt wurden. Dennoch konnte ein hohes Risiko für einen Publikationsbias für die Gesamtheit der Beobachtungsstudien nicht widerlegt werden. Unter Austausch von wenigen oder einzelnen Studien zeigten sich mitunter inkonsistente Ergebnisse in der Berechnung des Publikationsbias, was eine ausgeglichene Veröffentlichung von Studien ebenfalls in Frage stellt. Inkonsistente Ergebnisse ergaben sich beispielsweise in den Bias-Berechnungen der Haupt- und Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes für den Zusammenhang von niedrigen Vitamin B₁₂-Konzentrationen und PN (**Anhang 8**) sowie für den Zusammenhang einer Homocysteinämie und PN (**Anhang 10**). Die Bewertung der Studienqualität zeigte für die meisten Beobachtungsstudien nur eine ausreichende Qualität. Hierbei fiel auf, dass die Studien mit schlechter Studienqualität zum Teil auch neueren Ursprungs waren. Des Weiteren ergab sich, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten nicht der allgemeinen Durchschnitts-Bevölkerung, sondern zum größten Teil einem multimorbiden Patientenkollektiv entstammte. So wurde z.B. bei allen Patienten der Vitamin B₁₂-Analyse eine Prävalenz von 23.8% für eine PN festgestellt, was im Kontrast zu den angenommen

maximal 8% der Allgemeinbevölkerung steht (**Anhang 8 und Punkt 3.1.2**). Dafür ursächlich könnte unter anderem der hohe Anteil an Diabetes-Patienten als zweitstärkste Patientengruppe im Gesamtkollektiv sein, da diese im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Prävalenzen für eine PN besitzen (Callaghan et al. 2012). Bezogen auf die Komorbiditäten der eingeschlossenen Patienten wurde in der Vergangenheit eine Vielzahl an Faktoren identifiziert, die einen starken Einfluss auf die Spiegel der einzelnen Vitaminmarker haben und deren Aussagekraft einschränken können. So kann beispielsweise der Spiegel der aktiven Vitamin B₆-Form Pyridoxalphosphat (PLP) durch entzündliche Prozesse im Gewebe oder die Aktivität der alkalischen Phosphatase und Albuminkonzentration im Blut beeinflusst werden (Ueland et al. 2015). In der Sensitivitätsanalyse des Vitamin B₁₂-Gesamtstatus wurde durch die Kombination des Vitamin B₁₂-Spiegels mit den vorhandenen MMA- und HCY-Werten versucht, diese Faktoren zu minimieren und das Ergebnis bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalysen (**Abb. 8 und Anhang 8**). Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass Neuropathien mit rein peripherer Ursache nicht immer ohne Weiteres von zentralen Formen abzugrenzen sind. Ein Beispiel hierfür ist die Verwechslung einer PN mit der funikulären Myelose im Rahmen eines Vitamin B₁₂-Mangels mit zum Teil sehr ähnlicher Symptomatik (Gröber et al. 2013). Eine Aussage über den Zusammenhang von nicht-neuropathischen Schmerzzuständen und den untersuchten Vitaminen konnte aufgrund der zu geringen Studienanzahl nicht getroffen werden (Okumus et al. 2010 als einzige Studie). Für die Interventionsstudien wurde ein signifikanter positiver Effekt einer Vitamin B₁-Therapie in der Symptomverbesserung einer PN nachgewiesen. Die Monotherapie mit Vitamin B₆ oder B₁₂ sowie eine Kombinationstherapie mit allen untersuchten Vitaminen ergab keine signifikanten Ergebnisse. Die berechneten geschätzten Gesamteffektgrößen der Interventionsstudien könnten aufgrund der geringen Studienanzahl durch das falsch eingeschätzte Gewicht einer einzelnen Studie beeinflusst worden sein, jedoch wurde für keine der Analysen ein Publikationsbias nachgewiesen. Die unter Ausschluss von einzelnen Studien signifikant werdende Sensitivitätsanalyse für die Kombinationstherapie mit allen untersuchten Vitaminen zeigte zum Teil ebenfalls große relative Studiengewichtungen (**Anhang 16**). In Zusammenschau der restlichen Sensitivitätsanalysen der Interventionsstudien ergaben sich sehr ähnliche Ergebnisse verglichen mit den jeweiligen Hauptanalysen, womit diese zusätzlich bestätigt werden konnten. Die fragwürdige Studienqualität der Interventionsstudien könnte zum Teil dadurch erklärt werden, dass die Bewertung oftmals auf nicht berichtete Informationen zurückgeführt wurde und weniger auf klar erkennbare Qualitätsmängel. Insgesamt zeigten sich große Unterschiede in der Kombination der Wirkstoffe und Add-On-Elemente sowie in der Dauer und Administrationsform der Vitamintherapien. Dennoch zeigten die Studien ein recht homogenes Patientenkollektiv mit Diabetes-Patienten in sechs von sieben eingeschlossenen Studien. Eine Subgruppenanalyse ähnlich der Vitamin B₁₂-Analyse der Beobachtungsstudien war aufgrund der niedrigen Studienanzahl nicht möglich. Über die Effektivität einer Vitamintherapie bei nicht-neuropathischen Schmerzen konnte keine Aussage getroffen werden, da im systematischen Review keine Interventionsstudien für diese Fragestellung identifiziert werden konnten.

Generell fiel im systematischen Review auf, dass eine Reihe von Interventions- und Beobachtungsstudien zwar einen positiven Zusammenhang im Sinne der berechneten Ergebnisse herstellen, jedoch nicht in die Metanalyse eingeschlossen werden konnten, da die Outcomes im Rahmen der Fragestellung keine binäre Gliederung ermöglichten (Stracke et al. 1996; Winkler et al. 1999). Zudem wurde mit der Aufteilung in Haupt- und Sensitivitätsanalysen versucht, zwischen frühen und späten Krankheitsstadien zu unterscheiden, da der Beginn von neuropathischen Erkrankungen sowie das Einsetzen der Symptome je nach Ätiologie sehr unterschiedlich ausfallen kann (Misra et al. 2008). Von den eingeschlossenen Studien enthielten jedoch nur wenige Informationen zum Stadium der PN, in dem sich die Patienten befanden, was die Einordnung der Ergebnisse in einen zeitlichen Rahmen erschwerte (**Anhang 2** und **Anhang 6**).

Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur

Bisher existieren nur wenige systematische Reviews und Metanalysen zum untersuchten Themenkomplex und eine gute Vergleichbarkeit der vorhandenen Literatur ist bisher nicht möglich. Den größten Anteil an vorhandenen Publikationen machen dabei Studien zu diabetischen PN aus.

Bezogen auf die Beobachtungsstudien konnten in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 bei T2DM-Patienten mit diabetischer PN niedrigere Vitamin B₁₂-Werte im Vergleich zu T2DM-Patienten ohne diabetische PN im Serum nachgewiesen werden (Wang et al. 2017). Eine weitere Metaanalyse bezog sich zwar auf den Vitamin B-Status und die Prävalenz einer diabetischen PN, jedoch wurden diese Parameter nicht miteinander verknüpft und lassen somit keinen Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu (Yang et al. 2019). In Bezug auf die Funktion peripherer Nerven konnten Leishear et al. in einer Studie aus dem Jahr 2012 nachweisen, dass Patienten die zu Beginn der Studie normale HCY-Werte hatten und im sechsjährigen Studienverlauf eine Erhöhung der HCY-Werte erlebten, eine signifikant verminderte NLG aufwiesen und schlechter im Monofilament-Test abschnitten als Patienten, die über den Studienverlauf hinweg normale HCY-Werte hatten (Kira Leishear et al. 2012). Insgesamt stehen die Ergebnisse der Beobachtungsstudien der vorliegenden Arbeit nicht in Kontrast zu den bisherigen Erkenntnissen.

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2008 wurde der Effekt von B-Vitaminen in der Behandlung von PN in Patienten mit diabetischer und alkoholischer PN dargestellt (Ang et al. 2008). Eine anschließend geplante Metaanalyse konnte aufgrund der geringen Studienanzahl jedoch nicht durchgeführt werden und die Autoren sprachen sich weder für einen nützliches noch für ein schädliches Potential der B-Vitamine aus. Für einen 2019 begonnenen systematischen Review mit anschließender Metaanalyse zur Effizienz der Vitamin B-Behandlung in Patienten mit diabetischer PN liegen noch keine Ergebnisse vor (Falinda et al. 2019). In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“, die zurzeit überarbeitet wird, wird die Datenlage für die Wirksamkeit einer Vitamin B₁-Therapie bei PN als limitiert beschrieben und aufgrund fehlender klinischer Vorteile nicht empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2012).

Aufgrund der limitierten Studienlage erweist sich die Einordnung der nachgewiesenen Zusammenhänge in die bisherigen Erkenntnisse als schwierig.

Diskussion der Methodik

Da die elektronische Literatursuche auf die beiden Online-Datenbanken „PubMed“ und „Web of Science“ begrenzt wurde, könnten relevante Studien nicht erfasst worden sein, wenn diese nicht zusätzlich in der manuellen Literatursuche anhand von Literaturreferenzen oder „Grey-Literature“ identifiziert werden konnten. Zur Beschaffung von fehlenden Informationen wurde zudem nur Kontakt zu Autoren aufgenommen, wenn die Studie nach 2010 publiziert wurde. Die Wahrscheinlichkeit für einen erfolgreichen Autorenkontakt bei älteren Studien wurde als zu gering eingeschätzt (Arbeitsplatzwechsel, Berentung, Auflösung von Forschungsgruppen). Eine zusätzliche Limitation bildete der Einschluss von ausschließlich englischsprachiger Literatur, womit die Möglichkeit bestand, dass potenziell relevante Arbeiten auf nationaler Ebene nicht erfasst wurden. Um beim Abstract- oder Volltext-Screening sowie im Rahmen der Datenextraktion eine fehlerhafte Erfassung und Dokumentation zu vermeiden, wurden diese Schritte jeweils vom zweiten Reviewer kontrolliert. Im Falle von abweichenden Ergebnissen wurde nach gemeinsamer Diskussion eine einvernehmliche Entscheidung getroffen. Mit der verwendeten Methodik konnte im Vergleich zu bisherigen Arbeiten eine große Patientenzahl generiert werden. Ursächlich hierfür war der Einschluss von PN-Studien unabhängig der vermuteten Grunderkrankung oder verwendeten Vitaminmarker, womit auch nicht-diabetische Studien erfasst werden konnten, die oft im Fokus der Forschung stehen (Ang et al. 2008). Zwar wurden optische, autonome und hereditäre Neuropathien ausgeschlossen, jedoch waren die anteilmäßig größten Formen von PN (idiopathisch und diabetisch) im eingeschlossenen Patientenkollektiv stark vertreten. In der Vitamin B₁₂-Subgruppenanalyse wiesen 11575 von 12371 Patienten eine dieser beiden Formen auf (**Anhang 8**) (Hanewinkel et al. 2016; Masuhr et al. 2013). Um auszuschließen, dass die Ergebnisse zu stark durch die jeweiligen Testverfahren für eine PN-Diagnose (Beobachtungsstudien) oder PN-Symptomverbesserung (Interventionsstudien) beeinflusst wurden, wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse alternative binäre Outcome-Definitionen verwendet, die im Vergleich zu den Outcome-Definitionen der Hauptanalysen am wenigsten objektiv erschienen. Es wurde sich hierbei auf zwei Definitionen pro Studie beschränkt. Weitere Outcome-Definitionen wurden aufgrund der ansonsten hohen und unübersichtlichen Anzahl an Berechnungen nicht analysiert. Die berechneten Gesamt-Effektgrößen könnten demnach durch die Wahl der Outcome-Definitionen beeinflusst worden sein, weshalb die nicht analysierten Outcomes für eventuelle zukünftige Berechnungen in den Tabellen mit aufgeführt wurden. Die Festlegung auf das Random-Effects-Model zu Beginn der Arbeit schloss zufällige Abweichungen von der sich konsistent verhaltenden Effektgröße in den Einzelstudien aus. Diese Entscheidung wurde mit der zu erwartenden Heterogenität der einzelnen Studien begründet, beispielsweise im Design oder in der Studienpopulation. Eine zusätzliche Limitation könnte sich dadurch ergeben haben, dass keine Erfassung von Studien zum Zusammenhang zwischen

Folat-Status und PN erfolgte, da erhöhte HCY-Werte auch einen Folat-Mangel anzeigen können und enge Zusammenhänge zum Vitamin B₆- und B₁₂-Metabolismus existieren (**Abb. 4**). Das Gesamtergebnis könnte zusätzlich durch qualitative Mängel einzelner Studien beeinflusst worden sein, da alle Studien ungeachtet der Studienqualität eingeschlossen wurden. Für eine detaillierte Analyse von Studien mit ausschließlich hoher Qualität wäre eine größere Studienanzahl nötig.

Forschungsperspektiven in der Zukunft

Da sich die Auswertung der Beobachtungsstudien an einem Querschnitts-Design orientierte, werden in Zukunft Längsschnitt-Studien von guter Studienqualität benötigt, um herauszufinden, ob ein niedriger Vitamin B-Status in Patienten ohne PN eine Vorhersage über das spätere Auftreten einer PN bieten kann. Zusätzlich kann durch qualitativ hochwertige Interventionsstudien überprüft werden, ob der Vitaminstatus vor der Therapie eine Aussage über die Effektivität der Behandlung erlaubt und einige Patienten mit PN stärker von der Vitamintherapie profitieren als andere. Die genauen Mechanismen der B-Vitamine in der Symptombehandlung von PN sind nicht vollständig bekannt und müssen weiter erforscht werden. Die bildliche Darstellung von Schäden an peripheren Nerven verbessert sich stetig und erschließt somit neue Möglichkeiten in der Diagnosestellung einer PN, beispielsweise im Rahmen einer Ultraschall- oder MRT-Untersuchung. Somit könnten die standartmäßigen elektrophysiologischen Untersuchungen und klinischen Tests in Zukunft ergänzt und die Anzahl von potenziell relevanten Studien für die untersuchte Fragestellung erhöht werden (Agarwal et al. 2019).

7 Fazit

Die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin B₁₂-Status und PN anhand von drei Vitaminmarkern nachweisen (Vitamin B₁₂, MMA, HCY). Dieser Zusammenhang konnte ungeachtet der Grunderkrankung nachgewiesen werden, die für die PN als ursächlich angenommen wurde. Ein positiver Zusammenhang der Erkrankung mit einem Vitamin B₁- oder B₆-Mangel konnte nachgewiesen werden, jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Bezogen auf die Hypothese unter **Punkt 4.1** lässt sich für Vitamin B₁ und B₆ sagen, dass sich die Wahrscheinlichkeit für einen insuffizienten Vitaminstatus bei Patienten mit PN nicht signifikant von der bei Patienten ohne PN unterscheidet.

Zusätzlich konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin B₁ (als Mono- oder Kombinationstherapie) und der Verbesserung der PN-Symptomatik nachgewiesen werden. Für eine Monotherapie mit Vitamin B₆ oder B₁₂ sowie für eine Kombinationstherapie mit allen untersuchten Vitaminen konnten ebenfalls positive Zusammenhänge beobachtet werden, jedoch erreichten diese keine statistische Signifikanz. Bezogen auf die Hypothese unter **Punkt 4.1** unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung bei Patienten unter Monotherapie mit Vitamin B₆ oder B₁₂ sowie unter Kombinationstherapie mit allen untersuchten Vitaminen demnach nicht signifikant von der Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung bei unbehandelten Patienten.

Basierend auf diesen Ergebnissen kann ein Screening für einen niedrigen Vitamin B₁₂-Status sowohl für Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entstehung einer PN als auch für Patienten mit bereits bestehender PN empfohlen werden, ungeachtet der zugrundeliegenden Risikofaktoren oder ursächlichen Grunderkrankungen. Hierbei könnte sich zukünftig besonders HCY als Screening-Marker für die untersuchte Fragestellung etablieren. Für diesen Vitaminmarker wurden verglichen mit der Vitamin B₁₂- und MMA-Bestimmung höhere Wahrscheinlichkeiten für die Erkennung eines insuffizienten Vitamin B₁₂-Status nachgewiesen. Zusätzlich ist eine HCY-Bestimmung auf eine weniger spezialisiertere Labor-Ausstattung angewiesen und kann somit kostengünstiger durchgeführt werden als die Bestimmung des MMA-Spiegels, die wiederum der reinen Vitamin B₁₂-Bestimmung überlegen zu sein scheint. Anhand der hergestellten Zusammenhänge ergibt sich durch die Erkennung und Behandlung von Vitaminmangelzuständen bei Patienten mit PN und allen weiteren Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer peripheren Neuropathie einhergehen, ein relevanter Ansatz in der Prävention und Behandlung der PN.

8 **Anhang****Anhang 1: Kriterien für die Diagnose einer peripheren Neuropathie der eingeschlossenen Beobachtungsstudien**

(#)	Erstautor & Jahr	Kriterien/Testungen
(1)	Adewumi 2013	Parästhesien (Schmerz, Taubheit, Verlust der Sensorik an Füßen/Fingern in handschuh-/strumpfförmiger Verteilung, Muskeltonus/Reflexe abnormal, Koordinations-/Vibrationsverlust, eingeschränkte Wahrnehmung der Gelenkstellung, auffälliger Gang, positives Romberg-Zeichen)
(2)	Ahmed 2016	Neuropathy Total Symptom Score-6-items (NTSS-6) > 6
(3)	Ambrosch 2001	≥ 2 der folgenden Zeichen: reduziertes Vibrationsempfinden, Verlust BSR/PSR/ASR, reduziertes Wärmeempfinden, standardisierte Fragen zur Wahrnehmung an den Füßen (Taubheit, Gefühlslosigkeit, Kribbeln, brennender Schmerz); autonome Neuropathie (Acetylcholin-Schweißtest, kardiovaskulärer Reflex)
(4)	Andréasson 2017	Utah Early Neuropathy Scale Score (UENS) ≥ 5/42
(5)	Aroda 2016	Reduktion oder Verlust der Sensorik in beiden Füßen bei leichten Berührungen mit 10g Semmes-Weinstein Monofilament (pro Fuß < 8/10 Berührungen wahrgenommen); Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)
(6)	Bakar 2010	neurologische Untersuchung durch einen Spezialisten (nicht näher beschrieben)
(7)	Biemans 2015	Vermerk in Patientenakte (Kribbeln, verminderte Sensorik, Kraftverlust, Ulzerationen, abnormale Monofilament-Testung) und/oder Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) ≥ 7
(8)	Buysschaert 2000	Symptombefragung (Parästhesien, dumpfe Empfindungen, Schmerzen in Beinen und Füßen); dann klinische Untersuchung (PSR oder ASR abnormal, Semmes-Weinstein-Monofilament-Test); bestätigt durch Messung NLG (ulnar motorisch + sensorisch, tibial/peroneal/sural)
(9)	Byers 1984	Nervenstimulation mit rechteckigen Impulsen; Ableitung der motorischen und sensorischen Antwort; zusätzliche Erhebung der Hauttemperatur und Überprüfung von 17 Zeichen und Symptomen zur Unterscheidung von KTS und PN
(10)	Cahill 2017	Utah Early Neuropathy Scale Score (UENS) ≥ 5/42
(11)	Ceravolo 2013	Neuropathy Composite Score, Revised Version of the Total Neuropathy Score (TNSr) (beinhaltet die Testung von sensorischen Symptomen, Sensibilität im Nadelttest, Vibrationsempfinden, Stärke und Sehnenreflexen; ohne quantitative Bestimmung der Vibrationsschwelle aber mit neurophysiologischer Untersuchung von sensorischen suralen und motorischen peronealen peripheren Nerven)
(12)	Chen 2011	≥ 3 Punkte auf numerischer Schmerz-Rating-Skala (11-teilig) für ≥ 3 Monate nach Ausbruch des Zosters
(13)	Crespo-Burillo 2016	beidseits abnormale Nervenleitung (sensorisch sural + motorisch peroneal/posteriotibial) und/oder Utah Early Neuropathy Scale Score (UENS) ≥ 5/42
(14)	d'Amour 2000	Taubheit in Händen/Füßen, abgeschwächte ASR oder vermindertes Vibrationsempfinden in den Füßen
(15)	de Groot-Kamphuis 2013	Vermerk in Patientenakte durch behandelnde Internisten
(16)	de Luis 2005	abnormal neurologischer Untersuchungsbefund, der mit einer periphereren sensomotorischen Neuropathie übereinstimmt (nicht näher beschrieben)
(17)	Elhadd 2018	Hauptanalyse: Test-Score ≥ 4 auf Douleur Neuropathy 4 Fragebogen (DN4) <i>Sensitivitätsanalyse*: ≥ 15 V im Durchschnitt bei dreimaliger Testung der Vibrationsschwelle an der Unterseite des Hallux</i>

(18)	Fennelly 1964	Parästhesien, Muskelkrämpfe, brennende Füße; Grad 1: reduziertes Schmerz- und Vibrationsempfinden bei normalen Reflexen; Grad 2: wie bei 1 jedoch mit abgeschwächten Reflexen; Grad 3: schwere sensorische Beeinträchtigung, keine Reflexe, Muskelschwund, Fußheberschwäche
(19)	Fichtenbaum 1995	schmerzhafte Parästhesien mit oder ohne Taubheit/Kribbeln in den Füßen/Händen und distale sensorische Auffälligkeiten; reduziertes Empfinden von Vibration, Nadelberührungen, leichten Berührungen, Temperatur; Auftreten/Verschlechterung der Symptome nach Beginn der ART; Symptomverbesserung bei Abbruch oder Dosisreduktion der ART (optional); andere Prozesse oder Medikamente die für schmerzhafte PN verantwortlich sein können (optional)
(20)	Gadoth 2006	symmetrische handschuh- oder sockenförmige Hypästhesie, reduziertes Vibrationsempfinden (128 Hz Stimmgabel) und abgeschwächte Reflexe
(21)	Grim 2017	Vorhandensein von ≥ 1 Symptom des Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)
(22)	Gupta 2018	Toronto Clinical Scoring System (TCSS) und Untersuchung der Nervenleitung
(23)	Hin 2006	Hauptanalyse: Symptom-Sign-Score > 2 ; maximal 14 Punkte; Abfrage von Symptomen: Gangunsicherheit im Dunkeln, Missempfindungen beim Gehen/Gefühl von Nadelstichen/Brennen/nächtliche Missempfindungen durch Bettwäsche; Untersuchung von Zeichen: bilaterale Testung von PSR, ASR, Gelenkstellung am distalen Interphalangealgelenk des Hallux <i>Sensitivitätsanalyse*: fehlender ASR (früher Marker PN)</i>
(24)	Hoogveen 1999	Hauptanalyse: abnormales Vibrationsempfinden am rechten Hallux und Fehlen von ≥ 2 der folgenden Kriterien in beiden Füßen: leichtes Berührungsempfinden, ASR, Vibrationsempfinden (definitive PN) <i>Sensitivitätsanalyse*: Fehlen von ≥ 2 der folgenden Kriterien in beiden Füßen: leichtes Berührungsempfinden, ASR, Vibrationsempfinden (jegliche PN)</i>
(25)	Kiebertz 1991	Schmerzen, Brennen oder Kribbeln in den Füßen; verminderte distale Empfindungen und nur leichte motorische Zeichen in den Beinen; ASR vermindert oder fehlend
(26)	Leishear 2012	Hauptanalyse: selbstberichtete Symptome (ja/nein): plötzliches Stechen, brennende oder tiefe Schmerzen in den Füßen/Beinen <i>Sensitivitätsanalyse*: selbstberichtete Symptome (ja/nein): Taubheit, Gefühl des Einschlafens oder Nadelgefühl in den Füßen/Beinen</i>
(27)	Mancini 2014	verdächtige Symptome; klinische Bestätigung anhand einer gezielten neurologischen Untersuchung und neurophysiologischen Testung; Bestätigung der Befunde durch einen zweiten Neurologen (verblindet)
(28)	Merola 2016	Hauptanalyse: nach 24 Monaten LCIG-Therapie: Zeichen/Symptome für eine Beteiligung des PNS und symmetrische Veränderung in den Amplituden der Aktionspotentiale und/oder der NLG in ≥ 2 motorischen und/oder sensorischen Nerven <i>Sensitivitätsanalyse*: vor Beginn der LCIG-Therapie: Zeichen/Symptome und elektrophysiologische Veränderungen (wie in der Hauptanalyse)</i>
(29)	Mold 2004	eingeschränktes Empfinden leichter Berührungen (Identifikation von $< 6/8$ Berührungen mit einem 5,07 Semmes-Weinstein-Monofilament bei geschlossenen Augen an den Zehen, Mittelfußknochen, der medialen/lateralen Fußsohle des Mittelfuß); eingeschränkte Empfindung der Gelenkstellung (Identifikation von $< 4/5$ Richtungen der passiven Zehenbewegung (hoch oder runter) durch den Untersucher bei geschlossenen Augen); gestörtes Vibrationsempfinden (keine Wahrnehmung der schwingenden 128 Hz Stimmgabel auf dem medialen Malleolus beidseits); fehlende ASR; Durchführung jeweils durch zwei unabhängige Untersucher
(30)	Oberlin 2013	≥ 1 gefühlloses Areal bei der Monofilament-Testung von insgesamt 3 Arealen beidseits (erster Metatarsalkopf, zweiter Metatarsalkopf und Hallux jeweils an der Plantarseite; gefühlloses Areal wenn die Berührung in 2 von 3 der Versuchen

	falsch identifiziert wurde) oder Selbstbericht über Taubheit/schmerzhaftes Kribbeln in den Händen und die exakte Lokalisation in den letzten 3 Monaten (Physical Functioning Questionnaire)
(31) Park 2017	Toronto Clinical Scoring System (TCSS) > 6 (konnte nicht verwendet werden, um die Effektgröße für die Metaanalyse zu bestimmen); stattdessen: Revised Version of the Total Neuropathy Score (TNSr) > 4,8 (extrahiert aus Fig. 1 im Volltext)
(32) Raizada 2017	Hauptanalyse: Diabetic Neuropathy Examination Score (DNE) ≥ 3 (Testung von Muskelstärke, Reflexen und Sensibilität) <i>Sensitivitätsanalyse*</i> : Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS) ≥ 1 (Symptome: Gangunsicherheit, neuropathische Schmerzen, Parästhesien, Taubheit)
(33) Rajabally 2011	Utah Early Neuropathy Scale (UENS) $\geq 5/42$
(34) Rispoli 2017	Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS), Medical Research Council Sum Score (MRCSS), Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Sensory Sum Score (INCAT-SS); pathologische sensorische oder motorische Nervenleitung in $\geq$ einem Nerven außerhalb der typischen Kompressionsstellen (N. ulnaris am Ellenbogen, N. peroneus am Capitulum fibulae, N. medianus am Handgelenk)
(35) Russo 2016	jegliche abnormalen Befunde in den folgenden Testungen: Fußuntersuchung (Deformitäten, trockene Haut, Kalluse, Muskelschwund, hypertrophe Nägel, Infektionen, Einrisse), Tasten des Pulses der A. dorsalis pedis, Auslösen ASR, Drucksensitivität (10g Semmes-Weinstein-Monofilament), Vibrationsempfinden (128 Hz Stimmgabel), Diskriminierungsvermögen (Nadelstich auf dem Fußrücken) oder Berührungsempfinden (Watteball auf dem Fußrücken); Bestätigung der Diagnose durch abnormale NLG im N. ulnaris (motorisch + sensorisch), tibialis und peroneus durch einen Neurologen
(36) Schrempf 2011	nicht beschrieben
(37) Solomon 2011	Vermerk in Patientenakte; ursprüngliches Testverfahren nicht beschrieben
(38) Sun 2014	Bilaterale Untersuchung der NLG und Amplituden im N. fibularis superficialis, suralis, medianus und ulnaris
(39) Toth 2008	Toronto Clinical Scoring System (TCSS); bilaterale motorische Nervenfunktion (distale motorische Latenzen, Muskelsummenaktionspotentiale, NLG, Latenzen der F-Welle) im N. peroneus (am Knöchel und unterhalb sowie oberhalb des Caput fibulae) und N. tibialis (am Knöchel und in der Fossa poplitea); sensorische Nervenfunktion im N. peroneus superficialis und N. suralis (sensorische Aktionspotentiale, Anfangslatenz, NLG)
(40) Toth 2010	≥ 1 der folgenden Kriterien in der klinischen Untersuchung durch zwei Neurologen: neuropathische Symptome (Taubheit, veränderte Wahrnehmung oder Schmerzen in den Füßen), reduzierte/fehlende ASR, reduzierte distale Empfindungen, distale Muskelschwäche oder -atrophie, abnormale Ergebnisse in der Nervenleitung
(41) Tseng 2012	Extraktion aus einem Datensatz des National Health Research Institute anhand des CD-9-CM Codes 354.0 oder des A-Codes 299 für die Diagnose eines KTS
(42) van der Watt 2015	Hauptanalyse: nach 12 Wochen ART: bilaterale symmetrische Symptome mit reduzierten/fehlenden Reflexen und beeinträchtigtem Empfinden für Vibrationen oder Nadelstiche; Bestätigung durch zwei Ärzte <i>Sensitivitätsanalyse*</i> : vor Beginn der ART (unbehandelt): Symptome und Untersuchung wie in der Hauptanalyse
(43) Veilleux 1995	sensorische Symptome in Händen und Füßen, hypoaktive/fehlende ASR, reduzierte distale Empfindungen von leichten Berührungen/Nadelstichen/Vibrationen in den Beinen mit strumpfförmiger Verteilung, abnormale elektrodiagnostische Untersuchung (sensorische und motorische Nervenleitung im N. peroneus, tibialis, suralis, peroneus superficialis und plantaris medialis im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen; EMG-Untersuchung im M. tibialis anterior, gastrocnemius, abductor hallucis und vastus lateralis)

(44)	Yang 2018	sensorische und motorische NLG (N. medianus, ulnaris, tibialis und suralis) unterhalb der durchschnittlichen NLG für gesunde junge Personen und weniger als die dreimalige SD oder ein Unterschied von > 10% bei zweifacher Messung (konnte nicht verwendet werden, um die Effektgröße für die Metaanalyse zu bestimmen); stattdessen: sensorische NLG im N. tibialis < 45 m/s (Referenzwert = 52,43 ± 3,62 m/s; der Cut-Off-Wert wurde unterhalb des Referenzwertes angesetzt, um eine Überschätzung zu vermeiden; extrahiert aus Fig. 1 im Volltext)
(45)	Yao 1992	Parästhesien mit abnormalen Empfindungen für Vibrationen und Gelenkstellungen
(46)	Zambelis 2005	Neuropathy Symptoms Score (NSS) ≥ 1; Neurologic Disability Score (NDS) ≥ 6; abnormale NLG; abnormale quantitative sensorische Testungen (Vibration, sympathische Hautantwort, Wärmeempfinden)

*Die mit * markierten Studien wurden in der Sensitivitätsanalyse im Rahmen multipler binärer Outcomes ausgewertet.*

A. = Arteria; ART = antiretrovirale Therapie; ASR = Achillessehnenreflex; BSR = Bicepssehnenreflex; DNE = Diabetic Neuropathy Examination Score; DNS = Diabetic Neuropathy Symptom Score; DN4 = Douleur Neuropathy 4 Fragebogen; EMG = Elektromyographie; g = Gramm; Hz = Hertz; KTS = Karpaltunnelsyndrom; LCIG = Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel; m = Meter; M. = Musculus; MNSI = Michigan Neuropathy Screening Instrument; MRCSS = Medical Research Council Sum Score; N. = Nervus; NDS = Neurologic Disability Score; NLG = Nervenleitgeschwindigkeit; NSS = Neuropathy Symptoms Score; NTSS-6 = Neuropathy Total Symptom Score-6-Items; ONLS = Overall Neuropathy Limitation Scale; PN = periphere Neuropathie/Neuropathien; PNS = peripheres Nervensystem; PSR = Patellarsehnenreflex; s = Sekunde(n); SD = Standardabweichung; TCSS = Toronto Clinical Scoring System; TNSr = Total Neuropathy Score Revised Version; UENS = Utah Early Neuropathy Scale; V = Volt

Anhang 2: Supplementäre Daten der eingeschlossenen Beobachtungsstudien

(#)	Erstautor & Jahr	Total n (% Männer)	Ziel der Studie Kriterien für Ein- und Ausschluss
(1)	Adewumi 2013	189 (39)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN in HIV-Patienten in Bezug auf eine ART (22,4% erhielten keine ART); Einschluss: HIV-Infektion; Ausschluss: andere Gründe für PN (Diabetes, Alkohol, Medikamente wie Phenylbutazon, Chloramphenicol und andere)
(2)	Ahmed 2016	121 (34)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN in T2DM-Patienten unter Metformin-Therapie; Risikofaktoren eines B ₁₂ -Mangels; Einschluss: T2DM (WHO-Kriterien), Metformin-Behandlung ≥ 6 Monate, ≥ 18 Jahre, Sprechen und Lesen in English; Ausschluss: Perniziöse Anämie, Alkoholabusus, Operationen am GI-Trakt, Pankreas-Insuffizienz, HIV, Malabsorption, chronische Giardiasis, Vitamin-Supplementierung innerhalb der letzten 6 Wochen, B ₁₂ -Mangel
(3)	Ambrosch 2001	65 (45)	Ziel: Zusammenhang von HCY und PN in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM < 30 Jahre, zwischen 35-80 Jahren, HbA1c < 15%; Ausschluss: Beginn mit Insulin-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre nach T2DM-Diagnose, Vitamin-Supplementierung, Nieren- oder Lebererkrankung, Herzinsuffizienz, andere Gründe für PN
(4)	Andréasson 2017	49 (63)	Ziel: Zusammenhang von PN and L-Dopa-Behandlung in Parkinson-Patienten; Einschluss: mögliche oder wahrscheinliche Parkinson-Erkrankung, laufende L-Dopa-Behandlung; Ausschluss: bekannte PN, T2DM, Alkoholabusus
(5)	Aroda 2016	1800 (32)	Ziel: Zusammenhang von Metformin-Therapie und B ₁₂ /HCY in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM (WHO-Kriterien), ≥ 25 Jahre, Metformin-Therapie ≥ 3 Monate oder kein Metformin, BMI ≥ 24 kg/m ² ; Ausschluss: Operationen am GI-Trakt
(6)	Bakar 2010	237 (55)	Ziel: Zusammenhang von Aluminium-Einnahme und kognitiver Funktion; Einschluss: keine Informationen; Ausschluss: < 18 Jahre
(7)	Biemans 2015	550 (54)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und Depressionen, Kognition und PN in T2DM-Patienten unter Metformin; Einschluss: T2DM, Metformin-Therapie; Ausschluss: Behandlung im KH, Vitamin-Supplementierung (B ₁₂), Perniziöse Anämie, Operationen GI-Trakt
(8)	Buysschaert 2000	122 (33)	Ziel: Zusammenhang von HCY und PN oder Makroangiopathie in T2DM-Patienten; Einschluss: konsekutive T2DM-Patienten; Ausschluss: Zustände die HCY-Anstieg bewirken (z.B. Hypothyreoidismus)
(9)	Byers 1984	33 (58)	Ziel: Zusammenhang von B ₆ und PN in Patienten mit KTS; Einschluss: Verdacht auf KTS; Ausschluss: keine Informationen
(10)	Cahill 2017	52 (56)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN in Epilepsiepatienten unter Antiepileptika-Einnahme; Einschluss: konsekutive Epilepsiepatienten einer Epilepsie-Klinik, Antiepileptika-Einnahme; Ausschluss: bekannte PN, T2DM, B ₁₂ -Mangel, Alkoholabusus, Charcot-Marie-Tooth-Krankheit
(11)	Ceravolo 2013	330 (61)	Ziel: Risikofaktoren für PN in Parkinson-Patienten in Abhängigkeit zur medikamentösen Behandlung; Einschluss: konsekutive Patienten mit gesichertem Parkinson; Ausschluss: systemische Krankheiten (Infektionen, Diabetes, Krebs, Alkoholabusus, PN in der Familienanamnese)
(12)	Chen 2011	100 (59)	Ziel: Zusammenhang von Ernährungsstatus (inklusive B ₁₂) und Post-Zoster-Neuralgie; Einschluss: Fälle: Post-Zoster-Neuralgie; Kontrollen: gesunde Freiwillige; Ausschluss: Fälle: Schmerz-Score < 3; Kontrollen: Vitamin-Supplementierung, chronische Schmerzen, Infektionen

(13)	Crespo-Burillo 2016	84 (73)	Ziel: Prävalenz/bestimmender Faktor von PN in Parkinson-Patienten; Einschluss: Parkinson; Ausschluss: bestimmte Parkinson-Behandlungen, Demenz, andere bekannte Gründe für PN (z.B. Diabetes), Vitamin-Supplementierung
(14)	d'Amour 2000	99 (77)	Ziel: Zusammenhang von B ₁ und PN in Patienten mit Alkoholkonsum; Einschluss: Patienten mit niedrigem (< 60 g Ethanol pro Tag; KH-Personal), moderatem (60-90 g; externe Freiwillige) oder schwerem Alkoholkonsum (≥ 100 g); Ausschluss: Andere Gründe für PN (Vitamin-Supplementierung, T2DM, Leberzirrhose, Pankreatitis, Wernicke-Korsakoff-Syndrom, orale Kontrazeptiva)
(15)	de Groot-Kamphuis 2013	298 (53)	Ziel: Prävalenz eines B ₁₂ -Mangels in T2DM-Patienten; Zusammenhang von Metformin-Therapie, Anämien und PN; Einschluss: T2DM-Patienten unter Behandlung, ≥ 18 Jahre, unabhängige von Metformin-Gebrauch; Ausschluss: Diabetes nach nekrotisierender Pankreatitis, spät einsetzende Diabetes-Formen, B ₁₂ -Behandlung, Blutproben und Patientenakte vorhanden
(16)	de Luis 2005	155 (42)	Ziel: Zusammenhang von HCY und chronischen Komplikationen in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM; Ausschluss: medizinische Zustände die einen HCY-Anstieg bewirken (z.B. Dysthyreodismus, Medikamenten-Interaktion mit B ₁₂ oder Folat)
(17)	Elhadd 2018	362 (?)	Ziel: Zusammenhang von Metformin-Gebrauch und B ₁₂ in T2DM-Patienten; PN-Prävalenz und Schweregrad in Patienten mit B ₁₂ -Mangel; Einschluss: T2DM; Ausschluss: Perniziöse Anämie, chronische Nierenerkrankung, Operation am GI-Trakt, entzündliche Darmerkrankung
(18)	Fennelly 1964	69 (?)	Ziel: Zusammenhang von PN und B-Vitaminen in Alkoholikern; Effekt von B-Vitamin-Behandlungen; Einschluss: chronischer Alkoholabusus und komplette neurologische Untersuchung; Ausschluss: keine Informationen
(19)	Fichtenbaum 1995	103 (95)	Ziel: Risikofaktoren für ART-induzierte PN; Einschluss: HIV-Infektion, ART (Zalcitabin) ≥ 4 Wochen; Ausschluss: ART < 4 Wochen
(20)	Gadoth 2006	325 (30)	Ziel: Zusammenhang von neurologischem Status und B ₁₂ ; Einschluss: normale Nierenfunktion (Kreatinin < 141 µmol/L); Ausschluss: parenterale B ₁₂ -Gabe oder > 100 µg B ₁₂ oral täglich für die letzten 3 Monate
(21)	Grim 2017	70 (14)	Ziel: Identifikation von Mangelernährung in Chemotherapie-Patienten; Einschluss: Krebspatienten unter adjuvanter, neo-adjuvanter oder palliativer Chemotherapie mit Paclitaxel; Ausschluss: keine Informationen
(22)	Gupta 2018	50 (56)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN in T2DM-Patienten unter Metformin-Therapie; Einschluss: T2DM (WHO-Kriterien), ≥ 18 Jahre, Metformin-Therapie für ≥ 3 Monate; Ausschluss: T1DM, andere Gründe für B ₁₂ -Mangel, Vitamin-Supplementierung in den letzten 3 Monaten
(23)	Hin 2006	1000 (40)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN, Depressionen, kognitiven Einschränkungen in älteren Patienten; Einschluss: > 75 Jahre, eigenes Zuhause; Ausschluss: terminale Erkrankung, Heimunterbringung
(24)	Hoogeveen 1999	595 (47)	Ziel: Zusammenhang von Homocysteinämie und distaler PN; Einschluss: 50-75 Jahre, Kaukasier, Erhebung von Alter, Geschlecht und Glucose-Status; Ausschluss: Parkinson, Bandscheiben-Erkrankung, Phenytoin-Einnahme, cerebraler Insult, systemischer Lupus erythematodes, Verletzung des Rückenmarks
(25)	Kiebertz 1991	49 (?)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN, Demenz, Myelopathie und opportunistischen Infektionen in HIV-Patienten; Einschluss: seropositive HIV-Infektion; neurologische Testung; Ausschluss: keine Informationen

(26)	Leishear 2012	2287 (48)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und sensorischer/motorischer peripherer Nervenfunktion in älteren Patienten; Einschluss: Patienten mit Zugang zur medizinischen Versorgung, Bestimmung der Nervenleitfähigkeit, Nüchtern-Glukose-Messung; Ausschluss: Gangschwierigkeiten, T2DM-Beginn vor dem 20. Lebensjahr, Krebs-Behandlung innerhalb der letzten 3 Jahre, Pläne für einen Umzug aus der Umgebung der Studierenerhebung, fehlende PN-Information oder Glukose-Messung
(27)	Mancini 2014	150 (?)	Ziel: Prävalenz von PN in Parkinson-Patienten unter Parkinson-Therapie; Einschluss: konsekutive Patienten mit bestätigter Parkinson-Erkrankung; Ausschluss: medizinische Zustände die PN verursachen (Diabetes, Toxine, Alkohol, hereditäre Neuropathien, metabolische Störungen, Paraproteinämie, Neoplasien)
(28)	Merola 2016	33 (64)	Ziel: 2-Jahres-Inzidenz von PN in Parkinson-Patienten unter LCIG-Therapie; Einschluss: Parkinson, PN- und Vitaminstatus vor und nach LCIG-Therapie; Ausschluss: klinische oder subklinische elektrophysiologische Veränderungen zum Start der LCIG-Therapie
(29)	Mold 2004	795 (43)	Ziel: Prävalenz von PN; bestimmende Faktoren für idiopathische PN; Risiken im Zusammenhang mit PN in älteren Patienten; Einschluss: ≥ 65 Jahre, Besuch beim Hausarzt in den letzten 18 Monaten; Ausschluss: fehlendes Einverständnis, Unterbringung in einer Einrichtung
(30)	Oberlin 2013	3015 (45)	Ziel: Prävalenz von B ₁₂ -Mangel und Zusammenhang zu PN, Kognition, körperlicher Beeinträchtigung etc.; Einschluss: NHANES-Patienten > 60 Jahre, B ₁₂ /HCY/MMA-Messung; Ausschluss: keine Informationen
(31)	Park 2017	43 (?)	Ziel: Zusammenhang von PN und B ₁₂ und MMA in Parkinson-Patienten; Einschluss: konsekutive Patienten mit bestätigter Parkinson-Erkrankung; Ausschluss: Systemische Erkrankungen, Diabetes, Alkoholabusus Autoimmunerkrankung, Krebs, Toxin-Exposition, PN in der Familienanamnese, Rückenschmerzen, Operationen der Wirbelsäule
(32)	Raizada 2017	183 (52)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ -Mangel und Metformin-Therapie in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM, Metformin-Therapie oder keine Metformin-Therapie, > 30 Jahre bei Diagnose; Ausschluss: Schwangerschaft, Perniziöse Anämie, Malabsorption, Operationen am GI-Trakt, Schilddrüsen-Erkrankung (autoimmun), chronische Hepatitis/Nierenerkrankung, Alkoholabusus, B ₁₂ -Supplementierung
(33)	Rajabally 2011	74 (62)	Ziel: Prävalenz/bestimmende Faktoren für PN in Parkinson-Patienten vs. Kontrollpersonen; Einschluss: Parkinson; Ausschluss: vorbekannte PN, T2DM, B ₁₂ -Mangel, Alkoholabusus
(34)	Rispoli 2017	30 (60)	Ziel: Inzidenz von PN in Parkinson-Patienten unter LCIG-Therapie; für die Auswertung waren nur die Daten vor Beginn der LCIG-Therapie vorhanden; Einschluss: Parkinson (LCIG-Therapie noch nicht begonnen); Ausschluss: atypische Parkinson-Erkrankung, Psychosen, Halluzinationen, eingeschränkte Compliance, Demenz, leichte kognitive Beeinträchtigung
(35)	Russo 2016	263 (43)	Ziel: Zusammenhang von PN und B ₁₂ , HCY, Folat in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM, PN-Untersuchung, Diabetes-Behandlung (Metformin eingeschlossen) für > 6 Monate; Ausschluss: T1DM, Schwangerschaft, Schilddrüsen-Erkrankung, Krebs, Niereninsuffizienz, Mangelernährung, neurologische Erkrankungen die mit PN assoziiert werden, Alkoholabusus, Anämie
(36)	Schrempf 2011	1279 (51)	Ziel: Abbildung des B ₁₂ -Status in Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen; Einschluss: neuropsychiatrische Erkrankung (PN, kognitive Einschränkungen, neurodegenerative Erkrankungen, Multiple Sklerose); Ausschluss: keine Informationen

(37)	Solomon 2011	370 (?)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM, neurologische Untersuchung; Ausschluss: nicht weiter untersuchte kognitive Beeinträchtigungen oder unspezifische systemische Beschwerden, Niereninsuffizienz
(38)	Sun 2014	176 (53)	Ziel: Zusammenhang von diabetischer PN und B ₁₂ und MMA (Urin) in T2DM-Patienten; Einschluss: T2DM, zwischen 38-70 Jahren; Ausschluss: kardiale/renale/pulmonale oder gastrointestinale Krankheiten, Medikamente (z.B. B ₁₂ , Colchicin, PPI), Vegetarier > 6 Monate
(39)	Toth 2008	71 (?)	Ziel: Zusammenhang von B ₁₂ und PN in Parkinson-Patienten; Einschluss: Parkinson mit/ohne Parästhesien an den unteren distalen Extremitäten; Kontrollen: ohne Parkinson jedoch mit/ohne idiopathischer PN; Ausschluss: keine Informationen
(40)	Toth 2010	116 (59)	Ziel: Zusammenhang von PN und B ₁₂ /HCY/MMA in Parkinson-Patienten oder Kontrollen; Einschluss: zufällig ausgewählte Patienten aus einem Parkinson-Datensatz (klinisch bestätigt); Kontrollen: kein Parkinson, gleiches Alter und Geschlecht; Ausschluss: Präsenz von anderen Risikofaktoren für PN, ungesicherte PN-Diagnose
<i>Nur die Kontrollpersonen wurden in die Analyse eingeschlossen, da die Parkinson-Patienten dem gleichen Patienten-Kollektiv wie Toth et al., 2008 (39) entstammen.</i>			
(41)	Tseng 2012	47406 (46)	Ziel: Zusammenhang von KTS, B ₆ und anderen Faktoren; Einschluss: KTS-Diagnose (ICD-Codes) oder gesunde Kontrollen im Datensatz der nationalen Krankenversicherung; Ausschluss: keine Informationen
(42)	van der Watt 2015	159 (31)	Ziel: Zusammenhang einer stattgehabten/aktiven Tuberkulose und B ₆ und PN in HIV-Patienten; Einschluss: unbehandelte HIV-Patienten (CD4 ⁺ ≤ 350 Zellen/Kubikmillimeter und/oder WHO Stadium IV) mit bevorstehendem ART-Beginn in den nächsten 7 Tagen, ART-Therapie mindestens 24 Monate, ≥ 18 Jahre; Ausschluss: vorherige ART, T2DM, opportunistischen Infektionen andere Gründe für PN, Schwangerschaft, Glukokortikoid-Behandlung in den letzten 6 Monaten
(43)	Veilleux 1995	20 (100)	Ziel: Zusammenhang von PN und B ₁₂ in HIV-Patienten; Einschluss: konsekutive HIV-Patienten im frühen Stadium (WHO Stadium II oder III); Ausschluss: Neurotoxin-Exposition (z.B. Alkohol), PN in der Familienanamnese, andere Gründe für PN
(44)	Yang 2018	593 (50)	Ziel: Identifikation veränderbarer Risikofaktoren für PN in Patienten mit chronischer Gastritis; Einschluss: chronische Gastritis, zwischen 18-75 Jahren; Ausschluss: B ₁₂ -Supplementation oder Medikamente gegen die Gastritis innerhalb der letzten 2 Wochen, Krebs, Schwangerschaft, kardiale/renale/hepatische oder cerebrovaskuläre Erkrankung
(45)	Yao 1992	100 (41)	Ziel: Prävalenz eines B ₁₂ -Mangels in älteren Patienten; Einschluss: akute oder chronische Krankheiten, > 65 Jahre; Ausschluss: keine Informationen
(46)	Zambelis 2005	98 (79)	Ziel: Zusammenhang von PN, B ₁₂ und Ernährungszustand in Patienten mit Alkoholabusus; Einschluss: konsekutive Patienten mit Alkoholabusus nach Entzug; Ausschluss: anderer Substanz-Abusus, HIV, T2DM, Krebs, idiopathische PN, Paraproteinämie, Hypothyreodismus, KTS, andere Gründe für PN
<i>ART = antiretrovirale Therapie; BMI = Body-Mass-Index; etc. = et cetera; g = Gramm; GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt; HCY = Homocystein; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; ICD = International Classification of Diseases; kg = Kilogramm; KH = Krankemhaus; KTS = Karpaltunnelsyndrom; L = Liter; LCIG = Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel; L-Dopa = Levordopa; m² = Quadratmeter; MMA = Methylmalonsäure; PN = periphere Neuropathie/Neuropathien; PPI = Protonenpumpenhemmer; Total n = Gesamtanzahl Studienteilnehmer; T1DM/T2DM = Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2; WHO = World Health Organization; µg = Mikrogramm; µmol = Mikromol</i>			

Anhang 3: Bestimmungsmethoden der Vitaminmarker in Beobachtungsstudien			
(#)	Erstautor & Jahr	Vitamin/-marker	Bestimmungsmethode, Cut-Off-Konzentration des Vitaminmangels
(1)	Adewumi 2013	MMA (Urin)	HPLC; > 3,4 mg/24h
(2)	Ahmed 2016 ¹	B ₁₂	Immunoassay (Beckman Coulter® UniCel DxI 800); < 203 ng/L
(3)	Ambrosch 2001	B ₁₂	automatisierte Testung IMX Analyser (Abbott Diagnostics®); < 217 ng/L
		HCY	HPLC mit Fluoreszenz-Detektion; ≥ 15 µmol/L
(4)	Andréasson 2017 ¹	HCY	enzymatische Cycling-Methode und Photometrie (Cobas 800, Roche®); > 12,0 µmol/L
(5)	Aroda 2016	[1]: Metformin B ₁₂	Tosoh-Reagenz auf Tosoh 1800 Analyser (TOSOH Bioscience®); ≤ 203 ng/L
		[2]: kein Metformin B ₁₂	Tosoh-Reagenz auf Tosoh 1800 Analyser (TOSOH Bioscience®); ≤ 203 ng/L
(6)	Bakar 2010	B ₁₂	Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassay (Immullite 2000 Siemens®); < 250 ng/L
(7)	Biemans 2015	B ₁₂	Immunoassay (Beckman Coulter® UniCel DxI 800); < 200 ng/L
(8)	Buysschaert 2000	HCY	Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay IMx Analyser (Abbott Diagnostics®); ≥ 15 µmol/L
(9)	Byers 1984	Hauptanalyse: prozentualer EAST-Mangel B ₆	prozentualer EAST-Mangel; ≥ 19%
		<i>Sensitivitätsanalyse*: EAST-Index</i> B ₆	<i>EAST-Index</i> ; ≥ 1,24
(10)	Cahill 2017 ¹	B ₁₂	nicht berichtet; < 240 ng/L
(11)	Ceravolo 2013 ²	B ₁₂	nicht berichtet; < 300 ng/L (Fig. 2 und 3)
		HCY	nicht berichtet; > 16 µmol/L (Fig. 3)
(12)	Chen 2011	B ₁₂	Chemilumineszenz-Methode (Siemens®Centaur); < 301 ng/L
(13)	Crespo-Burillo 2016	B ₁₂	nicht berichtet; < 180 ng/L
		Serum MMA	nicht berichtet; > 0,56 µmol/L
		HCY	nicht berichtet; > 17 µmol/L
		B ₆	nicht berichtet; < 14 nmol/L
(14)	d'Amour 2000	(1): Alkohol moderat B ₁	α-ET-Index nach Hinzufügen von Thiaminpyrophosphat zu 10 ml Blut; > 15%
		(2): schwerer Alkoholabusus B ₁	α-ET-Index nach Hinzufügen von Thiaminpyrophosphat zu 10 ml Blut; > 15%
(15)	de Groot-Kamphuis 2013 ¹	B ₁₂	nicht berichtet; < 203 ng/L
(16)	de Luis 2005	HCY	Immunoassay (Abbott Diagnostics®); ≥ 15 µmol/L
(17)	Elhadd 2018 ¹	Hauptanalyse: Douleur Neuropathy 4 Fragebogen (DN4)	
		[1]: Metformin B ₁₂	kompetitiv bindender immunenzymatischer Assay (Beckman Coulter® Dxi 600); < 180 ng/L
		[2]: kein Metformin B ₁₂	kompetitiv bindender immunenzymatischer Assay (Beckman Coulter® Dxi 600); < 180 ng/L

		<i>Sensitivitätsanalyse*: Messung der Vibrationsschwelle</i>	
		<i>[1]: Metformin</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>kompetitiv bindender immunenzymatischer Assay (Beckman Coulter® Dxi 600); < 180 ng/L</i>
		<i>[2]: kein Metformin</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>kompetitiv bindender immunenzymatischer Assay (Beckman Coulter® Dxi 600); < 180 ng/L</i>
(18)	Fennelly 1964 ²	B ₁	mikrobiologisch anhand Ochromonas danica; < 74 nmol/L
		B ₆ :	mikrobiologisch anhand Tetrahymena pyriformis; < 80 nmol/L
		B ₁₂	mikrobiologisch anhand Ochromonas maihamensis; < 250 ng/L
(19)	Fichtenbaum 1995	B ₁₂	Radioimmunoassay; < 200 ng/L
(20)	Gadoth 2006	B ₁₂ und Plasma MMA	B ₁₂ : fluorometrisch-enzymgebundener Assay (Baxter Diagnostics®); Plasma MMA: HPLC; B ₁₂ < 199 ng/L und MMA ≥ 0,24 µmol/L
(21)	Grim 2017 ²	B ₁	ELISA (Cloud-Clone Corp. ®); < 18,97 nmol/L (Tab. 4)
		B ₆	ELISA (Cloud-Clone Corp. ®); < 18,61 nmol/L (Tab. 4)
(22)	Gupta 2018	B ₁₂	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Roche® Elecsys); < 220 ng/L
(23)	Hin 2006	Hauptanalyse: Symptom-Sign-Score	
		B ₁₂	Beckman Immunoassay; <196 ng/L (3. + 4. Quartil)
		HCY	GCMS; > 14µmol/L
		MMA	GCMS; > 0,280 µmol/L
		<i>Sensitivitätsanalyse*: fehlender ASR (früher Marker PN)</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>Beckman Immunoassay; <196 ng/L (3. + 4. Quartil)</i>
		<i>HCY</i>	<i>GCMS; > 14µmol/L</i>
		<i>MMA</i>	<i>GCMS; > 0,280 µmol/L</i>
(24)	Hoogeveen 1999	Hauptanalyse: definitive PN	
		HCY:	HPLC mit Fluoreszenz-Detektion; > 14 µmol/L
		<i>Sensitivitätsanalyse*: jegliche PN</i>	
		<i>HCY</i>	<i>HPLC mit Fluoreszenz-Detektion; > 14 µmol/L</i>
(25)	Kiebertz 1991	B ₁₂	Radioimmunoassay (Biorad Quantaphase®) oder Schilling-Test; < 203 ng/L
(26)	Leishear 2012	Hauptanalyse: plötzliches Stechen, brennende/tiefe Schmerzen in Füßen/Beinen	
		B ₁₂	kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (ADVIA Centaur, Bayer®); < 352 ng/L
		<i>Sensitivitätsanalyse*: Taubheit, Einschlaf-/Nadelgefühl in Füßen/Beinen</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (ADVIA Centaur, Bayer®); < 352 ng/L</i>
(27)	Mancini 2014 ²	B ₁₂	nicht berichtet; < 250 (fehlende Einheit)
		HCY	nicht berichte; > 16,7 µmol/L
(28)	Merola 2016 ¹	Hauptanalyse: nach LCIG-Therapie für 24 Monate	
		B ₁₂	nicht berichtet; ≤ 200 ng/L
		HCY	nicht berichtet; ≥ 20 µmol/L
		<i>Sensitivitätsanalyse: vor Beginn der LCIG-Therapie</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>nicht berichtet; ≤ 200 ng/L</i>
		<i>HCY</i>	<i>nicht berichtet; ≥ 20 µmol/L</i>
(29)	Mold 2004	B ₁₂	nicht berichtet; nicht berichtet
(30)	Oberlin 2013 ¹	HCY	Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay (Abbott Diagnostics®); > 20,0 µmol/L
		Hauptanalyse für B ₁₂ :	
		B ₁₂ oder Serum MMA	B ₁₂ : Quantaphase II Radioassay-Kit (Bio-Rad Laboratories®); MMA: GCMS; B ₁₂ < 350 ng/L oder MMA > 0,21 µmol/L

		<i>Sensitivitätsanalyse für B₁₂:</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>Quantaphase II Radioassay-Kit (Bio-Rad Laboratories®); < 200 ng/L</i>
(31)	Park 2017 ²	<i>B₁₂</i>	nicht berichtet; < 250 ng/L
		<i>Serum MMA</i>	nicht berichtet; > 0,25 µmol/L
(32)	Raizada 2017	Hauptanalyse: DNE ≥ 3	
		<i>B₁₂</i>	kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (Immulite 1000, Siemens Healthcare Diagnostics®); < 150 ng/L
		<i>Sensitivitätsanalyse*: DNS > 1</i>	
		<i>B₁₂</i>	<i>kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (Immulite 1000, Siemens Healthcare Diagnostics®); < 150 ng/L</i>
(33)	Rajabally 2011 ¹	<i>B₁₂</i>	nicht berichtet; < 250 ng/L
(34)	Rispoli 2017 ¹	<i>B₁₂</i>	nicht berichtet; < 250 ng/L
		<i>HCY</i>	nicht berichtet; > 10 µmol/L
(35)	Russo 2016	<i>HCY</i>	HPLC mit Fluoreszenz-Detektion (Bio-Rad Laboratories®); ≥ 15 µmol/L
(36)	Schrempf 2011	<i>Serum MMA</i>	LCMSMS; > 0,39 µmol/L
(37)	Solomon 2011	<i>Serum MMA</i>	nicht berichtet; > 0,25 µmol/L
(38)	Sun 2014	<i>B₁₂</i>	nicht berichtet; < 180 ng/L
(39)	Toth 2008	<i>B₁₂</i>	Immunoassay; ≤ 250 ng/L
		<i>Serum MMA</i>	HPLC; > 0,15 µmol/L
		<i>HCY</i>	HPLC; > 11,2 µmol/L
(40)	Toth 2010	<i>B₁₂</i>	Immunoassay; ≤ 250 ng/L
		<i>Serum MMA</i>	HPLC; > 0,15 µmol/L
		<i>HCY</i>	HPLC; > 11,2 µmol/L
<i>Nur die Kontrollpersonen wurden in die Analyse eingeschlossen, da die Parkinson-Patienten dem gleichen Patienten-Kollektiv wie Toth et al., 2008 (39) entstammen.</i>			
(41)	Tseng 2012	<i>B₆</i>	Vitaminmangel als ICD-9-Code (266.1) in Datensatz; nicht beschrieben
(42)	van der Watt 2015 ¹	Hauptanalyse: HIV-Patienten nach 12 Wochen ART	
		<i>B₆</i>	HPLC; < 20 nmol/L
		<i>Sensitivitätsanalyse*: unbehandelte HIV-Patienten vor der ART</i>	
		<i>B₆</i>	HPLC; < 20 nmol/L
(43)	Veilleux 1995	<i>B₁₂</i>	Radioimmunoassay (ARIA II Becton Dickinson®); < 179 ng/L
(44)	Yang 2018 ²	<i>B₁₂</i>	ELISA; < 160 ng/L
(45)	Yao 1992	<i>B₁₂</i>	MetPath (Teterboro®); < 200 ng/L
(46)	Zambelis 2005	<i>B₁₂</i>	nicht beschrieben; nicht beschrieben
<i>Niedrige Vitaminkonzentrationen (B₁, B₆, B₁₂) oder erhöhte HCY- oder MMA-Werte (indirekte B₁₂-Marker) weisen auf einen Vitaminmangel oder niedrigen Vitaminstatus hin. Die mit * markierten Studien wurden in der Sensitivitätsanalyse im Rahmen multipler binärer Outcomes ausgewertet.</i>			
¹ Die verwendete Effektgröße wurde durch zusätzliche Informationen aus dem Autorenkontakt berechnet.			
² Die verwendete Effektgröße wurde von den Autoren nicht explizit dokumentiert, jedoch war diese aus den Tabellen oder Abbildungen der Originalarbeit abzuzählen/abzuschätzen.			
<i>ART = antiretrovirale Therapie; ASR = Achillessehnenreflex; DN4 = Douleur Neuropathy 4 Fragebogen; DNE = Diabetic Neuropathy Examination Score; DNS = Diabetic Neuropathy Symptom Score; EAST = erythrozytären Aspartat-Aminotransferase; ELISA = Enzymimmunoassay; GCMS = Gaschromatographie-Massenspektrometer; HCY = Homocystein; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; ICD = International Classification of Diseases; L = Liter; LCIG = Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel; LCMSMS = Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie; ml = Milliliter; MMA = Methylmalonsäure; ng = Nanogramm; nmol = Nanomol; α-ET = erythrozytäre α-Transketolase; µmol = Mikromol</i>			

Anhang 4: Vitamin- und Kontrollgruppen der eingeschlossenen Interventionsstudien					
(#)	Erstautor & Jahr	Vitamin	Vitamingruppe (Tagesdosis und Administration)	Kontrollgruppe (Tagesdosis und Administration)	Dauer (Tage)
(47)	Li 2016	B ₁₂	1500 µg B ₁₂ (Methylcobalamin) oral	1500 mg Acetyl-L-Carnetin oral	168
(48)	Haupt 2005	B ₁	400 mg B ₁ (Benfotiamin) oral	Placebo oral	21
(49)	Abbas 1997	B ₁ +B ₆	50 mg B ₁ + 100 mg B ₆ (Tag 1-3), 25 mg B ₁ + 50 mg B ₆ (ab Tag 4) oral (Hochdosis)	2 mg B ₁ + 2 mg B ₆ (Tag 1-3), 1 mg B ₁ + 1 mg B ₆ (ab Tag 4) oral (Niedrigdosis unterhalb der täglichen Bedarfsmenge)	28
(50)	Shindo 1994	B ₁₂	1500 µg B ₁₂ (Methylcobalamin) oral	keine Behandlung	28
(51)	McCann 1983	B ₆	25 mg B ₆ (Pyridoxin)	Placebo	84
(52)	Vasudevan 2014	B ₁₂	1500 µg B ₁₂ (Methylcobalamin) + 200 mg α-Liponsäure + 150 mg Pregabalin oral	150 mg Pregabalin oral	84
(53)	Woelk 1998	B ₁	320 mg B ₁ (Tag 1-28), 120 mg (ab Tag 29) oral	Placebo oral	56
		B ₁ +B ₆ + B ₁₂	320 mg B ₁ + 720 mg B ₆ + 2000 µg B ₁₂ (Tag 1-28); 120 mg B ₁ + 270 mg B ₆ + 750 µg B ₁₂ (ab Tag 29) oral	Placebo oral	56
		B ₁ oder B ₁ +B ₆ + B ₁₂	320 mg B ₁ (Tag 1-28), 120 mg (ab Tag 29) oral; oder 320 mg B ₁ + 720 mg B ₆ + 2000 µg B ₁₂ (Tag 1-28); 120 mg B ₁ + 270 mg B ₆ + 750 µg B ₁₂ (ab Tag 29) oral	Placebo oral	56

mg = Milligramm; µg = Mikrogramm

Anhang 5: Kriterien für die Symptomverbesserung peripherer Neuropathien der eingeschlossenen Interventionsstudien

(#)	Erstautor & Jahr	Verbesserung
(47)	Li 2016	Hauptanalyse: $\geq 50\%$ Reduktion im NDS <i>Sensitivitätsanalyse*</i> : $\geq 50\%$ Reduktion im NSS
(48)	Haupt 2005	Hauptanalyse: Bewertung der Behandlungseffektivität mit der Kategorie „verbessert“ durch den Arzt <i>Sensitivitätsanalyse*</i> : Bewertung der Behandlungseffektivität mit der Kategorie „verbessert“ durch den Patienten
(49)	Abbas 1997	Verbesserung im Symptom Score
(50)	Shindo 1994	Verbesserung des Taubheitsgefühls anhand eines Fragebogens; Kategorien: „leichtes“, „moderates“ oder „schweres“ Taubheitsgefühl
(51)	McCann 1983	signifikante Verbesserung der Symptome und neurologischen Zeichen
(52)	Vasudevan 2014	Hauptanalyse: $\geq 50\%$ Reduktion im gemittelten Schmerz-Score anhand einer numerischer Rating-Skala (11-teilig) <i>Sensitivitätsanalyse*</i> : Verschwinden/Abnahme von $\geq 90\%$ der PN-Symptomatik im Global Assessment Score („5“ auf 5-teiliger Rating-Skala) durch den Patienten nicht analysiert: Verschwinden/Abnahme von $\geq 90\%$ der PN-Symptomatik im Global Assessment Score („5“ auf 5-teiliger Rating-Skala) durch den Arzt
(53)	Woelk 1998	Hauptanalyse: Verbesserung der motorischen Funktion (Wert > 3 auf 6-teiliger Rating-Skala: 0-5; 0 = totale Inaktivität, 5 = normale Funktion) <i>Sensitivitätsanalyse*</i> : Verbesserung im McGill's Schmerz-Fragebogen (Wert > 3 auf 6-teiliger Rating-Skala: 0-5; 0 = unaushaltbarer Schmerz, 5 = kein Schmerz) nicht analysiert: Verbesserung der Koordination (Wert > 1 auf 3-teiliger Rating-Skala: 0-2; 0 = Ataxie, 2 = keine Einschränkung)
<i>NDS = Neuropathy Disability Score; NSS = Neuropathy Symptom Score</i>		

Anhang 6: Supplementäre Daten der eingeschlossenen Interventionsstudien

(#)	Erstautor & Jahr	Total n (% Männer)	Definition der peripheren Neuropathie; Kriterien für Ein- und Ausschluss
(47)	Li 2016	232 (53)	PN-Definition: elektrodiagnostische Kriterien der San Antonio Konferenz und abnormale NLG und/oder abnormale Amplitude in ≥ 1 Nerv der Extremitäten; Einschluss: T2DM (WHO Kriterien 1999), 18-70 Jahre, diabetische PN, negativer Schwangerschafts-Test (Urin oder Blut) für Frauen im geburtsfähigen Alter; Ausschluss: un stabile Blutglukose-Kontrolle ($\text{HbA1c} > 8,5\%$ in den letzten 2 Wochen), andere Gründe für PN als DM, Acetyl-L-Carnitin-Allergie, Schilddrüsen-Erkrankung, Hämorrhagien, Magengeschwür, Hypertension Grad III, un stabile Angina pectoris, Arrhythmie, kardiopulmonale/renale/hepatische Dysfunktion, Herzschrittmacher, Stents, Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten, Krebs, Schwangerschaft/Stillzeit, Alkohol/Drogen-Abusus im letzten Jahr
(48)	Haupt 2005	40 (58)	PN-Definition: körperliche Untersuchung (motorische und sensorische Funktion, Koordination, Reflexe, Schmerzgeschichte); Einschluss: T1DM/T2DM, 18-70 Jahre, diabetische PN < 2 Jahre, bisher keine Therapie der PN, keine Vitamin-Supplementation in den letzten 4 Wochen; Ausschluss: andere Gründe für PN als DM, Benfotiamin-Allergie, andere neurologische Erkrankungen, arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten, un stabiler DM-Verlauf, endokrinologische oder kollagenöse Erkrankungen, Haut-Erosionen in den Untersuchungs-Arealen, Schwangerschaft/Stillzeit, Alkohol- oder Drogen-Abus, schlechter Allgemeinzustand und metale Kondition, Herz-/Leberversagen, maligne Tumore, zytotoxische/immunsuppressive Therapie
(49)	Abbas 1997	200 (53)	PN-Definition: ≥ 2 der folgenden Kriterien: Symptompräsenz, Sensibilitätsverlust leichter Berührungen, verminderte Schmerzwahrnehmung, verminderte Temperaturwahrnehmung, fehlende ASR, verminderte Vibrationswahrnehmung am medialen Malleolus oder Hallux; Einschluss: DM, Fußprobleme, diabetische PN; Ausschluss: Erkrankung des ZNS, Schwangerschaft
(50)	Shindo 1994	38 (61)	PN-Definition: anhaltende Präsenz von ≥ 1 der folgenden subjektiven Symptome: Schmerzen, Taubheit, Hypästhesie, objektiver Nachweis einer verminderten Vibrationsschwelle (untere und/oder obere Extremität); Einschluss: DM (ohne Insulin-Bedarf), diabetische PN; Ausschluss: andere Gründe für PN als DM (toxisch, metabolisch, endokrinologisch, viral, Krebs), Beginn neuer medikamentöser Therapien während der laufenden Studie
(51)	McCann 1983	30 (?)	PN-Definition: nicht beschrieben; Einschluss: diabetische PN; Ausschluss: nicht beschrieben
(52)	Vasudevan 2014	30 (47)	PN-Definition: im Verlauf der Screening-Phase täglich Schmerz-Score ≥ 4 auf numerischer Rating-Skala (11-teilig); beidseits verminderte/fehlende Wahrnehmung von Vibrationen/Nadelstichen/leichten Berührungen/Temperatur und verminderte/fehlende ASR für ≥ 6 Monate; bestätigt durch NLG; Einschluss: T2DM (Kriterien der American Diabetes Association), > 18 Jahre; diabetische PN ≥ 6 Monate; Ausschluss: andere Gründe für PN als DM, Pregabalin-Therapie, neurologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,5 \text{ mg\%}$), hepatische Auffälligkeiten (Gesamt-Bilirubin im Serum $> 2,5 \text{ mg\%}$), Hepatitis B innerhalb der letzten 3 Monate, HIV-Infektion, respiratorische oder hämatologische Auffälligkeiten, un stabile Angina pectoris, symptomatische pAVK, abnormales Elektrokardiogram, Schwangerschaft/Stillzeit

(53)	Woelk 1998	84 (70)	PN-Definition: Vibration-Score ≤ 2 (9-teilig: 8 = normal, 0 = schwere Beeinträchtigung; Mittelwert von drei Messungen im Stimmgabel-Test), Schmerz-Score ≤ 3 (6-teilig; 0-5: 0 = unaushaltbarer Schmerz, 5 = kein Schmerz; McGill's Schmerz-Fragebogen) und Sensorik-Score ≤ 1 (3-teilig; 0-2: 0 = beeinträchtigte Wahrnehmung, 2 = keine Beeinträchtigung; Berührungen distal und proximal des Knöchels); Einschluss: Alkoholabusus, alkoholische PN; Ausschluss: andere Gründe für toxische PN als Alkohol, alkoholische PN länger als 8 Jahre, Parkinson-Krankheit, andere neurologische Krankheiten, endokrinologische/psychiatrische Krankheiten, Kollagenosen, Haut-Erosionen in den Untersuchungs-Arealen, schlechter Allgemeinzustand, Drogen-Abusus, Schwangerschaft/Stillzeit, Vitamin-Supplementierung in den letzten 4 Wochen, Allergien auf die getesteten Medikamente
<i>ASR = Achillessehnenreflex; DM = Diabetes mellitus; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; NLG = Nervenleitgeschwindigkeit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PN = periphere Neuropathie/Neuropathien; Total n = Gesamtanzahl Studienteilnehmer; T1DM/T2DM = Diabetes mellitus Typ 1/Typ2; WHO = World Health Organization; ZNS = zentrales Nervensystem</i>			

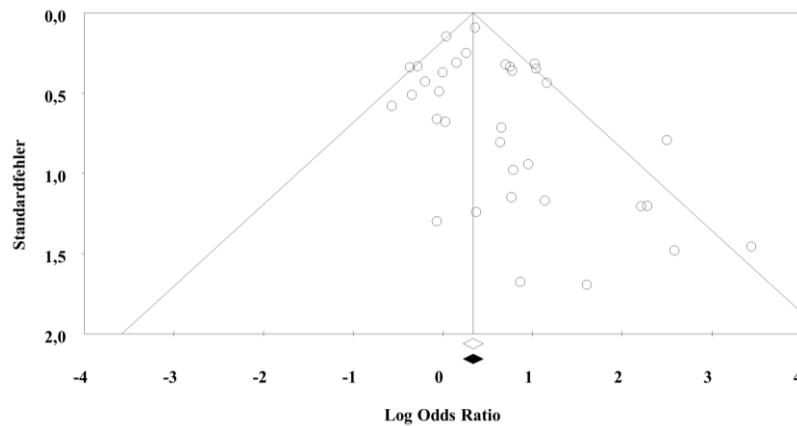
Anhang 7: Unerwünschte Nebenwirkungen der eingeschlossenen Interventionsstudien

(#)	Erstautor & Jahr	Berichtete unerwünschte Nebenwirkungen
(47)	Li 2016	B₁₂-Gruppe: insgesamt 28,7%; schwere Nebenwirkungen 4,35% (unzureichende Einstellung des Blutglukose-Spiegels 0,87%, Pathologien der Koronargefäße 0,87%, diabetische Ketoazidose 0,87%, diabetischer Fuß 0,87%, Angioödem 0,87%); in Verbindung zu Medikamenteneinnahme 16,52%; zum Abbruch der Behandlung führend 4,35% (Bauchschmerzen 87%, Diarrhoe 0,87%, Völlegefühl 1,74%, Benommenheit 0,87%, Übelkeit 0,87%); häufigste Nebenwirkungen (Schluckauf oder Übelkeit 2,61%, Diarrhoe 5,22%, Infektionen des oberen Atemwegs 4,35%, Benommenheit 1,74%); Hypoglykämie 1,74%; Acetyl-L-Carnitin Gruppe: insgesamt 29,06%; schwere Nebenwirkungen 3,42% (Pathologien der Koronargefäße 0,85%, diabetischer Fuß 1,70%, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel 0,85%, Katarakt-Operation 0,85%); in Verbindung zu Medikamenteneinnahme 8,55%; zum Abbruch der Behandlung führend 3,42% (Bauchschmerzen 0,85%, Diarrhoe 0,85%, Völlegefühl 0,85%, Schmerzen im Taille-Bereich 0,85%, Pruritus 0,85%); häufigste Nebenwirkungen (Schluckauf oder Übelkeit 5,98%, Diarrhoe 5,13%, Infektionen des oberen Atemwegs 2,56%, Benommenheit 3,42%)
(48)	Haupt 2005	nicht berichtet
(49)	Abbas 1997	nicht berichtet
(50)	Shindo 1994	B₁₂-Gruppe: keine unerwünschten Nebenwirkungen wurden beobachtet; Prostaglandin-Gruppe: Kopfschmerzen 8,3%, Phlebitis 8,3% (alle Nebenwirkungen verschwanden unter Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit auf 0,2 pg PGE₁/kg/h)
(51)	McCann 1983	nicht berichtet
(52)	Vasudevan 2014	unerwünschte Nebenwirkungen wurden erfasst, jedoch nicht in Originalarbeit beschrieben
(53)	Woelk 1998	keine unerwünschten Nebenwirkungen wurden beobachtet

h = Stunde; *kg* = Kilogramm; *pg* = Pikogramm; *PGE₁* = Prostaglandin *E₁*

Anhang 8: Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B₁₂-Blutkonzentrationen und peripheren Neuropathien

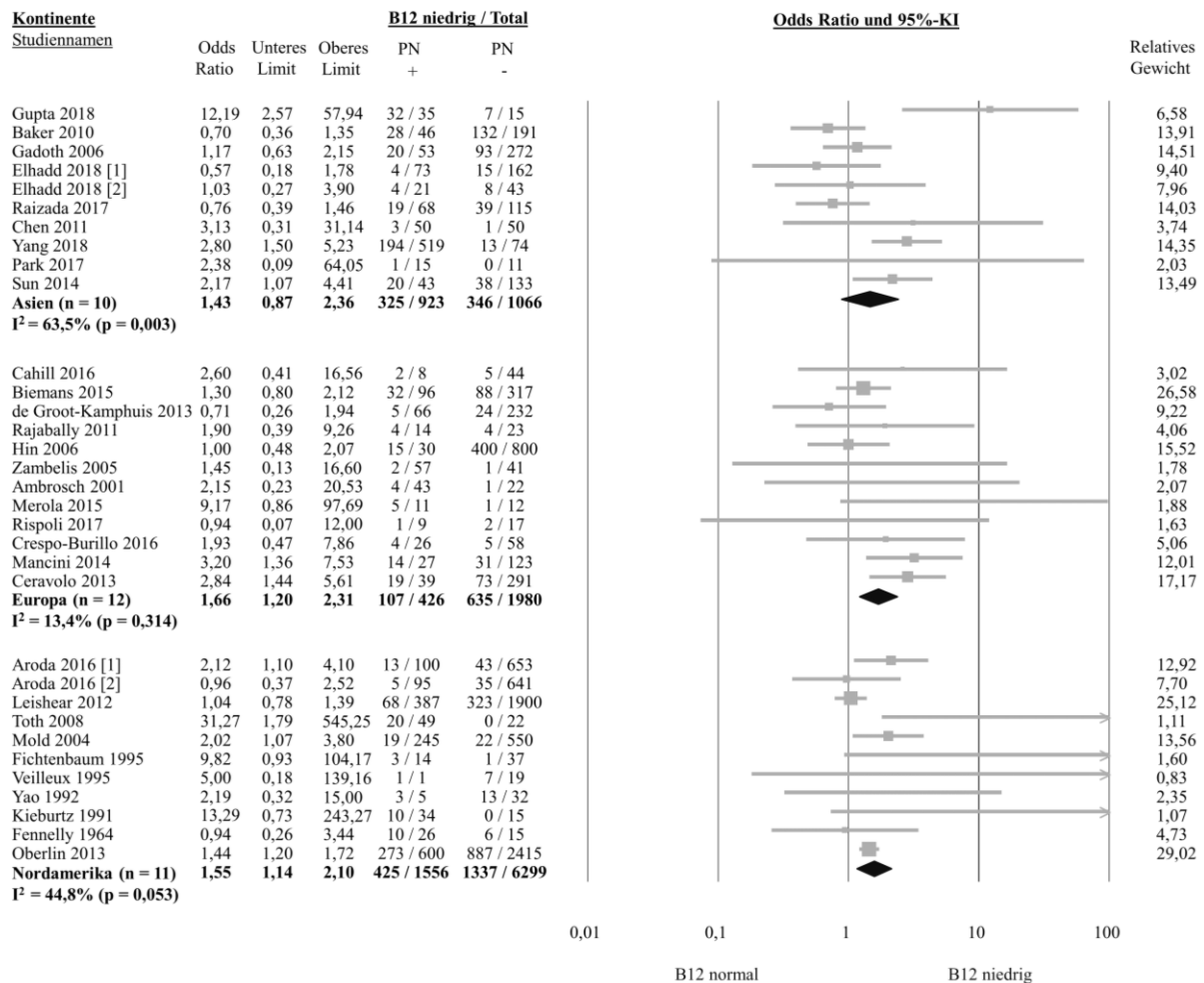
Hauptanalyse



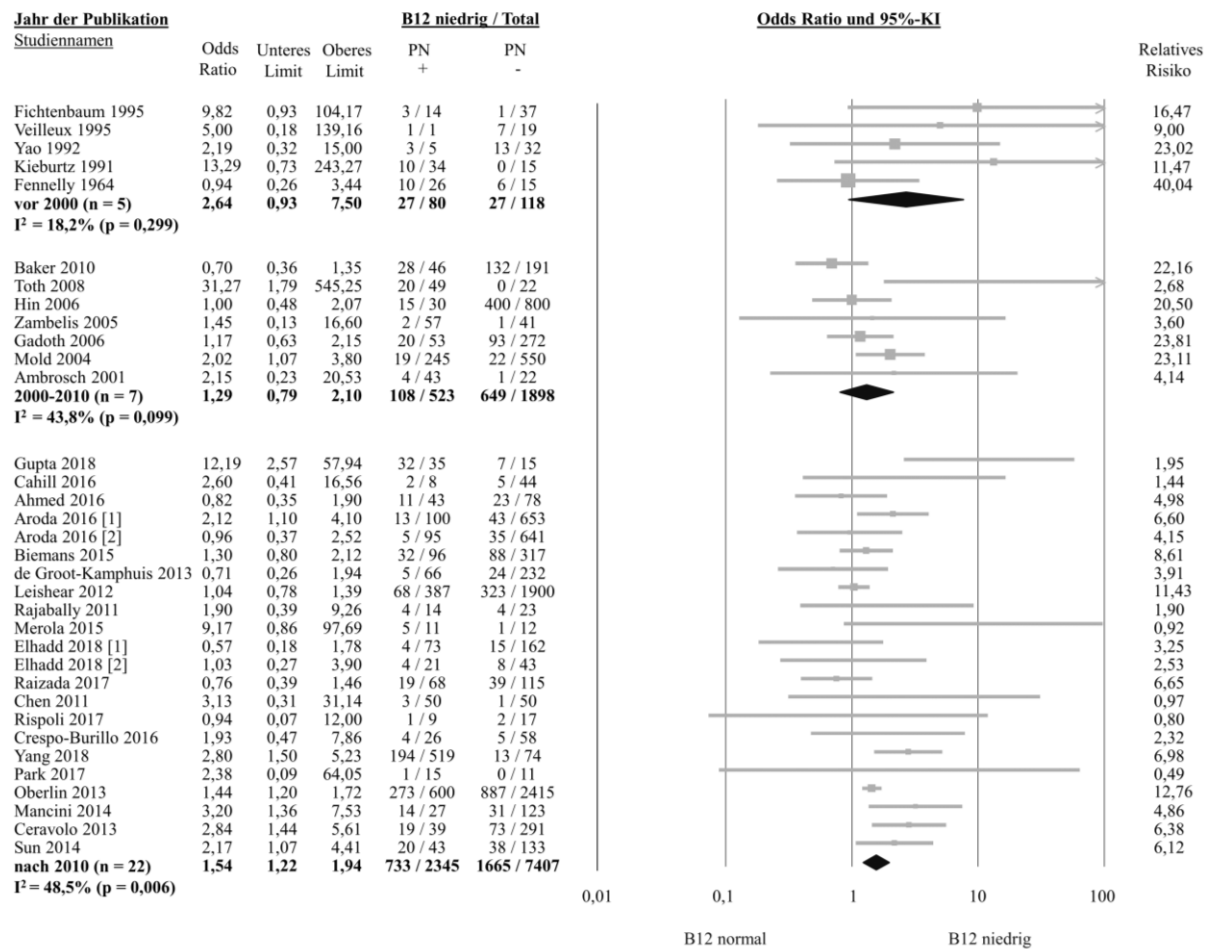
Regressionstest nach Egger: $p = 0,065$ (kein Publikationsbias)

Subgruppenanalyse der Hauptanalyse

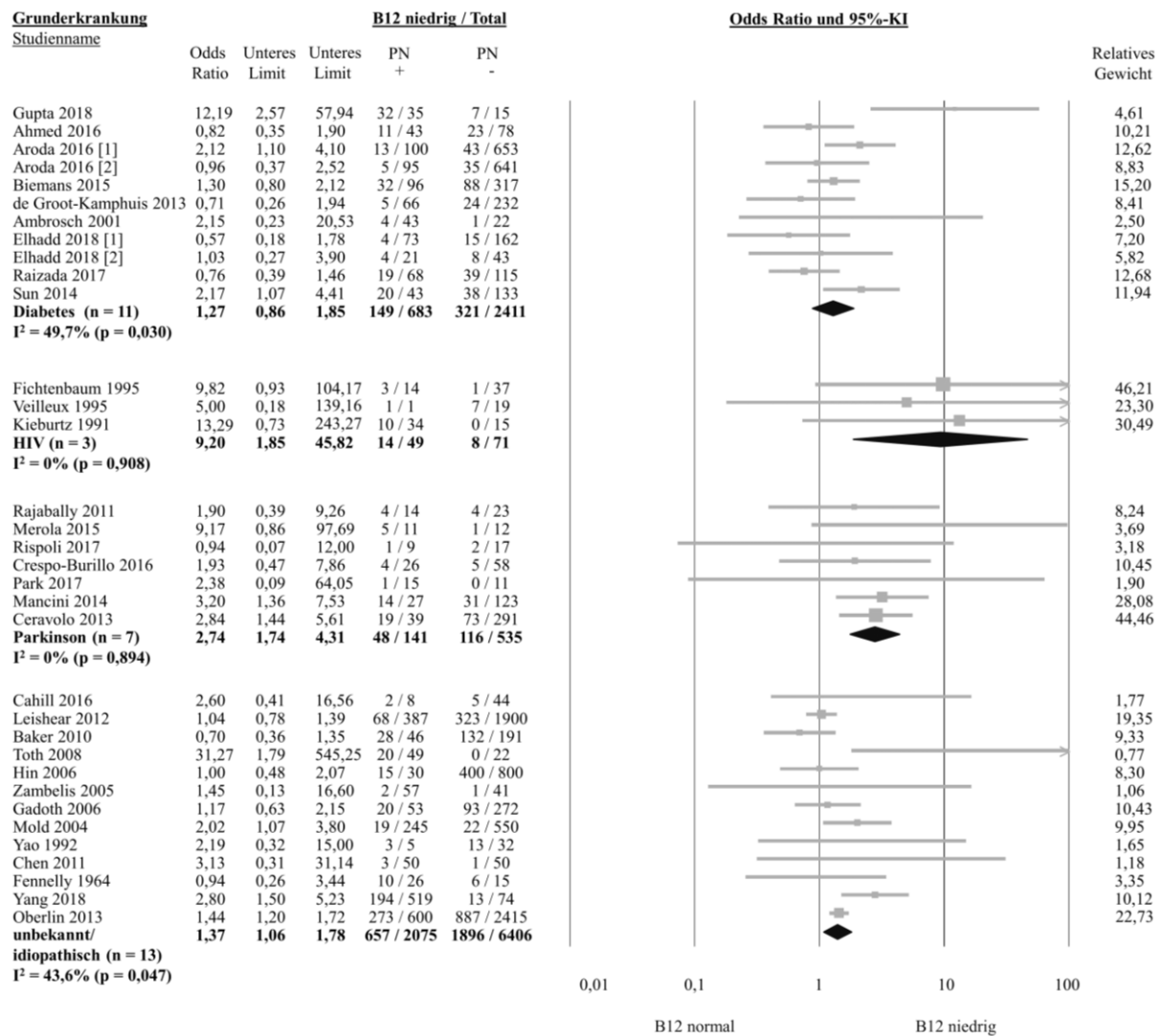
Nach Kontinent:



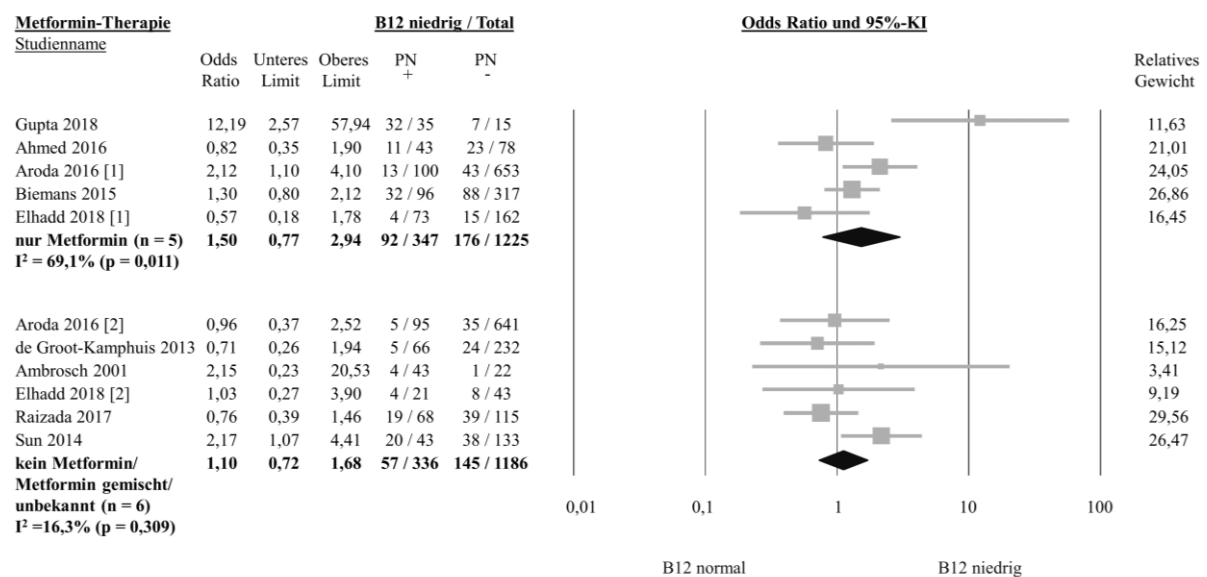
Nach dem Jahr der Publikation:



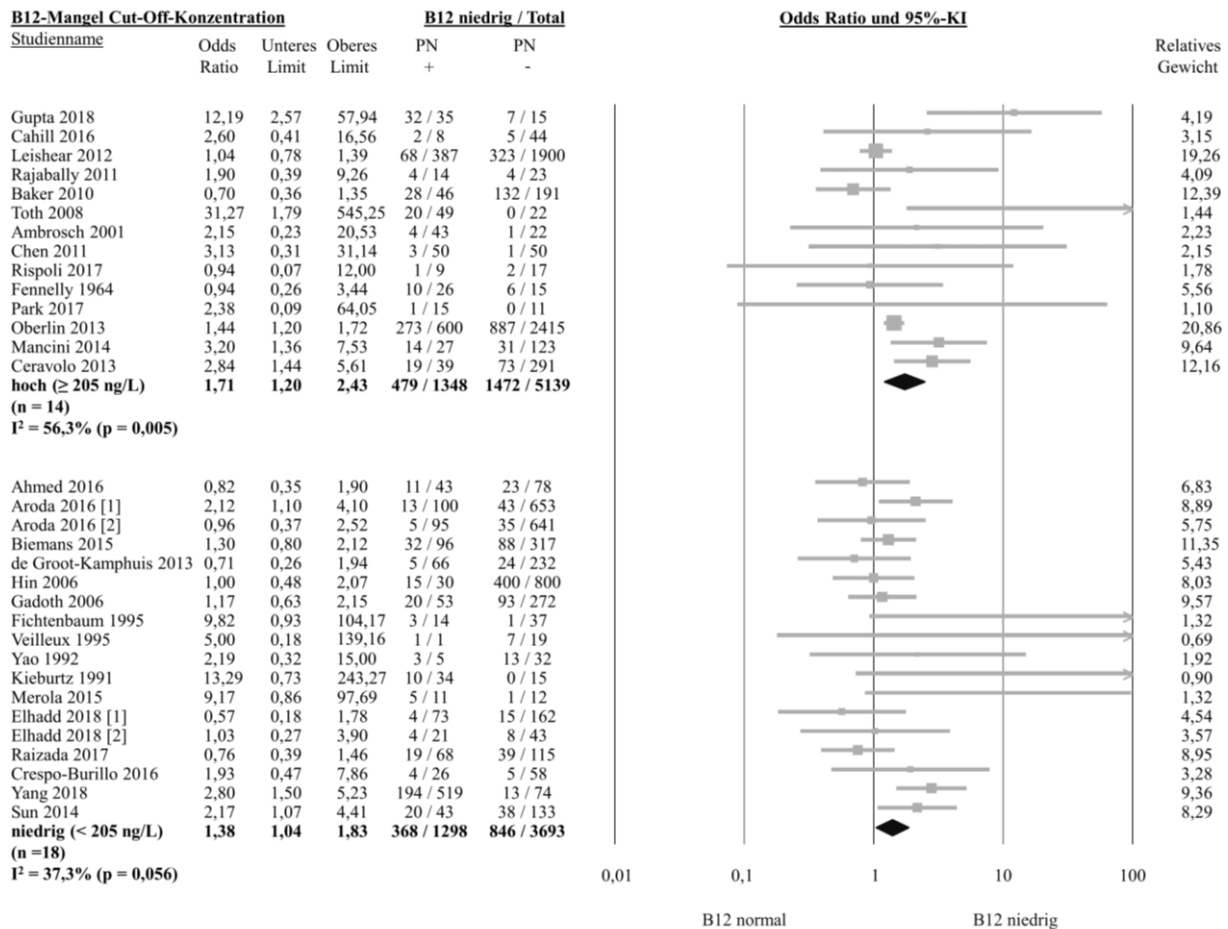
Nach der vermuteten Grunderkrankung:



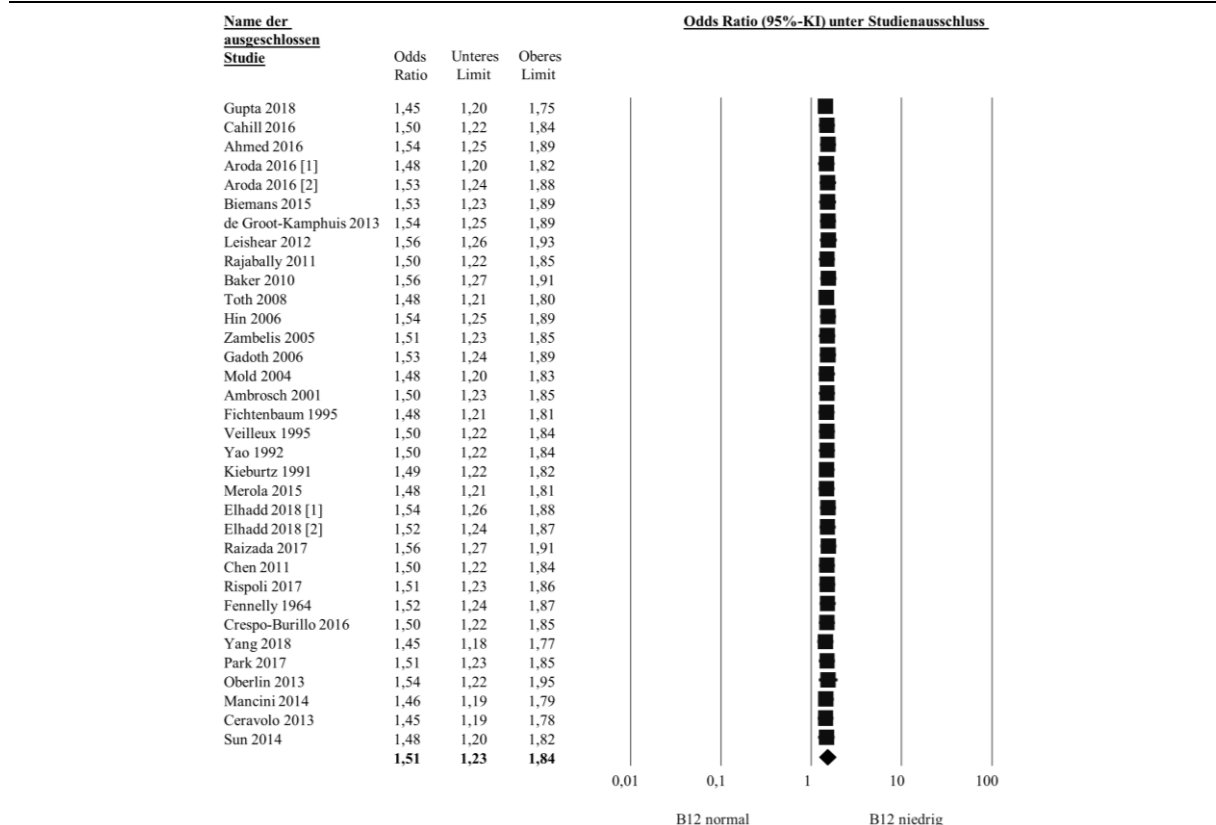
Nach Metformin-Therapie in T2DM-Patienten:

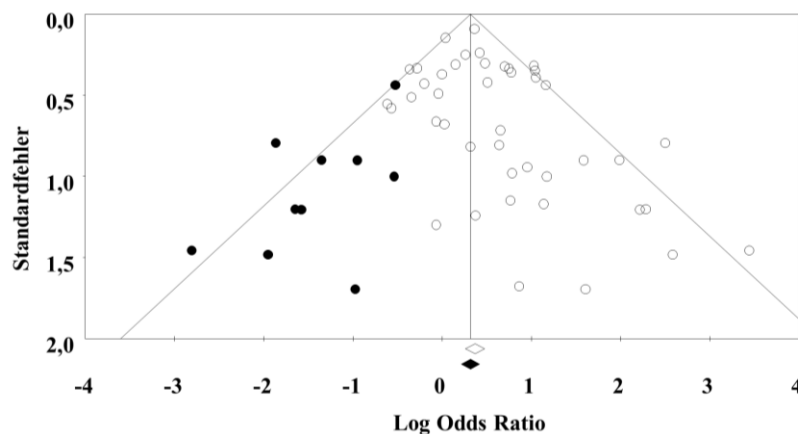


Nach Cut-Off-Konzentrationen:



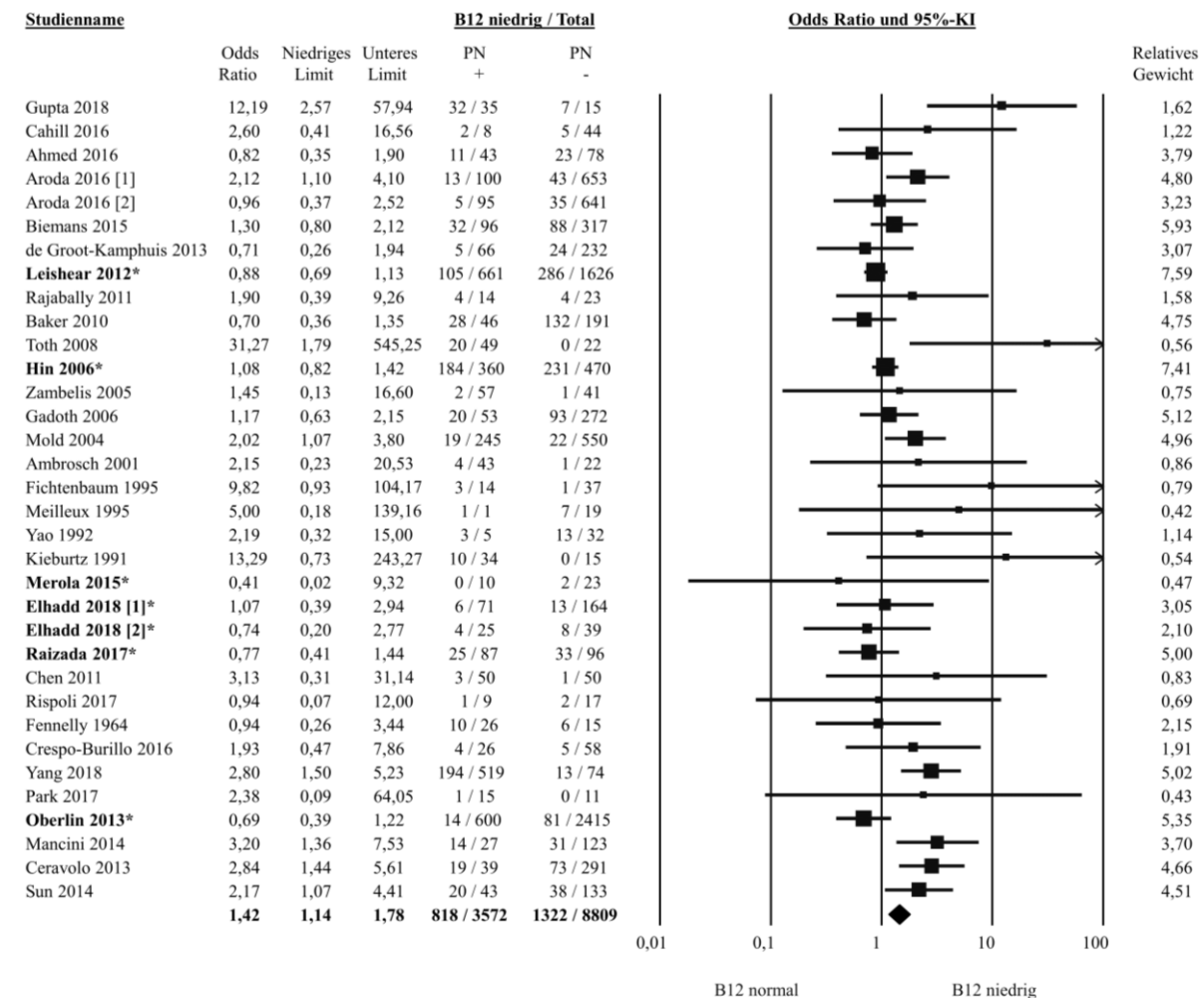
Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien



Sensitivitätsanalyse Vitamin B₁₂-Gesamtstatus

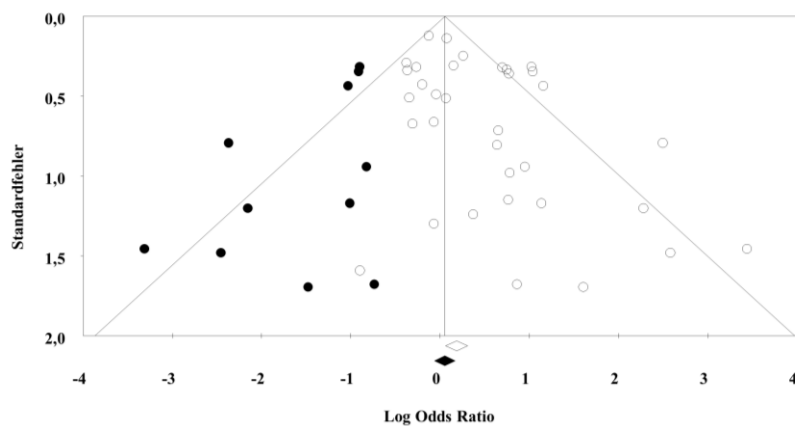
Regressionstest nach Egger: $p = 0,023$ (signifikanter Publikationsbias):
angepasste Effektgröße: 1,37 (1,24-1,52)

Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



Cochran-Q-Test $I^2 = 50,8\%$ ($p < 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,006$
(signifikanter Publikationsbias): angepasste Effektgröße: 1,06 (0,94-1,19)

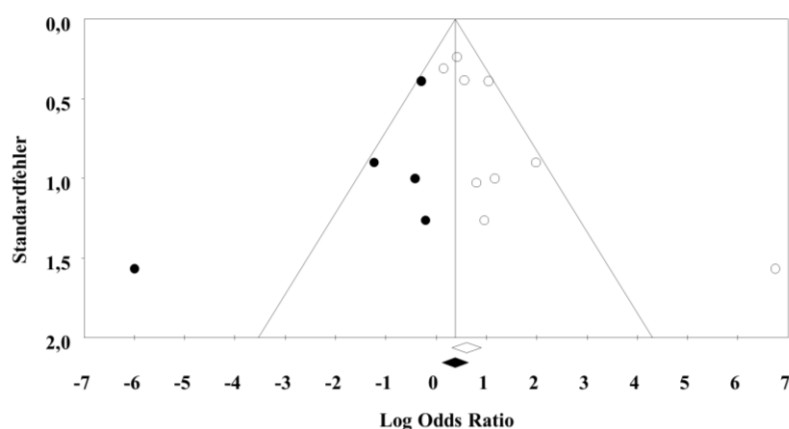
Die mit * markierten Studien definieren alternative Outcomes im Vergleich zur Hauptanalyse.



HIV = Humanes Immundefizienz; I^2 = Cochran-Q-Test; KI = Konfidenzintervall; L = Liter; n = Studienanzahl; ng = Nanogramm; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ; $\circ$ = publizierte Studien; $\bullet$ = nicht publizierte Studien

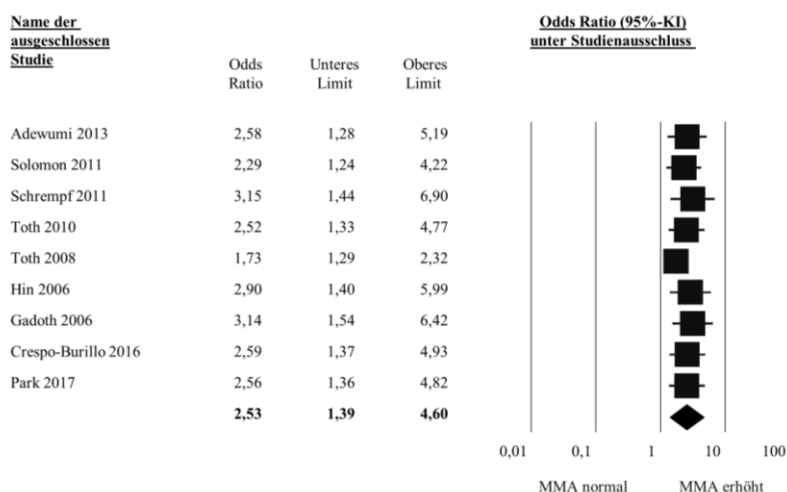
Anhang 9: Zusammenhang zwischen erhöhter Methylmalonsäure-Blutkonzentration und peripher Neuropathie

Hauptanalyse

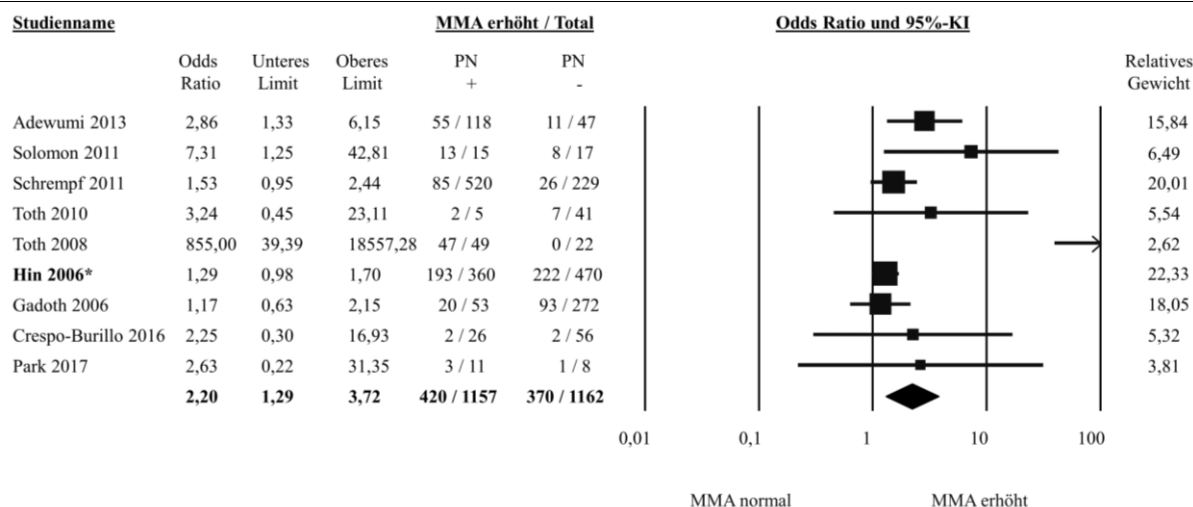


Regressionstest nach Egger: $p = 0,033$ (signifikanter Publikationsbias):
angepasste Effektgröße: 1,50 (0,81-2,78)

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien

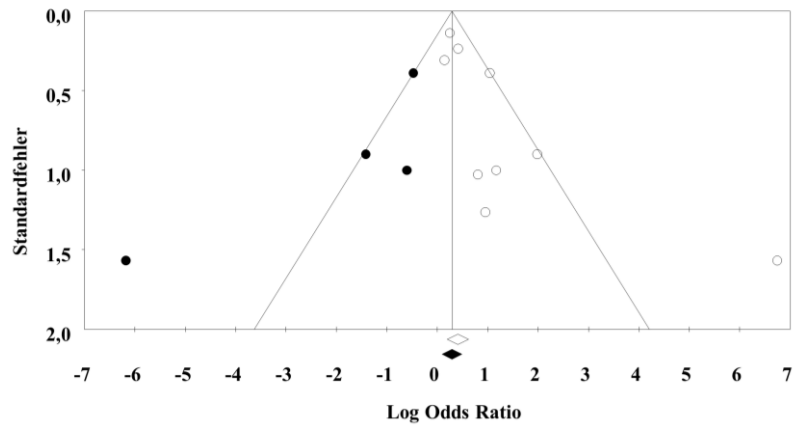


Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



Cochran-Q-Test $I^2 = 67,8\%$ ($p = 0,002$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,023$
(signifikanter Publikationsbias): angepasste Effektgröße: 1,40 (0,79-2,48)

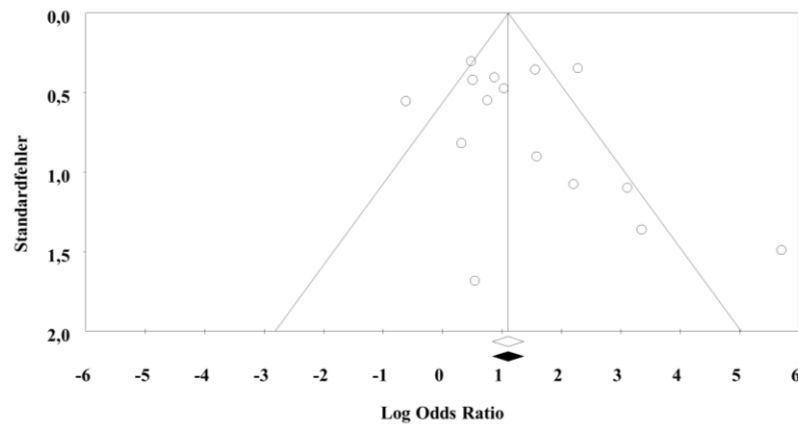
Die mit * markierte Studie definiert ein alternatives Outcome im Vergleich zur Hauptanalyse.



KI = Konfidenzintervall; MMA = Methylmalonsäure; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ; ○ = publizierte Studien; ● = nicht publizierte Studien

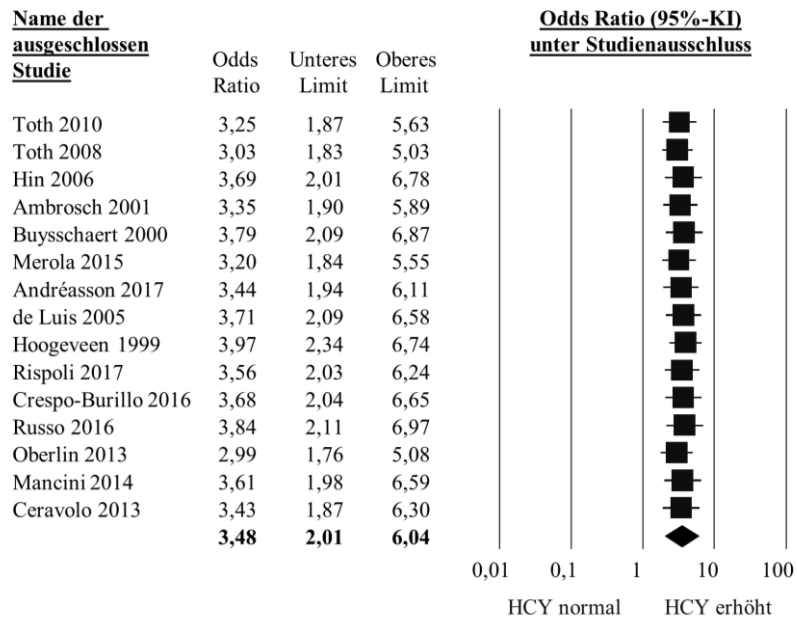
Anhang 10: Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und peripherer Neuropathie

Hauptanalyse

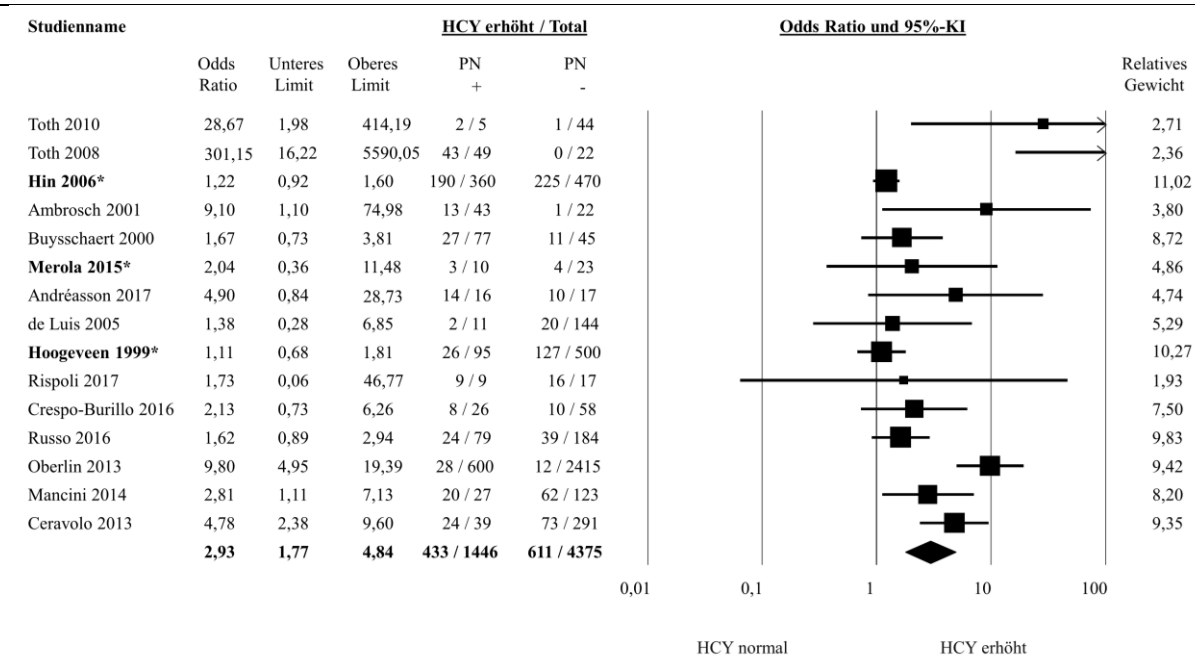


Regressionstest nach Egger: $p = 0,276$ (kein Publikationsbias)

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien

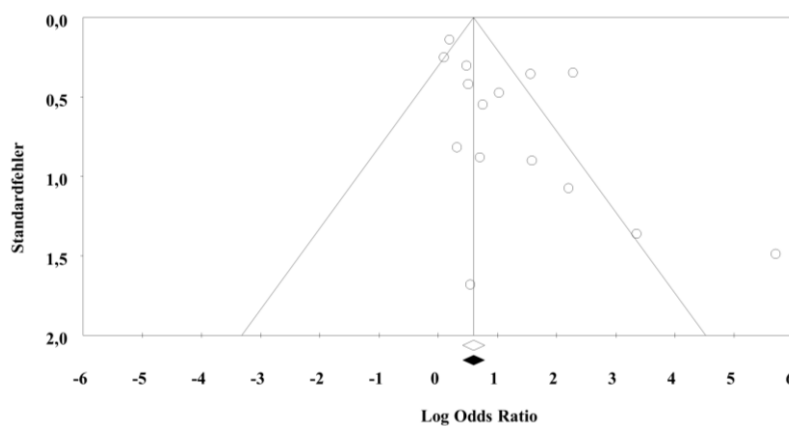


Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



Cochran-Q-Test $I^2 = 77,9\%$ ($p < 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,019$
 (signifikanter Publikationsbias)

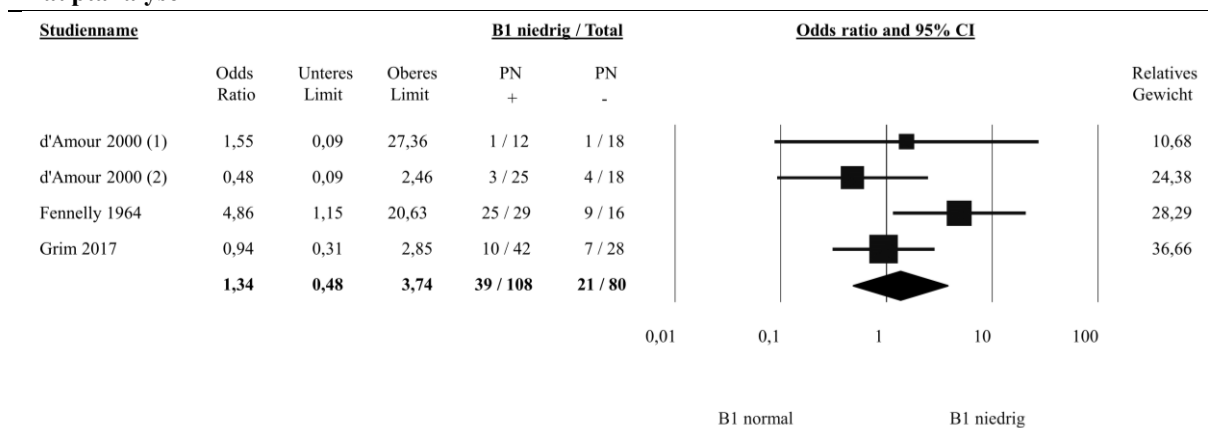
Die mit * markierten Studien definieren alternative Outcomes im Vergleich zur Hauptanalyse.



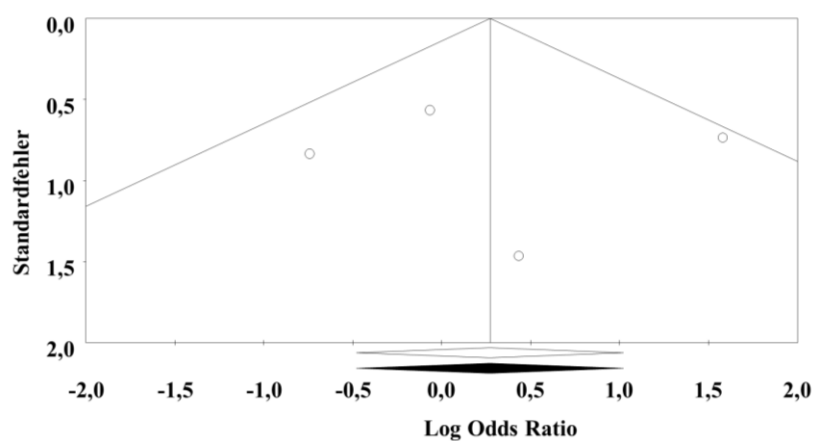
HCY = Homocystein; KI = Konfidenzintervall; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ; ○ = publizierte Studien

Anhang 11: Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B₁-Blutkonzentrationen und peripheren Neuropathien

Hauptanalyse



Cochran-Q-Test $I^2 = 39,7\%$ ($p = 0,173$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,932$



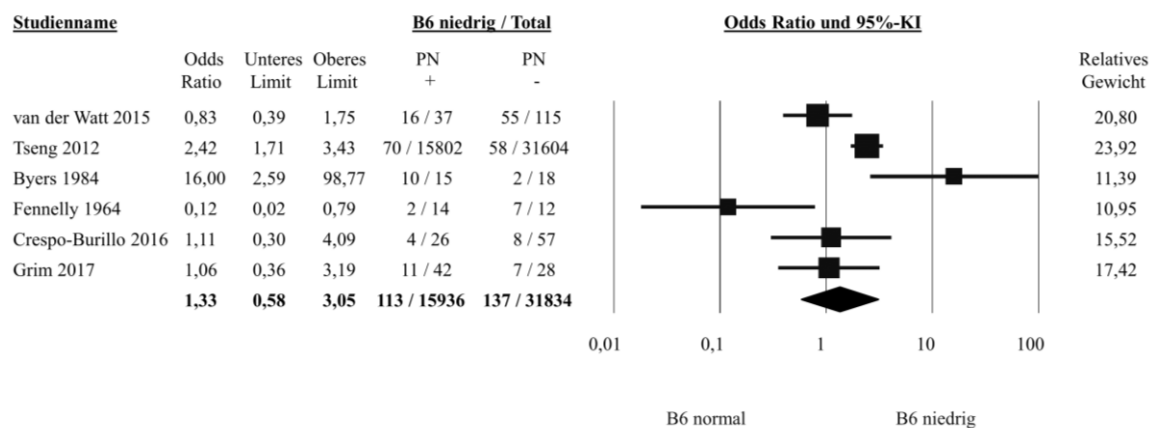
Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien



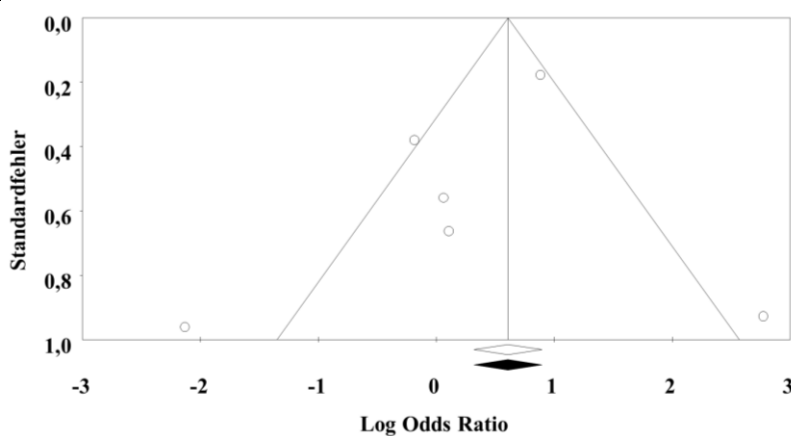
KI = Konfidenzintervall; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ; ○ = publizierte Studien

Anhang 12: Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B₆-Blutkonzentrationen und peripheren Neuropathien

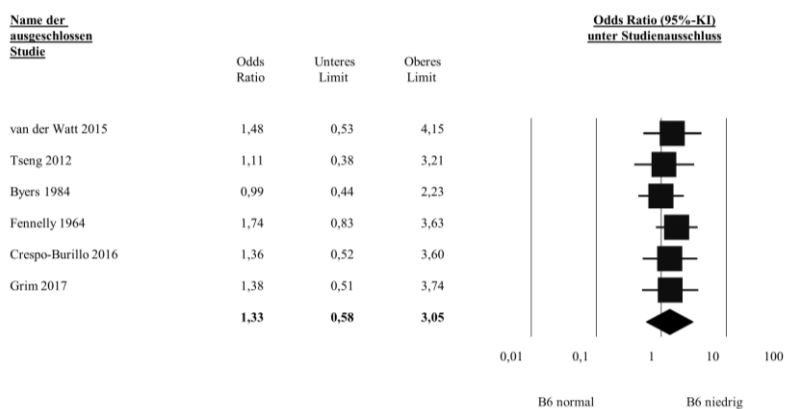
Hauptanalyse



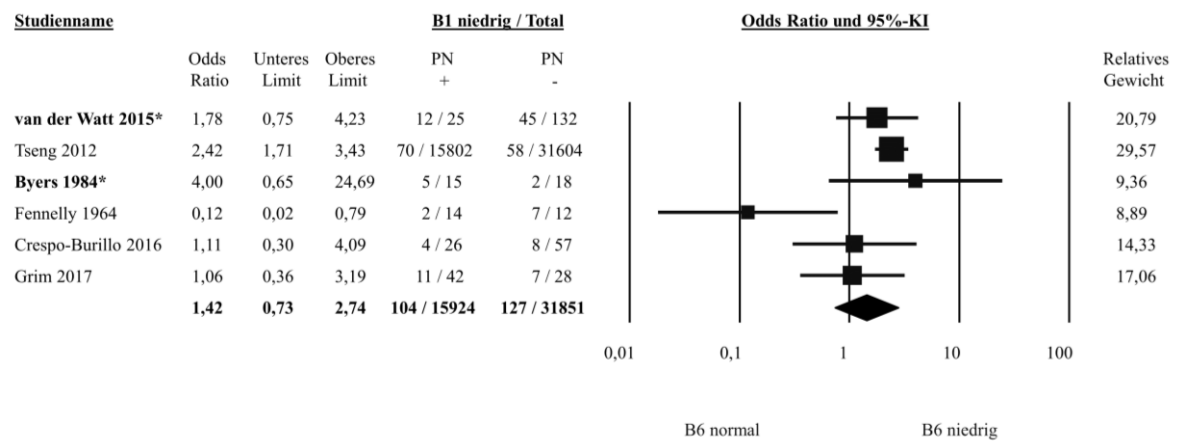
Cochran-Q-Test $I^2 = 77,0\%$ ($p = 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,406$ (kein Publikationsbias)



Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien

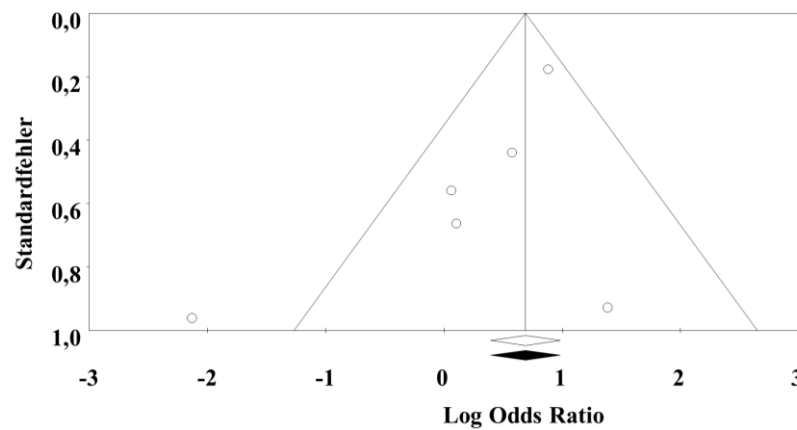


Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



Cochran-Q-Test $I^2 = 59,7\%$ ($p = 0,030$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,148$ (kein Publikationsbias)

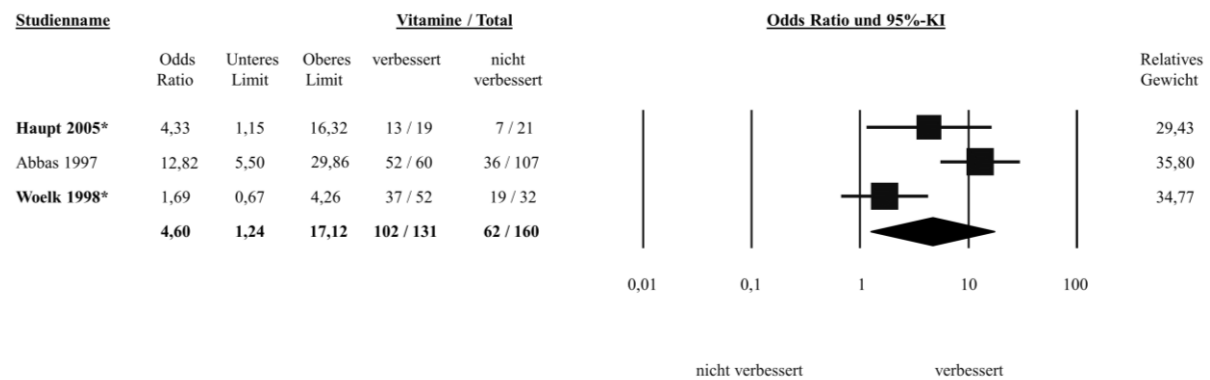
Die mit * markierten Studien definieren alternative Outcomes im Vergleich zur Hauptanalyse.



KI = Konfidenzintervall; PN +/- = periphere Neuropathie positiv/negativ; ○ = publizierte Studien

Anhang 13: Zusammenhang zwischen Vitamin B₁-Behandlung und Verbesserung der Symptomatik peripherer Neuropathien

Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



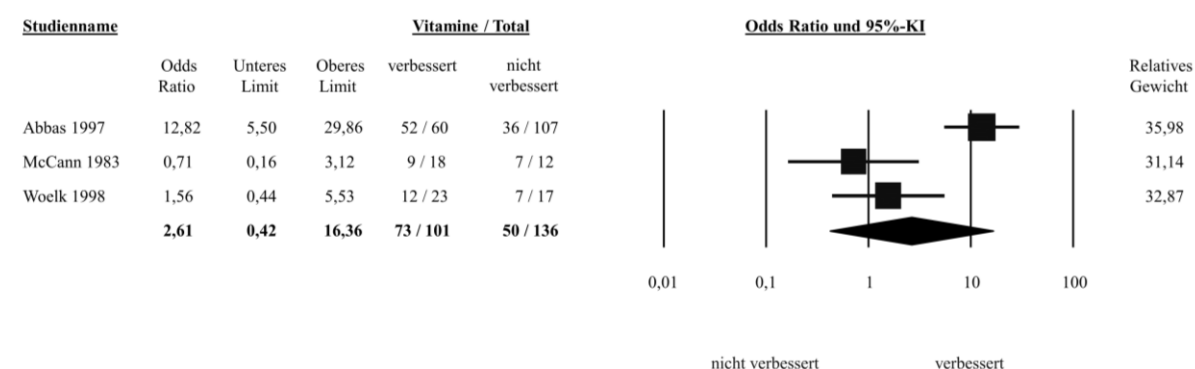
Cochran-Q-Test $P = 80,2\%$ ($p = 0,006$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,823$

Die mit * markierten Studien definieren alternative Outcomes im Vergleich zur Hauptanalyse.

KI = Konfidenzintervall; ○ = publizierte Studien

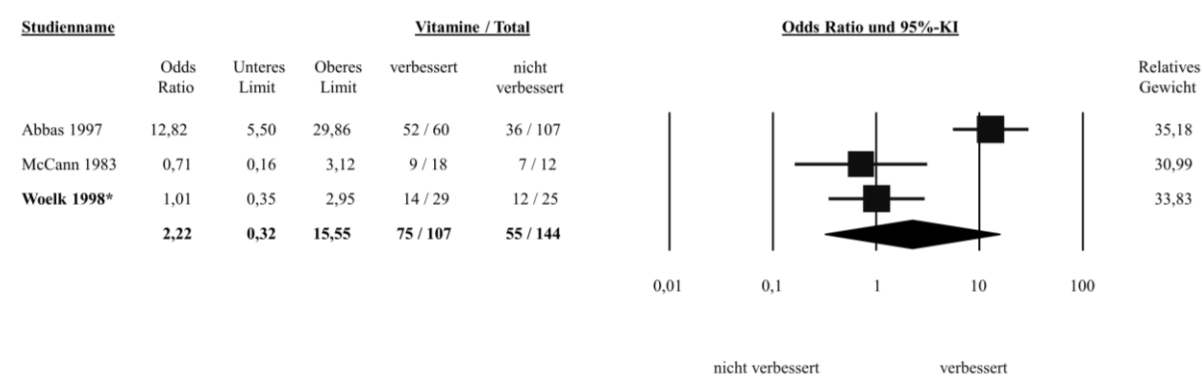
Anhang 14: Zusammenhang zwischen Vitamin B₆-Behandlung und Verbesserung der Symptomatik peripherer Neuropathien

Hauptanalyse



Cochran-Q-Test $I^2 = 86,3\%$ ($p = 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,035$

Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



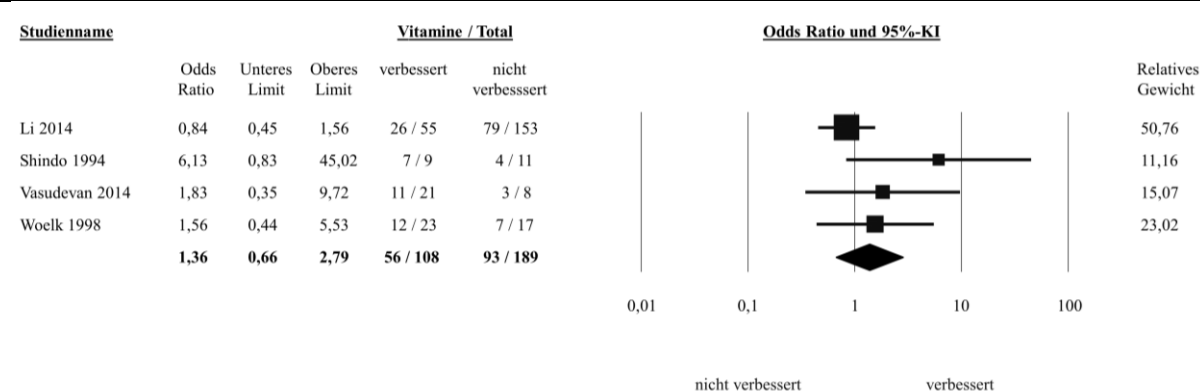
Cochran-Q-Test $I^2 = 89,3\%$ ($p < 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,348$

*Die mit * markierte Studie definiert ein alternatives Outcome im Vergleich zur Hauptanalyse.*

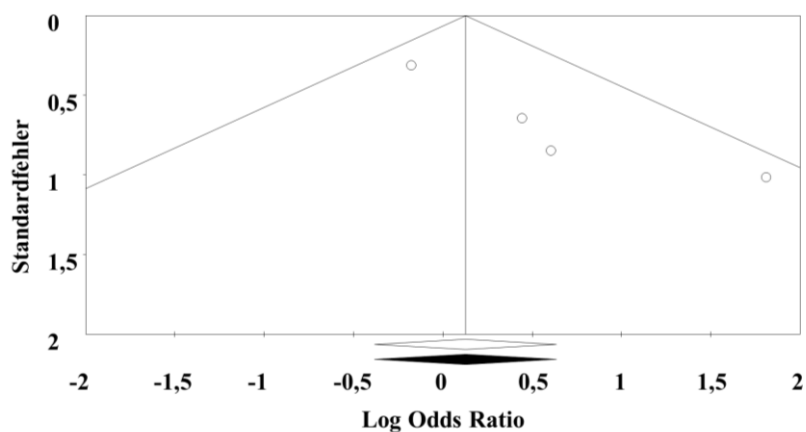
KI = Konfidenzintervall; ○ = publizierte Studien

Anhang 15: Zusammenhang zwischen Vitamin B₁₂-Behandlung und Verbesserung der Symptomatik peripherer Neuropathien

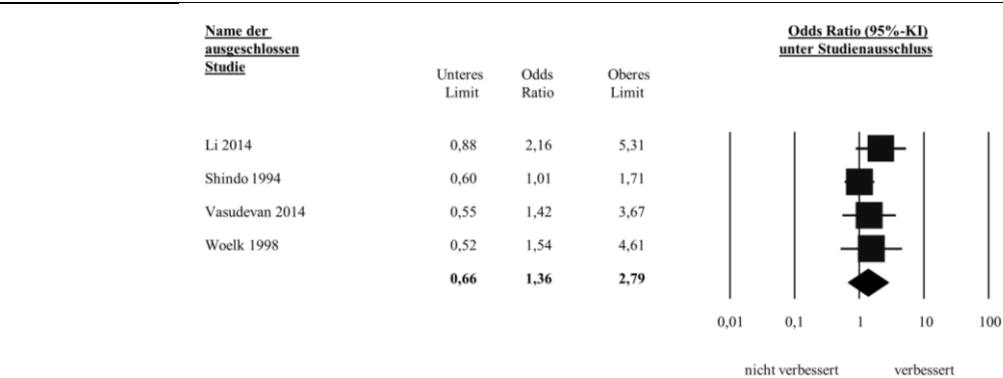
Hauptanalyse



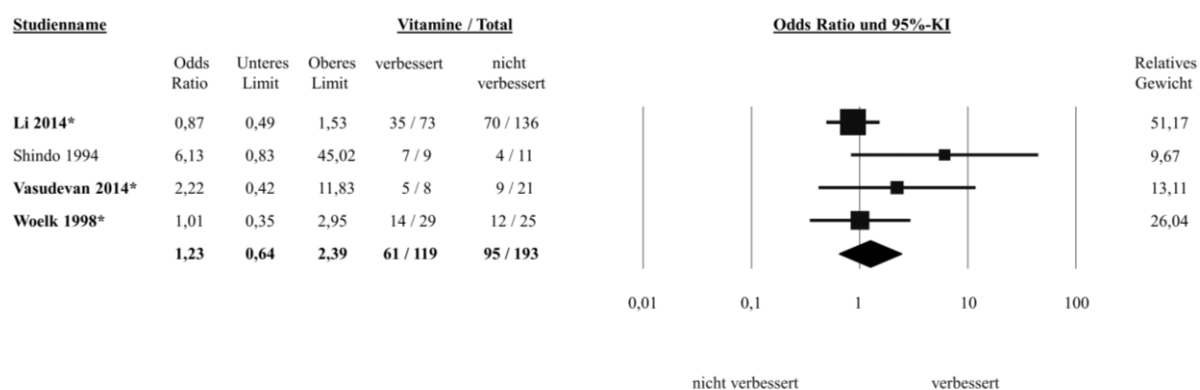
Cochran-Q-Test $I^2 = 28,9\%$ ($p = 0,239$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,051$



Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien

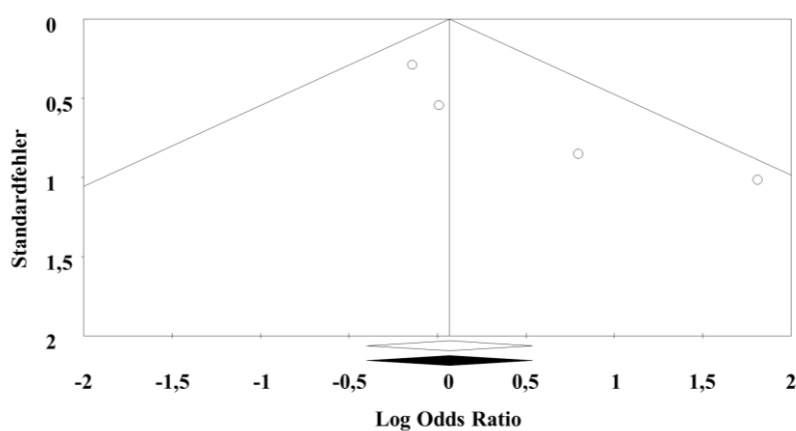


Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



Cochran-Q-Test $I^2 = 28,6\%$ ($p = 0,241$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,083$

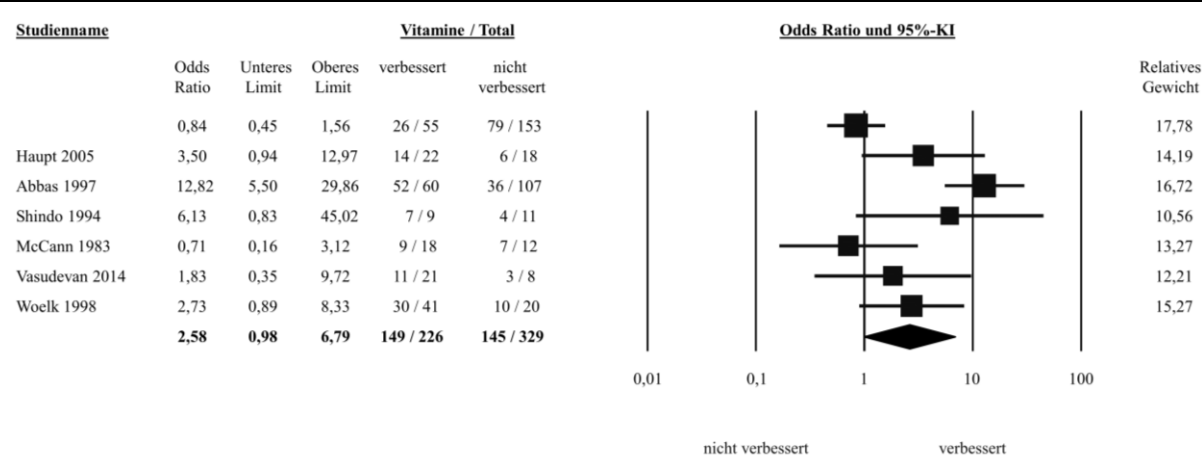
Die mit * markierten Studien definieren alternative Outcomes im Vergleich zur Hauptanalyse.



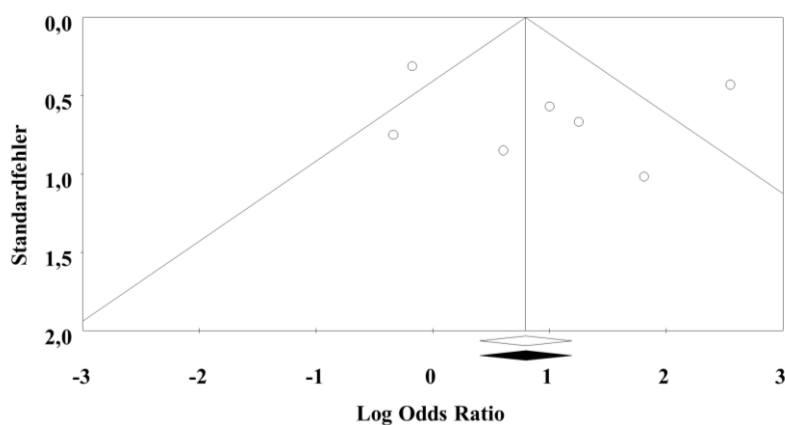
KI = Konfidenzintervall; ○ = publizierte Studien

Anhang 16: Zusammenhang zwischen Vitamin B₁-, B₆- und B₁₂-Kombinationstherapie und Verbesserung der Symptomatik peripherer Neuropathien

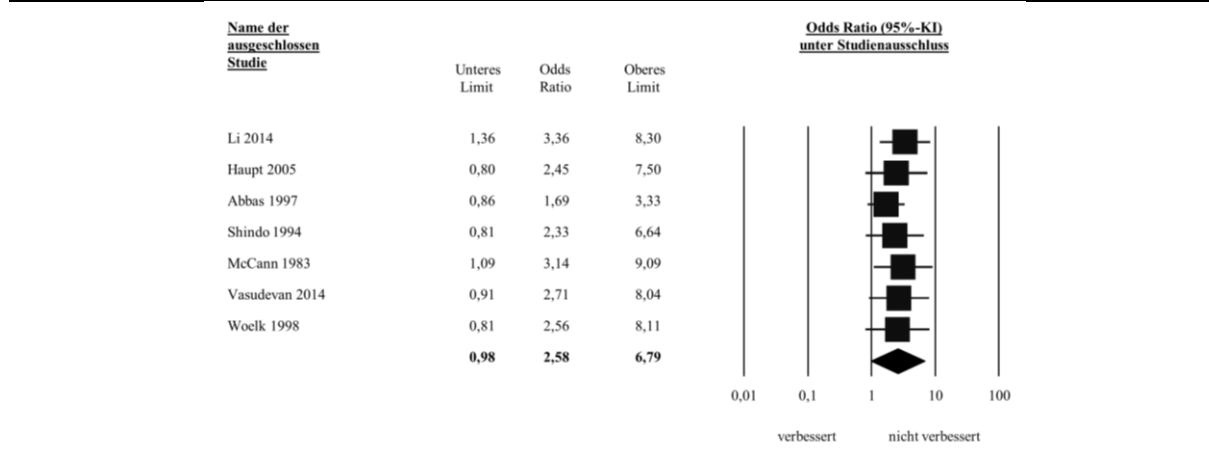
Hauptanalyse



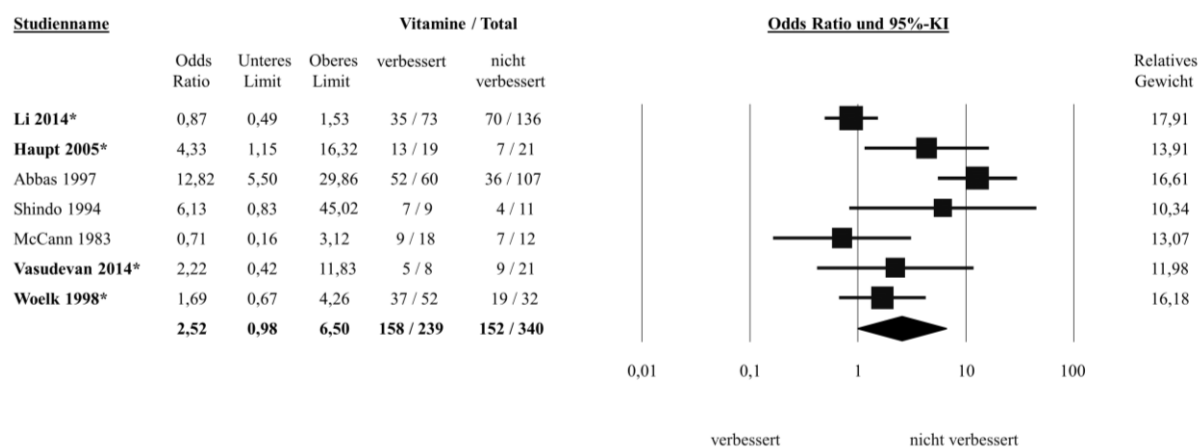
Cochran-Q-Test $I^2 = 80,0\%$ ($p < 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,608$ (kein Publikationsbias)



Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einzelner Studien

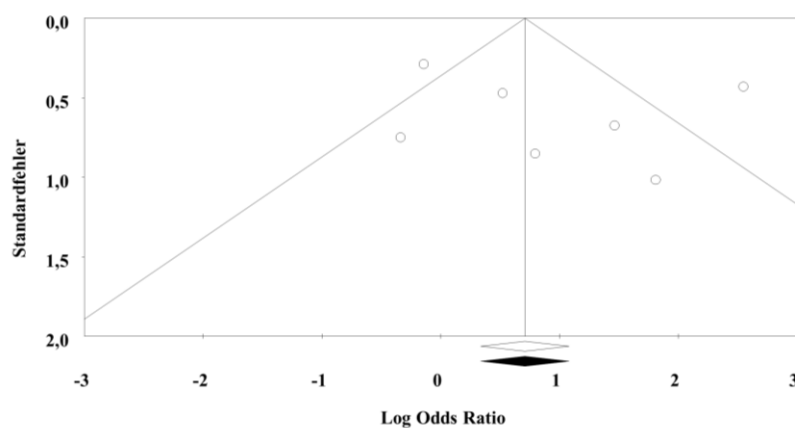


Sensitivitätsanalyse nach binären multiplen Outcomes



Cochran-Q-Test $P^2 = 80,8\%$ ($p < 0,001$); Regressionstest nach Egger: $p = 0,487$ (kein Publikationsbias)

Die mit * markierten Studien definieren alternative Outcomes im Vergleich zur Hauptanalyse.



KI = Konfidenzintervall; $\circ$ = publizierte Studien

Anhang 17: Studienqualität der Beobachtungsstudien anhand der „Newcastle-Ottawa Scale“ nach Wells et al. 2019 (modifiziert nach Modesti et al. 2016 und Sharmin et al. 2017)

Querschnittsstudien					
(#)	Erstautor & Jahr	Testdomäne			Gesamt- Qualität
		Selection	Comparability	Outcome	
(2)	Ahmed 2016	****	**	**	Good
(3)	Ambrosch 2001	***	**	**	Fair
(4)	Andréasson 2017	***	**	**	Fair
(5)	Aroda 2016	*****	**	**	Good
(7)	Biemans 2015	*****	**	***	Good
(8)	Buysschaert 2000	*	*	**	Poor
(10)	Cahill 2017	***	**	**	Fair
(11)	Ceravolo 2013	**	**	**	Fair
(13)	Crespo-Burillo 2016	***	**	***	Fair
(15)	de Groot-Kamphuis 2013	*****	**	***	Good
(16)	de Luis 2005	***	**	**	Fair
(17)	Elhadd 2018	***	**	**	Fair
(18)	Fennelly 1964	**	*	*	Fair
(19)	Fichtenbaum 1995	***	**	**	Fair
(21)	Grim 2017	**	*	**	Fair
(22)	Gupta 2018	***	**	**	Fair
(23)	Hin 2006	***	**	**	Fair
(24)	Hoogveen 1999	*****	**	**	Good
(25)	Kieburtz 1991	**	*	**	Fair
(26)	Leishear 2012	*****	**	**	Good
(27)	Mancini 2014	**	*	**	Fair
(28)	Merola 2016	***	**	**	Fair
(29)	Mold 2004	***	**	***	Fair
(30)	Oberlin 2013	***	*	**	Fair
(31)	Park 2017	**	*	**	Fair
(32)	Raizada 2017	***	**	**	Fair
(33)	Rajabally 2011	**	**	*	Poor
(34)	Rispoli 2017	***	**	**	Fair
(35)	Russo 2016	***	**	*	Fair
(36)	Schrempf 2011	***	*	***	Fair
(38)	Sun 2014	***	**	**	Fair
(42)	van der Watt 2015	***	*	**	Fair
(43)	Veilleux 1995	***	**	**	Fair
(44)	Yang 2018	***	**	**	Fair
(45)	Yao 1992	*	**	*	Poor
(46)	Zambelis 2005	***	*	**	Fair

Fall-Kontroll-Studien					
(#)	Erstautor & Jahr	Testdomäne			Gesamt- Qualität
		Selection	Comparability	Outcome	
(1)	Adewumi 2013	***	**	*	Poor
(6)	Bakar 2010	****	**	**	Good
(9)	Byers 1984	**	*	**	Fair
(12)	Chen 2011	*	*	*	Poor
(14)	d'Amour 2000	***	*	**	Fair
(20)	Gadoth 2006	****	**	**	Good
(37)	Solomon 2011	0	0	*	Poor
(39)	Toth 2008	**	*	**	Fair
(40)	Toth 2010	***	**	***	Good
(41)	Tseng 2012	***	**	**	Good

Maximale Anzahl von Sternen pro Testdomäne

Querschnittsstudien

Selection**Comparability****Outcome**

**

Fall-Kontroll-Studien

Selection**Comparability****Outcome**

**

Bewertung anhand der Anzahl von Sternen

Querschnittsstudien	Fall-Kontroll-Studien	Gesamt-Qualität
4 oder 5 in Selection UND 1 oder 2 in Comparability UND 2 oder 3 in Outcome	3 oder 4 in Selection UND 1 oder 2 in Comparability UND 2 oder 3 in Outcome	Good
2 oder 3 in Selection UND 1 oder 2 in Comparability UND 2 oder 3 in Outcome	2 in Selection UND 1 oder 2 in Comparability UND 2 oder 3 in Outcome	Fair
0 oder 1 in Selection ODER 0 in Comparability UND 1 oder 0 in Outcome	0 oder 1 in Selection ODER 0 in Comparability UND 1 oder 0 in Outcome	Poor

Anhang 18: Studienqualität der Interventionsstudien anhand des „Cochrane risk-of-bias tool (RoB2)“ nach Sterne et al. 2019

(#)	Erstautor & Jahr	Testdomäne					Gesamt- qualität
		Random- ization process	Deviation from intended intervention	Missing outcome data	Outcome measurement	Selection of the reported results	
(47)	Li 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low risk
(48)	Haupt 2005	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns
(49)	Abbas 1997	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns
(50)	Shindo 1994	High	-	-	-	-	High risk
(51)	McCann 1983	Some concerns	Low	Some concerns	Some concerns	Some concerns	Some concerns
(52)	Vasudevan 2014	Low	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns
(53)	Woelk 1998	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns

Anhang 19: Suchbegriffe der Online-Suche am 18. September 2018

„PubMed“		„Web of Science“	
Suche	Begriffe	Suche	Begriffe
1	pyridoxine OR thiamin OR cobalamin AND neuropathy	1	thiamin AND neuropathy
2	pyridoxine OR thiamin OR cobalamin AND nociceptive pain	2	thiamin AND neuropathic pain
3	pyridoxine OR thiamin OR cobalamin AND neuropathic pain	3	thiamin AND nociceptive pain
4	pyridoxine OR thiamin OR cobalamin AND mixed pain	4	thiamin AND mixed pain
5	vitamin b1 AND neuropathy	5	vitamin b1 AND neuropathy
6	vitamin b1 AND nociceptive pain	6	vitamin b1 AND neuropathic pain
7	vitamin b1 AND neuropathic pain	7	vitamin b1 AND nociceptive pain
8	vitamin b1 AND nociceptive pain	8	vitamin b1 AND mixed pain
9	thiamin AND neuropathy	9	pyridoxine AND neuropathy
10	thiamin AND nociceptive pain	10	pyridoxine AND neuropathic pain
11	thiamin AND neuropathic pain	11	pyridoxine AND nociceptive pain
12	thiamin AND mixed pain	12	pyridoxine AND mixed pain
13	benfothiamine AND neuropathy	13	vitamin b6 AND neuropathy
14	benfothiamine AND nociceptive pain	14	vitamin b6 AND neuropathic pain
15	benfothiamine AND neuropathic pain	15	vitamin b6 AND nociceptive pain
16	benfothiamine AND mixed pain	16	vitamin b6 AND mixed pain
17	vitamin b6 AND neuropathy	17	cobalamin AND neuropathy
18	vitamin b6 AND nociceptive pain	18	cobalamin AND neuropathic pain
19	vitamin b6 AND neuropathic pain	19	cobalamin AND nociceptive pain
20	vitamin b6 AND mixed pain	20	cobalamin AND mixed pain
21	pyridoxine AND neuropathy		
22	pyridoxine AND nociceptive pain		
23	pyridoxine AND neuropathic pain		
24	pyridoxine AND mixed pain		
25	cobalamin AND neuropathy		
26	cobalamin AND nociceptive pain		
27	cobalamin AND neuropathic pain		
28	cobalamin AND mixed pain		
29	hydroxycobalamin AND neuropathy		
30	hydroxycobalamin AND nociceptive pain		
31	hydroxycobalamin AND neuropathic pain		
32	hydroxycobalamin AND mixed pain		
33	cyanocobalamin AND neuropathy		
34	cyanocobalamin AND nociceptive pain		
35	cyanocobalamin AND neuropathic pain		
36	cyanocobalamin AND mixed pain		
37	methylcobalamin AND neuropathy		
38	methylcobalamin AND nociceptive pain		
39	methylcobalamin AND neuropathic pain		
40	methylcobalamin AND mixed pain		
41	vitamin b12 AND neuropathy		
42	vitamin b12 and nociceptive pain		
43	vitamin b12 and neuropathic pain		
44	vitamin b12 and mixed pain		

Anhang 20: Datenextraktionsbogen (Seite 1)

Erstautor, Publikationsjahr: Interne Studien Nr.: #				
Studiendesign	☐ Beobachtungsstudie ☐ Kohortenstudie ☐ Fall-Kontroll-Studie ☐ Querschnittsstudie		☐ Interventionsstudie ☐ randomisiert ☐ doppelblind ☐ quasi-randomisiert ☐ Placebo-kontrolliert ☐ einfach blind ☐ aktive Kontrolle	
	Jahr(e): Land:		Setting: ☐ klinisch ☐ ambulant ☐ nicht berichtet	
Recruitment	Center: ☐ single center ☐ multicenter ☐ nicht berichtet			
Patienten	Total, n =		männlich, n =	
	Alter (Mittelwert $\pm$ SD):		weiblich, n =	
	Gruppe	Total, n =	männlich, n =	weiblich, n =
Exposure	Alter (Mittelwert $\pm$ SD):			
	☐ Behandlung mit B₁, B₆, B₁₂			
	Gruppe	Vitamin (Dosierung)	Zusätze (Dosierung)	Anwendungsdauer
	Verabreichungsform			
Einschluss/Ausschluss	☐ Mangelzustand/niedriger Vitaminstatus			
	Vitamin	Cut-off		Messmethode
	☐ definiert: ☐ nicht definiert			
Outcome	☐ periphere Neuropathie (PN) ☐ Schmerzzustand: ☐ nozizeptiv ☐ neuropathisch ☐ mixed pain ☐ nicht berichtet			
	Definition PN/Schmerz:			
	Erhebung/Testung PN/Schmerz:			

Anhang 20: Datenextraktionsbogen (Seite 2)

vermutete Grunderkrankung	☐ Diabetes mellitus Typ ☐ Parkinson-Krankheit ☐ Parkinson-Therapie ☐ Alkohol ☐ Krebs ☐ Chemotherapie (CIPN) ☐ HIV ☐ antiretrovirale HIV-Therapie ☐ Hepatitis ☐ Herpes Zoster ☐ andere virale Infektionen:	☐ Operation am Gastrointestinal-Trakt ☐ Gastrointestinale Krankheit: ☐ Bakterielle Infektion: ☐ Tuberkulose-Therapie: ☐ Karpaltunnelsyndrom: ☐ andere Kompressionssyndrome: ☐ Niereninsuffizienz ☐ Dialyse ☐ Autoimmunkrankheit: ☐ primärer Vitaminmangel: ☐ unbekannt/idiopathisch
Medikation/Komorbiditäten	☐ NSAIDs: ☐ Opioide: ☐ Antidepressiva: ☐ Antikonvulsiva: ☐	
Neben-wirkungen	☐ nicht berichtet ☐ berichtet (%):	

Kontingenztafel

		Outcome:		Summe
Exposure:				
	Summe			

OR: unteres 95%-KI: oberes 95%-KI:

Anhang 21: Gründe für den Ausschluss von Studien im Volltext-Stadium	
Anzahl der Ausschlüsse pro Kategorie	Kategorien
3	alle Teilnehmer unter 18 Jahren
6	autonome/optische/hereditäre PN
2	B ₁₂ -Supplementation aller Patienten (Beobachtungsstudien)
3	B ₆ -Toxizität
8	Behandlungsarme nicht vergleichbar (Interventionsstudien)
17	keine Antwort nach E-Mail-Kontakt/missverständliche Informationen
25	keine Bestimmung der Vitamine-/Vitaminmarker oder des PN-/Schmerz-Status
2	keine eindeutige Zuordnung zu PN oder Schmerz möglich
55	keine Kontrollgruppe (Interventionsstudien)
3	KTS/lokale Behandlung (Interventionsstudien)
2	Leberzirrhose
2	nicht englischsprachige Artikel
19	Review-Artikel, Case Reports, Case Series, Studienprotokolle
12	Total n < 20
3	überlappendes Patientenkollektiv mit anderen eingeschlossenen Studien
36	unzureichende Volltext-Information und Veröffentlichung 2010 oder älter (kein Autorenkontakt)
198	Gesamtanzahl der ausgeschlossenen Studien im Volltext-Stadium
<i>KTS = Karpaltunnelsyndrom; PN = periphere Neuropathie/Neuropathien; Total n = Gesamtanzahl Studienteilnehmer</i>	

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tab. 1	Klassifikation peripherer Neuropathien	S. 9
Tab. 2	Symptomatik peripherer Neuropathien	S. 10
Tab. 3	Zeitlicher Verlauf peripherer Neuropathien	S. 12
Tab. 4	Ätiologische Klassifikation peripherer Neuropathien	S. 13
Tab. 5	Medikamentöse Therapie bei neuropathischen Schmerzen	S. 18
Tab. 6	Ein- und Ausschlusskriterien	S. 31-2
Tab. 7	Berechnung der Effektgröße: Odds Ratio (95%-KI)	S. 33
Tab. 8	Übersicht der eingeschlossenen Beobachtungsstudien	S. 37-9
Tab. 9	Vitaminmarker und Kontingenztabellen der eingeschlossenen Beobachtungsstudien	S.40-2
Tab. 10	Übersicht der eingeschlossenen Interventionsstudien	S. 43
Tab. 11	Intervention und Kontingenztabellen der eingeschlossenen Interventionsstudien	S. 44
Tab. 12	Subgruppenanalyse für den Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin B ₁₂ -Blutkonzentrationen und peripherer Neuropathie	S. 47

Abbildungen

Abb. 1	Verteilungstypen peripherer Polyneuropathien	S. 11
Abb. 2	Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen	S. 16
Abb. 3	Thiaminpyrophosphat (B ₁) als Cofaktor	S. 20
Abb. 4	Pyridoxalphosphat (B ₆) und Methylcobalamin (B ₁₂) als Cofaktoren	S. 24
Abb. 5	5'-Desoxyadenosylcobalamin (B ₁₂) als Cofaktor	S. 25
Abb. 6	Systematischer Review (Flow-Diagramm)	S. 37
Abb. 7	Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin B ₁₂ -Blutkonzentration und peripherer Neuropathie	S. 46
Abb. 8	Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin B ₁₂ -Gesamtstatus und peripherer Neuropathie	S. 49
Abb. 9	Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen erhöhter Methylmalonsäure-Blutkonzentration und peripherer Neuropathie	S. 50
Abb. 10	Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und peripherer Neuropathie	S. 51
Abb. 11	Forrest Plot für den Zusammenhang zwischen Vitamin B ₁ -Behandlung und Symptomverbesserung der peripheren Neuropathie	S. 53

10 Literaturverzeichnis

10.1 Eingeschlossene Beobachtungs- und Interventionsstudien der Metaanalyse

- (1) Adewumi A, Titilope A, Akinsegun A, Vincent O, Alani A (2013) Urine methylmalonic acid levels in HIV-infected adults with peripheral neuropathy. *Caspian Journal of Internal Medicine* 4:707–11
- (2) Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P (2016) Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacology and Toxicology* 17
- (3) Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, Kühne W, König W, Luley C, Lehnert H (2001) Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 18:185–92
- (4) Andréasson M, Brodin L, Laffita-Mesa JM, P S (2017) Correlations Between Methionine Cycle Metabolism, COMT Genotype, and Polyneuropathy in L-Dopa Treated Parkinson's Disease: A Preliminary Cross-Sectional Study. *Journal of Parkinson's Disease* 7:619–28
- (5) Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP (2016) Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101:1754–61
- (6) Bakar C, Karaman HIÖ, Baba A, Şengünalp F (2010) Effect of high aluminum concentration in water resources on human health, case study: Biga peninsula, northwest part of turkey. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 58:935–44
- (7) Biemans E, Hart HE, Rutten GEHM, Cuellar Renteria VG, Kooijman-Buiting AMJ, Beulens JWJ (2014) Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta Diabetologica* 52:383–93
- (8) Buysschaert M, Dramais AS, P W, Hermans M (2000) Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23:1816–22
- (9) Byers CM, DeLisa JA, Frankel DL, Kraft GH (1984) Pyridoxine Metabolism in Carpal Tunnel Syndrome with and without Peripheral Neuropathy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 65:712–16
- (10) Cahill V, McCorry D, Soryal I, Rajabally YA (2017) Newer anti-epileptic drugs, vitamin status and neuropathy: A cross-sectional analysis. *Revue Neurologique* 173:62–66
- (11) Ceravolo R, Cossu G, Bandettini di Poggio M, Santoro L, Barone P, Zibetti M, Frosini D, Nicoletti V, Manganelli F, Iodice R, Picillo M, Merola A, Lopiano L, Paribello A, Manca D, Melis M, Marchese R, Borelli P, Mereu A, Contu P, Abbruzzese G, Bonuccelli U (2013) Neuropathy and Levodopa in Parkinson's Disease: Evidence From a Multicenter Study. *Movement Disorders* 28:1391–97
- (12) Chen JY, Chu CC, Lin YS, So EC, Shieh JP, Hu ML (2011) Nutrient deficiencies as a risk factor in Taiwanese patients with postherpetic neuralgia. *British Journal of Nutrition* 106:700–707

-
- (13) Crespo-Burillo JA, Almarcegui-Lafita C, Dolz-Zaera I, Alarcia R, Roche JC, Ara JR, Capablo JL (2016) Prevalence and factors associated with polyneuropathy in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 6:89–94
 - (14) D'Amour ML, Brisette S, Lavoie J, Butterworth RF (2000) Reduced sensory and motor nerve conduction velocities in moderate drinkers. *Addiction Biology* 5:71–75
 - (15) de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJG, Kleefstra N (2013) Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Netherlands Journal of Medicine* 71:386–90
 - (16) De Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E (2005) Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *Journal of Diabetes and Its Complications* 19:42–46
 - (17) Elhadd T, Ponirakis G, Dabbous Z, Siddique M, Chinnaiyan S, Malik RA (2018) Metformin use is not associated with B12 deficiency or neuropathy in patients with type 2 diabetes Mellitus in Qatar. *Frontiers in Endocrinology* 9:248
 - (18) Fennelly J, Frank O, Baker H, Leevy CM (1964) Peripheral Neuropathy of the Alcoholic: I, Aetiological Role of Aneurin and Other B-complex Vitamins. *British Medical Journal* 2:1290–92
 - (19) Fichtenbaum CJ, Clifford DB, Powderly WG (1995) Risk Factors for Dideoxynucleoside-Induced Toxic Neuropathy in Patients with the Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 10:169–74
 - (20) Gadoth N, Figlin E, Chetrit A, Sela BA, Seligsohn U (2006) The neurology of cobalamin deficiency in an elderly population in Israel. *Journal of Neurology* 253:45–50
 - (21) Grim J, Ticha A, Hyspler R, Valis M, Zadak Z (2017) Selected Risk Nutritional Factors for Chemotherapy-Induced Polyneuropathy. *Nutrients* 9:535
 - (22) Gupta K, Jain A, Rohatgi A (2018) An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 12:51–58
 - (23) Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, Schneede J, Ueland PM, Nexø E, Scott J, Molloy A, Donaghy M, Frost C, Evans JG (2006) Clinical relevance of low serum Vitamin B12 concentrations in older people: The Banbury B12 study. *Age&Ageing* 35:416–22
 - (24) Hoogeveen EK, Kostense PJ, Valk GD, Bertelsmann FW, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA (1999) Hyperhomocysteinaemia is not related to risk of distal somatic polyneuropathy: The Hoorn Study. *Journal of Internal Medicine* 246:561–66
 - (25) Kiebertz KD, Giang DW, Schiffer RB, Vakil N (1991) Abnormal Vitamin B12 Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Infection. Association With Neurological Dysfunction. *Archives of Neurology* 48:312–14
 - (26) Leishear K, Boudreau R, Studenski S, Ferrucci L, Rosano C, de Rekeneire N, Houston D, Kritchevsky S, Schwartz A, Vinik A, Hogervorst E, Yaffe K, Harris T, Newman A, Strotmeyer

- E (2012) The Relationship of Vitamin B12 and Sensory and Motor Peripheral Nerve Function in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 60:1057–1063
- (27) Mancini F, Comi C, Oggioni GD, Pacchetti C, Calandrella D, Coletti Moja M, Riboldazzi G, Tunesi S, Dal Fante M, Manfredi L, Lacerenza M, Cantello R, Antonini A (2014) Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism and Related Disorders* 20:27–31
- (28) Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, Bernardini A, Cocito D, Lopiano L (2016) Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment. *European Journal of Neurology* 23:501–9
- (29) Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts M (2004) The Prevalence, Predictors, and Consequences of Peripheral Sensory Neuropathy in Older Patients. *Journal of the American Board of Family Practice* 17:309–18
- (30) Oberlin BS, Tangney CC, Gustashaw KAR, Rasmussen HE (2013) Vitamin B12 Deficiency in Relation to Functional Disabilities. *Nutrients* 5:4462–75
- (31) Park JS, Park D, Ko PW, Kang K, Lee HW (2017) Serum methylmalonic acid correlates with neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 38:1799–1804
- (32) Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N (2017) Serum Vitamin B12 Levels in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Compared to those Never on Metformin: A Cross-sectional Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 21:424–28
- (33) Rajabally YA, Martey J (2011) Neuropathy in Parkinson disease. Prevalence and Determinants. *Neurology* 77:1947–50
- (34) Rispoli V, Simioni V, Capone JG, Golfrè Andreasi N, Preda F, Sette E, Tugnoli V, Sensi M (2017) Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurologica Scandinavica* 136:660–67
- (35) Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Scarcella C, Gambadoro N, Zingale R, Forte F, Perdichizzi G, Alibrandi A, Cucinotta D (2016) Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *Journal of Endocrinological Investigation* 39:305–14
- (36) Schrempf W, Eulitz M, Neumeister V, Siegert G, Koch R, Reichmann H, Storch A (2011) Utility of measuring vitamin B 12 and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B 12 deficiency syndromes. *Journal of Neurology* 258:393–401
- (37) Solomon LR (2011) Diabetes as a Cause of Clinically Significant Functional Cobalamin Deficiency. *Diabetes Care* 34:1077–80
- (38) 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. *Journal of Diabetes Research* Article ID 921616
- (39) Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D (2008) Neuropathy as a Potential Complication of Levodopa Use in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 23:1850–59

-
- (40) 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. *Annals of Neurology* 68:28–36
- (41) Tseng CH, Liao CC, Kuo CM, Sung FC, Hsieh DPH, Tsai CH (2012) Medical and non-medical correlates of carpal tunnel syndrome in a Taiwan cohort of one million. *European Journal of Neurology* 19:91–97
- (42) Van der Watt JJ, Benatar MG, Harrison TB, Carrara H, Heckmann JM (2015) Isoniazid exposure and pyridoxine levels in human immunodeficiency virus associated distal sensory neuropathy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 19:1312–19
- (43) Veilleux M, Paltiel O, Falutz J (1995) Sensorimotor Neuropathy and Abnormal Vitamin B12 Metabolism in Early HIV Infection. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 22:43–46
- (44) Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, Ji L, Zhan S (2018) Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018:1–5
- (45) Yao Y, Yao S-L, Yao S-S, Yao G, Lou W (1992) Prevalence of Vitamin B12 Deficiency Among Geriatric Outpatients. *The Journal of Family Practice* 35:524–28
- (46) Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P, Liappas J (2005) Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *Journal of the Peripheral Nervous System* 10:375–81
- (47) Li S, Chen X, Li Qianrui, Du J, Liu Z, Peng Y, Xu M, Li Qifu, Lei M, Wang C, Zheng S, Zhang X, Yu H, Shi J, Tao S, Feng P, Tian H (2016) Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation* 7:777–85
- (48) Haupt E, Ledermann H, Köpcke W (2005) Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot Study (BEDIP Study). *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 43:71–77
- (49) Abbas ZG, Swai ABM (1997) Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East African Medical Journal* 74:803–8
- (50) Shindo H, Tawata M, Inoue M, Yokomori N, Hosaka Y, Ohtaka M, Onaya T (1994) The effect of prostaglandin E1- α CD on vibratory threshold determined with the SMV-5 vibrometer in patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 24:173–80
- (51) McCann VJ, Davis RE (1983) Pyridoxine and Diabetic Neuropathy: A Double-Blind Controlled Study. *Diabetes Care* 6:102–3
- (52) Vasudevan D, Naik MM, Mukaddam QI (2014) Efficacy and safety of methylcobalamin, alpha lipoic acid and pregabalin combination versus pregabalin monotherapy in improving pain and nerve conduction velocity in type 2 diabetes associated impaired peripheral neuropathic condition. Results of a pilot. *Annals of Indian Academy of Neurology* 17:480–81
- (53) Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Köpcke W (1998) Benfotiamine in Treatment of Alcoholic Polyneuropathy: An 8-week Randomized Controlled Study (BAP I Study). *Alcohol and Alcoholism* 33:631–38

10.2 Sonstige Literatur

1. Agarwal A, Chandra A, Jaipal U, Bagarhatta M, Mendiratta K, Goyal A, Kumar R, Mangalhara N (2019) Can imaging be the new yardstick for diagnosing peripheral neuropathy? - a comparison between high resolution ultrasound and MR neurography with an approach to diagnosis. *Insights into Imaging* 10:104
2. Akhouri S, Kuhn J, Newton E (2020) Wernicke-Korsakoff Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430729/> (20.06.2020)
3. Allen L (2012) Vitamin B-12. *Advances in Nutrition* 3:54–55
4. Anekar A, Cascella M (2020) WHO Analgesic Ladder. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/> (16.10.2019)
5. Ang C, Alviar M, Dans A, Bautista-Velez G, Villaruz-Sulit M, Tan J, Co H, Bautista M, Roxas A (2008) Vitamin B for treating diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD004573
6. Artemiadis AK, Zis P (2018) Neuropathic pain in acute and subacute neuropathies: A systematic review. *Pain Physician* 21:111–20
7. Atroshi I, Gummesson C (2019) Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome. 281:153–58
8. Azhary H, Farooq M, Bhanushali M, Majid A, Kassab M (2010) Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. *American Family Physician* 81:887–92
9. Barohn R, Amato A (2013) Pattern Recognition Approach to Neuropathy and Neuronopathy. *Neurologic Clinics* 31:343–61
10. Baron R (2000) Neuropathische Schmerzen - Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie. *Der Anaesthesist* 49:373–86
11. Baron R (2006) Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 103:2720–30
12. Becker A, Becker M, Engeser P (2013) DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Chronischer Schmerz. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-036> (27.03.2020)
13. Behbehani R (2007) Clinical approach to optic neuropathies. *Clinical Ophthalmology* 1:233–46
14. Beissner F, Henke C, Unschuld P (2011) Forgotten Features of Head Zones and Their Relation to Diagnostically Relevant Acupuncture Points. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (Hindawi Publishing Corporation) 2011: 240653
15. Bémeur C, Butterworth R (2014) Nutrition in the Management of Cirrhosis and its Neurological Complications. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 4:141–50
16. Berlitz P (ed) (2011) *Klinische Neurologie*. 3rd ed. Springer, Berlin Heidelberg
17. Berlitz P, Hadisurya J (2017) Kribbeln und Schmerzen - Wie können Sie helfen? *MMW - Fortschritte der Medizin* 159:62–68

18. Bjørke Monsen AL, Ueland PM (2003) Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *American Journal of Clinical Nutrition* 78:7–21
19. Blaes F (2015) Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 7:44–45
20. Borsook D, Kussman B, George E, Becerra L, Burke D (2013) Surgically induced neuropathic pain: Understanding the perioperative process. *Annals of Surgery* 257:403–12
21. Bourque P, Chardon J, Massie R (2015) Autoimmune peripheral neuropathies. *Clinica Chimica Acta* 449:37–42
22. Brizzi K, Lyons J (2014) Peripheral Nervous System Manifestations of Infectious Diseases. *The Neurohospitalist* 4:230–40
23. Brown B, Kardon J, Sauer R, Baker T (2018) Structure of the Mitochondrial Aminolevulinic Acid Synthase, a Key Heme Biosynthetic Enzyme. *Structure* 26:580–89
24. Brown M, Beier K (2020) Vitamin B6 Deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/> (07.06.2020)
25. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012) Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Kurzfassung. Version 3: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0 (06.06.2020)
26. Burch J, Marcero J, Maschek J, Cox J, Laurie K, Medlock A, Phillips J, Dailey H (2018) Glutamine via α -ketoglutarate dehydrogenase provides succinyl-CoA for heme synthesis during erythropoiesis. *Blood* 132:987–98
27. Calderón-Ospina C, Nava-Mesa M (2020) B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 26:5–13
28. Callaghan B, Cheng H, Stables C, Smith A, Feldman E (2012) Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology* 11:521–34
29. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E (2019) The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 33:1–10
30. Chiang E, Smith D, Selhub J, Dallal G, Wang Y, Roubenoff R (2005) Inflammation causes tissue-specific depletion of vitamin B6. *Arthritis Research & Therapy* 7:R1254–62
31. Chopra K, Tiwari V (2012) Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *British Journal of Clinical Pharmacology* 73:348–62
32. Clayton P (2006) B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 29:317–26
33. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DLH, Dworkin RH, Raja SN (2017) HHS Public Access - Pain. *Nature Reviews Disease Primers* 3:1–45

34. Coluzzi F, Polati E, Freo U, Grilli M (2019) Tapentadol : an effective option for the treatment of back pain. *Journal of Pain Research* 12:1521–2
35. Comi G, Corbo M (1998) Metabolic neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 11:523–29
36. Dahlin L, Wiberg M (2017) Nerve injuries of the upper extremity and hand. *EFORT Open Reviews* 2:158–70
37. Dalto D, Matte J (2017) Pyridoxine (Vitamin B6) and the glutathione peroxidase system; a link between one-carbon metabolism and antioxidation. *Nutrients* 9:189
38. Demir N, Koc A, Üstüol L, Peker E, Abuhandan M (2013) Clinical and neurological findings of severe vitamin B 12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *Journal of Paediatrics and Child Health* 49:820–24
39. Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (ed) (2012) (ed): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
40. Dineen J, Freeman R (2015) Autonomic Neuropathy. *Seminars in Neurology* 35:458–68
41. Dreyer M (2011) Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Internist* 52:533–38
42. EFSA Panel (2015) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin. *European Food Safety Authority Journal* 13:4150
43. Eggermann K, Gess B, Häusler M, Weis J, Hahn A, Kurth I (2018) Hereditary neuropathies: Clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt International* 115:91–9
44. Egle UT, Nickel R, Schwab R, Hoffmann SO (2000) Die somatoforme Schmerzstörung. *Deutsches Ärzteblatt* 97:1469–73
45. Elmadfa I, Leitzmann C (eds) (2019) Ernährung des Menschen. 6th ed. Eugen Ulmer, Stuttgart
46. Eroğlu A, Sari E, Topuz A, Şimşek H, Pusat S (2018) Recurrent carpal tunnel syndrome: Evaluation and treatment of the possible causes. *World Journal of Clinical Cases* 6:365–72
47. Falinda D, Lamey P, Burke J, Falinda D, Lamey P, Burke J (2019) A systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin B in the management of diabetic peripheral neuropathy. PROSPERO The International Prospective Register of Systematic Reviews: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=135162 (04.10.2019)
48. Farioli A, Curti S, Bonfiglioli R, Baldasseroni A, Spatari G, Mattioli S, Violante FS (2018) Observed differences between males and females in surgically treated carpal tunnel syndrome among non-manual workers: A sensitivity analysis of findings from a large population study. *Annals of Work Exposures and Health* 62:505–15
49. Freeman R (2005) Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 365:1259–70
50. De Freitas M (2007) Infectious neuropathy. *Current Opinion in Neurology* 20:548–52
51. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR (2019) Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42:673–85

-
52. Fujikawa S, Starr A (2000) Vestibular neuropathy accompanying auditory and peripheral neuropathies. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 126:1453–56
 53. Gallacchi G, Pilger B (eds) (2005) *Schmerzkompendium - Schmerzen verstehen und behandeln*. 2nd ed. Thieme, Stuttgart
 54. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone M (2010) EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology* 17:1408–18
 55. Gazoni F, Malezan W, Santos F (2016) B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor São Paulo* 17:52–6
 56. Giometto B, Vitaliani R, Grisold W, Vedeler C, Lindeck-Pozza E, Grisold W, Vedeler C (2012) Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12:CD007625
 57. Gold MS, Gebhart G (2010) Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature Medicine* 16:1248–57
 58. Golding P (2016) Holotranscobalamin (HoloTC, Active-B12) and Herbert's model for the development of vitamin B12 deficiency: a review and alternative hypothesis. *SpringerPlus* 5:668
 59. Gröber U, Kisters K, Schmidt J (2013) Neuroenhancement with Vitamin B12-Underestimated Neurological Significance. *Nutrients* 5:5031–45
 60. Grzybowski A (2014) Low Serum Vit. B12 Level Does Not Mean Vit. B12 Deficiency - Problems Related to the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Current Eye Research* 39:425–26
 61. Hacke W (ed) (2016) *Neurologie*. 14th ed. Springer, Berlin Heidelberg
 62. Hammond N, Wang Y, Dimachkie M, Barohn R (2013) Nutritional Neuropathies. *Neurologic Clinics* 31:477–89
 63. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram M, van Doorn P (2016) The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *European Journal of Epidemiology* 31:5–20
 64. Heinrich P, Müller M, Craeve L (eds) (2014) *Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie*. 9th ed. Springer, Berlin Heidelberg
 65. Henry C, Chapman C (eds) (2002) *The Nutrition Handbook for Food Processors*. 1st ed. Woodhead Publishing Limited, Cambridge/CRC Press, Boca Raton
 66. Herrmann W, Obeid R (2008) Causes and Early Diagnosis of Vitamin B 12 Deficiency. *Deutsches Ärzteblatt International* 105:680–86
 67. Herrmann W, Obeid R (2013) Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *European Journal of Clinical Investigation* 43:231–37
 68. Heuß D et al. (2019) Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: www.dgn.org/leitlinien (16.07.2019)
 69. Hughes R (2002) Regular review - Peripheral neuropathy. *British Medical Journal* 324:466–69

-
70. Karlson P, Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W (eds) (2005) Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. 15 th ed. Thieme, Stuttgart
 71. Kaur S, Pandhi P, Dutta P (2011) Painful diabetic neuropathy: An update. *Annals of Neurosciences* 18:168–75
 72. Kerns J, Arundel C, Chawla L (2015) Thiamin Deficiency in People with Obesity. *Advances in Nutrition* 6:147–53
 73. Klein Geltink RI, Pearce EL (2019) The importance of methionine metabolism. *ELife* 8:e47221
 74. Kozyraki R, Cases O (2013) Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie* 95:1002–7
 75. Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P (eds) (2004) Schmerzpsychotherapie - Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung. 6th ed. Springer Berlin Heidelberg
 76. van de Lagemaat EE, de Groot L, van den Heuvel E (2019) Vitamin B 12 in relation to oxidative stress: A systematic review. *Nutrients* 11:1–16
 77. Lamers Y, Williamson J, Ralat M, Quinlivan E, Gilbert L, Keeling C, Stevens R, Newgard C, Ueland P, Meyer K, Fredriksen A, Stacpoole P, Gregory J (2009) Moderate Dietary Vitamin B-6 Restriction Raises Plasma Glycine and Cystathionine Concentrations While Minimally Affecting the Rates of Glycine Turnover and Glycine Cleavage in Healthy Men and Women. *The Journal of Nutrition* 139:452–60
 78. Langan R, Goodbred A (2017) Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *American Family Physician* 96:384–89
 79. Leishear K, Boudreau R, Studenski S, Ferrucci L, Rosano C, de Rekeneire N, Houston D, Kritchevsky S, Schwartz A, Vinik A, Hogervorst E, Yaffe K, Harris T, Newman A, Strotmeyer E (2012) The Relationship of Vitamin B12 and Sensory and Motor Peripheral Nerve Function in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 60:1057–1063
 80. Leishear K, Ferrucci L, Lauretani F, Boudreau RM, Studenski SA, Rosano C, Abbate R, Gori AM, Corsi AM, Iorio A Di, Guralnik JM, Bandinelli S, Newman AB, Strotmeyer ES (2012) Vitamin B12 and Homocysteine Levels and 6-Year Change in Peripheral Nerve Function and Neurological Signs. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 67A:537–43
 81. Löscher W, Iglseider B (2017) Polyneuropathie im Alter. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie* 50:347–61
 82. Lowther J, Yard B, Johnson K, Carter L, Bhat V, Raman M, Clarke D, Ramakers B, McMahon S, Naismith J, Campopiano D (2010) Inhibition of the PLP-dependent enzyme serine palmitoyltransferase by cycloserine: evidence for a novel decarboxylative mechanism of inactivation. *Molecular BioSystems* 6:1682–93
 83. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C (2006) Painful Peripheral Neuropathies. *Current Neuropharmacology* 4:175–81
 84. Marshall W, Lapsley M, Day A, Ayling R (eds) (2014) *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*. 3rd ed. Churchill Livingstone, London

85. Martel J, Franklin D (2020) Vitamin B1 (Thiamine). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482360/> (21.05.2020)
86. Martin F, Giménez EC, Konings E (2016) New Methods for the Analysis of Water-Soluble Vitamins in Infant Formula and Adult/Pediatric Nutritionals. *Journal of AOAC International* 99:19–25
87. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013) *Duale Reihe Neurologie*. 7th ed. Thieme, Stuttgart
88. Mathews F, Gordon M, Chen Z, Rajashankar K, Ealick S, Alpers D, Sukumar N (2007) Crystal structure of human intrinsic factor: Cobalamin complex at 2.6-Å resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104:17311–16
89. McCarberg B, Peppin J (2019) Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Medicine* 20:2421–37
90. Miller J (2018) Proton Pump Inhibitors, H₂-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in Nutrition* 9:511S–518S
91. Misra U, Kalita J, Nair P (2008) Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Annals of Indian Academy of Neurology* 11:89–97
92. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, Perruolo E, Parati G (2016) Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 11:e0147601
93. Mumtaz S, Jensen MB (2014) Facial neuropathy with imaging enhancement of the facial nerve: A case report. *Future Neurology* 9:571–76
94. Nickel F, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C (2012) Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology* 22:81–91
95. Nukada H, Van Rij A, Packer S, McMorran P (1996) Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease. *Brain* 119:1449–60
96. O’Leary F, Samman S (2010) Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients* 2:299–316
97. Obeid R, Fedosov S, Nexø E (2015) Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research* 59:1364–72
98. Obeid R, Herrmann W (2006) Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Letters* 580:2994–3005
99. Okumus M, Ceceli E, Tuncay F, Kocaoglu S, Palulu N, Yorgancioglu ZR (2010) The relationship between serum trace elements, vitamin B12, folic acid and clinical parameters in patients with myofascial pain syndrome. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 23:187–91
100. Ossipov M, Morimura K, Porreca F (2014) Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8:143–51
101. Padua L, Aprile I, Caliandro P, Carboni T, Meloni A, Massi S, Mazza O, Mondelli M, Morini A, Murasecco D, Romano M, Tonali P (2001) Symptoms and neurophysiological picture of carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Clinical Neurophysiology* 112:1946–51

-
102. Parra M, Stahl S, Hellmann H (2018) Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells* 7:84
 103. Paul C, Brady D (2017) Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements with Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integrative Medicine* 16:42–49
 104. Pioch E (2005) *Schmerzdokumentation in der Praxis - Klassifikation, Stadieneinteilung, Schmerzfragebögen*. 1st ed. Springer, Berlin Heidelberg
 105. Pirker W, Katzenschlager R (2017) Gait disorders in adults and the elderly: A clinical guide. *Wiener Klinische Wochenschrift* 129:81–95
 106. Pourhassan M, Biesalski H, Angersbach B, Lueg G, Klimek C, Wirth R (2018) Prevalence of thiamine deficiency in older hospitalized patients. *Clinical Interventions in Aging* 13:2247–50
 107. Quadros E, Sequeira J (2013) Cellular uptake of cobalamin: Transcobalamin and the TCblR/CD320 receptor. *Biochimie* 95:1008–18
 108. Rison R, Beydoun S (2016) Paraproteinemic neuropathy: a practical review. *BMC Neurology* 16:13
 109. Schlereth T et al. (2019) Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: www.dgn.org/leitlinien (10.07.2019)
 110. Schreiber A, Nones C, Reis R, Chichorro J, Cunha J (2015) Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes* 6:432–44
 111. Serefhanoglu S, Aydogdu I, Kekilli E, Ilhan A, Kuku I (2008) Measuring holotranscobalamin II, an early indicator of negative vitamin B12 balance, by radioimmunoassay in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Annals of Hematology* 87:391–95
 112. Sharmin S, Kypri K, Khanam M, Wadolowski M, Raimondo B, Mattick RP (2017) Parental Supply of Alcohol in Childhood and Risky Drinking in Adolescence: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14:287
 113. Shible AA, Gergen D, Reynolds PM (2019) Dry Beriberi Due to Thiamine Deficiency Associated with Peripheral Neuropathy and Wernicke's Encephalopathy Mimicking Guillain- Barré syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Case Reports* 20:330–34
 114. Shuvalov O, Petukhov A, Daks A, Fedorova O, Barlev N (2017) One-carbon metabolism and nucleotide biosynthesis as attractive targets for anticancer therapy. *Oncotarget* 8:23955–77
 115. Singh R, Kishore L, Kaur N (2014) Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacological Research* 80:21–35
 116. Sitzer M, Steinmetz H (eds) (2018) *Neurologie Hoch2*. 1st ed. Urban & Fischer/Elsevier, München Jena/Amsterdam
 117. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B (2018) Polyneuropathies: Etiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Deutsches Ärzteblatt International* 115:83–90

-
118. Sonne J, Lopez-Ojeda W (2019) Neuroanatomy, Cranial Nerve. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470353> (26.03.2020)
 119. Spinneker A, Sola R, Lemmen J, Castillo M, Pietrzik K, González-Gross M (2007) Vitamin B6 status, deficiency and its consequences - an overview. *Nutrición Hospitalaria* 22:7–24
 120. Stahl A, Heseker H (2008) Vitamin B 1 (Thiamin) - Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. *Ernährungs Umschau* 7:420–26
 121. Steeds CE (2016) The anatomy and physiology of pain. *Surgery* 34:55–59
 122. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, Ates C, Cheng H, Corbett M, Eldridge S, Emberson J, Hernán M, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira D, Jüni P, Kirkham J, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves B, Shepperd S, Shrier I, Stewart L, Tilling K, White I, Whiting P, Higgins J (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal* 366:14898
 123. Stracke H, Lindemann A, Federlin K (1996) A Benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 104:311–16
 124. Taghizadeh H, Benrath J (2019) Pocket Guide Schmerztherapie. 1st ed. Springer, Berlin Heidelberg
 125. Takahashi-Iñiguez T, García-Hernandez E, Arreguín-Espinosa R, Flores M (2012) Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)* 13:423–37
 126. Tong Y (2014) Seizures caused by pyridoxine (vitamin B6) deficiency in adults: A case report and literature review. *Intractable & Rare Diseases Research* 3:52–56
 127. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J (2008) Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630–35
 128. Tufan AE, Bilici R, Usta G, Erdoğan A (2012) Mood disorder with mixed, psychotic features due to vitamin b12 deficiency in an adolescent: case report. *Child and Adolescent Psychiatry & Mental Health* 6:25
 129. Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst K, Mangelsdorf I, McArdle H, Naska A, Nowicka G, Pentieva K, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Tomé D, Van Loveren H, Vinceti M, Willatts P, Lamberg-Allardt C, Przyrembel H, Tetens I, Rakic J, Ioannidou S, de Sesmaisons-Lecarré A, Forss A, Neuhäuser-Berthold M (2016) Dietary reference values for thiamin. *EFSA Journal* 14:4653
 130. Ueland P, Ulvik A, Rios-Avila L, Midttun Ø, Gregory J (2015) Direct and Functional Biomarkers of Vitamin B6 Status. *Annual Review of Nutrition* 35:33–70
 131. Vallat J, Weis J, Gray F, Keohane K (eds) (2014) Peripheral Nerve Disorders: Pathology and Genetics. 1st ed. John Wiley & Sons, Hoboken
 132. Vasilaki A, McMillan D, Kinsella J, Duncan A, O'Reilly D, Talwar D (2008) Relation between pyridoxal and pyridoxal phosphate concentrations in plasma, red cells, and white cells in patients with critical illness. *American Journal of Clinical Nutrition* 88:140–46

133. Waldman S (ed) (2007) Pain Management Volume 1. 1st ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia/Amsterdam
134. Walker M, Zunt J (2005) Neuroparasitic Infections: Cestodes, Trematodes, and Protozoans. *Seminars in Neurology* 25:262–77
135. Wang D, Zhai JX, Liu DW (2017) Serum folate, vitamin B12 levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 443:72–79
136. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P (2019) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (07.06.2020)
137. Whitfield K, Bourassa M, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown K, Cox L, Fattal-Valevski A, Fischer P, Frank E, Hiffler L, Hlaing L, Jefferds M, Kapner H, Kounnavong S, Mousavi M, Roth D, Tsaloglou M, Wieringa F, Combs G (2018) Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1430:3–43
138. WHO (1999) Thiamine Deficiency and Its Prevention and Control in Major Emergencies: https://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_99.13/en/ (07.06.2020)
139. Wilkie D (2001) Nociceptive and Neuropathic Pain in Patients with Lung Cancer: A Comparison of Pain Quality Descriptors. *Journal of Pain and Symptom Management* 22:899–910
140. Winkler G, Pál B, Nagybéányi E, Öry I, Porochnavec M, Kempler P (1999) Effectiveness of Different Benfotiamine Dosage Regimens in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Arzneimittelforschung/Drug Research* 49:220–24
141. Wipperman J, Goerl K (2016) Diagnosis and management of carpal tunnel syndrome. *American Family Physician* 94:993–99
142. Woo K, Kwok T, Celermajer D (2014) Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients* 6:3259–73
143. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L (2019) Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta- analysis. *Journal of Diabetes* 11:729–43

11 Studienregistrierung

Obeid R, Stein J (2020) The association between B-vitamins (B1, B6, and B12) and pain and peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO The International Prospective Register of Systematic Reviews: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=144917 (21.06.2020)

12 Publikation

Stein J, Geisel J, Obeid R. The association between B-vitamins and neuropathy; a systematic review and meta-analysis (05.2020, under review)

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid für die Überlassung des Themas, die erstklassige Betreuung sowie für die sehr gute Arbeitsatmosphäre, ständige Hilfsbereitschaft und konstruktive Kritik.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Geisel danke ich für die Möglichkeit, in der von ihm geführten Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin arbeiten zu dürfen.

Herrn Christian Körber danke ich für die Einführung in die statistischen Grundlagen der Metaanalyse.

Für ihre tiefe Freundschaft und Unterstützung im Studium und weit darüber hinaus danke ich ganz besonders Friedemann, Caroline und Deborah.

Aus tiefstem Herzen bedanke ich mich bei meinen beiden Eltern und meinen Geschwistern Anne, Frauke, Florian und Lukas für ihre Liebe und den starken Rückhalt. Diese Arbeit widme ich meiner Oma Elisabeth.

14 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.